

**Anca Olteanu**

**NIVELLS DE CALPROTECTINA FECAL EN NENS AMB OBESITAT  
I LA SEVA RELACIÓ AMB EL RISC CARDIOVASCULAR**

**Treball Final de Grau**

Dirigit per la Dra. Verònica Luque Moreno i co-tutoritzat per Mireia Alcázar López

Grau de Nutrició Humana i Dietètica



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

**Reus**

**2020 - 2021**

**Treball grupal realitzat amb:** Aina Bertran Castellví i Sofia Paris Álamo

*"The greatest wealth is health"*

*VIRGIL*

*Agrair a la nostra tutora Verònica Luque haver-nos dirigit i aconsellat en el procés de realització del treball; a la Mireia Alcázar totes les hores que ens ha dedicat, així com l'atenció i l'ajuda constants.*

*Agrair també, a la Unitat de Pediatria, Nutrició i Desenvolupament Humà haver-nos acollit com alumnes internes durant 2 anys, haver-nos concedit el seu espai de treball i fer possible aquest TFG.*

# ÍNDEX

<b>ABREVIATURES</b> .....	<b>4</b>
<b>RESUM</b> .....	<b>5</b>
<b>INTRODUCCIÓ</b> .....	<b>6</b>
<i>Obesitat</i> .....	<b>6</b>
<i>Epidemiologia</i> .....	<b>7</b>
<i>Obesitat i microbiota intestinal</i> .....	<b>8</b>
<i>Microbiota intestinal</i> .....	<b>8</b>
<i>Relació entre obesitat i microbiota intestinal</i> .....	<b>8</b>
<i>Què és la calprotectina?</i> .....	<b>10</b>
<i>Calprotectina fecal</i> .....	<b>11</b>
<i>Mecanisme d'acció</i> .....	<b>12</b>
<i>Relació entre calprotectina i obesitat</i> .....	<b>13</b>
<b>HIPÒTESIS I OBJECTIUS</b> .....	<b>13</b>
<b>JUSTIFICACIÓ</b> .....	<b>14</b>
<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>14</b>
<i>Disseny</i> .....	<b>14</b>
<i>Participants</i> .....	<b>14</b>
<i>Variables</i> .....	<b>14</b>
<i>Bioquímica</i> .....	<b>14</b>
<i>Femta</i> .....	<b>15</b>
<i>Antropometria</i> .....	<b>16</b>
<i>Tensió Arterial</i> .....	<b>16</b>
<i>Risc Cardiovascular</i> .....	<b>16</b>
<i>Anàlisis estadístic</i> .....	<b>16</b>
<b>RESULTATS</b> .....	<b>17</b>
<b>DISCUSSIÓ</b> .....	<b>24</b>
<b>CONCLUSIONS</b> .....	<b>27</b>
<b>REFERÈNCIES</b> .....	<b>28</b>

## ABREVIATURES

Índex De Massa Corporal	IMC
Síndrome Metabòlica	SM
Hipertensió arterial	HTA
Resistència a la insulina	RI
Metabolically Healthy Obesity (Obesitat metabòlicament sana)	MHO
Metabolically Unhealthy Obesity (Obesitat amb alteracions metabòliques)	MUO
Àcids grassos de cadena curta	AGCC
Malaltia inflamatòria intestinal	MII
Calprotectina fecal	CF
Malaltia del fetge gras no alcohòlica	MFGNA
Risc cardiovascular	RCV
Desviació estàndard	DE
Rang interquartílic	RIQ
Índex de resistència a la insulina	HOMA
Triglicèrids	TG
Lipoproteïnes d'alta densitat	HDL
Tensió arterial sistòlica	TAS
Tensió arterial diastòlica	TAD

## RESUM

*L'obesitat forma part de la síndrome metabòlica (SM); conjunt de factors que comporten una situació d'inflamació possiblement causada per l'alteració de la microbiota intestinal. En aquest estat, trobem calprotectina fecal (CF) com a marcador d'inflamació. S'observen nivells de CF alterats en nens amb obesitat i SM (MUO), motiu pel que creiem que aquesta podria ser un biomarcador del RCV. Disposem de 173 nens amb obesitat d'entre 8 i 14 anys. S'observa una tendència a l'alça en la CF dels nens MUO. Conclusió: tenir la CF elevada podria ser un factor de risc de presentar la tensió arterial sistòlica alta.*

*La obesidad forma parte de la síndrome metabólica (SM); conjunto de factores que comportan una situación inflamatoria posiblemente causada por la alteración de la microbiota intestinal. En este estado, encontramos calprotectina fecal (CF) como marcador de inflamación. Se observan niveles de CF alterados en niños con obesidad y SM (MUO), por lo que creemos que ésta podría ser un biomarcador del RCV. Disponemos de 173 niños con obesidad entre 8 y 14 años. Se observa una tendencia al alza en la CF de niños MUO. Conclusión: tener CF elevada podría ser un factor de riesgo de presentar la tensión arterial sistólica alta.*

*Obesity is part of metabolic syndrome (MS); a set of factors that lead to an inflammatory situation possibly caused by the alteration of the intestinal microbiota. In this state, we find fecal calprotectin (FC) as a marker of inflammation. Altered CF levels are observed in children with obesity and MS (MUO), which is why we believe that this could be a biomarker of CVR. We have 173 children with obesity between 8 and 14 years old. An upward trend is observed in the CF of MUO children. Conclusion: having elevated CF could be a risk factor for presenting high systolic blood pressure.*

# INTRODUCCIÓ

## Obesitat

L'acumulació de manera excessiva de teixit adipós es tradueix com a obesitat. Això es defineix quan els reservoris d'energia del cos humà incrementen de tal manera que arriben a un punt en que posen en risc la salut o la vida de l'individu [1].

Les causes de l'obesitat infantil poden ser múltiples, sent la més comú una mala alimentació amb un excés de calories de les que es necessita pel correcte creixement, provocant un desequilibri energètic entre calories consumides i gastades. La continuació d'aquest patró en el temps, desenvolupa més cèl·lules grasses, donant lloc a l'obesitat [1].

L'Organització Mundial de la Salut defineix l'obesitat infantil mitjançant desviacions respecte el promig de la població, amb l'ús de dades de referència que indiquen els patrons de creixement desitjable [2]:

- En nens menors de 5 anys, l'obesitat és el pes per estatura amb més de tres desviacions típiques per sobre de la mitjana.
- En nens entre 5 i 19 anys, l'obesitat és major que dos desviacions típiques per sobre de la mitjana.

Les guies de pràctica clínica del diagnòstic i tractament de l'obesitat infantil, en nens dels 2 als 18 anys, defineixen aquesta com un índex de massa corporal (IMC) major per sobre el percentil 97, de les gràfiques Hernández del 1988, publicades per la Fundació de Faustino Orbeago [3].

L'obesitat és un factor de risc important per diverses malalties no transmissibles, com poden ser les malalties cardiovasculars, principalment les cardiopaties i els accidents cerebrovasculars, la diabetis tipus 2, els trastorns de l'aparell locomotor i fins i tot, alguns càncers. Per tant, el risc de contraure algunes d'aquestes malalties, que poden ser cròniques, creix amb l'augment de l'IMC.

