



Proteína C-reactiva ultrasensible, estado nutricional y perfil bioquímico en escolares mexicanos

María Elena Haro-Acosta,^{a,b} Josefina Ruíz Esparza-Cisneros,^b Jesús Hernán Delgado-Valdez,^{c,b} Rafael Iván Ayala-Figueroa^b

Ultra-sensitive C-reactive protein associated to nutritional status and biochemical profile in Mexican schoolchildren

Background: C-reactive protein (CRP) is a nonspecific marker of inflammation with low serum levels, which are not usually detectable. In order to assess cardiovascular risk in adults apparently healthy, ultrasensitive methods are used, and the CRP measured through these techniques is known as ultrasensitive C-reactive protein (US-CRP). Some researchers report an association of US-CRP with some anthropometric parameters in children with no apparent disease. The aim was to associate US-CRP with nutritional status and biochemical profiles in Mexican schoolchildren.

Methods: In this cross-sectional study 300 healthy children (aged 10 to 12 years) were evaluated. Weight, height, body mass index (BMI), waist circumference, body fat percentage, glucose, lipid profiles and US-CRP were measured. Exclusion criteria was: US-CRP > 10mg/L. We used multivariate regression models.

Results: 53.7 % were girls and 46.3 % were boys. The US-CRP median was of 0.3 mg/L (range: 0.3 mg/L-6.8 mg/L), and it was positively and significantly correlated with BMI ($\beta = 0.226$, $p = 0.032$) and LDL-C ($\beta = -0.267$, $p = 0.007$) and negatively associated with cholesterol ($\beta = -0.267$, $p = 0.007$).

Conclusion: There is an association between US-CRP and cardiovascular risk indicators, such as obesity and some lipid disorder in childhood; therefore, US-CRP may be used for close examination in Mexican children.

Keywords Palabras clave

C-reactive protein	Proteína C-reactiva
Child	Niños
Mexico	México
Body mass index	Índice de masa corporal
Nutritional status	Estado nutricional

La proteína C-reactiva (PCR) es un marcador inespecífico de inflamación que se encuentra en niveles séricos bajos o no detectables normalmente, pero que en procesos inflamatorios o infecciosos se incrementa.¹⁻²

Para evaluar el riesgo cardiovascular en adultos aparentemente sanos (sin procesos infecciosos agudos o enfermedades crónicas), se requiere de métodos denominados “ultrasensibles”, ya que pueden detectar concentraciones entre 0.15 y 20 mg/L. La proteína C-reactiva medida con estas técnicas se conoce como proteína C-reactiva ultrasensible (PCR-us). En este sentido, actualmente se manejan los siguientes valores de referencia: bajo riesgo (valores inferiores a 1 mg/L), riesgo medio (entre 1 y 3 mg/L) y alto riesgo (valores superiores a 3 mg/L).³⁻⁴ En niños el valor de referencia para los niveles séricos de PCR-us es inferior a 1 mg/L.⁵

Por otra parte, la obesidad se considera un estado proinflamatorio, ya que se ha descrito que el exceso de grasa visceral incrementa la producción de citosinas como la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) que, a su vez, estimulan la producción de la PCR por el hígado.⁶ Esta proteína induce disfunción en el endotelio vascular.⁷⁻⁸ Otros estudios asociaron la PCR-us con el grado de adiposidad al correlacionarse positivamente con el índice de masa corporal (IMC), la cintura o la grasa corporal.⁹⁻¹²

También se ha relacionado un incremento en los niveles séricos de PCR-us con un aumento en la concentración sanguínea de colesterol total y colesterol de baja densidad, así como una disminución de colesterol de alta densidad en niños con obesidad comparados con los niños no obesos.¹³

Otros investigadores señalan la importancia de la PCR-us como indicador para el diagnóstico preventivo de enfermedades cardiovasculares en etapas tempranas de la niñez.¹⁴⁻¹⁵

Por lo señalado previamente, algunos investigadores reportan una asociación de la PCR-us con algún parámetro antropométrico o bioquímico en niños sin enfermedad aparente.^{5,9} El presente estudio es el primero en su tipo que se desarrolla en una población de escolares mexicanos aparentemente sanos.

