

**UNIVERSIDAD DE MÁLAGA**

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina y Dermatología

**TESIS DOCTORAL**



**RESISTENCIA A LA INSULINA Y PERFIL DE  
ADIPOQUINAS EN UNA POBLACIÓN DE  
NIÑOS CON ARTRITIS IDIOPÁTICA  
JUVENIL**

Tesis doctoral presentada por Esmeralda Núñez Cuadros, licenciada en  
Medicina y Cirugía, por la que opta a grado de Doctor en Medicina

Málaga, 2016

UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

AUTOR: Esmeralda Núñez Cuadros

 <http://orcid.org/0000-0003-1938-1678>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y DERMATOLOGÍA

Don ANTONIO FERNÁNDEZ NEBRO, Doctor en Medicina y Cirugía,

**CERTIFICA** que D<sup>a</sup> Esmeralda Núñez Cuadros, ha obtenido y estudiado bajo mi **dirección el material necesario para la realización de su tesis doctoral titulada:** “Resistencia a la insulina y perfil de adipocinas en una población de niños con artritis idiopática juvenil”.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes expide el presente en Málaga, a 16 de noviembre de 2015.

Fdo: Dr. Antonio Fernández Nebro



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA Y PEDIATRÍA

Don JUAN PEDRO LÓPEZ SIGUERO, Doctor en Medicina y Cirugía,

**CERTIFICA que D<sup>a</sup> Esmeralda Núñez Cuadros, ha obtenido y estudiado bajo mi dirección el material necesario para la realización de su tesis doctoral titulada:**  
“Resistencia a la insulina y perfil de adipoquinas en una población de niños con artritis idiopática juvenil”.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes expide el presente en  
Málaga, a 16 de noviembre de 2015.

Fdo: Dr. Juan Pedro López Sigüero



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

Este trabajo de investigación recibió el apoyo de una Beca “moving4 niños con artritis” para jóvenes investigadores, concedida por la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica (SERPE) durante su 10º Congreso celebrado en Granada durante los días 14-16 noviembre 2013.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



*Dedicado a los niños y sus familias,  
ellos merecen todos nuestros esfuerzos.*

*A mi familia, motor de este proyecto*



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# INDICE

<b>I. RESUMEN.....</b>	<b>23</b>
<b>II. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>27</b>
<b>1. ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL .....</b>	<b>27</b>
1.1. DEFINICIÓN .....	27
1.2. CLASIFICACIÓN. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS.....	27
1.3. EPIDEMIOLOGÍA.....	29
1.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS .....	30
1.4.1. ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL FORMAS OLIGOARTICULAR Y POLARTICULAR .....	30
1.4.2. ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL DE INICIO SISTÉMICO.....	30
1.5. ETIOPATOGENIA .....	31
1.6. TRATAMIENTO .....	34
1.6.1. OPCIONES TERAPÉUTICAS.....	34
1.6.2. ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS .....	36
1.6.3. INDICES DE ACTIVIDAD Y DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO .....	37
1.7. COMPLICACIONES. PRONÓSTICO .....	39
<b>2. RIESGO CARDIOVASCULAR EN PEDIATRÍA.....</b>	<b>41</b>
2.1. SÍNDROME METABÓLICO EN PEDIATRÍA.....	41
2.1.1. DEFINICIÓN.....	41
2.1.2. PREVALENCIA.....	42
2.1.3. FISIOPATOLOGÍA.....	43
2.1.4. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.....	44
2.1.5. CONSECUENCIAS EN LA VIDA ADULTA.....	48
2.2. SÍNDROME METABÓLICO EN ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL.....	49
2.2.1. INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO .....	49
2.2.2. INFLAMACIÓN Y RIESGO CARDIOVASCULAR.....	53
2.2.3. EFECTO DEL TRATAMIENTO Y EL ESTILO DE VIDA .....	64
<b>3. RESISTENCIA A LA INSULINA EN PEDIATRÍA.....</b>	<b>67</b>
3.1. DEFINICIÓN Y FACTORES IMPLICADOS.....	67
3.2. MÉTODOS PARA MEDIR LA RESISTENCIA A LA INSULINA.....	69
3.3. PREVALENCIA .....	73
3.4. RESISTENCIA A LA INSULINA, SÍNDROME METABÓLICO Y ATEROSCLEROSIS.....	74

3.5. RESISTENCIA A LA INSULINA Y ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL.....	77
<b>III. JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>81</b>
<b>IV. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>85</b>
<b>1. HIPÓTESIS .....</b>	<b>85</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>85</b>
2.1. OBJETIVO PRINCIPAL .....	85
2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS .....	85
<b>V. PACIENTES Y MÉTODOS .....</b>	<b>89</b>
<b>1. DISEÑO .....</b>	<b>89</b>
<b>2. PACIENTES.....</b>	<b>89</b>
<b>3. LUGAR DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO.....</b>	<b>89</b>
<b>4. PROTOCOLO DE ESTUDIO .....</b>	<b>90</b>
<b>5. VARIABLES DE ESTUDIO.....</b>	<b>90</b>
5.1. VARIABLE DE DESENLACE PRIMARIA .....	90
5.2. VARIABLES DE DESENLACE SECUNDARIAS .....	90
5.3. RESTO DE VARIABLES .....	91
5.3.1. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS Y ANTROPOMÉTRICOS .....	91
5.3.2. DATOS CLÍNICOS SOBRE LA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL .....	93
5.3.3. VARIABLES DE LABORATORIO .....	93
<b>6. DEFINICIONES OPERATIVAS .....</b>	<b>95</b>
<b>7. MÉTODO ESTADÍSTICO .....</b>	<b>99</b>
7.1. TAMAÑO MUESTRAL .....	99
7.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	99
<b>8. ASPECTOS ÉTICOS Y DE CONFIDENCIALIDAD .....</b>	<b>100</b>
<b>VI. RESULTADOS.....</b>	<b>105</b>
<b>1. CARACTERÍSTICAS GENERALES .....</b>	<b>105</b>
<b>2. CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS CON EL RIESGO CARDIOVASCULAR .....</b>	<b>109</b>
2.1. MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS .....	109
2.2. PERFIL LIPÍDICO.....	111
2.3. PRESIÓN ARTERIAL.....	112

2.4. METABOLISMO HIDROCARBONADO .....	113
2.5. SINDROME METABÓLICO .....	114
2.6. ACTIVIDAD FÍSICA Y DIETA MEDITERRÁNEA .....	114
2.7. ADIPOQUINAS Y CITOQUINAS PROINFLAMATORIAS .....	115
<b>3. COMPARACIÓN DE LAS PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS METABÓLICAS EN DIFERENTES SUBGRUPOS .....</b>	<b>116</b>
3.1. ANÁLISIS COMPARATIVO SEGÚN EL SUBTIPO DE AIJ .....	116
3.2. ANÁLISIS COMPARATIVO SEGÚN SEXO .....	123
3.3. ANÁLISIS COMPARATIVO SEGÚN DESARROLLO PUBERAL .....	125
3.4. ANÁLISIS COMPARATIVO EN FUNCIÓN DE LA PRESENCIA DE OBESIDAD .....	128
3.5. ANÁLISIS COMPARATIVO SEGÚN EL TRATAMIENTO RECIBIDO .....	131
3.5.1. TRATAMIENTO CON FAMES .....	131
3.5.2. TRATAMIENTO CON FAMEB .....	133
1.2.6. ANÁLISIS COMPARATIVO SEGÚN EL NIVEL DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD .....	135
<b>4. RELACIÓN ENTRE INFLAMACIÓN, CITOQUINAS Y CARACTERÍSTICAS METABÓLICAS DE LOS PACIENTES CON AIJ .....</b>	<b>139</b>
4.1. RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES CLÍNICAS Y LOS INDICES DE RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD A LA INSULINA .....	139
4.2. RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES METABÓLICAS Y LOS INDICES DE RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD A LA INSULINA .....	140
4.3. RELACIÓN ENTRE VARIABLES CLÍNICAS Y ADIPOQUINAS .....	144
4.4. RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES METABÓLICAS Y LAS ADIPOQUINAS .....	145
4.5. RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES CLÍNICAS Y LAS CITOQUINAS PROINFLAMATORIAS .....	147
4.6. RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES METABÓLICAS Y CITOQUINAS PROINFLAMATORIAS .....	148
<b>5. ANÁLISIS MULTIVARIANTE .....</b>	<b>149</b>
<b>VII. DISCUSIÓN .....</b>	<b>155</b>
<b>VIII. CONCLUSIONES .....</b>	<b>177</b>
<b>IX. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>181</b>
<b>X. ABREVIATURAS .....</b>	<b>223</b>

<i>XI. AGRADECIMIENTOS</i> .....	229
<i>XII. ANEXOS</i> .....	233



# INDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1</b>	Clasificación de la artritis idiopática juvenil (Edmonton 2001)	28
<b>Tabla 2</b>	Diferencias patogénicas entre la AIJ sistémica y las formas oligo/poliarticulares	31
<b>Tabla 3</b>	FAME biológicos empleados en AIJ.	35
<b>Tabla 4</b>	Criterios de síndrome metabólico definidos para edad pediátrica	42
<b>Tabla 5</b>	Alteraciones asociadas a la resistencia insulínica	68
<b>Tabla 6</b>	Puntos de corte para lípidos (mg/dl) en niños y adolescentes (2-18 años)	97
<b>Tabla 7</b>	Características demográficas de los de pacientes	106
<b>Tabla 8</b>	Clasificación de los pacientes según las categorías de AIJ (ILAR)	106
<b>Tabla 9</b>	Características clínicas generales de la enfermedad	107
<b>Tabla 10</b>	Parámetros relacionados con la actividad de la enfermedad	107
<b>Tabla 11</b>	Características del tratamiento con FAME	109
<b>Tabla 12</b>	Dosis y duración del tratamiento con corticoides sistémicos	109
<b>Tabla 13</b>	Características antropométricas de la cohorte de pacientes con AIJ	110
<b>Tabla 14</b>	Parámetros del metabolismo lipídico de pacientes con AIJ	111
<b>Tabla 15</b>	Cifras medias de presión arterial de los pacientes con AIJ	112
<b>Tabla 16</b>	Parámetros del metabolismo hidrocarbonado de pacientes con AIJ	113
<b>Tabla 17</b>	Resultados de la encuesta de dieta mediterránea y actividad física	114
<b>Tabla 18</b>	Perfil de adipoquinas y citoquinas proinflamatorias en pacientes con AIJ	115
<b>Tabla 19</b>	Categorías de AIJ agrupadas para realizar el análisis comparativo	116
<b>Tabla 20</b>	Tratamiento previo y actual con FAME según subtipo de AIJ	117
<b>Tabla 21</b>	Características antropométricas de los pacientes con AIJ según subtipo	119
<b>Tabla 22</b>	Parámetros del metabolismo lipídico de pacientes con AIJ según subtipos	120
<b>Tabla 23</b>	Resultados de la encuesta de dieta mediterránea y actividad física en pacientes con AIJ según subtipos	121
<b>Tabla 24</b>	Parámetros del metabolismo hidrocarbonado en pacientes con AIJ según subtipos	122
<b>Tabla 25</b>	Adipoquinas y citoquinas proinflamatorias en pacientes con AIJ según subtipos	122
<b>Tabla 26</b>	Diferencias antropométricas según sexo	123
<b>Tabla 27</b>	Diferencias en parámetros de TA y metabolismo lipídico según sexo	124
<b>Tabla 28</b>	Diferencias en parámetros del metabolismo hidrocarbonado según sexo	124
<b>Tabla 29</b>	Diferencias en niveles de adipoquinas y citoquinas proinflamatorias según sexo	125



<b>Tabla 30</b>	Diferencias antropométricas según el desarrollo puberal	126
<b>Tabla 31</b>	Diferencias en parámetros de TA y metabolismo lipídico según el desarrollo puberal	126
<b>Tabla 32</b>	Diferencias en parámetros del metabolismo hidrocarbonado según el desarrollo puberal	127
<b>Tabla 33</b>	Diferencias en niveles de adipoquinas y citoquinas proinflamatorias según el desarrollo puberal	128
<b>Tabla 34</b>	Diferencias antropométricas en función de la presencia de obesidad/sobrepeso	128
<b>Tabla 35</b>	Diferencias en parámetros de TA y metabolismo lipídico en función de la presencia de obesidad	129
<b>Tabla 36</b>	Diferencias en parámetros del metabolismo hidrocarbonado en función de la presencia de obesidad	130
<b>Tabla 37</b>	Diferencias en niveles de adipoquinas y citoquinas proinflamatorias en función de la presencia de obesidad	131
<b>Tabla 38</b>	Diferencias antropométricas en función de si recibían tratamiento con FAMEs	131
<b>Tabla 39</b>	Diferencias en parámetros de TA y metabolismo lipídico en función de en función de si recibían tratamiento con FAMEs	132
<b>Tabla 40</b>	Diferencias en parámetros del metabolismo hidrocarbonado en función de si reciben tratamiento con FAMEs	132
<b>Tabla 41</b>	Diferencias en niveles de adipoquinas y citoquinas proinflamatorias en función del tratamiento con FAMEs	133
<b>Tabla 42</b>	Diferencias antropométricas en función de si recibían tratamiento con FAMEb	133
<b>Tabla 43</b>	Diferencias en parámetros de TA y metabolismo lipídico en función de en función de si recibían tratamiento con FAMEb	134
<b>Tabla 44</b>	Diferencias en parámetros del metabolismo hidrocarbonado en función de si reciben tratamiento con FAMEb	134
<b>Tabla 45</b>	Diferencias en niveles de adipoquinas y citoquinas proinflamatorias en función del tratamiento con FAMEb	135
<b>Tabla 46</b>	Diferencias antropométricas en función del nivel de actividad de la enfermedad	135
<b>Tabla 47</b>	Diferencias en parámetros de TA y metabolismo lipídico en función de en función de la actividad de la enfermedad	136



<b>Tabla 48</b>	Diferencias en parámetros del metabolismo hidrocarbonado según grado de actividad de la enfermedad	136
<b>Tabla 49</b>	Diferencias en niveles de adipoquinas y citoquinas proinflamatorias en función de la actividad de la enfermedad	137
<b>Tabla 50</b>	Análisis bivalente en pacientes con AIJ. Correlación de variables generales y de actividad de la enfermedad con índices de resistencia a la insulina	139
<b>Tabla 51</b>	Análisis bivalente en pacientes con AIJ. Correlación de variables relacionadas con el tratamiento sistémico con índices de resistencia a la insulina	140
<b>Tabla 52</b>	Análisis bivalente en pacientes con AIJ. Correlación de variables antropométricas con los índices de resistencia a la insulina	141
<b>Tabla 53</b>	Análisis bivalente en pacientes con AIJ. Correlación de variables de TA y lipídicas con los índices de resistencia a la insulina.	141
<b>Tabla 54</b>	Análisis bivalente en pacientes con AIJ. Correlación de adipoquinas y citoquinas inflamatorias con índices de resistencia a la insulina	142
<b>Tabla 55</b>	Análisis bivalente en pacientes con AIJ. Correlación del tiempo actividades sedentarias y encuesta de dieta mediterránea con índices de resistencia a la insulina	142
<b>Tabla 56</b>	Análisis bivalente en pacientes con AIJ. Correlación de variables generales y de actividad de la enfermedad con adipoquinas	144
<b>Tabla 57</b>	Análisis bivalente en pacientes con AIJ. Correlación de variables relacionadas con el tratamiento antirreumático con adipoquinas	145
<b>Tabla 58</b>	Análisis bivalente en pacientes con AIJ. Correlación de variables antropométricas con adipoquinas	145
<b>Tabla 59</b>	Análisis bivalente en pacientes con AIJ. Correlación de variables de TA y lipídicas con adipoquinas	146
<b>Tabla 60</b>	Análisis bivalente en pacientes con AIJ. Correlación de citoquinas inflamatorias con adipoquinas	146
<b>Tabla 61</b>	Análisis bivalente en pacientes con AIJ. Correlación del tiempo actividades sedentarias y encuesta dietética con adipoquinas	147
<b>Tabla 62</b>	Análisis bivalente en pacientes con AIJ. Correlación de variables generales y de actividad de la enfermedad con citoquinas proinflamatorias	147
<b>Tabla 63</b>	Análisis bivalente en pacientes con AIJ. Correlación de variables generales y de actividad de la enfermedad con citoquinas proinflamatorias	148

<b>Tabla 64</b>	Análisis bivariante en pacientes con AIJ. Correlación de variables antropométricas con citoquinas proinflamatorias	148
<b>Tabla 65</b>	Análisis bivariante en pacientes con AIJ. Correlación de variables de TA y lipídicas con citoquinas proinflamatorias	149
<b>Tabla 66</b>	Análisis Multivariante	151

# INDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Fisiopatología de la AIJ sistémica. Efectos de la IL-1 y IL-6 sobre los órganos diana	33
<b>Figura 2</b>	Algoritmo terapéutico según la categoría de AIJ	37
<b>Figura 3</b>	Mecanismos y factores determinantes del síndrome metabólico	44
<b>Figura 4</b>	Efectos metabólicos de las adipocinas	54
<b>Figura 5</b>	Relación entre la expansión del tejido adiposo y el incremento del estado proinflamatorio	55
<b>Figura 6</b>	Papel de la IL-1 en la reducción de la sensibilidad a la insulina a través del adipocito	58
<b>Figura 7</b>	Fisiopatología de la leptina	60
<b>Figura 8</b>	Acciones metabólicas de la adiponectina sobre el metabolismo de los hidratos de carbono (A) y sobre el metabolismo lipídico (B)	62
<b>Figura 9</b>	Posible influencia del ejercicio físico en los mecanismos inmunológicos implicados en la AIJ.	66
<b>Figura 10</b>	Papel del tejido adiposo en el desarrollo de resistencia a la insulina y ésta de aterogénesis	75
<b>Figura 11</b>	Flujo de inclusión y exclusión de pacientes	105
<b>Figura 12</b>	Tratamiento con FAME	108
<b>Figura 13</b>	Prevalencia de obesidad entre los pacientes con AIJ según las definiciones OMS vs IOTF	111
<b>Figura 14</b>	Prevalencia de dislipemia y tipos más frecuentes entre los pacientes con AIJ	112
<b>Figura 15</b>	Porcentaje de pacientes con criterios de HTA	113
<b>Figura 16</b>	Prevalencia de síndrome metabólico en función de las definiciones empleadas	114
<b>Figura 17</b>	Dosis media de corticoides sistémicos (mg/kg/día) recibida desde el debut según subtipo de AIJ.	118
<b>Figura 18</b>	Tiempo de exposición a corticoides sistémicos según subtipo de AIJ.	118
<b>Figura 19</b>	Prevalencia de obesidad y sobrepeso (IOTF) según subtipo de AIJ	119
<b>Figura 20</b>	Prevalencia de HTA según subtipo de AIJ	120
<b>Figura 21</b>	Pacientes con alteraciones del metabolismo lipídico según subtipo de AIJ	121
<b>Figura 22</b>	Diferencias en la cifra de insulina basal entre varones y mujeres	125
<b>Figura 23</b>	Diferencias en el índice HOMA-RI según desarrollo puberal	127

<b>Figura 24</b>	Diferencias en los niveles de 25-OH-vitamina D en pacientes obesos vs no obesos	129
<b>Figura 25</b>	Diferencias en el índice HOMA-RI en obesos vs no obesos	130
<b>Figura 26</b>	Diferencias en los niveles de adiponectina en pacientes activos vs no activos	137
<b>Figura 27</b>	Diferencias en los niveles de leptina en pacientes activos vs no activos	138
<b>Figura 28</b>	Diferencias en los niveles de resistina en pacientes activos vs no activos	138
<b>Figura 29</b>	Regresión lineal entre diferentes parámetros metabólicos y el índice HOMA-RI	143

# RESUMEN



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## **I. RESUMEN**

**Justificación:** El papel de la inflamación en el desarrollo de síndrome metabólico (SM), y concretamente de la resistencia a la insulina (RI), ha sido ampliamente demostrado en otras enfermedades autoinmunes, principalmente en adultos. Determinadas formas de artritis idiopática juvenil (AIJ) suponen un estado de inflamación sistémica que podría condicionar el desarrollo de este factor de riesgo cardiovascular. Resultaría interesante dilucidar los mecanismos implicados en su desarrollo, para poder establecer medidas preventivas que eviten complicaciones futuras.

**Objetivos:** Conocer la prevalencia de la RI en nuestros pacientes con AIJ y su relación con factores como la adiposidad central, las citoquinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$  e IL-6), las adipoquinas (leptina, resistina y adiponectina), la actividad clínica de la enfermedad y el tratamiento que reciben.

**Material y Métodos:** Estudio observacional de corte transversal en una cohorte de pacientes con AIJ. Criterios de inclusión: niños  $\geq 4$  y  $\leq 16$  años con diagnóstico de AIJ según criterios ILAR, activos o en remisión, independientemente del tratamiento que reciban. Criterios de exclusión: formas monoarticulares. Variable principal: resistencia a la insulina (RI) medida por HOMA-RI; variables secundarias: RI medida por HOMA- $\beta$ , sensibilidad a insulina medida por QUICKI y McAuley, adipoquinas (leptina, adiponectina y resistina) y citoquinas proinflamatorias (IL-6 y TNF- $\alpha$ ). El protocolo de estudio también incluyó medidas antropométricas, valoración clínica de la enfermedad, encuesta sobre actividad física y dieta mediterránea, así como factores de riesgo cardiovascular clásicos. Análisis estadístico: Descriptivo, comparaciones de medias entre 2 grupos ( $\chi^2$ , T-student o test de Mann Whitney) o más (ANOVA de un factor) y asociación entre variables cualitativas mediante tablas de contingencia (“ji-cuadrado” o test exacto de Fisher). Para estimar la correlación entre variables cuantitativas, se usó el test de correlación de Pearson (variables normales) y la correlación de Spearman para las no normales. Finalmente, tras identificar las posibles variables implicadas en el objetivo del estudio, éstas se incluyeron en un modelo de regresión lineal multivariante con estrategia *stepwise forward*.

**Resultados:** Se incluyeron 80 pacientes, 70% mujeres. El tiempo medio de evolución de la AIJ fue de 6,5 ( $\pm 3,7$ ) años; el 47,5% eran AIJ oligoarticular persistente. El 26,3% presentaban actividad de la enfermedad, el 50% se encontraban en remisión o inactividad con tratamiento y el resto en la misma situación pero sin tratamiento. El 6,3% cumplían criterios de SM, el 7,5% de obesidad, el 23,7% de dislipemia y el 16,5% de HTA. La única diferencia entre los subtipos de AIJ fue el tipo de tratamiento empleado, siendo la AIJs la que recibió más y durante más tiempo corticoides sistémicos, la AIJ oligoarticular persistente metotrexato y la AIJ oligoarticular extendida/poliarticular fármacos biológicos. La prevalencia de RI medida mediante índice

HOMA-RI fue del 20%. Las variables predictoras de RI en el análisis multivariante fueron el tiempo de actividad clínica de la enfermedad, los triglicéridos, la leptina y la hemoglobina glicosilada.

**Conclusiones:** Nuestros datos sugieren que los pacientes con AIJ presentan una prevalencia de RI del 20%, similar a la de la población pediátrica general de nuestro país, tras ajustar por edad, sexo y estadio puberal. La frecuencia de la RI no parece estar influida por el grado de actividad clínica o analítica, el subtipo de AIJ ni el tratamiento, aunque esto podría deberse al escaso número de pacientes con enfermedad activa de nuestra muestra. El único factor que influyó directamente en el grado de RI fue el tiempo total que los pacientes pasaron con actividad clínica.



# INTRODUCCIÓN



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## **II. INTRODUCCIÓN**

### **1. ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL**

#### **1.1. DEFINICIÓN**

La Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) es la enfermedad reumática crónica más frecuente en la infancia, pudiendo constituir una causa importante de discapacidad a corto y largo plazo (1).

La AIJ, previamente conocida como Artritis Crónica Juvenil en Europa (2) y Artritis Reumatoide Juvenil en Norteamérica (3), incluye a todas aquellas artritis que se inician antes de los 16 años de edad, de causa desconocida y de duración mínima de seis semanas (4). Es, por tanto, un diagnóstico clínico y de exclusión, que nos obliga a realizar el diagnóstico diferencial con infecciones, procesos tumorales u ortopédicos y enfermedades del tejido conectivo. De esta forma, no existe ninguna prueba de imagen o laboratorio que pueda confirmar su diagnóstico.

Por todo lo expuesto, es importante tener en cuenta, que el término AIJ engloba a las formas más frecuentes de artritis inflamatoria crónica en la infancia de causa desconocida, sin que esto implique que se trate de una única enfermedad. De hecho, debe considerarse una entidad heterogénea, con distintas formas de presentación clínica (5), predisposición genética (6) y evolución.

#### **1.2. CLASIFICACIÓN. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS**

En los años 70, de forma más o menos simultánea, el *American College of Rheumatology* (ACR) (7) y la *European League Against Rheumatism* (EULAR) (2) publicaron diferentes criterios de clasificación de la AIJ. Dichos criterios diferían en algunos aspectos, lo que resultó ser una causa de confusión, dificultando la investigación sobre esta patología. Así, el comité permanente de la *International League of Associations for Rheumatology* (ILAR) en el año 1993, propuso una nueva clasificación, revisada con posterioridad en dos ocasiones (Durban 1997, Edmonton 2001) (4), que fue aceptada internacionalmente y sigue vigente en la actualidad. El objetivo de dicha clasificación (Tabla 1) fue conseguir grupos homogéneos de pacientes, y mutuamente excluyentes, con fines de investigación. De ahí que se desarrollaran distintos criterios de exclusión para cada categoría. (4)

Tabla 1. Clasificación la artritis idiopática juvenil (Edmonton 2001)

SUBTIPO AIJ	DEFINICIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN*
<b>AIJ sistémica</b>	Artritis en una o más articulaciones acompañada o precedida por fiebre de al menos dos semanas de duración, que se documenta a diario durante al menos tres días, acompañada de uno o más de los siguientes: 1. Exantema eritematoso evanescente. 2. Linfadenopatía generalizada. 3. Hepatomegalia y/o esplenomegalia. 4. Serositis.	a, b, c y d
<b>AIJ Oligoarticular</b>	Artritis que afecta cuatro articulaciones o menos durante los primeros seis meses de evolución Existen dos subcategorías: 1. AIJ oligoarticular persistente: no afecta a más de cuatro articulaciones durante todo el curso de la enfermedad. 2. AIJ oligoarticular extendida: afecta a más de cuatro articulaciones después de los primeros seis meses de enfermedad.	a, b, c, d y e
<b>AIJ Poliarticular con factor reumatoide negativo</b>	Artritis que afecta a cinco o más articulaciones durante los seis primeros meses de enfermedad. La determinación de factor reumatoide es negativa.	a, b, c, d y e
<b>AIJ Poliarticular con factor reumatoide positivo</b>	Artritis que afecta a cinco o más articulaciones durante los seis primeros meses de enfermedad. La determinación de factor reumatoide es positiva en al menos dos ocasiones separadas tres meses entre sí en los primeros seis meses de enfermedad.	a, b, c, e
<b>AIJ Psoriásica</b>	Artritis y psoriasis, o artritis y al menos dos de los siguientes: 1. Dactilitis. 2. Punteado ungueal u onicolisis. 3. Psoriasis en un familiar de primer grado.	b, c, d y e
<b>Artritis relacionada con entesitis</b>	Artritis y entesitis, o artritis o entesitis con al menos dos de los siguientes: 1. Presencia o antecedentes de dolor sacroiliaco y/o de dolor lumbosacro de características inflamatorias. 2. Presencia del antígeno HLA-B27.	a, d y e

	<p>3. Artritis de inicio después del sexto año de vida en un varón.</p> <p>4. Uveítis anterior aguda (sintomática).</p> <p>5. Antecedentes de espondilitis anquilosante, artritis relacionada con entesitis, sacroileítis con enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda en un familiar de primer grado.</p>
<b>Artritis indiferenciada</b>	Artritis que, o no cumple criterios de ninguna categoría, o los cumple en dos o más de las categorías expuestas.

**\* CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- a) Psoriasis o historia de psoriasis en el paciente o en un familiar de primer grado.
- b) Artritis de inicio después del sexto año de vida en un varón HLA-B27 positivo.
- c) Espondilitis anquilosante, artritis relacionada con entesitis, sacroileítis con enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda en el paciente o en un familiar de primer grado.
- d) Presencia de factor reumatoide IgM en al menos dos determinaciones separadas tres meses entre sí.
- e) AIJ sistémica en el paciente.

### 1.3. EPIDEMIOLOGÍA

Parece que la AIJ tiene una distribución mundial, pero su frecuencia real no se conoce. Los artículos publicados sobre la epidemiología de la AIJ en Europa muestran cifras muy dispares, reflejando unas tasas de incidencia que varían entre 1,6 y 23 casos/100.000 habitantes menores de 16 años/año y una prevalencia que oscila entre 3,8 y 400 casos/100.000 habitantes menores de 16 años (8). Estas diferencias tan llamativas se deben a diversos sesgos en las publicaciones: diferentes definiciones de la enfermedad, variabilidad en los criterios de derivación, desigualdades en el acceso a los sistemas de salud de las poblaciones, diferentes fuentes de consulta (estudios poblacionales, clínicos, basados en los profesionales o encuestas de salud), la raza o la duración del periodo estudiado (9-10). Todos las publicaciones sí coinciden en señalar una mayor frecuencia de esta patología en niñas (8).

En España, los estudios sobre la incidencia y la prevalencia de esta patología son escasos y todos ellos realizados en regiones determinadas de nuestro país (Asturias y Cataluña), señalando una incidencia que oscila entre 3,5 (11) y 6,9 (12) casos/100.000 niños menores de 16 años y una prevalencia que va de 39,7 (12) a 51,4 casos/100.000 habitantes menores de 16 años/año (11).

La distribución de la enfermedad por categorías es, aproximadamente: oligoarticular, 50% de todas las AIJ; poliarticular con factor reumatoide (FR) negativo, 20%; poliarticular con FR positivo, 3%; AIJ sistémica (AIJs), 10%; artritis psoriásica 2% y artritis relacionada con entesitis

(ARE), 15% (11-12). Cuando se aplica la clasificación de la ILAR (Tabla 1), la categoría de artritis indiferenciada alcanza hasta el 10%.

## 1.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La AIJ, como muchas otras enfermedades reumáticas, es una enfermedad crónica que cursa en brotes. Durante dichos brotes los pacientes presentan manifestaciones articulares y/o extraarticulares, existiendo diferencias entre la formas oligoarticulares/poliarticulares (no presentan manifestaciones sistémicas) y la AIJs.

### 1.4.1. ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL FORMAS OLIGOARTICULAR Y POLARTICULAR

#### 1.4.1.1. MANIFESTACIONES ARTICULARES

El ACR define artritis activa en AIJ como aquella tumefacción articular no debida a sobrecrecimiento óseo o, si no existe tumefacción, limitación de la movilidad acompañada por dolor y/o molestias a la movilización (13). El dolor articular del paciente con AIJ suele ser leve o moderado (14), aunque no es infrecuente que el niño no tenga dolor en reposo (15). También pueden presentar estos pacientes rigidez articular, sobre todo matutina (1).

En la AIJ, las articulaciones más frecuentemente afectadas son las grandes articulaciones. Las pequeñas articulaciones de pies y manos se inflaman especialmente en la forma poliarticular. Por otra parte, es común que encontremos tenosinovitis durante los brotes de actividad inflamatoria (1).

#### 1.4.1.2. MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES

- **Uveítis crónica anterior:** Es la manifestación extraarticular más frecuente y con mayor morbilidad en la AIJ. Aparece en un 10-20% de los pacientes (16-17), siendo la forma oligoarticular ANA positivo y que afecta a niñas menores de 4 años la de mayor riesgo (18). Cursa en brotes (19), y a pesar de su escasa expresividad clínica (los pacientes suelen estar asintomáticos al debut) se trata de una patología muy agresiva que aún es causa de ceguera en los países desarrollados (20)

- **Nódulos reumatoides:** Aparecen entre un 5 y 10% de niños con algún tipo de artritis crónica, especialmente en la forma poliarticular (1), y hasta en el 30% de los que tienen FR positivo (21).

### 1.4.2. ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL DE INICIO SISTÉMICO

La AIJs se caracteriza por la presencia de síntomas sistémicos y músculoesqueléticos.

### 1.4.2.1 SÍNTOMAS SISTÉMICOS

- **Fiebre:** El patrón típico cursa con uno o dos picos diarios de 39°C o más, de predominio por la tarde o la noche, con un descenso hasta la normalidad en los periodos intercrisis. Durante los picos febriles, es característico el aumento de las artralgias e irritabilidad. (22-23).

- **Exantema:** La fiebre habitualmente se acompaña de un exantema macular eritematoso, asalmonado, migratorio y evanescente, especialmente localizado en tronco y raíz de extremidades (22).

### 1.4.2.2. SÍNTOMAS MUSCULOESQUELÉTICOS

Al inicio de las manifestaciones sistémicas, la afectación articular puede ser mínima, aumentando su intensidad a lo largo de semanas o meses. La artritis habitualmente presenta un patrón poliarticular y simétrico. La tenosinovitis es frecuente en los pacientes con afectación poliarticular, al igual que las mialgias (22, 24).

### 1.4.2.3. OTRAS MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES

La presencia de adenopatías (simétricas, firmes y móviles) y hepatoesplenomegalia es frecuente en la AIJs (22-23). La prevalencia de la afectación pericárdica en la AIJs es del 3-9% (22). A veces puede aparecer pleuritis asociada a la pericarditis. La hipertensión pulmonar, la enfermedad pulmonar intersticial y la proteinosis alveolar son complicaciones raras pero habitualmente fatales (25).

## 1.5. ETIOPATOGENIA

La etiopatogenia de la AIJ no se conoce por completo, pero la diversidad de formas clínicas sugiere mecanismos fisiopatológicos distintos (26). Así, en las formas oligoarticular y poliarticular se ha comprobado la afectación de la inmunidad adquirida (enfermedad autoinmune), mientras que en la AIJs, es la inmunidad innata la que se ve alterada (enfermedad autoinflamatoria) (Tabla 2) (26). Esta alteración inmunológica parece tener un origen multifactorial y se presenta en individuos genéticamente predispuestos. Las diversas formas clínicas presentan diferentes patrones de herencia no mendeliana, y la interacción de múltiples genes proporcionaría el sustrato genético a partir del cual se desarrollaría la enfermedad (27). Entre los posibles factores ambientales implicados, las infecciones se consideran los más determinantes (28-29), basándose su intervención en la hipótesis del mimetismo molecular.

**Tabla 2. Diferencias patogénicas entre la AIJs y las formas oligo/poliarticulares**

	AIJ OLIGO/ POLIARTICULAR	AIJ SISTÉMICA
<b>INMUNIDAD</b>	Adquirida	Innata
<b>CÉLULAS PATOGENICAS</b>	Linfocitos T	Fagocitos (monocitos, macrófagos y neutrófilos)
<b>MECANISMO</b>	Desequilibrio entre células Th1/Th17 y células T reguladoras Falta de tolerancia de las células T a los autoantígenos	Pérdida de control de la vía de secreción alternativa Activación de fagocitos
<b>MEDIADORES</b>	Aumento de citocinas proinflamatorias, interferón $\gamma$ e IL-17 Disminución de citoquina antiinflamatoria IL-10	Aumento de citoquinas proinflamatorias IL-1, IL-6 e IL-18 Aumento de proteínas proinflamatorias S100

### 1.5.1. PREDISPOSICIÓN GENÉTICA

La existencia de familias con más de un miembro afecto destaca la importancia de la predisposición genética. Se han descrito numerosas asociaciones con los antígenos HLA, entre ellas HLA-A2, HLA-DRB1\*11 -DRB1\*08 y DPB1\*02 con las categorías de AIJ oligoarticular y poliarticular FR negativo, y HLA-DR4/DR14 con poliarticular FR positivo (27). A diferencia de las formas anteriores, en la AIJs no se demostró inicialmente asociación con genes de HLA. Sin embargo, en los últimos años se ha descrito asociación con HLA-DRB1\*04 y HLA-DQB1\*04 (27). Además, desde hace aproximadamente una década, se relaciona esta enfermedad con polimorfismos en genes de la IL-6 y del factor inhibidor del macrófago (30).

### 1.5.2. CITOQUINAS Y MEDIADORES PROINFLAMATORIOS

#### 1.5.2.1. AIJ FORMAS OLIGOARTICULAR Y POLIARTICULAR

El desequilibrio entre las células T efectoras y las células T reguladoras determina la falta de tolerancia a los autoantígenos. Además, las células T activadas del sistema inmunitario adquirido estimulan el sistema innato, por lo que involucran a neutrófilos, macrófagos y sinoviocitos (31). De esta forma, se amplifica la respuesta con la secreción de más mediadores inflamatorios, IL-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (26). La participación de la inmunidad innata explica la buena respuesta de este grupo de pacientes al tratamiento con fármacos que bloquean el TNF- $\alpha$  (32).



### 1.5.2.2. AIJ SISTÉMICA

Desde el inicio del proceso se produce una activación preferente de fagocitos, células de la inmunidad innata que secretan interleucinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 e IL-18) y proteínas proinflamatorias (S100A8, S100A9 y S100A12) (33). Todas estas moléculas se producen por la vía de secreción alternativa, diferente del mecanismo de transporte intracelular clásico que usa el resto de citoquinas. Se postula, que la pérdida de control de esta vía alternativa es la responsable de la inflamación sistémica (34). Además, se ha comprobado que la IL-1 es la citoquina efectora fundamental en la AIJs, actuando a nivel de la médula ósea (responsable de la neutrofilia), el centro termorregulador (fiebre) y las células endoteliales (exantema). Además, favorece la secreción de IL-6, cuyos niveles se encuentran elevados en estos pacientes, tanto en sangre como en la sinovial, y se han relacionado con manifestaciones como la fiebre, trombocitosis, anemia, elevación de reactantes de fase aguda, retraso del crecimiento, destrucción articular y osteopenia (35) (figura 1). Los fármacos que bloquean estas 2 citoquinas, se han convertido en la base del tratamiento de la AIJs (36-37). Los niveles de IL-18, otra citoquina que contribuye a perpetuar el proceso inflamatorio por un mecanismo de retroalimentación, se han postulado como posibles predictores del desarrollo de síndrome de activación macrófaga (SAM) (38), la complicación más grave de esta forma de AIJ.

**Figura 1. Fisiopatología de la AIJs. Efectos de la IL-1 y IL-6 sobre los órganos diana.**

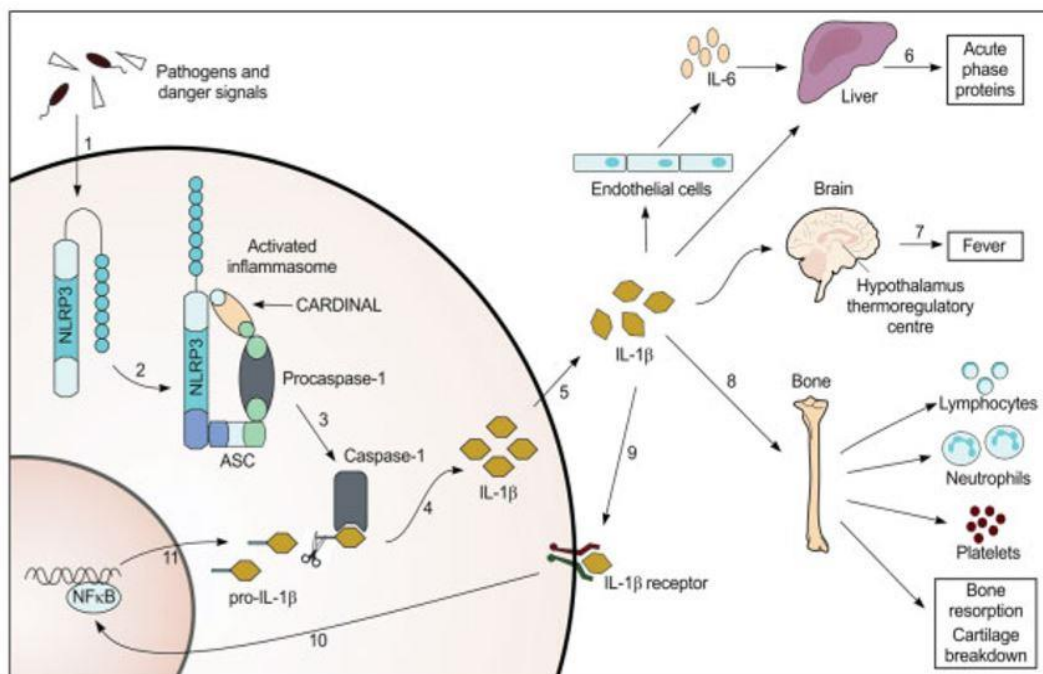


Imagen extraída de: Lachmann H.J et al., *Arthritis Rheum.* 2011, 63: 314–24 (35)

## 1.6. TRATAMIENTO

Los objetivos fundamentales del tratamiento son: controlar la actividad lo más precozmente posible, preservar la integridad física y psíquica del paciente, y prevenir las consecuencias a largo plazo, en definitiva, conseguir la “normalización” del niño y su familia.

### 1.6.1. OPCIONES TERAPÉUTICAS

- **Antiinflamatorios no esteroideos (AINE):** Forman parte del tratamiento sintomático inicial de la AIJ, especialmente durante el proceso diagnóstico y en las reagudizaciones de la enfermedad, disminuyendo el dolor, la rigidez y la inflamación a corto plazo.
- **Corticoides sistémicos:** Los pacientes con AIJ pueden recibirlos vía oral (prednisona/prednisona) o intravenosa en forma de pulsos (metilprednisolona). La dosis dependerá del subtipo de AIJ y la gravedad de las manifestaciones, oscilando entre 0,2-0,5 mg/kg/día en las formas oligo/poliarticulares (21) y 30 mg/kg/día en pulsos que se empleará en la AIJs, especialmente cuando existen complicaciones como el SAM (39). Los efectos secundarios más importantes van a estar relacionados con el retraso en el crecimiento y la osteoporosis.
- **Infiltraciones intraarticulares:** Es la alternativa a los corticoides sistémicos en las formas oligo/poliarticulares, pero con menos efectos secundarios. Para evitar daño sobre el cartílago de crecimiento ésta técnica no deberá repetirse más de 3 veces/año.
- **Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME):**
  - o **Sintéticos (FAMEs):** El FAME por excelencia es el **Metotrexato (MTX)**, que en dosis altas ejerce un efecto antiproliferativo, y en dosis bajas un efecto predominante antiinflamatorio. Actualmente se considera un fármaco de primera elección para esta patología (40), cuya dosis estándar es de 10-15 mg/m<sup>2</sup>/semana, no aportando beneficios su incremento (41). Hay que tener en cuenta, que los pacientes con AIJ oligoarticular extendida y poliarticular responden favorablemente, pero no tanto aquellos con AIJs (42). Los indicadores de peor respuesta son: discapacidad funcional, inflamación sistémica, el dolor, la ausencia de ANA y la artritis activa del carpo (43). Se encuentran disponibles otros FAME sintéticos como leflunomida (inhibidor de la síntesis de la pirimidina) o sulfasalazina, pero su experiencia en niños es mucho más limitada.
  - o **Biológicos (FAMEb):** Han constituido una revolución en el tratamiento de determinadas enfermedades inflamatorias en general, y concretamente en la AIJ, ya que modifican su patogenia. Los FAMEb más empleados actualmente en AIJ, así como sus indicaciones (aprobadas por ficha técnica) y efectos secundarios, se recogen en la tabla 3. No obstante, los avances a este nivel son constantes, y por ello, en los próximos años podremos disponer de un arsenal terapéutico en AIJ aún mayor (44).

Tabla 3. FAME biológicos empleados en AIJ.

FÁRMACO	DOSIS	INDICACIONES	EFECTOS SECUNDARIOS	
<b>Anti-TNF<math>\alpha</math></b>	<b>ETANERCEPT</b>	0,8 mg/kg/ sem SC	AIJ poliarticular y oligoarticular extendida en > 2 años Artritis psoriásica y ARE en > 12 años	Reactivación TB, susceptibilidad a infecciones
	<b>ADALIMUMAB</b>	24 mg/m <sup>2</sup> / 2 sem SC	AIJ poliarticular en > 2 años y ARE en > 6 años Eficaz en AIJ asociada a uveítis	
<b>Anti-IL-1</b>	<b>ANAKINRA</b>	1-5 mg/kg/ día SC	No aprobado para AIJ Uso “off label” en AIJs	Reacción local en lugar de inyección, cuadro pseudo-gripal, neutropenia, susceptibilidad infecciones
	<b>CANAKINUMAB</b>	4 mg/kg/ 4 sem SC	AIJs en > 2 años	Neutropenia, hipersensibilidad, toxicidad hepática transitoria...
<b>Anti-IL-6</b>	<b>TOCILIZUMAB</b>	< 30 kg: 12 mg/kg < 30 kg: 8 mg/kg AIJs:c/2sem AIJp:c/4sem	AIJs y poliarticular en > 2 años	Neutropenia, hipertransaminasemia e infecciones
	<b>ABATACEPT</b> (Modula coestimulación linfocitos T- CTLA4 Ig)	10 mg/kg/dosis 0,2, 4 sem y cada 4 sem IV	AIJ poliarticular en > 6 años	Infecciones

SC: subcutáneo; IV: intravenoso; sem: semana; TB: tuberculosis; ARE: artritis relacionada con entesitis

- **Rehabilitación:** la rehabilitación juega un papel muy importante en la recuperación de la movilidad articular, de la masa muscular y la fuerza, no obstante, gracias a los avances farmacológicos y la precocidad en el inicio del tratamiento, cada vez es menos utilizada.

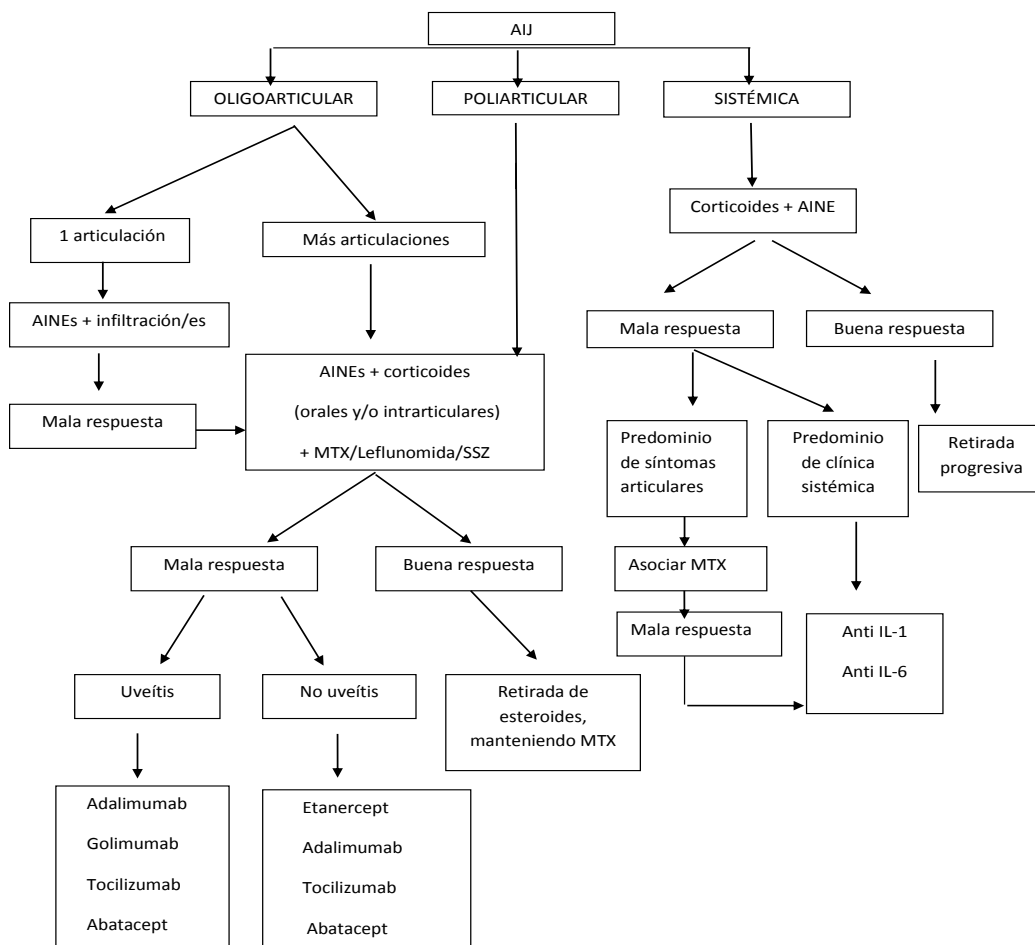
### 1.6.2. ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

En 2011 se publicaron unas recomendaciones para el tratamiento de la AIJ promovidas por el ACR y basadas tanto en la revisión de la literatura como en un consenso entre expertos (45). Inicialmente establecieron 5 grupos de tratamiento, que no correspondían con la clasificación ILAR pero sí con escenarios habituales en la práctica clínica. Sin embargo, en 2013, se llevó a cabo una actualización, en la que se presentan 2 algoritmos de tratamiento diferentes en función de la presencia o no de sintomatología sistémica (46). En cada uno de ellos, las alternativas terapéuticas dependerán de la valoración global del médico y del número de articulaciones afectadas (mayor o menor a 4).

Por otro lado, la *Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance* (CARRA), publicó en 2012 un consenso para el tratamiento de la AIJs en el que se muestran 4 planes estandarizados de tratamiento, partiendo del uso de corticoides sistémicos, corticoides + MTX, anti IL-1 y anti-IL-6, respectivamente (47). Con estas guías, pretendían facilitar el desarrollo de estudios observacionales que comparasen la efectividad de las diferentes opciones de tratamiento. Este mismo grupo, en 2014, elaboraron unas guías sobre tratamiento de la AIJ poliarticular, en las que se plasman 3 algoritmos terapéuticos, diferentes entre sí, en función de la precocidad en el empleo de FAMEb (48).

Tras la revisión de la bibliografía comentada, y adaptando sus recomendaciones a la aplicabilidad clínica, en la figura 2 se muestra una propuesta de algoritmo terapéutico para AIJ.

Figura 2. Algoritmo terapéutico según la categoría de AIJ



Modificado de: Téllez Labao C; Moreno Pascual P. Artritis idiopática juvenil. En: Jurado A.; Urda A.L.; Núñez E. Guía esencial de diagnóstico y terapéutica en pediatría. Ed Panamericana 2011. pág 983-992

### 1.6.3. INDICES DE ACTIVIDAD Y DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Dados los avances en el tratamiento de los últimos años, se hace necesario definir o establecer unos criterios para determinar el nivel de actividad de la enfermedad. Estos criterios nos permitirán monitorizar la evolución, tomar decisiones terapéuticas y analizar grupos amplios mediante estudios multicéntricos.

- **Criterios de mejoría:** Clásicamente se han utilizado los criterios de Pavía que se basan en la valoración combinada de criterios clínicos, funcionales y de laboratorio (49). Las 6 variables que se consideran son:
  - Número de articulaciones con artritis activa
  - Número de articulaciones con limitación de la movilidad y dolor

- Evaluación global de la enfermedad (EVA) valorada por el médico (0-10cm)
- Evaluación global de la enfermedad valorada por el paciente/familia (0-10cm)
- Capacidad funcional mediante el cuestionario CHAQ
- Velocidad de sedimentación globular (VSG)

En 2009 se publicó el primer score para valorar la actividad global de la AIJ, *Juvenile Arthritis Disease Activity Score* (JADAS) (50), que incluye 4 variables:

- EVA valorada por el médico (0-10 cm)
- EVA valorada por el paciente/familia (0-10 cm)
- Número de articulaciones con artritis activa, valorándose en 71 (JADAS71), 27 (JADAS27) o 10 (JADAS10) articulaciones.
- VSG, normalizada en escala de 0-10

La suma aritmética de la puntuación de las diferentes variables dará un valor de 0-101, 0-57 ó 0-40 para JADAS71, 27,10 respectivamente. La versión que utiliza PCR en lugar de VSG ha obtenido la misma sensibilidad. El grupo de Consolaro A. *et al.* (51) publicó unos puntos de corte para catalogar la enfermedad como en remisión clínica, mínima actividad o síntomas aceptables para padres/pacientes estableciendo diferencias según el tipo de AIJ (ver apartado Pacientes y Métodos, pág 98).

- **Definición de mejoría:** El ACR pediátrico valora la respuesta al tratamiento mediante el conjunto de las 6 variables comentadas en el primer apartado (52). Este criterio, se aplica fundamentalmente en ensayos clínicos, y presenta una sensibilidad del 100% y una especificidad del 85%. Se habla de ACR pediátrico 30/50/70/90, cuando se produce una mejoría respecto al valor basal >30%, 50%, 70% ó 90% en  $\geq 3$  de las 6 variables. Recientemente, tanto Horneff *et al.* (53) como Bulatovic *et al.* (54), han definido los criterios de mejoría utilizando JADAS10 y JADAS27 respectivamente, cuantificando el descenso en la cifra del score según el nivel de actividad del que parta el paciente: baja (5-15), moderada (15-25) y elevada (25-40). Una vez validados estos puntos de corte en una cohorte independiente de pacientes con AIJ, estos criterios podrían usarse junto con los ACR, tanto en ensayos clínicos como en la práctica clínica para la toma de decisiones.
- **Criterios de inactividad:** Wallace C. y colaboradores, en 2004, definieron el concepto provisional de “enfermedad inactiva” (55), que fue sustituido en 2011 por el de “**enfermedad clínicamente inactiva**” del ACR. Este término requiere de la presencia simultánea de los siguientes ítems (56):
  - No evidencia de artritis activa en ninguna articulación.
  - No fiebre, exantema, serositis, esplenomegalia o linfadenopatía generalizada atribuible a AIJ.

- No evidencia de uveítis activa definida de acuerdo al Grupo de trabajo para la estandarización de la nomenclatura de uveítis (menos de una célula en un campo de 1 x 1 mm en la exploración con lámpara de hendidura)
- VSG o PCR normales o, si están elevadas, que no sea atribuible a AIJ.
- Evaluación global de la enfermedad realizada por el médico con la mejor puntuación posible en la escala que se utilice.
- Rigidez matutina  $\leq 15$  minutos.

Además, este grupo introdujo 2 conceptos que incluyen temporalidad:

- **“Remisión con tratamiento”**: inactividad articular y oftalmológica durante al menos 6 meses con tratamiento farmacológico.
- **“Remisión sin tratamiento”**: inactividad durante al menos 12 meses tras la suspensión del tratamiento.

Estos objetivos no son fáciles de conseguir, teniendo en cuenta que el 25% de los niños presentan un brote a los 3 meses de suspender tratamiento, el 50% a los 6 meses y el 32% a los 12 meses (57-58).

## 1.7. COMPLICACIONES. PRONÓSTICO

Las complicaciones más frecuentes de la AIJ son:

- **Síndrome de activación macrofágica (SAM)**: es la complicación más devastadora de la AIJs. Se caracteriza por actividad prominente de linfocitos T y macrófagos, llevando a una respuesta inflamatoria incontrolada. Clínicamente se caracteriza por la rápida aparición de fiebre persistente, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, disfunción hepática, encefalopatía, púrpura, equimosis y sangrado de mucosas, y analíticamente por citopenias y aumento de transaminasas, ferritina y triglicéridos. El grupo PRINTO (*Pediatric Rheumatology International Trials Organization*) junto con la alianza CARRA (59), han desarrollado unos criterios diagnósticos provisionales que necesitan ser validados mediante estudios prospectivos.

- **Amiloidosis**: aunque rara, constituye una de las complicaciones más graves a largo plazo, especialmente de la AIJs (19,2%). Puede llevar a insuficiencia renal por depósito de amiloide A en el parénquima renal. Es consecuencia de la actividad inflamatoria mantenida, y el tratamiento es el control de la enfermedad de base.

- **Retraso del crecimiento**: La talla de los adultos con AIJ es inferior a la de la población general, por igual en ambos sexos, y no se han detectado alteraciones en el peso (60). Se han observado 3 factores determinantes de esta disminución de la talla: déficit nutricional, actividad de la enfermedad y tratamiento con corticoides sistémicos. Los pacientes con AIJs (hasta 50% de ellos) y poliarticular (11%) serán los más afectados (61).

- **Osteoporosis:** la AIJ puede favorecer la disminución de la densidad mineral ósea (DMO) por varios factores, entre ellos, la actividad inflamatoria, el uso de corticoides (62), la dieta y el ejercicio (63). Sin embargo, el papel exacto que cada uno de ellos juega no está completamente aclarado. Los estudios muestran una prevalencia de disminución de DMO para la edad cronológica en niños con AIJ muy variable, que oscila entre 15 y 52% (64-65).
- **Uveítis:** ver apartado 1.4.1.2. Las complicaciones más frecuentes secundarias a este tipo de uveítis son: cataratas, queratopatía en banda y glaucoma (66).

En cuanto a la evolución de la enfermedad, en términos generales, se sabe que la artritis persiste en la vida adulta en un 40% de los casos, sin embargo, existen diferencias entre las distintas categorías. Así, en las distintas series publicadas, la remisión de la AIJs se sitúa entre el 33 y el 80% (67-68), la de la AIJ oligoarticular entre un 36 y 65%, y la de la poliarticular entre un 17 y 53% (69-68).

A pesar de que el 60% de los pacientes con AIJ llegarán a la vida adulta sin actividad clínica, la mayoría de éstos presentarán diferentes secuelas. Ello comporta dolor, alteraciones psicológicas y limitaciones en la vida diaria., de ahí la necesidad de un adecuado y precoz control de la enfermedad en la infancia para evitar daños en el futuro. Aún existen pocos estudios sobre la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en los adultos (70) que padecieron o padecen esta enfermedad y el papel que juega la AIJ sobre ellos.



## 2. RIESGO CARDIOVASCULAR EN PEDIATRÍA

### 2.1. SÍNDROME METABÓLICO EN PEDIATRÍA

#### 2.1.1. DEFINICIÓN

El síndrome metabólico (SM) también se conoce como síndrome de resistencia insulínica (RI) o síndrome X (Reaven, 1988) (71). Es un conjunto de alteraciones metabólicas que aumentan el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular (ECV) y diabetes tipo 2 (DM2) (72). La RI y la obesidad abdominal son los ejes centrales de este síndrome que aparece en individuos metabólicamente susceptibles. Actualmente no hay un consenso sobre sus criterios diagnósticos entre las diferentes sociedades científicas, ya que no existen valores de referencia de los diferentes componentes en la edad pediátrica. Hay 3 de ellas que han publicado criterios en población pediátrica pero con diferentes rangos de edad:

1. El Panel de expertos del Programa de Educación Nacional de Colesterol de EE. UU. (**NCEP-ATPIII**) define SM en adolescentes (aquellos individuos a partir del inicio de la pubertad) cuando se cumplen al menos 3 cualesquiera de los 5 criterios establecidos (73) (tabla 4).
2. La International Diabetes Federation (**IDF**) publica en 2007 criterios de SM para niños de 10 a 16 años (74). Exige la presencia de obesidad abdominal (percentil >90 de cintura) siempre, y además dos cualesquiera de los otros cuatro parámetros (tabla 4). Los umbrales de triglicéridos (>150 mg/dl), HDL-colesterol (<40 mg/dl) y presión arterial (>130/85 mmHg) son como en adultos, salvo que no hay umbrales de HDL-c diferentes por sexos. Esta definición, por lo tanto, es más restrictiva y cuando se aplica, la prevalencia de SM se reduce prácticamente a la mitad con respecto a cuando utilizamos la del ATPIII.
3. La **IDEFICS** (Identification and prevention of Dietary-and lyfestyle-induced health Effects in Children and infantS) ha publicado recientemente una nueva definición (75) de SM tras observar un efecto claro de la edad y el sexo en todos los componentes. Por ello, como novedad respecto a los criterios anteriores, incluyen percentiles específicos según edad y sexo (para niños europeos entre 2 y 10,9 años) y el índice HOMA de RI como nuevo componente (tabla 4).

En España tenemos valores de referencia en niños de perímetro de cintura (76) y de presión arterial (77).

Tabla 4. Criterios de síndrome metabólico definidos para edad pediátrica

CRITERIOS	ADOLESCENTES	NIÑOS
NCEP-ATPIII (2001) <b>3 cualesquiera de 5</b>	<b>Púberes</b> Obesidad abdominal con perímetro de cintura >p90 HTA> p90 Triglicéridos> 150 mg/dl o p95 HDL-col<40 mg/dl en ambos sexos o p<5 Glucemia ayunas>100 mg/dl ó 2 horas tras la sobrecarga> 140 mg/dl	No criterios definidos
IDF (2007) <b>Obesidad abdominal+ 2 cualesquiera de los otros 4</b>	<b>10-16 años</b> Obesidad abdominal con perímetro de cintura >p90 HTA> 130/85 Triglicéridos> 150 mg/dl HDL-col<40 mg/dl en ambos sexos Glucemia ayunas>100 mg/dl ó 2 horas tras la sobrecarga> 140 mg/dl	<b>&lt; 10 años</b> No criterios definidos
IDEFICS (2014) <b>3 cualesquiera de 5 (ajusta percentiles según sexo y edad)</b>		<b>2-10,9 años</b> Obesidad abdominal con perímetro de cintura >p90 HTA> p90 Triglicéridos> p90 HDL-col <p10 Glucemia ayunas >p90 u HOMA >p90

NCEP-ATPIII: National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III; IDF: International Diabetes Federation; IDEFICS: Identification and prevention of Dietary-and lifestyle-induced health Effects in Children and infantS

### 2.1.2. PREVALENCIA

La prevalencia de la obesidad se ha incrementado a nivel mundial y en todos los grupos etarios, sin embargo, en población infantil en la última década, el aumento ha sido hasta 3 veces mayor (78-79). Así, la OMS estimó que en 2010 había 43 millones de niños menores de 5 años con sobrepeso (80) y que esta cifra se elevaría a 60 millones en 2020. El principal riesgo asociado a la obesidad es el desarrollo de SM, que actualmente se ha convertido en uno de los principales problemas de salud pública en la población pediátrica. Este aumento de la prevalencia de SM se

asocia a la suma de diferentes factores: urbanización, dieta, sedentarismo, factores ambientales, enfermedades crónicas y predisposición genética (81-82).

La prevalencia de SM en países occidentales varía entre el 5 y 25% de la población general y entre 3-14% en la edad pediátrica (83-84), en función de la definición empleada. No obstante, se ha comprobado que el 80% de los niños y adolescentes con SM son obesos. En España, se ha encontrado una prevalencia de SM del 18% (utilizando los criterios de Cook *et al.* (73), ascendiendo a cifras entre el 23 y el 45% (85-86) en el subgrupo de adolescentes con obesidad. Aunque la obesidad es un factor potenciador de SM, los niños con peso normal también pueden desarrollarlo, estimándose cifras que oscilan entre 0,84% y 2,3% según los países. En España, la prevalencia en adolescentes sanos se sitúa alrededor del 5%. Dada la disparidad de criterios definitorios, no se han publicado estudios de frecuencia en niños prepúberes.

### 2.1.3. FISIOPATOLOGÍA

Un factor clave en la patogénesis del SM es la RI, fenómeno observado principalmente en sujetos obesos. Así, Weiss *et al.* (87) demostraron que el aumento de RI es paralelo al aumento de SM en niños y adolescentes obesos. Sin embargo, la interrelación entre el resto de componentes del SM y la RI es compleja.

Se estima que aproximadamente el 55% de la variabilidad de la sensibilidad a la insulina en los niños está determinada por el contenido de tejido adiposo tras ajustar por edad, sexo, raza y estadio puberal (88). En los pacientes obesos, el acúmulo de ácidos grasos libres en el hígado, las células adiposas del páncreas y, sobre todo, el músculo, interfiere en el normal funcionamiento de la insulina y parece ser el determinante primario del aumento de RI. Además, el acúmulo de ácidos grasos en el hígado induce RI, disminuyendo la capacidad de la insulina de supresión de la producción de glucosa. En estas condiciones, la hiperinsulinemia promueve que el hígado aumente la producción de grasa y genere hipertrigliceridemia. Por otro lado, la RI en las células adiposas da lugar a incremento de lipólisis con la consiguiente hiperlipidemia. Como consecuencia de la RI, el páncreas necesita incrementar la producción de insulina para mantener los niveles normales de glucemia, promoviendo con ello el acúmulo de ácidos grasos y generando un círculo vicioso que empeora la RI (87).

Además, en el transcurso de los últimos años se ha puesto de relieve la capacidad del tejido adiposo, y en especial el depositado a nivel visceral, para producir una gran variedad de moléculas multifuncionales, denominadas colectivamente adipoquinas, que ejercen un papel muy destacado en la regulación del metabolismo y la homeostasis energética del organismo, y parecen ser piezas claves en el desarrollo de los estados de RI por su capacidad para modular los efectos de la insulina

a nivel del receptor o posreceptor (89). Pero además, el tejido adiposo es fuente de otras citoquinas con importante actividad proinflamatoria. Estas moléculas participan muy activamente en la modulación de la inflamación crónica de baja intensidad que acompaña a la obesidad y también parecen intervenir activamente en el desarrollo de la RI (90-92) (figura 3).