Tanmateix, aquesta s'associa amb una major probabilitat de mort prematura i discapacitat en l'edat adulta. A més, els nens amb obesitat pateixen dificultats respiratòries, major risc de fractures i hipertensió, i presenten marcadors primerencs de malalties cardiovasculars, resistència a la insulina i efectes psicològics [2].

L'obesitat forma part de la síndrome metabòlica (SM), que es defineix com un conjunt de factors de risc que requereix la presència d'obesitat abdominal, dislipèmia, hipertensió arterial (HTA) i resistència a la insulina (RI), tots ells predictors de malaltia cardiovascular i diabetis tipus 2 en el futur [4].

S'han definit mecanismes que contribueixen al desenvolupament de la SM, com la RI, la disfunció del teixit adipós, la inflamació crònica, l'estrès oxidatiu, l'alteració circadiana, la microbiota i factors genètics, entre d'altres [5].

La prevalença de la SM en estudis realitzats en població adolescent sana del nostre país es situa al voltant del 5%. Pel contrari, al subgrup d'adolescents amb obesitat aquest percentatge ronda entre el 23-45%. Degut a la falta de criteris que defineixin la SM en edats menors de 10 anys, no hi han dades de freqüència en aquest rang d'edat [6].

Per poder diagnosticar la SM, hi ha una sèrie de criteris a tenir en compte [4]:

**Taula 1.** Criteris pel diagnòstic de la síndrome metabòlica.

<b>Criteris</b>	<b>Nens entre 6 i &lt; 10 anys</b>	<b>Nens entre 10 - 16 anys</b>
Perímetre cintura (cm)	≥ P90	≥ P90
Pressió arterial (mmHg)	Sense definició per SM	TAS ≥ 130 mmHg TAD ≥ 85 mmHg
Triglicèrids (mg/dL)	Sense definició per SM	> 150 mg/dL
Colesterol HDL (mg/dL)	Sense definició per SM	≤ 40 mg/dL
Glucèmia basal (mg/dL)	Sense definició per SM	≤ 100 mg/dL

SM, síndrome metabòlica; TAS, tensió arterial sistòlica; TAD, tensió arterial diastòlica.

## Epidemiologia

L'excés de pes infantil és un problema molt greu, que arriba a proporcions epidèmiques en quasi totes les regions del món. Aquest fet té conseqüències importants per la salut pública, ja que aquests nens amb sobrepès, es converteixen en adults amb problemes de pes importants, que, amb el temps, es tradueix a problemes crònics greus [7]. Així doncs, l'obesitat infantil està associada a una àmplia varietat de complicacions de salut greus, a més d'un creixent risc de contraure malalties com són la diabetis tipus 2 i les cardiopaties.

La prevalença del sobrepès i l'obesitat en nens i adolescents d'entre 5 i 19 anys d'edat, ha augmentat de forma espectacular; del 4% el 1975 a més del 18% el 2016. Aquest augment ha sigut semblant en ambdós sexes, concretament d'un 18% en noies i un 19% en nois amb sobrepès en 2016 [2].

## **Obesitat i microbiota intestinal**

### **Microbiota intestinal**

La microbiota intestinal és la comunitat de microorganismes vius residents en el tub digestiu. Aquesta colonització bacteriana comença en el moment del part, i, el seu manteniment i evolució, depèn de com s'hagi produït aquest (vaginal o cesària), dels patrons alimentaris i dels hàbits higiènics [8].

En una relació simbiòtica idònia, s'estima que al voltant de  $10^{14}$  cèl·lules microbianes colonitzen la mucosa de l'intestí [9]. En quant a la distribució, aquests estan en una quantitat inferior a l'estómac i el duodè ja que les secrecions àcides, biliars i pancreàtiques en destrueixen gran part dels microorganismes que ingerim. El nombre va augmentat a mida que s'arriba al còlon, on tenen més facilitat per proliferar degut a l'alentiment del trànsit [9].

Molts grups d'investigadors a nivell mundial treballen desxifrant el genoma de la microbiota, ja que aquesta és indispensable per al correcte creixement corporal, el desenvolupament de la immunitat i la nutrició. És per aquest mateix motiu, que la microbiota intestinal es pot considerar com un òrgan més, que col·labora amb el manteniment de l'equilibri de l'ésser humà amb el medi [8,9].

S'ha vist que les alteracions en la microbiota podrien explicar, en part, algunes epidèmies de la humanitat com és l'obesitat [9].

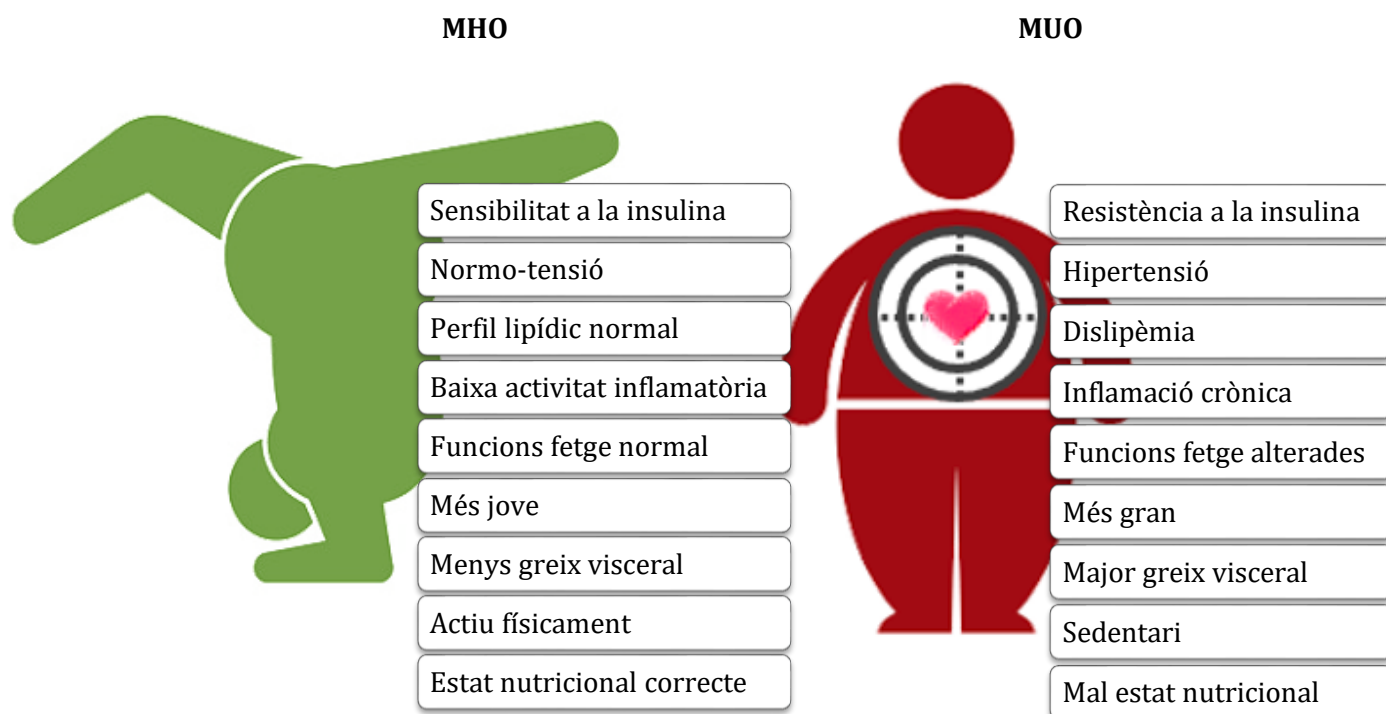
### **Relació entre obesitat i microbiota intestinal**

Com recullen diverses revisions sistemàtiques [10,11,12,13], existeix una relació entre l'obesitat i la microbiota intestinal, sent aquesta la responsable de la possible aparició de sobrepès o obesitat, per diverses causes, entre les quals es troben la disbiosis o alteració de la microbiota.