^aDepartamento de Planeación y Enlace Institucional, Delegación Baja California, Instituto Mexicano del Seguro Social

^bFacultad de Medicina, Universidad Autónoma de Baja California

^cHospital General de Especialidades 30, Instituto Mexicano del Seguro Social

Mexicali, Baja California, México

Comunicación con: Josefina Ruíz Esparza-Cisneros

Teléfonos: (686) 557 1888, 557 1622, extensión 117

Correo electrónico: josefinaruizsparza@uabc.edu.mx

Recibido: 31/10/2013

Aceptado: 20/01/2014

Introducción: la proteína C-reactiva (PCR) es un marcador no específico de inflamación con séricos bajos, los cuales normalmente no son detectables. A fin de evaluar el riesgo cardiovascular en adultos que en apariencia son sanos, se emplean métodos ultrasensibles y la PCR medida con estas técnicas se conoce como proteína C-reactiva ultrasensible (PCR-us). Algunos investigadores reportan una asociación de la PCR-us con algún parámetro antropométrico o bioquímico en niños sin enfermedad aparente. El objetivo de este artículo consistió en asociar la PCR-us con el estado nutricional y el perfil bioquímico en escolares mexicanos.

Métodos: estudio transversal en 300 niños sanos de 10 a 12 años de edad. Se midieron peso, talla, índice de masa corporal (IMC), cintura y grasa corporal, glu-

cosa, perfil de lípidos y PCR-us. El criterio de exclusión fue una PCR-us > 10mg/L. Se utilizaron modelos de regresión multivariada.

Resultados: el 53.7 % fueron niñas y el 46.3 % niños. La mediana de la PCR-us fue de 0.3mg/L (rango: 0.3mg/L-6.8mg/L), se relacionó positiva y significativamente con un IMC ($\beta = 0.226$ $p = 0.032$), LDL-C ($\beta = 0.203$ $p = 0.037$) y negativamente con colesterol total (CT) ($\beta = -0.267$ $p = 0.007$); con el resto de las variables la asociación no fue significativa.

Conclusión: se puede inferir que existe asociación entre la PCR-us e indicadores de riesgo cardiovascular, como la obesidad y alguna dislipidemia en escolares, por lo que la PCR-us puede ser utilizada para escrutinio en niños mexicanos.

Resumen

Por lo tanto, nuestro objetivo es asociar la concentración de la PCR-us con el estado nutricional y el perfil bioquímico en una población de escolares mexicanos.

Métodos

El estudio se desarrolló con apego a la Declaración de Helsinki de 1975 y fue aprobado por el Comité Local de Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social y el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Baja California, en Mexicali. Se diseñó un formato para la obtención del consentimiento informado, el cual fue firmado por los padres o tutores de los niños participantes.

Se realizó un estudio transversal que incluyó 300 escolares de 10 a 12 años de edad, de tres escuelas públicas de la ciudad de Mexicali, Baja California, México. Se excluyeron los niños que presentaron un nivel sérico de PCR-us superior a 10 mg/L debido a que este valor se relacionó con un proceso infeccioso agudo.

Se realizaron las siguientes mediciones antropométricas: el peso y la estatura, mediante una báscula y estadímetro marca SECA[®], con los niños descalzos y con ropa ligera. El IMC se calculó como el peso en kilogramos dividido entre el cuadrado de la talla en metros, expresado en percentiles. Cuando el IMC es < el percentil 10 se define como desnutrición; cuando es > percentil 10 hasta el percentil 84 se define como normal, del percentil 85 hasta el percentil 95 es sobrepeso y > percentil 95 se define como obesidad¹⁶ y como puntaje Z [$Z = (\text{valor medido} - \text{mediana}/\text{IDS})$].¹⁷ La circunferencia de cintura (CC) se midió con una cinta de fibra de vidrio, marca SECA[®], con la técnica descrita por Aparicio;¹⁸ se definió obesidad abdominal cuando fue \geq percentil 90.¹⁹ La grasa corporal fue medida con el analizador Quantum II, Modelo BIA-101 (RJL System,