**Figura 3. Mecanismos y factores determinantes del síndrome metabólico**

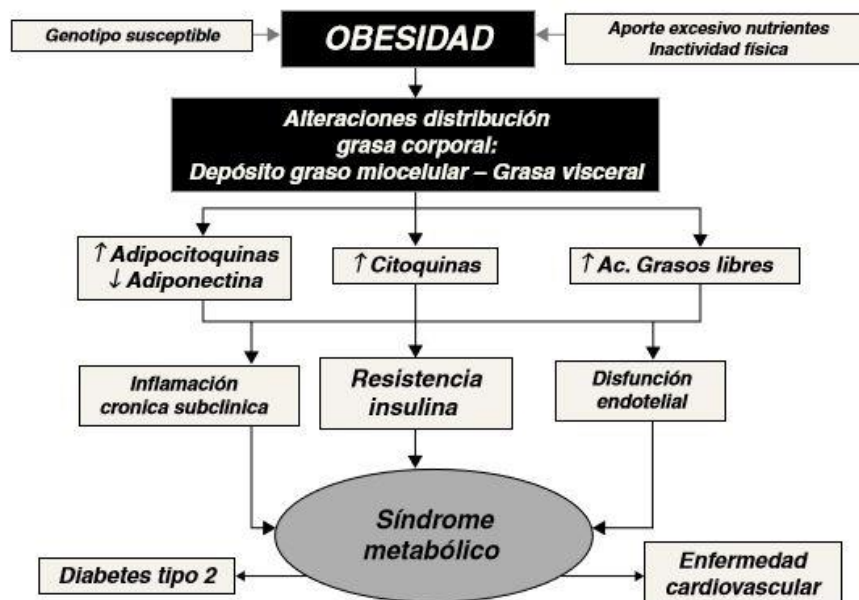


Imagen tomada de: Yeste et al. *An Pediatr (Barc)* 2011; 75:135 (93)

## 2.1.4. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

### 2.1.3.1. FACTORES DE RIESGO TRADICIONALES

- **OBESIDAD.** La obesidad en la infancia es un factor de riesgo independiente para la obesidad en la edad adulta: un niño obeso tiene un 80% de posibilidades de seguir siéndolo a los 35 años (94). Además, el adolescente con sobrepeso, incluso en el caso de que adelgazara, tiene un riesgo relativo de 1,8 de mortalidad por cualquier causa y de 2,3 de causa cardiovascular en la edad adulta, con respecto al adolescente con normopeso (95). La presencia de al menos un factor de riesgo cardiovascular (HTA, dislipemia o hiperinsulinemia) ha sido observada en el 60% de niños y adolescentes con sobrepeso, mientras que el 20% tuvieron 2 ó más. En un estudio longitudinal con 191 adolescentes obesos, Srinivasan *et al.* observaron que el 58% llegaron a ser obesos adultos, con una incidencia de HTA 8,5 veces superior y niveles de LDL-colesterol y triglicéridos 3,1 y 8,3 veces mayor respectivamente, cuando comparamos con aquellos de peso normal (96).

En países europeos, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños 7-11 años es del 30% y en adolescentes entre 13 y 17 años varía de 20-35% (97).

El índice de masa corporal (IMC) es la medida más utilizada en la práctica clínica para determinar el grado de obesidad en la infancia. Datos de diferentes estudios realizados en niños obesos, definidos como IMC superior al percentil 95 para edad y sexo, muestran la presencia de una clara asociación entre intensidad de la obesidad y SM. Sin embargo, el IMC *per se*, no es un marcador suficiente para identificar a los niños con riesgo de RI y SM. Lo que sí se ha asociado al desarrollo de SM en la infancia y ECV en el adulto (98-99) es la distribución de la grasa corporal, especialmente el acúmulo de grasa visceral, que puede ser evaluada mediante diferentes medidas antropométricas. La circunferencia de la cintura abdominal (CC) ha sido claramente reconocida como el mejor indicador clínico de acúmulo de grasa visceral en niños (100-101). Así, estudios realizados en niños con el mismo grado de obesidad muestran que los sujetos con mayor CC es más probable que presenten factores de riesgo cardiometabólico alterados, incluyendo HTA, aumento de los niveles de colesterol LDL (LDL-c), triglicéridos e insulina y disminución de colesterol HDL (HDL-c). A este respecto, Hirschler *et al.* evaluaron la asociación entre CC y SM en niños observando una prevalencia de SM en aquellos con aumento de la CC (> p90) de 0, 28, 6 y 86,5% en niños con peso normal, sobrepeso y obesidad respectivamente (102).

Estudios más recientes, han intentado evaluar la utilidad de otros posibles indicadores de riesgo cardiovascular. Así, Androutsas *et al.* valoraron la circunferencia del cuello, demostrando buena correlación con los marcadores descritos previamente, aunque queda pendiente la validación de los valores de normalidad en las diferentes poblaciones (103). En cuanto al índice cintura/talla hay datos contradictorios, ya que se ha comprobado su utilidad en niños más mayores (5-18 años) (100) pero no en el grupo de entre 3 y 7 años (104).

**- HIPERTENSIÓN ARTERIAL (HTA).** La HTA se asocia con obesidad y es el factor de riesgo más importante asociado al desarrollo de ECV en niños (105). Pero además, el desarrollo de HTA también se ha relacionado con la hiperinsulinemia por varios mecanismos: aumento de la reabsorción renal de sodio, aumento de la actividad del sistema simpático, precipitación del antagonismo del óxido nítrico y aumento de la sensibilidad a estímulos adrenérgicos. De esta forma, la insulinemia se correlaciona bien con la presión arterial que presentarán los niños en la adolescencia.

En el informe de la 2<sup>th</sup> *Task Force on blood pressure control in children*, se considera HTA a la presión arterial (PA) sistólica y/o diastólica iguales o superiores al p95 para edad y sexo, y relacionados con el percentil de talla (106). El perfil más característico en pediatría es HTA sistólica en una primera fase, acompañada en una fase posterior de HTA diastólica.

La prevalencia de HTA en niños y adolescentes no está clara. Diferentes estudios muestran datos que oscilan entre 1-13% (3-5% en nuestro medio), según la metodología usada (107). Lo que sí

se ha publicado recientemente ha sido un aumento en la incidencia en EE.UU de hasta el 17% entre 2006 y 2011, siendo más común en adolescentes de 12-18 años (5,4/1000) que en niños (0,9/1000) (108).

- **HIPERLIPEMIA.** El perfil lipídico alterado más frecuente que presentan los pacientes con RI y SM se caracteriza básicamente por aumento de triglicéridos y disminución de HDL-c. La *National Cholesterol Education Program (NCEP)- Expert Panel on blood cholesterol levels in children and adolescent* (109) definió hiperlipemia como colesterol total  $\geq 200$  mg/dl, LDL-c  $\geq 130$  mg/dl y/o TG  $\geq 150$  mg/dl. Sin embargo, si utilizamos los criterios de la IDEFICS (75) para SM, consideraríamos la edad y el sexo de los niños menores de 10 años para considerar como elevados los percentiles de triglicéridos  $> p90$  y de HDL-c  $< p10$ .

La prevalencia de dislipemia en niños y adolescentes oscila entre 2,9-33% (110). Maffeis *et al.* observaron un aumento de los niveles de TG en el 4% de las niñas y niños con peso normal y un 26,2% y 17,6% en niñas y niños obesos respectivamente (111). Datos más recientes han reportado una prevalencia de dislipemia de 50,4% entre niños con sobrepeso y obesos (8-14 años) en forma de hipertrigliceridemia en 31,9%, descenso de HDL-c en 29,7%, hipercolesterolemia en 11,9% y aumento de LDL en 10,7% (112).

En adultos se ha comunicado que la ratio triglicéridos/HDL-c podría resultar útil como predictor de RCV (113), de forma similar al índice de adiposidad visceral. Este índice no ha sido validado en niños.

- **RESISTENCIA INSULÍNICA (RI).** La RI se define como la disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus acciones en tejidos diana: músculo esquelético, hígado o tejido adiposo. La RI es muy común en individuos obesos y parece ser el primer signo para el desarrollo de DM2. La prevalencia de DM2 en la población infantil no está bien establecida, se estima que una importante proporción de los niños obesos (21-28%) se encuentran en situación de prediabetes (114). La prediabetes se caracteriza por una glucemia en ayunas elevada (110-125 mg/dl) y/o intolerancia oral glucosa (ITG); en adultos se considera un estadio intermedio en la evolución a DM2, pero aún no está claro que los niños que la presenten tengan el mismo riesgo de progresión. De sus dos componentes en los niños obesos, es más habitual la ITG que el aumento de la glucemia en ayunas. Sinha *et al.* (115) encontraron que el 25% de 55 niños obesos y el 21% de 112 adolescentes obesos tenían ITG con valores de glucemia a las 2 horas de la sobrecarga oral de glucosa  $> 140$  mg/dl y el 4% tenían DM2 no diagnosticada. Además, aunque el índice de insulinoresistencia HOMA (*Homeostasis Model of Assessment- Insulin resistance*) es un buen predictor de ITG y está bien establecido en estudios epidemiológicos (116), no existe una

guía de práctica clínica para el uso de este índice para anticiparse y establecer medidas preventivas en pediatría.

Thorsdottir *et al.* (117), por su parte, investigaron la asociación entre medidas antropométricas y concentración de insulina en 262 niños y adolescentes de 9-15 años. Observaron una correlación positiva entre obesidad y niveles de insulina, sin embargo, el 14-20% de los niños tuvieron un peso normal y niveles altos de insulina. Estos niños tuvieron riesgo de aumentar de peso cuando los compararon con los niños con peso y niveles de insulina normal.

### 2.1.3.2. NUEVOS FACTORES DE RIESGO

- **INFLAMACIÓN.** Ver apartado 2.2.2

- **VITAMINA D.** En los últimos años se ha reconocido la necesidad de una adecuada concentración de vitamina D para el óptimo funcionamiento de diferentes órganos y tejidos del organismo, entre ellos el sistema cardiovascular (118). Diferentes estudios observacionales han corroborado la relación existente entre la HTA y la diabetes con la deficiencia de vitamina D (119). Además, esta deficiencia predispone a RI, a la disfunción de la célula pancreática beta (120) y al SM (121). Pittas *et al.* (122) describieron que el aporte diario de 800 UI de vitamina D comporta una reducción del riesgo de DM2 del 33% comparado con un aporte inferior a 400UI; estos hallazgos han sido confirmados por un metaanálisis de 5 estudios observacionales (118). Recientemente, se ha publicado un estudio realizado en casi 3000 niños coreanos sanos (123), en el que los niveles de vitamina D mostraron una relación negativa con la presión arterial y el índice HOMA de insulinoresistencia y positiva con el índice de sensibilidad a la insulina, quedando demostrada la asociación con el SM en esta edad.

Por otro lado, en adultos, se ha relacionado inversamente el IMC con los niveles de vitamina D. Esta asociación también se ha demostrado en niños obesos y con sobrepeso, así como en niños españoles de peso normal, aunque no todos los estudios están de acuerdo. Por este motivo, la relación entre los niveles de vitamina D y el riesgo cardiometabólico podrían estar confundida por la grasa corporal y la actividad física, de ahí la importancia de ajustar por estos factores. En este sentido, Petersen *et al.* (124) publicaron un estudio que concluye que los niveles de vitamina D se asociaron negativamente con la presión arterial, los lípidos plasmáticos y un score de SM en niños daneses con baja prevalencia de déficit de vitamina D, siendo estas asociaciones independientes de la grasa corporal y la actividad física.

### 2.1.5. CONSECUENCIAS EN LA VIDA ADULTA

El SM es un predictor de enfermedades relacionadas con la edad que pueden afectar a diferentes sistemas (125).

- **Enfermedades cardiovasculares:** se estima que el 77% de los niños obesos serán adultos obesos y, es probable, que la persistencia de los factores de riesgo de ECV a lo largo de la infancia sea la que confiera dicho riesgo, más que la misma obesidad. Estudios realizados en cohortes amplias de individuos (126) observan que a mayor IMC en la infancia mayor riesgo de enfermedad coronaria en el adulto; riesgo que aumenta con la edad del niño y que es mayor en niños que en niñas. Sin embargo, no se han podido establecer puntos de corte del IMC a partir de los cuales haya un aumento brusco del riesgo. En una cohorte de 771 niños reevaluados 25 años después, la presencia de SM infantil predijo la existencia de ECV en la edad adulta con una odds ratio de 14,6 (127).

- **Alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono:** los individuos insulín-resistentes permanecen normoglucémicos si su páncreas es capaz de responder segregando grandes cantidades de insulina y se hacen diabéticos cuando no pueden mantener este grado de hiperinsulinemia compensatoria por fracaso de las células beta. Primero se pierde la primera fase de respuesta insulínica a la glucosa, mucho antes del establecimiento de la diabetes y de la prediabetes (72). Se ha demostrado una aparición más reciente de la DM2 en sujetos que han sido obesos desde la infancia (115). En un estudio en el que mide la RI a 208 individuos aparentemente sanos no obesos y los siguen un promedio de seis años, la aparición de enfermedades relacionadas con la edad (HTA, enfermedad coronaria, accidente cerebral vascular, cáncer y DM2) ocurre en uno de cada tres individuos situados en el tercil superior de insulín resistencia, mientras que no ocurre en ninguno de los situados en el tercil más insulín sensible (128).

- **Cáncer:** el SM se asocia con un aumento de la incidencia de ciertos tipos de cáncer, tales como colon, mama y endometrio, así como de carcinoma hepático y biliar en pacientes con esteatosis hepática de larga evolución (72).

- **Demencia y enfermedad de Alzheimer:** recientemente se ha publicado un estudio llevado a cabo en 215 niños (129) en los que se determinaron los niveles de 2 moléculas (presenilina y proteína amiloide  $\beta$ ) que se han asociado al desarrollo de demencia y enfermedad de Alzheimer. En él se concluye que los adolescentes obesos con RI tenían niveles más elevados de estas moléculas, lo que podría estar relacionado con el desarrollo futuro de deterioro cognitivo precoz.



## 2.2. SÍNDROME METABÓLICO EN ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

### 2.2.1. INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO

- **OBESIDAD Y DISTRIBUCIÓN DE LA GRASA CORPORAL.** Entre los diferentes componentes del SM, la obesidad es uno de los más estudiados en población afectada de AIJ. Existen varias publicaciones que evalúan la prevalencia en poblaciones diferentes, obteniéndose datos muy variables. Un estudio multicéntrico realizado por el grupo alemán que incluyó 2778 niños con AIJ, determinó una prevalencia del 15% de sobrepeso y 5% de obesidad, siendo más elevada en el subgrupo de AIJ sistémica y en pacientes que recibieron altas dosis de corticoides, no manteniéndose esta última asociación tras el análisis de regresión logística (130). Sin embargo, un estudio con niños de EE.UU. afectados de AIJ (131), arrojó una prevalencia de obesidad de 18%, similar a la población general de dicho país, no asociándose ésta al nivel de actividad de la enfermedad. Las cifras más elevadas se han publicado en niños marroquíes (132), en los que la prevalencia de sobrepeso y obesidad en una muestra de 58 AIJ fue de 41,4% y 22,4% respectivamente, siendo más elevada en niños de mayor edad, con mayores limitaciones funcionales y con enfermedad activa. Sin embargo, no hubo relación con subtipo de AIJ o tratamiento con corticoides.

Estos datos corresponden a series publicadas antes de 2011, sin embargo, en 2015 se ha publicado un trabajo dirigido por Schenck *et al.* (133) en el que se evalúa por primera vez la tendencia en la prevalencia de sobrepeso en niños con AIJ. En él se confirma como esta prevalencia ha disminuido de forma significativa desde 14,2% en 2003 a 8,3% en 2012 en población escandinava con AIJ, siendo este descenso más marcado en AIJs. La realización de mayor actividad física por parte de los niños afectados por esta enfermedad y el menor uso de dosis altas de corticoides se asociaron con este fenómeno. Esto ha hecho que las cifras globales de prevalencia en la actualidad sean comparables con las de la población general. De este estudio se deduce que las altas dosis de corticoides, las limitaciones funcionales de los miembros inferiores y el escaso nivel de participación en actividades deportivas escolares, son los mejores predictores de sobrepeso en niños con AIJ.

Como hemos visto, los pacientes con AIJ tienen un mayor número de factores de riesgo para el desarrollo de obesidad (134-135). Sin embargo, en adultos, se ha propuesto que la obesidad podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de artritis inflamatoria, debido al potencial rol de los productos derivados del tejido adiposo en la inflamación y la autoinmunidad (136). Por ciertas similitudes con la AR, la combinación de obesidad, aumento de inflamación y reducción de la actividad física podría tener un efecto sinérgico en el desarrollo de AIJ; éste se encuentra aún pendiente de estudio.

Por otro lado, en pacientes con AR e IMC bajo se ha comprobado que tienen un riesgo tres veces mayor de muerte cardiovascular (137). Una hipótesis que podría explicar esta asociación es que la actividad no controlada de la enfermedad provoca un estado inflamatorio sistémico, con el consecuente consumo energético y la reducción en el IMC. Dos estudios ha reportado una prevalencia de desnutrición e IMC bajo en pacientes con AIJ, de hasta el 16% en uno de ellos (138). Esta condición fue más frecuente en los varones, la forma oligoarticular y en aquellos en los que debutó la enfermedad después de los 4 años (139), no encontrándose asociación con menor ingesta calórica. Respecto a su repercusión, Jednacz *et al.* (140), estudió en 30 niños con AIJ y 20 controles sanos, diferentes parámetros de RCV comprobando que los pacientes con AIJ tenía peso e IMC más bajo (18,6 vs 20,1;  $p=0,03$ ) y niveles más altos de IL-6. Sin embargo, no hubo diferencias entre ambos grupos en el perfil lipídico, el porcentaje de grasa corporal, los niveles de homocisteína, PCR y el grosor de la íntima de las carótidas. Serán necesarios más estudios para corroborar estos datos y responder a la pregunta de si el IMC bajo aumenta el RCV en AIJ, como se ha comprobado en AR.

Uno de los factores que se postula como posible favorecedor del RCV en AIJ son las alteraciones en la composición corporal (mayor cantidad de grasa corporal ajustada por IMC) como se ha evidenciado en los adultos con AR (141). A este respecto, Caetano *et al.* (142) evaluaron la composición corporal en 42 niños y adolescents con AIJ observando un mayor Z score medio de IMC, porcentaje de grasa corporal total y troncal, e índice de masa grasa en pacientes con AIJ respecto a sus controles. Por otro lado, recientemente, un grupo finés ha valorado la distribución de la grasa corporal y los parámetros nutricionales en 40 pacientes con AIJ (60% con enfermedad inactiva) y 40 controles (143), presentando los pacientes con AIJ parámetros de adiposidad central y periférica más elevados que los controles de forma significativa. Además, se objetivó una mayor ingesta calórica, aunque con marcadores nutricionales similares en ambos grupos. Concluyen que los diferentes subtipos de AIJ y el grado de actividad de la enfermedad no afectan a la composición corporal, la ingesta calórica o los marcadores nutricionales.

En cuanto a la asociación entre obesidad y desarrollo de RI en AIJ, ésta quedó patente en el trabajo de Glowinska *et al.* (144), en el que además se comprobó la presencia de niveles elevados de marcadores inflamatorios y de cambios subclínicos a nivel vascular.

- **DISLIPEMIA.** Diferentes estudios han evaluado la presencia de dislipemia en pacientes con AIJ pero igualmente con resultados variables. En general, se ha descrito un descenso en los niveles de HDL e incremento de los de TG y VLDL en niños con AIJ, siendo dicha alteración más acusada en AIJs y en pacientes con mayor actividad de la enfermedad y tiempo de evolución de la misma (145-146). En contraposición a los hallazgos previos, en la serie de Goncalves *et al.* (147), se objetivó que aunque los niveles de HDL estaban bajos respecto a los controles sanos, los de TG

y VLDL también lo estaban. Por su parte, Marangoni *et al.* (148) encontraron niveles bajos de HDL en pacientes con AIJ poliarticular pero sin correlación con la actividad ni la duración de la enfermedad. En general, no están bien establecidas las razones que explicarían estas diferencias aunque se postula que podrían ser: diferentes subtipos de enfermedad, distintos niveles de actividad y gran variedad de tratamientos empleados.

Como hemos comentado, el tratamiento también puede ser responsable de alteraciones lipídicas en ambos sentidos. Por un lado, los corticoides sistémicos se han relacionado con un aumento de todas las fracciones de los lípidos (149). Sin embargo, recientemente se han publicado dos estudios en los que se evalúa el perfil lipídico tras tratamiento con antiTNF, objetivando en uno el aumento de HDL y descenso de TG (150), y en otro un descenso de colesterol total, LDL y TG, pero no un aumento de HDL (151). A pesar de estas discordancias, parece que los cambios producidos a este nivel por los nuevos fármacos biológicos empleados en AIJ reducirían el RCV (152).

- **HTA.** Existen pocos estudios en pacientes con AIJ que valoren este aspecto del SM. Breda *et al.* (152) llevaron a cabo uno para valorar posibles cambios ateroscleróticos precoces en 38 pacientes con AIJ oligo/poliarticular. Las cifras de PA, tomadas mediante esfigmomanómetro estándar, fueron significativamente más altas respecto al grupo control. Sin embargo, durante el seguimiento a lo largo de un año se objetivó una reducción clara de las mismas, lo que sugiere que los cambios encontrados previamente se debían a un mal control de la enfermedad. No obstante, el grupo control no fue seguido para poner establecer comparaciones, de ahí la gran limitación del estudio. Otros estudios (153), no han hallado diferencias significativas respecto al grupo control, entre las diferentes categorías de AIJ o entre formas activas vs inactivas. Sin embargo, los pacientes obesos con AIJ que fueron valorados en el trabajo de Glowinska *et al.* (144) sí presentaron cifras más elevadas de PA, constituyéndose éste como un predictor independiente para el desarrollo de cambios cardiovasculares precoces.

En cuanto a si el riesgo de HTA en pacientes con AIJ se mantiene en la vida adulta, se publicó un interesante estudio (70) con 87 adultos afectados de AIJ de larga evolución (al menos 15 años) y 87 controles, en el que evalúan las alteraciones hemodinámicas a nivel arterial. Entre los parámetros evaluados, destaca que los adultos con AIJ presentaban mayor velocidad de la onda de pulso y cifras más elevadas de PA sistólica y diastólica, siendo esta diferencia significativa.

- **ACTIVIDAD FÍSICA.** Una revisión sistemática concluye que la actividad física en los niños es importante para el control del peso, la reducción de la PA y una mejoría de la capacidad aeróbica y musculoesquelética (154). Lelieveld *et al.* (135) valoraron la actividad física y el gasto energético de adolescentes con AIJ respecto a controles sanos, observando una reducción

significativa de ambos en los afectos de AIJ que parece no estar explicada por la discapacidad funcional que puede conllevar la enfermedad. Este grupo justifica sus resultados por posibles actitudes o comportamientos de estos pacientes, como la ansiedad que les genera el pensar en los efectos secundarios que determinados ejercicios físicos pueden acarrearles.

Otros estudios han reforzado estos hallazgos sobre el bajo nivel de actividad física en los niños y adolescentes con AIJ (134), en consonancia con el metaanálisis publicado sobre actividad física en AIJ (155) que encontró que el ejercicio aeróbico fue un 22% menor que el realizado por niños sanos. Además, es importante saber que en una revisión Cochrane, no sólo no se pudo demostrar los beneficios del tratamiento con ejercicio físico a largo plazo, si no que incluso se habla de la posibilidad de efectos adversos sobre la actividad de la enfermedad (156). Por ello, las recomendaciones que estableció en 2002 el *Exercise and Physical Activity Conference Arthritis Working Group* (157) y posteriormente en 2010 la Sociedad Canadiense de Pediatría (158), recogen que los niños con AIJ deberían realizar ejercicio físico de forma regular (salvo cuando tengan un brote), pero de intensidad moderada e incluyendo ejercicios de flexibilidad y de fortalecimiento de la musculatura. No obstante, aun se desconoce el impacto que tienen estas recomendaciones en el RCV futuro de los niños con AIJ.

- **TRATAMIENTO.** Los efectos secundarios derivados del uso de los corticoides, como HTA, DM2 y obesidad, se sabe que son factores de riesgo independientes para el desarrollo de RCV en adultos. En lo que a AIJ se refiere, no hay estudios que consideren el impacto de este tipo de tratamiento en el RCV futuro. Lo que sí sabemos desde hace tiempo es que el uso prolongado de corticoides en niños reduce el crecimiento lineal, la masa muscular y la densidad ósea, de ahí que la hormona de crecimiento (GH) haya sido utilizada en décadas anteriores para facilitar el crecimiento en pacientes con talla baja secundaria grave (159-160). Un potencial efecto secundario del tratamiento con GH incluye el aumento en los niveles de insulina y el desarrollo de intolerancia a la glucosa, efecto que ha sido observado transitoriamente en los pacientes con AIJ tratados con dicha hormona (159,161). Sin embargo, el potencial efecto en el desarrollo de RI en niños con AIJ no tratados con GH se desconoce. Un grupo brasileño demostró, en un estudio longitudinal, que la velocidad de crecimiento tuvo una asociación significativa con los niveles de IL-6 pero no con la dosis acumulativa de corticoides, lo que demuestra el papel predominante de los mediadores inflamatorios y no tanto de la exposición crónica a corticoides (162). La cuestión sobre si ocurre lo mismo en el SM y el RCV está aún por determinar.

En adultos, se comprobó una reducción de la mortalidad por eventos cardiovasculares en los pacientes con AR tratados con MTX (163). En AIJ no hay estudios que evalúen este efecto en pacientes tratados únicamente con FAME. En el estudio de Breda *et al.* (152) se valoró el potencial efecto de los fármacos anti-TNF $\alpha$  sobre los índices cardiovasculares en niños con AIJ tras un año

de tratamiento. De los 38 pacientes, 22 recibieron AINE y/o FAME (principalmente MTX) y 16 (todos con AIJ poliarticular) fueron tratados con etanercept. Ambos grupos mostraron una mejoría significativa en el engrosamiento de la íntima-media de la carótida (CIMT) después de 12 meses de tratamiento, pero este efecto fue más marcado en los tratados con etanercept. Ante estos resultados, los autores insisten en la necesidad de un tratamiento precoz e intensivo con FAME y fármacos biológicos para disminuir el RCV posterior.

- **RESISTENCIA INSULÍNICA:** Ver apartado 3.3.

## 2.2.2. INFLAMACIÓN Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Un posible argumento por el que los pacientes con AIJ podrían tener un aumento del RCV podría ser el hecho de que la inflamación está implicada en la patogénesis de ambas condiciones. Niveles elevados de PCR se han asociado con un aumento de las medidas subrogadas de RCV, incluso en niños sanos (164).

### 2.2.2.1. ADIPOSIDAD E INFLAMACIÓN

El tejido adiposo es un tejido conectivo especializado en almacenar grasa y constituye el principal reservorio de lípidos del organismo a través de los adipocitos. Sin embargo, este tejido no es inerte, además de almacenar energía, diferentes estudios han demostrado que es un órgano endocrino dinámico que libera sustancias bioactivas tales como TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1, quimiocinas (CCL2), PAI-1, componentes del complemento, etc; todos participan en la respuesta de la inmunidad innata como mediadores pro-inflamatorios (165). Como hemos visto previamente, muchas de estas sustancias son las mismas citoquinas efectoras de determinadas enfermedades inflamatorias como la AIJ. Pero además, el tejido adiposo también produce citoquinas más específicas como son las adipoquinas, entre las que destacan la adiponectina, la leptina y la resistina, aunque se han descrito muchas otras. Estas adipoquinas actúan como hormonas en la homeostasis de la glucosa y la regulación del apetito. Mientras algunas promueven respuestas inflamatorias y disfunción metabólica, otras contribuyen a la resolución de la inflamación y tienen efectos beneficiosos en relación con la obesidad y los trastornos metabólicos (166-168), aunque los estudios en niños arrojan datos muy variables (figura 4).

Figura 4. Efectos metabólicos de las adipoquinas

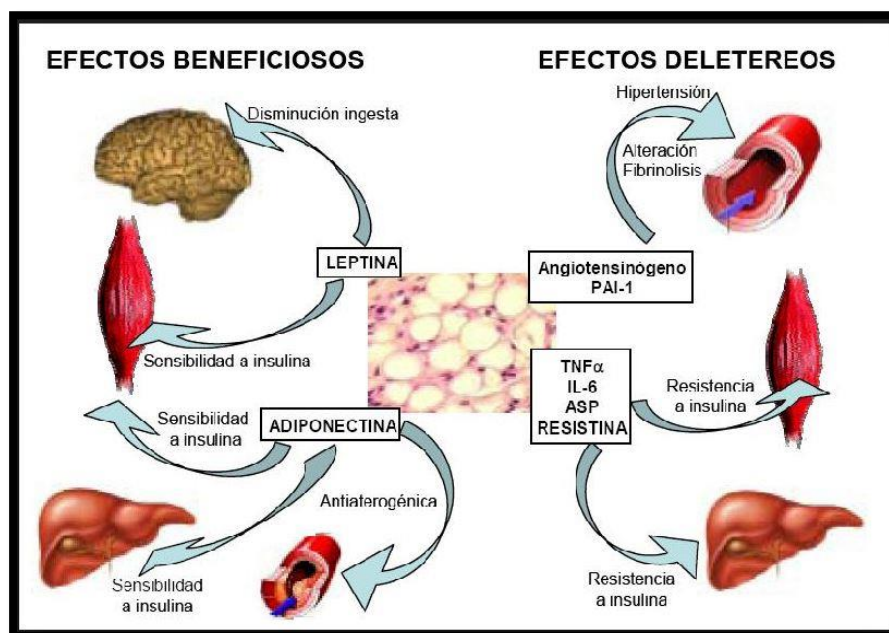


Imagen extraída de: Artola Menéndez S et al. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2009; 11 Supl 16: s 259-s277 (169)

La patogénesis de la obesidad comienza con una serie de cambios metabólicos, endocrinos e histológicos del tejido adiposo, produciéndose una inflamación del tejido adiposo caracterizada por la hipertrofia, y sobre todo la hiperplasia de los adipocitos. El aumento de tamaño de los adipocitos genera una serie de alteraciones en la secreción de proteínas y adipoquinas que son las responsables de la aparición de los factores de RCV. Por ello, la obesidad se considera desde el punto de vista sistémico, un estado inflamatorio de bajo grado debido a cambios en las funciones de los adipocitos y los macrófagos (165). La expansión de tejido adiposo produce hipoxia, lo que hace que se secreten citoquinas que estimulan los factores angiogénicos propios de este tejido (170). Por ello, en la obesidad existe una disfunción del tejido adiposo aumentando también la secreción de algunas adipoquinas que son pro-aterogénicas, pro-inflamatorias y prodiabéticas (171) (figura 5).

Figura 5. Relación entre la expansión del tejido adiposo y el incremento del estado proinflamatorio

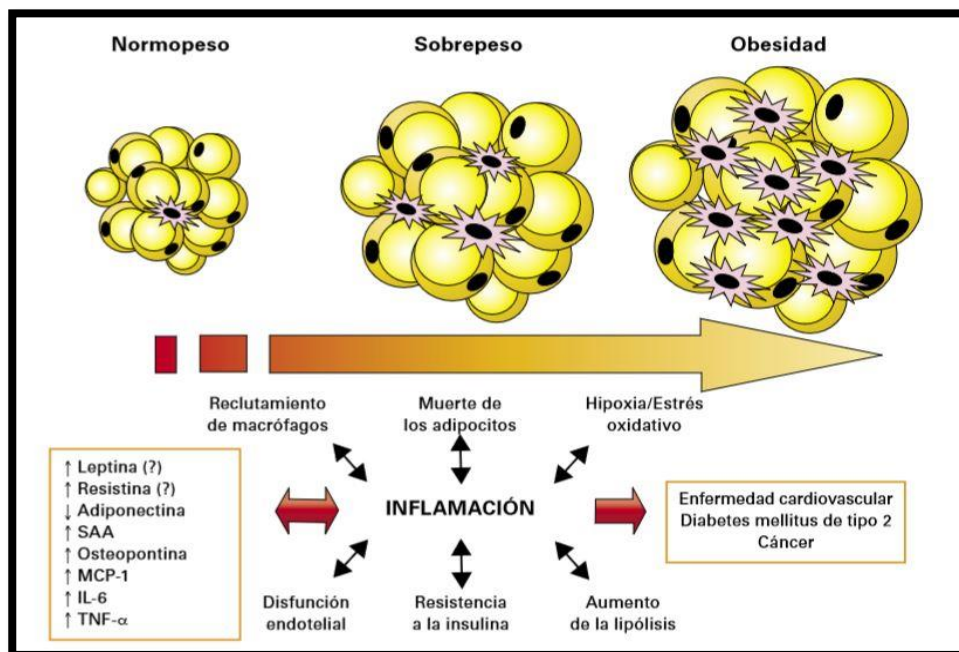


Imagen extraída de: Gómez-Ambrosi J et al. Rev Esp Obes 2008; 6:264-279 (172)

La proteína C reactiva (PCR) es el marcador más usado y sensible para valorar la inflamación sistémica. Es producida por el hígado, los leucocitos periféricos y el tejido adiposo, en respuesta a múltiples estímulos, especialmente el aumento de IL-6 y otras citoquinas. Como ha ocurrido en adultos, se han encontrado niveles elevados de PCR en niños obesos y claramente relacionados con la circunferencia de la cintura, IMC y la adiposidad (173-177). La asociación de PCR con adipocitos, insulina, dislipemia e HTA se ha evaluado en niños sanos prepuberales (176). Ford *et al.* investigaron la asociación entre SM y PCR y observaron que el SM se asoció con concentraciones elevadas de PCR (178). No obstante, aunque entre pacientes con SM, el 38,4% tuvieron PCR > 3 mg/L, el 10,3% de los que no presentaban SM mostraron los mismos niveles ( $p < 0,007$ ). Un dato importante es el que se deriva de un estudio llevado a cabo en una cohorte de 2195 individuos a los que se midió PCR entre los 3 y 18 años de edad (179). Dichos niveles predijeron la presencia de SM durante la vida adulta (21 años más tarde). Además, en un único estudio (164), la PCR se asoció de forma independiente con el engrosamiento de la íntima-media de la carótida en adolescentes. Por tanto, podría ser un marcador de progresión aterosclerótica, aunque son necesarios más estudios en pediatría para confirmar estos datos.

#### 2.2.2.2. CITOQUINAS PROINFLAMATORIAS

Un potencial mecanismo por el que la inflamación acelera la aterosclerosis en AR es la disfunción endotelial mediada por citoquinas proinflamatorias (IL1, IL6 and TNF- $\alpha$ ) que ponen en marcha

la liberación de radicales de oxígeno (180). En la AIJ se produce inflamación sistémica, más marcada en determinados subtipos, especialmente AIJs y poliarticular. La sinovial de estos pacientes se caracteriza por presentar un infiltrado inflamatorio que incluye células T, células B, macrófagos, monocitos, células dendríticas y plasmáticas. Los linfocitos T CD4 promueven la respuesta inflamatoria, lo que favorece la neovascularización del tejido sinovial, el cual se ha asociado con niveles altos de moléculas de adhesión, VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) y osteopontina. Por tanto, en pacientes con AIJ activa se han descrito niveles elevados de moléculas proinflamatorias y de adhesión que se asocian con la activación de células endoteliales (181).

#### 2.2.2.2. 1. TNF- $\alpha$

El TNF- $\alpha$  es producido por los adipocitos y macrófagos infiltrantes en el tejido adiposo blanco y se sobreexpresa en el plasma y en el tejido adiposo de modelos humanos y animales obesos. La expresión de TNF- $\alpha$  en los adipocitos se correlaciona positivamente con la obesidad y con la RI. Sus efectos en el metabolismo son múltiples, tanto a nivel paracrino sobre los adipocitos como en el metabolismo hepático. De esta forma, disminuye la señalización intracelular del receptor de insulina en adipocitos (182), en células HepG2 (línea celular humana de carcinoma hepatocelular) (183) y en células de músculo esquelético humano (184), a través de la inhibición de IRS-1 (substrato del receptor de insulina-1).

El TNF- $\alpha$  contribuye a la RI disminuyendo la actividad de la tirosin-kinasa del receptor de insulina y la señalización de insulina a través de las vías de MAP-Kinasa *in vitro* e *in vivo*, reduciendo de ese modo la actividad de la insulina (185) y contribuyendo además a la disfunción endotelial (186).

Estudios tanto en ratones como en humanos sugieren que la atenuación de la actividad de TNF mejora la homeostasis de la glucosa (84). Sin embargo, en un pequeño grupo de adultos obesos con DM2, un estudio demostró que el bloqueo de TNF- $\alpha$  disminuía los niveles plasmáticos de marcadores inflamatorios, pero no mejoró la resistencia a la insulina (187). Por otro lado, en enfermedades inflamatorias, como la AR, se ha descrito que la terapia anti-TNF $\alpha$  promueve la sensibilidad a la insulina en diferentes estudios (19), lo cual sugiere que el TNF- $\alpha$  tiene un papel importante en la inducción de resistencia a la insulina mediada por la inflamación. En el caso de la AIJ, no existen estudios que valoren específicamente RI tras tratamiento con anti-TNF $\alpha$ , aunque existen dos (151,188) que han evaluado los parámetros del perfil lipídico y estrés oxidativo con mejoría de los mismos tras un año de tratamiento, lo que plantea la posibilidad de mejoría del perfil glucémico asociada.



Además, el TNF- $\alpha$  también juega un papel en la disfunción endotelial (189-190), un marcador temprano de la aterosclerosis y como tal está ya presente en el SM (191). Existe evidencia de que el bloqueo del TNF- $\alpha$  en los pacientes con AR conduce a una disminución de los biomarcadores de la disfunción endotelial y una mejora de la disfunción endotelial (192-193). En AIJ, existen dos trabajos que han cuantificado los niveles de células progenitoras endoteliales (CPE), encontrando una correlación inversa fuerte entre niveles de TNF $\alpha$  y CPE en el de Martini *et al.* (194). Sin embargo, en el trabajo de Rusak *et al.* (195) no pudo demostrarse que el tratamiento con etanercept modificara los niveles de CPE.

#### 2.2.2.2. 2. IL-1

Existen 2 formas de IL-1,  $\alpha$  y  $\beta$ , y ambas están producida fundamentalmente por los macrófagos, las células musculares y las endoteliales tras ser estimuladas por agentes ambientales o productos endógenos como el ácido úrico o los cristales de colesterol. La forma biológicamente activa, IL-1 $\beta$ , se forma tras la activación de la pro-IL-1 $\beta$  por la vía de la caspasa- 1 en una estructura citosólica denominada inflamasoma (196).

La producción de IL-1 $\beta$  por los macrófagos del tejido adiposo es dependiente de la caspasa 1 en humanos y la activación de esta vía se produce en respuesta a otros estímulos inflamatorios como la producción de TNF- $\alpha$ . Cada vez hay más evidencias de que esta citoquina está envuelta en la inflamación asociada a la obesidad y el desarrollo de RI en modelos animales. Estudios recientes han comprobado como la presencia de niveles no demasiado elevados IL-1 $\beta$  provocan una disminución en la transducción de señales de la vía de la insulina y la expresión de proteínas transportadoras de glucosa. Por tanto, estos hallazgos sugieren que la IL-1 $\beta$  constituye un mediador mayor en la inducción de RI en los hepatocitos (197) (figura 6).

Además, hay estudios que confirman que el bloqueo de IL-1 con Anakinra mejora el control metabólico en diabéticos tipo 2 (198), atribuyendo este efecto a la prevención en la disfunción o muerte de las células beta pancreáticas, la cual parece estar inducida por la producción local de IL-1 $\beta$ .

Sin embargo, en 2012 se publicaron los resultados de un ensayo clínico randomizado controlado por placebo fase IIB en el que se trataron a más de 500 adultos con DM2 bien controlada y alto RCV con Canakinumab (anti IL-1  $\beta$ ). En el primer punto de corte se comprobó que aunque disminuían los valores de PCR e IL-1 de forma significativa, dicho tratamiento tenía un efecto modesto, pero no significativo, en las cifras de HbA1c, glucosa e insulina en ayunas (199). Sin embargo, en un segundo punto de corte tras 4 meses de tratamiento, Canakinumab produjo una reducción numérica de la HbA1c, no así del resto de parámetros (200-201).

**Figura 6. Papel de la IL-1 en la reducción de la sensibilidad a la insulina a través del adipocito**

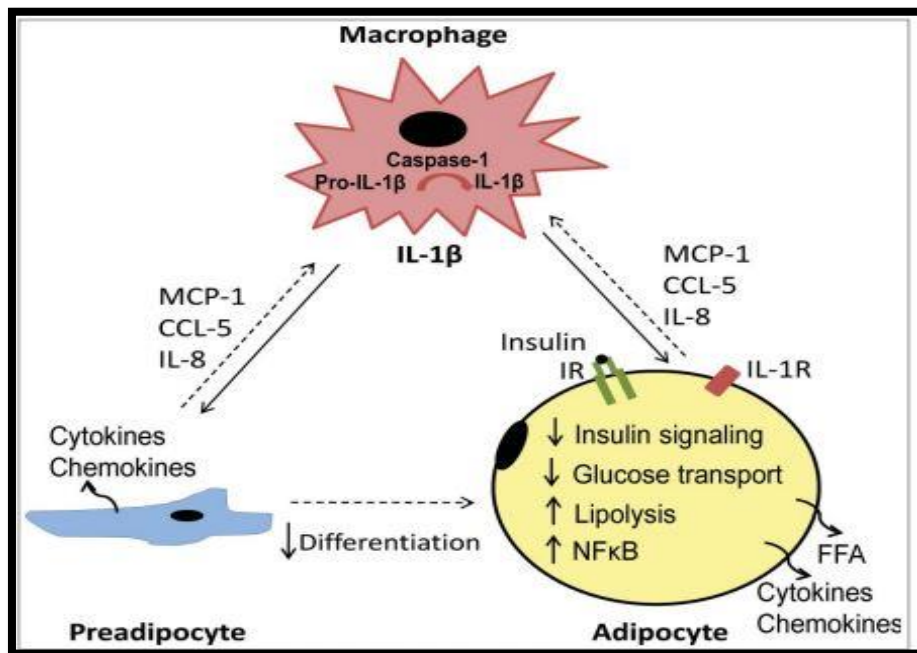


Imagen extraída de: Bing C. *Adipocyte* 2015; 4:149-52 (197)

### 2.2.2.2. 3. IL-6

El tejido adiposo blanco produce entre el 10 y 30% de IL-6 circulante (202) y la producción de IL-6 se incrementa en personas obesas con mayor secreción en el tejido adiposo visceral que en el subcutáneo (203). En el plasma, los niveles de IL-6 se correlacionan fuertemente con el IMC y la RI (204) y también parece tener un importante papel en el desarrollo de DM2. Sin embargo, en lo que a adolescentes se refiere, en el estudio de Coutinho *et al.* (205) llevado a cabo en mujeres entre 13 y 17 años sanas, los niveles de TNF $\alpha$  e IL-6 no se relacionaron con los indicadores de adiposidad evaluados. De cualquier modo, incluso en pacientes con obesidad mórbida, los niveles séricos de IL-6 están próximos al límite superior de la normalidad, lo que limita su utilidad diagnóstica (206), si bien recientemente se ha postulado la posibilidad de que sea uno de los marcadores más precoces del inicio de las alteraciones asociadas al desarrollo de obesidad en sujetos más jóvenes (207).

Por otra parte, cabe destacar que al igual que el TNF- $\alpha$ , la IL-6, parece afectar a las vías de señalización de la insulina disminuyendo el efecto de ésta (208). En un estudio preliminar, presentado en el congreso de EULAR 2015 (209) que implica un pequeño grupo de pacientes con enfermedades reumáticas no diabéticas, parecía que la inhibición de la señalización de IL-6 mejoraba la sensibilidad a la insulina (98).

Los efectos de IL-6 en la aterosclerosis acelerada son controvertidos. Por un lado, es conocida la alteración lipídica que produce el tratamiento anti-IL-6, y por otro, se ha descrito en modelos experimentales que la administración exógena de IL-6 en un modelo murino de aterosclerosis con déficit de apolipoproteína E mostraba un incremento en la formación de lesión aterosclerótica, lo que sugiere un papel importante de la IL-6 en la progresión de la placa aterosclerótica (210). En el caso de la pequeña serie presentada recientemente (209), se objetivó que aunque los niveles de colesterol total, TG y HDL-c no se modificaron de forma significativa tras 3 meses de tratamiento con anti IL-6, los de lipoproteína (a) sí disminuyeron hasta un 40% respecto el valor basal.

### 2.2.2.3. ADIPOQUINAS EN AIJ: LEPTINA, ADIPONECTINA Y RESISTINA

#### 2.2.2.3.1. LEPTINA

La leptina fue la primera adipoquina identificada. Es una proteína con 167 aminoácidos codificada por el gen *ob* localizado en el cromosoma 7q31.3 (211) y tiene una estructura similar a la de la familia de la IL-6.

Es producida principalmente por el tejido adiposo pero también por las células endoteliales, los linfocitos T y las plaquetas. Es una de las adipoquinas más abundantes producidas por los adipocitos junto con citoquinas como TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 y otros mediadores (212).

Actúa sobre el receptor OB-R, codificado por el gen de la diabetes expresado en diferentes tejidos. Tiene efectos pleiotrópicos que regulan el apetito y el gasto energético considerándose un importante regulador de peso corporal mediante la supresión del apetito, lo que disminuye la ingesta de alimentos y estimula el gasto de energía a través de receptores hipotalámicos por medio de la inducción de factores anorexigénicos y mediante la supresión de neuropéptidos orexigénicos (211-212). También influye en algunos mecanismos reproductivos e inmunológicos.

Es un importante factor para la proliferación de células T y puede inducir reacciones inmunes TH1, lo que explicaría el papel proinflamatorio de la leptina en modelos animales de enfermedades inflamatorias autoinmunes. Además, la leptina está implicada en la activación y proliferación de las células inflamatorias así como de los monocitos y los neutrófilos (213). La leptina facilita la secreción de citoquinas inflamatorias como el TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 (que a su vez promueven la liberación de la leptina de los adipocitos) influyéndose mutuamente en la promoción de la inflamación (214-216) (figura 7).

Por otro lado, las concentraciones de leptina en plasma están aumentadas en personas obesas, y estos niveles más altos se asocian con el desarrollo de inflamación, RI y aterosclerosis subclínica (217-218). Esto se explicaría por una baja sensibilidad a la acción de la hormona o por altos

niveles séricos de ésta que llevarían a una respuesta inadecuada de ésta (deficiencia relativa de la leptina) (219).

**Figura 7. Fisiopatología de la leptina**

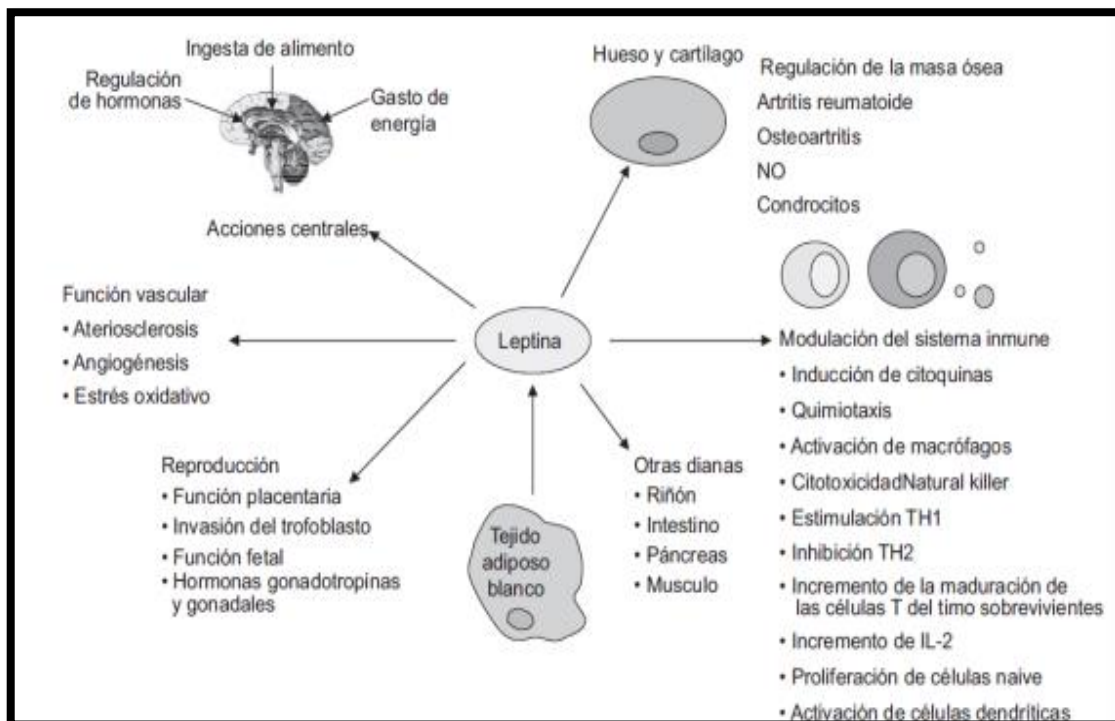


Imagen extraída de: Gómez et al. *Reumatol Clin* 2009; 5 (S1): 6-12. (78)

Por tanto, aunque la mayoría de estudios experimentales sugieren una acción proinflamatoria más que protectora, en pacientes con AR, los datos obtenidos de los diferentes estudios clínicos son ambiguos. Esto mismo ocurre en pacientes con AIJ. En un estudio publicado hace una década (220) se comprobó que los pacientes con AIJ tenían tanto el IMC como los niveles de leptina más bajos que los controles de forma significativa, aunque con índice leptina/IMC similar en ambos grupos. Los niveles de leptina tampoco difirieron entre pacientes con enfermedad activa vs inactiva, ni entre formas poliarticulares ni oligoarticulares. Por tanto, este estudio no apoya la hipótesis de que los elevados niveles de citoquinas inflamatorias que existen en AIJ podrían inducir un aumento de la producción de leptina, de hecho, postulan que la leptina podría ser un marcador nutricional en AIJ. Sin embargo, un estudio posterior llevado a cabo en pacientes con AIJ poliarticular refractaria grave (51% en tratamiento con corticoides) (221) demostró que este grupo de pacientes presentaban niveles de leptina más elevados que los controles de forma significativa ( $p < 0.0001$ ), incluso tras ajustar por masa grasa. Además, los niveles de leptina se asociaron inversamente con los de los marcadores de recambio óseo (CTx), pero no con otras variables como la actividad de la enfermedad. Finalmente, el estudio más reciente al respecto (222), desarrollado en una cohorte de pacientes con baja actividad de la enfermedad, no objetivó

diferencias en los niveles de leptina entre pacientes y controles, y por tanto tampoco entre adipocinas y actividad de la enfermedad.

En resumen, aunque es bien conocida la influencia de la leptina en los procesos inflamatorios, quedando de manifiesto en un estudio en AIJ que revela niveles elevados de leptina en pacientes con enfermedad activa, el papel exacto y los efectos en enfermedades de este tipo, necesita todavía una evaluación más exhaustiva.

#### **2.2.2.3.2. ADIPONECTINA**

La adiponectina es una proteína de 240 aminoácidos que alcanza concentraciones relativamente altas en la circulación sanguínea donde adopta diferentes formas. Éstas fueron descritas por Waki *et al.* (223) y presentan propiedades fisiológicas potencialmente diferentes (224). Tienen diferente peso molecular (67, 136 y mayor a 300 kDa) y circulan en plasma como trímeros de bajo peso molecular (LMW), hexámeros de peso medio molecular (MMW) y multímeros de alto peso molecular (HMW). Esta proteína es producida principalmente en el tejido adiposo blanco.

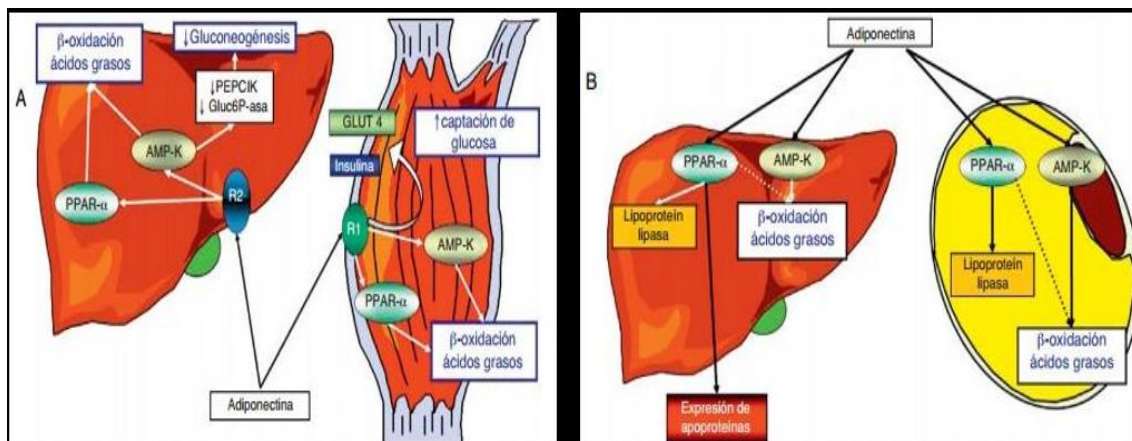
La fisiología de la adiponectina no ha sido explicada todavía en su totalidad. En la mayoría de estudios realizados, esta adipocina muestra propiedades antiaterógenas, anti-inflamatorias y sensibilizantes a la insulina (225-226). En cuanto a las propiedades antiinflamatorias: reduce la producción de TNF- $\alpha$  e IL-6 y éstos a su vez disminuyen la expresión de la adiponectina en los adipocitos (227). Se ha reportado además que el aumento de sus concentraciones se asocia inversamente con la obesidad, la RI y el riesgo cardiovascular (217), tanto en humanos como en animales y tanto en estudios *in vivo* como *in vitro* (228-230). Se han observado niveles reducidos de adiponectina en una gran variedad de estados patológicos asociados a RI, así como en DM2 (228), obesidad (231), ECV (228, 232), hipertensión arterial (233), varones, y SM (234). Sin embargo, aún se desconoce si los niveles bajos de adiponectina son la causa o la consecuencia de estas patologías y está elevada en pacientes con bajo contenido corporal en grasa. Por otro lado, algunos estudios sugieren de forma sorprendente una acción proinflamatoria de la adiponectina (235-236). De esta forma, las bien documentadas propiedades anti-inflamatorias de adiponectina fueron cuestión de debate en relación con las enfermedades inflamatorias reumáticas (237-238), evidenciándose que la concentración sérica de adiponectina está elevada en enfermedades inflamatorias autoinmunes como la DM tipo 1 y la enfermedad inflamatoria intestinal, entre otras (239). Los niveles elevados de adiponectina, se podrían explicar por una respuesta compensadora por parte del organismo contra la inflamación. Sin embargo, a muchos autores esta explicación no les resulta convincente y apuntan hacia el papel de la adiponectina en la activación de la vía NF $\kappa$ B (235-236).

Esta bidireccionalidad de efectos pro y antiinflamatorios podría explicarse en parte por la isoforma circulante de la adiponectina y los cambios en la proporción en cada caso. La adiponectina circula principalmente como isoforma de bajo peso molecular (LMW) o como isoforma de alto peso molecular (HMW) que inducen respuestas específicas según la isoforma presente. Recientemente se ha descubierto que la isoforma de bajo peso molecular sólo muestra propiedades anti-inflamatorias y la isoforma de alto peso molecular puede ser responsable de efectos pro-inflamatorios (240), de hecho en presencia de lipopolisacáridos, la isoforma de la adiponectina de alto peso molecular, parece aumentar la producción de moléculas proinflamatorias tales como la IL-8 y parece inducir la secreción de TNF- $\alpha$  e IL-6 desde los macrófagos periféricos (241-243). Por todo ello, sería de gran importancia realizar un análisis más profundo de las diferentes isoformas de adiponectina específicas para así poder determinar los diversos efectos de la misma.

El único trabajo que evalúa específicamente la adiponectina en niños con AIJ es el realizado por Markula-Patjas K. *et al.* (222) en relación con la composición corporal. En él se halló una asociación inversa entre adiponectina y DMO en el DEXA corporal total, tanto de niños con AIJ como controles. Sin embargo, no hubo diferencias en los niveles de adiponectina entre pacientes y controles y por tanto no se encontró relación con la actividad de la enfermedad ni con la obesidad.

En resumen: En la actualidad, la mayoría de datos en AR, indican que la función proinflamatoria de la adiponectina parece prevalecer sobre los datos que muestran su acción protectora. Sin embargo, dada la escasez de estudios en niños con AIJ, el papel de la adiponectina está todavía lejos de entenderse completamente, de ahí la necesidad de seguir investigando en este sentido.

**Figura 8. Acciones metabólicas de la adiponectina sobre el metabolismo de los hidratos de carbono (A) y sobre el metabolismo lipídico (B)**



Imágenes extraídas de de: Martos-Moreno GA *et al.* *An Pediatr (Barc)* 2013; 78:189 (244)

### 2.2.2.3.1. RESISTINA

La resistina es una proteína de 12,5 kDa, y fue inicialmente descrita como una proteína derivada del adipocito y un mediador de la RI hepática. En humanos, el tejido adiposo blanco sólo produce una pequeña cantidad de esta proteína (245); este polipéptido se expresa sobre todo en las células mononucleares, macrófagos, bazo y médula ósea (246).

La resistina, al contrario que la adiponectina y como su nombre indica, puede inducir RI en los adipocitos. La función fisiopatológica de la resistina puede diferir en parte entre humanos y roedores (247) por el hecho de que en humanos y ratones, la resistina comparte sólo el 64% de la secuencia del RNAm y sólo el 59% de identidad en la estructura del aminoácido (248). En humanos, el mejor documentado, es el papel que juega en los procesos de regulación metabólica, adipogénesis y reacciones inflamatorias. *In vitro*, la resistina recombinante humana, aumenta la secreción de citoquinas proinflamatorias como el TNF- $\alpha$ , la IL-6 y la IL-12 en los macrófagos (249) y además activa células a las endoteliales humanas, lo cual lleva a un aumento de la expresión de endotelina 1 y diferentes moléculas de adhesión así como quimiocinas. Todos estos hallazgos sugieren el potencial papel proinflamatorio de la resistina (208). A su vez la expresión de resistina es incrementada por citoquinas inflamatorias como el TNF- $\alpha$ , la IL-6 y la IL-1 $\beta$  en las células mononucleares de sangre periférica (246, 250), lo que supone un feedback positivo de la inflamación. Bokarewa *et al*, ha demostrado que los efectos proinflamatorios de la resistina, están mediados a través de la vía de señalización NF $\kappa$ B (208). La resistina por tanto, parece claramente tener función proinflamatoria tanto en modelos *in vivo* como *in vitro*.

Aunque la mayoría de artículos que se refieren a la resistina se centran fundamentalmente en su función en el SM, obesidad y RI, existen algunas evidencias acerca de su papel en AR y otras enfermedades inflamatorias. En AIJ existe un único estudio en el que se analizan los valores de resistina en relación a las diferentes categorías de la enfermedad (251). En él se comprobó que los niveles medios de resistina sérica, fueron significativamente más altos en los pacientes con AIJ que en los controles, especialmente en la forma sistémica, en los que recibieron corticoides sistémicos y que presentaban ANA positivo. Además, la resistina se relacionó significativamente con JADAS27, CHAQ y dosis de esteroides. No se objetivaron diferencias entre sexos, aunque las mujeres tuvieron una tendencia a cifras más elevadas. Este estudio, por tanto, refuerza la idea de que la resistina podría utilizarse como marcador de actividad, especialmente en AIJ de inicio sistémico.

En total, se han descrito hasta 50 adipocinas diferentes producidas por el tejido adiposo. Aunque hemos descrito las más estudiadas en las enfermedades inflamatorias, hay muchas más. Existe un único estudio en AIJ que analiza los valores de vaspina y omentina (252), nuevas adipocinas

descritas. A la vaspina se le reconocen propiedades antiinflamatorias ya que suprime la producción de TNF $\alpha$  y otras citoquinas proinflamatorias. Sin embargo, aunque se desconocen exactamente los efectos fisiopatológicos de la omentina, estudios recientes sugieren que se relaciona directamente con el proceso de inflamación sistémica. En este estudio se comprobó que los niveles de omentina fueron significativamente más altos en los pacientes con AIJ que en los controles, mientras que en los de vaspina no hubo diferencias. Además, los niveles de omentina se relacionaron con la presencia de artritis activa y el número de articulaciones afectadas.

En general, las adipoquinas podrían ser marcadores aún más precoces que los parámetros bioquímicos clásicos del SM, pero falta por determinar si estas alteraciones son consecuencia de la propia obesidad o si existe una predisposición genética que modifique su expresión y favorezca el desarrollo del SM desde la infancia.

### 2.2.3. EFECTO DEL TRATAMIENTO Y EL ESTILO DE VIDA

#### 2.2.3.1. EFECTOS DEL TRATAMIENTO

- **Anti- TNF $\alpha$ :** Sobre la modificación de los factores de RCV en AIJ se han publicado dos trabajos, ambos centrados en la alteración del perfil lipídico. En el primero, publicado en 2013 se demostraron cambios significativos en el colesterol total, LDL y TG pero no en los niveles de HDL tras un año de tratamiento (151). Posteriormente, Yeh KW *et al.* publicaron un estudio en 2014 (150) en el que tras analizar los pacientes respondedores a etanercept (n=12), observaron como las cifras de colesterol total, LDL-c y HDL-c aumentaron, mientras que la cifra de TG, así como los índices aterogénicos disminuyeron, ambos fenómenos de forma significativa.. Estos datos discordantes respecto a los publicados en adultos podrían deberse a un efecto relacionado con la edad de los pacientes. Por eso concluyen que el tratamiento con antiTNF $\alpha$  no sólo resulta beneficioso mejorando los índices de actividad de la enfermedad, si no también el perfil lipídico y el estrés oxidativo, ambos fenómenos implicados en la aterosclerosis. Estos hallazgos sugieren que este grupo de fármacos podrían reducir el riesgo de aterosclerosis en AIJ. Estudios más novedosos a este respecto, como el de Martini *et al.* (253) han cuantificado los niveles circulantes de células progenitoras endoteliales (CPE) implicadas en el proceso de angiogénesis y recuperación entotelial de 22 AIJ oligoarticulares extendidas, antes y 12 meses después de iniciar tratamiento con antiTNF $\alpha$ . Objetivaron que los niños con artritis activa mostraron una reducción significativa del conteo de CPE comparado con los controles. De esta forma, se halló una correlación inversa fuerte entre niveles de TNF  $\alpha$  y CPE. La reversibilidad de estos efectos mediante el uso de antiTNF $\alpha$  necesita ser confirmada mediante ensayos clínicos controlados, pero es posible (como se ha visto en adultos) que se pueda utilizar como marcador subrogado de riesgo cardiovascular



- **Anti IL-6:** Tocilizumab ha demostrado una reducción significativa de los niveles de IL-6 y por tanto de la actividad inflamatoria tanto en la AIJs como poliarticular (37, 44). Sin embargo, no hay trabajos en niños que evalúen su repercusión a nivel del RCV. En adultos con AR, el mejor estudio es el llevado a cabo por Rao *et al.* (254) en el que se comprueba que a pesar de los cambios en el perfil lipídico que dicho fármaco provoca, el RCV durante el tratamiento se asocia solo con la actividad de la enfermedad (mayor riesgo en pacientes con mayor puntuación en DAS28).

- **Anti IL-1:** Los efectos beneficiosos de Anakinra y Canakinumab debido a su acción antiinflamatoria mediada por el bloqueo de IL1 $\beta$ , abre las puertas a un posible potencial efecto reductor del RCV. Sin embargo, hay pocos ensayos clínicos que valoren dicho efecto. Todos son en adultos, uno con pacientes de AR en los que se objetivó una mejoría en la función hemodinámica tras 30 días de tratamiento con Anakinra (255) y otro con pacientes con DM2 bien controlada y alto RCV (estudio CANTOS) en los que se observó una reducción del número de eventos CV tras el tratamiento con Canakinumab (256). En niños, se han evaluado pacientes con el síndrome autoinflamatorio denominado CINCA (síndrome crónico cutáneo, neurológico y articular), sin embargo, se ha comprobado que existen cambios ateroscleróticos en la infancia precoz a pesar de encontrarse en remisión tras un año de tratamiento con Canakinumab (257).

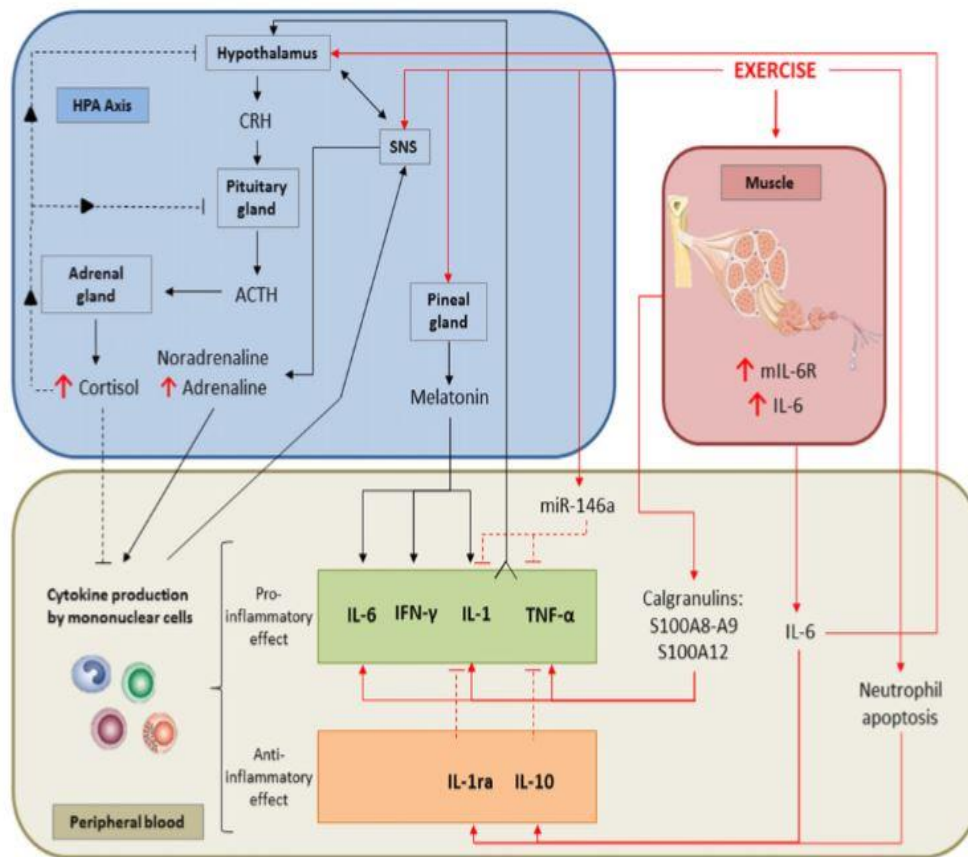
### 2.2.3.2. EFECTOS DEL ESTILO DE VIDA

- **DIETA:** Respecto a la ingesta dietética y su repercusión en el RCV en niños con AIJ no existen estudios. Sí se ha comprobado que los pacientes con AIJ pueden tener un aumento en la ingesta calórica (especialmente de proteínas y lípidos) y unos aportes escasos de hierro, zinc y vitamina A (258), sin embargo, no se halló asociación entre ingesta, actividad de la enfermedad y estado nutricional. Tampoco se han demostrado diferencias entre formas oligo y poliarticulares (259). Otro campo de estudio es la relación entre ingesta y distribución de la grasa corporal, habiéndose encontrado una correlación entre masa magra e ingesta de hidratos de carbono (260); la relación entre dieta y masa grasa no se demostró. Las consecuencias futuras de estos hallazgos aún se desconocen.