Actualment, se sap que els nens amb obesitat són propensos a desenvolupar-la en l'edat adulta, fet que pot comportar a majors possibilitats de desenvolupar comorbiditats greus com: dislipèmia, SM, malalties cardiovasculars i diabetis tipus 2.

Tot i haver-se demostrat que l'obesitat infantil és una malaltia multifactorial que pot estar relacionada amb una activitat física insuficient, factors genètics, endocrins, psicosocials i una composició subòptima de macronutrients de la dieta, també s'ha assenyalat a la diferència entre la composició de la microbiota intestinal de nens amb obesitat i nens sans [14].

Aquesta variació de la microbiota també és una possible causa de que s'hagi vist que hi ha individus amb obesitat però que són metabòlicament sans (MHO) i, pel contrari, individus amb obesitat metabòlicament no sans (MUO) [15] amb un perfil patològic, ja que presenten paràmetres com són els triglicèrids, colesterol LDL i HDL, tensió o resistència a la insulina alterats. Com s'ha explicat, aquests fets són criteris per tal de diferenciar un individu només amb obesitat, del que també presenta SM.



**Figura 1.** Comparació de característiques entre individu MHO (*Metabolically Healthy Obesity*) vs. individu MUO (*Metabolically Unhealthy Obesity*).

Tot i presentar una massa grassa total semblant, els individus amb MHO mostren sensibilitat a la insulina, una pressió arterial i un perfil lipídic normal, així com un menor grau de inflamació i alteracions de la funció hepàtica en comparació amb els pacients amb MUO [15].

S'han descrit diferents mecanismes per relacionar la composició de la microbiota intestinal i el desenvolupament de l'obesitat. Els canvis en l'estil de vida i d'alimentació [16] no adient tenen un impacte important en la microbiota, que contribueix a la progressió de l'obesitat, tant en nens com en adults, ja que és capaç de promoure un estat d'inflamació crònica de baix grau en l'hoste, caracteritzat per la RI i el risc cardiovascular (RCV) [17].

A més de l'alimentació, s'ha demostrat que l'ús d'antibiòtics [18] comporta implicacions en el desequilibri de la microbiota, a curt i llarg termini, podent augmentar més el desenvolupament de gens resistents [16].

La microbiota intestinal està composta per trilions de bacteris, sent les dues divisions predominants les de *Firmicutes* i *Bacteroidetes* [11], que es troben tant a la secció superior (esòfag, estómac i duodè) com a la part inferior del tracte gastrointestinal. S'ha vist en la microbiota fecal, que tant en nens com en adults amb sobrepès o obesitat, la divisió més abundant és de *Firmicutes* [17,19], amb una capacitat major de subministrar l'energia dels aliments als teixits, entre els quals el teixit adipós, mitjançant la degradació i la fermentació d'hidrats de carboni complexos. També poden estimular la planificació genètica a l'intestí, per canviar així les secrecions d'hormones polipeptídiques i altres molècules, debilitant la defensa i la homeòstasis immunològica de l'intestí [11].

Aquest desequilibri entre les divisions de microorganismes comporta a la disbiosis, que dona com a resultat anomalies en l'absorció i el metabolisme de nutrients i fàrmacs, en les funcions de la barrera intestinal, que controla la permeabilitat intestinal per detenir la translocació bacteriana i l'activació de funcions immunitàries inflamatòries.

A més, els bacteris anaerobis produeixen com a producte final àcids grassos de cadena curta (AGCC), a partir dels carbohidrats de l'alimentació, entre ells l'acetat, el propionat i el butirat, els quals contribueixen al balanç energètic diari, a la lipogènesis i l'acumulació en els adipòcits. Concentracions més elevades d'AGCC fecals poden estar associades amb una permeabilitat intestinal, excés d'adipositat i altres factors de risc cardiometabòlic, així com la disbiosis intestinal; alguns dels components bacterians associats, que s'han implicat en la patogènesis de l'obesitat i altres malalties metabòliques, per la producció d'inflamació en el teixit adipós [20,21].

Com s'ha esmentat, la microbiota té un paper molt important en la regulació del metabolisme i la digestió i la biodisponibilitat dels aliments. A més a més de tenir funcions al tub digestiu i intestí, també s'estén a altres teixits, com poden ser el cervell, el fetge i el teixit adipós. També és capaç de canviar i modular la regulació de l'energia i del sistema inflamatori [22], l'activació del qual s'ha demostrat que pot ser donat per la microbiota. Els paràmetres d'inflamació relacionats amb les alteracions de la microbiota, com per exemple la calprotectina, podrien ser sensibles i específics a canvis en la microbiota, i, així, ajudar al diagnòstic i tractament precoç [23].

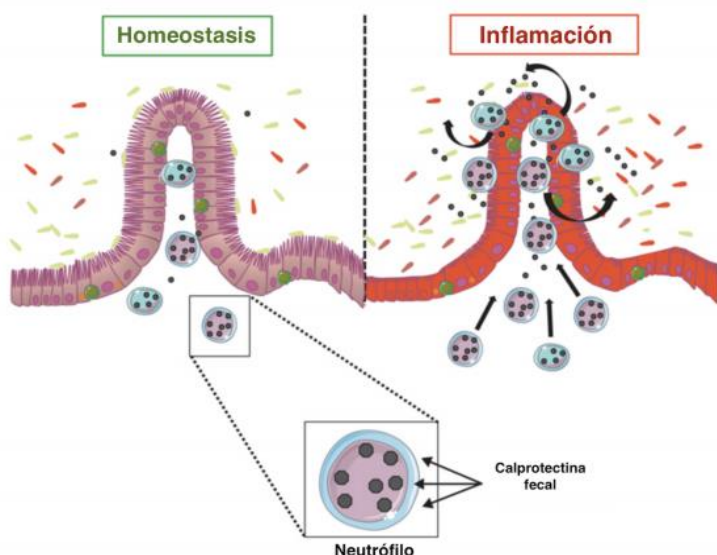
### **Què és la calprotectina?**

La calprotectina forma part de la família de les proteïnes, concretament del grup S100, que són proteïnes de baix pes molecular amb dos unions de  $\text{Ca}^{2+}$  a més a més d'unions amb el  $\text{Zn}^{2+}$ ; és per aquest motiu que les proteïnes del grup S100 exerceixen importants funcions intracel·lulars i extracel·lulars. Aquestes es troben únicament en els vertebrats i són àmpliament distribuïdes en l'organisme.