Detroit, MI, USA); el valor normal en niños es < 20 % y en niñas < 26 %.²⁰ El estado puberal se valoró con la escala de Tanner (que incluye el desarrollo de las mamas y del vello púbico en las niñas y el desarrollo genital y del vello púbico en los niños) y se clasificó de la etapa 1 a la 5; para esto, se consideró la etapa 1 como prepuberal y de la 2 a la 5 como puberales.²¹ La presión arterial se midió en tres ocasiones de acuerdo con las normas internacionales y mediante un esfigmomanómetro automático HEM 710 (Omron Healthcare, Inc., Bannockburn, Illinois, USA), con manguito pediátrico y de adultos; se consideró prehipertensión cuando la presión arterial sistólica (PAS) o la presión arterial diastólica (PAD) se ubicaron entre el percentil 90 y 94 para sexo, talla y edad, e hipertensión cuando fueron \geq al percentil 95.²²

En relación con las pruebas de laboratorio, todas las muestras fueron obtenidas por punción venosa después de un ayuno de 12 horas. La cuantificación de las concentraciones séricas de glucosa, hemoglobina glucosilada (HbA1c), triglicéridos (TG), colesterol total (CT) y colesterol de alta densidad (HDL-C) se realizaron en un analizador de química sanguínea SYNCHRON CX7 (Beckman Coulter, Inc. Fullerton, California, USA), con base en las indicaciones del fabricante.

El colesterol de muy baja densidad (VLDL-C) se calculó como la concentración sérica de triglicéridos/5, mientras que el de baja densidad (LDL-C) se estimó mediante la fórmula de Friedewald ($\text{LDL-C} = \text{CT} - \text{HDL-C} - \text{VLDL-C}$). Se consideró hiperglicemia cuando los sujetos presentaron glucosa plasmática en ayuno ≥ 100 mg/dL; el valor de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) se considera alterado cuando es > 6.5 %.²³ Se definió dislipidemia cuando se obtuvieron los siguientes valores en el perfil de lípidos: CT > 200 mg/dL, LDL-C > 130 mg/dL, HDL-C < 35 mg/dL o TG > 160 mg/dL.²⁴

La PCR-us se cuantificó a través de un nefelómetro Siemens BN II (Dade Behring, Marburg GmbH.

Cuadro I Variables demográficas y antropométricas de 300 escolares según género

	Niños (n = 132) Media ± DE	Niñas (n = 168) Media ± DE
Peso (kg)	46.0 ± 13.7	44.3 ± 13.9
Talla (cm)	147.0 ± 8.4	147.2 ± 9.7
Grasa corporal (%)	25.1 ± 8.2	26.0 ± 9.5
PAS (mmHg)	109.2 ± 8.3	108.5 ± 9.0
PAD (mmHg)	70.0 (60,73)*	70.0 (60, 73)*
Edad (años)	11.0 (10,11)*	11.0 (10, 11)*
Cintura (cm)	72.9 ± 13.3	67.0 (60, 79)
Índice de masa corporal (kg/m ²)	21.0 ± 4.8	18.8 (16.4, 22.7)*
Z-IMC	0.89 ± 1.53	0.1 (-0.53, 1.29)*
Escala de Tanner	1 (1, 2)*	2 (1, 2)*

*mediana (percentil 25, percentil 75)

DE = desviación estándar; Z-IMC = puntaje Z del índice de masa corporal; PAS = presión arterial sistólica; PAD = presión arterial diastólica

USA), con un límite de detección de 0.3 mg/L y de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

En cuanto al análisis estadístico, se utilizó estadística descriptiva para las variables cuantitativas y la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar normalidad de los datos. La variable dependiente PCR-us se transformó en logaritmo para corregir la asimetría y estabilizar la varianza; se efectuó la prueba de Kruskal-Wallis para comparar las características clínicas, antropométricas y bioquímicas de la población muestreada y categorizada por el IMC. Se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman y el modelo de regresión lineal múltiple para determinar la asociación entre el logaritmo

PCR-us y las variables antropométricas y bioquímicas. Se utilizó el paquete estadístico SPSS, versión 17.