- **EJERCICIO:** Los adolescentes con AIJ tienen un nivel de actividad física más bajo que los adolescentes sanos, a pesar de que los tres ensayos clínicos publicados al respecto (261) hayan demostrado que un programa de entrenamiento moderado no aumenta el dolor ni la actividad de la enfermedad. Sólo el 23% de estos pacientes con AIJ se ajustaron a las recomendaciones de realizar una hora al día de ejercicio moderado-intenso (vs 66% en sanos) (135). Además, los patrones de ejercicio físico que se desarrollan en la adolescencia se suelen trasladar a la vida adulta (137), por lo que estos pacientes tienen mayor riesgo de llevar una vida sedentaria posteriormente. Aunque desconocemos exactamente el impacto real de la práctica deportiva en la

prevención de ECV en la AIJ, los avances en el conocimiento de la modulación del sistema inmune que provoca el ejercicio físico son constantes. Como queda reflejado en la figura 9, el ejercicio aumenta la secreción de cortisol lo que produciría un ambiente antiinflamatorio mediado por la IL-6, contrarrestando así la inflamación secundaria a la enfermedad (262). Esto podría suponer un efecto similar a los fármacos anti-TNF $\alpha$ , también a nivel de la prevención del RCV.

**Figura 9. Posible influencia del ejercicio físico en los mecanismos inmunológicos implicados en la AIJ.**



Líneas continuas: inducen la secreción; Líneas discontinuas: inhiben la secreción

Imagen extraída de: Rochette E et al. *Autoimmun Rev.* 2015; 14(8):726-34 (263)

### 3. RESISTENCIA A LA INSULINA EN PEDIATRÍA

#### 3.1. DEFINICIÓN Y FACTORES IMPLICADOS

##### 3.1.1. DEFINICIÓN

La resistencia a la insulina (RI) se define clínicamente como la incapacidad de la insulina, exógena o endógena, para aumentar la captación y utilización de la glucosa en un individuo en la misma medida que en la población normal (264). Es pues una situación patológica caracterizada por la pérdida de la respuesta fisiológica de los tejidos periféricos a la acción de la insulina. La RI endógena se identifica con altas concentraciones de insulina en suero asociada a concentraciones de glucosa en sangre normales o altas. En la práctica clínica, medimos la insulina en suero sólo cuando evaluamos pacientes con características clínicas de RI extremas. Para confirmar el diagnóstico, es también necesario determinar que la actividad biológica y la estructura de la insulina del paciente son normales. Hay casos raros de mutaciones en el gen de la insulina que resultan en la producción de insulina con una bioactividad deficiente pero una normal inmunoactividad. Estas insulinas circulan en altas concentraciones, simulando RI, pero la respuesta a la insulina exógena es normal (265). Por otro lado, una disminución de la respuesta a la insulina exógena es evidente en pacientes diabéticos tratados con insulina que requieren dosis mayores para prevenir la hiperglucemia. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con RI no están en tratamiento con insulina, como puede ser el caso de los pacientes obesos. En ellos, la RI exógena puede ser evaluada y cuantificada mediante técnicas tales como la prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa, la prueba de supresión de insulina o el clamp euglucémico hiperinsulinémico (266).

El espectro clínico que acompaña a la RI es muy variado y va a venir dado por cómo actúa la insulina en los diferentes tejidos (tabla 5).

En el músculo esquelético, esta hormona promueve la toma de glucosa mediante la estimulación de la enzima GLUT4 (*glucose transporter type 4*). Cuando hay RI, esta señal se produce de forma defectuosa y da lugar a un descenso en la captación de glucosa por el músculo.

En el hígado, la función de la insulina es inhibir la gluconeogénesis por lo cual, en un estado de RI se produciría un aumento de la síntesis hepática de glucosa.

En cuanto al tejido adiposo, la insulina disminuye la actividad de determinadas lipasas lo que produce un descenso en la producción de ácidos grasos libres (AGL), es decir, tiene un efecto anti-lipolítico. Por tanto, en un estado de RI, tendrá lugar un aumento de AGL (267).

En la edad pediátrica, no existe un estándar internacionalmente aceptado para definir y cuantificar la RI. Esto se debe en parte a la variedad de técnicas utilizadas para medir la sensibilidad insulínica, la variedad entre ellas y la ausencia de estudios en grandes cohortes de niños ni longitudinales que correlacionen cifras de insulina con eventos cardiovasculares (268).

**Tabla 5. Alteraciones asociadas a la resistencia insulínica**

<b>INTOLERANCIA A LA GLUCOSA Y DIABETES</b>	- Glucemia basal alterada - Intolerancia a la glucosa - DM2
<b>DISLIPEMIA ATEROGÉNICA</b>	- Hipertrigliceridemia - HDL baja - LDL pequeñas y densas - Hipertrigliceridemia postprandial
<b>DISFUNCIÓN ENDOTELIAL</b>	- Elevada adhesión de cél. mononucleares y moléculas de adhesión celular - Disminución de la vasodilatación endotelial
<b>AUMENTO DE FACTORES PRO-COAGULANTES</b>	- Aumento de PAI-1 - Hiperfibrinogenemia
<b>CAMBIOS HEMODINÁMICOS</b>	- Aumento de la actividad del SNS - Aumento de la retención renal de sodio
<b>AUMENTO DE MEDIADORES INFLAMATORIOS</b>	Aumento de la PCRhs
<b>ALTERACIONES ACIDO ÚRICO</b>	Aumento de ácido úrico y descenso de su aclaramiento renal
<b>INCREMENTO SECRECIÓN OVÁRICA TESTOSTERONA</b>	- Adrenarquia precoz (niña) - Hirsutismo y oligomenorrea (adolescente)
<b>ALTERACIONES CUTÁNEAS</b>	Acanthosis nigricans
<b>ALTERACIONES HEPÁTICAS</b>	Enfermedad grasa del hígado no alcohólica
<b>AUMENTO IGFbps</b>	Talla alta niños-adolescentes (normal en adultos)
<b>TUMORES</b>	Colon, mama, endometrio

PAI-1: inhibidor de la activación del plasminógeno; SNS: sistema nervioso simpático; PCRhs: proteína C reactiva ultrasensible; IGFbps: proteínas transportadoras de factores de crecimiento parecidos a la insulina

### 3.1.2. FACTORES IMPLICADOS

#### 1. Factores exógenos

- El **sobrepeso y la obesidad** son los factores más importantes que se asocian con RI, sobre todo la obesidad central, de predominio abdominal, siendo rara su presencia en normopeso. El acúmulo de grasa visceral segrega un exceso de ácidos grasos libres que llegan al hígado y alteran la acción de la insulina.

- La **ganancia ponderal rápida**, tanto pre como postnatal, parece ser la más involucrada en la RI. Afectaría a niños tales como los pequeños y grandes al nacer para su edad gestacional, los

hijos de madres obesas, de madres con diabetes gestacional y con diabetes tipo 1. Según la hipótesis de la “programación metabólica”, la malnutrición podría originar un fenotipo “económico” o “ahorrador” de supervivencia que en condiciones de privación calórica aumenta la RI en músculo y grasa para preservar el aporte energético al cerebro y corazón. En condiciones distintas de aporte calórico excesivo, o incluso adecuado, se convierte en proclive al SM (269). En un reciente estudio se ha visto que el factor más asociado con la aparición del SM a los 21 años de edad es la ganancia de peso en los tres primeros meses de vida (270).

- La **actividad física** es otro factor insulín sensibilizante muy importante. Aunque no llegue a producir cambios en el peso o en la cantidad de grasa corporal, la actividad física reduce la RI y lo hace de forma relativamente rápida, en la primera semana de intervención (271).

- La **dieta**. Igual que ocurre con la actividad física, hay alimentos que, de forma independiente al cambio de peso, producen sensibilidad insulínica; son los carbohidratos con bajo índice glucémico y la fibra (271).

- El **estrés psicosocial**, la falta de sueño y la depresión, a través del aumento de la producción de cortisol por activación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, se han relacionado con la aparición del SM y RI (272).

## 2. Factores endógenos

- La **raza**. Las diferencias étnicas son muy poderosas, siendo las poblaciones de origen euroasiático más insulín sensibles y las africanas y americanas más insulín resistentes (273).

- La **pubertad**. Esta fase del crecimiento se asocia con una reducción del 30% de la sensibilidad insulínica, con su pico en el estadio III de Tanner y recuperación en el V. Este fenómeno ocurre igual en delgados, obesos, ambos sexos y las diferentes razas. Los niveles de esteroides sexuales no son los responsables, pues ambos siguen elevados al terminar la pubertad, mientras que la RI revierte; quizás sean los cambios transitorios en la producción de hormona del crecimiento (271).

- La **predisposición genética** a la RI, expresada en los antecedentes familiares de la misma.

### 3.2. MÉTODOS PARA MEDIR LA RESISTENCIA A LA INSULINA

Existen múltiples formas de medir la RI, pero de ninguna se han definido los valores normales en las edades pediátricas.

### Métodos directos

- El método de referencia (*gold estándar*) para realizar el estudio de la insulinoresistencia en humanos es el **Clamp (pinzamiento) hiperinsulinémico euglicémico** (273). Este método consiste en la infusión intravenosa de insulina para mantener así una insulinemia elevada por encima de la que corresponde al periodo de ayuno; de forma simultánea se infunde glucosa a un ritmo adecuado para que se consiga mantener una glucemia estable de alrededor de 5 mmol/l y se van realizando determinaciones de glucemia cada 2-5 minutos.
- **El test de supresión de insulina.** En este test tras un ayuno de 8 h, se administra una dosis de somatostatina para inhibir la secreción endógena de insulina y glucagón. Posteriormente, se administran por un lado insulina y glucosa, por otro lado se determinan éstas periódicamente y a las 2 h aproximadamente se obtienen unas concentraciones de glucosa e insulina en estado de equilibrio. Éstas serán mayores en sujetos insulinoresistentes y más bajas en sujetos insulinosensibles.

Estas técnicas son difíciles de realizar en el entorno asistencial, más aun en niños por las dificultades que conlleva la canalización de una vía venosa.

### Métodos indirectos

- **Modelo de análisis mínimo tras mediciones frecuentes en test de tolerancia a la glucosa endovenosa o FSIVGTT** (*frequently sampled intravenous glucose tolerance test*). Después del ayuno nocturno, se administra un bolo de 0,3 g/kg de glucosa y, tras 20 min, se administra otro bolo de 4mU/kg/min de insulina durante 5 min. Después se van haciendo determinaciones sanguíneas de glucosa e insulina hasta el minuto 180. Los datos obtenidos son procesados mediante un programa informático para determinar la sensibilidad a la insulina. Con respecto a los métodos directos descritos previamente, este test, se diferencia en que usa datos dinámicos, no de concentraciones en equilibrio.
- **Test de tolerancia oral a la glucosa (TOG).** Es un test ampliamente utilizado para diagnosticar la intolerancia a la glucosa o la DM2. Tras un ayuno nocturno y la toma de 1,75 g/kg de glucosa, se determina la glucemia basal, a los 30, 60 y 120 min. Este test refleja la eficacia del organismo para disponer de la glucosa tras una sobrecarga o comida. Emularía la dinámica de la glucosa e insulina de forma más fisiológica que el clamp o el FSIVGTT. Su inconveniente, es que la tolerancia a la glucosa y sensibilidad a la insulina no son conceptos equivalentes.

### Índices simples de sustitución.

Estos índices usan glucemia e insulina plasmática y son herramientas menos costosas que pueden utilizarse en estudios epidemiológicos, ensayos clínicos y práctica clínica. Entre estos índices, se encuentran:

- **Insulinemia basal:** La elevación de la insulinemia en pacientes sanos, se corresponde con una mayor RI a nivel hepático (es la que predomina en ayunas) y es un claro predictor de desarrollo de DM2 (274). Estos datos, junto con los resultados de distintos estudios epidemiológicos, hacen que muchos autores, consideren la insulinemia basal como una aproximación razonable al grado de insulinorresistencia, sobre todo en pacientes no diabéticos (274-275).

En adultos españoles no diabéticos, se acepta 16,7 mU/l como punto de corte para RI (276). En un estudio muy reciente llevado a cabo en Almería con adolescentes sanos (277), se estableció el p90 para la insulina en 14,62  $\mu$ UI/ml en prepúberes y 17,40 en púberes  $\mu$ UI/ml. Su correlación con el clamp en estudios pediátricos varía entre 0,42 y 0,91 (278-279). Distintos índices, incluido HOMA, no han demostrado ser superiores a la insulinemia basal en edad pediátrica (278). La razón es que estos índices buscan mejorar la precisión de la insulinemia corrigiendo sus cifras por la glucemia en ayunas. Sin embargo, en niños y adolescentes, las cifras de glucemia se mueven en un rango mucho más estrecho que en adultos, incluso en niños obesos, por lo que la insulinemia en ayunas muestra una alta correlación con estos índices en niños (88, 278, 280).

Sin embargo, tiene una serie de inconvenientes: su gran variabilidad intraindividual (de hasta el 30%) debido a la pulsatilidad de la secreción de insulina en respuesta al estrés y el ejercicio, el considerable solapamiento existente entre individuos normales e insulinorresistentes, la falta de estandarización del método bioquímico, su escasa validez en sujetos con intolerancia a la glucosa y la ausencia de valores normales en niños y adolescentes. A pesar de ello, un documento de consenso internacional publicado en 2010 y avalado por diferentes sociedades científicas, recomienda su uso frente a otros índices en estudios epidemiológicos en niños y adolescentes (268)

- **Ratio Glucosa/insulinemia basal.** Este cociente se ha estudiado como medida de sensibilidad a la insulina. La razón es que cuanto mayor sea la concentración de insulina para mantener una misma glucemia basal, menor será la sensibilidad a la insulina. Es decir, el cociente desciende y por lo tanto mayor es la RI. Este ratio en no diabéticos sería equivalente al índice anterior.

- **Modelos de evaluación de la Homeostasis (HOMA, Homeostasis Model of Assessment).** Estos modelos fueron desarrollados en los años 80 y son modelos que usan la interacción dinámica entre glucosa e insulina para predecir la RI. Entre estos modelos se incluyen:

- HOMA-RI (*Homeostasis Model of Assessment- Insulin resistance*), cuya fórmula es  $(\text{Insulina } \mu\text{U/ml} \times \text{Glucosa mmol/ml})/22,5$ .
- La evaluación de la función de la célula  $\beta$  [HOMA- $\beta$ , *Homeostasis Model of Assessment of  $\beta$  cell function*:  $20 \times \text{insulina } (\mu\text{U/ml}) / \text{glucosa (mmol/ml)} - 3,5$ ].

Su principal ventaja radica en su gran sencillez. Tan sólo es necesario realizar una extracción basal y hacer el cálculo con una fórmula relativamente sencilla. Los resultados se correlacionan bien con los del clamp, tanto en pacientes normotolerantes como en DM2 de grados de obesidad y edades distintas (274). Además, estos índices han demostrado en estudios prospectivos capacidad predictiva en el desarrollo futuro de intolerancia a la glucosa y de DM2 (281). Todo esto hace que este sea un buen método para estudios epidemiológicos amplios.

Entre sus inconvenientes destacan que refleja fundamentalmente la resistencia a nivel hepático y no la muscular, y al no estar estandarizado el ensayo de la insulina, no son comparables los resultados entre los distintos centros.

En cuanto a establecer el punto de corte entre un HOMA-RI normal y patológico, en un estudio español con adultos no diabéticos se calculó el p90 en 3,8 (276) y este umbral ha sido el más utilizado en toda la bibliografía nacional, incluida la pediátrica. Posteriormente se han publicado dos estudios con niños y adolescentes de nuestro país; uno establece el punto de corte (p90) en 3,0 para niños de 7-16 años (282) y otro en 3,43 para menores de 18 años (siendo diferente, 3,23, 4,27 y 4,87, según estadios de Tanner II, III y IV, respectivamente) (280). En el estudio realizado en Almería (277) con 379 adolescentes sanos entre 12 y 16,9 años, el p90 para el índice HOMA-RI resultó ser 3,44 en prepúberes y 3,68 en púberes.

- **Índice de verificación cuantitativo de sensibilidad a la insulina (QUICKI *Quantitative insulin sensitivity check index*)**. Al igual que el HOMA, relaciona insulina y glucosa, pero tiene un origen diferente. Se basa en que los análisis de sensibilidad de los datos de insulina y glucosa durante los primeros 20 minutos del FSIVGTT, contienen información crítica sobre la sensibilidad a la insulina. Su fórmula es:  $\text{QUICKI} = 1/(\log \text{insulina } -\mu\text{U/ml}) + (\log \text{glucosa en ayunas } -\text{mg/dl})$ . En cuanto a los valores de normalidad, en un estudio español llevado a cabo en 372 niños sanos entre 1mes-18 años (280) los valores oscilaron entre 0,40 y 1,96, existiendo diferencias entre sexos (más elevado en varones) y estadio puberal (valores más bajos en estadio Tanner III-IV).

- **Índice de McAuley**: A diferencia de los demás, este índice que incluye además de la insulina los triglicéridos [(IMcA=  $\exp(2,63 - 0,28 \ln [\text{insulina en mU/l}] - 0,31 \ln [\text{triglicéridos en mmol/l}])$ ]



lo cual incrementa la sensibilidad y mantiene una buena especificidad a la hora de predecir la sensibilidad a la insulina (283).

### 3.3. PREVALENCIA

El principal problema a la hora de calcular la prevalencia de RI en población pediátrica es que, como hemos comentado previamente, no existen puntos de corte internacionalmente aceptados.

Algunos estudios han aplicado los puntos de corte definidos para población adulta sin tener en cuenta el grado de desarrollo puberal. Así, en un estudio realizado en nuestro área con adolescentes obesos, Tapia Ceballos *et al.* definieron RI como HOMA-IR  $\geq 3,8$ , obteniendo una prevalencia de RI de 45,4%, que asciende a 77,8% en los que padecen SM (284). En otros estudios, como el de López Capapé *et al.* (285) definieron RI como insulinemia y HOMA-IR  $>p95$  de la muestra, en este caso de 69 niños sanos no obesos con antecedente de baja talla familiar pero sin evidencia de SM. Para la insulina, el p95 se estableció en 10,5  $\mu\text{U/ml}$  en niños prepúberes y 15  $\mu\text{U/ml}$  para púberes. En el caso del índice HOMA-IR, el p95 fue 2,4 para prepúberes y 3 para niños tras la pubertad. Otro tipo de trabajos, han analizado el punto de corte para el índice HOMA-IR que mayor sensibilidad y especificidad tiene para el diagnóstico de SM en niños. En el de Tresaco *et al.* (282) este punto fue 2,28 (sensibilidad 81%; especificidad 76%) que correspondía al p60 de la muestra, es decir, con esta definición el 40% de los niños eran resistentes a la insulina. Esto se podría explicar porque casi la mitad de los sujetos incluidos eran obesos. Sin embargo, Madeira *et al.* (286) estableció el punto de corte en 2,5 en una muestra de niños prepúberes. Utilizando este punto de corte se han realizado diferentes estudios de prevalencia, arrojando datos que oscilan entre el 18,7% (287) (niños entre 2 y 12 años) y 41,3% (288) (sujetos entre 2 y 18 años). Estas cifras tan elevadas podrían justificarse por el estado de insulino-resistencia fisiológica que caracteriza la pubertad, y por tanto habría que utilizar puntos de corte diferentes para púberes.

En 2007 se publicó en nuestro país un estudio en niños sanos entre 1 mes y 14 años en el que se definen los valores medios y el p90 de la insulina basal y el índice HOMA-IR en función del sexo y el estadio puberal (280). El p90 global para el índice HOMA-IR fue 3,43 (varones 2,89; mujeres 3,79). Las cifras fueron claramente menores en pacientes pre-púberes (varones 1,67; mujeres 1,94) y fueron ascendiendo paralelamente al estadio puberal hasta Tanner IV (varones 3,69; mujeres 5,08). Con la insulina ocurre algo similar, aunque con una diferencia más marcada entre sexos. El p90 global fue de 15,05 (varones 1,02  $\mu\text{U/ml}$ , mujeres 17,26  $\mu\text{U/ml}$ ), con un aumento marcado en la etapa puberal (Tanner IV: varones 17,32; mujeres 20,49). Dado el tamaño muestral, pequeño en los diferentes subgrupos, y la variabilidad del ensayo de la insulina, es difícil establecer puntos de corte poblacionales.

Finalmente, un grupo italiano estudió a 142 niños y adolescentes de 2,7-19 años para establecer valores de normalidad de distintos índices de RI (289). Las cifras medias de insulinemia fueron  $7,11 \pm 4,28 \mu\text{U/ml}$ , HOMA-IR  $1,49 \pm 0,91$  e índice QUICKI  $0,37 \pm 0,04$ . De nuevo se aprecia el aumento de cifras en relación al estadio puberal. El percentil 90 para índice HOMA-IR oscilaba desde 2,11 en varones en estadio Tanner I, a 3,64 en mujeres en estadio Tanner IV-V.

Tras revisar la bibliografía observamos como existen grandes diferencias entre los distintos estudios, derivadas del escaso tamaño muestral y la variabilidad de la insulinemia (y *por ende* de los índices de RI), siendo necesario estratificar por sexo y estadio puberal.

### 3.4. RESISTENCIA A LA INSULINA, SINDROME METABÓLICO Y ATEROSCLEROSIS

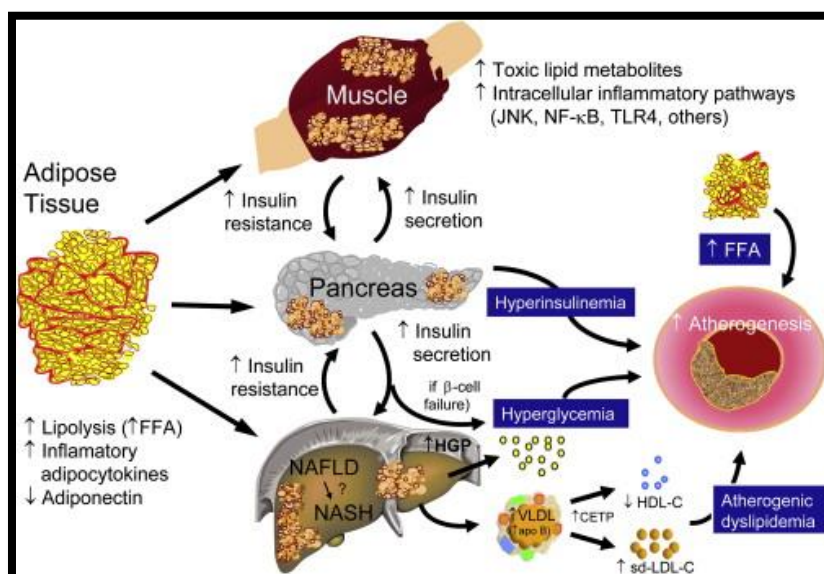
Aunque se conocía desde hacía tiempo el papel de la RI en el desarrollo de DM2, en 1988 se propuso por primera vez que la RI, con todas las alteraciones fisiopatológicas que conlleva, podría ser suficiente para explicar que en algunos pacientes se agruparan determinados factores de RCV, constituyendo el SM (71). Por todo ello, se acepta de forma generalizada que la RI, tiene un papel muy importante como base de gran número de alteraciones metabólicas, que conllevan en último lugar el elevado RCV de la población (290).

Como ya sabemos, la función metabólica del tejido adiposo visceral es muy distinta a la del tejido adiposo subcutáneo y se caracteriza por su mayor sensibilidad a estímulos betaadrenérgicos (291), lo que determina una alta actividad lipolítica con incremento de la liberación de ácidos grasos y glicerol, que son transportados directamente por el eje portal al hígado (292). La hiperproducción de ácidos grasos por efecto del hiperinsulinismo portal da lugar a una entidad bien definida denominada hígado graso no alcohólico (esteatohepatitis no alcohólica). Se trata de una entidad clínico-patológica que engloba un espectro amplio de alteraciones hepáticas, que incluyen desde la esteatosis hepática simple a esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis hepática. Suele ser asintomática en niños, con elevación de dos a cinco veces de transaminasas (con predominio de GPT) y dos o tres veces de fosfatasa alcalina, sin aumento de bilirrubina. Es por ello, que en algunos estudios se haya comprobado la correlación entre GPT/GGT y el índice HOMA en niños obesos (293). Este cuadro se considera grave cuando el depósito de grasa (en cualquier técnica de imagen) es superior al 33% del hígado y mejora con el tratamiento de la RI sin requerir otra intervención específica (72, 292).

El mecanismo en virtud del cual el tejido adiposo visceral causa RI se atribuye a los ácidos grasos libres que interfieren con la actividad de la insulina en sus tejidos diana. Estudios recientes, mediante RM, han demostrado que los ácidos grasos libres inhiben la cascada de acción de la

insulina y bloquean el efecto de la insulina sobre la translocación de los transportadores de glucosa GLUT-4 desde sus lugares de almacenamiento intracelular hacia la membrana plasmática, con lo cual disminuye el transporte efectivo de glucosa mediado por la insulina hacia el interior de la célula (291). Además, el incremento del depósito de grasa a nivel visceral también se ha relacionado con un perfil metabólico más aterogénico en la infancia (294) (figura 10) y con la disminución efectiva de las concentraciones de adiponectina, incluso cuando se comparan entre individuos con un grado de adiposidad similar (295). La sobreoferta de ácidos grasos libres que traspasan el filtro hepático favorecen su distribución y depósito en otros tejidos, pero muy especialmente a nivel del espacio mioelular del músculo esquelético, donde se ha comprobado que su acumulación está estrechamente relacionada con la disminución de la sensibilidad periférica a la insulina (296-297). El depósito de material lipídico en este espacio está ya presente en las fases iniciales del desarrollo de la obesidad infantil (298), aunque debe subrayarse que ni los niños y adolescentes con mayor grado de adiposidad ni aquellos que muestran una menor sensibilidad a la acción de la insulina presentan de forma invariable un mayor contenido de grasa a este nivel (299). Se ha podido comprobar que los hijos de los padres con DM2 tienen un menor contenido de mitocondrias en el tejido muscular esquelético y que ésta podría ser la causa subyacente del incremento del depósito de grasa observado en estos sujetos (300). De esta forma, se ha especulado con la posibilidad de que, al menos en parte, el depósito de lípidos en este espacio pueda estar determinado genéticamente, y que los sujetos obesos con esta predisposición alcancen un mayor acúmulo de grasa a nivel muscular y que desarrollen, por tanto, estados de RI de mayor severidad que los sujetos obesos sin predisposición genética que presentan un comportamiento metabólico mucho más benigno.

**Figura 10. Papel del tejido adiposo en el desarrollo de resistencia a la insulina y ésta de aterogénesis**



**Imagen extraída de: Cusi, K et al. Clin Liver Dis. 2009; 13:545-63**

Se han estudiado diferentes marcadores indirectos de RI. Así, en el estudio de Countinho *et al.* publicado recientemente se objetivó que la circunferencia de la cintura se relacionó más con RI que el propio IMC (205). De esta forma, la sensibilidad de la CC para la detección de niñas con índice HOMA  $> 2,7$  fue de 88% y para el IMC de 76%. Por otro lado, un grupo griego ha publicado los puntos de corte de CC y porcentaje de grasa troncal y visceral (diferenciando por sexo) para identificar los pacientes con riesgo elevado de RI (HOMA  $>3,16$ ) en niños entre 9 y 13 años (301).

A nivel analítico, los niveles de PCR se han relacionado con valores de insulina basal e índice HOMA y están más elevados en adolescentes con sobrepeso y RI frente a los que no tienen esta condición (medido por el clamp insulínico) (174, 302- 303). Además, en un estudio multinacional llevado a cabo con más de 2000 niños (304) se encontró correlación significativa entre adiponectina sérica y niveles de insulina basal e índice HOMA, por tanto se plantea la posibilidad de que esta adipoquina sea un marcador de RI. Además, el papel de la adiponectina en el desarrollo de la RI parece más importante en niños mayores, en niñas y en los originarios de Europa y América respecto a los asiáticos, lo que pone de manifiesto la influencia de factores genéticos y ambientales.

Como hemos visto previamente, la RI, el SM y la aterosclerosis parecen tener una base inflamatoria común. La hiperinsulinemia compensadora sobreestimula la vía MAPK que potencia la acción mitogénica y la migración de las células musculares lisas de los vasos, favoreciendo la aterogénesis. No obstante, la relación entre RI y aterogénesis se produce por diferentes mecanismos: dislipemia, elevación del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), del fibrinógeno y del tono vascular, disfunción endotelial, etc. Hay pocos datos publicados sobre el riesgo o la evolución de la aterosclerosis en pacientes con AIJ respecto a la morbimortalidad. Un estudio realizado en autopsias sugirió que el 30% de los niños con AIJ tenían evidencia de aterosclerosis (305). Posteriormente, una revisión sistemática sobre este tema, encontró sólo 3 artículos sobre medidas subrogadas de aterosclerosis en niños con AIJ (153, 306-307) con datos muy variados, sin embargo, en ninguno de ellos se evaluaron estos marcadores en relación con índices de RI. El más reciente, encontró que los niños prepuberales afectados de AIJ oligo y poliarticular mostraron un engrosamiento de la íntima-media de la carótida superior a los controles, disminuyendo éste tras un año de tratamiento y control de la inflamación (153). El escaso número de pacientes incluidos, así como el hecho de que la mayoría padecían el subtipo oligoarticular (la forma que asocia menor grado de inflamación sistémica) hacen difícil la extrapolación de los resultados.

Respecto al papel de las adipocinas en la aterosclerosis, se han objetivado niveles aumentados de omentina, una adipocina insulín-sensibilizante en pacientes con AIJ (308). La omentina tuvo un importante efecto sobre el endotelio, causando vasodilatación y atenuando muchas vías de señales proinflamatorias en las células endoteliales, incluyendo la vía del TNF $\alpha$  (309). Los elevados niveles circulantes encontrados en AIJ podrían actuar como un mecanismo contrarregulador que atenuaría los efectos proateroscleróticos del TNF $\alpha$  y otros mediadores de inflamación crónica. La importancia de la leptina en la aterosclerosis no está totalmente clara ya que los estudios publicados presentan resultados contradictorios (220, 310).

### 3.5. RESISTENCIA A LA INSULINA Y ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

La AR se ha relacionado desde hace tiempo con un aumento del riesgo de RI (311) y diabetes mellitus (312), después de corregir por el uso de corticoides. La prevalencia de diabetes tipo 1 parece más alta en pacientes con AIJ debido a que los factores de riesgo genético para el desarrollo de ambas enfermedades autoinmunes se comparten (313), sin embargo, no se ha estudiado este dato en relación a DM2. Como describimos previamente, sí se ha comprobado un aumento de la RI en relación al tratamiento con corticoides (159) y hormona de crecimiento (161) y una reducción con la actividad física moderada. Sin embargo, no hay estudios que evalúen directamente la prevalencia de RI o DM2 en niños con AIJ.

Sí se ha publicado un estudio en el que comparan las cifras de insulina basal e índice HOMA en un grupo de pacientes con AIJ frente a controles sanos, estableciendo posteriormente una comparación entre el subgrupo de obesos con AIJ frente a los normopeso (144). No se comprobó una diferencia estadísticamente significativa en ambos parámetros frente a los controles sanos, aunque las cifras sí fueron algo más elevadas en los pacientes con AIJ. Sin embargo, en el subgrupo de AIJ obesos vs normopeso las diferencias sí fueron claramente significativas, tanto en las cifras de insulina (12,4 vs 6,8;  $p < 0,001$ ) como en el índice HOMA (2,7 vs 1,5;  $p=0,001$ ), lo que apoya la relación descrita entre IMC e IR y la necesidad de establecer medidas preventivas a este nivel, puesto que en este grupo de pacientes ya se objetivaron cambios ateroscleróticos subclínicos.

En cuanto a la probabilidad de que los niños con AIJ desarrollen RI en la vida adulta, existe un trabajo (70) en el que, aunque el objetivo principal era evaluar la presencia de alteraciones hemodinámicas y calcificaciones de las arterias coronarias en adultos con AIJ, se analizó de manera transversal la HbA1c y el índice HOMA de estos pacientes frente a controles sanos, encontrando una diferencia significativa en éste último parámetro (0,9 vs 0,6,  $p=0,034$ ). A pesar de que comprobaron que los adultos con AIJ de larga evolución (media de 29 años) tenían calcificaciones coronarias hasta en un 26%, mayor hábito tabáquico y mayor incidencia de RI, en

el análisis de regresión lineal no se halló relación entre el índice HOMA y los parámetros de función cardiovascular analizados.

Una nueva línea de investigación al respecto de la relación entre RI y aterogénesis es la cuantificación de las células progenitoras endoteliales (CPE) implicadas en el proceso de angiogénesis y recuperación endotelial. Habitualmente se encuentran en niveles bajos en todos los procesos que suponen un aumento del riesgo CV, por eso, actualmente se consideran biomarcadores independientes y predictores inversos de futuro RCV. Se han descrito niveles bajos de CPE en adultos con AR o LES. En el caso de la AIJ, hay al menos 2 posibles hipótesis para explicar este hecho. Primero, la inflamación crónica, por los cambios continuos y el estrés que supone a nivel de la médula ósea, podría progresivamente agotar la reserva de CPE o alterar la capacidad de su movilización (314). Segundo, la existencia de células con un fenotipo similar a las CPE circulantes en la sinovial de pacientes con AIJ y que contribuirían a la formación del pannus, estructura muy vascularizada (315). En relación a este tema, Rusak *et al.* (316) realizaron un conteo de CPE en 25 AIJ y 11 controles sanos, evaluando al mismo tiempo diferentes parámetros cardiovasculares y los tratamientos antiinflamatorios recibidos. En su caso comprobaron que el número de CPE era similar en los niños con AIJ y los controles, pero además que los niveles de CPE se relacionaron negativamente con el índice HOMA, así como con los niveles de insulina endógena. Curiosamente, el tratamiento con corticoides se asoció a niveles más bajos de CPE, sin embargo, MTX y etanercept no afectaron a dichos niveles.

# JUSTIFICACIÓN



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



## II. JUSTIFICACIÓN

Se postula que la resistencia insulínica (RI) constituye la plataforma metabólica para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular del adulto. El papel de la inflamación en el desarrollo de resistencia a insulina y síndrome metabólico ha sido ampliamente demostrado en otras enfermedades inflamatorias, principalmente en adultos. Determinadas formas de artritis idiopática juvenil suponen un estado de inflamación sistémica que podría condicionar el desarrollo de determinados factores de riesgo cardiovascular que tuvieran repercusión en la vida adulta.

Por ello, consideramos de gran importancia dilucidar los principales mecanismos responsables de la RI y la arterosclerosis acelerada en las enfermedades inflamatorias crónicas. La identificación de los factores implicados, y posiblemente modificables en la edad pediátrica, podría permitir establecer medidas de prevención en dicha población. En este sentido, consideramos que la AIJ representa un modelo ideal para estudiarlos, ya que el hecho de ser pacientes pediátricos, hace que los fenómenos inflamatorios no se encuentren interferidos por otros muchos factores (a diferencia de los adultos) como son la comorbilidad, los tratamientos concomitantes o la discapacidad ligada a esta enfermedad, puesto que la mayoría serán pacientes de corta evolución.

Aunque existen bastantes estudios dirigidos a desentrañar la influencia de inflamación en la RI de pacientes con AR, llama la atención de la escasez de estudios que existe en la AIJ (niños menores de 16 años).

Dado que muchos mecanismos involucrados en el aumento del RCV, y posiblemente en el aumento de RI, podrían ser compartidos por otras enfermedades inflamatorias sistémicas, se espera que cualquier conocimiento obtenido en AIJ pudiera servir de base para la investigación en otras patologías autoinmunes de debut en la infancia. No obstante, somos conscientes de las dificultades del estudio, ya que encontraremos gran variedad de pacientes con diferentes subtipos de AIJ, y con diferentes grados de control de la enfermedad, y *por ende* distinto grado de inflamación sistémica.

Además, debido a la práctica ausencia de estudios observacionales a largo plazo que analicen las consecuencias futuras, derivadas de la presencia de este factor de RCV, tampoco sabemos si es posible prevenir el desarrollo de la RI y sus consecuencias mediante un control estrecho de la actividad inflamatoria. Por todos estos motivos, hemos considerado pertinente la realización de la presente tesis doctoral. Los conocimientos sobre RCV y su prevención en niños, son fundamentales para tener adultos sanos en el futuro.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## **IV. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **1. HIPÓTESIS**

En la presente tesis doctoral hemos examinado 2 hipótesis:

**H1:** La prevalencia de la RI en pacientes con AIJ y bajo nivel de actividad es similar a la de la población general

**H2:** La prevalencia de RI es diferente según la categoría clínica de AIJ ya que presentan distintos grados de inflamación sistémica

### **2. OBJETIVOS**

#### **2.1. OBJETIVO PRINCIPAL**

Conocer la prevalencia de la RI en nuestros pacientes con AIJ y su relación con factores como la adiposidad central, las citoquinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$  e IL-6), las adipoquinas (leptina, resistina y adiponectina), la actividad clínica y el tratamiento.

#### **2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS**

1. Describir las principales características de nuestra población pediátrica con AIJ, especialmente en cuanto al nivel de actividad de la enfermedad y tratamientos que reciben.
2. Determinar la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y de síndrome metabólico en pacientes con AIJ.
3. Analizar la relación entre actividad inflamatoria, RI, citoquinas proinflamatorias, adipoquinas y tratamiento antirreumático.
4. Estudiar la asociación entre la RI y los distintos factores de riesgo cardiovascular tradicionales.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# PACIENTES Y MÉTODOS



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



## **V. PACIENTES Y MÉTODOS**

### **1. DISEÑO**

Estudio observacional de corte transversal en una cohorte de pacientes con AIJ.

### **2. PACIENTES**

- **Población diana:** pacientes con AIJ.

- **Población de estudio:** pacientes con AIJ menores de 16 años atendidos por la unidad de Reumatología pediátrica del Hospital Materno-Infantil de Málaga.

- **Muestra de estudio:** Entre la población de estudio se reclutó consecutivamente una muestra de 80 pacientes con las formas más frecuentes de AIJ (oligoarticular persistente/extendida, poliarticular y de inicio sistémico) que cumplieron todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

- **Criterios de inclusión:**

- Niños  $\geq 4$  y  $\leq 16$  años
- Diagnóstico de AIJ según los criterios de ILAR (Edmonton, 2001), activos o en remisión, independientemente del tratamiento que reciban.
- Que hayan firmado el consentimiento informado de participación en este estudio (los propios participantes si  $\geq 12$  años), o sus representantes legales en el resto.

- **Criterios de exclusión:**

- AIJ oligoarticular de curso monoarticular
- Artritis relacionada con entesitis, artritis psoriásica o artritis indiferenciada
- Enfermedad autoinmune distinta de la AIJ
- Evidencia de una enfermedad significativa no controlada de forma concomitante que afecte al sistema nervioso o endocrino (hipo o hipertiroidismo), hígado, riñón o tracto gastrointestinal.
- Infección activa
- Diabetes mellitus

### **3. LUGAR DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO**

Los pacientes se reclutaron consecutivamente de la consulta de Reumatología pediátrica del Hospital Materno-Infantil de Málaga. Nuestro centro es un hospital pediátrico de tercer nivel y centro de referencia para la provincia de Málaga, campo de Gibraltar y Melilla. Dentro de la provincia de Málaga atiende a una población pediátrica de referencia de 262.946 niños menores de 16 años y tiene en seguimiento activo alrededor de 160 pacientes con AIJ. La Unidad de Reumatología pediátrica está compuesta por 2 pediatras especialistas en Reumatología pediátrica

y una reumatóloga. Las principales variables de laboratorio se determinaron en la unidad de investigación de lípidos y aterosclerosis del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de Málaga, cuyo laboratorio de investigación se encuentra ubicado en el CIMES (Centro de investigaciones médico-sanitarias).

#### 4. PROTOCOLO DE ESTUDIO

Durante una de las visitas rutinarias realizadas a la Unidad de Reumatología pediátrica se ofreció a las familias de los pacientes que cumplían los criterios de inclusión la posibilidad de participar en el estudio. Tras aceptar su participación, los padres firmaron el consentimiento informado (apéndice 1). Los niños mayores de 12 años además firmaron el asentimiento informado (apéndice 2). Todas las familias fueron entrevistadas, incluyendo la realización de los cuestionarios de calidad de vida (CHAQ- apéndice 3), hábitos nutricionales (apéndice 4) y actividad física (apéndice 5). Posteriormente los pacientes fueron explorados físicamente por la reumatóloga pediátrica responsable y se derivaron al hospital de día médico pediátrico donde se han llevado a cabo las extracciones analíticas.

Una vez en el hospital de día, las medidas antropométricas fueron tomadas por la auxiliar de enfermería responsable; la presión arterial y extracción analítica por la enfermera. Parte de las muestras de sangre se enviaron al laboratorio de nuestro centro para su procesado rutinario y el resto se envió al Biobanco del H. Regional de Málaga donde la sangre fue centrifugada y tras obtener el suero se almacenó a  $-80^{\circ}\text{C}$  para su posterior análisis.

#### 5. VARIABLES DE ESTUDIO

##### 5.1. VARIABLE DE DESENLACE PRIMARIA

- **Resistencia insulínica valorada mediante:**
  - **HOMA-RI** (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance) (317):  
insulina en ayunas ( $\mu\text{U/ml}$ ) \* glucosa en ayunas ( $\text{mmol/l}$ )  $\div$  22.5.

##### 5.2. VARIABLES DE DESENLACE SECUNDARIAS

- **Resistencia insulínica valorada mediante:**
  - **HOMA  $\beta$ cell** (318):  $20 * \text{insulina en ayunas } (\mu\text{U/ml}) \div \text{glucosa en ayunas } (\text{mmol/l}) - 3,5$ .
- **Sensibilidad a la insulina valorada mediante:**
  - **Indice QUICKI** (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) (318):  $1 \div (\log \text{insulin } [\mu\text{U/ml}] + \log \text{glucose } (\text{mg/dl}))$ . Se considerará como punto de corte  $\leq 0,33$  para catalogar a los pacientes de baja sensibilidad a la insulina (319).

- **Índice McAuley (283)** ( $IMcA = \exp(2,63 - 0,28 \ln [\text{insulina en mU/l}] - 0,31 \ln [\text{triglicéridos en mmol/l}])$ ). Este índice incrementa la sensibilidad y mantiene una buena especificidad a la hora de predecir la sensibilidad a la insulina. Se considerará como punto de corte  $\leq 6,23$  para catalogar a los pacientes de baja sensibilidad a la insulina (319).
- **Adiponectina (ng/ml)**: se realizó un ELISA para la determinación cuantitativa de Adiponectina humana, mediante kits Mediagnost®. El kit aporta como valores normales, los situados entre p25-p75 para cada edad y sexo (para niños con edades  $< 3,99-15,99$  años). Ver tablas en apéndice 6.
- **Leptina (ng/ml)**: la cuantificación de la leptina humana se realizó mediante enzimo-inmunoensayo (ELISA), utilizando kits Mediagnost®. Para niños, el kit establece la siguiente fórmula para el cálculo de los valores normales:  $p50 \text{ Leptina} = 0,0181 * \text{EXP}(0,2067 * \text{IMC})$ . Además ofrece unas tablas con diferentes percentiles, que varían en función del IMC y el estadio puberal (I-II vs III-IV). Ver apéndice 7.
- **Resistina: (ng/ml)**: se realizó un ELISA para la determinación cuantitativa de Resistina humana mediante kits Mediagnost®. Los valores normales que establece el kit años son: mediana (p25-p75) de 7,2 (5,4 - 8,5) ng/ml. Sin embargo, no indica valores de normalidad en niños.
- **TNF-  $\alpha$  (pg/ml)**: la cuantificación de TNF $\alpha$  humano se realizó mediante enzimo-inmunoensayo (ELISA) con técnica de sándwich. Se usaron kits QuantiGlo®. Rango normal de 0 a 8,1 pg/ml.
- **IL – 6 (pg/ml)**: se realizó un ELISA por quimioluminiscencia para la determinación cuantitativa de concentraciones de IL6 humana en suero, mediante kits QuantiGlo®. El rango normal que establece el kit es de 0 a 5,84 pg/ml.

### 5.3. RESTO DE VARIABLES

#### 5.3.1. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS Y ANTROPOMÉTRICOS

1. Nombre, apellidos y teléfono
2. Número de historia
3. Fecha de realización del protocolo: fecha de inclusión del paciente
4. Sexo: varón o mujer
5. Raza: caucásica o no caucásica
6. Fecha de nacimiento
7. Encuesta dietética: KIDMED (*Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents*) test (320) (apéndice 4). A través de esta encuesta se obtiene el KIDMED index

que clasifica la dieta del paciente en 3 categorías según el grado de adecuación a la dieta mediterránea:

- Pobre ( $\leq 3$ )
- Mejorable (4-7)
- Óptima ( $\geq 8$ )

8. Cuestionario sobre ejercicio físico (apéndice 5):

- Niños menores de 12 años: **PAQ-C** (*Physical Activity Questionnaire for Children*) (321). Sigue el mismo formato de preguntas que el de adolescentes. La única diferencia es que tiene una pregunta más en la que se valora la actividad física durante los recreos del colegio.
- Adolescentes 12-17 años: **PAQ-A** (*Physical Activity Questionnaire for Adolescents*) (322). Está formado por 9 preguntas que valoran distintos aspectos de la actividad física realizada por el adolescente mediante una escala de Likert de 5 puntos, si bien sólo se utilizan 8 preguntas para calcular la puntuación final. Valora la actividad física realizada en los últimos 7 días durante su tiempo libre, durante las clases de educación física, así como en diferentes horarios durante los días de clase (comida, tardes y noches) y durante el fin de semana. La puntuación final se obtiene mediante la media aritmética de las puntuaciones obtenidas en las 8 preguntas. La pregunta 9 sólo sirve para conocer si el adolescente estuvo enfermo o existió alguna circunstancia que le impidió realizar actividad física esa semana, en cuyo caso se invalidarían los resultados anteriores.
- Tiempo que dedican a realización de actividades sedentarias (en horas), diferenciando el fin de semana del resto de días (323).

9. Peso (Kg), percentil y SDS (standars desviation score)

10. Talla (m), percentil y SDS

11. Índice de masa corporal [ $\text{IMC} = \text{peso (Kg)} \div \text{talla (m)}^2$ ], percentil y SDS. Como población de referencia se utilizaron los datos del Estudio transversal de crecimiento de 2008 (324), actualizados en 2010.

12. Perímetro cintura (cm): para la comparación con la población de referencia se utilizaron las tablas para circunferencia abdominal del estudio español enKid (76).

13. Perímetro de las caderas (cm)

14. Índice cintura-cadera

15. Desarrollo puberal: Se determinó únicamente si habían iniciado pubertad, en varones si presentaban tamaño testicular  $\geq 4$  ml, y en mujeres, si existía desarrollo de botón mamario (escala de Tanner)

16. Presión arterial (mm Hg) sistólica (PAS) y diastólica (PAD), percentiles y SDS: medida con tensiómetro digital automático, utilizando un manguito de tamaño adecuado para el diámetro del brazo, a la altura del corazón, con el individuo sentado. Se realizaron 3 determinaciones consecutivas, anotando la cifra media de ellas.

### 5.3.2. DATOS CLÍNICOS SOBRE LA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

1. Categoría de AIJ (sistémica, poliarticular FR positivo/negativo, oligoarticular persistente/extendida)
2. Fecha de inicio de los síntomas
3. Fecha de diagnóstico de la AIJ
4. Enfermedades y tratamientos concomitantes
5. Presencia de uveítis si/no
6. Datos sobre la artritis:
  - Escala visual analógica (EVA) del dolor valorado por el paciente/padres (0-10 cm)
  - EVA de la actividad de la enfermedad evaluada por el médico (0-10 cm)
  - Número de articulaciones dolorosas (NAD) 0-27
  - Número de articulaciones tumefactas (NAT) 0-27
  - Número de articulaciones limitadas (NAL) 0-27
  - CHAQ (*Childhood Health Assessment Questionnaire*) 0-3. Es una medida específica de enfermedad sobre el estado funcional que comprende dos índices, discapacidad y falta de confort. Fue cumplimentado por niños mayores de 9 años o los padres en menores de esta edad. Ha demostrado su utilidad en pacientes de 1-19 años (325). Ver apéndice 3
  - JADAS 27 (*Juvenile arthritis disease activity score*) (50) 0-57
  - Tiempo de evolución de la enfermedad (años)
  - Tiempo de actividad clínica de la enfermedad (meses)
  - Tratamiento que recibe en la actualidad: Ninguno/FAMEs /FAMEb/FAMEs + FAMEb
  - Tratamiento que ha recibido previamente: FAME/Terapia biológica
  - Tratamiento con corticoides sistémicos: Edad inicio/ Dosis total de corticoides recibida (mg/kg)/ Dosis media recibida (mg/kg/año) desde el diagnóstico/ Dosis media recibida (mg/kg/año) desde el nacimiento/ Duración total (días)

### 5.3.3. VARIABLES DE LABORATORIO

1. **Glucosa basal en ayunas** (mg/dl)
  - Técnica Espectofotometría HEXOQUINASA Reactivos Siemens
  - Autoanalizador Advia 2400
  - Límite de sensibilidad 4 mg%

- Linealidad 4 - 750 mg%
2. **Insulina basal** ( $\mu\text{UI/ml}$ ):
    - Técnica de ensayo inmunoenzimático ECLIA (ElectroChemiLuminiscence Immuno Assay)
    - Analizadores ROCHE Elecsys Modular Analytics E170.
    - Intervalo de medición sin dilución entre 0.2 y 1000  $\mu\text{U/ml}$
    - Sensibilidad analítica de 0.2  $\mu\text{U/ml}$ .
  3. **Hemoglobina glicosilada (HbA1C)**:
    - Técnica HPLC (Cromatografía líquida de alta presión) Reactivos Menarini
    - Autoanalizador Cromatógrafo líquido de Alta Presión H8160
  4. **Colesterol total** (mg/dl):
    - Técnica Espectrofotometría mediante la Colesterol Oxidasa Reactivos Siemens
    - Autoanalizador Advia 2400
    - Límite de sensibilidad 10 mg%
    - Linealidad 10 - 675 mg%
  5. **HDL-colesterol** (mg/dl):
    - Técnica Espectrofotometría ;mediante la Colesterol Oxidasa con precipitación previa; Reactivos Siemens
    - Autoanalizador Advia 2400
    - Límite de sensibilidad 5 mg%
    - Linealidad 5 - 115 mg%
  6. **LDL-colesterol**: Colesterol total – HDL colesterol \* (Triglicéridos  $\div$  5)
    - Técnica Espectrofotometría; mediante la Colesterol Oxidasa con inmunoinhibición previa; Reactivos Siemens
    - Autoanalizador Advia 2400
    - Límite de sensibilidad 5 mg%
    - Linealidad 5 - 1000 mg%
  7. **Triglicéridos** (mg/dl):
    - Técnica Espectrofotometría; mediante la Glicerolo- oxidasa y Peroxidasa; Reactivos Siemens
    - Autoanalizador Advia 2400
    - Límite de sensibilidad 1 mg%
    - Linealidad 1 - 550 mg%
  8. **25-OH vitamina D** (ng/ml):
    - Técnica : ECLIA (ElectroChemiLuminiscence Immuno Assay); Reactivos ROCHE
    - Autoanalizador Modular Elecsys 170

- Limite de sensibilidad 3 ng/ml
  - Linealidad 3 - 70 ng/ml
9. **VSG** (mm en la 1ª hora)
10. **PCR** (mg/l)
11. **PCR ultrasensible** (PCR-hs) (mg/l):
- Técnica de látex de alta sensibilidad; Reactivos BioSystems
  - Límite de detección: 0,06 mg/l
  - Intervalo de medida: 0,06-15 mg/l
- En ficha técnica ofrece como valores de referencia:
- Varones: 5-13 años: < 1,45 mg/l; 14-18 años: < 2,13 mg/l
  - Mujeres: 5-18 años: < 1,90 mg/l
12. **FR** (UI)
13. **ANA (título):**
- Técnica Inmunofluorescencia Indirecta Reactivos WERFEN (IZASA)
  - Autoanalizador Sustrato Línea celular Hep-2

## 6. DEFINICIONES OPERATIVAS

- **Glucemias normales:** glucemias basales en ayunas <100 mg/dL (5.6 mmol/L).
- **Hemoglobina A1C:** Sujetos con cifras entre 5,7 y 6,4 % son de alto riesgo de padecer diabetes mellitus.
- **Resistencia insulínica.** Al no existir una definición internacionalmente aceptada para población pediátrica, y siguiendo la metodología de la bibliografía consultada, se establece el punto de corte en el percentil 90 del índice HOMA-RI aportado por el estudio publicado por García Cuartero B *et al.* (280) para niños y niñas españoles sanos con edades comprendidas entre 1 mes- 18 años. Ver apéndice 8.
- **HTA:** se han empleado como valores de referencia de presión arterial (PA) los recomendados por la Sociedad española de Nefrología pediátrica. Se trata de las tablas del *Task Force Report 2004 del National high Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents* (106) en las que para cada edad y sexo, establecen percentiles de valores de PA en relación al percentil de talla (ver apéndice 9). Según estos percentiles, se distinguen las siguientes categorías diagnósticas:

- **PA normal:** PAS y PAD < p90
- **PA normal-alta:** PAS y/o PAD  $\geq$  p90 pero < p95 (en adolescentes también  $\geq$  120/80 mmHg, aunque estos valores están por debajo del p90)
- **Hipertensión:** PAS y/o PAD  $\geq$  p95
  - **Hipertensión estadio 1:** PAS y/o PAD  $\geq$  p95 y < p99 + 5 mmHg
  - **Hipertensión estadio 2:** PAS y/o PAD > p99 + 5 mmHg
- **Obesidad:** Para la definición de sobrepeso y obesidad se utilizaron tanto los puntos de corte para IMC según sexo y edad de la International Obesity Task Force (IOTF) (326) (Ver apéndice 10) como los de la OMS (327), comparando así las diferencias en la prevalencia obtenida. La OMS establece las siguientes categorías:
  - Delgado: IMC < - 2 DE
  - Delgadez extrema IMC < - 3 DE
  - Sobrepeso: IMC > + 1 DE
  - Obesidad: IMC > + 2 DE

Posteriormente, para utilizar la obesidad como variable dependiente utilizaremos la definición de la IOTF ya que es utilizada por investigadores a nivel internacional permitiendo la comparación entre éstos bajo los mismos criterios, sin variaciones dependientes del área geográfica, aspectos sociales o tendencias seculares a lo largo del tiempo.

- **Obesidad abdominal:** Se considera obesidad abdominal cuando el perímetro de la cintura (cm) supera el percentil 90 para edad y sexo (328). Ver tabla en apéndice 11.
- **Dislipemia:** los puntos de corte para colesterol total y LDL-c serán los establecidos por la *National Cholesterol Education Program (NCEP)-Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescent* (109) en 1992 y complementados en 2011 (329) con valores para triglicéridos y HDL-c (tabla 5). Se considerará dislipemia cuando los valores de cualquiera de estos componentes del metabolismo lipídico se encuentran en la categoría de riesgo alto.



**Tabla 6. Puntos de corte para lípidos (mg/dl) en niños y adolescentes (2-18 años)**

CATEGORÍA	COL-TOTAL	LDL-c	TG	HDL-c
<b>ACEPTABLE</b>	<170	<110	<75 (0-9 años)	>45
			<90 (10-19 años)	
<b>RIESGO</b>	170-199	110-129	75-99 (0-9 años)	40-45
			90-129 (10-19 años)	
<b>RIESGO ALTO</b>	≥200	≥130	≥100 (0-9 años)	<40
			≥130 (10-19 años)	

- **Síndrome metabólico:** se utilizaron definiciones diferentes según la edad de los pacientes
  - **11-16 años: Criterios de la International Diabetes Federation (IDF).** Define SM como la presencia de obesidad abdominal junto con 2 de los otros 4 ítems (74, 330).
    - Obesidad abdominal con perímetro de cintura >p90
    - HTA > 130/85
    - Triglicéridos > 150 mg/dl
    - HDL-col < 40 mg/dl en ambos sexos
    - Glucemia ayunas > 100 mg/dl ó 2 horas tras la sobrecarga > 140 mg/dl
  - **4-10,9 años: Criterios del grupo de estudio IDEFICS** (*Identification and prevention of Dietary-and lifestyle-induced health Effects in Children and infantS*). Define SM cuando están presentes 3 de los 5 ítems (75):
    - Obesidad abdominal con perímetro de cintura >p90
    - HTA > p90
    - Triglicéridos > p90
    - HDL-col < p10
    - Glucemia ayunas >p90 u HOMA >p90

Para considerar los percentiles de los diferentes parámetros incluidos en la definición se utilizaron las tablas aportadas por el estudio IDEFICS (Ver apéndice 12)

- **Niveles de vitamina D:**
  - Óptimos: > 30 ng/ml
  - Déficit leve: 20-30 ng/ml
  - Déficit moderado: 10-20 ng/ml
  - Déficit grave: < 10 ng/ml
- **Actividad de la enfermedad:**
  - **Enfermedad clínicamente inactiva:** Definida por el ACR (56) como la presencia simultánea de los siguientes ítems:
    - No evidencia de artritis activa en ninguna articulación.
    - No fiebre, exantema, serositis, esplenomegalia o linfadenopatía generalizada atribuible a AIJ.
    - No evidencia de uveítis activa definida de acuerdo al Grupo de trabajo para la estandarización de la nomenclatura de uveítis (menos de una célula en un campo de 1 x 1 mm en la exploración con lámpara de hendidura)
    - VSG o PCR normales o, si están elevadas, que no sea atribuible a AIJ.
    - Evaluación global de la enfermedad realizada por el médico con la mejor puntuación posible en la escala que se utilice.
    - Rigidez matutina  $\leq 15$  minutos.

En esta categoría podemos diferenciar si el paciente se encuentra o no con tratamiento sistémico:

- **Remisión con tratamiento:** inactividad articular y oftalmológica durante al menos 6 meses con tratamiento farmacológico.
- **Remisión sin tratamiento:** inactividad durante al menos 12 meses tras la suspensión del tratamiento
- **Enfermedad clínicamente activa:** Cuando no se cumple cualquiera de los ítems anteriores. La cuantificación de la actividad se lleva a cabo mediante el índice JADAS27:
  - Baja actividad: JADAS > 1- < 3,8
  - Actividad moderada: JADAS > 3,8- < 10,5
  - Alta actividad JADAS > 10,5

## 7. MÉTODO ESTADÍSTICO

La entrada de datos y todo el análisis estadístico se realizó usando el paquete estadístico SPSS versión 21 para Windows (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp).

### 7.1. TAMAÑO MUESTRAL

El estudio se ofreció a toda la cohorte de pacientes con AIJ en seguimiento en nuestra unidad. Tras excluir las formas monoarticulares, las categorías de menor incidencia y los pacientes cuyas familias no consideraron su participación se reclutaron 85 pacientes. De ellos, finalmente se excluyeron 5 por no disponer de datos analíticos fundamentales para el análisis.

### 7.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- **Análisis descriptivo**

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de las principales variables en el conjunto de los pacientes con AIJ. Las frecuencias de las variables cualitativas se expresaron como la frecuencia absoluta (n) y la relativa, ésta en forma de porcentaje. En las variables cuantitativas se estudió primero si la variable se ajustaba a la distribución “Normal” mediante el test de bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnov. Posteriormente se describen con una medida de tendencia central y una de dispersión, la media  $\pm$  desviación estándar (DE), si su distribución era normal, y la mediana  $\pm$  amplitud intercuartílica (RIQ) en caso contrario.

- **Análisis univariante**

Para estudiar la asociación entre variables cualitativas, se realizaron tablas de contingencia, empleando la prueba de “ji-cuadrado” de Pearson si el tamaño de la muestra era suficientemente grande (menos de un 20% de celdas con valores de frecuencia esperada inferiores a 5). En caso de considerar muestra pequeña se utilizó el test exacto de Fisher en tablas de 2x2 y la corrección por la razón de verosimilitudes si al menos una de las variables tenía más de 2 categorías.

En las variables cuantitativas, en primer lugar comprobamos la “normalidad” de éstas mediante el test de *Kolmogorov-Smirnov*. Las diferencias entre dos grupos se estudiaron con la prueba T de Student de muestras independientes en caso de “normalidad” y la prueba U de Mann-Whitney en caso contrario. Las diferencias en más de dos grupos, se estudia con ANOVA de un factor, con la prueba de Bonferroni como test de comparaciones múltiples en caso de “normalidad” y el test no paramétrico de Kruskal-Wallis en caso contrario.

Para estimar la correlación entre variables cuantitativas, se usó el test de correlación de Pearson para las variables normales y la correlación de Spearman para las no normales.

- **Análisis multivariante**

Se realizaron cuatro modelos de regresión lineal múltiple con las variables HOMA-RI, HOMA- $\beta$ , QUICKI e índice de McAuley. Estas variables se consideraron como dependientes, con el objetivo de poder identificar las posibles variables independientes asociadas a ellas. Se comprobó la normalidad de las variables dependientes previamente. La variable QUICKI no se ajustó a la normalidad, por lo que se realizó una transformación mediante la raíz inversa, de esta manera se consigue la normalidad y es la variable utilizada como dependiente.

Para construir cada uno de los modelos con las variables relacionadas, y eliminar así posibles valores de confusión e iteración debido a colinealidades entre las variables independientes, se realizaron dos pasos. En primer lugar se llevaron a cabo todos los modelos univariantes de regresión lineal con cada una de las variables de estudio. En segundo lugar, con las variables que obtuvimos valores de significación estadística inferiores a 0.1, se realizó un modelo multivariante, mediante el método stepwise forward (pasos sucesivos hacia delante), utilizando una probabilidad de entrada en el modelo (PIN) inferior a 0,1 y una probabilidad de salida (POUT) de 0,15. La magnitud de la asociación entre las variables independientes del modelo y la variable dependiente se midió mediante los coeficientes de regresión y sus correspondientes IC del 95%. Se calcularon también los valores predictivos de los modelos mediante el coeficiente de correlación “r” y el porcentaje de variabilidad explicado de la variable dependiente con el coeficiente de determinación “r<sup>2</sup>”. En el caso de las variables dependientes sobre las que se construyó el modelo, tuvieron que ser convertidas a raíz inversa para realizar el análisis.

Se ha considerado en general un nivel de significación estadística  $p < 0.05$ , o lo que es lo mismo un nivel de confianza del 95%, excepto en los modelos multivariantes por posibles factores multiplicativos, subiendo el nivel a  $p < 0.1$ . En todos los casos se han usado test bilaterales.

## 8. ASPECTOS ÉTICOS Y DE CONFIDENCIALIDAD

Los datos han sido tratados de forma confidencial en todo momento dentro del entorno hospitalario por personal médico del propio hospital. La base de datos construida con los datos de los pacientes se mantuvo en todo momento en el hospital con carácter confidencial, para lo cual se estableció una contraseña de acceso al mismo (conocida sólo por personal médico de Reumatología pediátrica) y se disociaron los datos clínicos de los identificativos

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con las “PAUTAS ÉTICAS INTERNACIONALES PARA LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN SERES HUMANOS” preparadas por el consejo de Organizaciones Internacionales de las ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS): Ginebra 2002; se encuentran disponibles en castellano en [http://www.ub.edu/rceue/archivos/Pautas\\_Eticas\\_Internac.pdf](http://www.ub.edu/rceue/archivos/Pautas_Eticas_Internac.pdf). Además, se siguieron las recomendaciones de la Sociedad Española de Epidemiología (SEE) sobre la revisión de los aspectos éticos de la investigación epidemiológica según las cuales este tipo de estudios deben someterse a revisión por un comité independiente. Por ello, el presente estudio contó con una evaluación positiva del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Regional Universitario de Málaga (apéndice 13) y todos los participantes firmaron su consentimiento por escrito.

Para el almacenamiento de las muestras se firmó un acuerdo con el Biobanco de nuestro centro (apéndice 14) que ha velado por el mantenimiento de las mismas en óptimas condiciones y ha seguido estrictamente la normativa de confidencialidad.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# RESULTADOS



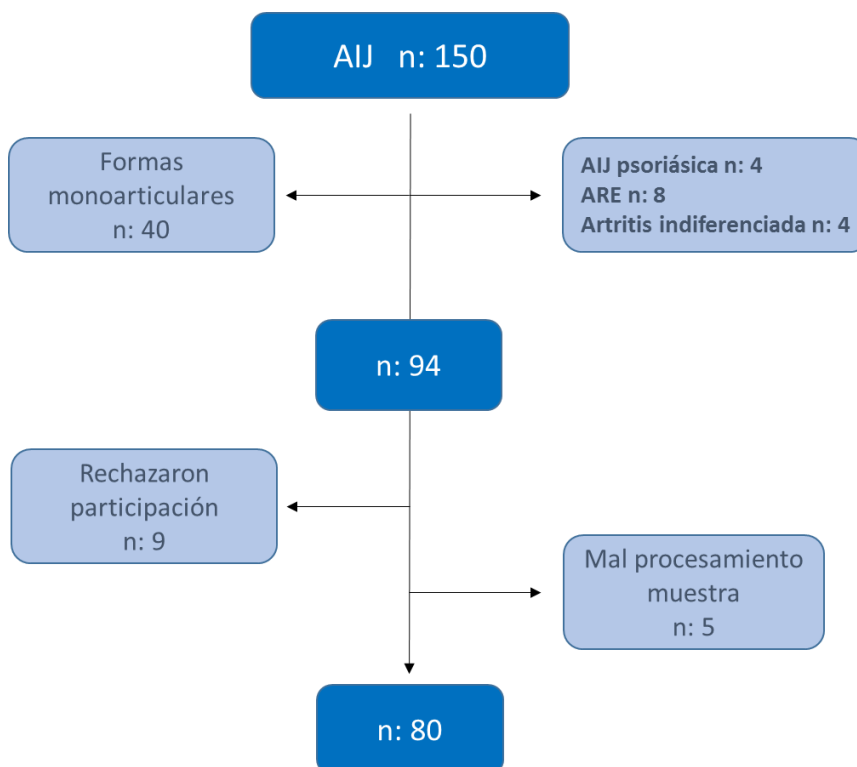
UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



## **VI. RESULTADOS**

Desde el 1 de septiembre de 2014 hasta el 30 de abril de 2015 se reclutaron de forma prospectiva un total de 85 pacientes para el estudio, de los cuales se incluyeron finalmente 80. Una vez recogidas todas las muestras, en 5 de ellas comprobamos que no se había extraído muestra suficiente para llevar a cabo todas las determinaciones o bien se produjo algún error en el procesamiento de las mismas, por lo que fueron excluidas. La muestra inicial procedía de todos los pacientes en seguimiento por nuestra unidad con diagnóstico de AIJ. En la figura 11 podemos ver el flujo de inclusión/exclusión de niños en el estudio. Como puede verse, tras excluir las formas monoarticulares y los subtipos de AIJ menos frecuentes, se ofreció la participación en el estudio a 94 pacientes, de los cuales rechazaron 9. Por ello, finalmente se incluyeron 80 niños y adolescentes menores de 16 años.