Aquesta proteïna, també és identificada com S100A8/A9. Tot i estar present en diferents fluids corporals, les seves concentracions són majors en el plasma. És un derivat dels neutròfils principalment, motiu pel qual té efectes antimicrobians i actua en respostes immunitàries. La mesura de la calprotectina és un marcador per la inflamació gastrointestinal i té una elevada importància en el diagnòstic de la malaltia inflamatòria intestinal (MII) [24,25].

## Calprotectina fecal

La concentració de calprotectina fecal (CF) és molt superior a la plasmàtica (6 vegades) i la seva presència s'interpreta proporcionalment a la migració de neutròfils cap al tracte gastrointestinal.



**Figura 2.** Flux de neutròfils activats que contenen CF durant el procés d'inflamació intestinal.

La CF és resistent a la degradació bacteriana i es manté estable en femta fins a una setmana, a temperatura ambient. La seva determinació és eficaç per a distingir quins pacients amb dolor abdominal o altres símptomes poden beneficiar-se d'estudis més agressius com pot ser una colonoscòpia.

Per aquest motiu, s'utilitza com a biomarcador per demostrar la presència d'inflamació de la mucosa

intestinal, a més de ser útil pel diagnòstic de malalties com són la colitis infecciosa aguda, l'enterocolitis necrotitzant o la colitis microscòpica. Tanmateix, més enllà de la inflamació intestinal, s'ha vist que la CF pot estar relacionada amb la gravetat de la dermatitis atòpica en nens; nivells alts en la infància, poden augmentar el risc de desenvolupar la malaltia a l'edat de 6 anys [26,27]. Això succeeix perquè en el sistema immunològic intestinal, la microbiota té un paper regulador de malalties immunomediades, com són les al·lèrgies [28].

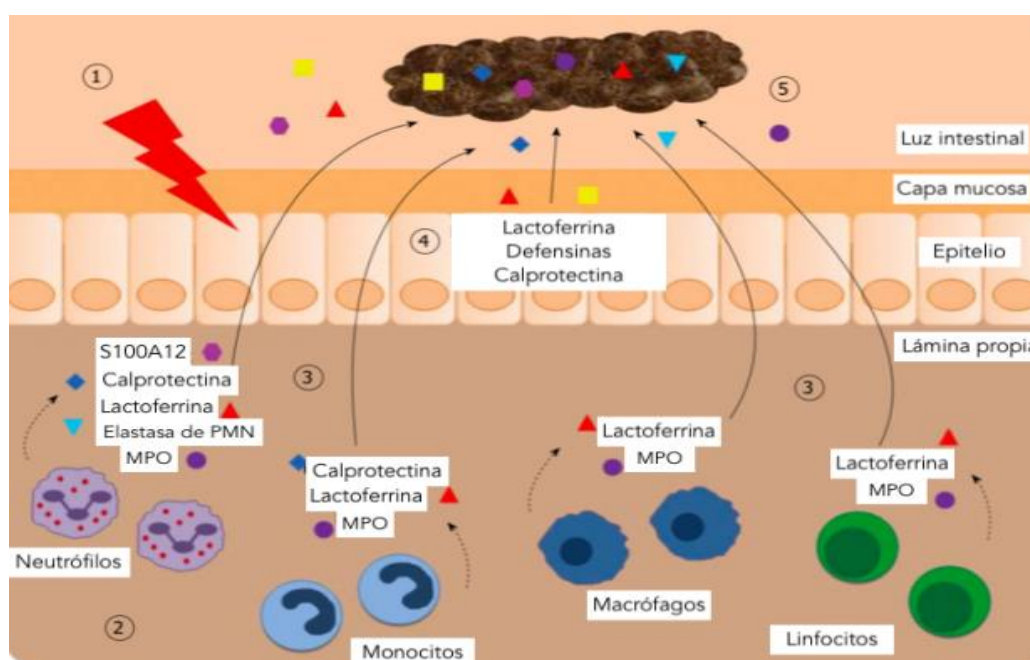
La CF mostra com a carència la seva baixa especificitat, ja que pot augmentar tan en processos crònics (com malaltia celíaca) com aguts (gastroenteritis infecciosa). A més, la CF pot veure's afectada per altres factors relacionats amb l'alimentació, el medi social en el que es viu, l'antropometria, la presa de medicació i l'edat.

A Espanya, la població pediàtrica des del naixement fins als 18 anys es caracteritza per experimentar una sèrie de canvis deguts al creixement, com també variacions en l'alimentació,

la flora intestinal, el sistema immunològic, etc. Aquests factors, semblen influir en els nivells de CF, pel que s'espera que siguin diferents en cada etapa del desenvolupament del nen [24,25].

### Mecanisme d'acció

Aquest és basant desconegut i no hi ha informació clara, però pel que s'ha vist, durant el procés d'inflamació intestinal es produeix una resposta a diversos factors patògens que activen l'arribada de cèl·lules del sistema immune innat (granulòcits, monòcits i macròfags) i de cèl·lules del sistema immune adaptatiu (cèl·lules T). Totes aquestes cèl·lules alliberen factors mediadors de la inflamació o alliberen proteïnes mitjançant el procés de degradació cel·lular. En aquest moment, la calprotectina arriba del citosol dels granulòcits, però els monòcits i les cèl·lules epitelials intestinals també poden augmentar la secreció de calprotectina, després d'activar-se en resposta als factors inflamatoris [29].



**Figura 3.** (1) Determinants factors contribueixen a l'alteració de l'epiteli intestinal i activen el sistema immunitari intestinal. (2) Aquesta resposta implica l'arribada de cèl·lules de sistema immune innat i adaptatiu. Aquestes, segreguen factors mediadors de la inflamació o alliberen proteïnes mitjançant la degradació cel·lular. (3) En fases de inflamació intestinal inicial, aquestes proteïnes travessen la mucosa fins a la llum intestinal. (4) La femta, al estar en contacte amb la mucosa, conté aquestes proteïnes, entre les quals també la calprotectina.

## Relació entre calprotectina i obesitat

Com s'ha vist, se sap que la microbiota té un paper important en la modulació del pes corporal i també està involucrada en l'activació de funcions immunitàries inflamatòries, per això es busca la relació directa que pot haver entre el paràmetre inflamatori, en aquest cas la CF, i l'obesitat.

Diversos estudis [30,31] han demostrat una relació creixent entre la calprotectina en plasma i l'obesitat, així com amb altres paràmetres inflamatoris no específics [32]. No obstant, és interessant poder trobar una relació entre la CF i l'obesitat, per tal d'obtenir un possible biomarcador específic i poder així prevenir i tractar l'obesitat, i les seves comorbiditats.

Un estudi recent [33] realitzat amb 80 nens i nenes d'entre 6 i 17 anys amb l'objectiu d'examinar la presència de inflamació intestinal avaluant els nivells de la CF, en nens amb obesitat i malaltia del fetge gras no alcohòlica (MFGNA), comorbiditat associada, conclou que els nivells de CF augmenten com a signe d'inflamació intestinal. A més, es va determinar que aquest fet és proporcional a altres paràmetres com el pes, la circumferència de la cintura i la relació cintura-alçada.

Tot i que fan falta més estudis, sembla que la CF és un biomarcador de fàcil aplicació i econòmic, que pot utilitzar-se de forma segura per demostrar presència d'inflamació intestinal en nens amb obesitat.