Resultados

La muestra tuvo 53.4 % de niñas y 46.3 % de niños con edad promedio de 11 años (rango de 10 a 12 años). La mediana de la concentración sérica de la PCR-us fue de 0.3 mg/L, con un rango de 0.3 a 6.8 mg/L.

Las características demográficas y antropométricas de los niños y niñas se muestran en el cuadro I. Al comparar el IMC con las variables clínicas, antropométricas y bioquímicas se encontró diferencia estadísticamente significativa con excepción de la glucosa y la HbA1c (cuadro II). El 8.5 % presentó prehipertensión y el 4 % hipertensión; el resto fue normotenso. El 60.7 % de los niños presentó una circunferencia de cintura normal; el resto presentó un valor elevado. La grasa corporal fue normal en el 43.7 % y en el resto fue elevada. La etapa prepuberal 1 predominó en los niños y en las niñas predominó la etapa puberal 2.

Las características bioquímicas se muestran en el cuadro III. La PCR-us se encontró elevada en el 5 % de los casos y predominó en los niños con sobrepeso y obesidad; se presentó hiperglucemia solo en el 2.3 %. Los niveles séricos de CT, LDL-C, VLDL-C y TG se presentaron elevados en el 8.6 %, 5 %, 12 % y 20 % de los niños, mientras que el HDL-C se obtuvo por debajo del valor de referencia en el 28.3 % de los casos. El coeficiente de correlación de Spearman del logaritmo PCR-us con peso, cintura, Z-IMC y grasa corporal fue estadísticamente significativo en ambos sexos (cua-

Cuadro II Características basales de la población de 300 escolares según el IMC*

	Con desnutrición n = 33	Normal n = 125	Con sobrepeso n = 55	Obeso n = 87	p
Circunferencia de cintura (cm)	58.4	63.2	7.9	86.3	0.000
Grasa corporal (%)	17.9	19.6	28.5	35.3	0.000
PAS (mmHg)	103.9	107.6	109.2	112.3	0.000
PAD (mmHg)	63.3	67.2	65.7	69.9	0.001
CT (mg/dL)	160.0	151.0	160.0	164.0	0.001
LDL-C (mg/dL)	88.6	87.4	93.4	94.2	0.003
VLDL-C(mg/dL)	10.8	13.8	16.4	20.0	0.000
HDL-C(mg/dL)	57.0	49.0	44.0	41.0	0.000
TG (mg/dL)	54.0	69.0	82.0	100.0	0.000
PCRus (mg/L)	0.3	0.3	0.3	0.3	NS
Glucosa (mg/dL)	80.8	80.5	81.4	79.4	NS
HbA1c (%)	2.9	3.0	2.9	3.1	NS

*El comparativo se hizo por medio de la prueba de Kruskal- Wallis

IMC = índice de masa corporal; PAS = presión arterial sistólica; PAD = presión arterial diastólica; CT = colesterol total; LDL-C = colesterol de baja densidad; VLDL-C= colesterol de muy baja densidad; HDL-C = colesterol de alta densidad; TG = triglicéridos; PCRus = proteína C-reactiva ultrasensible; HbA1c = hemoglobina glucosilada; NS = no significativa

dro IV). Los coeficientes de correlación de Spearman entre las variables bioquímicas y el logaritmo PCR-us no fueron estadísticamente significativos. Mediante un modelo de regresión múltiple se observa la asociación entre la concentración del logaritmo PCR-us con el CT ($\beta = -0.267, p = 0.007$), LDL-C ($\beta = 0.203, p = 0.037$), Z-IMC ($\beta = 0.226, p = 0.032$), después de ajustar al género y la escala de Tanner (cuadro V).

Discusión

Este estudio es el primero en su tipo que se desarrolla en una población de escolares mexicanos aparentemente sanos y se observó una asociación de los niveles de la PCR-us con el IMC, con el CT y el LDL-C.