**Figura 11. Flujo de inclusión y exclusión de pacientes**



### **1. CARACTERÍSTICAS GENERALES**

#### **1.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS**

La muestra de pacientes con AIJ seleccionada presentaba una edad media algo superior a los 10 años, con un claro predominio de niñas y la mitad se encontraban en estadio prepuberal o Tanner I (tabla 7).

**Tabla 7. Características demográficas de los de pacientes**

VARIABLE	TOTAL (N= 80)
Sexo, mujer; n (%)	56 (70)
Edad en años, media ( $\pm$ DE)	10,7 (3,3)
Prepúberes, n (%)	40 (50)
Raza caucásica, n (%)	76 (95)

## 1.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

- **Subtipos de AIJ:** Los pacientes incluidos pertenecían a diferentes categorías según la clasificación ILAR (tabla 8), siendo el subtipo más frecuente la AIJ oligoarticular persistente a la que pertenecen casi el 50% de niños. El grupo minoritario fue la AIJ poliarticular FR (+) de la que sólo se incluyó un paciente.

**Tabla 8. Clasificación de los pacientes según la categoría de AIJ (ILAR)**

CATEGORÍA DE AIJ	N	%
Sistémica	9	11,3
Oligoarticular persistente	38	47,5
Oligoarticular extendida	13	16,3
Poliarticular FR positivo	1	1,3
Poliarticular FR negativo	19	23,8
Total	80	100

FR: factor reumatoide

- **Actividad de la enfermedad (tabla 9):** Los pacientes con AIJ presentaron un tiempo medio de evolución de la enfermedad algo superior a 6 años, de los cuales, la enfermedad estuvo activa de media más de 20 meses. En el momento del estudio, en el 50% de niños la enfermedad se encontraba en remisión o inactividad con tratamiento, consiguiéndose ésta situación pero sin tratamiento en una cuarta parte de la muestra. Entre los que presentaban actividad de la enfermedad, en más del 80% ésta se localizaba a nivel articular y sólo en 3 casos se apreció a nivel ocular.

Tabla 9. Características clínicas generales de la enfermedad

VARIABLE	TOTAL (N= 80)
Duración de la enfermedad <sup>1</sup> (años), media ( $\pm$ DE)	6,5 (3,7)
Tiempo de actividad clínica <sup>2</sup> (semanas), media ( $\pm$ DE)	84,5 (72,4)
FR +, n (%)	1 (1,25)
ANA +, n (%)	15 (18,7%)
ANA título, media (ELISA) ( $\pm$ DE)	0,34 (0,36)
Uveítis, n (%)	20 (25)
<b>Control de la enfermedad</b>	
Remisión/ inactividad sin tratamiento, n (%)	19 (23,8)
Remisión/ inactividad con tratamiento, n (%)	40 (50)
Activa, n (%)	21 (26,3)
<b>Tipo de actividad</b>	
Artritis, n (%)	18 (85,7)
Uveítis, n (%)	2 (9,5)
Ambas, n (%)	1 (4,8)

<sup>1</sup>Duración de la enfermedad: desde la fecha de inicio de los síntomas de AIJ hasta la fecha de inclusión en el estudio

<sup>2</sup>Tiempo de actividad clínica: se calculó sumando la duración de los diferentes brotes de la enfermedad en los que se documentó actividad inflamatoria por los profesionales; ANA: anticuerpos antinucleares; FR: factor reumatoide

Si valoramos el nivel de actividad global de la muestra mediante diferentes parámetros (tabla 10), objetivamos como el JADAS medio fue inferior a 3,8, lo que indica que los pacientes incluidos presentaban un bajo nivel de actividad. Este hecho se comprobó valorando la cifra media de reactantes de fase aguda, especialmente la mediana de PCR ultrasensible (PCRhs) que resulta ser < 1 mg/l. La afectación clínica más frecuente fue la de una única articulación tumefacta/limitada.

Tabla 10. Parámetros relacionados con la actividad de la enfermedad

VARIABLE	TOTAL (N=80)
EVA médico (1-10 mm), media ( $\pm$ DE)	0,75 ( $\pm$ 1,54)
EVA paciente/padres (1-10 mm) media ( $\pm$ DE)	0,76 ( $\pm$ 1,75)
NAT (0 - 27), media ( $\pm$ DE)	0,25 ( $\pm$ 0,66)
NAT=1, n (%)	11 (13,8)
NAL (0 - 27), media ( $\pm$ DE)	0,30 ( $\pm$ 1,02)
NAL=1, n (%)	9 (11,3)
NAD (0 - 27), media ( $\pm$ DE)	0,21 ( $\pm$ 1,26)
NAD=1, n (%)	4 (5)
PCR (mg/l), media ( $\pm$ DE)	4,8 ( $\pm$ 9,5)
PCRhs (mg/l), mediana (RIC)	0,62 (0-16,82)

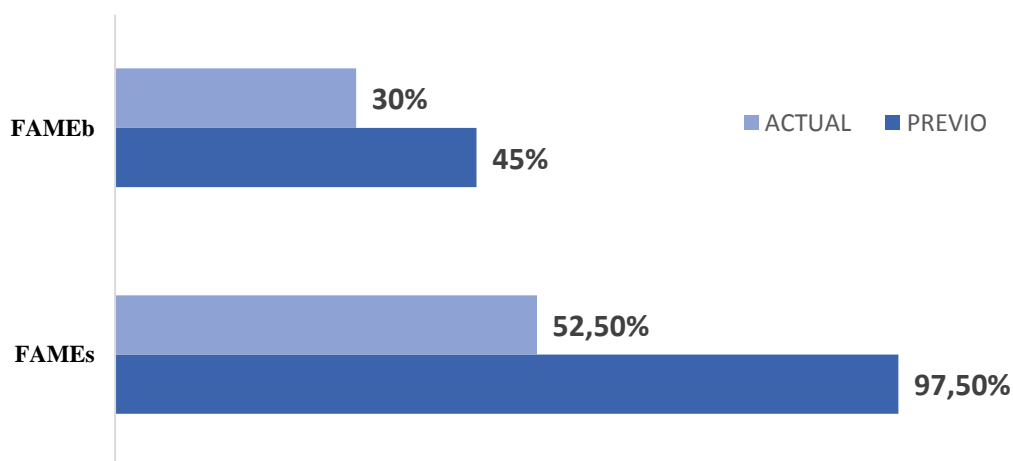
VSG (mm/h), media ( $\pm$ DE)	8,8 ( $\pm$ 7,3)
JADAS27, media ( $\pm$ DE)	2 ( $\pm$ 4)
CHAQ, media ( $\pm$ DE)	0,17 ( $\pm$ 0,39)

EVA: Evaluación visual analógica; PCR: Proteína C Reactiva; PCRhs: Proteína C Reactiva ultrasensible; VSG: Velocidad de sedimentación globular; NAT: N° Articulaciones tumefactas, NAL: N° Articulaciones limitadas; NAD: N° Articulaciones dolorosas; JADAS 27: Score actividad de la enfermedad (AIJ) sobre 27 articulaciones; CHAQ: Cuestionario de evaluación de discapacidad adaptado a la infancia

### 1.3. CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO

En relación al tratamiento que recibieron los pacientes previamente al estudio (figura 12), casi en su totalidad recibieron FAME sintético (FAMEs), siendo metotrexato el más usado (98,7%). Sin embargo, los FAME biológicos (FAMEb) se indicaron en algo menos del 50% de casos a lo largo de la evolución. En el momento de la realización del estudio, estos porcentajes se modificaron ya que como vimos previamente, casi un 25% se encontraban en remisión sin tratamiento. Por ello, el empleo de metotrexato se redujo prácticamente a la mitad de los pacientes y el de fármacos biológicos a un tercio de ellos. Las dianas terapéuticas más usadas fueron los anti-TNF $\alpha$ , seguidos de los anti-IL-1 y anti-IL-6. El tiempo de exposición a estos fármacos se recoge en la tabla 11.

**Figura 12. Tratamiento con FAME**



FAMEs: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad sintético; FAMEb: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad biológico

Tabla 11. Características del tratamiento con FAME

VARIABLE	TOTAL (N=80)
<b>Tratamiento actual</b>	
FAMEs actual, n (%)	42 (52,5)
FAMEb actual, n (%)	24 (30)
<b>Tipo FAMEb</b>	
Anti IL-1, n (%)	4 (16,7)
Anti IL-6, n (%)	2 (8,3)
Anti TNF- $\alpha$ , n (%)	18 (75)
<b>Duración del tratamiento</b>	
Duración FAMEs (meses), media ( $\pm$ DE)	51 (37,5)
Duración FAMEb (meses), media ( $\pm$ DE)	19,7 (28,4)
Duración total FAME (meses), media ( $\pm$ DE)	55,8 (38)

FAME: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad; FAMEs: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad sintético; FAMEb: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad biológico; IL - 1: Interleukina 1; L - 6: Interleukina 6; TNF -  $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral  $\alpha$ .

Del total de la muestra, 9 pacientes nunca recibieron corticoides sistémicos. Tanto la dosis media como la acumulada que recibieron el resto de pacientes, así como la duración de dicho tratamiento se recogen en la tabla 12.

Tabla 12. Dosis y duración del tratamiento con corticoides sistémicos

VARIABLE	TOTAL (N=71)
Edad de inicio CTCs (años), media ( $\pm$ DE)	5,0 (3,5)
Dosis media CTCs durante los brotes (mg/kg/día), mediana (RIC)	0,2 (0,01-2,6)
Dosis acumulada (mg/kg/año) desde el debut, mediana (RIC)	11,3 (0,12-870)
Dosis acumulada (mg/kg/año) desde el nacimiento, mediana (RIC)	7,8 (0,09-199,8)
Tiempo total con CTCs (días), media ( $\pm$ DE)	185,8 (245,5)

CTCs: corticoides sistémicos

## 2. CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS CON EL RIESGO CARDIOVASCULAR

### 2.1. MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

Si observamos las variables antropométricas de la tabla 13, comprobamos cómo los percentiles medios de peso, talla e IMC de nuestra población se encontraban discretamente por debajo del percentil 50. Sin embargo, la prevalencia de obesidad y sobrepeso varió dependiendo de las definiciones consideradas. En la figura 12 se representan los datos tras emplear los criterios de la OMS (Obesidad:  $IMC > + 2 DS$ ), según los cuales entre nuestros pacientes con AIJ habría 3,8%

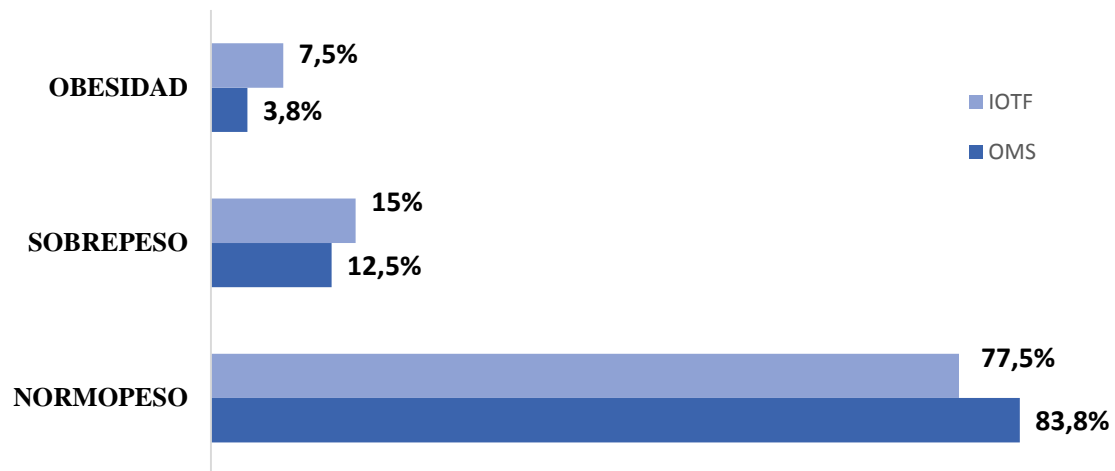
de obesidad y 12,5% de sobrepeso. Sin embargo, si utilizamos los puntos de corte de la IOTF para cada edad y sexo, la prevalencia de obesidad fue más del doble, constituyendo en nuestro caso, una condición exclusiva de las mujeres.

**Tabla 13. Características antropométricas de la cohorte de pacientes con AIJ**

VARIABLE	TOTAL (N=80)
<b>Peso</b>	
Media en kg ( $\pm$ DE)	38,4(16)
Percentil, media ( $\pm$ DE)	40,6 (27,1)
SDS, media ( $\pm$ DE)	- 0,26 (1,09)
<b>Talla</b>	
Media en cm ( $\pm$ DE)	141,8 (19,8)
Percentil, media ( $\pm$ DE)	43,7 (31,5)
SDS, media ( $\pm$ DE)	- 0,25 (1,26)
<b>IMC</b>	
Media en kg/m <sup>2</sup> ( $\pm$ DE)	18,2 (4,2)
Percentil, media ( $\pm$ DE)	42,0 (29,9)
SDS, media ( $\pm$ DE)	- 0,10 (1,38)
<b>OBESIDAD (IOTF), n (%)</b>	6 (7,5)
Mujeres, n (%)	6 (10,7)
Varones, n (%)	0 (0)
<b>SOBREPESO (IOTF), n (%)</b>	12 (15)
Mujeres, n (%)	8 (14,2)
Varones, n (%)	4 (16,6)
<b>P. cintura (cm), media (<math>\pm</math>DE)</b>	64,8 (11,3)
<b>P. cadera (cm), media (<math>\pm</math>DE)</b>	77 (13,6)
<b>Índice cintura/cadera, media (<math>\pm</math>DE)</b>	0,84 (0,06)
<b>OBESIDAD ABDOMINAL, n (%)</b>	12 (15)

IMC: índice de masa corporal; DE: desviación estándar

**Figura 13. Prevalencia de obesidad entre los pacientes con AIJ según las definiciones OMS vs IOTF**



OMS: Organización mundial de la Salud; IOTF: International Obesity Task Force

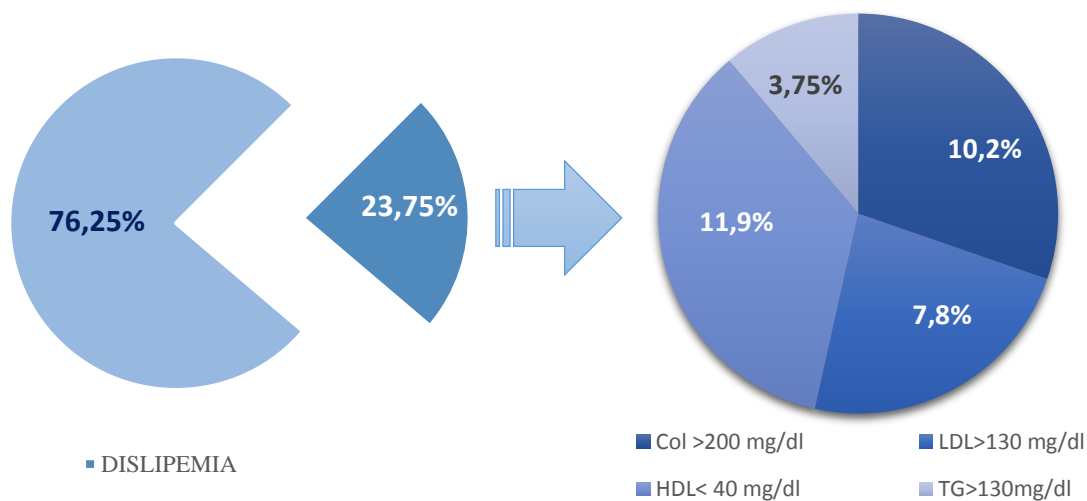
## 2.2. PERFIL LIPÍDICO

Todos los niveles medios de lípidos se ajustaron bien a los límites deseables según criterios NCEP/ATP-III para la edad pediátrica (tabla 14), incluyendo HDL > 40 mg/dl, sin embargo, la proporción de pacientes con dislipemia fue del 23,7% (figura 14). Si cuantificamos la frecuencia de las diferentes alteraciones del metabolismo lipídico por separado, la hipercolesterolemia y el descenso de HDL fueron los más frecuentes, ya que estuvieron presentes en torno al 10 y 11,2% de los niños de la muestra, respectivamente (figura 14). Sólo un paciente presentó 3 parámetros del metabolismo lipídico alterados, 5 de ellos tenían 2 y el resto (13) sólo uno.

**Tabla 14. Parámetros del metabolismo lipídico de pacientes con AIJ**

VARIABLE	TOTAL (N=80)
Colesterol total (mg/dl), media ( $\pm$ DE)	158,8 (29)
LDL-col (mg/dl), media ( $\pm$ DE)	89,4 (22,6)
HDL-col (mg/dl), media ( $\pm$ DE)	54,4 (13,1)
TG (mg/dl), media ( $\pm$ DE)	67,3 (29,3)
Cociente TG/HDL, media( $\pm$ DE)	1,3 (0,7)
Cociente CT/HDL , media( $\pm$ DE)	3 (0,7)

LDL: Colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; HDL: Colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; TG: triglicéridos; TG/HDL: Cociente Triglicéridos/ HDL; CT/HDL: Cociente colesterol total / HDL

**Figura 14. Prevalencia de dislipemia y tipos más frecuentes entre los pacientes con AIJ**

### 2.3. PRESIÓN ARTERIAL

En general, como vemos en la tabla 15, las cifras de PAD de nuestra muestra tendieron a ser discretamente más elevadas (> p60) que las de TAS (en torno al p50). Tras emplear los valores de referencia del *Task Force Report* 2004, el porcentaje de pacientes con criterios de HTA fue de 16,5%, encontrándose sólo un paciente en estadio II. No obstante, existe también un porcentaje de pacientes no despreciable en riesgo de HTA, son los clasificados como TA normal-alta (figura 15).

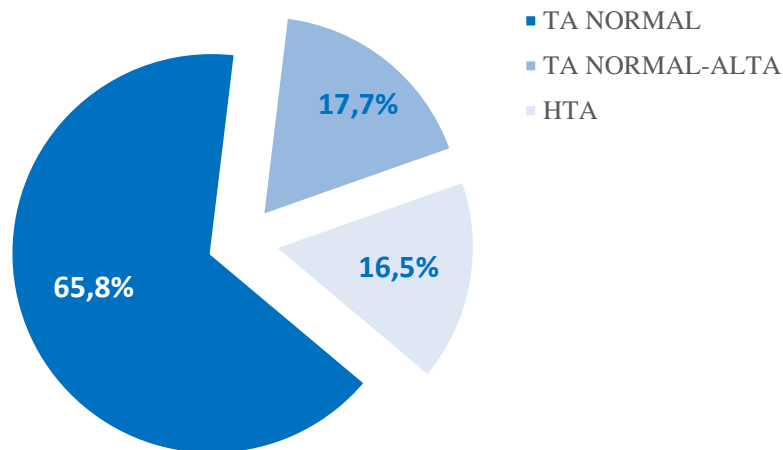
**Tabla 15. Cifras medias de presión arterial de los pacientes con AIJ**

VARIABLE	TOTAL (N=79)
<b>Presión arterial sistólica (PAS)</b>	
Media en mmHg ( $\pm$ DE)	104,2 (13,3)
Percentil, media ( $\pm$ DE)	52,2 (32,3)
SDS, media ( $\pm$ DE)	0,08 (1,3)
<b>Presión arterial diastólica (PAD)</b>	
Media en mmHg ( $\pm$ DE)	66,3 (9,8)
Percentil, media ( $\pm$ DE)	62,3 (24,1)
SDS, media ( $\pm$ DE)	0,46 (0,9)

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica



Figura 15. Porcentaje de pacientes con criterios de HTA



## 2.4. METABOLISMO HIDROCARBONADO

Teniendo en cuenta los valores aportados por el estudio de García Cuartero *et al.*, el 20% de nuestros pacientes presentaron cifras de resistencia a la insulina, i.e. un índice HOMA-RI > p90. No obstante, existía casi un 20% de pacientes con índice HOMA >3. Este grupo presenta una media de edad en torno a los 12 años. Las cifras medias o medianas de los índices de sensibilidad a la insulina, así como los de HbA1C se recogen en la tabla 16. Ningún paciente presentó cifras de HbA1C por encima de 5,7.

Tabla 16. Parámetros del metabolismo hidrocarbonado de pacientes con AIJ

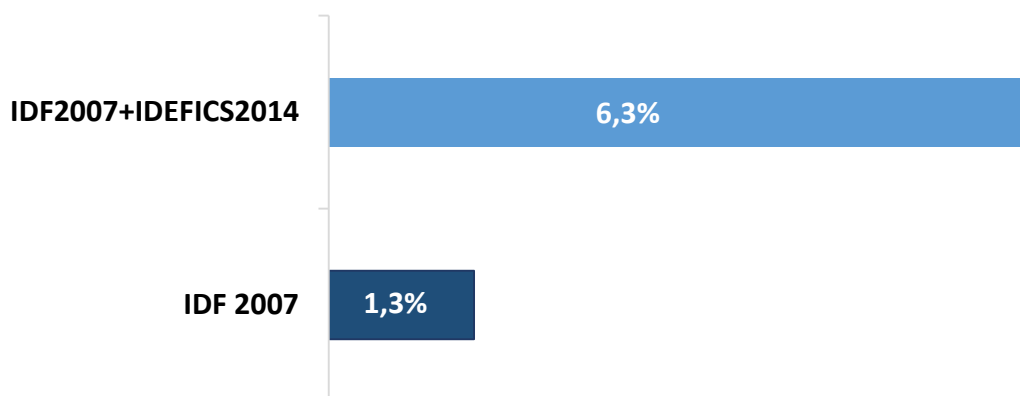
VARIABLE	TOTAL (N=80)
Glucemia basal (mg/dl), media ( $\pm$ DE)	86,2 (10,5)
Insulina basal (mcUI/ml), mediana (RIC)	7,6 (1-42)
HOMA - RI, media ( $\pm$ DE)	2 (1,7)
HOMA > p90, n (%)	16 (20)
<b>HOMA - RI</b>	
2-3, n (%)	12 (18,1)
> 3, n (%)	13 (19,6)
HOMA - $\beta$ , media ( $\pm$ DE)	177,4 (197,3)
QUICKI, mediana (RIC)	0,35 (0,28-0,55)
QUICKI $\leq$ 0,33, n (%)	16 (20)
McAuley, media ( $\pm$ DE)	9,4 (2,7)
McAuley $\leq$ 6,23, n (%)	8 (10)
HbA1C (%), media ( $\pm$ DE)	5,2 (0,2)

HOMA - RI: Modelo de valoración de la Homeostasis de la Resistencia a la insulina; HOMA  $\beta$ : Modelo de valoración de la Homeostasis de la función de la célula beta; QUICKI: Índice de verificación cuantitativo de sensibilidad a la insulina.

## 2.5. SÍNDROME METABÓLICO

Al igual que ocurre con la obesidad, la prevalencia de síndrome metabólico varía mucho en función de la definición empleada (figura 16). Si empleamos los criterios de la IDF 2007, que a pesar de que no disponían de criterios validados para menores de 10 años se han extrapolado a toda la edad pediátrica en muchos estudios, la prevalencia es muy baja (1,3%). Gracias a la publicación reciente de nuevos criterios de SM para menores de 10,9 años, cuando empleamos los criterios de IDF 2007 para mayores de 11 años y los de IDEFICS para menores de esta edad, la prevalencia se situó en torno al 6%.

**Figura 16. Prevalencia de síndrome metabólico en función de las definiciones empleadas**



*IDF: International Diabetes Federation; IDEFICS: Identification and prevention of Dietary-and lifestyle-induced health Effects in Children and infantS*

## 2.6. ACTIVIDAD FÍSICA Y DIETA MEDITERRÁNEA

Todos los pacientes realizaron una encuesta sobre dieta mediterránea (apéndice 4) y un cuestionario sobre hábitos de ejercicio físico (apéndice 5) tras la extracción analítica. La primera arroja una puntuación que nos permite clasificar la dieta mediterránea que toma el paciente en pobre, mejorable y óptima. Como podemos ver en la tabla 17, sólo en torno al 40% de los pacientes tomaban una dieta mediterránea adecuada, siendo en la mayoría de los casos mejorable. Aunque nuestra muestra llevaba a cabo una actividad física moderada durante su tiempo libre (i.e. nivel de actividad > 3), el número de horas que dedicaban a actividades sedentarias fue superior a 10 de lunes a viernes y a 13 durante los fines de semana.

**Tabla 17. Resultados de la encuesta de dieta mediterránea y actividad física**

VARIABLE	TOTAL (N=80)
Encuesta KIDMED (puntuación), media ( $\pm$ DE)	7,4 (2,0)
$\geq 2$ raciones fruta/día, n (%)	24 (30)
$\geq 2$ raciones verdura/día, n (%)	23 (28,8)

≥ 5 raciones de arroz o pasta/semana	46 (57,5)
Uso habitual de aceite de oliva	79 (98,8)
<b>Dieta mediterránea</b>	
Pobre (< 3), n (%)	1 (1,3)
Mejorable (4-7), n (%)	46 (57,5)
Óptima (≥ 8), n (%)	33 (41,3)
PAQ-C/ PAQ-A (puntuación), media (±DE)	3,2 (0,7)
Tiempo actividades sedentarias L-V (horas), media (±DE)	10,9 (6,7)
Tiempo actividades sedentarias L-V* (horas), media (±DE)	3,4 (1,9)
Tiempo actividades sedentarias S-D (horas), media (±DE)	13,1 (7,5)
Tiempo actividades sedentarias S-D* (horas), media (±DE)	4,1 (3,2)

*KIDMED: Mediterranean Diet Quality Index; PAQ-C: Physical Activity Questionnaire for Children; PAQ-A: Physical Activity Questionnaire for Adolescents; L-V\*: De lunes a viernes incluyendo sólo uso de televisión, teléfono móvil, ordenador y videojuegos; S-D\*: Sábados y domingos incluyendo sólo uso de televisión, teléfono móvil, ordenador y videojuegos*

## 2.7. ADIPOQUINAS Y CITOQUINAS PROINFLAMATORIAS

Como observamos en la tabla 18, la mayoría de nuestros pacientes presentaban unas cifras medias de citoquinas proinflamatorias inferiores al valor considerado como elevadas por el kit comercial empleado. En cuanto a las adipoquinas, en torno a la mitad de los pacientes presentaban cifras por encima del p75 para adiponectina. Sin embargo, menos del 5% de pacientes presentaban cifras de resistina superiores al dintel considerado como elevado por el kit.

**Tabla 18. Perfil de adipoquinas y citoquinas proinflamatorias en pacientes con AIJ**

VARIABLE	TOTAL (N=80)
Adiponectina (ng/ml), media (±DE)	11954,5 (5069,4)
Adiponectina <p25, n (%)	7 (8,7)
Resistina (ng/ml), media (RIC)	5,2 (1,7)
Resistina > 8,5, n (%)	3 (3,8)
Leptina (ng/ml), media (±DE)	9,9 (11,9)
Leptina >p95, n (%)	30 (37,5)
IL - 6 (pg/ml), mediana (RIC)	1,3 (0,2-92,2)
IL - 6 (pg/ml) > 5,84, n (%)	16 (20)
TNF - α (pg/ml), mediana (RIC)	2,3 (0,1-384,8)
TNF - α (pg/ml) > 8,1, n (%)	11 (13,8)

*IL - 6: Interleukina 6; TNF - α: Factor de necrosis tumoral α.*

### 3. COMPARACIÓN DE LAS PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS METABÓLICAS EN DIFERENTES SUBGRUPOS

#### 3.1. ANÁLISIS COMPARATIVO SEGÚN EL SUBTIPO DE AIJ

Dado el tamaño de la muestra y valorando los grados de inflamación sistémica que *a priori* presentan las diferentes categorías, hemos agrupado los subtipos ILAR como se refleja en la tabla 19 para realizar las comparaciones de las diferentes variables.

**Tabla 19. Categorías de AIJ agrupadas para realizar el análisis comparativo**

CATEGORÍA DE AIJ	N	%
Sistémica (AIJs)	9	11,3
Oligoarticular persistente (AIOp)	38	47,5
Oligoarticular extendida/ Poliarticular (AIJOe/AIJp)	33	41,3
<b>Total</b>	<b>80</b>	<b>100</b>

- **Características demográficas:** En el análisis por categorías, vemos que existía una diferencia estadísticamente significativa en cuanto al sexo ( $p < 0,001$ ). Así, las niñas llegaron a constituir casi el 90% de los casos de AIJOp, mientras que esta tendencia se invirtió en la AIJs donde la mayoría eran varones. La media de edad fue muy similar en todos los grupos y rondó los 10 años.
- **Características relacionadas con la enfermedad:** No se objetivaron diferencias significativas entre subtipos en relación al tiempo de evolución de la enfermedad y al tiempo de actividad clínica. Como era de esperar, el grupo que presentó uveítis con más frecuencia fue la AIJOp, superando el 40% ( $p=0,002$ ). En cuanto al grado de control de la enfermedad, casi la mitad de los pacientes con AIJs (44,4%) se encontraban en remisión o inactividad sin tratamiento, a diferencia del grupo AIJOe/AIJp (18,2%). No se objetivaron diferencias entre el número de pacientes con actividad de la enfermedad de las diferentes categorías en el momento del estudio, resultando la actividad ocular exclusiva de la AIJOp. Valorando la actividad de la enfermedad mediante diferentes parámetros analíticos y scores comprobamos cómo todas las categorías de nuestra serie tenían un nivel de actividad bajo (JADAS27  $< 3,8$ ). De esta forma, tampoco existieron diferencias significativas respecto a PCR (incluyendo PCRhs) o VSG como marcadores analíticos inflamatorios. Aunque el subtipo de AIJOe/AIJp presentó un número medio de articulaciones tumefactas/limitadas mayor, esta diferencia no resultó significativa.

- **Características relacionadas con el tratamiento:** Como vemos en la tabla 20, se observaron diferencias significativas respecto al uso de FAMEs y FAMEb entre las diferentes categorías, siendo la AIJOp la forma en la que se usan más FAMEs y menos FAMEb. Los FAMEb más usados fueron los anti-TNF $\alpha$  en las formas de AIJ oligo y poliarticular, y los anti-IL-1 en las AIJs. También se observó una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la duración del tratamiento con FAMEb, siendo la AIJOp el subtipo con menor tiempo de exposición.

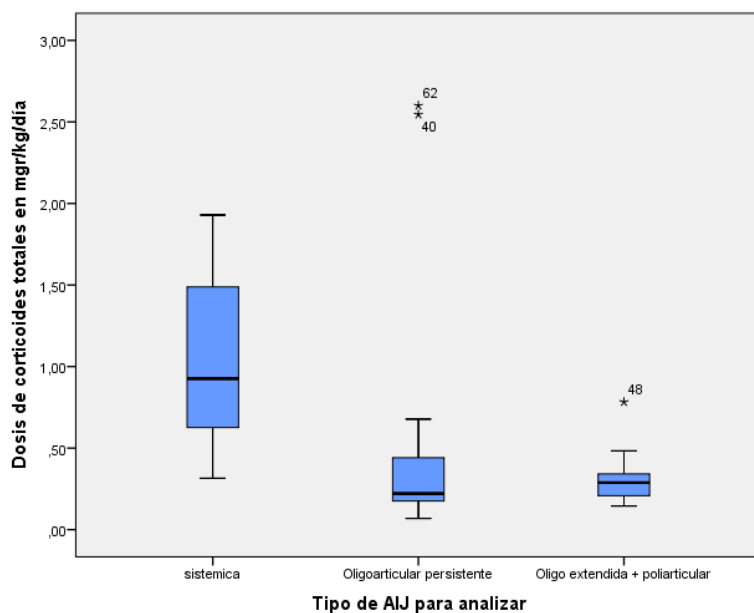
**Tabla 20. Tratamiento previo y actual con FAME según subtipo de AIJ**

VARIABLE	AIJs N=9	AIJOp N=38	AIJOe/AI Jp N=33	p
<b>Tratamiento previo</b>				
FAMEs, n (%)	8 (88,9)	37 (97,4)	33 (100)	0,21
FAMEb, n (%)	4 (44,4)	11 (28,9)	21 (63,6)	0,014
<b>Tratamiento actual</b>				
FAMEs, n (%)	1 (11,1)	25 (65,8)	16 (48,5)	0,01
FAMEb, n (%)	4 (44,4)	9 (23,7)	11 (33,3)	0,42
<b>Tipo de tratamiento biológico</b>				
Anti IL-1, n (%)	4 (100)	0	0	
Anti IL-6, n (%)	0	1 (11,1)	1 (9,1)	<0,001
Anti TNF- $\alpha$ , n (%)	0	8 (88,9)	10 (90,9)	
<b>Duración del tratamiento</b>				
Duración FAMEb (meses), media ( $\pm$ DE)	45 (43,6)	54 (36,4)	49,2 (37,9)	0,56
Duración FAMEb (meses), media ( $\pm$ DE)	28,2 (24,5)	9,6 (20,9)	29,3 (33,4)	0,003
Duración total FAME (meses), media ( $\pm$ DE)	63,1 (39,2)	55,6 (36,4)	54,2 (40,2)	0,81

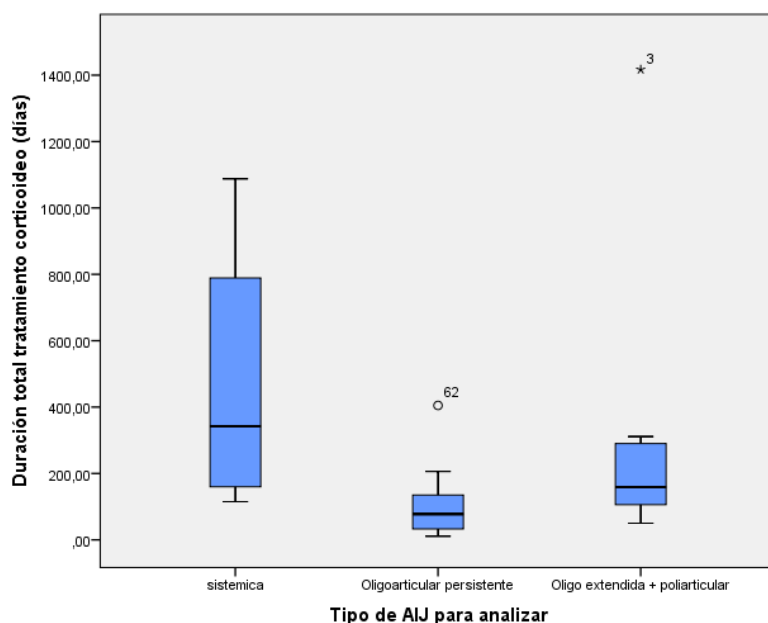
FAME: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad; FAMEs: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad sintético; FAMEb: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad biológico; IL - 1: Interleukina 1; L - 6: Interleukina 6; TNF -  $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral  $\alpha$ .

Como era de esperar, se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las dosis de corticoides sistémicos recibidos durante el tiempo de actividad (mg/kg/día) y la duración total de dicho tratamiento ( $p < 0,001$ ), siendo la AIJs la que recibió dosis mayores y durante más tiempo (figuras 17 y 18).

**Figura 17. Dosis media de corticoides sistémicos (mg/kg/día) recibida desde el debut según subtipos de AIJ.**



**Figura 18. Tiempo de exposición a corticoides sistémicos según subtipos de AIJ.**



- **Medidas antropométricas**

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a peso y talla entre los diferentes subtipos de AIJ. En cuanto a los parámetros que hacen referencia a obesidad abdominal, el grupo de AIJs presentó una media del perímetro de cintura y una tasa de obesidad abdominal discretamente superior al resto de grupos pero sin significación estadística. Esta diferencia a favor de la AIJs se acercó a la significación en relación al índice cintura/cadera (tabla 21). Los pacientes con

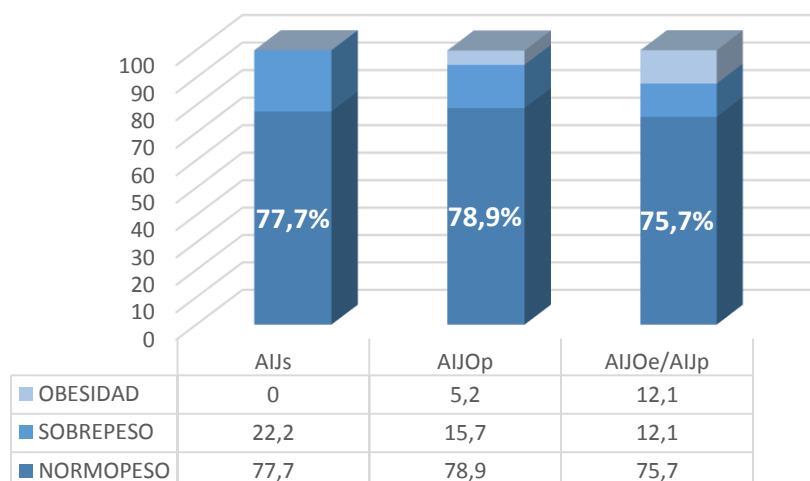
sobrepeso y obesidad según subtipo se muestran en la figura 19, destacando un mayor porcentaje en el grupo AIJOe/AIJp.

**Tabla 21. Características antropométricas de los pacientes con AIJ según subtipo**

VARIABLE	AIJs N=9	AIJOp N=38	AIJOe/AIJp N=33	p
<b>PESO</b>				
Media en kg ( $\pm$ DE)	36,7 (17,5)	39,9 (15,6)	37,2 (16,4)	0,64
Percentil, media ( $\pm$ DE)	48,6 (25,2)	42,3 (28,3)	36,6 (26,1)	0,41
SDS, media ( $\pm$ DE)	- 0,5 (0,71)	- 17 (1,15)	- 0,42 (1,1)	0,41
<b>Talla</b>				
Media en cm ( $\pm$ DE)	135,9 (22,6)	143,5 (20,4)	141,4 (18,6)	0,59
Percentil, media ( $\pm$ DE)	44,1 (34,4)	45 (32,5)	42,1 (30,6)	0,91
SDS, media ( $\pm$ DE)	- 0,20 (1,12)	- 0,16 (1,2)	- 0,37 (1,3)	0,91
<b>IMC</b>				
Media en kg/m <sup>2</sup> ( $\pm$ DE)	18,6 (3,5)	18,6 (3,6)	17,7 (4,9)	0,23
Percentil, media ( $\pm$ DE)	50,6 (22,5)	44,6 (30,1)	36,7 (31,3)	0,15
SDS, media ( $\pm$ DE)	0,52 (0,66)	- 0,14 (1,02)	- 0,10 (1,8)	0,30
P. cintura (cm), media ( $\pm$ DE)	66,2 (14,7)	64,5 (9,8)	64,6 (11,3)	0,85
Obesidad (IOTF), n (%)	0 (0)	4 (10,5)	2 (6,1)	0,43
Sobrepeso (IOTF), n (%)	2 (22,2)	6 (15,8)	4 (12,1)	0,74
Perímetro cadera (cm), media ( $\pm$ DE)	75,0 (15,3)	78,2 (13,8)	76,1 (13,3)	0,73
ICC, media ( $\pm$ DE)	0,88 (0,6)	0,83 (0,05)	0,85 (0,06)	0,057
Obesidad abdominal, n (%)	2 (22,2)	6 (15,8)	4 (12,1)	0,67

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; IOTF: International Obesity Task Force; ICC: índice cintura/cadera

**Figura 19. Prevalencia de de obesidad y sobrepeso (IOTF) según subtipo de AIJ**



- **Presión arterial**

No se hallaron diferencias significativas ni en las cifras ni en los percentiles medios de TAS y TAD entre las diferentes categorías de AIJ. Se observó un mayor número de pacientes con tensión normal-alta en el grupo de AIJOp y de HTA en el de AIJOe+AIJp, aunque esta diferencia no fue significativa ( $p=0,5$ ) (figura 20).

**Figura 20. Prevalencia de HTA según subtipo de AIJ**



- **Perfil lipídico**

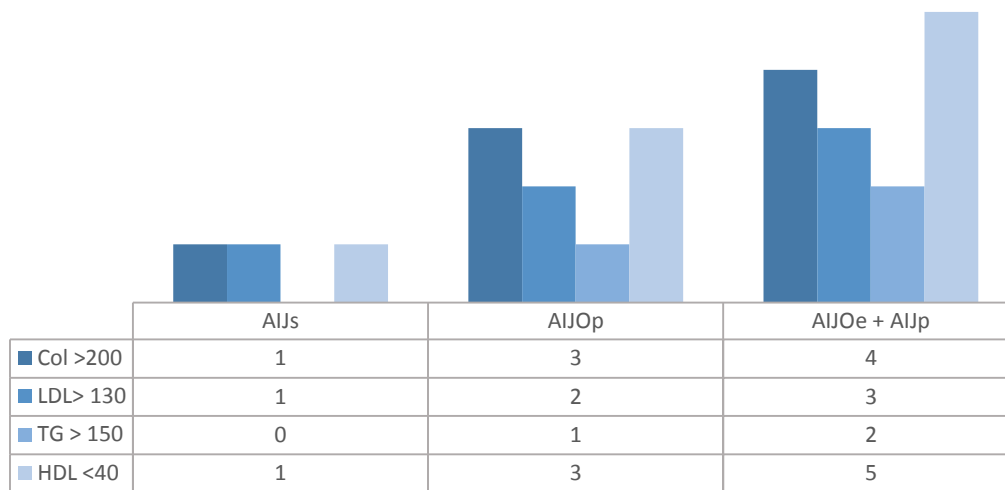
Tampoco se encontraron diferencias significativas en las cifras medias de los parámetros del metabolismo lipídico entre las diferentes categorías (tabla 22) ni en la tasa de dislipemia. La frecuencia de las diferentes alteraciones de forma individual y según subtipos de AIJ, se recoge en la figura 21.

**Tabla 22. Parámetros del metabolismo lipídico de pacientes con AIJ según subtipo**

VARIABLE	AIJs N=9	AIJOp N=38	AIJOe /AIJp N=33	p
<b>Colesterol total (mg/dl), media (<math>\pm</math>DE)</b>	155,4 (30,1)	156,3 (27,6)	160 (31,1)	0,85
<b>LDL-col (mg/dl), media (<math>\pm</math>DE)</b>	94 (24,8)	87,7 (21,8)	90,3 (23,5)	0,77
<b>HDL-col (mg/dl), media (<math>\pm</math>DE)</b>	50,1 (12,5)	55,2 (12,2)	54,5 (14,3)	0,61
<b>TG (mg/dl), media (<math>\pm</math>DE)</b>	64,8 (20,3)	66,1 (29,2)	69,3 (32)	0,89
<b>Cociente TG/HDL, media(<math>\pm</math>DE)</b>	1,4 ( $\pm$ 0,7)	1,2 ( $\pm$ 0,6)	1,3 (0,8)	0,89
<b>Cociente CT/HDL , media(<math>\pm</math>DE)</b>	3,3 ( $\pm$ 1,06)	2,8 ( $\pm$ 0,6)	3,02 (0,7)	0,53
<b>DISLIPEMIA, n (%)</b>	1 (14,3)	3 (8,1)	3 (9,1)	0,71

LDL: Colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; HDL: Colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; TG/HDL: Cociente Triglicéridos/ HDL; CT/HDL: Cociente colesterol total / HDL.



**Figura 21. Pacientes con alteraciones del metabolismo lipídico según subtipo de AIJ**

- **Dieta y ejercicio físico**

En relación a la adecuación a la dieta mediterránea, no existieron diferencias significativas entre los grupos de AIJ. Llama la atención que los pacientes con AIJs son los que presentaban una puntuación mayor en los cuestionarios sobre actividad física, siendo esta diferencia significativa (tabla 23).

**Tabla 23. Resultados de la encuesta de dieta mediterránea y actividad física en pacientes con AIJ según subtipo**

VARIABLE	AIJs N=9	AIJOp N=38	AIJOe/AIJp N=33	p
<b>Encuesta KIDMED (puntuación), media (±DE)</b>	8,3 (2,3)	7,0 (2,0)	7,5 (1,8)	0,13
<b>Dieta mediterránea</b>				
<b>Pobre (&lt; 3), n (%)</b>	0	1 (2,6%)	0	
<b>Mejorable (4-7), n (%)</b>	4 (44,4)	22 (57,9)	20 (60,6)	0,75
<b>Óptima (≥ 8), n (%)</b>	5 (55,6)	15 (39,5)	13 (39,4)	
<b>PAQ-C/ PAQ-A (puntuación), media (±DE)</b>	3,2 (0,7)	2,7 (0,6)	2,5 (0,6)	0,025
<b>T° activ. sedentarias L-V* (horas), media (±DE)</b>	3,4 (1,9)	3,1 (1,6)	3,1 (2,2)	0,86
<b>T° activ. sedentarias S-D* (horas), media (±DE)</b>	13,1 (7,5)	15,0 (6,5)	12,0 (5,9)	0,15 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> AIJOp vs AIJOe/AIJ p= 0,04; KIDMED: Mediterranean Diet Quality Index; PAQ-C: Physical Activity Questionnaire for Children; PAQ-A: Physical Activity Questionnaire for Adolescents; T° activ: Tiempo realizando actividades sedentarias; L-V\*: De lunes a viernes incluyendo sólo uso de televisión, teléfono móvil, ordenador y videojuegos; S-D\*: Sábados y domingos incluyendo sólo uso de televisión, teléfono móvil, ordenador y videojuegos

- **Niveles de vitamina D**

Tras analizar los valores medios de 25-OH-vitamina D, pudimos comprobar que se encontraban por encima de 30 mg/l en todos los subtipos ( $p=0,56$ ). La diferencia entre las tasas de hipovitaminosis D tampoco fue significativa.

- **Metabolismo hidrocarbonado**

En cuanto al eje central de nuestro estudio, los índices de insulino-resistencia y el perfil de adipoquinas, no se comprobaron diferencias significativas según subtipos (tablas 24 y 25), salvo en los niveles de leptina entre AIJOp y AIJOe/AIJp.

**Tabla 24. Parámetros del metabolismo hidrocarbonado en pacientes con AIJ según subtipo**

VARIABLE	AIJs N=9	AIJOp N=38	AIJOe + AIJp N=33	p
<b>Glucosa (mg/dl), media (<math>\pm</math>DE)</b>	90,3 (7,2)	85,9 (12,1)	85,5 (9,2)	0,29
<b>Insulina (mcUI/ml), mediana (RIC)</b>	5,8 (4-11,1)	10,4 (1-42)	6,9 (1,5-35,3)	0,29
<b>HOMA – RI, media (<math>\pm</math>DE)</b>	1,4 ( $\pm$ 0,6)	2,3 ( $\pm$ 1,7)	1,9 ( $\pm$ 1,8)	0,41
<b>HOMA - RI &gt; p90, n (%)</b>	1 (14,3)	9 (29)	6 (21,4)	0,65
<b>HOMA – <math>\beta</math>, media (<math>\pm</math>DE)</b>	91,6 (43,3)	223,6 (246,3)	149,4 (146,9)	0,08
<b>QUICKI, mediana (RIC)</b>	0,37 (0,32-0,38)	0,34 (0,28-0,55)	0,36 (0,28-0,48)	0,41
<b>QUICKI <math>\leq</math> 0,33, n (%)</b>	1 (11,1)	9 (23,6)	6 (18,1)	0,43
<b>McAuley, media (<math>\pm</math>DE)</b>	9,4 (1,4)	9,2 (3,0)	9,6 (2,7)	0,69
<b>McAuley <math>\leq</math> 6,23, n (%)</b>	0 (0)	5 (15,2)	3 (10,3)	0,66
<b>HbA1C (%), media (<math>\pm</math>DE)</b>	5,2 (0,2)	5,2 (0,2)	5,2 (0,2)	0,58

*HOMA - RI: Modelo de valoración de la Homeostasis de la Resistencia a la insulina; HOMA  $\beta$ : Modelo de valoración de la Homeostasis de la función de la célula beta; QUICKI: Índice de verificación cuantitativo de sensibilidad a la insulina; HbA1C: hemoglobina glicosilada*

### 3.1.7. Adipoquinas y citoquinas proinflamatorias

Como queda reflejado en la tabla 25, no se pudieron comprobar diferencias significativas en el perfil de adipoquinas y de citoquinas proinflamatorias entre las diferentes categorías de AIJ, salvo en los niveles de leptina cuando comparamos la AIJOp vs AIJOp/AIJp.

Tabla 25. Adipoquinas y citoquinas proinflamatorias en pacientes con AIJ según subtipos

VARIABLE	AIJs N=9	AIJOp N=38	AIJ Oe/AIJp N=33	p
Adiponectina (ng/ml), media ( $\pm$ DE)	13656,7 (5439,6)	11709,4 (4356,1)	11772,6 (5760,7)	0,36
Adiponectina <p25, n (%)	1 (11,1)	4 (10,5)	2 (6,0)	0,78
Resistina (ng/ml), media ( $\pm$ DE)	4,9 (1,6)	5,6 (1,9)	4,9 (1,5)	0,26
Resistina elevada > 8,5, n (%)	0 (0)	2 (5,3)	1 (3)	0,25
Leptina (ng/ml), media ( $\pm$ DE)	8,4 (7,4)	11,7 (12,2)	8,3 (12,4)	0,13*
Leptina > p95, n (%)	5 (55,5)	15 (39,4)	10 (30,3)	0,36
IL - 6 (pg/ml), mediana (RIC)	1,5 (0,5-10)	1,1 (0,3-50,5)	2,1 (0,2-92,2)	0,41
IL - 6 (pg/ml) > 5,84, n (%)	1 (11,1)	5 (13,2)	10 (30,3)	0,17
TNF - $\alpha$ (pg/ml), mediana (RIC)	2,6 (1,1-365,1)	2,2 (1,2-207,2)	2,6 (0,1-384,8)	0,59
TNF - $\alpha$ (pg/ml) > 8,1, n (%)	1 (11,1)	5 (13,2)	5 (15,2)	0,9

\* AIJOp vs AIJOp/AIJp: p=0,045; PCRhs: Proteína C reactiva ultrasensible; IL - 6: Interleukina 6; TNF -  $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral  $\alpha$ .

### 3.2. ANÁLISIS COMPARATIVO SEGÚN SEXO

Cuando dividimos a nuestros pacientes según sexo, se observaron una serie de diferencias que se muestran en las tablas 26-28. Estas diferencias fueron especialmente significativas en relación a los parámetros del metabolismo hidrocarbonado (tabla 28), donde observamos que en general las niñas tenían cifras basales de insulina más elevadas (figura 22), lo que condiciona valores mayores en los índices de insulino-resistencia y menores en aquellos que estiman la sensibilidad a la insulina. Las cifras medias de adipoquinas y citoquinas proinflamatorias fueron muy similares en ambos subgrupos (tabla 29), salvo las de leptina, significativamente más altas en las mujeres, y las de adiponectina más elevadas en varones (aunque éstas no de forma significativa).

Tabla 26. Diferencias antropométricas según sexo

VARIABLE	VARON N=24	MUJER N=56	p
Edad (años), media ( $\pm$ DE)	10 (3,3)	11,1 (3,3)	0,17
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), media ( $\pm$ DE)	17,3 (3,3)	18,6 (4,5)	0,188
Percentil IMC, media ( $\pm$ DE)	37 (27,4)	44,2 (30,9)	0,29
Obesidad, n (%)	0 (0)	6 (10,7)	0,171
P. Abdominal, media ( $\pm$ DE)	64,5 (11,2)	64,8 (11,5)	0,98
Obesidad abdominal, n (%)	2 (8,3)	10 (17,9)	0,331

Tabla 27. Diferencias en parámetros de TA y metabolismo lipídico según sexo

VARIABLE	VARON	MUJER	p
	N=24	N=56	
PAS, media ( $\pm$ DE)	103,9 (14,3)	104,2 (12,9)	0,93
Percentil PAS, media ( $\pm$ DE)	51,1 (34,4)	52,6 (31,7)	0,92
PAD, media ( $\pm$ DE)	66,9 (10,9)	66,0 (9,3)	0,81
Percentil PAD, media ( $\pm$ DE)	65,2 (25,0)	61,0 (23,8)	0,49
Colesterol (mg/dl), media ( $\pm$ DE)	154,4 (30,7)	159,1 (28,5)	0,58
HDL (mg/dl), media ( $\pm$ DE)	53,8 (12,8)	54,6 (13,2)	0,81
LDL (mg/dl), media ( $\pm$ DE)	88,8 (23,8)	89,6 (22,3)	0,89
TG, (mg/dl), media ( $\pm$ DE)	60,5 (22,6)	70,1 (31,4)	0,23
25-OH vit D (ng/ml), media ( $\pm$ DE)	36,9 (9,6)	32,8(8,3)	0,11
Dislipemia, n (%)	2 (9,1)	5 (9,1)	0,9

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; LDL: Colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; HDL: Colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; TG: triglicéridos

Tabla 28. Diferencias en parámetros del metabolismo hidrocarbonado según sexo

VARIABLE	VARON	MUJER	p
	N=24	N=56	
Glucemia basal (mg/dl), media ( $\pm$ DE)	88 (8,1)	85,3 (11,3)	0,350
Insulina basal (mcUI/ml), mediana (RIC)	5,6 (1,4-22,4)	8,8 (1-42)	0,040
HOMA – RI, media ( $\pm$ DE)	1,6 (1,2)	2,3 (1,8)	0,103
HOMA – RI >p90, n (%)	6 (27,3)	10 (22,7)	0,76
HOMA – $\beta$ , media ( $\pm$ DE)	103,4 (58,2)	215,3 (230,8)	0,018
QUICKI, mediana (RIC)	0,37 (0,30-0,48)	0,34 (0,28-0,55)	0,103
QUICKI $\leq$ 0,33, n (%)	4 (18,2)	13 (29,5)	0,38
McAuley, media ( $\pm$ DE)	10 (2,6)	9 (2,8)	0,123
McAuley $\leq$ 6,23, n (%)	23 (100)	39 (83)	0,046
HbA1C (%), media ( $\pm$ DE)	5,2 (0,1)	5,2 (0,2)	0,886

HOMA - RI: Modelo de valoración de la Homeostasis de la Resistencia a la insulina; HOMA  $\beta$ : Modelo de valoración de la Homeostasis de la función de la célula beta; QUICKI: Índice de verificación cuantitativo de sensibilidad a la insulina; HbA1C: hemoglobina glicosilada

Figura 22. Diferencias en la cifra de insulina basal entre varones y mujeres

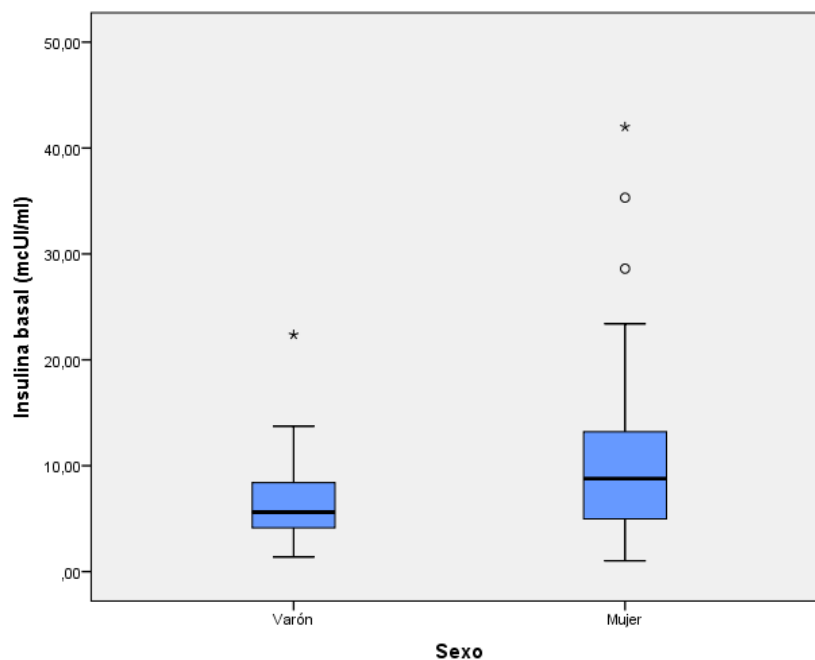


Tabla 29. Diferencias en niveles de adipocinas y citoquinas proinflamatorias según sexo

VARIABLE	VARON N=24	MUJER N=56	p
Adiponectina (ng/ml), media ( $\pm$ DE)	12496,2 (4777,5)	11722,3 (5213,8)	0,47
Resistina (ng/ml), media (RIC)	5,2 (1,4)	5,2 (1,7)	0,92
Leptina (ng/ml), media ( $\pm$ DE)	5,4 (6,1)	11,9 (13,2)	0,026
IL-6 (pg/ml), mediana (RIC)	1,2 (0,1-21,8)	1,4 (0,2-92,1)	0,64
TNF- $\alpha$ (pg/ml), mediana (RIC)	2,7 (0,1-384,7)	2,2 (1,2-265,9)	0,69
PCRhs (mg/l), mediana (RIC)	0,5 (0-16,8)	0,7 (0-16,4)	0,47

PCRhs: Proteína C reactiva ultrasensible; IL - 6: Interleukina 6; TNF -  $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral  $\alpha$ .

### 3.3. ANÁLISIS COMPARATIVO SEGÚN DESARROLLO PUBERAL

Dado el rango de edad tan amplio que incluye nuestra muestra y las diferencias fisiológicas que ocurren en las diferentes etapas de la edad pediátrica, consideramos necesario analizar las diferencias metabólicas de los pacientes en función de si habían iniciado o no la pubertad. A este respecto, sí se objetivaron diferencias en cuanto a la media de IMC (tabla 30), percentiles de tensión arterial, valores de LDL (tabla 31) y porcentaje de dislipemia, siendo destacable este último que resultó significativamente más frecuente en la etapa prepúber.

**Tabla 30. Diferencias antropométricas según el desarrollo puberal**

VARIABLE	PREPUBER N=40	PUBER N=40	p
Edad (años), media ( $\pm$ DE)	8 (2,1)	13,5 (1,3)	< 0,001
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), media ( $\pm$ DE)	17,1 (3,1)	19,3 (4,8)	0,020
Percentil IMC, media ( $\pm$ DE)	17,1 (3,1)	19,3 (4,8)	0,020
Obesidad, n (%)	2 (5)	4 (10)	0,675
Obesidad abdominal, n (%)	5 (12,5)	7 (17,5)	0,755

**Tabla 31. Diferencias en parámetros de TA y metabolismo lipídico según el desarrollo puberal**

VARIABLE	PREPUBER N=40	PUBER N=40	p
PAS, media ( $\pm$ DE)	102,8 (12,8)	105,4 (13,6)	0,39
Percentil PAS, media ( $\pm$ DE)	60,2 (28,2)	44,4 (34,4)	0,029
PAD, media ( $\pm$ DE)	66,8 (10,6)	65,7 (8,9)	0,76
Percentil PAD, media ( $\pm$ DE)	70,3 (20,4)	54,4 (24,9)	0,003
Colesterol (mg/dl), media ( $\pm$ DE)	162,7 (29,5)	152,7 (27,9)	0,128
HDL (mg/dl), media ( $\pm$ DE)	55,3 (13,8)	53,4 (12,2)	0,53
LDL (mg/dl), media ( $\pm$ DE)	94,6 (22,9)	84,4 (21,3)	0,04
TG, (mg/dl), media ( $\pm$ DE)	64,1 (30,1)	70,4 (28,4)	0,283
25-OH vit D (ng/ml), media ( $\pm$ DE)	35,3 (9,9)	32,3 (7,6)	0,182
Dislipemia, n (%)	6 (15,8)	1 (2,6)	0,056

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; LDL: Colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; HDL: Colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; TG: triglicéridos

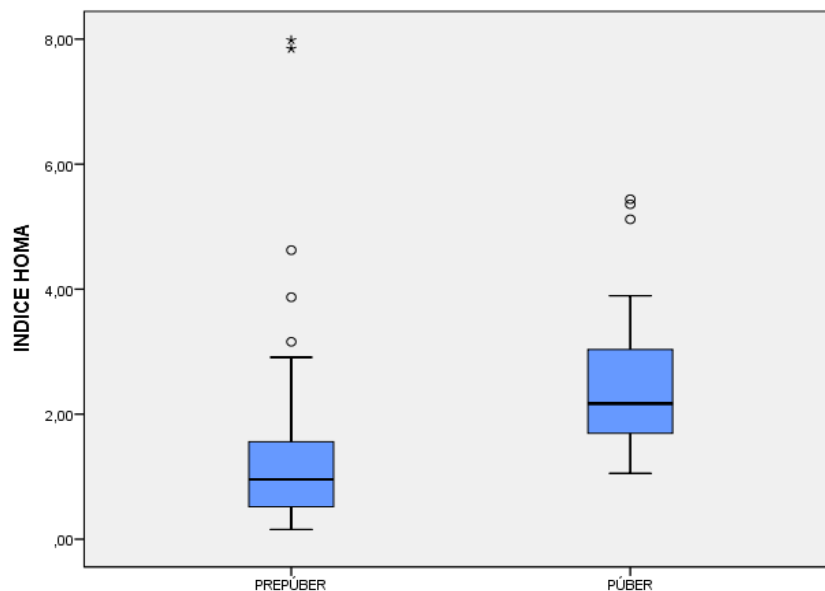
Respecto a los parámetros del metabolismo hidrocarbonado, pudimos documentar diferencias marcadas en función del desarrollo puberal. En nuestra serie apreciamos que las cifras de insulina basal en púberes llegaban a duplicarse, aunque con gran variabilidad. Esto condicionó la presencia de diferencias estadísticamente significativas en los valores medios de todos los índices que analizamos en la tabla 32, especialmente en el índice HOMA-RI (figura 23), que es el más empleado en pediatría para valorar la insulino-resistencia.

**Tabla 32. Diferencias en parámetros del metabolismo hidrocarbonado según el desarrollo puberal**

VARIABLE	PREPUBER N=40	PUBER N=40	p
Glucemia basal (mg/dl), media ( $\pm$ DE)	83,8 (10,9)	88,5 (9,6)	0,051
Insulina basal (mcUI/ml), mediana (RIC)	4,9 (1-42)	10,7 (4-28,6)	< 0,001
HOMA – RI, media ( $\pm$ DE)	1,6 (1,9)	2,5 (1,2)	< 0,001
HOMA – RI >p90, n (%)	6 (17,1)	10 (32,3)	0,24
HOMA – $\beta$ , media ( $\pm$ DE)	180,1 (246,3)	174,5(127,5)	0,046
QUICKI, mediana (RIC)	0,38 (0,28-0,55)	0,34 (0,29-0,38)	< 0,001
QUICKI $\leq$ 0,33, n (%)	7 (20)	10 (32,3)	0,27
McAuley, media ( $\pm$ DE)	10,5 (3,2)	8,1 (1,3)	< 0,001
McAuley $\leq$ 6,23, n (%)	33 (89,2)	31 (93,9)	0,677
HbA1C (%), media ( $\pm$ DE)	5,2 (0,2)	5,2 (0,1)	0,328

*HOMA - RI: Modelo de valoración de la Homeostasis de la Resistencia a la insulina; HOMA  $\beta$ : Modelo de valoración de la Homeostasis de la función de la célula beta; QUICKI: Índice de verificación cuantitativo de sensibilidad a la insulina; HbA1C: hemoglobina glicosilada*

**Figura 23. Diferencias en el índice HOMA-RI según desarrollo puberal**



Respecto a las adipoquinas, destacar las diferencias que se observaron en los valores medios de adiponectina y leptina, hallándose la leptina más elevada en pacientes púberes y la adiponectina en prepúberes (tabla 33).

**Tabla 33. Diferencias en niveles de adipoquinas y citoquinas proinflamatorias según el desarrollo puberal**

VARIABLE	PREPUBER N=40	PUBER N=40	p
Adiponectina (ng/ml), media ( $\pm$ DE)	13420,6 (5113,6)	10488,39 (4636,63)	0,009
Resistina (ng/ml), media (RIC)	5,2 (1,4)	5,2 (1,9)	0,91
Leptina (ng/ml), media ( $\pm$ DE)	7,6 (10,2)	12,3 (13,0)	0,009
IL - 6 (pg/ml), mediana (RIC)	1,8 (0,2-21,8)	1,07 (0,1-92,1)	0,11
TNF - $\alpha$ (pg/ml), mediana (RIC)	2,6 (1,0-384,7)	1,9 (0,1-365,0)	0,04
PCRhs (mg/l), mediana (RIC)	1,1 (0-14,7)	0,5 (0-16,8)	0,37

PCRhs: Proteína C reactiva ultrasensible; IL - 6: Interleukina 6; TNF -  $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral  $\alpha$ .

### 3. 4. ANÁLISIS COMPARATIVO EN FUNCIÓN DE LA PRESENCIA DE OBESIDAD

Para evaluar el efecto de la obesidad en las diferentes variables dividimos a la muestra en 2 grupos, incluyendo a los pacientes que cumplían criterios de sobrepeso y obesidad según la IOTF en el mismo. De esta forma, se observó que además de las diferencias antropométricas obvias, los pacientes obesos presentaron cifras más bajas de HDL y vitamina D (figura 24), y más elevadas de triglicéridos (tabla 35), siendo todas ellas significativas.