## HIPÒTESIS I OBJECTIUS

La nostra hipòtesis és que la calprotectina fecal pot ser un biomarcador del risc cardiovascular (RCV) en nens amb obesitat i alteracions de la microbiota intestinal.

**L'objectiu principal** d'aquest treball és esbrinar si la CF podria ser un marcador d'inflamació precoç que predigui el risc de patir síndrome metabòlica en nens amb obesitat com a mediador de les alteracions en la microbiota intestinal.

**Objectius específics**, entre els quals:

- Analitzar la relació entre la CF i els paràmetres de RCV.
- Comprovar les diferències en els nivells de CF entre nens amb obesitat metabòlicament sans i nens amb obesitat i SM.
- Comparar CF en nens amb obesitat amb valors de referència per a població infantil.
- Observar la relació que hi ha entre la CF i l'antropometria dels nens.

## JUSTIFICACIÓ

El treball sorgeix a partir d'un projecte en marxa que pretén analitzar la microbiota intestinal en un futur breu. Aquest proporciona les mostres de femta de nois i noies d'entre 8 i 14 anys, disposant d'aquesta manera dels valors de CF, la qual es pretén analitzar com a marcador entre els canvis en la microbiota i els canvis en els paràmetres de RCV.

S'ha vist que l'alteració de la microbiota intestinal pot activar el sistema immunològic intestinal, on es troba la CF com a marcador. No es coneix la causa o el mecanisme pel qual aquesta està elevada en individus amb obesitat, per això amb aquest treball es vol comprovar si la CF està relacionada de forma directa amb els paràmetres antropomètrics i cardiometabòlics dels nens que presenten obesitat. Tanmateix, es vol contemplar el seu possible ús com a biomarcador cardiovascular.

## METODOLOGIA

### Disseny

Estudi transversal descriptiu secundari a l'assaig clínic aleatoritzar per conglomerats Obemat2.0, on es realitza l'anàlisi dels paràmetres de RCV en relació a la CF a la visita basal de l'estudi.

### Participants

Nens reclutats per a l'estudi Obemat 2.0, d'edats compreses entre els 8 i els 14 anys amb obesitat, segons les Guies de Pràctica Clínica en la Prevenció i Tractament en l'Obesitat Infantil i Adolescent del Sistema de Salut Espanyol [34] per nens amb obesitat diagnosticada. Els participants van ser reclutats als centres d'atenció primària del Camp de Tarragona.

La mostra reclutada originalment van ser 317 nens amb obesitat. En el present estudi s'utilitzaran les dades dels pacients que van aportar a més a més una mostra de femta; sent un total de 173 nens i nenes.

### Variables

#### Bioquímica

Durant la visita basal es va realitzar una extracció de sang venosa dels nens en dejú, que va ser processada i aliquidada en menys de 30 minuts. Aquesta mostra es va analitzar per tal d'obtenir concentracions de glucosa (mg/dl), insulina (mUI), colesterol LDL (mg/dl), colesterol HDL

(mg/dl), colesterol total (mg/dl), triglicèridos (mg/dl) i índex de resistència a la insulina (HOMA-IR). Aquest últim es va calcular segons la fórmula:

$$HOMA - IR = \frac{Insulin \left[ \frac{uU}{ml} \right] \times Glucose [mmol/l]}{22.5}$$

El text de l'anàlisi bioquímic s'ha traduït als Laboratoris dels Hospitals Joan XXIII de Tarragona i Sant Joan de Reus.

## Femta

Durant la visita d'inclusió dels participants, es va donar material per a recollida de femta, entre el què hi constava un orinal de cartró d'un sol ús, un tub per a recollida de mostra de femtes que contenia l'espàtula recol·lectora, una bossa isotèrmica i un acumulador de fred. S'instruïa els pacients a recollir una mostra de femta durant la següent setmana i congelar-la a <18°C. Un cop congelada, els pacients portaven la mostra al centre on era conservada a -80°C al Biobanc de l'Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili com a part d'una col·lecció de mostres biològiques que va ser analitzada posteriorment.

Els nivells de calprotectina en femta van ser analitzats als laboratoris del Centre for Omic Sciences de la Fundació Eurecat mitjançant el mètode Elisa (Ridascreen calprotectina Reference G09036).

Diversos estudis [35,36] determinen que els nens d'entre 1 i 6 mesos d'edat tenen nivells molt més elevats de CF i, a mesura que creixen, aquests van disminuint, indicant la variabilitat d'aquesta. En nens sans d'entre 4 anys i fins a l'edat adulta, es parla de paràmetres de normalitat quan aquests no augmenten dels 50µg/g [36], ja que paràmetres elevats de fins 250µg/g podrien distingir els pacients adults amb MII en remissió en comparació amb la malaltia activa [37]. Degut a la variabilitat dels nivells de CF amb l'edat, altres estudis realitzats només en nens d'entre 4 i 16 anys, especifiquen els nivells normals d'aquesta en població infantil sana, depenent de l'edat, utilitzant percentils [38].

A l'estudi present s'han classificat els nens segons si tenen la CF per damunt del percentil 95, en funció dels valors que es descriuen a l'article de *Roca M et al.* [38].

## Antropometria

Es va mesurar el pes (kg), l'altura (m) i la circumferència de la cintura (cm) en la visita inicial utilitzant l'escala SECA769 (50g de precisió), un estadiomètre SECA216 (1mm de precisió) i una cinta no extensible per a la circumferència de la cintura (1mm de precisió). La circumferència de la cintura es va mesurar en tres nivells diferents: en la cresta ilíaca, en el punt mig entre la cresta ilíaca i la última costella, i agafant la circumferència màxima. L'índex de massa corporal (IMC) va ser calculat mitjançant la fórmula  $IMC [kg/m^2] = \frac{pes [kg]}{alçada [m]^2}$ , i la puntuació Z d'IMC per a l'edat i sexe segons les referències de la Organització Mundial de la Salut (OMS) utilitzant el software de la OMS [39].

## Tensió Arterial

Es va mesurar la pressió arterial sistòlica i diastòlica en la visita basal, 20 minuts després d'arribar al centre, per duplicat, amb un interval de 5 minuts entre mesures, utilitzant el dispositiu Dinamap Pro100 al braç esquerre, mentre el nen havia d'estar quiet i tranquil.

## Risc Cardiovascular

Addicionalment, seguint l'article *Stavnsbo M et al.* [40] s'han convertit les variables implicades en el RCV a puntuació Z. Aquestes variables són: l'IMC, la circumferència de la cintura, el colesterol HDL, els triglicèrids, la tensió arterial sistòlica i la diastòlica. Aquest procés s'ha dut a terme per tal d'eliminar errors degut a l'àmplia varietat d'edat dels participants, ja que aquesta mesura numèrica es tradueix com el nombre de desviacions que sobresurt de la mitjana poblacional, tenint en compte l'edat i el sexe de l'individu.

El límit que s'ha marcat per establir si una variable de risc metabòlic és patològica o no, és de +1.5DE de la mitjana. La classificació s'ha fet mitjançant la presència de 3 o més criteris de RCV. D'aquesta manera s'han dividit els nens entre aquells que presenten obesitat però són metabòlicament sans (MHO) i aquells que tenen obesitat i SM, i per tant presenten alteracions metabòliques (MUO) [4]. Aquest procés s'ha realitzat per tal d'observar si hi ha diferències en els nivells de la CF entre aquests dos grups.