Se ha demostrado en adultos que el nivel elevado de PCR-us es un marcador temprano de riesgo cardiovascular.³⁻⁴ En niños obesos también se ha asociado como marcador emergente de riesgo cardiovascular, además de los factores de riesgo clásico, como el incremento de niveles sanguíneos de CT y LDL-C, entre otros.¹³ En nuestro estudio también se observó dicha asociación en los niños con sobrepeso y obesidad, lo que sugiere un estado proinflamatorio asociado al origen de la arteriosclerosis.^{7,8}

El valor de la mediana de la PCR-us fue de 0.3 mg/L, con un rango que va de 0.3 a 6.8 mg/L, similar a lo reportado por Cockrell *et al.*, los cuales analizaron la base de datos de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2006. En esa investigación, la población estudiada fue 16 335 niños, de 1 a 17 años. El valor de la mediana de la PCR-us fue de 0.3 mg/L, con un rango de 0.1 a 7.6 mg/L. Este rango más amplio podría deberse quizá al límite de detección

Cuadro III Variables bioquímicas de los 300 escolares según género

	Niños (<i>n</i> = 132) Media ± DE	Niñas (<i>n</i> = 168) Media ± DE
CT (mg/dL)	160.0 ± 26.3	158.6 ± 26.9
LDL-C (mg/dL)	91.6 ± 22.9	93.0 ± 23.5
HDL-C (mg/dL)	49.5 ± 13.8	47.2 ± 11.6
Glucosa (mg/dL)	82.6 ± 10.6	78.6 ± 7.5
HbA1c (%)	3.0 ± 0.2	3.0 ± 0.3
VLDL-C (mg/dL)	14.7 (10.0, 22.2)*	16.2 (11.1, 23.6)*
TG (mg/dL)	81.0 (49.0, 110.8)*	81.0 (55.5, 118)*
PCRus (mg/L)	0.3 (0.3, 0.3)*	0.3 (0.3, 0.3)*

*Mediana (percentil 25, percentil 75)

DE = desviación estándar; CT = colesterol total; LDL-C = colesterol de baja densidad; VLDL-C = colesterol de muy baja densidad; HDL-C = colesterol de alta densidad; TG = triglicéridos; HbA1c = hemoglobina glucosilada; PCRus = proteína C-reactiva ultrasensible

menor de los niveles séricos de la PCR-us, un mayor tamaño de la muestra y un rango de edad más amplio.⁷

De acuerdo con el IMC, el 47.3 % de la población escolar presentó sobrepeso y obesidad, comparado con el 34.4 % referido en el censo nacional (ENSA 2012).²⁵ Respecto al IMC con relación a los niveles de PCR-us los valores altos (> 1 mg/L) se observaron con el exceso de peso en 3 % en comparación con el 2 % con el peso normal ($p = 0.89$). Estos resultados coinciden con el estudio de Cockrell *et al.*, en el que se observó un predominio de niveles de PCR-us > 1 mg/L en niños con sobrepeso y obesidad, por lo que se podría sugerir como herramienta de escrutinio en niños con sobrepeso y obesidad para detectar tempranamente

Cuadro IV Coeficientes de correlación de Spearman entre el logaritmo PCR-us y las variables antropométricas

	Niños (<i>n</i> = 132) rho	Niñas (<i>n</i> = 168) rho	Grupo total rho
Edad	-0.092	0.194*	-0.048
Peso	0.231*	0.043	0.114*
Talla	0.144*	-0.116	0.005
Circunferencia de cintura	0.218*	0.116	0.117*
IMC	0.185*	0.127	0.169*
Z-IMC	0.240*	0.134	0.201*
Grasa	0.23*	0.127	0.173*
Escala de Tanner	-0.024	0.124	0.063
PAS	0.042	0.095	0.073
PAD	0.074	0.063	0.073
Género			-0.108

* $p < 0.05$

rho = coeficiente de correlación de Spearman; IMC = índice de masa corporal; Z-IMC = puntaje Z del índice de masa corporal; PAS = presión arterial sistólica; PAD = presión arterial diastólica

Cuadro V Resultados de regresión lineal múltiple del logaritmo PCR-us, en relación con el perfil bioquímico y el Z-IMC en niños escolares, ajustados a género y escala de Tanner