**Tabla 34. Diferencias antropométricas en función de la presencia de obesidad/sobrepeso**

VARIABLE	NO OBESOS N=62	OBESOS/SOBREPESO N=18	p
Edad (años), mediana (RIC)	11,3 (8,3-13,7)	10,8 (8,9-13)	0,79
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), media ( $\pm$ DE)	16,7 ( $\pm$ 2,5)	23,6 ( $\pm$ 4,5)	< 0,001
Percentil IMC, mediana (RIC)	22 (13-48)	85(74-96)	< 0,001
Obesidad abdominal, n (%)	1 (1,6)	11 (61,1)	< 0,001

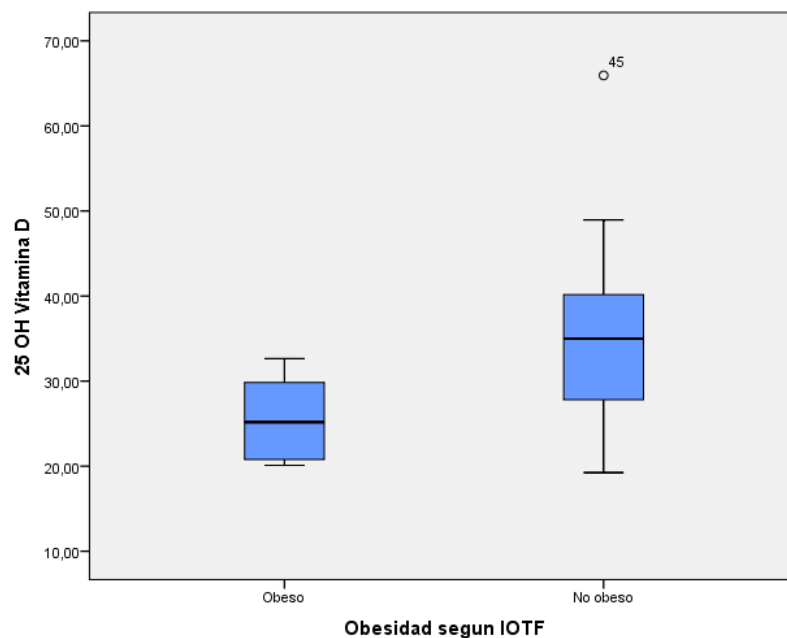


**Tabla 35. Diferencias en parámetros de TA y metabolismo lipídico en función de la presencia de obesidad**

VARIABLE	NO OBESOS N=62	OBESOS/SOBREPESO N=18	p
PAS, mediana (RIC)	103 (95-115)	105 (96-110)	0,48
Percentil PAS, mediana (RIC)	59(27-87)	50 (23-71)	0,96
PAD, mediana (RIC)	65(59-70)	65(60-74)	0,14
Percentil PAD, media ( $\pm$ DE)	59,9 ( $\pm$ 24,1)	70,5 ( $\pm$ 22,9)	0,1
Colesterol (mg/dl), mediana (RIC)	156 (132-177)	157 (146-183)	0,46
HDL (mg/dl), media( $\pm$ DE)	56 ( $\pm$ 13,6)	49,1 ( $\pm$ 9,4)	0,049
LDL (mg/dl), mediana (RIC)	84,2(70,4-101,2)	89,4(83-125)	0,04
TG, (mg/dl), mediana (RIC)	57(45-76)	81(60-123)	0,009
25-OH vit D (ng/ml), media ( $\pm$ DE)	35,1 (8,6)	29,8(9,0)	0,03
Dislipemia, n (%)	4 (6,7)	3 (17,6)	0,164

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; LDL: Colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; HDL: Colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; TG: triglicéridos

**Figura 24. Diferencias en los niveles de 25-OH-vitamina D en pacientes obesos vs no obesos**



Como podemos observar en la tabla 36, la obesidad condicionó un aumento de la prevalencia de resistencia a la insulina medido a través de los diferentes índices subrogados, aunque estas diferencias sólo fueron significativas respecto al índice de McAuley. No obstante, si seleccionáramos sólo los pacientes con obesidad (excluyendo los que presentan sobrepeso), las diferencias entre las cifras medias de índice HOMA sí resultarían significativas (2,0 vs 3,5;

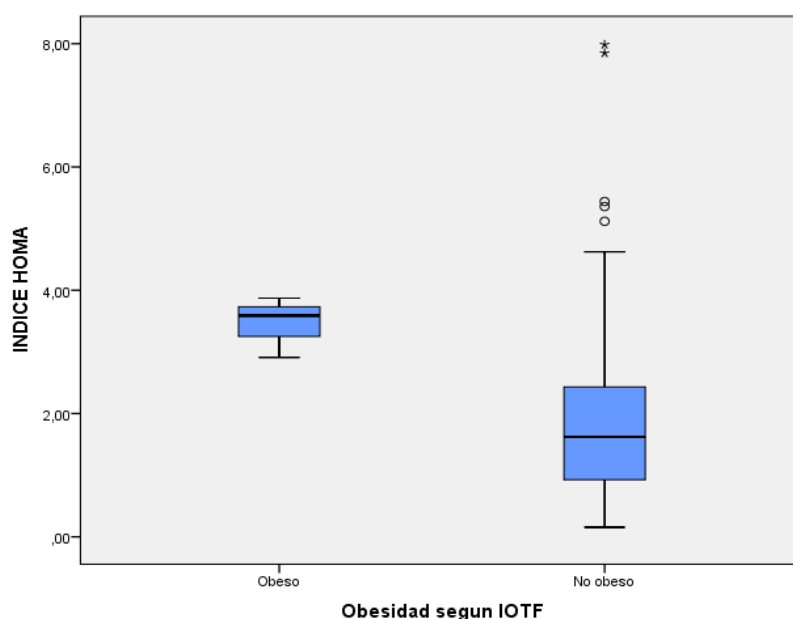
$p=0,034$ ), aunque el tamaño muestral sería demasiado pequeño ( $n=6$ ) (figura 25). En cuanto a las adipocinas y citoquinas, las cifras medias de resistina, leptina, IL-6 y PCRhs fueron claramente más elevadas en niños obesos (tabla 37), siendo significativas en relación a las tres últimas. La adiponectina, por el contrario, resultó más baja en obesos, aunque no de forma significativa.

**Tabla 36. Diferencias en parámetros del metabolismo hidrocarbonado en función de la presencia de obesidad**

VARIABLE	NO OBESOS N=62	OBESOS/SOBREPESO N=18	p
Glucemia basal (mg/dl), media ( $\pm$ DE)	87,2 ( $\pm$ 9,3)	83,9 ( $\pm$ 8,6)	0,664
Insulina basal (mcUI/ml), mediana (RIC)	8,1 (4-11,7)	7,7 (5-17,9)	0,154
HOMA – RI, mediana (RIC)	1,7 (0,9-2,5)	1,6 (1-3,7)	0,339
HOMA – RI > p90, n (%)	10 (16)	6 (33)	0,067
HOMA – $\beta$ , media ( $\pm$ DE)	166 (199,0)	218,3 (191,9)	0,16
QUICKI, mediana (RIC)	0,35 (0,28-0,56)	0,34 (0,30-0,49)	0,339
QUICKI $\leq$ 0,33, n (%)	10 (16,1)	7 (38,8)	0,019
McAuley, mediana (RIC)	8,7 (8,1-11)	8 (6,3-11)	0,037
McAuley $\leq$ 6,23, n (%)	3 (37,5)	5 (62,5)	0,003
HbA1C (%), mediana (RIC)	5,3 (5,2-5,3)	5,2 (5,1-5,3)	0,245

HOMA - RI: Modelo de valoración de la Homeostasis de la Resistencia a la insulina; HOMA  $\beta$ : Modelo de valoración de la Homeostasis de la función de la célula beta; QUICKI: Índice de verificación cuantitativo de sensibilidad a la insulina; HbA1C: hemoglobina glicosilada

**Figura 25. Diferencias en el índice HOMA-RI en obesos vs no obesos**



**Tabla 37. Diferencias en niveles de adipocinas y citoquinas proinflamatorias en función de la presencia de obesidad**

VARIABLE	NO OBESOS N=62	OBESOS/SOBREPESO N=18	p
Adiponectina (ng/ml), media ( $\pm$ DE)	12377,05 (4949,7)	10499,1 (5349,7)	0,156
Resistina (ng/ml), media ( $\pm$ DE)	5 (1,7)	5,9 (1,7)	0,055
Leptina (ng/ml), media ( $\pm$ DE)	8,2 (10,7)	15,8 (14,0)	0,036
IL - 6 (pg/ml), media ( $\pm$ DE)	1,1 (0,6-2,6)	3,2 (1,6-8,6)	0,02
TNF - $\alpha$ (pg/ml), media ( $\pm$ DE)	2,3 (1,6-3,1)	2,7 (2,2-4)	0,109
PCRhs (mg/l), mediana (RIC)	0,5 (0-15,4)	1,8 (0-16,8)	0,003

PCRhs: Proteína C reactiva ultrasensible; IL - 6: Interleukina 6; TNF -  $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral  $\alpha$ .

### 3.5. ANÁLISIS COMPARATIVO SEGÚN EL TRATAMIENTO RECIBIDO

#### 3.5.1. Tratamiento con FAMEs

Consideramos interesante evaluar las diferencias existentes entre aquellos pacientes que recibían tratamiento con metotrexato en el momento de la inclusión en el estudio y los que no (tablas 38-41), pero no encontramos diferencias en los parámetros metabólicos. Sólo las cifras de resistina resultaron más elevadas en los pacientes que recibían tratamiento con este FAMEs, las cuales rozaron la significación estadística.

**Tabla 38. Diferencias antropométricas en función de si recibían tratamiento con FAMEs**

VARIABLE	FAMEs N=38	No FAMEs N=42	p
Edad (años), media ( $\pm$ DE)	10,7 (3,5)	10,8 (3,1)	0,95
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), media ( $\pm$ DE)	18,1 (4)	18,4 (4,5)	0,90
Percentil IMC, media ( $\pm$ DE)	17,3 (3,3)	18,6 (4,5)	0,188
Obesidad, n (%)	0 (0)	6 (10,7)	0,171
Obesidad abdominal, n (%)	2 (8,3)	10 (17,9)	0,331

**Tabla 39. Diferencias en parámetros de TA y metabolismo lipídico en función de en función de si recibían tratamiento con FAMEs**

VARIABLE	FAMEs N=38	No FAMEs N=42	p
PAS, media ( $\pm$ DE)	105,1 (14,0)	103 (12,3)	0,47
Percentil PAS, media ( $\pm$ DE)	56,2 (33,4)	47,6 (30,7)	0,24
PAD, media ( $\pm$ DE)	67,6 (10,8)	64,8 (8,5)	0,25
Percentil PAD, media ( $\pm$ DE)	64,8 (26,2)	59,4 (21,4)	0,32
Colesterol (mg/dl), media ( $\pm$ DE)	156,2 (32,8)	159,53 (24,1)	0,62
HDL (mg/dl), media ( $\pm$ DE)	54,8 (11,3)	53,8 (15,0)	0,75
LDL (mg/dl), media ( $\pm$ DE)	89,3 (25,7)	89,4 (18,6)	0,99
TG, (mg/dl), media ( $\pm$ DE)	64,7 (28,2)	70,0 (30,5)	0,43
25-OH vit D (ng/ml), media ( $\pm$ DE)	33,7 (9,5)	34,3 (8,2)	0,80
Dislipemia, n (%)	2 (5,6)	5 (12,2)	0,43

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; LDL: Colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; HDL: Colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; TG: triglicéridos

**Tabla 40. Diferencias en parámetros del metabolismo hidrocarbonado en función de si reciben tratamiento con FAMEs**

VARIABLE	FAMEs N=38	No FAMEs N=42	p
Glucemia basal (mg/dl), media ( $\pm$ DE)	84,6 (10,7)	87,9 (10)	0,17
Insulina basal (mcUI/ml), mediana (RIC)	8 (1-23,4)	7,3 (1,9-42)	0,67
HOMA – RI, media ( $\pm$ DE)	1,9 (1,4)	2,2 (1,9)	0,48
HOMA – RI > p90, n (%)	9 (28,1)	7 (20,6)	0,57
HOMA – $\beta$ , media ( $\pm$ DE)	150,5 (104,1)	205,2 (260,0)	0,84
QUICKI, mediana (RIC)	0,35 (0,30-0,55)	0,35 (0,28-0,44)	0,48
QUICKI $\leq$ 0,33	10 (29,4)	7 (21,9)	0,57
McAuley, media ( $\pm$ DE)	9,8 (3,1)	8,9 (2,3)	0,16
McAuley $\leq$ 6,23, n (%)	4 (11,4)	4 (11,4)	0,9
HbA1C (%), media ( $\pm$ DE)	5,2 (0,2)	5,2 (0,1)	0,81

HOMA - RI: Modelo de valoración de la Homeostasis de la Resistencia a la insulina; HOMA  $\beta$ : Modelo de valoración de la Homeostasis de la función de la célula beta; QUICKI: Índice de verificación cuantitativo de sensibilidad a la insulina; HbA1C: hemoglobina glicosilada

**Tabla 41. Diferencias en niveles de adipocinas y citoquinas proinflamatorias en función del tratamiento con FAMEs**

VARIABLE	FAMEs N=38	No FAMEs N=42	p
Adiponectina (ng/ml), media ( $\pm$ DE)	11804,4 (5286,4)	12120,4 (4883,5)	0,78
Resistina (ng/ml), media (RIC)	5,5 (1,5)	4,9 (1,9)	0,059
Leptina (ng/ml), media ( $\pm$ DE)	9,6 (11,2)	10,2 (12,6)	0,91
IL - 6 (pg/ml), mediana (RIC)	1,4 (0,3-92,1)	1,3 (0,1-31,2)	0,45
TNF - $\alpha$ (pg/ml), mediana (RIC)	2,1 (1,2-207,1)	2,5 (0,1-384,7)	0,10
PCRhs (mg/l), mediana (RIC)	0,8 (0-16,4)	0,5 (0-16,8)	

PCRhs: Proteína C reactiva ultrasensible; IL - 6: Interleukina 6; TNF -  $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral  $\alpha$ .

### 3.5.2. Tratamiento con FAMEb

De igual forma que analizamos las diferencias de los pacientes tratados con FAMEs, también lo hicimos diferenciando entre los que recibían FAMEb y los que no. Tampoco se objetivaron diferencias en el perfil metabólico de ambos grupos (tablas 42-44). Sólo se objetivó una diferencia estadísticamente significativa en los niveles de IL-6 y PCRhs que resultaron más elevados en los pacientes sin tratamiento de este tipo (tabla 45).

**Tabla 42. Diferencias antropométricas en función de si recibían tratamiento con FAMEb**

VARIABLE	FAMEb N=24	No FAMEb N=56	p
Edad (años), media ( $\pm$ DE)	10,5 (3,4)	10,8 (3,3)	0,62
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), media ( $\pm$ DE)	17,8 (3,9)	18,4 (4,3)	0,52
Percentil IMC, media ( $\pm$ DE)	43,1(30,1)	39,2 (29,6)	
Obesidad, n (%)	2 (8,3)	4 (7,1)	0,99
Obesidad abdominal, n (%)	4 (16,7)	8 (14,3)	0,745

**Tabla 43. Diferencias en parámetros de TA y metabolismo lipídico en función de si recibían tratamiento con FAMEb**

VARIABLE	FAMEb N=24	No FAMEb N=56	p
PAS, media ( $\pm$ DE)	102,9 (13,2)	104,6 (13,3)	0,61
Percentil PAS, media ( $\pm$ DE)	49,9 (31,2)	53,1 (32,9)	0,61
PAD, media ( $\pm$ DE)	65,4 (9,2)	66,6 (10,1)	0,62
Percentil PAD, media ( $\pm$ DE)	61 (23,7)	62,8 (24,4)	0,75
Colesterol (mg/dl), media ( $\pm$ DE)	156,2 (25,5)	158,4 (30,6)	0,76
HDL (mg/dl), media ( $\pm$ DE)	56,1 (12,5)	53,6 (13,3)	0,31
LDL (mg/dl), media ( $\pm$ DE)	87,4 (19,9)	90,2 (23,7)	0,62
TG (mg/dl), media ( $\pm$ DE)	64,2 (30,3)	68,5 (29,0)	0,40
25-OH vit D (ng/ml), media ( $\pm$ DE)	32,1 (7,1)	34,7 (9,4)	0,26
Dislipemia, n (%)	6 (11,1)	1 (4,3)	0,66

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; LDL: Colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; HDL: Colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; TG: triglicéridos

**Tabla 44. Diferencias en parámetros del metabolismo hidrocarbonado en función de si reciben tratamiento con FAMEb**

VARIABLE	FAMEb N=24	No FAMEb N=56	p
Glucemia basal (mg/dl), media ( $\pm$ DE)	88,2 (11,2)	85,3 (10,1)	0,272
Insulina basal (mcUI/ml), mediana (RIC)	7,2 (1-28,6)	8,2 (1,4-42)	0,353
HOMA – RI, media ( $\pm$ DE)	1,8 (1,6)	2,1 (1,7)	0,387
HOMA – RI > p90, n (%)	11 (23,6)	5 (25)	0,99
HOMA – $\beta$ , media ( $\pm$ DE)	134,7 (154,3)	195,1 (211,5)	0,220
QUICKI, mediana (RIC)	0,36 (0,29-0,55)	0,35 (0,28-0,48)	0,516
QUICKI $\leq$ 0,33, n (%)	5 (25)	12 (26,1)	0,99
McAuley, media ( $\pm$ DE)	9,9 (3,5)	9,1 (2,4)	0,783
McAuley $\leq$ 6,23, n (%)	6 (12,2)	44 (89,8)	0,661
HbA1C (%), media ( $\pm$ DE)	5,2 (0,2)	5,22 (0,13)	0,99

HOMA - RI: Modelo de valoración de la Homeostasis de la Resistencia a la insulina; HOMA  $\beta$ : Modelo de valoración de la Homeostasis de la función de la célula beta; QUICKI: Índice de verificación cuantitativo de sensibilidad a la insulina; HbA1C: hemoglobina glicosilada

**Tabla 45. Diferencias en niveles de adipoquinas y citoquinas proinflamatorias en función del tratamiento con FAMEb**

VARIABLE	FAMEb N=24	No FAMEb N=56	p
Adiponectina (ng/ml), media ( $\pm$ DE)	11857 (5388,0)	11995,9 (4976,6)	0,78
Resistina (ng/ml), media (RIC)	4,8 (1,9)	5,4 (1,6)	0,16
Leptina (ng/ml), media ( $\pm$ DE)	8,3 (10,3)	10,6 (12,5)	0,44
IL - 6 (pg/ml), mediana (RIC)	0,95 (0,1- 50,5)	1,6 (0,2- 92,1)	0,046
TNF - $\alpha$ (pg/ml), mediana (RIC)	2,1 (1,2-384,7)	2,3 (0,1-365,0)	0,85
PCRhs (mg/l), mediana (RIC)	0,3 (0-16,4)	0,8 (0-16,8)	0,015

PCRhs: Proteína C reactiva ultrasensible; IL - 6: Interleukina 6; TNF -  $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral  $\alpha$ .

### 1.2.6. ANÁLISIS COMPARATIVO SEGÚN EL NIVEL DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

Casualmente, como vemos en la tabla 46, el número de pacientes obesos fue claramente mayor entre los niños con actividad de la enfermedad en el momento de la realización del estudio. Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a parámetros del metabolismo lipídico o hidrocarbonado (tabla 47 y 48). Tampoco se apreciaron diferencias en el perfil de adipoquinas entre ambos grupos, salvo en los niveles de PCRhs, más elevados evidentemente entre los activos (tabla 49).

**Tabla 46. Diferencias antropométricas en función del nivel de actividad de la enfermedad**

VARIABLE	Inactiva/Remisión N=59	Activa N=21	p
Edad (años), media ( $\pm$ DE)	10,7 (3,3)	10,9 (3,3)	0,78
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), media ( $\pm$ DE)	17,6 (3,2)	20,1 (5,9)	0,09
Percentil IMC, media ( $\pm$ DE)	37,6 (26,9)	54,4 (33,5)	0,06
Obesidad, n (%)	1 (1,7)	5 (23,8)	0,004
P. Abdominal, media ( $\pm$ DE)	63,0 (8,8)	69,8 (15,7)	0,07
Obesidad abdominal, n (%)	5 (8,5)	7 (33,3)	0,01

**Tabla 47. Diferencias en parámetros de TA y metabolismo lipídico en función de en función de la actividad de la enfermedad**

VARIABLE	Inactiva/Remisión N=59	Activa N=21	p
PAS, media ( $\pm$ DE)	105,5 (13,4)	100,3 (12,3)	0,12
Percentil PAS, media ( $\pm$ DE)	56,1 (32,6)	41,5 (29,8)	0,058
PAD, media ( $\pm$ DE)	67,2 (9,9)	63,8 (9,3)	0,22
Percentil PAD, media ( $\pm$ DE)	64,3 (24,5)	56,8 (22,4)	0,15
Colesterol (mg/dl), media ( $\pm$ DE)	156 (28,6)	162,5 (30,4)	0,38
HDL (mg/dl), media ( $\pm$ DE)	55,5 (12,9)	51,4 (13,5)	0,23
LDL (mg/dl), media ( $\pm$ DE)	87,6 (23,3)	94,5 (28,1)	0,23
TG (mg/dl), media ( $\pm$ DE)	64,7 (31,6)	74,6 (19,5)	0,13
25-OH, vit D, media ( $\pm$ DE)	34,4 (9,1)	33 (8,5)	0,62
Dislipemia, n (%)	4 (7,1)	3 (14,3)	0,38

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; LDL: Colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; HDL: Colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; TG: triglicéridos

**Tabla 48. Diferencias en parámetros del metabolismo hidrocarbonado según grado de actividad de la enfermedad**

VARIABLE	Inactiva/ Remisión N=59	Activa N=21	p
Glucemia basal (mg/dl), media ( $\pm$ DE)	86,9 (9,5)	83,9 (13,1)	0,06
Insulina basal (mcUI/ml), mediana (RIC)	8 (1,01-35,3)	7,2 (2,4-42)	0,75
HOMA - RI, media ( $\pm$ DE)	2,0 (1,6)	2,1 (1,9)	0,99
HOMA - RI > p90, n (%)	13 (25,5)	3 (20)	0,99
HOMA - $\beta$ , media ( $\pm$ DE)	165,5 (179,3)	217,2 (251,4)	0,14
QUICKI, mediana (RIC)	0,35 (0,28-0,55)	0,36 (0,28-0,45)	0,96
QUICKI $\leq$ 0,33, n (%)	13 (22)	4 (19)	0,92
McAuley, media ( $\pm$ DE)	9,5 (2,9)	8,8 (2,1)	0,52
McAuley $\leq$ 6,23, n (%)	5 (9,4)	3 (17,6)	0,39
HbA1C (%), media ( $\pm$ DE)	5,2 (0,14)	5,2 (0,19)	0,38

HOMA - RI: Modelo de valoración de la Homeostasis de la Resistencia a la insulina; HOMA  $\beta$ : Modelo de valoración de la Homeostasis de la función de la célula beta; QUICKI: Índice de verificación cuantitativo de sensibilidad a la insulina.



**Tabla 49. Diferencias en niveles de adipocinas y citoquinas proinflamatorias en función de la actividad de la enfermedad**

VARIABLE	Inactiva/ Remisión N=59	Activa N=21	p
<b>IL - 6 (pg/ml), mediana (RIC)</b>	1,3 (0,2-31,2)	2,6 (0,3-92,2)	0,24
<b>TNF - <math>\alpha</math> (pg/ml), mediana (RIC)</b>	2,3 (0,1-384,6)	2,6 (1,1-182,1)	0,64
<b>Adiponectina (ng/ml), media (<math>\pm</math>DE)</b>	12363,7 (5054,1)	10804,7 (5054,8)	0,13
<b>Resistina (ng/ml), media (<math>\pm</math>DE)</b>	5,1 (1,8)	5,5 (1,6)	0,29
<b>Leptina (ng/ml), media (<math>\pm</math>DE)</b>	8,7 (11,2)	13,3 (13,3)	0,31
<b>PCRhs (mg/l), mediana (RIC)</b>	0,5 (0-14,7)	1,84 (0,1-16,8)	0,01

PCRhs: Proteína C reactiva ultrasensible; IL - 6: Interleukina 6; TNF -  $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral  $\alpha$ .

**Figura 26. Diferencias en los niveles de adiponectina en pacientes activos vs no activos**

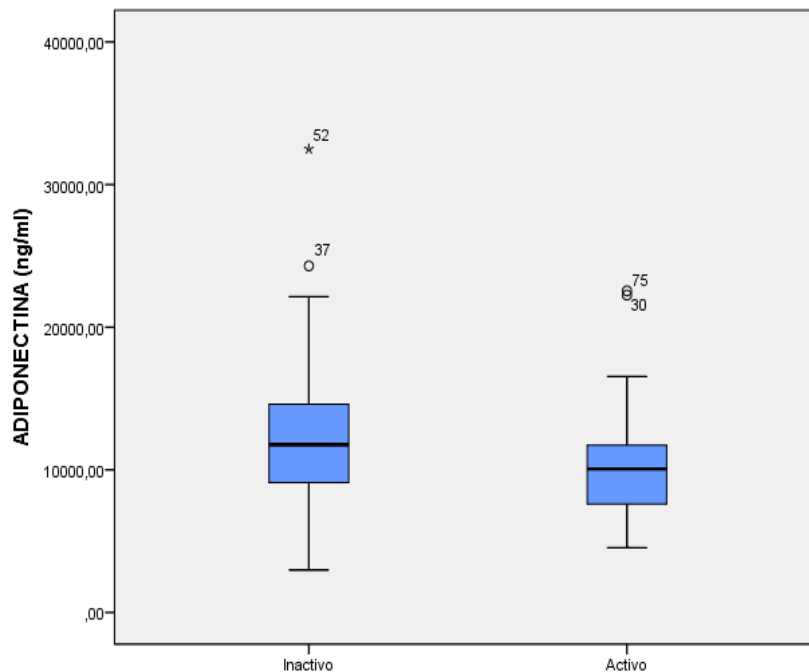


Figura 27. Diferencias en los niveles de leptina en pacientes activos vs no activo

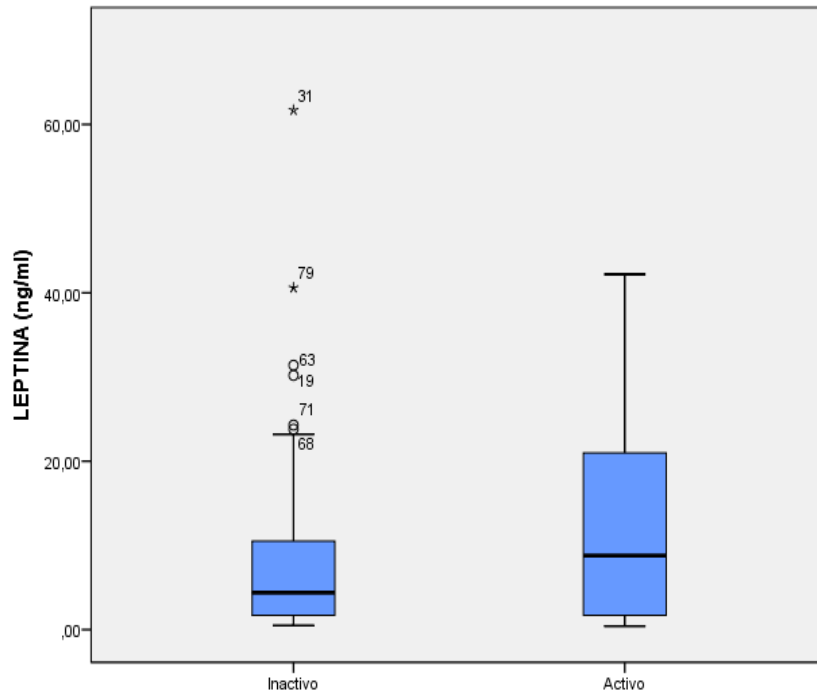
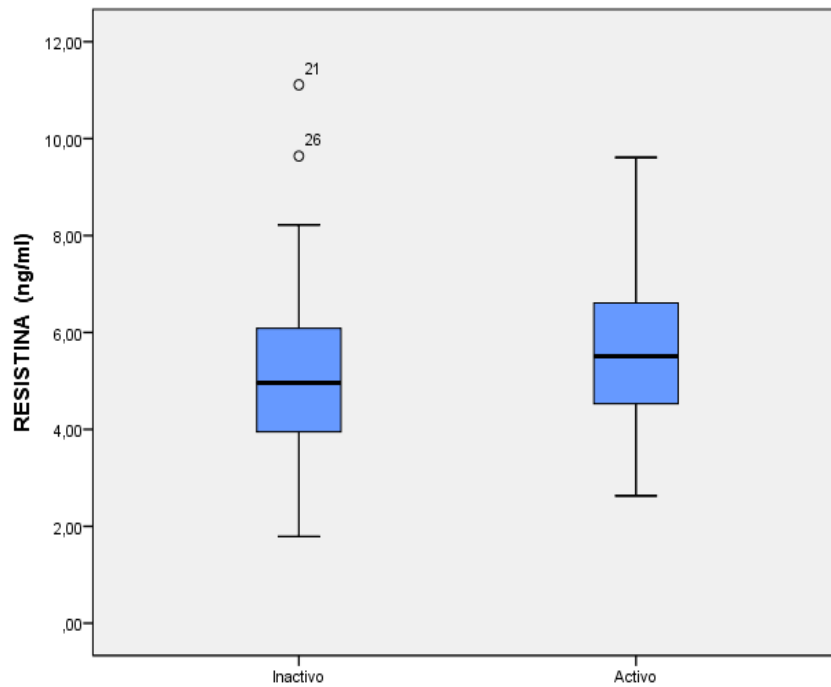


Figura 28. Diferencias en los niveles de resistina en pacientes activos vs no activos



#### 4. RELACIÓN ENTRE INFLAMACIÓN, CITOQUINAS Y CARACTERÍSTICAS METABÓLICAS DE LOS PACIENTES CON AIJ

##### 4.1. RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES CLÍNICAS Y LOS ÍNDICES DE RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD A LA INSULINA

En la tabla 50 se puede observar con detalle los resultados tras realizar el análisis bivariante entre las diferentes variables clínicas y de laboratorio, especialmente relacionadas con la actividad de la enfermedad, y los índices de resistencia y sensibilidad a la insulina. El índice HOMA-RI se asoció positivamente con la edad y el tiempo de actividad clínica de la enfermedad. Sin embargo, encontramos una correlación negativa entre HOMA-RI y los niveles de 25-OH- vitamina D. Así mismo, el índice HOMA- $\beta$  mostró las mismas asociaciones, aunque con un grado de correlación más débil, salvo en la correlación con 25-OH-vitamina D que fue más fuerte (figura 29). Por otro lado, los índices QUICKI y McAuley, al medir la sensibilidad a la insulina, se asociaron con las mismas variables, aunque como era de esperar, de forma inversa.

**Tabla 50. Análisis bivariante en pacientes con AIJ. Correlación de variables generales y de actividad de la enfermedad con índices de resistencia a la insulina.**

VARIABLE	HOMA-RI	HOMA- $\beta$	QUICKI	McAuley
	r/Rho	r/Rho	r/Rho	r/Rho
	(p - valor)	(p - valor)	(p - valor)	(p - valor)
<b>Edad</b>	0,382 (0,002)	0,573* (0,0001)	-0,597* (0,0001)	-0,486 (0,0001)
<b>Tº evolución</b>	0,221 (0,075)	0,353* (0,004)	-0,353* (0,004)	-0,277 (0,020)
<b>Tº actividad clínica</b>	0,235* (0,057)	0,271* (0,028)	-0,272* (0,027)	-0,210* (ns)
<b>ANA</b>	0,092* (ns)	0,085* (ns)	-0,096* (ns)	-0,078* (ns)
<b>EVA médico</b>	-0,016* (ns)	0,076* (ns)	-0,010* (ns)	-0,074* (ns)
<b>EVA paciente</b>	-0,055* (ns)	0,025* (ns)	0,030* (ns)	-0,007* (ns)
<b>NAT</b>	0,029* (ns)	0,114* (ns)	-0,052* (ns)	-0,067* (ns)
<b>NAL</b>	-0,060* (ns)	-0,057* (ns)	0,069* (ns)	0,016* (ns)
<b>NAD</b>	-0,007* (ns)	-0,062* (ns)	0,040* (ns)	0,086* (ns)
<b>PCR</b>	-0,161* (ns)	-0,141* (ns)	0,158* (ns)	0,177* (ns)
<b>PCRhs</b>	0,237* (ns)	-0,178* (ns)	0,219* (ns)	0,171* (ns)
<b>VSG</b>	-0,015* (ns)	-0,023* (ns)	0,018* (ns)	0,080* (ns)
<b>JADAS</b>	-0,012* (ns)	0,049* (ns)	-0,005* (ns)	-0,026* (ns)
<b>CHAQ</b>	-0,072* (ns)	-0,095* (ns)	0,086* (ns)	0,042* (ns)
<b>25-OH vitamina D</b>	-0,272 (0,030)	-0,331* (0,007)	0,324* (0,009)	0,137 (ns)

\*Rho de Spearman. *HOMA - RI: Modelo de valoración de la Homeostasis de la Resistencia a la insulina; HOMA  $\beta$ : Modelo de valoración de la Homeostasis de la función de la célula beta; QUICKI: Índice de verificación cuantitativo de sensibilidad a la insulina. AIJ: artritis idiopática juvenil, EVA: Evaluación Visual analógica; PCR:*

*Proteína C Reactiva; PCRhs: Proteína C Reactiva ultrasensible; VSG: Velocidad de sedimentación globular; NAT: N° Articulaciones tumefactas, NAL: N° Articulaciones limitadas; NAD: N° Articulaciones dolorosas; JADAS 27: Score actividad de la enfermedad (AIJ) sobre 27 articulaciones; CHAQ: Cuestionario de evaluación de discapacidad adaptado a la infancia*

Respecto al tratamiento, como se muestra en la tabla 51, la edad a la que se inició el tratamiento con corticoides sistémicos y la dosis acumulada de los mismos por año, desde el debut, se correlacionaron de forma negativa con HOMA-IR y HOMA- $\beta$  y positivamente con los índices de sensibilidad a la insulina. Sin embargo, la dosis media diaria empleada durante las fases de actividad de la enfermedad no se correlacionó con dichos índices. La duración del tratamiento con metotrexato se asoció positivamente con HOMA-IR y negativamente con HOMA- $\beta$ , aunque esta correlación fue débil.

**Tabla 51. Análisis bivariante en pacientes con AIJ. Correlación de variables relacionadas con el tratamiento sistémico con índices de resistencia a la insulina.**

VARIABLE	HOMA-RI r/Rho (p - valor)	HOMA- $\beta$ r/Rho (p - valor)	Quicki r/Rho (p - valor)	MCauley r/Rho (p - valor)
Tiempo FAMEs	0,114 (ns)	0,253* (0,040)	-0,267* (0,030)	-0,184 (ns)
Tiempo FAMEb	0,093 (ns)	0,028* (ns)	-0,039* (ns)	-0,145 (ns)
Tiempo total FAME	0,022 (ns)	0,162* (ns)	-0,170* (ns)	-0,135 (ns)
Edad inicio CTCs	0,347* (0,007)	0,326* (0,012)	-0,340* (0,008)	-0,239* (0,062)
Dosis media CTCs brotes	0,180* (ns)	-0,24* (ns)	0,227* (ns)	0,064* (ns)
Dosis acumulada CTCs debut	-0,386*(0,003)	-0,424* (0,001)	0,395* (0,002)	0,289* (0,023)
Duración total CTCs	-0,081* (ns)	-0,098* (ns)	0,083* (ns)	0,101* (ns)

\*Rho de Spearman; FAME: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad; FAMEs: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad sintético; FAMEb: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad biológico; CTCs: Corticoides sistémicos

#### 4.2. RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES METABÓLICAS Y LOS ÍNDICES DE RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD A LA INSULINA

Como se puede observar en la tabla 52, el índice HOMA-RI, se asoció positivamente con parámetros antropométricos relacionados con la obesidad (peso, IMC, perímetro abdominal y de caderas) y con la talla. Sin embargo, no se pudo demostrar una asociación con la presión arterial, tanto sistólica como diastólica. Respecto al perfil lipídico, las variables que si presentaron una asociación significativa con todos los parámetros de resistencia y sensibilidad a la insulina fueron los valores de triglicéridos y los índices TG/HDL y COL/HDL (tabla 53). La HbA1C también se correlacionó de forma significativa con todos los índices evaluados.

Respecto a la asociación con las adipocinas, en la tabla 54 se puede comprobar cómo se halló una correlación positiva con la leptina, sin embargo, la asociación negativa entre adiponectina y los índices HOMA-RI y HOMA- $\beta$  no se pudo establecer aunque estuvo cercana a la significación. Del mismo modo, no se pudo encontrar correlación con las citoquinas proinflamatorias, la puntuación en la encuesta KIDMED ni el tiempo que los niños dedicaban a actividades sedentarias (tabla 55).

**Tabla 52. Análisis bivariante en pacientes con AIJ. Correlación de variables antropométricas con los índices de resistencia a la insulina.**

VARIABLE	HOMA-RI r/Rho (p - valor)	HOMA- $\beta$ r/Rho (p - valor)	QUICKI r/Rho (p - valor)	McAuley r/Rho (p - valor)
<b>Peso</b>	0,450 (< 0,0001)	0,651*(< 0,0001)	-0,637*(< 0,0001)	-0,523 (< 0,0001)
<b>Talla</b>	0,420 (< 0,0001)	0,584*(< 0,0001)	-0,593*(< 0,0001)	-0,473 (< 0,0001)
<b>Percentil peso</b>	0,254 (0,04)	0,194* (ns)	-0,146* (ns)	-0,191 (ns)
<b>Percentil talla</b>	0,091 (ns)	0,063* (ns)	-0,049* (ns)	0,025 (ns)
<b>IMC</b>	0,396 (< 0,0001)	0,551* (< 0,0001)	-0,492* (< 0,0001)	-0,456 (< 0,0001)
<b>Percentil IMC</b>	0,214 (ns)	0,221* (ns)	-0,154* (ns)	-0,221 (ns)
<b>P. Abdominal</b>	0,474 (< 0,0001)	0,636* (< 0,0001)	-0,0597* (< 0,0001)	-0,540 (< 0,0001)
<b>P. Caderas</b>	0,486 (< 0,0001)	0,662* (< 0,0001)	-0,649* (< 0,0001)	-0,522 (< 0,0001)
<b>ICC</b>	-0,055 (ns)	-0,148* (ns)	0,183* (ns)	-0,010 (ns)

\*Rho de Spearman; IMC: índice de masa corporal; P. Abdominal: perímetro abdominal; P. Caderas: perímetro caderas; ICC: Índice cintura-cadera

**Tabla 53. Análisis bivariante en pacientes con AIJ. Correlación de variables de TA y lipídicas con los índices de resistencia a la insulina.**

VARIABLE	HOMA-RI r/Rho (p - valor)	HOMA- $\beta$ r/Rho (p - valor)	QUICKI r/Rho (p - valor)	McAuley r/Rho (p - valor)
<b>PAS</b>	0,026 (ns)	0,082* (ns)	-0,040* (ns)	0,018 (ns)
<b>Percentil PAS</b>	-0,146 (ns)	-0,146* (ns)	0,199* (ns)	0,241 (0,046)
<b>PAD</b>	0,007 (ns)	0,091* (ns)	-0,057* (ns)	-0,011 (ns)
<b>Percentil PAD</b>	-0,105 (ns)	-0,106 * (ns)	0,120* (ns)	0,108 (ns)
<b>Col Total</b>	0,178 (ns)	0,149* (ns)	-0,161* (ns)	-0,312(0,010)
<b>HDL-c</b>	-0,207 (ns)	-0,237* (ns)	0,182* (ns)	0,192 (ns)
<b>LDL-c</b>	0,128 (ns)	0,132* (ns)	-0,101* (ns)	-0,268 (0,030)
<b>TG</b>	0,355* (0,003)	0,324* (0,008)	-0,351* (0,004)	-0,705* (< 0,0001)
<b>TG/HDL</b>	0,504 (< 0,0001)	0,386* (0,002)	-0,346* (0,006)	- 0,607 (< 0,0001)
<b>COL/HDL</b>	0,335 ( 0,008)	0,310* (0,014)	-0,212* (ns)	-0,448* (< 0,0001)

<b>HbA1C</b>	0,317 (0,013)	0,282* (0,029)	-0,283* (0,028)	-0,392 (0,001)
--------------	---------------	----------------	-----------------	----------------

\*Rho de Spearman; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; Col total: Colesterol Total; LDL-c: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; HDL-c: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; TG: triglicéridos

**Tabla 54. Análisis bivalente en pacientes con AIJ. Correlación adipoquinas y citoquinas inflamatorias con índices de resistencia a la insulina.**

VARIABLE	HOMA-RI r/Rho (p - valor)	HOMA-β r/Rho (p - valor)	QUICKI r/Rho (p - valor)	McAuley r/Rho (p - valor)
<b>LEPTINA</b>	0,315 (0,01)	0,411* (0,001)	-0,437* (<0,001)	-0,305 (0,01)
<b>ADIPONECTINA</b>	-0,241 (0,051)	-0,239* (0,053)	0,209* (ns)	0,212 (ns)
<b>RESISTINA</b>	-0,015 (ns)	-0,003* (ns)	0,010* (ns)	0,019 (ns)
<b>IL-6</b>	-0,161* (ns)	-0,112* (ns)	0,139* (ns)	0,089* (ns)
<b>TNF-α</b>	-0,176* (ns)	-0,177* (ns)	0,178* (ns)	0,112* (ns)

\*Rho de Spearman; HbA1C: hemoglobina glicosilada; IL-6: Interleukina 6; TNF-α: factor de necrosis tumoral α

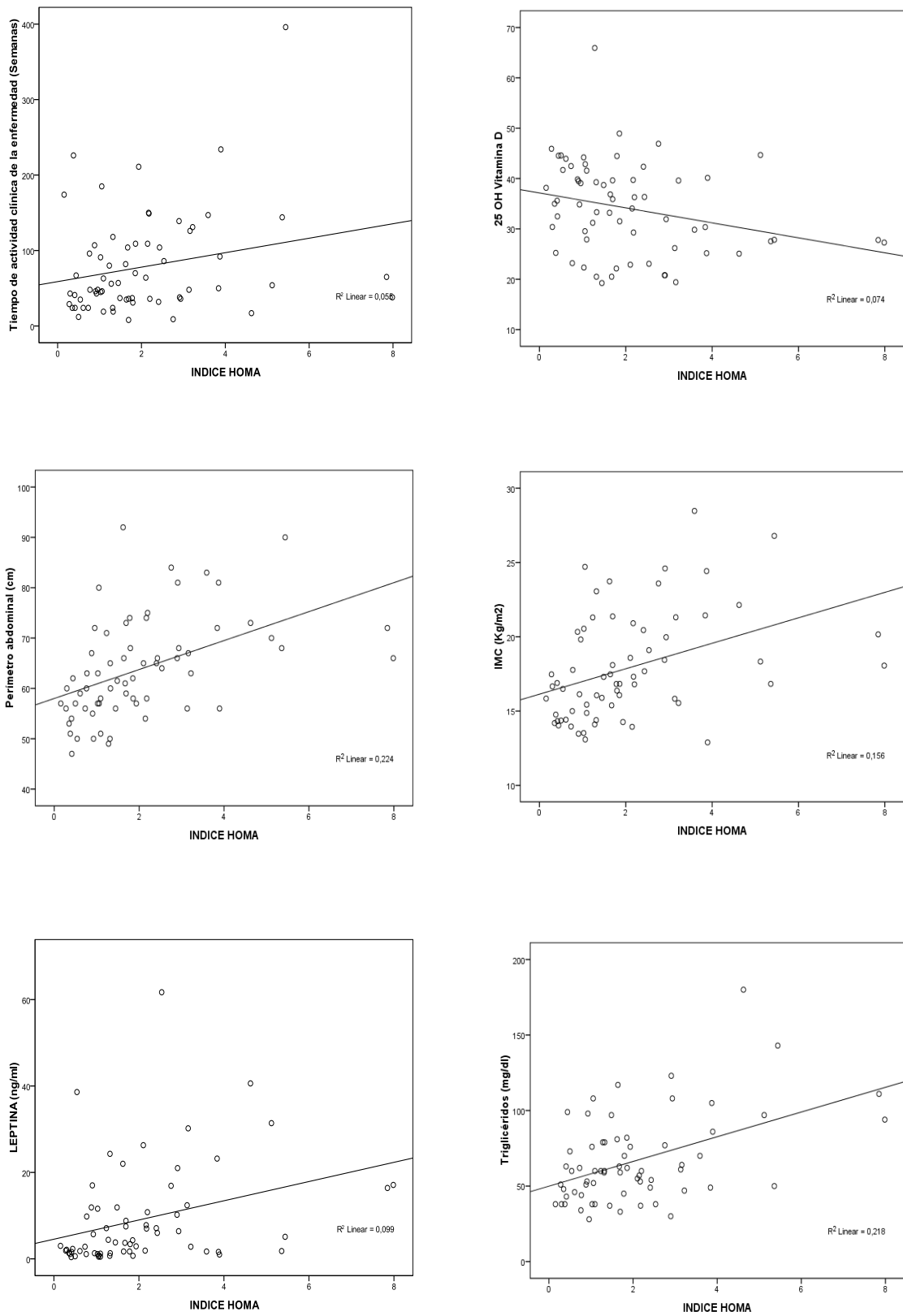
**Tabla 55. Análisis bivalente en pacientes con AIJ. Correlación tiempo actividades sedentarias y encuesta de dieta mediterránea con índices de resistencia a la insulina.**

VARIABLE	HOMA-RI r/Rho (p - valor)	HOMA-β r/Rho (p - valor)	QUICKI r/Rho (p - valor)	McAuley r/Rho (p - valor)
<b>T° actividades sedentarias L-V</b>	0,046 (ns)	0,021* (ns)	-0,029* (ns)	-0,028 (ns)
<b>T° actividades sedentarias S-D</b>	0,046 (ns)	0,046* (ns)	-0,048* (ns)	-0,018 (ns)
<b>ENCUESTA KIDMED</b>	-0,193 (ns)	-0,218* (ns)	0,215* (ns)	0,178 (ns)

\*Rho de Spearman; T°: tiempo; KIDMED: Encuesta de adecuación a la dieta mediterránea

En la figura 29 se plasman las gráficas correspondientes a las correlaciones entre algunas de las variables antropométricas y metabólicas y el índice HOMA-RI, variable principal de nuestro estudio.

Figura 29. Regresión lineal entre diferentes parámetros metabólicos y el índice HOMA-RI



### 4.3. RELACIÓN ENTRE VARIABLES CLÍNICAS Y ADIPOQUINAS

Cuando analizamos la correlación entre adipoquinas y las variables clínicas de la enfermedad, se observó una correlación negativa débil de las variables temporales (edad, tiempo de evolución y tiempo de actividad clínica) y adiponectina. La resistina, por su parte, se relacionó de forma moderada con la PCRhs (tabla 56) y de forma inversa con la dosis acumulada de corticoides sistémicos desde el debut y la duración total del tratamiento con este tipo de fármacos (tabla 57).

**Tabla 56. Análisis bivariante en pacientes con AIJ. Correlación de variables generales y de actividad de la enfermedad con adipoquinas.**

VARIABLE	LEPTINA	ADIPONECTINA	RESISTINA
	r/Rho (p-valor)	Rho (p-valor)	r/Rho (p-valor)
Edad	0,239 (0,032)	-0,297 (0,007)	0,064 (0,576)
Tº evolución	0,064 (ns)	-0,228 (0,042)	-0,040 (ns)
Tº actividad clínica	0,009* (ns)	-0,238* (0,033)	-0,051* (ns)
ANA	0,144* (ns)	-0,071* (0,568)	-0,303* (0,013)
EVA médico	0,168* (ns)	-0,141* (ns)	0,055* (ns)
EVA paciente	-0,203* (ns)	-0,167* (ns)	0,017* (ns)
NAT	0,176* (ns)	-0,080* (ns)	0,100* (ns)
NAL	0,125* (ns)	-0,104* (ns)	0,113* (ns)
NAD	-0,02* (ns)	0,006* (ns)	0,089* (ns)
PCR	-0,199* (ns)	0,082* (ns)	0,108* (ns)
PCRhs	0,047* (ns)	0,003* (ns)	0,407* (< 0,0001)
VSG	0,047* (ns)	-0,097* (ns)	0,064* (ns)
JADAS	0,173* (ns)	-0,158* (ns)	0,058* (ns)
CHAQ	0,081* (ns)	0,112* (ns)	-0,021* (ns)
25 OH Vitamina D	-0,243 (0,034)	0,064 (0,580)	0,113 (ns)

\*Rho de Spearman; EVA: Evaluación Visual analógica; PCR: Proteína C Reactiva; PCRhs: Proteína C Reactiva ultrasensible; VSG: Velocidad de sedimentación globular; NAT: Nº Articulaciones tumefactas, NAL: Nº Articulaciones limitadas; NAD: Nº Articulaciones dolorosas; JADAS 27: Score actividad de la enfermedad (AIJ) sobre 27 articulaciones; CHAQ: Cuestionario de evaluación de discapacidad adaptado a la infancia



**Tabla 57. Análisis bivariante en pacientes con AIJ. Correlación entre variables relacionadas con el tratamiento antirreumático y adipoquinas.**

VARIABLE	LEPTINA	ADIPONECTINA	RESISTINA
	r/Rho (p-valor)	Rho (p-valor)	r/Rho (p-valor)
Tiempo FAMEs	0,003 (ns)	-0,130 (ns)	-0,010 (ns)
Tiempo FAMEb	-0,172 (ns)	-0,133 (ns)	-0,171 (ns)
Tiempo total FAME	-0,016 (ns)	-0,101 (ns)	-0,025 (ns)
Edad inicio CTCs	0,199* (ns)	-0,051* (ns)	0,112* (ns)
Dosis media CTCs brotes	-0,200* (ns)	0,103* (ns)	-0,089* (ns)
Dosis acumulada CTCs debut	-0,244* (0,04)	0,176* (ns)	-0,256* (0,031)
Duración total CTCs	-0,034* (ns)	-0,006* (ns)	-0,239* (0,045)

\*Rho de Spearman; FAME: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad; FAMEs: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad sintético; FAMEb: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad biológico; CTCs: Corticoides sistémicos

#### 4.4. RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES METABÓLICAS Y LAS ADIPOQUINAS

Como vemos en las tablas 58-59, los niveles de leptina se correlacionaron de forma positiva con parámetros antropométricos como peso, IMC, perímetro abdominal y de caderas, y de presión arterial como el percentil de PAD, con todos de forma negativa. La resistina, por su parte, sólo se correlacionó con el percentil de IMC de forma débil.

**Tabla 58. Análisis bivariante en pacientes con AIJ. Correlación variables antropométricas con adipoquinas.**

VARIABLE	LEPTINA	ADIPONECTINA	RESISTINA
	r/Rho (p-valor)	Rho (p-valor)	r/Rho (p-valor)
Peso	0,383 (0,001)	-0,312 (0,005)	0,181 (ns)
Percentil peso	0,265 (0,01)	-0,106 (ns)	0,208 (0,064)
Talla	0,196 (ns)	-0,252 (0,024)	0,083 (ns)
Percentil talla	-0,09 (ns)	0,110 (ns)	0,085 (ns)
IMC	0,462 (0,001)	-0,277 (0,013)	0,204 (ns)
Percentil IMC	0,369 (0,001)	-0,167 (ns)	0,224 (0,046)
P. Abdominal	0,394 (0,001)	-0,299 (0,007)	0,146 (ns)
P. Caderas	0,402 (0,001)	-0,298 (0,007)	0,196 (ns)
ICC	-0,038 (ns)	0,042 (ns)	-0,108 (ns)

IMC: índice de masa corporal; P. Abdominal: perímetro abdominal; P. Caderas: perímetro caderas; ICC: Índice cintura –cadera

**Tabla 59. Análisis bivariante en pacientes con AIJ. Correlación de variables de TA y lipídicas con adipoquinas.**

VARIABLE	LEPTINA	ADIPONECTINA	RESISTINA
	r/Rho (p-valor)	Rho (p-valor)	r/Rho (p-valor)
PAS	0,073 (ns)	0,125 (ns)	0,165 (ns)
Percentil PAS	0,001 (ns)	0,200 (ns)	0,103 (ns)
PAD	-0,006 (ns)	0,207 (0,068)	0,086 (ns)
Percentil PAD	0,244 (0,030)	0,247 (0,028)	0,050 (ns)
Colesterol	0,190 (ns)	0,189 (ns)	-0,107 (ns)
HDL	-0,203 (ns)	0,143 (ns)	-0,028 (ns)
LDL	0,076 (ns)	0,188 (ns)	-0,064 (ns)
TG	0,129* (ns)	-0,162* (ns)	-0,067* (ns)
TG/HDL	0,194 (ns)	-0,178 (ns)	-0,053 (ns)
COL/HDL	0,168 (ns)	0,011 (ns)	-0,009 (ns)
HbA1C	0,035 (ns)	0,088 (ns)	-0,103 (ns)

\*Rho de Spearman; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; Col total: Colesterol Total; LDL-c: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; HDL-c: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; TG: triglicéridos

No existió correlación significativa entre adipoquinas y HbA1C (tabla 59). Sin embargo, sí se comprobó una correlación entre adipoquinas y citoquinas proinflamatorias, especialmente entre resistina e IL-6 y adiponectina y TNF- $\alpha$  (tabla 60). El tipo de dieta y el tiempo que los niños dedican a actividades sedentarias, no se relacionaron con los niveles de adipoquinas (tabla 61).

**Tabla 60. Análisis bivariante en pacientes con AIJ. Correlación citoquinas inflamatorias con adipoquinas.**

VARIABLE	LEPTINA	ADIPONECTINA	RESISTINA
	r/Rho (p-valor)	Rho (p-valor)	r/Rho (p-valor)
IL-6	0,023* (ns)	-0,100* (ns)	0,4* (<0,0001)
TNF- $\alpha$	-0,182* (ns)	0,292* (0,009)	0,114* (ns)
LEPTINA		-0,339 (0,002)	0,099 (ns)
ADIPONECTINA	-0,339 (0,002)		-0,011 (ns)
RESISTINA	-0,014 (ns)	-0,011* (ns)	

\*Rho de Spearman. IL - 6: Interleukina 6; TNF -  $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral  $\alpha$

**Tabla 61. Análisis bivariante en pacientes con AIJ. Correlación tiempo actividades sedentarias y encuesta de dieta mediterránea con adipocinas**

VARIABLE	LEPTINA	ADIPONECTINA	RESISTINA
	r/Rho (p-valor)	Rho (p-valor)	r/Rho (p-valor)
T° actividades sedentarias L-V	0,037 (ns)	0,034 (ns)	-0,011 (ns)
T° actividades sedentarias S-D	0,012 (ns)	0,006 (ns)	0,004 (ns)
ENCUESTA KIDMED	0,110 (ns)	0,110 (ns)	-0,034 (ns)

#### 4.5. RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES CLÍNICAS Y LAS CITOQUINAS PROINFLAMATORIAS

En relación a las citoquinas inflamatorias, observamos como se muestra en las tablas 62 y 63, que existió una correlación positiva entre IL-6 y TNF- $\alpha$  y determinados parámetros inflamatorios, especialmente entre la primera y la PCRhs. Sin embargo, llama la atención que no se objetivó correlación entre TNF- $\alpha$  y PCR estándar o VSG. Tampoco se comprobó correlación entre las citoquinas y las variables relacionadas con el tratamiento (tabla 63), salvo de IL-6 con la edad de inicio y la duración total del tratamiento con corticoides sistémicos de forma inversa (tabla 63).

**Tabla 62. Análisis bivariante en pacientes con AIJ. Correlación variables generales y de actividad de la enfermedad con citoquinas proinflamatorias.**

VARIABLE	IL-6	TNF- $\alpha$
	r/Rho (p-valor)	Rho (p-valor)
Edad	-0,088* (ns)	-0,287* (0,010)
T° evolución	-0,014* (ns)	0,041* (ns)
T° actividad clínica	-0,036* (ns)	-0,133* (ns)
EVA médico	0,207* (ns)	0,024*(ns)
EVA paciente	0,143* (ns)	0,025* (ns)
NAT	0,268* (0,016)	0,084* (ns)
NAL	0,029* (ns)	-0,009* (ns)
NAD	-0,007* (ns)	-0,045* (ns)
PCR	0,269* (0,020)	0,090*(ns)
PCRhs	0,657*( $< 0,001$ )	0,359* ( $< 0,001$ )
VSG	0,304* (0,011)	-0,076* (ns)
JADAS	0,136* (ns)	0,019* (ns)
CHAQ	0,082* (ns)	0,003* (ns)
25 OH Vitamina D	-0,021* (ns)	0,088* (ns)

\*Rho de Spearman; EVA: Evaluación Visual analógica; PCR: Proteína C Reactiva; PCRhs: Proteína C Reactiva ultrasensible; VSG: Velocidad de sedimentación globular; NAT: N° Articulaciones tumefactas, NAL: N° Articulaciones limitadas; NAD: N° Articulaciones dolorosas; JADAS 27: Score actividad de la enfermedad (AIJ) sobre 27 articulaciones; CHAQ: Cuestionario de evaluación de discapacidad adaptado a la infancia

**Tabla 63. Análisis bivariante en pacientes con AIJ. Correlación variables generales y de actividad de la enfermedad con citoquinas proinflamatorias.**

VARIABLE	IL-6	TNF- $\alpha$
	r/Rho (p-valor)	Rho (p-valor)
Tiempo FAMEs	0,113* (ns)	-0,013* (ns)
Tiempo FAMEb	0,006* (ns)	0,082* (ns)
Tiempo total FAME	-0,063* (ns)	0,056 (ns)
Edad inicio CTCs	-0,063* (ns)	-0,286* (0,015)
Dosis media CTCs brotes	0,008* (ns)	0,196* (ns)
Dosis acumulada CTCs debut	-0,188* (ns)	0,071* (ns)
Duración total CTCs	-0,251* (0,035)	-0,068* (ns)

\*Rho de Spearman; FAME: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad; FAMEs: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad sintético; FAMEb: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad biológico; CTCs: Corticoides sistémicos

#### 4.6. RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES METABÓLICAS Y CITOQUINAS PROINFLAMATORIAS

En cuanto a los parámetros relacionados con el riesgo cardiovascular, sólo se objetivó una correlación débil entre IL-6 y parámetros antropométricos como el percentil de peso e IMC (no comprobándose ésta en relación al TNF- $\alpha$ ), y analíticos como el colesterol y las cifras de HDL (tabla 64 y 65).

**Tabla 64. Análisis bivariante en pacientes con AIJ. Correlación variables antropométricas con citoquinas proinflamatorias.**

VARIABLE	IL-6	TNF- $\alpha$
	r/Rho (p-valor)	Rho (p-valor)
Peso	0,031* (ns)	-0,162* (ns)
Percentil peso	0,227* (0,043)	0,197* (0,079)
Talla	-0,108* (ns)	-0,203* (0,071)
Percentil talla	-0,046* (ns)	0,088* (ns)
IMC	0,213* (0,058)	0,042* (ns)
Percentil IMC	0,272* (0,014)	0,180* (ns)
P. Abdominal	0,092* (ns)	0,027* (ns)
P. Caderas	0,030* (ns)	-0,122* (ns)
ICC	0,067* (ns)	0,245* (0,029)

\*Rho de Spearman; IMC: índice de masa corporal; P. Abdominal: perímetro abdominal; P. Caderas: perímetro caderas; ICC: Índice cintura –cadera

**Tabla 65. Análisis bivariante en pacientes con AIJ. Correlación entre variables de TA y lipídicas con citoquinas proinflamatorias.**

VARIABLE	IL-6	TNF- $\alpha$
	r/Rho (p-valor)	Rho (p-valor)
PAS	-0,219* (0,053)	-0,060* (ns)
Percentil PAS	-0,183* (ns)	0,020* (ns)
PAD	-0,198* (0,080)	0,013* (ns)
Percentil PAD	-0,210* (0,063)	0,053* (ns)
Colesterol	-0,241* (0,034)	0,018* (ns)
HDL	-0,308* (0,006)	-0,103 (ns)
LDL	-0,075* (ns)	0,124* (ns)
TG	-0,034* (ns)	0,004* (ns)
TG/HDL	0,111* (ns)	0,05* (ns)
COL/HDL	0,154* (ns)	0,143* (ns)
HbA1C	- 0,220* (0,06)	- 0,082* (ns)

\*Rho de Spearman; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; Col total: Colesterol Total; LDL-c: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; HDL-c: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; TG: triglicéridos

## 5. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Finalmente, para analizar las variables que influyen en la RI se utilizó un modelo de regresión lineal multivariante que tuviera en cuenta los efectos independientes de los índices de medición de la resistencia (HOMA-RI, HOMA- $\beta$ ) y sensibilidad a la insulina (QUICKI y McAuley) identificados en el análisis bivariante. Las variables que se incluyeron en los 4 modelos realizados fueron:

### MODELO HOMA-RI

- VARIABLE DEPENDIENTE: HOMA-RI
- VARIABLES INDEPENDIENTES: HbA1C (%), leptina (ng/ml), tiempo de actividad clínica de la enfermedad (semanas), Perímetro abdominal (cm), triglicéridos (mg/dl).

### MODELO McAuley

- VARIABLE DEPENDIENTE: IMcA

- VARIABLES INDEPENDIENTES: Edad, IMC, perímetro abdominal, perímetro caderas, HbA1C, tiempo de evolución de la enfermedad, dosis de corticoides desde el debut de la enfermedad.

### MODELO QUICKI

- VARIABLE DEPENDIENTE: QUICKI\_RAIZINV
- VARIABLES INDEPENDIENTES: Edad, IMC, P.abdominal, P. caderas, triglicéridos, HbA1C (%), tiempo de evolución de la enfermedad, vitamina D, leptina (ng/ml) y adiponectina (ng/ml)

### MODELO HOMA- $\beta$

- VARIABLE DEPENDIENTE: HOMA- $\beta$
- VARIABLES INDEPENDIENTES: Sexo, IMC (Kg/m<sup>2</sup>), HbA1C (%), leptina (ng/ml), perímetro abdominal (cm), perímetro de caderas (cm), triglicéridos (mg/dl).

Como se puede ver en la tabla 66, el tiempo de actividad clínica, la HbA1C, los triglicéridos y la leptina fueron las variables independientes asociadas significativamente con HOMA-RI. No ocurrió lo mismo con HOMA- $\beta$ , en el que sólo los triglicéridos y el sexo femenino fueron buenos predictores. Por otro lado, en el caso del índice McAuley, el tiempo de actividad clínica no quedó incluido en el modelo de regresión, pero sí lo hicieron de forma negativa la edad, la HbA1C y el IMC. Estas 3 últimas variables también se mantuvieron en el modelo realizado con el índice QUICKI como variable dependiente.

**Tabla 66. Análisis Multivariante.**

Predicador	Coefficiente $\beta$	IC (95%)	R <sup>2</sup>	p – valor
<b>HOMA – RI</b>			0,511	
Tiempo de actividad clínica	0,006	0,001 a 0,012		0,024
HbA1C	3,284	0,908 a 5,660		0,008
Leptina	0,045	0,013 a 0,077		0,007
Triglicéridos	0,014	0,001 a 0,027		0,034
<b>HOMA – <math>\beta</math></b>			0,315	
Sexo femenino	105,554	11,614 a 199,435		0,028
Triglicéridos	3,344	1,773 a 4,915		<0,001
<b>QUICKI<sup>1</sup></b>			0,529	
Edad	0,017	0,009 a 0,025		<0,001
HbA1C	0,243	0,092 a 0,394		0,002
IMC	0,009	0,002 a 0,016		0,016
<b>Mc Auley<sup>2</sup></b>			0,694	
Edad	-0,337	-0,523 a -0,151		0,001
HbA1C	- 6,540	-10,205 a -2,874		0,001
IMC	- 0,261	-0,429 a -0,093		0,003

<sup>1</sup> La variable dependiente QUICKI no seguía una distribución normal, por ello se realizó una transformación mediante la raíz inversa para conseguir la normalidad; <sup>2</sup> Para el análisis multivariante en el que usamos McAuley como variable dependiente, se eliminó un único valor extremo de 1198,94; HOMA - RI: Modelo de valoración de la Homeostasis de la Resistencia a la insulina; HOMA  $\beta$ : Modelo de valoración de la Homeostasis de la función de la célula beta; QUICKI: Índice de verificación cuantitativo de sensibilidad a la insulina; HbA1C: hemoglobina glicosilada; IMC: Índice de masa corporal; CTCs: Corticoides sistémicos



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



# DISCUSIÓN



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## **VII. DISCUSIÓN**

La AIJ es la enfermedad reumática inflamatoria más frecuente en la infancia y en torno al 50% de los pacientes mantendrán actividad de la enfermedad durante la vida adulta. Las artritis inflamatorias crónicas de debut tras los 16 años, especialmente la AR, se ha asociado en multitud de estudios a un aumento del RCV (331). Sin embargo, son pocos los estudios que evalúan este aspecto en pacientes con AIJ a corto y largo plazo (70, 332), y menos aun que estudien la RI como uno de los factores implicados. De ahí la oportunidad que nos brinda este trabajo de conocer aspectos novedosos sobre la repercusión de una enfermedad crónica en niños y adolescentes menores de 16 años.