## Anàlisi estadístic

Es va comprovar la normalitat de totes les variables a estudiar, fent servir la prova de Kolmogorov-Smirnov per una mostra. Es va fer servir el test T de Student per comparar el promig de dos grups de variables normals i el test U de Man Whitney per a les que no seguien una distribució normal.

Les variables quantitatives que seguien una distribució normal, com la puntuació Z d'IMC o la circumferència de la cintura, s'han expressat en forma de mitjana i desviació estàndard (DE). Pel contrari, les variables que no seguien una distribució normal s'han descrit com a mediana i rang interquartílic (RIQ). D'altra banda s'han expressat les variables qualitatives en percentatges.

Per tal d'analitzar si el fet d'estar per sobre del percentil 95 de CF comportava un augment del RCV, s'han realitzat regressions logístiques binàries fent servir les variables d'ajust de puntuació Z d'IMC i sexe.

Es va acceptar un p-valor  $<0.05$  com a nivell de significació estadística.

Per a fer l'anàlisi de dades s'ha utilitzat el paquet de software IBM SPSS Statistics 27.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

## RESULTATS

La població d'estudi són 173 nois i noies amb obesitat, d'entre 8 a 14 anys, que han realitzat una avaluació clínica completa i que han participat en una col·lecció de mostres biològiques, entre les quals, les mostres de femta. La mostra es divideix en un 56.1% de nois i un 43.9% de noies.

Després de comprovar la normalitat de les variables, s'ha observat que cap segueix una distribució normal, a excepció de la variable puntuació Z de l'IMC ( $0.200 > 0.05$ ), el perímetre de la cintura ( $0.072 > 0.05$ ) i les divisions *Bacteroidetes* ( $0.188 > 0.05$ ) i *Firmicutes* ( $0.185 > 0.05$ ).

La **Taula 2** mostra una descriptiva general, on es recullen les diferents variables dividides per gènere i la comparació entre ambdós sexes. S'observa que entre elles, les que presenten un valor significatiu són la puntuació Z d'IMC ( $0.001 < 0.05$ ) i la circumferència de la cintura ( $0.005 < 0.05$ ). Pel que fa a la puntuació Z d'IMC es mostra una diferència entre nois i noies, sent el valor més elevat en els nois amb un 2.69 de mitjana, en comparació al 2.44 de les noies. Això indica que els nois tenen un grau d'obesitat més elevat que les noies. El mateix passa amb la circumferència de cintura, ja que s'observa diferències en nois i noies, sent el valor superior en nois amb una mitjana de 86.21.

Adicionalment s'ha vist que en el total de la mostra, la divisió de *Firmicutes* es troba en un percentatge més elevat que la de *Bacteroidetes*; i pel que fa les noies, aquesta última està en una proporció més elevada que en els nois, amb una mitjana de 31.46, enfront a 27.05 dels nois.

**Taula 2.** Descriptiva de les característiques dels individus, dels resultats de CF i principals *Philums* bacterians.

Variables	Total n = 173	Nois n = 97	Noies n = 76	P-valor
	Mitjana ± DE	Mitjana ± DE	Mitjana ± DE	
<b>Puntuació Z d'IMC</b>	2.58 ± 0.45	2.69 ± 0.47	2.44 ± 0.37	<b>0.001</b>
<b>Circumferència cintura (cm)</b>	85.08 ± 7.78	86.21 ± 8.13	83.63 ± 7.1	<b>0.005</b>
	Mediana [RIQ]	Mediana [RIQ]	Mediana [RIQ]	
<b>Edat (anys)</b>	10 [9-12]	10 [9-11]	10 [9-12]	0.906
<b>Pes (Kg)</b>	55.5 [47.6-64]	56.3 [50.07-63.7]	55.47 [46.35-65.06]	0.900
<b>Alçada (cm)</b>	147.1 [140.15-156.3]	147.1 [140.65-156]	147.22 [139.36-156.82]	0.546
<b>Calprotectina fecal (µg/g)</b>	44.8 [30.26-85.62]	44.95 [32.89-84.91]	42.49 [29.80-86.81]	0.052
	Microbiota			
	Mediana [RIQ]	Mediana [RIQ]	Mediana [RIQ]	
<b>Firmicutes (%)</b>	63.22 [49.29-75.93]	64.85 [48.47-76.02]	62.24 [50.14-75.49]	0.682
<b>Bacteroidetes (%)</b>	27.35 [14.58-43.82]	27.05 [13.84-43.22]	31.46 [15.37-44.40]	0.798

DE, desviació estàndard; RIQ, rang interquartilic.

Del total de la mostra, un 83.24% dels nens són metabòlicament sans, i un 16.76% presenten l'alteració dels 3 o més criteris de RCV, traduït en 29 nens.

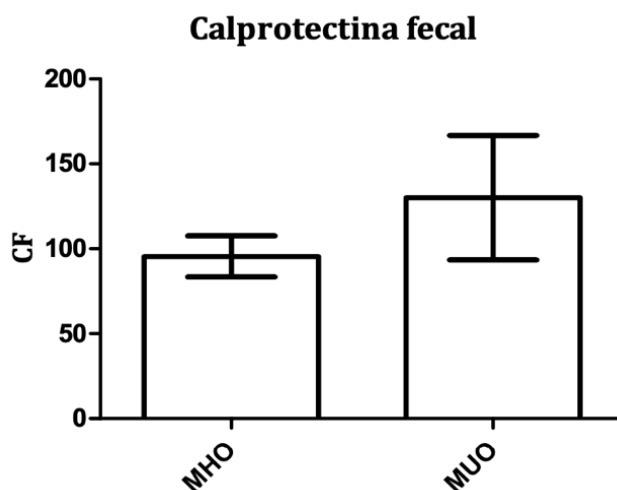
La **Taula 3** és una taula descriptiva dels factors de RCV i els nivells de la CF, comparant els nens que són metabòlicament sans dels que mostren alteracions metabòliques. S'observa que els nens MUO presenten nivells significativament més alts de la puntuació Z d'IMC, els triglicèrids, la circumferència de la cintura, el HOMA i la tensió arterial, tant sistòlica com diastòlica; i pel contrari nivells significativament més baixos de la puntuació Z d'HDL. No s'observen diferències en la composició de la microbiota.