	Modelo 1			Modelo 2		
	No ajustado			Ajustado al género y escala de Tanner		
	β	(EE β)	p	β	(EE β)	p
Constante	-0.288	(0.213)	0.177	-0.277	(0.212)	0.286
CT	-0.256	(0.001)	0.010	-0.267	(0.001)	0.007
LDL-C	0.203	(0.001)	0.039	0.203	(0.001)	0.037
HDL-C	0.082	(0.001)	0.223	0.068	(0.001)	0.312
HbA1c	-0.026	(0.052)	0.661	0.019	(0.052)	0.745
Z-IMC	0.255	(0.020)	0.016	0.226	(0.020)	0.032

β = coeficiente de regresión; EE β = error estándar de β ; CT = colesterol total; LDL-C = colesterol de baja densidad; HDL-C = colesterol de alta densidad; HbA1c = hemoglobina glucosilada; Z-IMC= índice de masa corporal en puntaje Z

la aterosclerosis subclínica, ya que en este periodo las medidas preventivas pueden tener mayor efecto.¹⁴⁻¹⁵

Con relación a la PCR-us, la prevalencia de niveles elevados por sexo fue de 3 % en los niños, comparada con el 2 % en las niñas ($p = 0.06$), contrario a lo reportado en un estudio en el que predominaron los niños, aunque el tamaño de muestra de dicho estudio fue de 600 niños, de 5 a 14 años; sin embargo, tampoco se observó significación estadística ($p = 0.297$).²⁶

Los niveles de PCR-us se asociaron de manera directa y significativa con los indicadores antropométricos de adiposidad: logaritmo PCR-us, peso (de acuerdo con el coeficiente de correlación de Spearman: ρ): $\rho = 0.114$, $p < 0.05$; logaritmo PCR-us cintura: $\rho = 0.117$, $p < 0.05$; logaritmo PCR-us Z-IMC: $\rho = 0.201$, $p < 0.05$; y logaritmo PCR-us de grasa corporal: $\rho = 0.173$, $p < 0.05$. Estos resultados son semejantes a los presentados un estudio de 112 niños: logaritmo PCR-us de peso: $r = 0.2$, $p = 0.031$; logaritmo PCR-us de cintura: $r = 0.3$, $p = 0.01$; logaritmo PCR-us Z-IMC: $r = 0.37$, $p = 0.001$.²⁷ Otro estudio menciona PCR-us de peso: $\rho = 0.254$, $p = 0.01$; PCR-us de cintura: $\rho = 0.279$, $p = 0.01$; PCR-us de IMC: $\rho = 0.274$, $p = 0.01$.²⁸ Además, se ha relacionado el estado proinflamatorio condicionado por el exceso de grasa visceral que presentan los niños y adultos con sobrepeso y obesidad.^{10,29}

Al asociarse en modelos de regresión lineal múltiple fueron significativos la concentración de la PCR-us con el Z-IMC y variables bioquímicas: Z-IMC, CT y LDL-C, después de ajustarse al género y escala de

Tanner. Ford *et al.* asociaron el logaritmo PCR-us con IMC ($\beta = 0.023$, $p < 0.01$);¹¹ en otro estudio en niños y adolescentes se asoció la PCR-us con un IMC ($\beta = 0.7$, $p < 0.05$), grasa corporal ($\beta = 0.5$, $p < 0.01$), TG ($\beta = 1.4$, $p < 0.05$), LDL-C ($\beta = 0.1$, $p < 0.01$), HDL-C ($\beta = 0.2$, $p < 0.01$) después de ajustar edad y género.³⁰ Se ha relacionado el incremento de PCR-us con el exceso de adiposidad expresado por el incremento de la cintura, del aumento de grasa corporal y del incremento del IMC tanto en niños como en adultos.^{9-10,27,29} Debido a que este es un estudio transversal, no es posible fundamentar la relación causa-efecto, por lo que es necesario que se efectúen estudios longitudinales, además de que se incluyan diferentes edades y diferentes estados del país.

Conclusión

Se puede inferir que existe asociación entre la PCR-us e indicadores de riesgo cardiovascular, como la obesidad y algunas dislipidemias en escolares, lo que sugiere un estado proinflamatorio asociado al inicio de la arteriosclerosis en etapas tempranas de la población infantil mexicana.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Ablj HC, Meinders AE. C-reactive protein: history and revival. *Eur J Intern Med.* 2002;13:412-22.
2. Peppys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003 Jun;111(12):1805-12.
3. Pearson TA, Mensah GA, Wayne RA, Anderson JL, Canon RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003;107:499-511.

4. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events: an 8 year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation*. 2003; 107:391-7.
5. Cockrell AS, Steiner MJ, Henderson FW, Perrin H. Multiple markers of inflammation and weight status: cross-sectional analyses throughout childhood. *Pediatrics*. 2010;125(4):e801-e809.
6. De Ferranti S, Mozaffarian D. The perfect storm: obesity, adipocyte dysfunction and metabolic consequences. *Clin Chem*. 2008;54(6):945-55.
7. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: clinical importance. *Curr Probl Cardiol*. 2004;29:439-93.
8. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation*. 2001;103:1194-7.
9. Cook GC, Mendall MA, Whincup PH, Carey IM, Ballam L, Morris JE, et al. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*. 2000;149:139-50.
10. Järvisalo 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. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:1323-8.
11. Ford ES, Giles WH, Myers GL, Rifai N, Ridker PM, Mannino DM. C-reactive protein concentration distribution among US children and young adults: findings From the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Clin Chem*. 2003 Aug;49(8):1353-7.
12. 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;16:1094-8.
13. Arnáiz P, Acevedo M, Barja S, Berríos XC, Guzmán B, Bambs C et al. Arteriosclerosis subclínica, factores de riesgo cardiovascular clásicos y emergentes en niños obesos chilenos. *Arch Pediatr Urug*. 2009;80(3):222-8.
14. Guran O, Akalin F, Ayabakan C, Dereli FY, Haklar G. High-sensitivity C-reactive protein in children at risk for coronary artery disease. *Acta Paediatrica*. 2007; 96(8):1214-9.
15. Soriano-Guillén L, Hernández-García B, Pita J, Domínguez-Garrido, Río-Camacho GD, Rovira A. High-sensitivity C-reactive protein is a good marker of cardiovascular risk in obese children and adolescents. *Eur J Endocrinol* 2008. Jul;159(1):R1-4.
16. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Guo SS, Mei Z, et al. CDC Growth charts: United States. *Adv Data*. 2000 Jun8;314:1-27.
17. Alonso MA, Alonso MF, Aparicio AH, Aparicio MR, Aranceta JB, Arroba ML et al. Manual práctico de nutrición en pediatría. Madrid: Ergon; 2007.
18. Aparicio MR, Estrada LA, Fernández C, Hernández RM, Ruíz M, Ramos D et al. Manual de antropometría. 2ª. edición. México: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; 2004.
19. Fernandez JR, Redden DT, Belli PA, Allison D. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, Mexican-American children and adolescents. *J Pediatric*. 2004;145:439-44.
20. McCarthy HD, Cole TJ, Fry T, Jebb SA, Prentice AM. Body fat reference curves for children. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30:598-602.
21. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity and the stages of puberty. *Arch Dis Child*. 1976;51:170-9.
22. The fourth report on the diagnosis, evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114:555-76.
23. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010 Jan;33(Suppl1):S62-S69.
24. Daniel SE, Greer FR and the Committee on Nutrition. American Academy of Pediatrics. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics*. 2008;122:198-208.
25. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L. et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2012.
26. Villarreal E, Forero Y, Poveda E, Baracaldo C, López E. Marcadores de riesgo cardiovascular en escolares de cinco departamentos de la región oriental en Colombia. *Biomédica*. 2008;28:38-49.
27. Acevedo M, Arnáiz P, Barja S, Bambs C, Berríos X, Guzmán B et al. Proteína C reactiva y su relación con adiposidad, factores de riesgo cardiovascular y aterosclerosis subclínica en niños sanos. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:1051-8.
28. 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.
29. DeBoer MD. Obesity, systemic inflammation and increased risk for cardiovascular disease and diabetes among adolescents: A need for screening tools to target interventions. *Nutrition*. 2013;29:379-86.
30. Kelishadi R, Sharifi M, Khosravi A, Adeli K. Relationship between C-reactive protein and atherosclerotic risk factors and oxidative stress markers among young persons 10-18 years old. *Clin Chem*. 2007 Mar;53(3):456-64.