La RI es una anomalía fisiológica que se considera fundamental para el desarrollo del síndrome metabólico, el cual favorece múltiples alteraciones relacionadas con la arteriosclerosis (333). La RI ha sido ampliamente estudiada en adultos con AR establecida en tratamiento con distintos fármacos. Aunque no todos, la mayoría han demostrado que los pacientes con AR presentan un incremento de la RI comparado con controles (334-336). Sin embargo, hay que tener en cuenta que incluían a pacientes con AR de larga evolución tratados con FAME, tanto sintéticos como biológicos, y/o corticoides sistémicos, por lo que la RI podría verse favorecida por los efectos de una inflamación sistémica persistente y también por el tratamiento. Además, hay que resaltar, que algunos de estos estudios no fueron controlados y los que lo fueron, incluyeron controles no apareados por IMC. A pesar de estas limitaciones metodológicas, todas las pruebas apuntan a que la RI está aumentada en pacientes con AR establecida y tratada, y que el nexo de unión entre ambos trastornos podría ser la inflamación crónica (337-338).

Sin embargo, que conozcamos, sólo 2 hay estudios publicados que evalúan parámetros relacionados con RI en AIJ, aunque en ninguno fue el objetivo principal. En el primero de ellos se compararon las cifras de insulina basal y HOMA-RI en un grupo de pacientes con AIJ frente a controles sanos, estableciendo posteriormente una comparación entre el subgrupo de obesos con AIJ frente al de normopeso (144). No se comprobó una diferencia estadísticamente significativa en ambos parámetros frente a los controles sanos, aunque las cifras sí fueron algo más elevadas en los pacientes con AIJ. Sin embargo, en el subgrupo de AIJ obesos vs normopeso las diferencias sí fueron claramente significativas, tanto en las cifras de insulina (12,4 vs 6,8;  $p < 0,001$ ) como en el índice HOMA (2,7 vs 1,5;  $p=0,001$ ), lo que apoya la relación descrita entre IMC y RI. Además, en este grupo de pacientes se objetivaron cambios ateroscleróticos subclínicos. En el segundo (70), en el que el objetivo principal era evaluar la presencia de alteraciones hemodinámicas y calcificaciones de las arterias coronarias en adultos con AIJ, se analizó de forma transversal la HbA1 y el índice HOMA de estos pacientes frente a controles sanos,

encontrando una diferencia significativa en éste último parámetro. A pesar de que comprobaron que los adultos con AIJ de larga evolución (media de 29 años) tenían mayor incidencia de RI, en el análisis de regresión lineal no se halló relación entre el índice HOMA y los parámetros de función cardiovascular analizados.

Ante la escasez de publicaciones a este respecto, nuestro objetivo principal fue evaluar si los pacientes diagnosticados de AIJ y en seguimiento actual por nuestra unidad, mostraban una prevalencia más alta de RI que la descrita en la literatura en niños sanos y qué factores podían estar implicados en su desarrollo, para que si fuese posible, predecirlos o evitarlos desde la infancia. Según nuestros resultados, el 20% de la muestra presentaba un índice HOMA-RI superior al p90 para su edad, sexo y estadio puberal tras utilizar las tablas de García-Cuartero *et al.* (339) para niños españoles, no encontrándose diferencias entre subtipos de AIJ ni tampoco en función del tratamiento que recibían. Por el contrario, sí que hallamos un porcentaje más elevado de RI en pacientes con desarrollo puberal y obesos, como era de esperar, aunque esta diferencia no alcanzó la significación estadística, probablemente por el tamaño muestral. Las niñas de nuestra cohorte, como está descrito en la literatura (319), presentaron cifras más elevadas de insulina, índice HOMA-RI y HOMA- $\beta$ , pero no se observaron diferencias en los índices de sensibilidad (QUICKI y McAuley). El principal problema que impide establecer comparaciones entre diferentes estudios poblacionales pediátricos deriva del hecho de que no existe una definición consensuada de RI para los niños. Esto se pone de manifiesto en una revisión publicada recientemente (319) y en la que se incluyeron 18 estudios poblacionales en los que se llegó a usar hasta 6 métodos diferentes de medición de RI y puntos de corte para HOMA-RI que oscilaron entre 2,1 y 5,6. En nuestro estudio, para evitar usar un punto de corte estricto, no validado para niños y adolescentes, y dada la variabilidad de las cifras de insulina a lo largo de la infancia, decidimos emplear el percentil 90 de HOMA-RI para cada edad y sexo extraído del único estudio español que ofrece estos datos, además estratificados por estadio Tanner. En el último año, el consorcio IDEFICS (*Identification and prevention of dietary- and lifestyle-induced health effects in children and infants*) ha publicado unas tablas percentiladas con puntos de corte para glucosa, insulina e índice HOMA-RI basadas en la población infantil europea y en la que se incluyen niños españoles (340). No obstante, sólo ofrece valores para niños entre 3 y 11 años, de ahí que no pudiésemos emplearlas. Esta variabilidad de criterios que hemos comentado provoca que las cifras de prevalencia de RI en niños varíe desde el 3,1% (Grecia, HOMA-RI >3,16) hasta 44% (Nueva Zelanda, insulina >12), y asciendan hasta el 68,4% en obesos, lo que pone de manifiesto la variabilidad geográfica de estos valores así como la importancia de controlar los resultados por variables de confusión tan fuertes como las antropométricas. Por otro lado, utilizando como punto de corte 2,5 para HOMA-RI, se han realizado diferentes estudios de prevalencia en nuestro medio, arrojando datos que oscilan entre el 18,7% (287) (niños entre 2 y 12 años) y 41,3% (288) (sujetos

entre 2 y 18 años). A pesar de las diferencias metodológicas respecto a nuestro estudio, vemos como el porcentaje de RI en nuestra población se acerca a la media de los estudios poblacionales publicados, teniendo en cuenta además que incluimos a pacientes tras la pubertad, momento de la vida en el que se produce un estado fisiológico de insulinoresistencia. Si sólo hubiéramos analizado este parámetro en nuestros niños con AIJ que presentaban criterios de obesidad y sobrepeso, hubiera ascendido al 33%, cifra inferior a lo publicado por Tapia Ceballos *et al.* (284) en un trabajo que realizó con niños obesos sin patología de base en nuestro mismo área geográfica (41,4% tenían RI). Esta diferencia se debe a que en este último trabajo, sólo se incluyeron pacientes obesos que presentaban un valor medio de IMC de  $30,7 \pm 3,2$  y en el nuestro consideramos a los obesos y los que tenían sobrepeso en un único grupo, presentando por ello menor IMC ( $23,6 \pm 4,5$ ). En otro trabajo español, realizado por Bahillo-Curienes *et al.* con niños obesos de Valladolid de 5-18 años (341) se obtuvieron cifras similares a las nuestras. Sin embargo, en este último trabajo comprobaron como la tasa de RI aumentaba hasta el 50% tras realizar el test de sobrecarga oral de glucosa. En nuestro caso, dadas las dificultades que supone realizar este último test en niños y el posible rechazo de las familias, no fue llevado a cabo dentro del estudio. Aunque inicialmente se podría considerar una limitación más, no hay que olvidar que muchos autores insisten en la imposibilidad de considerar como sinónimos los términos de tolerancia a la glucosa y sensibilidad a la insulina.

Por otro lado, puesto que nuestro estudio es de corte transversal y dado que la actividad inflamatoria y los tratamientos que reciben los pacientes pueden cambiar a lo largo de la evolución de la enfermedad, desconocemos si esta anomalía se podría desarrollar con el tiempo. De ahí que consideremos necesario un seguimiento estrecho a largo plazo de este grupo de pacientes, especialmente los obesos y los que padecen síndrome metabólico.

En cuanto a los factores asociados a la RI, sabemos que el aumento de IMC y la adiposidad central son elementos primordiales en el síndrome metabólico y se asocian con RI en presencia o no de enfermedad inflamatoria (205, 342). De acuerdo con estos hallazgos descritos, en nuestro estudio también hemos hallado una correlación directa, en el análisis bivariante, entre RI, medido por HOMA-RI y HOMA- $\beta$ , y parámetros antropométricos relacionados con obesidad (IMC, los perímetros abdominal y de caderas, ICC) y la edad. Respecto a las adipoquinas, se halló una correlación moderada positiva con niveles de leptina y una más débil negativa con adiponectina, no resultando esta última significativa, probablemente por falta de tamaño muestral. Además, los TG y los índices TG/HDL y Col total/HDL fueron predictores de una mayor resistencia (HOMA-RI/ HOMA- $\beta$ ) o menor sensibilidad (QUICKI/McAuley) a la insulina, igual que han demostrado otros grupos de estudio (343). Este hallazgo es tan consistente, que el grupo de trabajo de Liang *et al.* ha comunicado que el índice TG/HDL-c podría ser mejor indicador que el HOMA-RI para

el screening de SM en niños obesos. En nuestro trabajo, tras llevar a cabo el análisis multivariante, además de la leptina y los triglicéridos, el único predictor de RI (medido por HOMA) relacionado con la propia enfermedad fue un mayor tiempo de actividad clínica o inflamatoria. Por otro lado, la edad, la HbA1C y el IMC fueron predictores de una menor sensibilidad a la insulina medida por QUICKI. Estos resultados refuerzan la hipótesis de que la RI no es un fenómeno inherente a la propia enfermedad, y por tanto presente desde el debut de la misma, sino que podría desarrollarse posteriormente en función del tiempo que pase el paciente con actividad inflamatoria clínica no tratada o mal controlada. Este hecho se ha comprobado en un estudio realizado por nuestro grupo con pacientes con AR de muy corta duración y naïve a tratamientos con FAME y glucocorticoides (344), que fueron evaluados basalmente y comparados con voluntarios sanos de similar edad, sexo, raza e IMC. En él concluimos que basalmente no había diferencias en los índices HOMA-RI, HOMA- $\beta$  o QUICKI entre casos y controles. Sin embargo, estos hallazgos no contradicen los resultados procedentes de series más antiguas que incluían pacientes con AR establecida de la larga evolución y que presentaban más RI que los controles, si no que los complementarían, indicando que el tratamiento precoz y el control de la actividad inflamatoria podrían evitar el desarrollo de este factor de RCV.

En nuestro caso, el factor más decisivo que podría explicar los resultados en relación a la RI sería la corta evolución de la enfermedad, ya que se trata de niños menores de 16 años. El tiempo medio de evolución de nuestra cohorte fue de 6,5 años, con una duración estimada de la actividad inflamatoria en torno a los 20 meses. Por tanto, no ha existido una inflamación mantenida durante largo tiempo ni los pacientes presentan una discapacidad grave que les haya obligado a una inmovilidad prolongada o al cambio en sus hábitos de vida, lo que además se ve favorecido por la enorme capacidad de recuperación que tienen los niños durante su desarrollo. De hecho, la única variable clínica que mostró relación con la RI en el análisis multivariante del presente estudio fue de nuevo el tiempo de actividad clínica de la enfermedad, factor susceptible de ser modificado con un tratamiento precoz e intensivo.

### **Adipoquinas en pacientes con AIJ**

Uno de los mayores determinantes del desarrollo de RI asociada a obesidad es el cambio en el patrón de secreción de adipoquinas por parte del tejido adiposo de los pacientes obesos, especialmente en niños. Entre las adipoquinas implicadas en la génesis de la RI se encuentran las citoquinas proinflamatorias, incluyendo la resistina, pero particularmente la leptina y la adiponectina.

Como sabemos desde hace tiempo, los individuos con sobrepeso y obesidad presentan cifras más elevadas de **leptina**, y éstas a su vez se relacionan con la RI (218-219). Por tanto, aunque la

mayoría de los estudios orientan hacia una acción proinflamatoria, más que protectora, los estudios en AIJ son controvertidos. Por un lado, se han descrito valores de leptina más bajos en niños con AIJ que en controles sanos (220), no comprobando en este estudio diferencias según el subtipo de AIJ y entre formas activas e inactivas. Por otro, en el estudio llevado a cabo por Markula-Patjas *et al.*, que sólo incluye pacientes con AIJ poliarticular refractaria grave, sí quedó demostrada la asociación entre leptina y nivel de actividad, incluso tras ajustar por masa grasa (222). Nuestros resultados confirman la correlación positiva entre leptina y las variables relacionadas con la composición corporal, observando unos valores significativamente más elevados en pacientes obesos. Otro hallazgo consistente con estos resultados, y también con otros autores, fue la correlación significativa encontrada entre la leptina y todos los índices que valoran RI, probablemente secundaria a las interrelaciones descritas entre masa adipocitaria, leptina y RI. Al igual que en el primer estudio descrito en AIJ, en el que casi el 50% presentaban enfermedad inactiva, nosotros tampoco observamos diferencias según subtipo de AIJ o nivel de actividad de la enfermedad. No obstante, nuestra población de AIJ en general tenía un bajo nivel de actividad inflamatoria, lo que podría justificar que sus valores medios de leptina fueran muy similares a los obtenidos entre los controles del segundo estudio.

Otro aspecto novedoso que está siendo objeto de investigación es la relación entre la hipovitaminosis D y la disfunción del tejido adiposo. Nuestro análisis ha objetivado una correlación negativa entre los niveles de vitamina D y de leptina, hallazgos expuestos en recientes trabajos como el de Stokic *et al.* (345) pero cuya relevancia clínica no se conoce con exactitud.

Por otro lado, durante la infancia, los niveles de leptina no sólo están determinados por la masa grasa, si no que existe también una clara diferencia entre sexos (más elevada en niñas) y en función del desarrollo puberal (mayores cifras a mayor estadio puberal) (244). Estas diferencias han quedado claramente patentes en nuestro estudio.

Respecto a la **adiponectina**, ésta parece tener propiedades antiinflamatorias, ya que reduce la producción de TNF- $\alpha$  e IL-6, y sensibilizantes a la insulina (167, 227, 346). No obstante, este tipo de propiedades se han cuestionado en algunas enfermedades inflamatorias reumáticas, especialmente en adultos (237), donde se han objetivado concentraciones séricas elevadas de esta adipoquina. Se ha reportado además que el aumento de sus concentraciones se asocia inversamente con la obesidad, la RI y el RCV (217). En nuestro conocimiento, hay cuatro estudios que miden niveles de adiponectina en pacientes con AIJ, aunque el grupo de estudio que los incluyen como objetivo principal es el de Markula-Patjas *et al.* El primero es el publicado por Glowinska *et al.* (144) en el que no observan diferencias en los niveles medios de adiponectina entre casos y controles, ni en función de la presencia de obesidad o actividad de la enfermedad. Los valores medios de nuestra población de AIJ son muy similares a los presentados por este

grupo, y aunque no objetivamos diferencias entre los subtipos de AIJ, sí demostramos niveles más bajos en niños obesos y tras el desarrollo puberal, como se describe en la mayor parte de la literatura (347). El grupo de Markula-Patjas *et al.* ha publicado dos trabajos al respecto (222, 348), cada uno de ellos en poblaciones de AIJ con niveles de actividad muy diferentes, sin embargo, en ninguno pudo demostrar correlación entre actividad de la enfermedad y niveles de adiponectina. En uno de ellos, que incluía pacientes con elevada actividad, tampoco encontró correlación con la masa grasa. En nuestro caso, la adiponectina se corelacionó negativamente tanto con el IMC como con el perímetro abdominal y de caderas, quedando patente su relación con la obesidad. En cuanto a la actividad, nuestra cohorte también presentaba una media del score JADAS < 3,8 y aunque se comprobó una correlación negativa entre adiponectina y el tiempo de evolución y actividad clínica de la enfermedad, estos hallazgos no pudieron confirmarse tras el ajuste por edad. Entre las variables que valoran actividad inflamatoria, sólo se encontró correlación con los niveles de TNF- $\alpha$ , hallazgo ya presente en otras publicaciones, especialmente en población obesa (347).

Finalmente, en 2015 se ha publicado un último trabajo que cuantifica la concentración de adiponectina en 39 pacientes con AIJ de reciente diagnóstico, y aunque no encuentra diferencias respecto a los controles, sí demuestra una asociación entre estos niveles y uno de los marcadores hemodinámicos de RCV evaluado (349). De esta manera, sugieren que niveles bajos de adiponectina podrían inducir cambios subclínicos que afectarían especialmente a la distensibilidad arterial. Nuestro grupo, de momento, no ha evaluado este tipo de marcadores subrogados de riesgo cardiovascular y su relación con los niveles de adipoquinas, sin embargo, consideramos que sería necesario en el futuro para conocer el impacto real de estas alteraciones metabólicas encontradas a nivel hemodinámico.

A diferencia de lo descrito para la leptina, en sujetos obesos se observan niveles disminuidos de adiponectina y una correlación negativa entre los niveles de adiponectina y la severidad de la RI en el grupo de los obesos (217). Sin embargo, en nuestro grupo no pudimos demostrar la correlación con los índices HOMA-RI y HOMA- $\beta$ , probablemente por el tamaño muestral, ya que casi alcanzó la significación estadística.

Como hemos visto, a la adiponectina se le han atribuido gran variedad de efectos metabólicos. Una posible explicación a este hecho podría ser que su isoforma HMW, y las proporciones de la misma sobre la total, podría ser la responsable de las principales acciones metabólicas de esta adipoquina (240). Por ejemplo, el grado de sensibilidad a la acción periférica de la insulina parece correlacionar mejor con el cociente entre adiponectina HMW/total que con los niveles totales circulantes. Es por ello, que una limitación de muchos de los estudios realizados hasta el



momento, incluido el nuestro, es que se han realizado determinaciones de adiponectinemia total, no de las isoformas.

En general, el principal problema que dificulta la interpretación de las cifras de adipoquinas deriva de la ausencia de valores de normalidad validados en niños. A este respecto, la cohorte IDEFICS publicó en 2014 unas cifras de referencia de leptina y adiponectina para niños europeos con edades comprendidas entre 3 y 8,9 años (las primeras descritas en niños en edad prepuberal) (355). Dado que este trabajo no incluye datos para niños con mayor edad no hemos podido incluir a los pacientes de nuestra muestra en un percentil determinado. No obstante, gracias a las tablas aportadas por los kits comerciales empleados en el análisis de la leptina y la adiponectina (ver anexos 6 y 7), hemos fijado un punto de corte para valorar la frecuencia de valores extremos de estas adipoquinas. En cuanto a la adiponectina, nos aportan los valores de p25-p75, por ello si consideramos los pacientes con valores inferiores al p25, sólo 7 pacientes (8,7%) quedaban incluidos. Para la leptina, por su parte, disponemos de p95 y p99. Utilizando como punto de corte el p95, un porcentaje no despreciable de pacientes con AIJ (37,5%) presentarían una cifra superior a este percentil. Dado que no se conoce el dintel o percentil a partir del cual aumenta el RCV de los niños, es imposible extraer conclusiones precisas respecto a nuestra muestra.

A la **resistina**, por su parte, se le atribuyen propiedades proinflamatorias. Produce un incremento de la secreción de citoquinas proinflamatorias y a su vez la expresión de resistina es incrementada por éstas mismas citoquinas como el TNF $\alpha$ , la IL-6 y la IL-1 $\beta$  en las células mononucleares de sangre periférica (246, 250). En adultos con osteoartritis, se han encontrado niveles elevados de resistina en líquido sinovial e incluso se han relacionado con daño a nivel del cartílago y secuelas a nivel clínico y radiológico (350). En AIJ existe un único estudio en el que se analizan los valores de resistina en relación a las diferentes categorías de la enfermedad (251). En él se comprobó que los niveles medios de resistina sérica, fueron significativamente más altos en los pacientes con AIJ que en los controles, especialmente en la forma sistémica, en los que recibieron corticoides sistémicos y que presentaban ANA positivo. Además, la resistina se relacionó significativamente con JADAS27, CHAQ y dosis de corticoides, por ello refuerzan la idea de que la resistina podría utilizarse como marcador de actividad, especialmente en AIJ de inicio sistémico. En los datos analizados de nuestra muestra, las cifras medias de resistina fueron muy similares entre las diferentes categorías, lo que podría justificarse por el bajo nivel de actividad global y por el porcentaje tan similar de pacientes con enfermedad inactiva o en remisión en cada subtipo. Al igual que en el estudio publicado, no encontramos diferencias entre sexos ni según estadio puberal.

Estudios en adultos con AR también observaron niveles mayores de resistina en el suero de pacientes en comparación con controles sanos y que estos niveles se correlacionaron con

parámetros de actividad inflamatoria como PCR, VSG o IL-6 (351-352). Este tipo de asociaciones no se han comprobado en AIJ. En nuestro caso, aunque no se objetivó correlación con VSG o PCR, sí se comprobó ésta con PCRhs e IL-6, dada la necesidad de recurrir a marcadores más precisos o con un umbral de detección inferior en poblaciones con un nivel medio de actividad inflamatoria bajo.

En estudios con niños y adolescentes obesos, como el de Makni *et al.* (353), se observó que a medida que aumentaba el número de componentes del síndrome metabólico, aumentaban los niveles de resistina, los de los marcadores inflamatorios y el índice HOMA-RI, manteniéndose la asociación con este último en el análisis de regresión múltiple. Estos mismos datos son aportados por el estudio de Chen (354), en el que añade que la resistina puede, directamente o indirectamente, a través de la producción de RI o elevación de la PCRhs, contribuir a la aterosclerosis precoz. Nuestros resultados no confirman la asociación entre niveles de resistina y RI, hecho que podría justificarse por la baja prevalencia de RI en nuestros niños y el bajo nivel de actividad.

### **Citoquinas proinflamatorias en pacientes con AIJ**

Las citoquinas efectoras fundamentales en AIJ, tanto a nivel articular como sistémico, son TNF $\alpha$ , IL-6 e IL-1. Por ello, consideramos interesante analizar las relaciones que éstas tenían con las adipoquinas y con la propia sensibilidad a la insulina. No obstante, hemos de decir que sólo analizamos las dos primeras, ya que aunque la IL-1 se ha asociado en modelos animales al desarrollo de obesidad y RI, es una citoquina presente de forma mayoritaria sólo en AIJ sistémica, categoría de la que sólo pudimos incluir 9 pacientes y 4 de ellos recibían tratamiento con fármacos anti IL-1.

En nuestro trabajo encontramos una correlación positiva, como era de esperar, entre IL-6 y parámetros de actividad de la enfermedad como PCR, PCRhs, VSG y el número de articulaciones tumefactas. Sin embargo, llama la atención que TNF $\alpha$  sólo se relacionó con la PCRhs, lo que podría justificarse por su menor sensibilidad en pacientes con bajo nivel de actividad inflamatoria y que el 75% de los pacientes tratados con fármacos biológicos recibían anti-TNF $\alpha$ .

Por otro lado, en estudios multicéntricos con niños obesos, los niveles de IL-6 se han documentado elevados y correlacionados con el grado de obesidad. Sin embargo, los estudios que evalúan la relación entre TNF $\alpha$ , obesidad y complicaciones metabólicas son menos claros (356), especialmente los realizados en niños obesos que ofrecen resultados contradictorios. En algunos muestran una asociación positiva con la grasa corporal, en otros, unos niveles disminuidos en niños obesos prepuberales (357-358). En el caso de los pacientes obesos de nuestra muestra,

ambas citoquinas y la PCRhs se encontraron en niveles más altos que en normopesos, aunque sólo las diferencias respecto a IL-6 resultaron significativas.

En relación a lo expuesto anteriormente, en distintos trabajos se ha descrito que la IL6 y el TNF $\alpha$  parecen afectar a las vías de señalización de la insulina disminuyendo el efecto de ésta (359). Además, algunos estudios han encontrado que la inhibición de estas citoquinas mejora la sensibilidad a la insulina (210). En nuestros pacientes no encontramos asociación entre los niveles de estas citoquinas y los índices de RI, pero hay que tener en cuenta que 20 de los 80 pacientes recibían tratamiento anti-TNF $\alpha$  o anti-IL6, lo que podría contribuir a una mejoría de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. El papel de los tratamientos anti-TNF $\alpha$  en la resistencia y la sensibilidad a la insulina ha sido evaluado en adultos con AR, comprobándose una mejoría en la sensibilidad tras el empleo de infliximab (360), etanercept (361) y adalimumab (362). Sin embargo, hasta el momento, no hay estudios a este respecto en AIJ.

Otro aspecto interesante es su relación con las adipoquinas que analizamos. En este caso objetivamos una correlación positiva moderada entre IL-6 y resistina y más débil entre adiponectina y TNF $\alpha$ . Estos hallazgos podrían corroborar los efectos proinflamatorios de ambas adipoquinas, claramente descritos de la resistina (208) y más controvertidos en el caso de la adiponectina (237-238), y que podrían justificarse como hemos comentado previamente por la presencia de isoformas con diferente actividad metabólica que no hemos analizado.

### **AIJ y riesgo cardiovascular**

- **Obesidad**

La prevalencia global de obesidad y sobrepeso en nuestra población de pacientes con AIJ, utilizando los valores de referencia de la IOTF, fue de 7,5% y 15% respectivamente, por tanto, menos de un cuarto de nuestros pacientes padecen exceso de peso. La prevalencia de sobrepeso-obesidad en la población infantojuvenil está experimentando un incremento en las últimas décadas (363). Así, en el estudio Paidos del año 1984 se estimó una prevalencia de obesidad infantil del 4,9%, mientras que en el estudio enKid (364), realizado entre los años 1998 y 2000 en población con edades comprendidas entre los 2 y 24 años, la prevalencia de sobrepeso y obesidad fueron de 12,4% y 13,9% respectivamente. En España, uno de los grandes estudios de ámbito nacional, que valoró peso y talla, fue el estudio ALADINO (estudio de vigilancia del crecimiento, Alimentación, Actividad Física, Desarrollo Infantil y Obesidad) (365), desarrollado entre 2010 y 2011 y que englobó datos de niños entre 6 y 9,9 años. Tras usar como referencia las definiciones de la OMS, halló un 26,2% de sobrepeso y 18,3% de obesidad, sin embargo, tras el empleo de las tablas de la IOTF estos porcentajes pasaron a ser de 24,2% y 11% respectivamente. Por otro lado, estudios independientes realizados en nuestra comunidad autónoma, como el de

Sánchez-Cruz J *et al.* (366) que evaluó en 2012 a niños con edades entre 8 y 17 años, estimó una prevalencia de sobrepeso del 26% y de obesidad de 12,6% según criterios OMS, lo que supone unas tasas muy superiores a las de nuestra muestra. Del mismo modo, pero usando los criterios de la IOTF, se publicó un estudio llevado a cabo en Almería, ciudad con condiciones climáticas y costumbres higiénico-dietéticas muy similares a la nuestra (85). Tras evaluar a 1317 niños y adolescentes de 2-16 años, se estimó un 9,5% de obesidad y 22,4% de sobrepeso, cifras también superiores a las obtenidas en nuestro estudio.

Por otro lado, si comparamos estos datos con otras series europeas de pacientes con AIJ vemos que las tasas de sobrepeso son algo superiores, pudiéndose justificar por las diferencias geográficas y el gradiente norte-sur descrito a este respecto. Recientemente, Schenck S *et al.* (133) confirmaba como la prevalencia de sobrepeso ha disminuido de forma significativa desde 14,2% en 2003 a 8,3% en 2012 en población escandinava con AIJ, siendo este descenso más marcado en AIJs. La realización de mayor actividad física por parte de los niños afectados por esta enfermedad y el menor uso de dosis altas de corticoides se asociaron con este fenómeno. Esto ha hecho que las cifras globales de prevalencia en la actualidad sean comparables con las de la población general. De este estudio se deduce que las altas dosis de corticoides, las limitaciones funcionales de los miembros inferiores y el escaso nivel de participación en actividades deportivas escolares, son los mejores predictores de sobrepeso en niños con AIJ. Los pacientes incluidos en nuestra muestra recibieron dosis bajas de corticoides (salvo las formas sistémicas), tienen un nivel de actividad física moderado según la valoración de la encuesta y apenas presentan secuelas funcionales, factores que podrían justificar el bajo porcentaje de obesidad.

Un aspecto que también está siendo objeto de estudio es si los pacientes con AIJ podrían presentar un IMC bajo o criterios de desnutrición en un porcentaje más elevado que la población general. Una hipótesis que podría explicar esta asociación es que la actividad no controlada de la enfermedad provocaría un estado inflamatorio sistémico, con el consecuente consumo energético y la reducción en el IMC, comprobándose en adultos un aumento del riesgo de muerte cardiovascular secundario (137). Un estudio ha reportado una prevalencia de desnutrición del 16% en pacientes con AIJ (138). Si consideramos los criterios de la OMS, ningún paciente de nuestra muestra presentó un IMC por debajo de -2SDS, hecho que podría justificarse por el buen control de la enfermedad que presentan los pacientes y por las estrategias nutricionales que se emplean en los pocos pacientes que requieren aportes adicionales en la dieta.

- **Actividad física y dieta mediterránea**

Los resultados de estudios sobre hábitos dietéticos en niños realizados en España indican que un elevado porcentaje de la población no cumple las recomendaciones de una dieta considerada como

saludable, y que la dieta mediterránea está siendo abandonada y sustituida por otras con mayor contenido en grasa total y saturada, especialmente a expensas de un aumento en la proporción de carnes rojas, embutidos y huevos, y una reducción de frutas, hortalizas, cereales y legumbres (367). En consecuencia, los estudios realizados en la población española de 4 a 14 años muestran que sólo el 34% comen 2 o más raciones de verduras y hortalizas diarias, el 60% comen 2 o más frutas al día, el 32% toman golosinas varias veces al día, y el 37% comen arroz o pasta casi a diario. Los datos que arroja nuestro trabajo, basados en la encuesta KIDMED (320), son muy similares a los comentados previamente ya que sólo el 28,8% tomaban 2 o más raciones de verdura al día y el 30% toman 2 o más frutas. Además, nuestros pacientes tomaban una dieta rica en hidratos de carbono, ya que más del 50% tomaban arroz o pasta casi a diario. Aunque no existen unas recomendaciones específicas para niños con AIJ en lo que a alimentación se refiere, siempre debemos recomendar una dieta mediterránea lo más optimizada posible. Puesto que en nuestra población, más de la mitad de los pacientes tienen una dieta mediterránea mejorable, será necesario insistir a las familias/cuidadores en este aspecto fundamental para el desarrollo del niño.

Por otro lado, el nivel de estudios del responsable de la alimentación del niño suele estar relacionado de forma inversa con la prevalencia de obesidad o sobrepeso, sin embargo, en nuestro trabajo no evaluamos este aspecto.

En cuanto a la forma física de los adolescentes (capacidad aeróbica y fuerza muscular), estudios realizados en la población infantojuvenil española muestran que es menor que la de los adolescentes de otros países europeos (368), siendo los niños y niñas españoles los que practican menos ejercicio en horario extraescolar; más del 60% no practica o practica ejercicio menos de dos veces a la semana, porcentaje que alcanza el 75% en las niñas (369). A nuestros pacientes les preguntamos sobre el número de veces a la semana que practicaban actividades deportivas en 2 horarios diferentes, desde la salida del colegio hasta las 18h y después de esa hora. En el primer tramo, practicaban deporte 2 ó más veces a la semana casi el 60% de los niños y en el segundo en torno al 55%. Esto denota un moderado-alto nivel de actividad física de los niños con AIJ, conseguido probablemente gracias a un precoz control de la actividad de la enfermedad y al escaso número de secuelas que presentan en la actualidad. De hecho, llama la atención la existencia de una diferencia significativa en la puntuación de la encuesta PAQ-C/ PAQ-A cuando la comparas según los diferentes subtipos de AIJ, siendo ésta más elevada en los pacientes con AIJs, la forma más grave de la enfermedad. Este hecho podría estar justificado porque la encuesta valora el ejercicio físico realizado en la última semana antes del estudio y en el momento de la inclusión, 7 de los 9 pacientes con AIJs incluidos se encontraban en remisión. Hay que resaltar que aunque no recomendamos a nuestros pacientes un plan de entrenamiento físico específico como parte del tratamiento de la enfermedad, sí le insistimos en que tras la resolución de los brotes deben

incorporarse con normalidad a su actividad diaria. De esta forma alentamos a las familias para que permitan la participación de los niños en deportes de grupo, venciendo el miedo a que los traumatismos secundarios desencadenen nuevos episodios de artritis. Consideramos que la elevada concienciación de los pacientes y sus familias sobre los beneficios del deporte en general, y en la AIJ en particular, son uno de los motivos que justifican el nivel de actividad física de nuestros niños.

Recientemente se ha publicado un estudio que relaciona los patrones de vida sedentaria de los niños, especialmente el tiempo dedicado a ver la televisión, con biomarcadores inflamatorios y de función endotelial (370). En él se construye un modelo de regresión en el que por cada hora en la que se ve la televisión, se produce un incremento del 4,4% de PCR y del 0,6% de una de las moléculas de adhesión vascular que evaluaron. La asociación entre la duración de los hábitos sedentarios y el aumento de la PCR se vio atenuada al ajustar por el tipo de dieta. Estos hallazgos no pudieron ser corroborados en nuestro estudio, donde el tiempo que dedican los pacientes a actividades sedentarias no se correlacionó con los índices de RI, con las adipoquinas ni con citoquinas inflamatorias. No obstante, debemos tener en cuenta que el grado de cumplimentación de este tipo de encuesta fue muy variable, y que en ocasiones objetivamos diferencias en las respuestas según hubiesen sido contestadas por los padres o los pacientes, especialmente en los adolescentes.

- **Perfil lipídico**

La dislipemia, entendida ésta como la alteración de alguno de los componentes lipídicos individuales, está descrita en la literatura que puede llegar a afectar a la mitad de los pacientes adultos con AR (182), siendo las alteraciones en el perfil lipídico ampliamente reportadas, especialmente la disminución de HDL durante episodios de inflamación aguda o crónica. En el caso de la AIJ, los resultados al respecto son muy variables (332, 371). En general, se ha descrito un descenso en los niveles de HDL e incremento de los de TG y VLDL en niños con AIJ, siendo dicha alteración más acusada en AIJs y en pacientes con mayor actividad de la enfermedad y tiempo de evolución de la misma (145-146). Sin embargo, estos datos corresponden a series históricas, anteriores al empleo de FAME sintéticos y biológicos en la práctica diaria. Respecto a la posible repercusión de los anti-TNF $\alpha$  sobre el perfil lipídico, se han publicado dos trabajos. En el primero se objetivó un aumento de HDL y un descenso de TG (150), y en otro un descenso de colesterol total, LDL y TG, pero no un aumento de HDL (151). A pesar de estas dicordancias, parece que los cambios producidos a éste nivel por los nuevos fármacos biológicos empleados en AIJ reducirían el RCV (152).

En nuestra serie, todos los niveles medios de lípidos se ajustaron bien a los límites deseables según criterios NCEP/ATP-III para la edad pediátrica. No obstante, la proporción de pacientes con dislipemia fue del 23,7%, y afectó sobre todo a un aumento en el colesterol total (10%) y al descenso de HDL-c (11,9%). Las cifras medias de colesterol total y HDL-c de nuestra población fueron muy similares a las extraídas del estudio nacional RICARDIN (372) llevado a cabo entre niños y adolescentes sanos. Sin embargo, a diferencia de este estudio, no encontramos diferencias entre sexos en los pacientes con AIJ, pero sí en las cifras de LDL cuando comparamos según el estadio puberal, presentando curiosamente cifras más elevadas los prepúberes; recordemos que todos nuestros pacientes con síndrome metabólico estaban en edad prepuberal. Las cifras medias sí fueron claramente más elevadas en los pacientes obesos/sobrepeso como era de esperar. El tratamiento con FAME no influyó en el perfil lipídico de nuestra muestra.

En cuanto a la relación entre las alteraciones del metabolismo lipídico y la RI, no existen estudios en AIJ que valoren esta asociación. Sin embargo, sí se ha podido comprobar este hallazgo en niños sanos, incluso con peso normal, poniendo de manifiesto que pequeños ascensos en las cifras de TG provocan un aumento de la RI medida mediante HOMA-RI y HOMA- $\beta$  (343). En cuanto a las enfermedades inflamatorias, Dessein *et al.* (67), en un estudio transversal con 79 AR y 39 controles, encontraron asociación entre la alteración de la sensibilidad a la insulina medida por QUICKI con bajos niveles de HDL y elevación de TG. Esta correlación la encontramos también en nuestro estudio entre los diferentes índices de RI y los TG, así como con el índice aterogénico CT/HDL, considerado uno de los predictores más potentes de aterosclerosis y que permite detectar a pacientes con RCV elevado (373). No obstante, en el análisis de regresión lineal multivariante, fueron los TG los mejores predictores de RI medida mediante HOMA-RI u HOMA- $\beta$ .

- **Hipertensión arterial**

Llama la atención la alta prevalencia de TA normal-alta (17,7%) e HTA (16,5%) en nuestra muestra, aunque no encontramos diferencias entre sexos y ni subtipos de AIJ. Al comparar nuestros resultados con otros estudios realizados en nuestro medio, encontramos también cifras elevadas. Uno de ellos es el de González Jiménez *et al.* en el que estudiaron 977 niños y adolescentes de entre 9 y 17 años de la provincia de Granada, encontrando una prevalencia de preHTA (equivalente al término actual TA normal-alta) e HTA sistólica del 21,6% (374). Babiloni *et al.*, en el estudio llevado a cabo en adolescentes de las Islas Baleares (86), comprobó como un 27,1% presentaban cifras de PAS o PAD  $\geq$ p90, teniendo en cuenta que casi un cuarto de ellos no cumplían características de SM. Todos estos datos confirman la tendencia a un aumento de las tasas de HTA desde los años 90 hasta la actualidad y que se han asociado al inicio de la epidemia de la obesidad en España.

En nuestro conocimiento, no existen estudios sobre la prevalencia de HTA en niños con AIJ. No obstante, sí se ha valorado este aspecto del SM en algunos estudios. Breda *et al.* (152) comprobó que las cifras de presión arterial, tomadas mediante esfigmomanómetro estándar, en 38 pacientes con AIJ oligo/poliarticular fueron significativamente más altas respecto al grupo control, sin embargo, durante un seguimiento de un año se objetivó una reducción clara de las mismas. Por ello, postulan que los cambios encontrados se podrían deber a un mal control de la enfermedad aunque no evalúan la influencia de otros aspectos como la toma de AINE que clásicamente se han asociado al desarrollo de HTA. En nuestro estudio no comparamos las cifras respecto a controles, pero dado el pequeño número de pacientes con actividad de la enfermedad, no consideramos que este aspecto justifique las cifras de PA obtenidas. Bien es cierto, que la medición de la PA en pediatría es compleja, no sólo por la necesidad de utilizar manguitos adaptados al tamaño del brazo del niño si no por la facilidad para alterarse por diferentes agentes, especialmente el dolor. Por ello, sabiendo que a nuestros pacientes se les realizó la medición justo antes de la extracción analítica, el estrés previo que este procedimiento podía suponer, pudo haber condicionado la presencia de cifras más elevadas. Este aspecto hace necesario el seguimiento estrecho de este grupo de pacientes mediante tomas periódicas de PA, especialmente en domicilio donde se reducen de forma significativa los factores externos estresantes.

Aunque otros estudios (153) no han hallado diferencias significativas respecto al grupo control, en el caso de los pacientes obesos con AIJ que fueron valorados en el trabajo de Glowinska *et al.* (144) sí se objetivaron cifras más elevadas de PA, constituyéndose éste como un predictor independiente para el desarrollo de cambios cardiovasculares precoces. En nuestros pacientes no objetivamos diferencias entre pacientes obesos/sobrepeso, lo que indica que la obesidad no es el único factor asociado a la HTA.

En cuanto a si el riesgo de HTA en pacientes con AIJ se mantiene en la vida adulta, sólo se publicó un interesante estudio (70) en el que evaluaron las alteraciones hemodinámicas a nivel arterial de 87 adultos afectados de AIJ de larga evolución (al menos 15 años) y 87 controles. En él se comprobaba que los adultos con AIJ presentaban mayor velocidad de la onda de pulso y cifras más elevadas de PAS y PAD. Nuestro grupo considera fundamental el seguimiento de nuestros pacientes a medio y largo plazo para comprobar si las cifras de HTA se mantienen en el tiempo y cuáles son los factores determinantes para poder prevenirlos y tratarlos de forma precoz.

- **Síndrome metabólico**

Hasta 2014, no se habían publicado unos criterios diagnósticos para definir SM en niños menores de 10 años, de ahí que no existieran estudios de prevalencia en prepúberes. Durante muchos años se utilizaron los criterios validados por la NECP-ATPIII (73) para adolescentes y posteriormente los de la IDF en 2007 (74) para niños mayores de 10 años en todos los rangos de



edad pediátrica. Sin embargo, estos datos no serían reflejo de la realidad, y además, las comparaciones entre grupos poblacionales serían muy difíciles de interpretar. Tras la publicación por parte del consorcio IDEFICS (75) de una nueva definición (75) para niños europeos entre 2 y 10,9 años que incluye el índice HOMA-RI como nuevo componente, nos propusimos comparar la prevalencia de SM en nuestra población usando estos criterios para el rango de edad que incluyen, y los de la IDF 2007 para mayores de 11 años. De esta forma, el 6,3% del total de nuestra muestra cumplían criterios de SM, sin diferencias entre categorías de AIJ. Cuando comparamos con la prevalencia que obtendríamos si utilizáramos los criterios IDF para todos los pacientes, niños y adolescentes, vemos que el porcentaje se reduciría a 1,3%. Casualmente, nuestros pacientes con SM tenían un rango de edad entre 8,5 y 10,8 años, por lo que consideramos que de no haber utilizado los nuevos criterios IDEFICS, no se habría valorado de forma adecuada esta condición patológica. Otra de las grandes ventajas de la nueva definición es que utiliza el percentil 90 como punto de corte para los diferentes criterios, en lugar de una cifra estanca, ofreciendo tablas de percentiles para cada edad y sexo al final de la publicación. Por todo ello y dadas las diferencias metabólicas que existen a lo largo de los diferentes periodos de la infancia y entre sexos, consideramos el empleo actual de esta definición en niños prepúberes o menores de 11 años.

A la hora de comparar nuestros resultados con otro estudio poblaciones, vemos que existe gran variabilidad de datos dependiendo de la definición empleada, de la población de estudio y de la carga de obesidad/sobrepeso en la misma. Galera-Martínez R *et al.* (277) llevó a cabo en Almería un trabajo en el que estimó una prevalencia del 3,8% usando los criterios IDF2007 y de 5,7% con los del NECP-ATPIII, el problema es que sólo se incluyeron adolescentes sanos entre 12 y 16,9 años sanos. Cuando consideramos sólo a los niños con AIJ obesos, la prevalencia de SM en nuestra muestra asciende hasta el 22,2%, cifra muy similar a la ofrecida por Guijarro de Armas *et al.* (375) en población obesa sin patología de base de Madrid y algo superior a la aportada por Tapia Ceballos *et al.* (284) en una población de las mismas características pero de nuestra misma área geográfica. Estudios que analicen la prevalencia de SM en niños con AIJ no hemos encontrado, por lo que resulta imposible comparar nuestros resultados.

La relación entre SM, RI e hígado graso no alcohólico ha sido demostrada en niños obesos o con sobrepeso (376). En nuestro estudio, como hemos comentado anteriormente, también comprobamos este hallazgo, especialmente ligado a la obesidad y a la valoración de ésta mediante medidas antropométricas como el IMC y el perímetro abdominal.

- **Hipovitaminosis D**

En los últimos años, la vitamina D ha sido uno de los grandes temas de investigación ya que se le atribuye un potencial papel inmunomodulador en diversas patologías, entre ellas las autoinmunes. A nivel del riesgo cardiovascular, hay datos en niños que muestran la correlación inversa entre los niveles de 25-OH-vitamina D y marcadores de adiposidad (tanto total como central) e insulinoresistencia (377), siendo ésta más marcada en varones. En cuanto al punto de corte que mejor predice estas alteraciones, se ha establecido en 30 ng/ml, sabiendo que aquellos pacientes que tienen niveles <30 ng/ml tendrán entre 2 y 3 veces más riesgo de ser obesos y 3-4 veces de padecer RI (377). En nuestro análisis comparativo entre diferentes subgrupos de pacientes, en el único en el que se apreciaron diferencias significativas respecto a los niveles de 25-OH-vitamina D fue en el de los obesos/sobrepeso vs normopesos, objetivándose cifras inferiores a 30 ng/ml. Además, hallamos una correlación negativa entre los niveles de vitamina D y los índices que valoran RI, así como con la leptina, todos hallazgos concordantes con lo descrito en la literatura (123). No obstante, la pregunta sobre si la hipovitaminosis D es causa o consecuencia de la obesidad es difícil de responder. A este respecto, Petersen *et al.* (124) publicaron un estudio que concluye que los niveles de vitamina D se asociaron negativamente con la presión arterial, los lípidos plasmáticos y un score de SM en niños daneses con baja prevalencia de déficit de vitamina D, siendo estas asociaciones independientes de la grasa corporal y la actividad física.

- **Efectos del tratamiento en el riesgo cardiovascular**

Nuestros pacientes habían sido tratados en su mayoría con **metotrexato** (MTX), el FAMEs más empleado en AIJ, aunque en el momento del estudio sólo lo recibían el 50% tras conseguirse la remisión de la enfermedad. En pacientes adultos con AR se ha comprobado que el tratamiento con MTX se asocia de forma independiente a una reducción del síndrome metabólico (379) y de la mortalidad por eventos cardiovasculares (163). Sin embargo, no hay estudios en pacientes con AIJ tratados únicamente con FAMEs que evalúen este efecto a largo plazo. Cuando comparamos los parámetros metabólicos de nuestra muestra en función de si estaban siendo tratados con MTX o no, no encontramos diferencias significativas, si bien hay que resaltar que aquellos que no recibían dicho tratamiento se encontraban en remisión o inactividad. Aunque en el análisis bivalente se observó una correlación positiva entre la duración del tratamiento con FAMEs y los índices que valoran RI, ésta no se mantuvo tras realizar la regresión lineal múltiple.

Respecto al tratamiento con fármacos biológicos, en torno a la mitad de pacientes lo recibieron a lo largo de su evolución, aunque en el momento de la inclusión lo mantenían el 30%. Sobre los efectos metabólicos de los **anti-TNF $\alpha$**  (los fármacos biológicos más usados en nuestra población) sí se han publicado varios estudios en AIJ. El trabajo de Breda *et al.* evaluó el potencial efecto de los fármacos anti-TNF $\alpha$  en los índices cardiovasculares de niños con formas oligo y poliarticular

tras un año de tratamiento. Todos los pacientes mostraron una mejoría significativa en el engrosamiento de la íntima-media de la carótida de forma proporcional a la reducción de las cifras de citoquinas proinflamatorias y las cifras de LDL-c y TG, pero éste efecto fue más marcado en los tratados con etanercept. Estos resultados justificarían la necesidad de un tratamiento precoz e intensivo con FAME, que no solo provocaría una mejoría clínica y evitaría secuelas a nivel articular si no que podría revertir las anomalías subclínicas preateroscleróticas secundarias a una inflamación sistémica mantenida. En el análisis comparativo de nuestros pacientes en función del tratamiento con FAMEb, observamos como, en general, presentan mejor perfil lipídico y una cifra más baja de los índices de RI, pero ninguna de estas diferencias fueron significativas. Bien es cierto, que entre los pacientes no tratados con FAMEb el 50% sí recibían MTX, que como hemos visto podría ser responsable también de efectos beneficiosos a nivel metabólico y cardiovascular. Estos efectos sí han quedado claramente patentes en estudios como el de Sanctis *et al.* (151) en el que tras un año de tratamiento con anti-TNF $\alpha$  se observaron cambios significativos en los valores de colesterol total, LDL y TG aunque no en los niveles de HDL.

Los **corticoides sistémicos** son potentes antiinflamatorios ampliamente usados en el tratamiento de la AIJ. Durante los brotes de nuestros pacientes se usaron dosis medias bajas (0,2-0,3 mg/kg/día), salvo en la AIJs (grupo minoritario) en la que fueron necesarias dosis mayores, puntualmente administradas mediante pulsos. Aunque el uso de corticoides a largo plazo y a altas dosis puede estar asociado con un aumento del riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares debido a los efectos sobre la TA, RI, el perfil lipídico, el peso corporal y distribución de grasa (380-382), según algunos trabajos, cuando son utilizados de forma precoz y por períodos cortos (vía oral o parenteral) son una medida coadyuvante eficaz en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, hecho especialmente demostrado en AR (383-384). Además, se ha demostrado que las acciones antiinflamatorias y antiproliferativas del tratamiento con corticoides a corto plazo sobre las paredes de los vasos, puede reducir, primero, la aterosclerosis y después el riesgo de enfermedad cardiovascular (383). Aunque a diferencia de lo que ocurre en adultos, no existe en nuestro conocimiento un ensayo clínico que avale la seguridad del tratamiento con corticoides sistémicos en la AIJ, revisiones recientes sobre el tema (39) siguen recomendando su uso en pautas cortas y bajas dosis para conseguir un control de la enfermedad más rápido y mientras que los FAME consiguen su efecto terapéutico máximo. En nuestro estudio, no se encontraron diferencias a nivel metabólico entre los tratados durante el tiempo de actividad clínica con dosis inferiores o superiores a 0,3 mgr/kg/día. Tampoco se halló correlación entre la edad a la que se inició el tratamiento corticoideo o la duración total del mismo y parámetros de RI. Sin embargo, llama la atención la correlación inversa encontrada entre la dosis de corticoides acumulada desde el debut (mg/kg/año) y los índices de resistencia y sensibilidad insulínica en el análisis bivariante. La hiperglucemia, como sabemos, es un efecto secundario conocido de este tipo de tratamientos,

especialmente cuando se usan a dosis altas. Sin embargo, a bajas dosis tienen un efecto antiinflamatorio que puede mejorar el control glucémico, mejorando la secreción pancreática de insulina y la sensibilidad periférica a la insulina. Esta teoría, apoyada por distintos estudios (385-386), podría justificar nuestros resultados, si bien no se pudo comprobar esta asociación en el análisis multivariante. Por otro lado, el grupo de Souza *et al.* demostró en un estudio longitudinal llevado a cabo en pacientes con AIJ tratados con corticoides (162), que la velocidad de crecimiento tuvo una asociación significativa con los niveles de IL-6 pero no con la dosis acumulativa de corticoides, lo que demuestra el papel predominante de los mediadores inflamatorios y no tanto de la exposición crónica a corticoides. La cuestión es si esta misma asociación se produce a nivel de riesgo cardiovascular. Revisiones recientes al respecto (387) continúan sin aclarar el posible efecto dual de estos fármacos a nivel metabólico y qué factores entre la dosis máxima empleada, la dosis acumulada o el tiempo de exposición, serían los determinantes.

En resumen podríamos decir que los pacientes con AIJ que son tratados de forma precoz e intensiva y que reciben un seguimiento estrecho a lo largo de su evolución, no presentan mayor riesgo de RI relacionada con la inflamación y *por ende* de síndrome metabólico durante la infancia. El control de la actividad inflamatoria, no sólo evitaría el daño y las secuelas a nivel articular, si no que es posible que influya a nivel cardiovascular, manteniendo la sensibilidad a la insulina, disminuyendo la resistina y la leptina y favoreciendo la realización de un ejercicio físico normalizado. No obstante, dada la estrecha relación entre obesidad, dislipemia y RI, los niños con AIJ que presentan este tipo de alteraciones metabólicas, requerirán medidas preventivas más intensivas.

## DIFICULTADES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Aunque nuestro estudio tiene como ventaja el ser el primero que evalúa factores de riesgo cardiovascular, especialmente RI, en niños con AIJ de nuestro país, evidentemente también debemos reconocer las dificultades y limitaciones a las que nos hemos enfrentado.

En primer lugar, la no inclusión de controles sanos que nos hubiese permitido realizar una comparación real de las diferentes variables metabólicas, especialmente las relacionadas con el metabolismo hidrocarbonado, con niños de nuestro entorno. Este proyecto forma parte de otro más ambicioso en el que aún estamos reclutando controles sanos, que no presentan antecedentes de patologías relacionadas con estados de inflamación crónica, y que precisan una extracción analítica por otro motivo (especialmente en el preoperatorio de patología banal). En Pediatría, este tipo de estudios requieren mayor tiempo para la inclusión de pacientes, dadas las dificultades que nos encontramos para las extracciones de sangre en niños. Por este motivo, esperamos poder completar este estudio en los próximos meses.

Por otro lado, se incluyó un limitado número de pacientes, ya que sólo reclutamos pacientes de nuestra cohorte de pacientes con AIJ. Una posibilidad, es que una vez implantada esta línea de investigación en Pediatría, ampliemos el ámbito de estudio, incluyendo pacientes procedentes de otras provincias andaluzas.

En tercer lugar, se trata de un estudio de corte transversal, y por tanto no hemos incluido la evolución de los pacientes. Por ello, nuestro grupo se plantea solventar esta limitación, siguiendo esta cohorte de pacientes hasta la vida adulta para determinar mejor si la evolución de la enfermedad y los tratamientos que se emplean juegan un papel decisivo en el estado metabólico de estos pacientes con el tiempo. No obstante, la recogida de datos se hizo de forma prospectiva, evitándose así el sesgo de memoria que frecuentemente se observa en estudios retrospectivos, y que al utilizar información ya recolectada, pueden conllevar una pérdida de datos.

Otra limitación añadida, fue que la RI la medimos mediante estimaciones basadas en modelos o índices, y no usamos el clamp hiperinsulinémico euglucémico, que se acepta como el método de referencia para determinar la RI en humanos. Sin embargo, por ser una técnica intervencionista, está siendo reemplazada en la mayoría de los estudios por estimaciones basadas en modelos, los cuales han sido validados y reflejan bastante bien los resultados obtenidos usando el clamp. La realización de esta técnica en niños, además, resultaría muy difícil y posiblemente no aceptada por las familias, dada la necesidad de ingresar al paciente y canalizar una vía venosa. No obstante, como hemos dicho, métodos indirectos como HOMA, QUICKI o el índice de McAuley se consideran sustitutos fiables del clamp para la medición de RI en estudios

epidemiológicos, ensayos clínicos y práctica clínica con niños, aunque existen datos especialmente con el primero.

En cuanto a la medición de la PA, como hemos comentado anteriormente, puesto que a nuestros pacientes se les realizó la medición justo antes de la extracción analítica, el estrés que este procedimiento podía suponer, pudo haber condicionado la presencia de cifras más elevadas. Además, el método ideal para obtener unas cifras más reales de PA hubiese sido la automedición en domicilio (AMPA), pero dado que no era el objetivo principal de nuestro estudio y que no disponemos de este tipo de dispositivos semiautomáticos para nuestros pacientes, no se llevó a cabo. No obstante, no descartamos llevarlo a cabo en los pacientes con cifras superiores al p95 gracias a la colaboración con Nefrología pediátrica, profesionales dedicados al diagnóstico y seguimiento de esta patología.

Además, en cuanto a la valoración del riesgo cardiovascular en niños con AIJ, los datos antropométricos y bioquímicos resultantes en los pacientes no predicen con exactitud el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares en la vida adulta. Sería necesario no sólo realizar un seguimiento periódico de estos pacientes y cuantificar los eventos cardiovasculares que sucedan, si no una evaluación de marcadores subrogados como el grosor de la íntima-media de la carótida u otros, mediante pruebas de imagen, que pudieran complementar el conocimiento sobre el riesgo real de los casos estudiados y establecer medidas profilácticas en caso necesario.

# CONCLUSIONES



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



## **VIII. CONCLUSIONES**

- Nuestros datos sugieren que los pacientes con AIJ, presentan una prevalencia de RI del 20%, similar a la de la población pediátrica general de nuestro país, tras ajustar por edad, sexo y estadio puberal.
- La frecuencia de la RI no parece estar influenciada por el grado de actividad clínica o analítica, el subtipo de AIJ ni el tratamiento, aunque esto podría deberse al escaso número de pacientes con enfermedad activa de nuestra cohorte. El único factor relacionado con la enfermedad que influyó directamente en la RI fue el tiempo total en el que los pacientes presentaron actividad clínica.
- Los principales factores relacionados con el grado de RI fueron los antropométricos (i.e. IMC y perímetro abdominal), la edad, el sexo femenino, los triglicéridos y la leptina. Sin embargo, no hallamos asociación con el uso de FAMEs o FAMEb, ni con las citoquinas proinflamatorias.
- La prevalencia de obesidad y de sobrepeso en nuestro estudio fue del 7,5% y 15%, respectivamente, algo inferior a la descrita en estudios poblacionales de nuestra comunidad.
- Los pacientes con AIJ obesos presentaron niveles más elevados de leptina y resistina y más bajos de adiponectina, correlacionándose mejor la leptina con la adiposidad y por tanto con la insulinoresistencia.
- Los factores de riesgo cardiovascular más prevalentes en nuestro estudio fueron la dislipemia, presente en el 23,7% de la muestra, y la HTA, que afectó al 16,5%. Sin embargo, la prevalencia de síndrome metabólico no estuvo aumentada (6,3%) en comparación con la población sana.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# BIBLIOGRAFÍA



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## **IX. BIBLIOGRAFÍA**

1. Petty RE, Cassidy JT. Chronic Arthritis in Childhood. En: Cassidy JT, editor. Textbook of Pediatric Rheumatology . Philadelphia: Saunders El Servier; 2011. p. 211–35.
2. Rheumatism ELA. Nomenclature and classification of arthritis in children. En: EULAR Bulletin No 4. National Zeitung AG; 1977.
3. Brewer EJ, Bass J, Baum J, Cassidy JT, Fink C, Jacobs J, et al. Current proposed revision of JRA criteria. *Arthritis Rheum.* 1977;20 (2):5.
4. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision , Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004;31:3.
5. Ravelli A, Felici E, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Novarini C, Bozzola E, et al. Patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis constitute a homogeneous subgroup irrespective of the course of joint disease. *Arthritis Rheum.* 2005;52(3):826–32.
6. Thomas E, Barrett JH, Donn RP, Thomson W, Southwood TR. Subtyping of juvenile idiopathic arthritis using latent class analysis. British Paediatric Rheumatology Group. *Arthritis Rheum.* 2000;43(7):1496–503.
7. Brewer EJ, Bass JC, Cassidy JT. Criteria for the classification of juvenile rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis.* 1972;23(5):712–9.
8. Sendagorta E, Peralta J, Romero R, Garcia-Consuegra R, Abelaíras J, Ortega I. Uveitis and idiopathic juvenile arthritis in Spain. Epidemiological and therapeutic aspects. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2009;84(3):133–8.
9. Oen KG, Cheang M. Epidemiology of chronic arthritis in childhood. *Semin Arthritis Rheum.* 1996;26(3):575–91.
10. Oen K. Comparative epidemiology of the rheumatic diseases in children. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12(5):410–4.
11. Martínez Mengual L, Fernández Menéndez JM, Solís Sánchez G, Fernández Díaz M, Fernández González N, Málaga Guerrero S. Epidemiological study of juvenile idiopathic arthritis in the last sixteen years in Asturias (Spain). *An Pediatr.* 2007;66(1):24–30.

12. Modesto C, Anton J, Rodriguez B, Bou R, Arnal C, Ros J, et al. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis in Catalonia (Spain). *Scand J Rheumatol*. 2010;39(6):472–9.
13. Wallace CA, Giannini EH, Huang B, Itert L, Ruperto N. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res*. 2011;63(7):929–36.
14. Lovell DJ, Walco GA. Pain associated with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatr Clin North Am*. 1989;36(4):1015–27.
15. Sherry DD, Bohnsack J, Salmonson K, Wallace CA, Mellins E. Painless juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr*. 1990;116(6):921–3.
16. Petty RE, Smith JR, Rosenbaum JT. Arthritis and uveitis in children. A pediatric rheumatology perspective. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(6):879–84.
17. Carvounis PE, Herman DC, Cha S, Burke JP. Incidence and outcomes of uveitis in juvenile rheumatoid arthritis, a synthesis of the literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244(3):281–90.
18. Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, Heinz C, Minden K. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. *Rheumatol*. 2007;46(6):1015–9.
19. Sabri K, Saurenmann RK, Silverman ED, Levin A V. Course, complications, and outcome of juvenile arthritis-related uveitis. *J AAPOS*. 2008;12(6):539–45.
20. Bou R, Adán A, Borrás F, Bravo B, Calvo I, De Inocencio J, et al. Clinical management algorithm of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: interdisciplinary panel consensus. *Rheumatol Int* 2015; 35(5):777–85.
21. De Inocencio Arocena J, Casado Picón R. Artritis idiopática juvenil poliarticular. *Protoc diagn ter pediatr*. 2014;1:21–6. Disponible en: [http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/03\\_aij\\_poliarticular\\_0.pdf](http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/03_aij_poliarticular_0.pdf)

22. Calvo I. Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico. *Protoc diagn ter pediatr.* 2014;1:27–36. Disponible en: [http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/04\\_aij\\_inicio\\_sistemico.pdf](http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/04_aij_inicio_sistemico.pdf)
23. Modesto Consuelo; Gámir M. Luz. Artritis idiopática juvenil sistémica. In: Books MM, editor. *Artritis idiopática juvenil.* 2011. p. 105–22.
24. Gowdie PJ, Tse SML. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr Clin North Am* 2012; 59(2):301–27.
25. Kimura Y, Weiss JE, Haroldson KL, Lee T, Punaro M, Oliveira S, et al. Pulmonary hypertension and other potentially fatal pulmonary complications in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res.* 2013;65(5):745–52.
26. Lin Y-T, Wang C-T, Gershwin ME, Chiang B-L. The pathogenesis of oligoarticular/polyarticular vs systemic juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev* 2011; 10(8):482–9.
27. Hersh AO, Prahalad S. Immunogenetics of juvenile idiopathic arthritis: A comprehensive review. *J Autoimmun* 2015; 64: 113-24.
28. Rigante D, Bosco A, Esposito S. The Etiology of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2014; 49: 253-61
29. Berkun Y, Padeh S. Environmental factors and the geoepidemiology of juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev* 2010; 9(5):A319–24.
30. Woo P, Humphries SE. IL-6 polymorphisms: a useful genetic tool for inflammation research? *J Clin Invest* 2013; 123(4):1413–4.
31. Macaubas C, Nguyen K, Milojevic D, Park JL, Mellins ED. Oligoarticular and polyarticular JIA: epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol.* 2009; 5(11):616–26.
32. Stoll ML, Cron RQ. Treatment of juvenile idiopathic arthritis: a revolution in care. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2014;12:13.
33. Bruck N, Schnabel A, Hedrich CM. Current Understanding of the Pathophysiology of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (sJIA) and Target-directed Therapeutic Approaches. *Clin Immunol* 2015;159(1):72–83.

34. Mellins ED, Macaubas C, Grom AA. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7(7):416–26.
35. Lachmann HJ, Quartier P, So A, Hawkins PN. The emerging role of interleukin-1 $\beta$  in autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum* 2011;63(2):314–24.
36. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulffraat N, Horneff G, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2396–406.
37. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet*. 2008; 371(9617):998–1006.
38. Shimizu M, Nakagishi Y, Inoue N, Mizuta M, Ko G, Saikawa Y, et al. Interleukin-18 for predicting the development of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol*. 2015 ; 160(2):277–81.
39. Schiappapietra B, Varnier G, Rosina S, Consolaro A, Martini A, Ravelli A. Glucocorticoids in juvenile idiopathic arthritis. *Neuroimmunomodulation*. 2015 ;22(1-2):112–8.
40. Calvo I, Antón J, López Robledillo JC, de Inocencio J, Gamir ML, Merino R, et al. Recommendations for the use of methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis. *An Pediatr (Barc)* 2015; ii: S1695-4033(15)00223-4. doi: 10.1016/j.anpedi.2015.05.005.
41. Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, Wulffraat N, de Oliveira SKF, Falcini F, et al. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004; 50(7):2191–201.
42. Woo P, Southwood TR, Prieur AM, Doré CJ, Grainger J, David J, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43(8):1849–57.
43. Vilca I, Munitis PG, Pistorio A, Ravelli A, Buoncompagni A, Bica B, et al. Predictors of poor response to methotrexate in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: analysis of the PRINTO methotrexate trial. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(8):1479–83.



44. Webb K, Wedderburn LR. Advances in the treatment of polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015; 27(5):505–10.
45. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63(4):465–82.
46. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among c. *Arthritis Rheum* 2013; 65(10):2499–512.
47. DeWitt EM, Kimura Y, Beukelman T, Nigrovic PA, Onel K, Prahalad S, et al. Consensus treatment plans for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64(7):1001–10.
48. Ringold S, Weiss PF, Colbert RA, DeWitt EM, Lee T, Onel K, et al. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus treatment plans for new-onset polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66(7):1063–72.
49. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40(7):1202–9.
50. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Filocamo G, et al. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 61(5):658–66.
51. Consolaro A, Bracciolini G, Ruperto N, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Malattia C, et al. Remission, minimal disease activity, and acceptable symptom state in juvenile idiopathic arthritis: defining criteria based on the juvenile arthritis disease activity score. *Arthritis Rheum* 2012; 64(7):2366–74.
52. Alborno M. ACR formally adopts improvement criteria for juvenile arthritis. *ACR News*. 2002;21(7):3.

53. Horneff G, Becker I. Definition of improvement in juvenile idiopathic arthritis using the juvenile arthritis disease activity score. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53(7):1229–34.
54. Bulatović Calasan M, de Vries LD, Vastert SJ, Heijstek MW, Wulffraat NM. Interpretation of the Juvenile Arthritis Disease Activity Score: responsiveness, clinically important differences and levels of disease activity in prospective cohorts of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53(2):307–12.
55. Wallace CA, Ruperto N, Giannini E. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2004; 31(11):2290–4.
56. Wallace CA, Giannini EH, Huang B, Itert L, Ruperto N. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63(7):929–36.
57. Foell D, Wulffraat N, Wedderburn LR, Wittkowski H, Frosch M, Gerss J, et al. Methotrexate withdrawal at 6 vs 12 months in juvenile idiopathic arthritis in remission: a randomized clinical trial. *JAMA* 2010; 303(13):1266–73.
58. Iglesias E, Torrente-Segarra V, Bou R, Ricart S, González MI, Sánchez J, et al. Non-systemic juvenile idiopathic arthritis outcome after reaching clinical remission with anti-TNF- $\alpha$  therapy: a clinical practice observational study of patients who discontinued treatment. *Rheumatol Int* 2014; 34(8):1053–7.
59. Ravelli A, Minoia F, Davì S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, et al. Development and initial validation of classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015 doi: 10.1002/art.39332.
60. Packham JC, Hall MA, Pimm TJ. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: predictive factors for mood and pain. *Rheumatology (Oxford)* 2002 ; 41(12):1444–9.
61. García-Consuegra Molina J, Merino Muñoz R, Lama More R, Coya Viña J, Gracia Bouthelier R. Growth in children with juvenile idiopathic arthritis. *An Pediatr (Barc)* 2003; 58(6):529–37.
62. Brabnikova Maresova K. Secondary osteoporosis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Osteoporos.* 2011; 2011:569417.