**Taula 3.** Descriptiva entre nens amb obesitat metabòlicament sans i nens amb obesitat i alteracions metabòliques.

Variables	Nens MHO < 3 criteris SM n = 144	Nens MUO ≥ 3 criteris SM n = 29	P-valor
	Mediana [RIQ]	Mediana [RIQ]	
<b>Calprotectina fecal (µg/g)</b>	41.61[31.06-81.22]	53.43 [30.58-176.65]	0.338
<b>Puntuació Z de Circumferència cintura</b>	2.04 [< 1.63-2,38]	2.45 [2.01-2.93]	<b>0.001</b>
<b>Puntuació Z de TG</b>	0.29 [-0.2-0.93]	1.82 [0.41-2.52]	<b>&lt;0.001</b>
<b>Puntuació Z de HDL</b>	-0.59 [-0.91-0.07]	-0.95 [-1.53- -0.67]	<b>&lt;0.001</b>
<b>Puntuació Z de TAS</b>	0.42 [-0.1-0.85]	1.55 [0.61-2.09]	<b>&lt;0.001</b>
<b>Puntuació Z de TAD</b>	-0.13 [-0.58-0.39]	0.43 [-0.09-1.3]	<b>0.001</b>
<b>Puntuació Z de HOMA</b>	0.48 [0.05-1.08]	2.15 [1.53-3]	<b>&lt;0.001</b>
<b>Microbiota</b>			
	Mediana [RIQ]	Mediana [RIQ]	
<b><i>Firmicutes</i> (%)</b>	63.22 [51.03-76.25]	62.96 [36.88-73.33]	0.296
<b><i>Bacteroidetes</i> (%)</b>	26.27 [14.35-42.12]	31.77 [18.92-55.82]	0.163

TG, triglicèrids; HDL, lipoproteïnes d'alta densitat; TAS, tensió arterial sistòlica; TAD, tensió arterial diastòlica; HOMA, índex de resistència a la insulina; MHO, obesos metabòlicament sans; MUO, obesos metabòlicament no sans; DE, desviació estàndard; RIQ, rang interquartílic.

D'altra banda, pel que fa la CF, existeix una tendència a l'alça al grup dels nens MUO, amb una mitjana de 53.43, en comparació al grup dels nens MHO. S'expressa la diferència en un gràfic.



**Figura 4.** Nivells de calprotectina (mitjana ± error estàndard (EE)) en funció de la síndrome metabòlica.

S'observa que els participants que tenen la CF amb valors superiors al percentil 95, són el 22% de la mostra total, traduït en 38 individus. D'aquesta submostra el 11% són nois i un 10.4% correspon a les noies.

S'han analitzat individualment els factors de RCV, per tal d'observar les diferències entre els nens que tenen la CF en nivells elevats i aquells que la tenen dins de la normalitat.

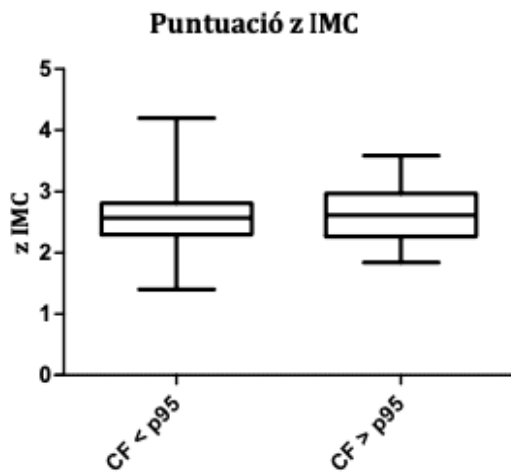


Diagrama 1. Comparació Puntuació Z d'índex de massa corporal.

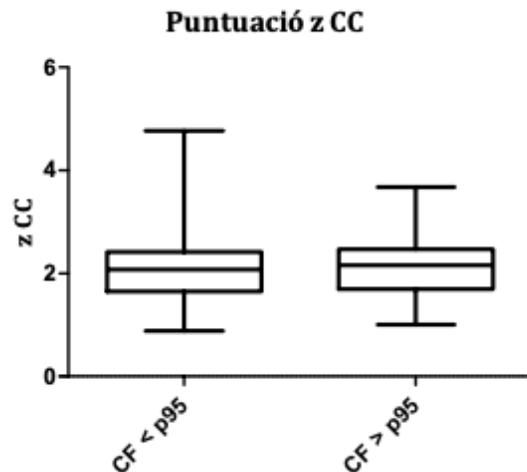


Diagrama 2. Comparació Puntuació Z de la circumferència de la cintura.

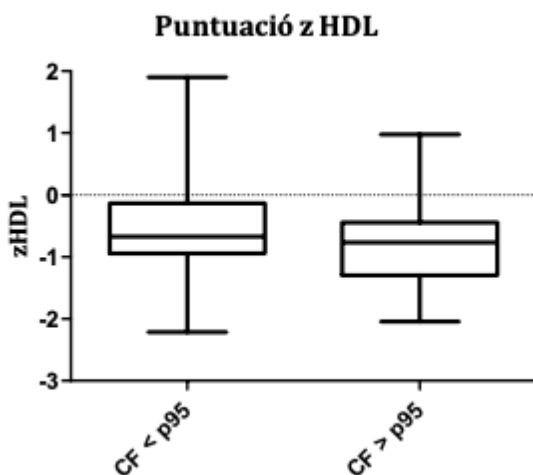


Diagrama 3. Comparació Puntuació Z de colesterol de lipoproteïna d'alta densitat.

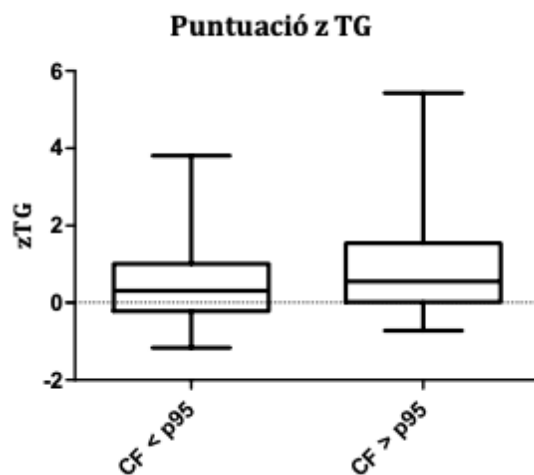


Diagrama 4. Comparació Puntuació Z dels triglicèrids.

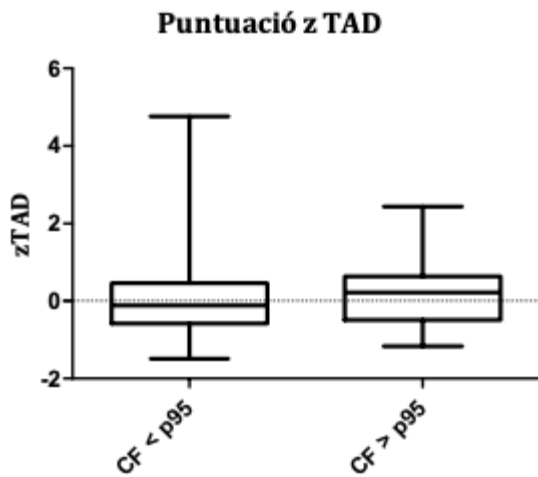


Diagrama 5. Comparació Puntuació Z de la tensió arterial diastòlica.

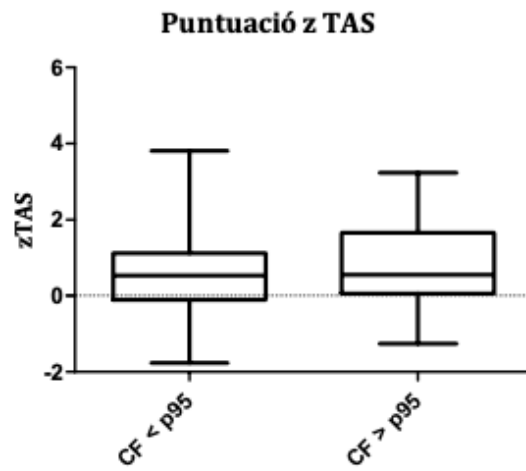


Diagrama 6. Comparació Puntuació Z de la tensió arterial sistòlica.