63. Stagi S, Masi L, Capannini S, Cimaz R, Tonini G, Matucci-Cerinic M, et al. Cross-sectional and longitudinal evaluation of bone mass in children and young adults with juvenile idiopathic arthritis: the role of bone mass determinants in a large cohort of patients. *J Rheumatol* 2010; 37(9):1935–43.
64. Lien G, Flatø B, Haugen M, Vinje O, Sørskaar D, Dale K, et al. Frequency of osteopenia in adolescents with early-onset juvenile idiopathic arthritis: a long-term outcome study of one hundred five patients. *Arthritis Rheum* 2003; 48(8):2214–23.
65. Valta H, Lahdenne P, Jalanko H, Aalto K, Mäkitie O. Bone health and growth in glucocorticoid-treated patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2007 ; 34(4):831–6.
66. Bou Torrent R, García de Vicuña Muñoz de la Nava C. Uveítis asociada a artritis idiopática juvenil. In: Books MM, editor. *Artritis idiopática juvenil*. Barcelona (España); 2011. p. 123–34.
67. Oen K, Malleson PN, Cabral DA, Rosenberg AM, Petty RE, Cheang M. Disease course and outcome of juvenile rheumatoid arthritis in a multicenter cohort. *J Rheumatol*. 2002; 29(9):1989–99.
68. Fantini F, Gerloni V, Gattinara M, Cimaz R, Arnoldi C, Lupi E. Remission in juvenile chronic arthritis: a cohort study of 683 consecutive cases with a mean 10 year followup. *J Rheumatol*; 2003; 30(3):579–84.
69. Zak M, Pedersen FK. Juvenile chronic arthritis into adulthood: a long-term follow-up study. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39(2):198–204.
70. Aulie H a, Selvaag AM, Günther A, Lilleby V, Molberg O, Hartmann A, et al. Arterial haemodynamics and coronary artery calcification in adult patients with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;1515–21.
71. Reaven GM. Role of Insulin Resistance in Human Disease. *Diabetes* 1988;37(12):1595–607.
72. Ten S, Maclaren N. Insulin Resistance Syndrome in Children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6):2526–39.

73. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157(8):821-7.
74. Zimmet P, Alberti KGM, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007; 8(5):299-306.
75. Ahrens W, Moreno LA, Mårild S, Molnár D, Siani A, De Henauw S, et al. Metabolic syndrome in young children: definitions and results of the IDEFICS study. *Int J Obes (Lond)* 2014; 38 Suppl 2:S4-14.
76. Serra L, Aranceta J, Pérez C, Moreno B, Tojo R DA. Curvas de referencia para la tipificación ponderal. Población infantil y juvenil. Madrid:IMC, editor. 2002.
77. Adolescencia G colaborativo español para el estudio de los factores de riesgo cardiovascular en la infancia y la adolescencia en España. Factores de riesgo cardiovascular en la infancia y la adolescencia en España. Estudio Ricardín II: valores de referencia. *An Esp Pediatr*. 1995;43:11-7.
78. Bass R, Eneli I. Severe childhood obesity: an under-recognised and growing health problem. *Postgrad Med J* 2015; 91: 639-45
79. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA* 2004; 291(23):2847-50.
80. World Health Organization. Population-based prevention strategies for childhood obesity: report of a WHO forum and technical meeting. Geneva. 2010.
81. Grimes CA, Szymlek-Gay EA, Campbell KJ, Nicklas TA. Food Sources of Total Energy and Nutrients among U.S. Infants and Toddlers: National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2012. *Nutrients* 2015; 7(8):6797-836.
82. Misra A, Khurana L. Obesity and the metabolic syndrome in developing countries. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(11 Suppl 1):S9-30.

83. Goodman E, Li C, Tu Y-K, Ford E, Sun SS, Huang TT-K. Stability of the factor structure of the metabolic syndrome across pubertal development: confirmatory factor analyses of three alternative models. *J Pediatr* 2009;155(3):S5.e1–8.
84. Jolliffe CJ, Janssen I. Development of age-specific adolescent metabolic syndrome criteria that are linked to the Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation criteria. *J Am Coll Cardiol* 2007 49(8):891–8.
85. García García E, Vázquez López M-Á, Galera Martínez R, Alias I, Martín González M, Bonillo Perales A, et al. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes de 2 a 16 años. *Endocrinol y Nutr* 2013; 60(3):121–6.
86. Mar Bibiloni M, Martínez E, Llull R, Maffiotte E, Riesco M, Llupart I, et al. Metabolic syndrome in adolescents in the Balearic Islands, a Mediterranean region. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011; 21(6):446–54.
87. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane W V, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004 ; 350(23):2362–74.
88. Lee JM, Okumura MJ, Davis MM, Herman WH, Gurney JG. Prevalence and determinants of insulin resistance among U.S. adolescents: A population-based study. *Diabetes Care*. 2006;29(11):2427–32.
89. Pittas AG, Joseph N a., Greenberg AS. Adipocytokines and Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(2):447–52.
90. Fernández-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev* 2003;24(3):278–301.
91. Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Catalán V, Frühbeck G. Papel del tejido adiposo en la inflamación asociada a la obesidad. *Rev Esp Obes*. 2008;6(5):264–79.
92. Yeste D, Vendrell J, Tomasini R, Broch M, Gussinyé M, Megia A, et al. Interleukin-6 in obese children and adolescents with and without glucose intolerance. *Diabetes Care*. 2007;30(7):1892–4.
93. Yeste D, Carrascosa a. Complicaciones metabólicas de la obesidad infantil. *An Pediatr*. 2011;75(2):1–9.

94. Guo SS, Wu W, Chumlea WC, Roche AF. Predicting overweight and obesity in adulthood from body mass index values in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* 2002; 76(3):653–8.
95. Speiser PW, Rudolf MCJ, Anhalt H, Camacho-Hubner C, Chiarelli F, Eliakim A, et al. Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(3):1871–87.
96. Srinivasan SR, Bao W, Wattigney WA, Berenson GS. Adolescent overweight is associated with adult overweight and related multiple cardiovascular risk factors: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism*. 1996;45(2):235–40.
97. Tsigos C, Hainer V, Basdevant A, Finer N, Mathus-Vliegen E, Micic D, et al. Criteria for EASO-collaborating centres for obesity management. *Obes Facts* 2011; 4(4):329–33.
98. Koyama S, Ichikawa G, Kojima M, Shimura N, Sairenchi T, Arisaka O. Adiposity rebound and the development of metabolic syndrome. *Pediatrics* 2014;133(1):e114–9.
99. Ali O, Cerjak D, Kent JW, James R, Blangero J, Zhang Y. Obesity, central adiposity and cardiometabolic risk factors in children and adolescents: a family-based study. *Pediatr Obes* 2014; 9(3):e58–62.
100. Khoury M, Manlhiot C, McCrindle BW. Role of the waist/height ratio in the cardiometabolic risk assessment of children classified by body mass index. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(8):742–51.
101. Kuba VM, Leone C, Damiani D. Is waist-to-height ratio a useful indicator of cardiometabolic risk in 6-10-year-old children? *BMC Pediatr* 2013; 13:91.
102. Hirschler V, Aranda C, Calcagno M de L, Maccalini G, Jadzinsky M. Can waist circumference identify children with the metabolic syndrome? *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159(8):740–4.
103. Androustos O, Grammatikaki E, Moschonis G, Roma-Giannikou E, Chrousos GP, Manios Y, et al. Neck circumference: a useful screening tool of cardiovascular risk in children. *Pediatr Obes* 2012; 7(3):187–95.
104. Sijtsma A, Bocca G, L'abée C, Liem ET, Sauer PJJ, Corpeleijn E. Waist-to-height ratio, waist circumference and BMI as indicators of percentage fat mass and cardiometabolic risk factors in children aged 3-7 years. *Clin Nutr* 2014; 33(2):311–5.

105. Ostchega Y, Carroll M, Prineas RJ, McDowell MA, Louis T, Tilert T. Trends of elevated blood pressure among children and adolescents: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1988-2006. *Am J Hypertens* 2009;22(1):59-67.
106. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114(2 Suppl 4th Report):555-76.
107. Lima EM. Assessment of risk factors associated with elevated blood pressure in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)* 2004; 80(1):3-4.
108. Dobson CP, Eide M, Nylund CM. Hypertension Prevalence, Cardiac Complications, and Antihypertensive Medication Use in Children. *J Pediatr*. 2015; 167(1):92-7.e1.
109. Levels NEP on BC, Children. National Cholesterol Education Program (NCEP): highlights of the report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1992; 89(3):495-501.
110. Al-Shehri SN, Saleh ZA, Salama MM, Hassan YM. Prevalence of hyperlipidemia among Saudi school children in Riyadh. *Ann Saudi Med*. 2004;24(1):6-8.
111. Maffeis C, Banzato C, Talamini G. Waist-to-Height Ratio, a Useful Index to Identify High Metabolic Risk in Overweight Children. *J Pediatr*. 2008;152(2).
112. Casavalle PL, Lifshitz F, Romano LS, Pandolfo M, Caamaño A, Boyer PM, et al. Prevalence of dyslipidemia and metabolic syndrome risk factor in overweight and obese children. *Pediatr Endocrinol Rev* 2014;12(2):213-23.
113. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, Aizpurúa M, Maciel PM, Reaven GM. Identification of cardiometabolic risk: visceral adiposity index versus triglyceride/HDL cholesterol ratio. *Am J Med*. 2014; 127(2):152-7.
114. Cruz ML, Shaibi GQ, Weigensberg MJ, Spruijt-Metz D, Ball GDC, Goran MI. Pediatric obesity and insulin resistance: chronic disease risk and implications for treatment and prevention beyond body weight modification. *Annu Rev Nutr* 2005;25:435-68.

115. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane W V, Banyas B, Allen K, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002; 346(11):802–10.
116. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004;27(6):1487–95.
117. Thorsdottir I, Gunnarsdottir I, Palsson GI, Johannsson E. Anthropometric predictors of serum fasting insulin in 9- and 15-year-old children and adolescents. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2006;16(4):263–71.
118. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006;92:39–48.
119. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, Ethnicity, and Blood Pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens.* 2007;20(7):713–9.
120. Riachy R, Vandewalle B, Moerman E, Belaich S, Lukowiak B, Gmyr V, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> protects human pancreatic islets against cytokine-induced apoptosis via down-regulation of the fas receptor. *Apoptosis* 2006 11(2):151–9.
121. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004;79:820–5.
122. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, Van Dam RM, Willett WC, Manson JE, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006;29(3): 650–6.
123. Lee DY, Kwon AR, Ahn JM, Kim YJ, Chae HW, Kim DH, et al. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and risks of metabolic syndrome in children and adolescents from Korean National Health and Nutrition Examination survey 2008-2010. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2015; 20(1):46.
124. Petersen RA, Dalskov S-M, Sørensen LB, Hjorth MF, Andersen R, Tetens I, et al. Vitamin D status is associated with cardiometabolic markers in 8-11-year-old children, independently of body fat and physical activity. *Br J Nutr* 2015;18:1–9.



125. Kelsey MM, Zaepfel A, Bjornstad P, Nadeau KJ. Age-related consequences of childhood obesity. *Gerontology* 2014; 60(3):222–8.
126. Baker JL, Olsen LW, Sørensen TIA. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N Engl J Med* 2007;357(23):2329–37.
127. Morrison J a, Friedman LA, Gray-McGuire C. Metabolic syndrome in childhood predicts adult cardiovascular disease 25 years later: the Princeton Lipid Research Clinics Follow-up Study. *Pediatrics*. 2007;120(2):340–5.
128. Facchini FS, Hua N, Abbasi F, Reaven GM. Insulin resistance as a predictor of age-related diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(8):3574–8.
129. Luciano R, Barraco GM, Muraca M, Ottino S, Spreghini MR, Sforza RW, et al. Biomarkers of Alzheimer disease, insulin resistance, and obesity in childhood. *Pediatrics* 2015; 135(6):1074–81.
130. Niewerth M, Minden K, Foeldvari I, Ganser G ZA. Prevalence of being overweight among children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(suppl 2):449.
131. Pelajo CF, Lopez-Benitez JM, Miller LC. Obesity and disease activity in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2012; 10(1):3.
132. Amine B, Ibn Yacoub Y, Rostom S, Hajjaj-Hassouni N. Prevalence of overweight among Moroccan children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Joint Bone Spine* 2011; 78(6):584–6.
133. Schenck S, Niewerth M, Sengler C, Trauzeddel R, Thon A, Minden K, et al. Prevalence of overweight in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol* 2015; 44(4):288–95.
134. Henderson CJ, Lovell DJ, Specker BL, Campaigne BN. Physical activity in children with juvenile rheumatoid arthritis: quantification and evaluation. *Arthritis Care Res*. 1995;8(2):114–9.
135. Lelieveld OTHM, Armbrust W, van Leeuwen M a, Duppen N, Geertzen JHB, Sauer PJJ, et al. Physical activity in adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59(10):1379–84.

136. Derdemezis CS, Voulgari P V., Drosos AA, Kiortsis DN. Obesity, adipose tissue and rheumatoid arthritis: Coincidence or more complex relationship? *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2011. p. 712–27.
137. Kremers HM, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman K V, Gabriel SE. Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50(11):3450–7.
138. Cleary AG, Lancaster GA, Annan F, Sills JA, Davidson JE. Nutritional impairment in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*. 2004;43(12):1569–73.
139. Shin S-T, Yu H-H, Wang L-C, Lee J-H, Lin Y-T, Yang Y-H, et al. Nutritional Status and Clinical Characteristics in Children With Juvenile Rheumatoid Arthritis. *J Microbiol Immunol Infect* 2010; 43(2):93–8.
140. Jednacz E, Rutkowska-Sak L. Assessment of the body composition and parameters of the cardiovascular risk in juvenile idiopathic arthritis. *Biomed Res Int* 2015; 2015:619023.
141. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Koutedakis Y, Nevill AM, Douglas KM, Jamurtas A, et al. Redefining overweight and obesity in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(10):1316–21.
142. Caetano MC, Sarni ROS, Terreri MTL, Ortiz TT, Pinheiro M, De Souza FIS, et al. Excess of adiposity in female children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2012;31(6):967–71.
143. Grönlund M-M, Kaartoaho M, Putto-Laurila A, Laitinen K. Juvenile idiopathic arthritis patients with low inflammatory activity have increased adiposity. *Scand J Rheumatol*. 2014;43(6):488–92.
144. Głowińska-Olszewska B, Bossowski A, Dobrzeńko E, Hryniewicz A, Konstantynowicz J, Milewski R, et al. Subclinical cardiovascular system changes in obese patients with juvenile idiopathic arthritis. *Mediators Inflamm* 2013;2013:436702.
145. Ilowite NT, Samuel P, Beseler L, Jacobson MS. Dyslipoproteinemia in juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1989; 114(5):823–6.
146. Tselepis AD, Elisaf M, Basis S, Karabina S-AP, Chapman MJ, Siamopoulou A. Association of the inflammatory state in active juvenile rheumatoid arthritis with hypo-

- high-density lipoproteinemia and reduced lipoprotein-associated platelet-activating factor acetylhydrolase activity. *Arthritis Rheum* 1999; 42(2):373–83.
147. Gonçalves M, D’Almeida V, Guerra-Shinohara EM, Galdieri LC, Len CA, Hilário MOE. Homocysteine and lipid profile in children with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2007;5:2.
  148. Marangoni RG, Hayata AL, Borba EF, Azevedo PM, Bonfá E, Schainberg CG. Decreased high-density lipoprotein cholesterol levels in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Clinics (Sao Paulo)* 2011; 66(9):1549–52.
  149. Ettinger WH, Klinefelter HF, Kwiterovitch PO. Effect of short-term, low-dose corticosteroids on plasma lipoprotein lipids. *Atherosclerosis*. 1987;63(2-3):167–72.
  150. Yeh KW, Lee CM, Chang CJ, Lin YJ, Huang JL. Lipid profiles alter from pro-atherogenic into less atherogenic and proinflammatory in juvenile idiopathic arthritis patients responding to anti TNF- $\alpha$  treatment. *PLoS One*. 2014;9(3):1–7.
  151. De Sanctis S, Marcovecchio ML, Gaspari S, Del Torto M, Mohn A, Chiarelli F, et al. Etanercept improves lipid profile and oxidative stress measures in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2013;40(6):943–8.
  152. Breda L, Di Marzio D, Giannini C, Gaspari S, Nozzi M, Scarinci a., et al. Relationship between inflammatory markers, oxidant–antioxidant status and intima-media thickness in prepubertal children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Res Cardiol*. 2012;63–71.
  153. Vlahos AP, Theocharis P, Bechlioulis A, Naka KK, Vakalis K, Papamichael ND, et al. Changes in vascular function and structure in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res*. 2011;63(12):1736–44.
  154. Strong WB, Malina RM, Blimkie CJR, Daniels SR, Dishman RK, Gutin B, et al. Evidence based physical activity for school-age youth. *J Pediatr*. 2005;146(6):732–7.
  155. Takken T, Hemel A, van der Net J, Helders PJ. Aerobic fitness in children with juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *J Rheumatol* 2002;29(12):2643–7.
  156. Takken T, Van Brussel M, Engelbert RHH, Van Der Net J, Kuis W, Helders PJM. Exercise therapy in juvenile idiopathic arthritis: A Cochrane Review. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2008;44(3):287–97.

157. Krebs D, Herzog W, McGibbon CA, Sharma L. Work Group recommendations: 2002 Exercise and Physical Activity Conference, St Louis, Missouri. *Arthritis Rheum.* 2003;49(2):261–2.
158. Philpott J, Houghton K, Luke a. Physical activity recommendations for children with specific chronic health conditions: Juvenile idiopathic arthritis, hemophilia, asthma and cystic fibrosis. *Paediatr Child Health (Oxford).* 2010;15(4):213–8.
159. Simon D, Prieur A-M, Quartier P, Charles Ruiz J, Czernichow P. Early recombinant human growth hormone treatment in glucocorticoid-treated children with juvenile idiopathic arthritis: a 3-year randomized study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(7):2567–73.
160. Bechtold S, Ripperger P, Dalla Pozza R, Bonfig W, Häfner R, Michels H, et al. Growth hormone increases final height in patients with juvenile idiopathic arthritis: data from a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(8):3013–8.
161. Bismuth E, Chevenne D, Czernichow P, Simon D. Moderate deterioration in glucose tolerance during high-dose growth hormone therapy in glucocorticoid-treated patients with juvenile idiopathic arthritis. *Horm Res Paediatr.* 2010;73(6):465–72.
162. Souza L, Machado R, Machado S, Bredemeier M TJ. Impact of inflammatory activity and glucocorticoid use in the nutritional variables of juvenile idiopathic arthritis. *Rev Bras Reum.* 2005;45(5):291–300.
163. Choi HK, Hernán MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: A prospective study. *Lancet.* 2002;359(9313):1173–7.
164. Jarvisalo MJ, Harmoinen A, Hakanen M, Paakkunainen U, Viikari J, Hartiala J, et al. Elevated serum C-reactive protein levels and early arterial changes in healthy children. *Arter Thromb Vasc Biol.* 2002;22(8):1323–8.
165. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009;373(9669):1083–96.
166. Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J, Gualillo O. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. *Cytokine and Growth Factor Reviews.* 2007. p. 313–25.

167. Guzik TJ, Mangalat D, Korbust R. Adipocytokines - Novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol*. 2006;57: 505-28
168. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(2):85–97.
169. Menéndez SA, Marcos MD, Ceruelo EE. Síndrome metabólico. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2009;11(16):259–77.
170. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr*. 2004;92(3):347–55.
171. Hajer GR, van Haefthen TW, Visseren FLJ. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J* 2008;29(24):2959–71.
172. J. Gómez Ambrosi; A. Rodríguez; V. Catalán; G. Fruhbeck. Papel del tejido adiposo en la inflamación asociada a la obesidad. *Rev Esp Obes*. 2008;6(5):264–79.
173. Sinaiko AR, Steinberger J, Moran A, Prineas RJ, Vessby B, Basu S, et al. Relation of body mass index and insulin resistance to cardiovascular risk factors, inflammatory factors, and oxidative stress during adolescence. *Circulation*. 2005;111(15):1985–91.
174. DeBoer MD, Gurka MJ, Sumner AE. Diagnosis of the metabolic syndrome is associated with disproportionately high levels of high-sensitivity C-reactive protein in non-Hispanic black adolescents: an analysis of NHANES 1999-2008. *Diabetes Care* 2011; 34(3):734–40.
175. Singer K, Eng DS, Lumeng CN, Gebremariam A, Lee JM. The relationship between body fat mass percentiles and inflammation in children. *Obesity*. 2014;22(5):1332–6.
176. Oliveira AC, Oliveira AM, Adan LF, Oliveira NF, Silva AM, Ladeia AM. C-reactive protein and metabolic syndrome in youth: a strong relationship? *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(5):1094–8.
177. Siervo M, Ruggiero D, Sorice R, Nutile T, Aversano M, Iafusco M, et al. Body mass index is directly associated with biomarkers of angiogenesis and inflammation in children and adolescents. *Nutrition* 2012;28(3):262–6.
178. Ford ES, Ajani UA, Mokdad AH. The metabolic syndrome and concentrations of C-reactive protein among U.S. youth. *Diabetes Care*. 2005;28: 878–81.

179. Mattsson N, Rönnemaa T, Juonala M, Viikari JSA, Raitakari OT. Childhood predictors of the metabolic syndrome in adulthood. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Ann Med* 2008; 40(7):542–52.
180. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res*. 2000;87(10):840–4.
181. De Benedetti F, Vivarelli M, Pignatti P, Oliveri M, Massa M, Pistorio A, et al. Circulating levels of soluble E-selectin, P-selectin and intercellular adhesion molecule-1 in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2000;27(9):2246–50.
182. Moschen AR, Molnar C, Geiger S, Graziadei I, Ebenbichler CF, Weiss H, et al. Anti-inflammatory effects of excessive weight loss: potent suppression of adipose interleukin 6 and tumour necrosis factor alpha expression. *Gut*. 2010;59:1259–64.
183. Gupta D, Varma S, Khandelwal RL. Long-term effects of tumor necrosis factor-alpha treatment on insulin signaling pathway in HepG2 cells and HepG2 cells overexpressing constitutively active Akt/PKB. *J Cell Biochem* 2007; 100(3):593–607.
184. Bouzakri K, Zierath JR. MAP4K4 gene silencing in human skeletal muscle prevents tumor necrosis factor-alpha-induced insulin resistance. *J Biol Chem*. 2007;282:7783–9.
185. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. *Science*. 1996;271(5249):665–8.
186. Li G, Barrett EJ, Barrett MO, Cao W, Liu Z. Tumor necrosis factor-alpha induces insulin resistance in endothelial cells via a p38 mitogen-activated protein kinase-dependent pathway. *Endocrinology*. 2007;148(7):3356–63.
187. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. *Nature*. 1997;389(6651):610–4.
188. Yeh K-W, Lee C-M, Chang C-J, Lin Y-J, Huang J-L. Lipid profiles alter from proatherogenic into less atherogenic and proinflammatory in juvenile idiopathic arthritis patients responding to anti TNF- $\alpha$  treatment. *PLoS One*. 2014; 9(6):e90757.

189. Chia S, Qadan M, Newton R, Ludlam CA, Fox KAA, Newby DE. Intra-arterial tumor necrosis factor- $\alpha$  impairs endothelium-dependent vasodilatation and stimulates local tissue plasminogen activator release in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(4):695–701.
190. Cardillo C, Schinzari F, Mores N, Mettimano M, Melina D, Zoli A, et al. Intravascular tumor necrosis factor alpha blockade reverses endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80(3):275-81.
191. Tziomalos K, Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Endothelial dysfunction in metabolic syndrome: prevalence, pathogenesis and management. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010;20(2):140–6.
192. Hurlimann D. Anti-Tumor Necrosis Factor-alpha Treatment Improves Endothelial Function in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Circulation.* 2002. p. 2184–7.
193. Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, Garcia-Porrua C, Llorca J, Gonzalez-Gay MA. Active but transient improvement of endothelial function in rheumatoid arthritis patients undergoing long-term treatment with anti-tumor necrosis factor alpha antibody. *Arthritis Rheum.* 2004;51(3):447-50.
194. Martini G, Biscaro F, Boscaro E, Calabrese F, Lunardi F, Facco M, et al. Reduced levels of circulating progenitor cells in juvenile idiopathic arthritis are counteracted by anti TNF- $\alpha$  therapy. *BMC Musculoskelet Disord* 2015;16(1):1–8.
195. Rusak M, Radzikowska U, Glowinska-Olszewska B, Dobrenko E, Piotrowska-Jastrzebska J, Dabrowska M, et al. Endothelial progenitor cell levels in juvenile idiopathic arthritis patients: effects of anti-inflammatory therapies. *Pediatr Rheumatol Online J* 2015; 13:6.
196. Qamar A, Rader DJ. Effect of interleukin 1 $\beta$  inhibition in cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2012; 23(6):548–53.
197. Bing C. Is interleukin-1 $\beta$  a culprit in macrophage-adipocyte crosstalk in obesity? *Adipocyte* 2015; 4(2):149–52.
198. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, Vølund A, Ehres J a, Seifert B, et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2007;356(15):1517–26.

199. Hoy SM. Canakinumab: a review of its use in the management of systemic juvenile idiopathic arthritis. *BioDrugs*. 2015; 29(2):133–42.
200. Ridker PM, Howard CP, Walter V, Everett B, Libby P, Hensen J, et al. Effects of interleukin-1 $\beta$  inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen a phase IIb randomized, placebo-controlled trial. *Circulation*. 2012;126(23):2739–48.
201. Hensen J, Howard CP, Walter V, Thuren T. Impact of interleukin-1 $\beta$  antibody (canakinumab) on glycaemic indicators in patients with type 2 diabetes mellitus: results of secondary endpoints from a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Metab* 2013; 39(6):524–31.
202. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(12):4196–200.
203. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006;17(1):4–12.
204. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: Depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(3):847–50.
205. Coutinho PR, Leite N, Lopes WA, Silva LR da, Consentino CM, Araújo CT, et al. Association between adiposity indicators, metabolic parameters and inflammatory markers in a sample of female adolescents. *Arch Endocrinol Metab* 2015; 59(4):325–34.
206. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6):2548–56.
207. Stelzer I, Zelzer S, Raggam RB, Prüller F, Truschnig-Wilders M, Meinitzer A, et al. Link between leptin and interleukin-6 levels in the initial phase of obesity related inflammation. *Transl Res* 2012; 159(2):118–24.
208. Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, Smith U, Tarkowski A. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol*. 2005;174(9):5789–95.



209. Laudes M, Schultz O, Oberhauser F, Saech J, Rubbert-Roth A KW. Inhibition of interleukin-6 signalling improves insulin sensitivity and reduces lipoprotein (A) levels in humans. Abstract EULAR. 2015. Incluido en: *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl3):317
210. Schultz O, Oberhauser F, Saech J, Rubbert-Roth A, Hahn M, Krone W, et al. Effects of inhibition of interleukin-6 signalling on insulin sensitivity and lipoprotein (a) levels in human subjects with rheumatoid diseases. *PLoS One*; 2010; 5(12):e14328.
211. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372(6505):425–32.
212. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005; 115(5):1111–9.
213. Stofkova A. Leptin and adiponectin: from energy and metabolic dysbalance to inflammation and autoimmunity. *Endocr Regul.* 2009; 43(4):157–68.
214. Shen J, Sakaida I, Uchida K, Terai S, Okita K. Leptin enhances TNF-alpha production via p38 and JNK MAPK in LPS-stimulated Kupffer cells. *Life Sci* 2005; 77(13):1502–15.
215. Faggioni R, Jones-Carson J, Reed DA, Dinarello CA, Feingold KR, Grunfeld C, et al. Leptin-deficient (ob/ob) mice are protected from T cell-mediated hepatotoxicity: role of tumor necrosis factor alpha and IL-18. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97(5):2367–72.
216. Landman RE, Puder JJ, Xiao E, Freda PU, Ferin M, Wardlaw SL. Endotoxin Stimulates Leptin in the Human and Nonhuman Primate. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(3):1285–91.
217. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006;6(10):772–83.
218. Martin SS, Qasim A, Reilly MP. Leptin resistance: a possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(15):1201–10.
219. Otero M, Lago R, Gomez R, Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino JJ, et al. Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(9):1198–201.

220. Perfetto F, Tarquini R, Simonini G, Bindi G, Mancuso F, Guiducci S, et al. Circulating leptin levels in juvenile idiopathic arthritis: a marker of nutritional status? *Ann Rheum Dis*. 2005;64(1):149–52.
221. Markula-Patjas KP, Ivaska KK, Pekkinen M, Andersson S, Moilanen E, Viljakainen HT, et al. High Adiposity and Serum Leptin Accompanied by Altered Bone Turnover Markers in Severe Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol* 2014;41(12):2474–81.
222. Markula-Patjas K, Valta H, Pekkinen M, Andersson S, Aalto K, Lahdenne P, et al. Body composition and adipokines in patients with juvenile idiopathic arthritis and systemic glucocorticoids. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33(6): 924-30
223. Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Uchida S, Kita S, et al. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem*. 2003;278(41):40352–63.
224. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocrine Reviews*. 2005;26: 439–51.
225. Alikasifoglu A, Gonc N, Ozon ZA, Sen Y, Kandemir N. The relationship between serum adiponectin, tumor necrosis factor-alpha, leptin levels and insulin sensitivity in childhood and adolescent obesity: adiponectin is a marker of metabolic syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2009;1(5): 233–9.
226. Punthakee Z, Delvin EE, O’Loughlin J, Paradis G, Levy E, Platt RW, et al. Adiponectin, adiposity, and insulin resistance in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(6):2119–25.
227. Fasshauer M, Kralisch S, Klier M, Lossner U, Bluher M, Klein J, et al. Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;301(4):1045–50.
228. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(6):1595–9.
229. Tsuchida A, Yamauchi T, Ito Y, Hada Y, Maki T, Takekawa S, et al. Insulin/Foxo1 pathway regulates expression levels of adiponectin receptors and adiponectin sensitivity. *J Biol Chem* 2004; 279(29):30817–22

230. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*. 2003;423(6941):762–9.
231. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;257(1):79–83.
232. Kumada M. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;23(1):85–9.
233. Dzielińska Z, Januszewicz A, Wiecek A, Demkow M, Makowiecka-Cieśła M, Prejbisz A, et al. Decreased plasma concentration of a novel anti-inflammatory protein--adiponectin--in hypertensive men with coronary artery disease. *Thrombosis research*. 2003; 15110:365-9
234. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and Metabolic Syndrome. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2004;24: 29–33.
235. Tang C-H, Chiu Y-C, Tan T-W, Yang R-S, Fu W-M. Adiponectin enhances IL-6 production in human synovial fibroblast via an AdipoR1 receptor, AMPK, p38, and NF-kappa B pathway. *J Immunol*. 2007;179(8):5483–92.
236. Haugen F, Drevon CA. Activation of nuclear factor-kappaB by high molecular weight and globular adiponectin. *Endocrinology*. 2007;148(11):5478–86.
237. Ehling A, Schäffler A, Herfarth H, Tarner IH, Anders S, Distler O, et al. The potential of adiponectin in driving arthritis. *J Immunol*. 2006;176(7):4468–78.
238. Pietiläinen KH, Kannisto K, Korshennikova E, Rissanen A, Kaprio J, Ehrenborg E, et al. Acquired obesity increases CD68 and tumor necrosis factor- $\alpha$  and decreases adiponectin gene expression in adipose tissue: A study in monozygotic twins. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(7):2776–81.
239. Fantuzzi G. Adiponectin and inflammation: Consensus and controversy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(2):326–30.

240. Neumeier M, Weigert J, Schäffler A, Wehrwein G, Müller-Ladner U, Schölmerich J, et al. Different effects of adiponectin isoforms in human monocytic cells. *J Leukoc Biol.* 2006;79(4):803–8.
241. Saijo S, Nagata K, Nakano Y, Tobe T, Kobayashi Y. Inhibition by adiponectin of IL-8 production by human macrophages upon coculturing with late apoptotic cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;334(4):1180–3.
242. Tsatsanis C, Zacharioudaki V, Androulidaki A, Dermitzaki E, Charalampopoulos I, Minas V, et al. Adiponectin induces TNF- $\alpha$  and IL-6 in macrophages and promotes tolerance to itself and other pro-inflammatory stimuli. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;335(4):1254–63.
243. Cheng X, Folco EJ, Shimizu K, Libby P. Adiponectin induces pro-inflammatory programs in human macrophages and CD4+ T cells. *J Biol Chem.* 2012;287(44):36896–904.
244. Martos-Moreno GA, Kopchick JJ, Argente J. Adipokines in healthy and obese children. *An Pediatr (Barc)* 2013; 78(3):189.e1–189.e15.
245. Savage DB, Sewter CP, Klenk ES, Segal DG, Vidal-Puig A, Considine R V., et al. Resistin / Fizz3 Expression in Relation to Obesity and Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- Action in Humans. *Diabetes* 2001; 50(10):2199–202.
246. Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, Murdock PR, Holbrook JD, Plumpton C, et al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR $\alpha$  activators. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;300(2):472–6.
247. Ghosh S, Singh AK, Aruna B, Mukhopadhyay S, Ehtesham NZ. The genomic organization of mouse resistin reveals major differences from the human resistin: Functional implications. *Gene.* 2003;305(1):27–34.
248. Stepan CM, Lazar MA. The current biology of resistin. *Journal of Internal Medicine.* 2004;255: 439–47.
249. Liu Y, Michael MD, Kash S, Bensch WR, Monia BP, Murray SF, et al. Deficiency of adiponectin receptor 2 reduces diet-induced insulin resistance but promotes type 2 diabetes. *Endocrinology.* 2007;148(2):683–92.

250. Nagaev I, Bokarewa M, Tarkowski A, Smith U. Human resistin is a systemic immune-derived proinflammatory cytokine targeting both leukocytes and adipocytes. *PLoS One*. 2006;1(1).
251. Gheita T a., El-Gazzar II, El Shazly RI, El-Din AMN, Abdel-Rasheed E, Bassyouni RH. Elevated serum resistin in juvenile idiopathic arthritis: Relation to categories and disease activity. *J Clin Immunol*. 2013;33(1):297–301.
252. Cantarini L, Brucato A, Simonini G, Imazio M, Cumetti D, Cimaz R, et al. Leptin, adiponectin, resistin, visfatin serum levels and idiopathic recurrent pericarditis: Biomarkers of disease activity? A preliminary report. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(2):0207–12.
253. Martini G, Biscaro F, Boscaro E, Calabrese F, Lunardi F, Facco M, et al. Reduced levels of circulating progenitor cells in juvenile idiopathic arthritis are counteracted by anti TNF- $\alpha$  therapy. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015; 16:103.
254. Rao VU, Pavlov A, Klearman M, Musselman D, Giles JT, Bathon JM, et al. An evaluation of risk factors for major adverse cardiovascular events during tocilizumab therapy. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(2):372–80.
255. Ikonomidis I, Lekakis JP, Nikolaou M, Paraskevaidis I, Andreadou I, Kaplanoglou T, et al. Inhibition of interleukin-1 by anakinra improves vascular and left ventricular function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2008;117(20):2662–9.
256. Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, Libby P. Interleukin-1 $\beta$  inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Am Heart J* 2011; 162(4):597–605.
257. Yamamura K, Takada H, Uike K, Nakashima Y, Hirata Y, Nagata H, et al. Early progression of atherosclerosis in children with chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53:1–5.
258. Caetano MC, Ortiz TT, Terreri MTSLRA, Sarni ROS, Silva SGL, Souza FIS, et al. Inadequate dietary intake of children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Pediatr (Rio J)* 2009; 85(6):509–15.

259. Chaud DMA, Hil rio MOE, Yanaguibashi G, Amancio OMS. Dietetic and anthropometric assessment in juvenile rheumatoid arthritis patients. *Rev Assoc Med Bras* 2003;49(2):181–4.
260. Hari A, Rostom S, Hassani A, Badri D El, Bouaddi I, Barakat A, et al. Body composition in children with juvenile idiopathic arthritis: effect of dietary intake of macronutrient: results from a cross sectional study. *Pan Afr Med J* 2015; 20:244.
261. Gualano B, Sá Pinto AL, Perondi B, Leite Prado DM, Omori C, Almeida RT, et al. Evidence for prescribing exercise as treatment in pediatric rheumatic diseases. *Autoimmun Rev Elsevier B.V.* 2010;9(8):569–73.
262. Gueddari S, Amine B, Rostom S, Badri D, Mawani N, Ezzahri M, et al. Physical activity, functional ability, and disease activity in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2014;33:1289–94.
263. Rochette E, Duché P, Merlin E. Juvenile idiopathic arthritis and physical activity: possible inflammatory and immune modulation and tracks for interventions in young populations. *Autoimmun Rev* 2015; 14(8):726–34.
264. Lebovitz HE. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109 Suppl :S135–48.
265. Steiner DF, Tager HS, Chan SJ, Nanjo K, Sanke T, Rubenstein AH. Lessons learned from molecular biology of insulin-gene mutations. *Diabetes Care* 1990;13(6):600–9.
266. Bergman RN, Finegood DT, Ader M. Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endocrine Reviews.* 1985;6: 45–86.
267. Ferraz Amaro I, Díaz González F, González Juanatey C, González Gay MA. Insulin resistance and rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin* 2011;7(2):124–9.
268. Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, Sinaiko A, Druet C, Marcovecchio ML, et al. Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(12):5189–98.
269. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992; 35(7):595–601.

270. Kerkhof GF, Leunissen RWJ, Hokken-Koelega ACS. Early origins of the metabolic syndrome: role of small size at birth, early postnatal weight gain, and adult IGF-I. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(8):2637–43.
271. Goran MI, Ball GDC, Cruz ML. Obesity and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(4):1417–27.
272. Weiss R, Bremer AA, Lustig RH. What is metabolic syndrome, and why are children getting it? *Ann N Y Acad Sci* 2013; 1281:123–40.
273. Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, Sinaiko A, Druet C, Marcovecchio ML, et al. Insulin resistance in children: Consensus, perspective, and future directions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(12):5189–98.
274. Hanson RL, Pratley RE, Bogardus C, Narayan KM, Roumain JM, Imperatore G, et al. Evaluation of simple indices of insulin sensitivity and insulin secretion for use in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol*. 2000;151(2):190–8.
275. Yeni-Komshian H, Carantoni M, Abbasi F, Reaven GM. Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulin-mediated glucose disposal in 490 healthy nondiabetic volunteers. *Diabetes Care* 2000;23(2):171–5.
276. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Priego A, Valdecabres C, Carmena R. Insulin resistance quantification by fasting insulin plasma values and HOMA index in a non-diabetic population. *Med Clin (Barc)* 2001; 17(14):530–3.
277. Galera-Martínez R, García-García E, Vázquez-López MÁ, Ortiz-Pérez M, Ruiz-Sánchez AM, Martín-González M, et al. Prevalence of metabolic syndrome among adolescents in a city in the mediterranean area: comparison of two definitions. *Nutr Hosp* 2015; 32(2):627–33.
278. Schwartz B, Jacobs DR, Morgan a, Sreinberger J, Hong C-P, Sinaiko AR. Measurement of Insulin Sensitivity in Children. *Diabetes Care*. 2008;31(4):783–8.
279. Gungor N, Saad R, Janosky J, Arslanian S. Validation of surrogate estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents. *J Pediatr* 2004;144(1):47–55.

280. García Cuartero B, García Lacalle C, Jiménez Lobo C, González Vergaz a., Calvo Rey C, Alcázar Villar MJ, et al. Índice HOMA y QUICKI, insulina y péptido C en niños sanos. Puntos de corte de riesgo cardiovascular. *An Pediatr* 2007;66(5):481–90.
281. Haffner SM, Kennedy E, Gonzalez C, Stern MP, Miettinen H. A prospective analysis of the HOMA model. The Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 1996;19(10):1138–41.
282. Tresaco B, Bueno G, Pineda I, Moreno L a, Garagorri JM, Bueno M. Homeostatic model assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children. *J Physiol Biochem* 2005;61(2):381–8.
283. McAuley KA, Williams SM, Mann JI, Walker RJ, Lewis-Barned NJ, Temple LA, et al. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care* 2001; 24(3):460–4.
284. Tapia Ceballos L, López Siguero JP, Jurado Ortiz A. Prevalence of metabolic syndrome and its components in obese children and adolescents. *An Pediatr (Barc)* 2007; 67(4):352–61.
285. Lopez-Capape M. Frequency of the metabolic syndrome in obese Spanish pediatric population. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(2):313–9.
286. Madeira IR, Carvalho CNM, Gazolla FM, de Matos HJ, Borges MA, Bordallo MAN. Cut-off point for Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) index established from Receiver Operating Characteristic (ROC) curve in the detection of metabolic syndrome in overweight pre-pubertal children. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008; 52(9):1466–73.
287. Madeira IR, Bordallo MAN, Carvalho CNM, Gazolla FM, de Souza FM, de Matos HJ, et al. The role of metabolic syndrome components and adipokines in insulin resistance in prepubertal children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011; 24(5-6):289–95.
288. Medeiros CCM, Ramos AT, Cardoso MAA, França ISX, Cardoso A da S, Gonzaga NC. Insulin resistance and its association with metabolic syndrome components. *Arq Bras Cardiol* 2011; 97(5):380–9.



289. d'Annunzio G, Vanelli M, Pistorio A, Minuto N, Bergamino L, Lafusco D, et al. Insulin resistance and secretion indexes in healthy Italian children and adolescents: a multicentre study. *Acta Biomed* 2009; 80(1):21–8.
290. Consensus Development Conference on Insulin Resistance. 5-6 November 1997. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 1998; 21(2):310–4.
291. Caprio S, Hyman LD, Limb C, McCarthy S, Lange R, Sherwin RS, et al. Central adiposity and its metabolic correlates in obese adolescent girls. *Am J Physiol* 1995; 269 (1 Pt 1):E118–26.
292. Saland JM. Update on the metabolic syndrome in children. *Curr Opin Pediatr*. 2007;19(2):183–91.
293. Lee SY, Sung E, Chang Y. Elevated serum gamma-glutamyltransferase is a strong marker of insulin resistance in obese children. *Int J Endocrinol*. 2013;2013: 578693. doi: 10.1155/2013/578693
294. Bacha F, Saad R, Gungor N, Janosky J, Arslanian SA. Obesity, regional fat distribution, and syndrome X in obese black versus white adolescents: race differential in diabetogenic and atherogenic risk factors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(6):2534–40.
295. Lee S, Bacha F, Gungor N, Arslanian SA. Racial differences in adiponectin in youth: relationship to visceral fat and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2006; 29(1):51–6.
296. Thamer C, Machann J, Bachmann O, Haap M, Dahl D, Wietek B, et al. Intramyocellular Lipids: Anthropometric Determinants and Relationships with Maximal Aerobic Capacity and Insulin Sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(4):1785–91.
297. Kelley DE, McKolanis TM, Hegazi R a F, Kuller LH, Kalhan SC. Fatty liver in type 2 diabetes mellitus: relation to regional adiposity, fatty acids, and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;285(4):E906–16.
298. Sinha R, Dufour S, Petersen KF, LeBon V, Enoksson S, Ma Y-Z, et al. Assessment of skeletal muscle triglyceride content by (1)H nuclear magnetic resonance spectroscopy in lean and obese adolescents: relationships to insulin sensitivity, total body fat, and central adiposity. *Diabetes* 2002; 51(4):1022–7.

299. Weiss R, Dufour S, Groszmann A, Petersen K, Dziura J, Taksali SE, et al. Low adiponectin levels in adolescent obesity: a marker of increased intramyocellular lipid accumulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2014–8.
300. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000; 106(2):171–6.
301. Moschonis G, Karatzi K, Polychronopoulou MC, Manios Y. Waist circumference, trunk and visceral fat cutoff values for detecting hyperinsulinemia and insulin resistance in children: the Healthy Growth Study. *Eur J Nutr* 2015 Sep 29. En prensa
302. Oliveira AC, Oliveira AM, Adan LF, Oliveira NF, Silva AM, Ladeia AM. C-reactive protein and metabolic syndrome in youth: a strong relationship? *Obesity* 2008; 16(5):1094–8.
303. Retnakaran R, Hanley AJG, Connelly PW, Harris SB, Zinman B. Elevated C-reactive protein in Native Canadian children: an ominous early complication of childhood obesity. *Diabetes Obes Metab*; 2006;8(5):483–91.
304. Takemoto K, Deckelbaum RJ, Saito I, Likitmaskul S, Morandi A, Pinelli L, et al. Adiponectin/resistin levels and insulin resistance in children: a four country comparison study. *Int J Pediatr Endocrinol* 2015; 2015(1):2.
305. Górská A, Rutkowska-Sak L, Musiej-Nowakowska E, Chlabicz S, Górski S. Nailfold videocapillaroscopy - a useful tool for screening patients with juvenile idiopathic arthritis at the risk of development of premature atherosclerosis. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2010; 64:296–302.
306. Argyropoulou MI, Kiortsis DN, Daskas N, Xydis V, Mavridis A, Efremidis SC, et al. Distensibility and pulse wave velocity of the thoracic aorta in patients with juvenile idiopathic arthritis: an MRI study. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(6): 794-7
307. Breda L, Di Marzio D, Giannini C, Gaspari S, Nozzi M, Scarinci a, et al. Relationship between inflammatory markers, oxidant-antioxidant status and intima-media thickness in prepubertal children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Res Cardiol* 2013;102(1):63–71
308. Cantarini L, Simonini G, Fioravanti a, Generoso M, Bacarelli MR, Dini E. Paediatric rheumatology Circulating levels of the adipokines vaspin and omentin in patients with

- juvenile idiopathic arthritis , and relation to disease activity. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(6):1044–8.
309. Yamawaki H, Kuramoto J, Kameshima S, Usui T, Okada M, Hara Y. Omentin, a novel adipocytokine inhibits TNF-induced vascular inflammation in human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 408(2):339–43.
310. Elwakkad ASE, Said RN, Muhammad SI, Saleh MT, Elhamshary A. Role for leptin and prolactin in human juvenile rheumatic diseases. *Pakistan J Biol Sci PJBS* 2007; 10(12):1984–9.
311. Chung CP, Oeser A, Solus JF, Gebretsadik T, Shintani A, Avalos I, et al. Inflammation-associated insulin resistance: differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms. *Arthritis Rheum* 2008;58(7):2105–12.
312. Solomon DH, Love TJ, Canning C, Schneeweiss S. Risk of diabetes among patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis. *Ann Rheum Dis [Internet]*. 2010;69(12):2114–7.
313. Hinks A, Martin P, Flynn E, Eyre S, Packham J, Barton A, et al. Investigation of type 1 diabetes and coeliac disease susceptibility loci for association with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69(12):2169–72.
314. Porta C, Caporali R, Epis O, Ramaioli I, Invernizzi R, Rovati B, et al. Impaired bone marrow hematopoietic progenitor cell function in rheumatoid arthritis patients candidate to autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004;33(7):721–8.
315. Ruger B, Giurea A, Wanivenhaus AH, Zehetgruber H, Hollemann D, Yanagida G, et al. Endothelial precursor cells in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50(7):2157–66.
316. Rusak M, Radzikowska U, Glowinska-Olszewska B, Dobrenko E, Piotrowska-Jastrzebska J, Dabrowska M, et al. Endothelial progenitor cell levels in juvenile idiopathic arthritis patients; effects of anti-inflammatory therapies. *Pediatr Rheumatol* 2015;13(1):6.
317. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28(7):412–9.

318. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(7):2402–10.
319. Van der Aa MP, Fazeli Farsani S, Knibbe CAJ, de Boer A, van der Vorst MMJ. Population-Based Studies on the Epidemiology of Insulin Resistance in Children. *J Diabetes Res* 2015; 2015:362375.
320. Serra-Majem L, Ribas L, Ngo J, Ortega RM, García A, Pérez-Rodrigo C, et al. Food, youth and the Mediterranean diet in Spain. Development of KIDMED, Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents. *Public Health Nutr* 2004 ; 7(7):931–5.
321. Kowalski KC CPFR. Validation of the physical activity questionnaire for older children. *Pediatr Exerc Sci.* 1997;9:174–86.
322. Kowalski CK, Crocker PR KN. Convergent validity of the physical activity questionnaire for adolescents. *Pediatr Exerc Sci.* 1997;9:342–52.
323. Väistö J, Eloranta A-M, Viitasalo A, Tompuri T, Lintu N, Karjalainen P, et al. Physical activity and sedentary behaviour in relation to cardiometabolic risk in children: cross-sectional findings from the Physical Activity and Nutrition in Children (PANIC) Study. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2014;11:55.
324. Carrascosa Lezcano A, Fernández García JM, Fernández Ramos C, Ferrández Longás A, López-Siguero JP, Sánchez González E, et al. Spanish cross-sectional growth study 2008. Part II. Height, weight and body mass index values from birth to adulthood. *An Pediatr (Barc)* 2008; 68(6):552–69.
325. Ruperto N, Ravelli A, Pistorio A, Malattia C, Cavuto S, Gado-West L, et al. Cross-cultural adaptation and psychometric evaluation of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ) in 32 countries. Review of the general methodology. *Clin Exp Rheumatol* 2015;19(4 Suppl 23):S1–9.
326. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; 320(7244):1240–3.
327. De Onis M, Lobstein T. Defining obesity risk status in the general childhood population: which cut-offs should we use? *Int J Pediatr Obes* 2010; 5(6):458–60.

328. Moreno LA, Fleta J, Mur L, Rodríguez G, Sarría A, Bueno M. Waist circumference values in Spanish children--gender related differences. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53(6):429-33.
329. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011; 128 Suppl :S213-56.
330. International Diabetes F. Consensus definition of the metabolic syndrome in children and adolescents. 2007;24.
331. Peters MJL, van Halm VP, Voskuyl AE, Smulders YM, Boers M, Lems WF, et al. Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study. *Arthritis Rheum*. 2009;61(11):1571-9.
332. Coulson EJ, Ng W-F, Goff I, Foster HE. Cardiovascular risk in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(7):1163-71.
333. Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004;33(2):283-303.
334. Chung CP, Oeser A, Solus JF, Avalos I, Gebretsadik T, Shintani A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2008;196(2):756-63.
335. La Montagna G, Cacciapuoti F, Buono R, Manzella D, Mennillo GA, Arciello A, et al. Insulin resistance is an independent risk factor for atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2007;4(2):130-5.
336. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix A, Botha AS, Moomal Z. The acute phase response does not fully predict the presence of insulin resistance and dyslipidemia in inflammatory arthritis. *J Rheumatol*. 2002;29(3):462-6.
337. Reilly MP, Wolfe ML, Rhodes T, Girman C, Mehta N, Rader DJ. Measures of insulin resistance add incremental value to the clinical diagnosis of metabolic syndrome in association with coronary atherosclerosis. *Circulation*. 2004; 110(7):803-9.
338. Nagata-Sakurai M, Inaba M, Goto H, Kumeda Y, Furumitsu Y, Inui K, et al. Inflammation and bone resorption as independent factors of accelerated arterial wall thickening in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(11):3061-7.

339. García Cuartero B, García Lacalle C, Jiménez Lobo C, González Vergaz A, Calvo Rey C, Alcázar Villar MJ, et al. The HOMA and QUICKI indexes, and insulin and C-peptide levels in healthy children. Cut off points to identify metabolic syndrome in healthy children. *An Pediatr (Barc)* 2007; 66(5):481–90.
340. Peplies J, Jiménez-Pavón D, Savva SC, Buck C, Günther K, Fraterman A, et al. Percentiles of fasting serum insulin, glucose, HbA1c and HOMA-IR in pre-pubertal normal weight European children from the IDEFICS cohort. *Int J Obes (Lond)* 2014; 38 Suppl 2:S39–47.
341. Bahíllo-Curienes MP, Hermoso-López F, Martínez-Sopena MJ, Cobreros-García P, García-Saseta P, Tríguez-García M, et al. Prevalence of insulin resistance and impaired glucose tolerance in a sample of obese Spanish children and adolescents. *Endocrine*. 2012;41(2):289–95.
342. Dessein PH, Norton GR, Woodiwiss AJ, Joffe BI, Solomon A. Independent role of conventional cardiovascular risk factors as predictors of C-reactive protein concentrations in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34(4):681–8.
343. Simental-Mendía LE, Castañeda-Chacón A, Rodríguez-Morán M, Aradillas-García C, Guerrero-Romero F. Relationship between elevated triglyceride levels with the increase of HOMA-IR and HOMA- $\beta$  in healthy children and adolescents with normal weight. *Eur J Pediatr* 2015; 174(5):597–605.
344. Manrique-Arija S, Ureña I, Valdivielso P, Rioja J, Jiménez-Núñez FG, Irigoyen M V, et al. Insulin resistance and levels of adipokines in patients with untreated early rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2015; doi: 10.1007/s10067-015-3106-8 . En prensa
345. Stokić E, Kupusinac A, Tomic-Naglic D, Smiljenic D, Kovacev-Zaviscic B, Srdic-Galic B, et al. Vitamin D and Dysfunctional Adipose Tissue in Obesity. *Angiology* 2015 ; 66(7):613–8.
346. Brochu-Gaudreau K, Rehfeldt C, Blouin R, Bordignon V, Murphy BD, Palin M-F. Adiponectin action from head to toe. *Endocrine* 2010; 37(1):11–32.
347. Alikashifoğlu A, Gönç N, Özön ZA, Sen Y, Kandemir N. The relationship between serum adiponectin, tumor necrosis factor-alpha, leptin levels and insulin sensitivity in childhood and adolescent obesity: adiponectin is a marker of metabolic syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2009; 1(5):233–9.

348. Markula-Patjas KP, Ivaska KK, Pekkinen M, Andersson S, Moilanen E, Viljakainen HT, et al. High adiposity and serum leptin accompanied by altered bone turnover markers in severe juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2014;41(12):2474–81.
349. Ilisson J, Zagura M, Zilmer K, Salum E, Heilman K, Piir A, et al. Increased carotid artery intima-media thickness and myeloperoxidase level in children with newly diagnosed juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther* 2015;17(1):180.
350. Song Y-Z, Guan J, Wang H-J, Ma W, Li F, Xu F, et al. Possible Involvement of Serum and Synovial Fluid Resistin in Knee Osteoarthritis: Cartilage Damage, Clinical, and Radiological Links. *J Clin Lab Anal* 2015; Oct 23. doi: 10.1002/jcla.21876. En prensa
351. Huang Q, Tao S-S, Zhang Y-J, Zhang C, Li L-J, Zhao W, et al. Serum resistin levels in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2015; 34(10):1713–20.
352. Yoshino T, Kusunoki N, Tanaka N, Kaneko K, Kusunoki Y, Endo H, et al. Elevated serum levels of resistin, leptin, and adiponectin are associated with C-reactive protein and also other clinical conditions in rheumatoid arthritis. *Intern Med.* 2011;50(4):269–75.
353. Makni E, Moalla W, Benezzedine-Boussaidi L, Lac G, Tabka Z, Elloumi M. Correlation of resistin with inflammatory and cardiometabolic markers in obese adolescents with and without metabolic syndrome. *Obes Facts.* 2013; 6(4):393–404.
354. Chen X-Y, Zhang J-H, Liu F, Liu H-M, Song Y-Y, Liu Y-L. Association of serum resistin levels with metabolic syndrome and early atherosclerosis in obese Chinese children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013; 26(9-10):855–60.
355. Erhardt E, Foraita R, Pigeot I, Barba G, Veidebaum T, Tornaritis M et al. IDEFICS consortium. Reference values for leptin and adiponectin in children below the age of 10 based on the IDEFICS cohort. *Int J Obes (Lond).* 2014 Sep;38 Suppl 2:S32-8.
356. Körner A, Kratzsch J, Gausche R, Schaab M, Erbs S, Kiess W. New predictors of the metabolic syndrome in children--role of adipocytokines. *Pediatr Res.* 2007;61(6):640–5.
357. Nemet D, Wang P, Funahashi T, Matsuzawa Y, Tanaka S, Engelman L, et al. Adipocytokines, body composition, and fitness in children. *Pediatr Res* 2003; 53(1):148–52.

358. Dixon D, Goldberg R, Schneiderman N, Delamater A. Gender differences in TNF- $\alpha$  levels among obese vs nonobese Latino children. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58(4):696–9.
359. Matthews VB, Allen TL, Risis S, Chan MHS, Henstridge DC, Watson N, et al. Interleukin-6-deficient mice develop hepatic inflammation and systemic insulin resistance. *Diabetologia* 2010; 53(11):2431–41.
360. Gonzalez-Gay MA, De Matias JM, Gonzalez-Juanatey C, Garcia-Porrúa C, Sanchez-Andrade A, Martín J, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2015; N24(1):83–6.
361. Serio B, Ferrone C, Cutolo M. Longterm anti-tumor necrosis factor-alpha treatment in patients with refractory rheumatoid arthritis: relationship between insulin resistance and disease activity. *J Rheumatol* 2008;35(2):355–7.
362. Rosenvinge A, Krogh-Madsen R, Baslund B, Pedersen BK. Insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis: effect of anti-TNFalpha therapy. *Scand J Rheumatol* 2015; 36(2):91–6.
363. Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes* 2006; 1(1):11–25.
364. Serra Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo C, Saavedra Santana P, Peña Quintana L. Childhood and adolescent obesity in Spain. Results of the enKid study (1998-2000). *Med Clin (Barc)* 2003; 121(19):725–32.
365. Estudio de prevalencia de la obesidad infantil. Estudio ALADINO (Alimentación, Actividad física, Desarrollo infantil y Obesidad). Estrategia NAOS. Disponible en: <http://www.naos.aesan.msps.es/naos/investigacion/aladino>
366. Sánchez Cruz JJ, Jiménez-Moleón JJ, Fernández Quesada F, Sánchez MJ. Prevalencia de obesidad infantil y juvenil en España. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66(5):371–6.
367. Serra Mejem L, Aranceta Bartrina J, Ribas Barba L, Sangil Monroy P, Rodríguez C. Crecimiento y desarrollo: dimensión alimentaria y nutricional. In: Serra Majem L, Aranceta J, editores Crecimiento y desarrollo Estudio enKID, Kreece Plus. Vol 4, Bar. 2003. p. 45–54.



368. Ortega FB, Ruiz JR, Castillo MJ, Moreno LA, González-Gross M, Wärnberg J, et al. [Low level of physical fitness in Spanish adolescents. Relevance for future cardiovascular health (AVENA study)]. *Rev española Cardiol* 2005; 58(8):898–909.
369. En: Serra Majem L, Aranceta J E. Crecimiento y desarrollo: actividad física. Estimación del nivel de actividad física mediante el test corto Krece Plus, resultados en la población española. In: Crecimiento y desarrollo Estudio enKid, Krece Plus. Masson. Barcelona (España); 2003. p. 57–98.
370. Gabel L, Ridgers ND, Della Gatta PA, Arundell L, Cerin E, Robinson S, et al. Associations of sedentary time patterns and TV viewing time with inflammatory and endothelial function biomarkers in children. *Pediatr Obes* 2015 Jun 19. doi: 10.1111/ijpo.12045. En prensa
371. Zanette CDA, Machado SH, Xavier RM. Metabolic Syndrome and Juvenile idiopathic arthritis. *Bras J Rheumatol*. 2010;50(2):197–204.
372. Brotons Cuixart C, Gabriel Sánchez R, Muñiz García J, Ribera Solé A, Málaga Guerrero S, Sáenz Aranzubia PE, et al. Pattern of the distribution of total cholesterol and cHDL cholesterol Spanish children and adolescents: RICARDIN Study. *Med Clin (Barc)* 2000; 115(17):644–9.
373. Ridker PM, Stampfer MJ, 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. *JAMA* 2001;285(19):2481–5.
374. González Jiménez E, Aguilar Cordero MJ, García García CJ, García López PA, Álvarez Ferré J, Padilla López CA. Prevalence of nutritional overweight and obesity and hypertension as well as their relationship with anthropometric indicators in a population of students in Granada and its provinces. *Nutr Hosp* 201;26(5):1004–10.
375. Guijarro de Armas MG, Monereo Megías S, Merino Viveros M, Iglesias Bolaños P, Vega Piñero B. Prevalencia de síndrome metabólico en una población de niños y adolescentes con obesidad. *Endocrinol y Nutr* 2012; 59(3):155–9.
376. El-Karakasy H, Helmy H, Anwar G, El-Hennawy A, El-Koofy N, El-Raziky M, et al. The association of metabolic syndrome, insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease in overweight/obese children. *Saudi J Gastroenterol*. 2012;18(1):44.

377. Huang K, Jiang Y-J, Fu J-F, Liang J-F, Zhu H, Zhu Z-W, et al. The relationship between serum 25-hydroxyvitamin d and glucose homeostasis in obese children and adolescents in Zhejiang, China. *Endocr Pract* 2015; 21(10):1117–24.
378. Cediel G, Corvalán C, Aguirre C, de Romaña DL, Uauy R. Serum 25-Hydroxyvitamin D associated with indicators of body fat and insulin resistance in prepubertal Chilean children. *Int J Obes (Lond)* 2015 doi: 10.1038/ijo.2015.148. En prensa
379. Toms TE, Panoulas VF, John H, Douglas KMJ, Kitas GD. Methotrexate therapy associates with reduced prevalence of the metabolic syndrome in rheumatoid arthritis patients over the age of 60- more than just an anti-inflammatory effect? A cross sectional study. *Arthritis Res Ther* 2009; 11(4):R110.
380. Andrews RC, Walker BR. Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. *Clin Sci (Lond)* 1999; 96(5):513–23.
381. Whitworth JA, Mangos GJ, Kelly JJ. Cushing, cortisol, and cardiovascular disease. *Hypertension* 2000; 36(5):912–6.
382. Ruysse-Witrand A, Fautrel B, Saraux A, Le Loët X, Pham T. Cardiovascular risk induced by low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Joint Bone Spine* 2011;78(1):23–30.
383. Hafström I, Rohani M, Deneberg S, Wörnert M, Jogestrand T, Frostegård J. Effects of low-dose prednisolone on endothelial function, atherosclerosis, and traditional risk factors for atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis--a randomized study. *J Rheumatol* 2007; 34(9):1810–6.
384. Atzeni F, Turiel M, Caporali R, Cavagna L, Tomasoni L, Sitia S, et al. The effect of pharmacological therapy on the cardiovascular system of patients with systemic rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2010; 9(12):835–9.
385. Svenson KL, Lundqvist G, Wide L, Hällgren R. Impaired glucose handling in active rheumatoid arthritis: relationship to the secretion of insulin and counter-regulatory hormones. *Metabolism* 1987; 36(10):940–3.
386. Desein PH, Joffe BI. Insulin resistance and impaired beta cell function in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54(9):2765–75.

387. Geer EB, Islam J, Buettner C. Mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: focus on adipose tissue function and lipid metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014; 43(1):75–10



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# ABREVIATURAS



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## **X. ABREVIATURAS**

**AIJ:** Artritis idiopática juvenil

**AIJs:** Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico

**ACR:** *American College of Rheumatology*

**AGL:** ácidos grasos libres

**AINE:** antiinflamatorios no esteroideos

**ANA:** anticuerpos antinucleares

**Anti TNF $\alpha$ :** Fármacos anti factor de necrosis tumoral alfa

**AR:** Artritis reumatoide

**ARE:** artritis relacionada con entesitis

**CARRA:** *Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance*

**CC:** circunferencia de la cintura

**CHAQ:** *Childhood Health Assessment Questionnaire*

**CPE:** células de progenitores endoteliales

**DEXA:** Dual-energy X-ray absorptiometry (densitometría central).

**DM2:** diabetes mellitus tipo 2

**DMO:** densidad mineral ósea

**ECV:** enfermedad cardiovascular

**EULAR:** *European League Against Rheumatism*

**EVA:** Escala visual analógica

**FAME:** Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

**FAMEb:** Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos

**FAMEs:** Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos

**FR:** Factor reumatoide

**FRCV:** factores de riesgo cardiovascular.

**GGT:** Gamma Glutamil Transpeptidasa

**GOT:** Transaminasa glutámica oxalacética

**GPT:** Transaminasa glutámica -pirúvica

**HDL:** Colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad

**HMW:** Isoforma de la adiponectina de alto peso molecular en forma de multímeros.

**HOMA:** Modelo de evaluación de la homeostasis (*Homeostasis Model of Assesment*).

**HOMA-RI:** Modelo de evaluación de la Resistencia a la insulina (*Homeostasis Model of Assesment- Insulin resistance*)

**HOMA- $\beta$ :** Modelo de evaluación de la función de la célula beta (*Homeostasis Model of Assesment of  $\beta$  cell function*).

**HTA:** Hipertensión arterial.

**ICC:** Índice cintura-cadera.

**IDEFICS:** *Identification and prevention of Dietary-and lyfestyle-induced health Effects in Children and infantS*

**IDF:** *International Diabetes Federation*



**ILAR:** *International League of Associations for Rheumatology*

**IL-1 $\beta$ :** interleuquina 1  $\beta$ .

**IL-6:** interleuquina 6.

**IMC:** índice de masa corporal.

**IOTF:** *International Obesity Task Force*

**ITG:** intolerancia oral a la glucosa

**IV:** intravenoso

**JADAS:** Juvenile Arthritis Disease Activity Score

**KIDMED:** *Mediterranean Diet Quality Index*

**LDL:** colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad

**LMW:** isoforma de la adiponectina de bajo peso molecular en forma de trímeros.

**MTX:** Metotrexato

**NAD:** número de articulaciones dolorosas

**NAT:** número de articulaciones tumefactas.

**NCEP-ATPIII:** National Cholesterol Education Program's Adults Treatment Panel III

**PA:** presión arterial

**PAI-1:** inhibidor del activador del plasminógeno-1

**PINP:** propéptido amino-terminal del procolágeno 1

**PAQ-C:** *Physical Activity Questionnaire for Children*

**PAQ-A:** *Physical Activity Questionnaire for Adolescents*

**PCR:** proteína C reactiva

**PCRhs:** proteína C reactiva ultrasensible

**PRINTO:** *Pediatric Rheumatology International Trials Organization*

**QUICKI:** *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*

**RCV:** riesgo cardiovascular

**RI:** resistencia a la insulina

**SAM:** síndrome de activación macrofágica

**SDS:** estándar desviation score

**SM:** síndrome metabólico

**SC:** subcutáneo

**TB:** tuberculosis

**TC:** tomografía computerizada

**TG:** triglicéridos

**TNF- $\alpha$ :** Factor de necrosis tumoral alfa.

**TSH:** hormona estimulante del tiroide o tiotropina.

**TSOG:** test de sobrecarga oral de glucosa.

**VSG:** Velocidad de sedimentación globular

# AGRADECIMIENTOS



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## **XI. AGRADECIMIENTOS**

Quisiera tener unas palabras de agradecimiento para todas aquellas personas, sin cuyo esfuerzo hubiese sido imposible llegar hasta aquí.

En primer lugar, a todos nuestros pequeños pacientes con artritis idiopática juvenil y sus familias, sin cuya colaboración no hubiera sido posible la realización de este trabajo. Gracias a ellos y a trabajos como este, seguiremos avanzando para conseguir la calidad de vida y la “normalización” que merecen. El futuro os pertenece y debemos dedicar nuestro esfuerzo a que sea un futuro mejor.

Quiero hacer mención especial a la asociación “Moving4 niños con artritis” y a la Sociedad Española de Reumatología pediátrica, quienes nos brindaron el apoyo económico que ha permitido la puesta en marcha de este trabajo. Sin vuestro esfuerzo, sería imposible avanzar en el conocimiento de esta enfermedad.

Agradezco enormemente al Dr. Antonio Fernández Nebro, director de esta tesis, su confianza y apoyo, por estar siempre disponible a pesar de sus interminables tareas y funciones. Por su dedicación a esta tesis, especialmente en los momentos clave, mi eterno agradecimiento.

Mi más sincera gratitud para la Dra Sara Manrique, tutora de esta tesis. Por su estímulo constante, por estar siempre ahí, por su cercanía y confianza, por hacerme sentir que la dedicación es la clave del éxito. Por todo, gracias.

Al Dr Juan Pedro López Sigüero, co-director de esta tesis. Las valoraciones de grandes expertos son fundamentales para poner la “guinda al pastel”. Gracias por tu labor.

Gracias a mi jefe, el Dr Antonio Urda. La confianza plena que depositó en mí desde el principio ha sido uno de los estímulos de esta dura tarea. Gracias por ayudarme en los momentos bajos, que también los ha habido.

A mis dos compañeras de la Unidad de Reumatología pediátrica, que me enseñan cada día que el cordial trabajo en equipo es la base para ofrecer una asistencia de calidad a nuestros pacientes. Pero quiero brindar mi más sincero y especial agradecimiento a mi fiel compañera y amiga la Dra Rocio Galindo, sin cuyo esfuerzo personal (y familiar) no podría haber escrito esta tesis. Gracias por esas horas de conversación intentando arreglar “nuestro mundo”, por tus confidencias y consejos, por no decir nunca no a mis propuestas; por esto y mucho más GRACIAS.

A todos mis compañeros médicos del hospital, tanto de las plantas como de las consultas, por su apoyo constante, por sus ánimos, por esa sonrisa o esa palabra de apoyo que, sin saberlo, tanto ha significado para mí. Gracias a Paco y David, dos de mis grandes maestros, por sus grandes enseñanzas en lo profesional y en lo personal. Gracias a Jose Jimenez, mi “primo”, por enseñarme que la humildad y el respeto son dos grandes aliados. A Isabel Leiva, por su facilidad para ver el lado positivo de las cosas, por no dejar que tire la toalla. A Jose Miguel, por creer siempre en mí. A Ana, porque en ella he encontrado una amiga y confidente. A mi Aurora, compañera fiel, siempre dispuesta a ofrecer su hombro. A Begoña, por su humildad. Por ellos y todos los que no he nombrado individualmente merece la pena reinventarse cada mañana.

A mis compañeras enfermeras y auxiliares, tanto de las consultas como del hospital de día. Gracias por vuestra dedicación y ofrecimiento desinteresado. Un trocito de esta tesis es vuestro. Gracias a los Pacos por hacerme sonreír cada día.

No debo olvidarme de las personas que han colaborado desde el punto de vista técnico en el desarrollo de esta tesis, especialmente a Jose Rioja desde el laboratorio y a Juan José Cruz por el asesoramiento estadístico.

A mis amigas de siempre, Enri y Karolina, a Mercedes, por sus continuas muestras de afecto y por su confianza ciega en mí, ellas son la pura expresión de la amistad.

Y por último, pero no menos importante, a toda mi familia. Por su apoyo siempre incondicional, esta tesis está dedicada especialmente a ellos, se merecen todas las alegrías que les pueda brindar. A mis padres, que aunque no seamos de muchas palabras bonitas, nuestros gestos lo dicen todo. A mi padre por su esfuerzo constante en darnos a mis hermanos y a mi lo mejor, por transmitirme grandes valores. A mi madre, por ser el motor de la casa. No hay palabras para agradecer todo lo que haces por tus hijos y nietas, gracias superabuela. A mi hermana, gracias por tu confianza, por dejarte guiar... A mi hermano, por ser siempre tan generoso, por protegerme, por estar siempre ahí.

Finalmente, qué decir de la familia que he formado. Gracias Francis por estar siempre a mi lado, por seguir pensando que después de la lluvia siempre sale el sol y por supuesto ser la llama para que esto no se apague. A mis hijas, que tanto me aportan y enseñan. A María por su carácter dócil y sereno, a Clara, torbellino de colores.

# ANEXOS



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



## XII. ANEXOS

### APÉNDICE 1: Consentimiento informado

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO/INFORMACIÓN PARA LA FAMILIA

Antes de proceder a la firma de este consentimiento informado, lea atentamente la información que a continuación se le facilita y realice las preguntas que considere oportunas.

- **NOMBRE DEL ESTUDIO:** "RIESGO CARDIOVASCULAR EN NIÑOS CON ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL. FACTORES DE RIESGO Y MECANISMOS MOLECULARES IMPLICADOS"

- **TIPO DE ESTUDIO:**

Se trata de un estudio transversal que tiene como objetivo estudiar si los niños con artritis idiopática juvenil (AIJ) tienen más riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares (infarto de miocardio, angina de pecho, trombosis cerebral,...) en el futuro que niños sanos que no padecen este tipo de enfermedad. Para averiguar esto le haremos unas cuantas preguntas sobre la dieta y el ejercicio que realiza su hijo, analizaremos su sangre y le haremos una densitometría para valorar la distribución de la grasa corporal.

- **IMPORTANCIA DEL ESTUDIO**

La importancia de este estudio radica en que podremos identificar los factores de riesgo cardiovascular de los pacientes con AIJ y algunos de los mecanismos que los favorecen, de tal forma que intentaremos prevenir a largo plazo el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

- **IMPLICACIONES PARA EL PACIENTE:**

- La participación es totalmente VOLUNTARIA y el niño podrá ser retirado del estudio en cualquier momento, sin que esto implique cambios en su asistencia sanitaria.
- En análisis de sangre se llevará a cabo con la misma muestra de sangre que se le extraiga a su hijo para controles habituales de la consulta de Reumatología pediátrica. La densitometría se realizará en la unidad de Reumatología del Hospital Civil.
- Todos los datos carácter personal, obtenidos en este estudio son confidenciales y se tratarán conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- La información obtenida se utilizará exclusivamente para los fines específicos de este estudio.

- **RIESGOS DE LA INVESTIGACIÓN PARA EL PACIENTE:**

Los riesgos de la extracción de sangre son mínimos, sin embargo, pueden aparecer leves molestias en la zona del pinchazo, como dolor o sangrado. Los riesgos de una densitometría DEXA son prácticamente nulos ya que la radiación que emite es muy inferior a la de una radiografía convencional.

El estudio se llevará a cabo de acuerdo a las PAUTAS ÉTICAS INTERNACIONALES PARA LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN SERES HUMANOS preparadas por el consejo de Organizaciones Internacionales de las ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS): Ginebra 2002.

Puede realizar cualquier pregunta o duda en relación al estudio. Los investigadores del estudio están a su disposición para contestarlas, ahora y a lo largo de todo el estudio.

Investigadores responsables de la recogida de datos: **Dra. Esmeralda Núñez Cuadros, Dra. Gisela Diaz Cordovés Rego, Dra. Rocío Galindo Zavala.**

Hospital Materno-.Infantil de Málaga

Unidad de Reumatología Pediátrica

Teléfono de contacto: 951 292192/ 2190

Sr./Sra.....padre/madre/  
tutor de.....

**Declara haber sido informado/a sobre el proyecto:**

- Que tiene por objetivo tomar una muestra de sangre de pacientes con AIJ y a niños sanos, para buscar los factores de riesgo que determinan la predisposición a sufrir accidentes cardiovasculares en el futuro
- Que he sido informado convenientemente de las condiciones de participación. He tenido la oportunidad de hacer las preguntas que me han parecido y comprendo los riesgos y beneficios que se desprenden del estudio. Sé cómo ponerme en contacto con los investigadores del estudio si lo preciso.
- Que mi participación es totalmente voluntaria y puedo retirarme del estudio en cualquier momento y sin dar explicaciones. Accedo a someter a mi hijo/a a la extracción de sangre, a una densitometría DEXA y a aportar la información necesaria al médico o al personal del equipo de investigación, cuando se me solicite.
- Que he recibido una copia del consentimiento informado a fin de que obre en mi poder.

Firma del padre/madre/tutor:

Fecha: .....

Nombre del investigador:.....

Firma:

Fecha: ..... **APÉNDICE 2: Asentimiento informado para niños  $\geq$  12 años**

**APÉNDICE 2: Asentimiento informado****ASENTIMIENTO INFORMADO (pacientes de 12 o más años)**

(anexo al Consentimiento informado del padre/madre/tutor)

**“RIESGO CARDIOVASCULAR EN NIÑOS CON ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL:  
FACTORES DE RIESGO Y MECANISMOS MOLECULARES IMPLICADOS”**

D/Dña .....

Provisto/a de DNI: .....

y nacido/a en fecha:.....

Declaro que:

Las Dras Esmeralda Núñez/Gisela Díaz Cordovés/Rocío Galindo, como Médicos Especialistas en Reumatología Pediatría del Hospital Materno-infantil de Málaga, en presencia de mis padres o representantes legales me han explicado las características del estudio **“RIESGO CARDIOVASCULAR EN NIÑOS CON ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL: FACTORES DE RIESGO Y MECANISMOS MOLECULARES IMPLICADOS”** de forma detallada y comprensible.

- He leído la hoja de información que se le ha entregado a mi padre/madre/tutor.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- Se me propone y acepto mi participación en dicho estudio.
- Soy consciente que mi participación en este estudio es voluntaria y puedo renunciar a la misma en el momento que yo estime adecuado, así como que la renuncia a participar en el mismo no alterará el manejo clínico de mi enfermedad. Mi decisión será respetada en todo momento.
- Tengo derecho a ser informado (al igual que mis padres) de los resultados obtenidos de las analíticas que se me extraigan. Para recibir dicha información marcaré la casilla correspondiente:

SI deseo ser informado       NO deseo ser informado

En Málaga, a ..... de ..... de 201

Firma del participante

Firma del representante legal

Firma del investigador

APÉNDICE 3: CHAQ: Childhood Health Assessment Questionnaire

NOMBRE: ..... INICIALES: ..... Fecha de la visita: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

1

**ENCUESTA PARA LA EVALUACION DE LA SALUD INFANTIL**

*CHILDHOOD HEALTH ASSESMENT QUESTIONNAIRE (CHAQ)*

2 Hemos confeccionado este cuestionario para tener un mejor conocimiento del modo en que la enfermedad que padece su hijo/a le afecta en su vida diaria. Escoja la respuesta a cada pregunta que describa el grado de dificultad que tuvo su hijo/a DURANTE LA SEMANA PASADA. Indique tan solo las dificultades o limitaciones **DEBIDAS A SU ENFERMEDAD** (por ejemplo, si su hijo/a no puede o le cuesta realizar cierta actividad por ser muy pequeño y no por su enfermedad, marque **NO PROCEDE**). Puede añadir al final los comentarios que desee.

3

		Sin NINGUNA dificultad	Con ALGUNA dificultad	Con MUCHA dificultad	INCAPAZ de realizar	NO PROCEDE
4	<b>VESTIRSE Y ASEARSE*</b>					
5	¿Su hijo/a es capaz de?:					
6	¿Vestirse, incluyendo abrocharse los botones y atarse los cordones de los zapatos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	¿Enjabonarse el pelo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	¿Quitarse los calcetines?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	¿Cortarse las uñas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	<b>LEVANTARSE**</b>					
11	¿Su hijo/a es capaz de?:					
12	¿Levantarse de una silla baja o del suelo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	¿Acostarse y levantarse de la cama o ponerse de pie en la cuna?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	<b>COMER***</b>					
15	¿Su hijo/a es capaz de?:					
16	¿Cortar la carne con el cuchillo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17	¿Llevarse una taza o un vaso a la boca?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18	¿Abrir una caja de cereales nueva?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19	<b>CAMINAR****</b>					
20	¿Su hijo/a es capaz de?:					
21	¿Caminar al aire libre en terreno llano?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22	¿Subir cinco escalones?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23	<b>Señale qué ayudas o aparatos utiliza habitualmente su hijo para realizar estas actividades</b>					
24	Bastón de puño****	<input type="checkbox"/>	Ayudas técnicas para vestirse(gancho para botones, tirador de cremallera, calzador de mango largo, etc.)*		<input type="checkbox"/>	
25	Andador****	<input type="checkbox"/>	Adaptaciones para o cubiertos o lápices***		<input type="checkbox"/>	
26	Muletas****	<input type="checkbox"/>	Silla adaptada****		<input type="checkbox"/>	
27	Silla de ruedas****	<input type="checkbox"/>	Otros (especificar: _____)		<input type="checkbox"/>	
28	<b>Señale para qué actividades necesita su hijo ayuda de otra persona A CAUSA DE SU ENFERMEDAD</b>					
29	Vestirse y asearse*	<input type="checkbox"/>	Comer***	<input type="checkbox"/>		
30	Levantarse**	<input type="checkbox"/>	Caminar****	<input type="checkbox"/>		



## ENCUESTA PARA LA EVALUACION DE LA SALUD INFANTIL

## CHILDHOOD HEALTH ASSESMENT QUESTIONNAIRE (CHAQ)

31		Sin NINGUNA dificultad	Con ALGUNA dificultad	Con MUCHA dificultad	INCAPAZ de realizar	NO PROCEDE
32	<b>HIGIENE PERSONAL ♣</b>					
33	¿Su hijo/a es capaz de?:					
34	¿Lavarse y secarse todo el cuerpo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35	¿Entrar y salir de la bañera?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36	¿Sentarse y levantarse del váter u orinal?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37	¿Cepillarse los dientes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
38	¿Peinarse o cepillarse el pelo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
39	<b>DESTREZA ♦</b>					
40	Su hijo/a es capaz de?:					
41	¿Coger y bajar de una estantería, situada justo por encima de la cabeza, un objeto pesado como un libro o una caja de juegos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
42	¿Agacharse para recoger un papel del suelo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
43	¿Ponerse un jersey por la cabeza?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
44	¿Girar la cabeza y mirar hacia atrás por encima del hombro?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
45	<b>PRENSIÓN ♠</b>					
46	¿Su hijo/a es capaz de?:					
47	¿Escribir o hacer garabatos con un lápiz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
48	¿Abrir la puerta de un coche?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
49	¿Abrir un tarro abierto previamente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
50	¿Abrir y cerrar un grifo (no monomando)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
51	¿Girar el pomo de una puerta y empujarla para abrirla?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
52	<b>ACTIVIDADES ♥</b>					
53	¿Su hijo/a es capaz de?:					
54	¿Hacer recados o compras?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
55	¿Subir y bajar de un coche, de un coche de juguete o de un autobús?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
56	¿Montar en bicicleta o en triciclo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
57	¿Hacer tareas domésticas como lavar los platos, sacar la basura, hacerse la cama o limpiar su habitación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
58	¿Correr y jugar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
59	<b>Señale qué ayudas o aparatos utiliza habitualmente su hijo para realizar estas actividades</b>					
60	Adaptación para elevar la taza del váter ♣	<input type="checkbox"/>	Barra en la bañera ♣			<input type="checkbox"/>
61	Asiento en la bañera ♣	<input type="checkbox"/>	Ayudas técnicas de mango largo para alcanzar objetos del suelo ♦			<input type="checkbox"/>
62	Abridor de botes de cristal ♣	<input type="checkbox"/>	Ayudas técnicas de mango largo para alcanzar objetos del baño ♣			<input type="checkbox"/>
63	<b>Señale par qué actividades necesita su hijo ayuda de otra persona A CAUSA DE SU ENFERMEDAD</b>					
64	Higiene personal ♣	<input type="checkbox"/>	Agarrar y abrir cosas ♣		<input type="checkbox"/>	
65	Coger cosas ♦	<input type="checkbox"/>	Recados y tareas domésticas ♥		<input type="checkbox"/>	

**ENCUESTA PARA LA EVALUACION DE LA SALUD INFANTIL*****CHILDHOOD HEALTH ASSESMENT QUESTIONNAIRE (CHAQ)***

- 66 Estamos interesados en conocer el grado de dolor que tiene su hijo a causa de la enfermedad que padece.  
En la siguiente línea horizontal **graduada de 0 (SIN DOLOR) a 100 (DOLOR MUY INTENSO)**, señale con un cruz el grado de dolor que usted piensa que ha tenido su hijo/a **A CAUSA DE SU ENFERMEDAD DURANTE LA SEMANA PASADA.**
- 67 Ningún dolor 0 \_\_\_\_\_ 100 Dolor muy intenso
- 68 Considerando todos los aspectos en que la enfermedad afecta a su hijo/a, valore cómo se desenvuelve en su vida diaria.  
Señálelo con una cruz en la siguiente línea horizontal, **graduada de 0 (SE DESENVUELVE MUY BIEN) a 100 (SE DESENVUELVE MUY MAL).**
- 69 Muy bien 0 \_\_\_\_\_ 100 Muy mal

**APÉNDICE 4: Asentimiento informado para niños  $\geq 12$  años****ENCUESTA DE VALORACIÓN HÁBITOS NUTRICIONALES EN NIÑOS**

Queremos conocer qué tipo de alimentación tienes habitualmente. Para ello, es necesario que rellenes este cuestionario. Debes señalar con un círculo la respuesta correcta.

Recuerda que:

1. No hay preguntas buenas o malas. Esto NO es un examen
2. Contesta las preguntas de la forma más honesta y sincera posible. Esto es muy importante.

1.- ¿Tomas fruta o zumo de fruta natural todos los días?	Sí	No
2.- ¿Tomas una segunda pieza de fruta todos los días?	Sí	No
3.- ¿Tomas verduras frescas o cocinadas normalmente una vez al día?	Sí	No
4.- ¿Tomas verduras frescas o cocinadas más de una vez al día?	Sí	No
5.- ¿Consumes pescado al menos 2 ó 3 veces a la semana?	Sí	No
6.- ¿Vas más de una vez a la semana a restaurantes de comida rápida (hamburgueserías...)?	Sí	No
7.- ¿Te gustan las legumbres y las tomas más de una vez a la semana?	Sí	No
8.- ¿Consumes pasta o arroz casi a diario (5 o más veces a la semana)?	Sí	No
9.- ¿Tomas cereales o trigo (pan, etc...) para desayunar?	Sí	No
10.- ¿Consumes nueces regularmente (al menos 2 -3 veces/semana)?	Sí	No
11.- ¿Usas aceite de oliva en casa?	Sí	No
12.- ¿Te saltas el desayuno?	Sí	No
13.- ¿Tomas productos lácteos para desayunar (yogur, leche, etc...)?	Sí	No
14.- ¿Tomas bollería industrial o pasteles para desayunar?	Sí	No
15.- ¿Tomas dos yogur y/o algo de queso (40 g) diariamente?	Sí	No
16.- ¿Tomas dulces y caramelos varias veces al día?	Sí	No

¿Qué tipo de grasa utiliza habitualmente? (se pueden marcar varias cruces por ítem)

	<b>Aceite de oliva</b>	<b>Aceite de girasol</b>	<b>Otros aceites</b>	<b>Mantequilla</b>	<b>Margarina</b>
<b>Para aliñar (ensaladas, etc)</b>					
<b>Para guisar</b>					
<b>Para freir</b>					
<b>Para mayonesa</b>					
<b>Para untar pan/tostadas</b>					



Ponga una cruz en el recuadro correspondiente (sólo una cruz en cada fila), según la frecuencia con la que consuma cada alimento:

		Al día					A la semana			Al mes		Nunca/ casi nunca
		5 ó más veces	4 veces	3 veces	2 veces	1 vez	4-6 veces	2-3 veces	1 vez	2-3 veces	1 vez	
<b>Pescado/marisco fresco</b>												
<b>Conservas de pescado/marisco</b>												
<b>Yogur y similares</b>												
<b>Leche (vasos)</b>	<b>Entera</b>											
	<b>Semidesnatada</b>											
	<b>Desnatada</b>											
<b>Queso</b>	<b>Fresco</b>											
	<b>Curado</b>											
	<b>Tranchetes/quesi tos</b>											
<b>Otros derivados lácteos (natillas, helados, flan, petit, etc...)</b>												

¿La leche que su hijo/a toma habitualmente está enriquecida con calcio?      Sí      No

¿La leche que su hijo/a toma habitualmente está enriquecida con vitamina D?      Sí      No

**APÉNDICE 5: Cuestionario de actividad física para menores de 12 años****Cuestionario de actividad física para menores de 12 años (PAQ-C)**

Queremos conocer cuál es tu nivel de actividad física en los últimos 7 días (última semana). Esto incluye todas aquellas actividades como deportes, gimnasia o danza que hacen sudar o sentirte cansado, o juegos que hagan que se acelere tu respiración como jugar al pilla-pilla, saltar a la comba, correr, trepar y otras.

Recuerda:

1. No hay preguntas buenas o malas. Esto NO es un examen
2. Contesta las preguntas de la forma más honesta y sincera posible. Esto es muy importante.

1. Actividad Física en tu tiempo libre: ¿Has hecho alguna de estas actividades en los últimos 7 días (última semana)? Si tu respuesta es sí: ¿cuántas veces las has hecho ? (Marca un solo círculo por actividad)

	Ninguna	1-2	3-4	5-6	Más de 7
<b>Saltar a la comba</b>					
<b>Patinar</b>					
<b>Jugar a juegos como el pilla-pilla</b>					
<b>Montar en bicicleta</b>					
<b>Caminar (como ejercicio)</b>					
<b>Correr/footing</b>					
<b>Aerobic/spinning</b>					
<b>Natación</b>					
<b>Bailar/danza</b>					
<b>Badminton</b>					
<b>Rugby</b>					
<b>Montar en monopatín</b>					
<b>Fútbol/ fútbol sala</b>					
<b>Voleibol</b>					
<b>Hockey</b>					
<b>Baloncesto</b>					
<b>Esquiar</b>					
<b>Otros deportes de raqueta</b>					
<b>Balonmano</b>					
<b>Atletismo</b>					

	Ninguna	1-2	3-4	5-6	Más de 7
<b>Musculación/pesas</b>					
<b>Artes marciales (judo, kárate, ...)</b>					
<b>Otros</b> _____ _____					

**2. En los últimos 7 días, durante las clases de educación física, ¿cuántas veces estuviste muy activo durante las clases: jugando intensamente, corriendo, saltando, haciendo lanzamientos? (Señala sólo una)**

- No hice/hago educación física ..... 0  
 Casi nunca ..... 0  
 Algunas veces.....0  
 A menudo ..... 0  
 Siempre..... 0

**3. En los últimos 7 días, ¿qué hiciste la mayor parte del tiempo en los recreos? (Señala sólo una)**

- Sentarte (hablar, leer, hacer la tarea).....0  
 Caminar o estar de pie.....0  
 Correr o jugar un poco.....0  
 Correr y jugar bastante.....0  
 Correr y jugar la mayor parte del tiempo.....0

**4. En los últimos 7 días ¿qué hiciste normalmente a la hora de la comida (antes y después de comer)? (Señala sólo una)**

- Estar sentado (hablar, leer, trabajo de clase)..... 0  
 Estar o pasear por los alrededores..... 0  
 Correr o jugar un poco ..... 0  
 Correr y jugar bastante..... 0  
 Correr y jugar intensamente todo el tiempo ..... 0

**5. En los últimos 7 días, inmediatamente después de la escuela hasta las 6, ¿cuántos días jugaste a algún juego, hiciste deporte o bailes en los que estuvieras muy activo? (Señala sólo una)**

- Ninguno ..... 0  
 1 vez en la última semana ..... 0  
 2-3 veces en la última semana. .... 0  
 4 veces en la última semana.....0  
 5 veces o más en la última semana ..... 0

**6. En los últimos 7 días, cuantas días a partir de media tarde (entre las 6 y las 10) hiciste deportes, baile o jugaste a juegos en los que estuvieras muy activo? (Señala sólo una)**

- Ninguno ..... 0  
 1 vez en la última semana ..... 0  
 2-3 veces en la última semana ..... 0  
 4 veces en la última semana..... 0  
 5 veces o más en la última semana ..... 0

**7. El último fin de semana, ¿cuántas veces hiciste deportes, baile o jugar a juegos en los que estuviste muy activo? (Señala sólo una).**

- Ninguno ..... 0  
 1 vez en la última semana ..... 0  
 2-3 veces en la última semana ..... 0  
 4 veces en la última semana..... 0  
 5 veces o más en la última semana ..... 0

**8. ¿Cuál de las siguientes frases describen mejor tu última semana? Lee las cinco antes de decidir cuál te describe mejor. (Señala sólo una)**

- Algunas veces (1 o 2 veces) hice actividades físicas en mi tiempo libre (por ejemplo, hacer deportes, correr, nadar, montar en bicicleta, hacer aeróbic)
- A menudo (3-4 veces a la semana) hice actividad física en mi tiempo libre
- Bastante a menudo (5-6 veces en la última semana) hice actividad física en mi tiempo libre
- Muy a menudo (7 o más veces en la última semana) hice actividad física en mi tiempo libre

**9. Señala con qué frecuencia hiciste actividad física para cada día de la semana (como hacer deporte, jugar, bailar o cualquier otra actividad)**

	Ninguna	Poca	Normal	Bastante	Mucha
<b>Lunes</b>					
<b>Martes</b>					
<b>Miércoles</b>					
<b>Jueves</b>					
<b>Viernes</b>					
<b>Sábado</b>					
<b>Domingo</b>					

**10. ¿Estuviste enfermo esta última semana o algo impidió que hicieras normalmente actividades físicas?**

Sí..... o  
 No ..... o

**11. ¿Habitualmente, de lunes a viernes, fuera del colegio, cuánto tiempo AL DÍA pasas...**

...viendo la tele	_____ horas
...usando el ordenador	_____ horas
... jugando a videojuegos	_____ horas
... usando el teléfono móvil	_____ horas
...escuchando música	_____ horas
...tocando algún instrumento musical	_____ horas
...leyendo	_____ horas
...escribiendo	_____ horas
...dibujando	_____ horas
...haciendo manualidades	_____ horas
...jugando a juegos de mesa	_____ horas
...descansando	_____ horas

**12. ¿Habitualmente, en el fin de semana, cuánto tiempo AL DÍA pasas...**

...viendo la tele	_____ horas
...usando el ordenador	_____ horas
... jugando a videojuegos	_____ horas
... usando el teléfono móvil	_____ horas
...escuchando música	_____ horas
...tocando algún instrumento musical	_____ horas
...leyendo	_____ horas
...escribiendo	_____ horas
...dibujando	_____ horas
...haciendo manualidades	_____ horas
...jugando a juegos de mesa	_____ horas
...descansando	_____ horas

**NOTA:** En los niños mayores de 12 años se anula la pregunta 3

**APÉNDICE 6: Valores normales de adiponectina ( $\mu\text{g/ml}$ ) en niños indicados en la ficha técnica del kit empleado en el estudio (Adiponectin-ELISA, Mediagnost).**

Female			Adiponectin ( $\mu\text{g/ml}$ ):			
Age (Years):	n:	BMI: AV $\pm$ SD	AV $\pm$ SD::	Median :	Percentile: 25.- 75.	Min. – Max.:
<b>Newborn Cord blood</b>	19		<b>29.80 <math>\pm</math> 12.49</b>	26.1	19.5-35.2	16.9-61.4
<b>&lt; 3.99</b>	9	15.73 $\pm$ 0.79	<b>14.43 <math>\pm</math> 7.76</b>	11.2	8.2-21.8	2.3-26.7
<b>4.0-7.99</b>	11	16.01 $\pm$ 1.94	<b>8.46 <math>\pm</math> 4.73</b>	9.3	2.9-12.1	1.4-15.6
<b>8.0-9.99</b>	22	17.58 $\pm$ 3.84	<b>7.92 <math>\pm</math> 3.00</b>	8.2	5.2-10.0	3.6-15.1
<b>10.0-11.99</b>	33	17.83 $\pm$ 1.86	<b>7.66 <math>\pm</math> 4.59</b>	6.6	5.0-8.8	3.1-20.9
<b>12.0-13.99</b>	11	19.85 $\pm$ 2.31	<b>8.22 <math>\pm</math> 5.64</b>	7.5	6.5-9.2	4.9-13.2
<b>14.0-15.99</b>	27	19.91 $\pm$ 1.72	<b>8.83 <math>\pm</math> 9.25</b>	8.9	5.2-11.8	2.6-17.7

Male			Adiponectin ( $\mu\text{g/ml}$ ):			
Age (Years):	n:	BMI: AV $\pm$ SD	AV $\pm$ SD:	Median :	Percentile: 25.- 75.	Min. – Max.:
<b>Newborn Cord blood</b>	10		<b>27.80 <math>\pm</math> 7.68</b>	26.7	22.2-31.0	15.6-40.6
<b>&lt; 3.99</b>	14	16.17 $\pm$ 1.81	<b>16.57 <math>\pm</math> 6.55</b>	14.3	11.6-21.2	5.8-40.3
<b>4.0-7.99</b>	12	15.69 $\pm$ 1.05	<b>11.24 <math>\pm</math> 5.43</b>	9.7	8.9-15.9	3.5-18.6
<b>8.0-9.99</b>	18	16.45 $\pm$ 1.76	<b>8.11 <math>\pm</math> 2.93</b>	7.6	6.2-9.1	5.00-15.4
<b>10.0-11.99</b>	21	18.34 $\pm$ 2.18	<b>8.43 <math>\pm</math> 3.91</b>	7.8	5.2-10.9	3.4-20.2
<b>12.0-13.99</b>	14	18.61 $\pm$ 2.11	<b>7.59 <math>\pm</math> 2.86</b>	7.1	6.0-10.3	2.4-12.2
<b>14.0-15.99</b>	32	19.86 $\pm$ 2.00	<b>7.53 <math>\pm</math> 2.52</b>	7.4	5.1-9.3	3.8-15.4

**APENDICE 7. Percentiles para los valores de leptina ( $\mu\text{g/l}$ ) en niños en función del IMC y el estadio puberal indicados en la ficha técnica del kit empleado en el estudio (Leptin-ELISA, Mediagnost)**

**Estadio Tanner I-II**

**Table 6: Girls Tanner stages 1 and 2**  
**Tabelle 6: Mädchen im Tanner-Stadium 1 und 2**

BMI ( $\text{kg/m}^2$ )	Percentile / Perzentile ( $\mu\text{g/l}$ )				
	1	5	50	95	99
11	0.22	0.30	0.66	1.45	1.99
12	0.28	0.39	0.85	1.86	2.56
13	0.36	0.50	1.09	2.38	3.29
14	0.46	0.64	1.40	3.06	4.22
15	0.60	0.82	1.79	3.93	5.42
16	0.76	1.05	2.30	5.04	6.96
17	0.98	1.35	2.95	6.47	8.93
18	1.25	1.73	3.79	8.31	11.5
19	1.61	2.22	4.87	10.7	14.7
20	2.07	2.85	6.25	13.7	18.9
21	2.65	3.66	8.03	17.6	24.3
22	3.41	4.70	10.3	22.6	31.2
23	4.37	6.03	13.2	29.0	40.0
24	5.62	7.75	17.0	37.2	51.4
25	7.21	9.95	21.8	47.8	65.9
26	9.26	12.8	28.0	61.4	84.7
27	11.9	16.4	35.9	78.8	109.0
28	15.3	21.1	46.1	101.	140.0
29	19.6	27.0	59.2	130.	
30	15.2	34.7	76.1		
31	32.3	44.6	97.7		
32	41.5	57.2	125.		
33	53.2	73.4			
34	68.4	94.3			
35	87.8	121.0			
36	113.0				
37	145.0				

**Table 7: Boys Tanner stages 1 and 2**  
**Tabelle 7: Jungen im Tanner-Stadium 1 und 2**

BMI ( $\text{kg/m}^2$ )	Percentile / Perzentile ( $\mu\text{g/l}$ )				
	1	5	50	95	99
11	0.08	0.12	0.29	0.69	0.99
12	0.01	0.16	0.38	0.91	1.30
13	0.14	0.20	0.49	1.19	1.71
14	0.19	0.26	0.65	1.56	2.24
15	0.24	0.35	0.85	2.04	2.93
16	0.32	0.46	1.11	2.68	3.84
17	0.41	0.60	1.45	3.51	5.04
18	0.55	0.79	1.90	4.60	6.60
19	0.72	1.03	2.50	6.03	8.66
20	0.94	1.35	3.27	7.90	11.3
21	1.24	1.77	4.29	10.4	14.9
22	1.62	2.33	5.62	13.6	19.5
23	2.12	3.05	7.37	17.8	25.5
24	2.78	3.99	9.66	23.3	33.5
25	3.65	5.24	12.7	30.6	43.9
26	7.78	6.87	16.9	40.1	57.5
27	6.27	9.0	21.7	52.5	75.4
28	8.22	11.8	28.5	68.9	98.8
29	10.7	15.5	37.4	90.3	129.0
30	14.1	20.3	48.9	118.0	
31	18.5	26.6	64.2		
32	24.3	34.8	84.1		
33	31.8	45.6	110.0		
34	41.7	59.8	144.0		
35	54.6	78.4			
36	71.6	102.0			
37	93.9	134.0			
38	123.0				

## Estadio Tanner III-IV

Table 8: Girls Tanner stages 3 and 4.  
Tabelle 8: Mädchen im Tanner-Stadium 3 und 4

BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Percentile / Perzentile (µg/l)				
	1	5	50	95	99
11	0.32	0.41	0.73	1.29	1.63
12	0.41	0.52	0.92	1.63	2.06
13	0.52	0.66	1.16	2.07	2.61
14	0.65	0.83	1.47	2.61	3.31
15	0.83	1.05	1.87	3.31	4.19
16	1.05	1.33	2.36	4.19	5.30
17	1.33	1.68	2.99	5.30	6.71
18	1.68	2.13	3.78	6.71	8.49
19	2.13	2.69	4.79	8.5	10.8
20	2.69	3.41	6.06	10.7	13.6
21	3.41	4.31	7.67	13.61	17.2
22	4.32	5.46	9.71	17.2	21.8
23	5.46	6.91	12.3	21.8	27.6
24	6.91	8.75	15.6	27.6	34.9
25	8.75	11.1	19.7	34.9	44.2
26	11.1	14.0	24.9	44.2	56.0
27	14.0	17.7	31.6	56.0	70.9
28	17.8	22.5	39.9	70.9	89.7
29	22.5	28.4	50.5	89.7	114.0
30	28.4	36.0	63.9	114.0	144.0
31	36.0	45.6	80.9	144.0	
32	45.6	57.7	80.2	144.0	
33	57.7	73.0	102.0		
34	73.0	92.4	130.0		
35	92.4	117.0			
36	117.0	148.0			
37	148.0				

Table 9: Boys Tanner stage 3 & 4  
Tabelle 9 : Jungen im Tanner-Stadium 3 und 4

BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Percentile / Perzentile (µg/l)				
	1	5	50	95	99
11	0.03	0.05	0.18	0.58	0.94
12	0.04	0.07	0.22	0.71	1.16
13	0.49	0.08	0.27	0.88	1.43
14	0.06	0.10	0.33	1.08	1.75
15	0.07	0.12	0.40	1.32	2.16
16	0.09	0.15	0.49	1.63	2.65
17	0.11	0.18	0.61	2.00	3.26
18	0.14	0.23	0.75	2.46	4.01
19	0.17	0.28	0.92	3.03	4.93
20	0.21	0.34	1.13	3.72	6.06
21	0.26	0.42	1.39	4.58	7.46
22	0.32	0.52	1.71	5.63	9.17
23	0.39	0.64	2.10	6.92	11.3
24	0.48	0.78	2.58	8.51	13.9
25	0.59	0.96	3.18	10.5	17.0
26	0.73	1.19	3.91	12.9	21.0
27	0.89	1.46	4.80	15.8	25.8
28	1.10	1.79	5.90	19.4	31.7
29	1.35	2.20	7.26	23.9	39.0
30	1.66	2.71	8.93	29.4	48.0
31	2.05	3.33	11.0	36.2	58.9
32	2.51	4.09	13.5	44.5	72.4
33	3.09	5.04	16.6	54.7	89.1
34	3.80	6.20	20.4	67.2	109.0
35	4.68	7.62	25.1	82.6	134.0
36	5.75	9.37	30.9	101.0	
37	7.07	11.5	37.9	124.0	
38	8.7	14.2	46.7		
39	10.7	17.4	57.4		
40	13.1	21.4	70.5		



**APÉNDICE 8: Percentiles de índices HOMA y QUICKI para niños españoles según sexo y estadio puberal. Extraído de: García Cuartero B. An Pediatr (Barc) 2007; 66 (5): 481-90**

Variable	Estadio puberal	Niños		Niñas		Total	
		P <sub>50</sub>	P <sub>90</sub>	P <sub>50</sub>	P <sub>90</sub>	P <sub>50</sub>	P <sub>90</sub>
Insulina (μUI/ml)	Global	5,95	1,02	8,76	17,26	7,40	15,05
	Tanner I	3,13	7,79	3,00	9,32	3,10	8,16
	1-12 meses	2,32	5,88	1,70	4,05	2,01	4,98
	13-36 meses	2,28	5,42	1,31	4,99	1,72	5,25
	37-96 meses	3,20	8,80	4,30	10,92	4,11	10,63
	97-160 meses	6,71	9,82	7,05	14,16	7,05	11,04
	Tanner II	7,52	11,07	9,68	17,39	9,06	15,24
	Tanner III	9,63	14,47	10,22	18,41	10,00	16,12
	Tanner IV	11,18	17,32	11,44	20,49	11,37	20,22
	Péptido C (ng/ml)	Global	1,56	2,47	1,89	2,90	1,75
Tanner I		1,08	1,85	1,10	2,11	1,09	1,86
1-12 meses		1,23	2,39	0,98	2,20	1,19	2,19
13-36 meses		0,96	1,66	0,84	1,56	0,90	1,62
37-96 meses		1,01	1,89	1,21	2,17	1,17	2,05
97-160 meses		1,50	1,93	1,53	2,36	1,52	2,20
Tanner II		1,77	2,73	2,00	2,81	1,83	2,68
Tanner III		2,00	2,68	2,22	3,34	2,10	2,96
Tanner IV		2,07	3,47	2,35	3,59	2,29	3,48
Glucosa (mg/dl)		Global	87	97	87	96	87
	Tanner I	82	92	81	90	81	90
	1-12 meses	82	94	81	90	82	91
	13-36 meses	79	87	79	91	79	88
	37-96 meses	81	94	79	88	80	90
	97-160 meses	87	96	86	95	86	96
	Tanner II	91	100	90	96	90	99
	Tanner III	93	99	90	97	91	97
	Tanner IV	90	98	90	102	90	100
	HOMA	Global	1,25	2,89	1,92	3,79	1,62
Tanner I		0,62	1,67	0,60	1,94	0,62	1,83
1-12 meses		0,49	1,43	0,31	0,77	0,45	1,11
13-36 meses		0,47	1,10	0,26	1,05	0,32	1,05
37-96 meses		0,63	2,01	0,92	2,37	0,82	2,28
97-160 meses		1,45	1,98	1,62	3,13	1,56	2,37
Tanner II		1,71	2,66	2,16	3,72	1,99	3,23
Tanner III		2,21	3,41	2,29	5,05	2,26	4,27
Tanner IV		2,45	3,69	2,70	5,08	2,61	4,87
QUICKI		Global	0,65	1,18	0,60	0,99	0,62
	Tanner I	0,82	1,60	0,78	1,45	0,81	1,58
	1-12 meses	0,88	1,81	0,88	1,45	0,88	1,75
	13-36 meses	0,90	1,66	1,21	1,94	0,97	1,71
	37-96 meses	0,83	1,60	0,75	1,08	0,76	1,42
	97-160 meses	0,66	1,05	0,63	0,74	0,64	0,83
	Tanner II	0,62	0,75	0,59	0,69	0,60	0,70
	Tanner III	0,59	0,70	0,58	0,65	0,58	0,68
	Tanner IV	0,57	0,67	0,56	0,69	0,56	0,67
	IMC	Global	17,7	22,0	18,2	22,6	17,9
Tanner I		16,6	18,9	17,0	20,6	16,8	19,5
1-12 meses		16,8	19,6	17,4	19,1	17,2	19,5
13-36 meses		16,8	18,8	16,7	18,9	16,8	18,8
37-96 meses		15,1	17,3	16,5	20,6	16,2	20,1
97-160 meses		17,4	19,9	18,3	22,9	18,0	21,8
Tanner II		18,1	22,9	17,6	21,6	17,8	22,7
Tanner III		18,5	22,4	19,1	22,4	18,7	22,4
Tanner IV		20,5	23,6	20,6	23,4	20,6	23,4

## APÉNDICE 9: Percentiles de presión arterial en función de la edad y el percentil de talla. Extraídas de: (106)

### VARONES

TABLE 3. BP Levels for Boys by Age and Height Percentile

Age, y	BP Percentile	SBP, mm Hg								DBP, mm Hg							
		Percentile of Height								Percentile of Height							
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	99th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	99th
1	50th	80	81	83	85	87	88	89	34	35	36	37	38	39	39	39	
	90th	94	95	97	99	100	102	103	49	50	51	52	53	53	54	54	
	95th	98	99	101	103	104	106	106	54	54	55	56	57	58	58	58	
	99th	105	106	108	110	112	113	114	61	62	63	64	65	66	66	66	
2	50th	84	85	87	88	90	92	92	39	40	41	42	43	44	44	44	
	90th	97	99	100	102	104	105	106	54	55	56	57	58	58	59	59	
	95th	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63	63	
	99th	109	110	111	113	115	117	117	66	67	68	69	70	71	71	71	
3	50th	86	87	89	91	93	94	95	44	44	45	46	47	48	48	48	
	90th	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63	63	
	95th	104	105	107	109	110	112	113	63	63	64	65	66	67	67	67	
	99th	111	112	114	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75	75	75	
4	50th	88	89	91	93	95	96	97	47	48	49	50	51	51	52	52	
	90th	102	103	105	107	109	110	111	62	63	64	65	66	66	67	67	
	95th	106	107	109	111	112	114	115	66	67	68	69	70	71	71	71	
	99th	113	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	78	79	79	
5	50th	90	91	93	95	96	98	98	50	51	52	53	54	55	55	55	
	90th	104	105	106	108	110	111	112	65	66	67	68	69	69	70	70	
	95th	108	109	110	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74	74	74	
	99th	115	116	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	81	82	82	
6	50th	91	92	94	96	98	99	100	53	53	54	55	56	57	57	57	
	90th	105	106	108	110	111	113	113	68	68	69	70	71	72	72	72	
	95th	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76	76	
	99th	116	117	119	121	123	124	125	80	80	81	82	83	84	84	84	
7	50th	92	94	95	97	99	100	101	55	55	56	57	58	59	59	59	
	90th	106	107	109	111	113	114	115	70	70	71	72	73	74	74	74	
	95th	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78	78	78	
	99th	117	118	120	122	124	125	126	82	82	83	84	85	86	86	86	
8	50th	94	95	97	99	100	102	102	56	57	58	59	60	60	61	61	
	90th	107	109	110	112	114	115	116	71	72	72	73	74	75	76	76	
	95th	111	112	114	116	118	119	120	75	76	77	78	79	79	80	80	
	99th	119	120	122	123	125	127	127	83	84	85	86	87	87	88	88	
9	50th	95	96	98	100	102	103	104	57	58	59	60	61	61	62	62	
	90th	109	110	112	114	115	117	118	72	73	74	75	76	76	77	77	
	95th	113	114	116	118	119	121	121	76	77	78	79	80	81	81	81	
	99th	120	121	123	125	127	128	129	84	85	86	87	88	88	89	89	
10	50th	97	98	100	102	103	105	106	58	59	60	61	61	62	63	63	
	90th	111	112	114	115	117	119	119	73	73	74	75	76	77	78	78	
	95th	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	81	82	82	
	99th	122	123	125	127	128	130	130	85	86	86	88	88	89	89	90	
11	50th	99	100	102	104	105	107	107	59	59	60	61	62	63	63	63	
	90th	113	114	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78	78	
	95th	117	118	119	121	123	124	125	78	78	79	80	81	82	82	82	
	99th	124	125	127	129	130	132	132	86	86	87	88	89	90	90	90	
12	50th	101	102	104	106	108	109	110	59	60	61	62	63	63	64	64	
	90th	115	116	118	120	121	123	123	74	75	75	76	77	78	79	79	
	95th	119	120	122	123	125	127	127	78	79	80	81	82	82	83	83	
	99th	126	127	129	131	133	134	135	86	87	88	89	90	90	91	91	
13	50th	104	105	106	108	110	111	112	60	60	61	62	63	64	64	64	
	90th	117	118	120	122	124	125	126	75	75	76	77	78	79	79	79	
	95th	121	122	124	126	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83	83	
	99th	128	130	131	133	135	136	137	87	87	88	89	90	91	91	91	
14	50th	106	107	109	111	113	114	115	60	61	62	63	64	65	65	65	
	90th	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80	80	
	95th	124	125	127	128	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84	84	
	99th	131	132	134	136	138	139	140	87	88	89	90	91	92	92	92	
15	50th	109	110	112	113	115	117	117	61	62	63	64	65	66	66	66	
	90th	122	124	125	127	129	130	131	76	77	78	79	80	80	81	81	
	95th	126	127	129	131	133	134	135	81	81	82	83	84	85	85	85	
	99th	134	135	136	138	140	142	142	88	89	90	91	92	93	93	93	
16	50th	111	112	114	116	118	119	120	63	63	64	65	66	67	67	67	
	90th	125	126	128	130	131	133	134	78	78	79	80	81	82	82	82	
	95th	129	130	132	134	135	137	137	82	83	83	84	85	86	86	86	
	99th	136	137	139	141	143	144	145	90	90	91	92	93	94	94	94	
17	50th	114	115	116	118	120	121	122	65	66	66	67	68	69	70	70	
	90th	127	128	130	132	134	135	136	80	80	81	82	83	84	84	84	
	95th	131	132	134	136	138	139	140	84	85	86	87	87	88	89	89	
	99th	139	140	141	143	145	146	147	92	93	93	94	95	96	96	97	



## MUJERES

TABLE 4. BP Levels for Girls by Age and Height Percentile

Age, y	BP Percentile	SBP, mm Hg						DBP, mm Hg							
		Percentile of Height						Percentile of Height							
		5th	10th	25th	50th	75th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	
1	50th	83	84	85	86	88	89	90	38	39	39	40	41	41	42
	90th	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55	56
	95th	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59	60
	99th	108	108	109	111	112	113	114	64	64	65	65	66	67	67
2	50th	85	85	87	88	89	91	91	43	44	44	45	46	46	47
	90th	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61
	95th	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65
	99th	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72
3	50th	86	87	88	89	91	92	93	47	48	48	49	50	50	51
	90th	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	65
	95th	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69
	99th	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76	76
4	50th	88	88	90	91	92	94	94	50	50	51	52	52	53	54
	90th	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68
	95th	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72
	99th	112	113	114	115	117	118	119	76	76	77	77	78	79	79
5	50th	89	90	91	93	94	95	96	52	53	53	54	55	55	56
	90th	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70
	95th	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74
	99th	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81
6	50th	91	92	93	94	96	97	98	54	54	55	56	56	57	58
	90th	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
	95th	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
	99th	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83
7	50th	93	93	95	96	97	99	99	55	56	56	57	58	58	59
	90th	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
	95th	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77
	99th	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84
8	50th	95	95	96	98	99	100	101	57	57	57	58	59	60	60
	90th	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74
	95th	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78
	99th	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85	86
9	50th	96	97	98	100	101	102	103	58	58	58	59	60	61	61
	90th	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75
	95th	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79
	99th	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87
10	50th	98	99	100	102	103	104	105	59	59	59	60	61	62	62
	90th	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	95th	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
	99th	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88
11	50th	100	101	102	103	105	106	107	60	60	60	61	62	63	63
	90th	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77
	95th	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81
	99th	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89
12	50th	102	103	104	105	107	108	109	61	61	61	62	63	64	64
	90th	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78
	95th	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82
	99th	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89	90
13	50th	104	105	106	107	109	110	110	62	62	62	63	64	65	65
	90th	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79
	95th	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83
	99th	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	88	89	90	91
14	50th	106	106	107	109	110	111	112	63	63	63	64	65	66	66
	90th	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80
	95th	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84
	99th	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	92
15	50th	107	108	109	110	111	113	113	64	64	64	65	66	67	67
	90th	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81
	95th	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85
	99th	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	92	93
16	50th	108	108	110	111	112	114	114	64	64	65	66	66	67	68
	90th	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81	82
	95th	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	85	85	86
	99th	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	92	93	93
17	50th	108	109	110	111	113	114	115	64	65	65	66	67	67	68
	90th	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	81	81	82
	95th	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	86
	99th	133	133	134	136	137	138	139	90	90	91	91	92	93	93

**APÉNDICE 10: Puntos de corte internacionales para IMC de la IOTF según sexo y edad de 2-18 años (326)**

Edad	Sobrepeso		Obesidad	
	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres
2	18,41	18,02	20,09	19,81
2,5	18,13	17,76	19,80	19,55
3	17,89	17,56	19,57	19,36
3,5	17,69	17,40	19,39	19,23
4	17,55	17,28	19,29	19,15
4,5	17,47	17,19	19,26	19,12
5	17,42	17,15	19,30	19,17
5,5	17,45	17,20	19,47	19,34
6	17,55	17,34	19,78	19,65
6,5	17,71	17,53	20,23	20,08
7	17,92	17,75	20,63	20,51
7,5	18,16	18,03	21,09	21,01
8	18,44	18,35	21,60	21,57
8,5	18,76	18,69	22,17	22,18
9	19,10	19,07	22,77	22,81
9,5	19,46	19,45	23,39	23,46
10	19,84	19,86	24,00	24,11
10,5	20,20	20,29	24,57	24,77
11	20,55	20,74	25,10	25,42
11,5	20,89	21,20	25,58	26,05
12	21,22	21,68	26,02	26,67
12,5	21,56	22,14	26,43	27,24
13	21,91	22,58	26,84	27,76
13,5	22,27	22,98	27,25	28,20
14	22,62	23,34	27,63	28,57
14,5	22,96	23,66	27,98	28,87
15	23,29	23,94	28,30	29,11
15,5	23,60	24,27	28,60	29,29
16	23,90	24,37	28,88	29,43
16,5	24,19	24,54	29,14	29,56
17	24,46	24,70	29,41	29,69
17,5	24,73	24,85	29,70	29,84
18	25	25	30	30

**APÉNDICE 11: Valores del percentil 90 del perímetro abdominal (cm) por edad y sexo en niños españoles (estudio enKid) (76)**

Edad en años	Varones	Mujeres
2	55	55
3	57	57
4	59	59
5	63	62
6	64	64
7	67	67
8	71	69
9	74	70
10	77	72
11	80	75
12	83	76
13	86	77
14	88	78
15	89	79
16	90	80
17	91	80
18	91	80

**APÉNDICE 12: Puntos de corte (percentil 90 y 95), según edad y sexo, de las características incluidas en la definición de síndrome metabólico propuesta por IDEFICS 2014. Extraído de: Ahrens W et al. Int J Obes 2014; 38 Suppl 2: S4-14 (75)**

**Appendix B. Age- and sex-specific cut-offs for the two proposed definitions of metabolic syndrome with the 90th percentile (P90) corresponding to the monitoring level and the 95th percentile (P95) corresponding to the action level**

B1	Excess adiposity		Blood pressure <sup>a</sup>				Blood lipids				Blood glucose/insulin			
	WC P90	WC P95	SBP P90	SBP P95	DBP P90	DBP P95	TRG P90	TRG P95	HDL P10	HDL P05	HOMA P90	HOMA P95	GLU P90	GLU P95
	<b>Boys</b>													
3-3.9	52.7	53.8	105.4	108.8	69.0	71.6	84.6	107.0	31.3	26.8	1.03	1.35	92.2	95.9
4-4.9	54.5	55.6	107.5	111.0	69.7	72.4	84.6	107.0	33.3	28.7	1.26	1.62	93.6	97.3
5-5.9	56.2	57.5	109.6	113.1	70.4	73.1	84.6	107.0	35.3	30.6	1.42	1.80	94.9	98.7
6-6.9	58.0	59.5	111.3	115.0	71.0	73.7	84.6	107.0	37.2	32.3	1.55	1.94	96.3	100.0
7-7.9	59.8	61.5	113.1	116.8	71.5	74.3	84.6	107.0	38.5	33.6	1.66	2.06	97.7	101.4
8-8.9	61.7	63.6	114.9	118.6	72.1	74.9	84.6	107.0	39.2	34.3	1.85	2.26	99.1	102.8
9-9.9	63.7	65.8	116.3	120.1	72.6	75.4	84.6	107.0	39.7	34.9	2.14	2.58	100.4	104.1
10-10.9	65.7	68.3	117.8	121.6	73.2	76.0	84.6	107.0	40.4	35.6	2.43	2.90	101.8	105.5
<b>Girls</b>														
3-3.9	52.5	53.8	106.0	109.8	70.2	72.8	93.1	115.9	29.3	24.9	1.21	1.55	89.8	93.3
4-4.9	54.3	55.6	107.9	111.6	70.7	73.4	93.1	115.9	31.5	27.0	1.34	1.70	91.1	94.6
5-5.9	55.8	57.3	109.7	113.4	71.3	74.0	93.1	115.9	33.5	28.8	1.47	1.84	92.4	95.9
6-6.9	57.4	58.9	111.2	114.8	71.8	74.4	93.1	115.9	35.5	30.7	1.55	1.91	93.7	97.2
7-7.9	59.2	60.9	112.7	116.3	72.2	74.9	93.1	115.9	37.0	32.1	1.69	2.06	95.0	98.5
8-8.9	61.3	63.2	114.2	117.7	72.7	75.4	93.1	115.9	37.9	33.0	1.96	2.36	96.3	99.8
9-9.9	63.8	65.9	115.7	119.2	73.1	75.9	93.1	115.9	38.2	33.4	2.35	2.79	97.6	101.1
10-10.9	66.6	68.9	117.3	120.7	73.6	76.3	93.1	115.9	38.3	33.6	2.78	3.27	98.9	102.4
<b>B2</b>														
<b>Boys</b>														
3-3.9	52.7	53.8	14.1	14.5	9.2	9.5	0.96	1.21	0.81	0.69	1.03	1.35	5.1	5.3
4-4.9	54.5	55.6	14.3	14.8	9.3	9.7	0.96	1.21	0.86	0.74	1.26	1.62	5.2	5.4
5-5.9	56.2	57.5	14.6	15.1	9.4	9.7	0.96	1.21	0.91	0.79	1.42	1.80	5.3	5.5
6-6.9	58.0	59.5	14.8	15.3	9.5	9.8	0.96	1.21	0.96	0.84	1.55	1.94	5.3	5.6
7-7.9	59.8	61.5	15.1	15.6	9.5	9.9	0.96	1.21	1.00	0.87	1.66	2.06	5.4	5.6
8-8.9	61.7	63.6	15.3	15.8	9.6	10.0	0.96	1.21	1.01	0.89	1.85	2.26	5.5	5.7
9-9.9	63.7	65.8	15.5	16.0	9.7	10.1	0.96	1.21	1.03	0.90	2.14	2.58	5.6	5.8
10-10.9	65.7	68.3	15.7	16.2	9.8	10.1	0.96	1.21	1.04	0.92	2.43	2.90	5.6	5.9
<b>Girls</b>														
3-3.9	52.5	53.8	14.1	14.6	9.4	9.7	1.05	1.31	0.76	0.64	1.21	1.55	5.0	5.2
4-4.9	54.3	55.6	14.4	14.9	9.4	9.8	1.05	1.31	0.81	0.70	1.34	1.70	5.1	5.3
5-5.9	55.8	57.3	14.6	15.1	9.5	9.9	1.05	1.31	0.87	0.74	1.47	1.84	5.1	5.3
6-6.9	57.4	58.9	14.8	15.3	9.6	9.9	1.05	1.31	0.92	0.79	1.55	1.91	5.2	5.4
7-7.9	59.2	60.9	15.0	15.5	9.6	10.0	1.05	1.31	0.96	0.83	1.69	2.06	5.3	5.5
8-8.9	61.3	63.2	15.2	15.7	9.7	10.1	1.05	1.31	0.98	0.85	1.96	2.36	5.0	5.2
9-9.9	63.8	65.9	15.4	15.9	9.7	10.1	1.05	1.31	0.99	0.86	2.35	2.79	5.1	5.3
10-10.9	66.6	68.9	15.6	16.1	9.8	10.2	1.05	1.31	0.99	0.87	2.78	3.27	5.1	5.3

Upper table B1: Blood pressure in mm Hg; TRG, HDL, GLU in  $\text{mg dl}^{-1}$ . Lower table B2: Blood pressure in kPa; TRG, HDL, GLU in  $\text{mmol l}^{-1}$ . **The tables can only be used for an approximation because blood pressure cut-offs are not only depending on age but also on height.** <sup>a</sup>Blood pressure percentiles are given for median height; WC: waist circumference (cm); SBP: systolic blood pressure (mm Hg); DBP: diastolic blood pressure (mm Hg); TRG: triglycerides ( $\text{mg dl}^{-1}$ ); HDL: HDL cholesterol ( $\text{mg dl}^{-1}$ ); HOMA: homeostasis model assessment of insulin resistance; GLU: fasting glucose ( $\text{mg dl}^{-1}$ ).



## APÉNDICE 13: Aceptación del CEIC



Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOLICIALES

*Comité de Ética de la Investigación Provincial de Málaga*

Dra. Dña. Gloria Luque Fernández  
Secretaria del CEI Provincial de Málaga

CERTIFICA

Que el CEI Provincial de Málaga en su reunión del día: 24/04/2014 ha evaluado la propuesta de Dra. Esmeralda Núñez Cuadros, referido al Proyecto de Investigación: "Riesgo cardiovascular en niños con artritis idiopática juvenil: factores de riesgo y mecanismos moleculares implicados."

Este Comité lo considera ética y metodológicamente correcto.

Los datos de los pacientes deberán estar debidamente disociados.

La composición del CEI en esta sesión es la siguiente:

- Dra. Encarnación Blanco Reina (Farmacología Clínica)
- Dr. Antonio E. Guzmán Guzmán (UGC Farmacia Hospitalaria)
- Dr. Domingo Hernández Marrero (UGC Nefrología)
- D. José Vallejo Triano (Biblioteca)
- Dr. José Leiva Fernández (Médico Familia)
- Dr. Antonio López Téllez (Médico de Familia)
- Dra. Gloria Luque Fernández (Investigación)
- Dra. Cristobalina Mayorga Mayorga (Laboratorio)
- Dr. Francisco J. Mérida de la Torre (Laboratorio)
- Dra. Blanca O'Donnell Cortés (UGC Med. Preventiva)
- Dra. Leonor Ruiz Sicilia (UGC Salud Mental)
- Dña. Virginia Salinas Pérez (UGC Neurociencias-Enfermera)
- Dra. M<sup>a</sup> Victoria de la Torre Prados (UGC UMI)
- Dra. M<sup>a</sup> José Torres Jaén (UGC Alergia)
- Dr. José M. Trigo Pérez (UGC Oncología)
- D. Ramón Porras Sánchez (RRHH-Abogado)
- Dr. Faustino R. Monis Delgado (Médico de Familia)
- Dr. Manuel Herrera Gutiérrez (UGC UMI)

No existiendo ningún tipo de conflicto ético, es por lo que el CEI acepta que dicho Proyecto de Investigación sea realizado.

Lo que firmo en Málaga, a 25 de Abril de 2014



Fdo.: Dra. Gloria Luque Fernández  
Secretaria del CEI

## APÉNDICE 14: Acuerdo con Biobanco para almacenamiento de muestras



Biobanco  
Sistema Sanitario Público de Andalucía

BIOBANCO PARA INVESTIGACION  
HOSPITAL REGIONAL  
UNIVERSITARIO DE MÁLAGA

Málaga, 28 de Marzo de 2014

El investigador Esmeralda Nuñez ha solicitado al Biobanco para Investigación del Hospital Regional Universitario Carlos Haya (Biobanco del Sistema Sanitario Público de Andalucía, BBSSPA) la gestión y/o provisión de muestras e información asociada (Biorrecursos), para la realización del proyecto de investigación: Riesgo Cardiovascular en niños con artritis idiopática juvenil: factores de riesgo y mecanismos moleculares implicados.

El servicio desde el Biobanco se prestará sólo en el caso de que el proyecto sea autorizado en la convocatoria en la que concurra, y/o cuente con los dictámenes favorables de un Comité científico y un Comité de Ética.

La provisión de Biorrecursos se hará siguiendo los procedimientos del BBSSPA recogidos en su Régimen de Funcionamiento, elaborado basándose principalmente en la Ley 14/2007 de investigación biomédica, y su desarrollo en el Real Decreto 1716/2011 de biobancos y tratamiento de muestras biológicas, ley 41/2002 de autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, y ley 15/1999 de protección de datos personales, entre otra normativa aplicable, y además se han tenido en cuenta normas internacionales.

1. Los procedimientos para la recogida y preservación de muestras pasan por existencia de Consentimiento Informado específico de Biobanco del SSPA, redactado y aprobado por el CCEIBA (Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biosanitaria de Andalucía). El consentimiento informado propio del BBSSPA, está a disposición de todos los clínicos en contacto con los donantes y comprometidos con el Biobanco.
2. La recogida de muestras para el Biobanco se realiza dentro del proceso asistencial al que se está sometiendo el paciente, no comprometiendo bajo ningún concepto, la calidad asistencial del paciente/donante (diagnóstico, tratamiento...). Son muestras candidatas a ser donadas al Biobanco, todas las muestras que sean un excedente de diagnóstico, y que en algún momento puedan ser usadas para investigación. Es el clínico responsable del diagnóstico (anatomopatólogo, genetista, hematólogo...) el que determinará qué muestra se considera excedente. En caso de que las muestras se tomen específicamente para Biobanco (ej venopunción), deberá quedar reflejado en el Consentimiento





Biobanco  
Sistema Sanitario Público de Andalucía

BIOBANCO PARA INVESTIGACION  
HOSPITAL REGIONAL  
UNIVERSITARIO DE MÁLAGA

informado, y cumplir en todo caso con las medidas contempladas la Ley 14/2007, y los procedimientos del BBSSPA.

3. Los biorrecursos son donados al Biobanco con vocación de cesión a terceros. El BBSSPA pondrá a disposición del donante toda la información relativa al uso del sus biorrecursos (proyectos, resultados, ...).
4. El donante podrá ejercer en cualquier momento sus derechos A.R.C.O., así como la revocación total o parcial del consentimiento y la destrucción o anonimización de las muestras.
5. El fichero del BBSSPA está inscrito en la Agencia Española de Protección de Datos, como se exige para el cumplimiento de la Ley 41/1999 (ORDEN de 28 de diciembre de 2009, BOJA, nº18, 28 enero 2010). Las bases de datos y software de gestión del BBSSPA están dentro de los servidores informáticos del SSPA (contando por tanto con las medidas de protección oportunas). Las unidades y centros asociados para la recogida de muestras y datos, pertenecen igualmente a la CSJA y SSPA.
6. Las muestras y datos asociados, solo se cederán por regla general de manera anónima o disociada. No obstante, en aquellos casos en los que la naturaleza del proyecto de investigación requiera disponer de datos clínicos adicionales acerca de los sujetos fuente, el Biobanco coordinará la obtención de esta información con el centro donde se obtuvo la muestra. En todo caso se aplicarán medidas para garantizar la confidencialidad de los datos de carácter personal (RD 1716/2011).
7. El Biobanco es una entidad sin ánimo de lucro. No obstante, podrá repercutir con la cesión de cada muestra los costes de obtención, cesión, mantenimiento, manipulación, procesamiento, envío y otros gastos de similar naturaleza, de acuerdo con lo establecido en la Ley 14/2007.
8. El Biobanco cuenta plan de gestión de la calidad y plan de bioseguridad, que incluye, entre otras previsiones, las condiciones de transporte del material biológico, así como el procedimiento para garantizar la trazabilidad de las muestras y de los datos. Cuenta con las instalaciones y medios indispensables para garantizar la conservación de las muestras en condiciones de calidad adecuada, incluyendo las medidas necesarias para preservar su integridad ante posibles fallos técnicos.
9. Antes de la cesión de los biorrecursos, el investigador deberá firmar un Acuerdo de Transferencia (MTA) donde se compromete entre otras cosas a:



Biobanco  
Sistema Sanitario Público de Andalucía

BIOBANCO PARA INVESTIGACION  
HOSPITAL REGIONAL  
UNIVERSITARIO DE MÁLAGA

- a. Usar los biorrecursos solo para el fin solicitado, en los términos reflejados en el documento, con la obligación de devolver el material excedente en caso de que lo hubiese, y el cumplimiento los procedimientos y normativa que sea de aplicación.
- b. Referenciar que las muestras han sido cedidas por el Biobanco para Investigación del Hospital Universitario San Cecilio (Biobanco del Sistema Sanitario Público de Andalucía, BBSSPA), así como comunicar al Biobanco un resumen de los resultados y publicaciones derivadas del uso de los biorrecursos.

Fdo: Cristobalina Mayorga

Responsable  
Responsable  
Nodo Hospital Regional Universitario de Málaga

Fdo.: Blanca

Bióbanco Sistema Sanitario  
Público de Andalucía