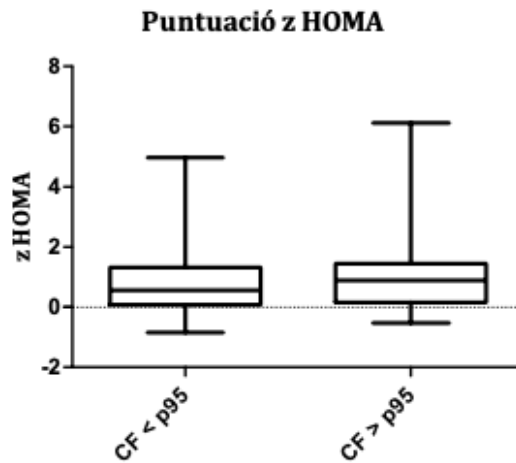


Diagrama 7. Comparació Puntuació Z de l'índex de resistència a la insulina.

**Figura 5.** Diagrama de caixes de les diferències dels factors de RCV, entre els nens amb obesitat amb nivells de la CF per damunt del percentil 95 i aquells amb nivells normals.

A la **Figura 5** s'observa una tendència lleugerament a l'alça en el HOMA i la TAD en els nens que presenten la CF per damunt del P95.

La **Taula 4** és una taula descriptiva en la que s'ha volgut comprovar si el fet tenir la CF en nivells superiors del P95 comporta una alteració de les divisions de bacteris de la microbiota intestinal. Els resultats estadístics no mostren diferències significants.

**Taula 4.** Descriptiva de la microbiota en funció dels nivells de Calprotectina Fecal (participants amb nivells >P95 vs. nivells normals).

	<b>CF &gt; P95 n = 135</b>	<b>CF &lt; P95 n = 38</b>	<b>P-valor</b>
	<b>Mitjana [RIQ]</b>	<b>Mitjana [RIQ]</b>	
<b><i>Firmicutes</i> (%)</b>	59.51 [38.50-74-71]	64.56 [50.92-77.25]	0.161
<b><i>Bacteroidetes</i> (%)</b>	33.75 [19.43-49.78]	25.42 [14.12-42.2]	0.157

CF, calprotectina fecal; P95, percentil 95; RIQ, rang interquartílic.

S'han realitzat regressions logístiques binàries, mirant individualment els diferents factors de RCV. Els factors de risc seleccionats han estat: el HOMA, triglicèrids elevats, HDL baix i la tensió arterial elevada, tant sistòlica com diastòlica, ajustats per sexe i puntuació Z d'IMC. D'aquesta manera, es vol comprovar si el fet de tenir la CF amb valors superiors al percentil 95, pot incrementar el risc de presentar algun dels paràmetres de RCV per damunt de +1.5DE de la mitjana. També s'ha mirat si aquest fet pot ser un factor de risc de tenir o no SM.

La **Taula 5** indica que el fet d'estar per damunt del percentil 95 de CF fa que els nens amb obesitat de l'estudi presentin 2.17 (p-valor de 0.042) vegades més risc de tenir la tensió arterial sistòlica alterada, amb nivells per damunt de 1.5DE.

En els nens del present estudi, no s'observa que el fet de tenir la CF elevada pugui estar relacionada amb una alteració de la resta de factors de RCV.

**Taula 5.** Regressió logística entre els factors de RCV, depenent dels nivells de la CF.

	Síndrome Metabòlica			HOMA > +1.5DE			Triglicèrids > +1.5DE		
	OR (ic95%)	p-valor	R2	OR (ic95%)	p-valor	R2	OR (ic95%)	p-valor	R2
<b>Sexe</b>	0.71 (0.35-1.43)	0.343		0.32 (0.16-0.60)	0.001		1.07 (0.54-1.88)	0.001	
<b>Puntuació Z d'IMC</b>	3.49 (1.70-7.18)	0.001	0.082	2.56 (1.31-5.03)	0.006	0.086	1.59 (0.84-3.02)	0.006	0.013
<b>Tenir CF &gt; P95</b>	1.72 (0.74-3.99)	0.207		1.11 (0.48-2.53)	0.803		1.17 (0.52-2.62)	0.803	
	Colesterol HDL < -1.5DE			Tensió Arterial Sistòlica > +1.5DE			Tensió Arterial Diastòlica > +1.5DE		
	OR (ic95%)	p-valor	R2	OR (ic95%)	p-valor	R2	OR (ic95%)	p-valor	R2
<b>Sexe</b>	0.97 (0.36-2.61)	0.951		1.39 (0.73-2.65)	0.318		1.08 (0.40-2.91)	0.866	
<b>Puntuació Z d'IMC</b>	1.85 (0.69-4.90)	0.217	0.03	3.10 (1.67-5.75)	0	0.11	1.05 (0.38-2.88)	0.920	0.001
<b>Tenir CF &gt; P95</b>	2.16 (0.73-6.35)	0.162		2.17 (1.03-4.59)	<b>0.042</b>		1.17 (0.32-4.21)	0.813	

OR: Odds Ratio; HOMA, índex de resistència a la insulina; HDL, lipoproteïnes d'alta densitat; CF, calprotectina fecal.

## DISCUSSIÓ

Les principals troballes del l'estudi han estat, per una banda, l'existència d'una tendència a l'alça dels nivells de CF en els nens MUO, en comparació amb els nens MHO. D'altra banda, s'ha vist que el fet de presentar la CF elevada, per damunt del percentil 95, augmenta el risc de tenir la TAS alta.

Com s'ha pogut veure als resultats, sembla que els nivells de la CF no varien només depenent de si hi ha o no obesitat, ja que s'han trobat nens amb obesitat que tenen la CF en paràmetres normals. Més aviat sembla que aquest augment de la CF és degut a la presència de la combinació de l'obesitat amb altres factors involucrats, com la microbiota o els factors de RCV. Diversos estudis que relacionen la obesitat i la CF [41,42], ho justifiquen conclouent que en subjectes amb obesitat s'ha observat una disminució dels nivells de les cèl·lules de Paneth, cèl·lules epitelials encarregades de secretar substàncies antibacterianes a la llum intestinal, i que per tant tenen un paper clau en el manteniment de la barrera gastrointestinal. Aquesta disminució pot explicar en part la inflamació intestinal, provocada per l'absència de l'adequada protecció en la barrera gastrointestinal, sent aquesta més permeable i vulnerable a bacteris patògens i al mal funcionament.

Reforçant la idea de que l'alteració de la microbiota en persones amb obesitat pot elevar les concentracions de CF, *Mendall et al.* va veure [41] que existeix un perfil microbià relacionat amb l'obesitat, i que aquest coincideix amb el que es troba associat amb una CF elevada. Específicament en el perfil de la microbiota obesa va haver-hi una reducció de la diversitat bacteriana, amb una disminució de la proporció de *Bacteroidetes* a *Firmicutes*, i una major abundància de Proteobacteries proinflamatòries. Aquesta disminució de la proporció de *Bacteroidetes* també s'observa al nostre estudi, on veiem que en tota la mostra es troben en valors menors que la divisió *Firmicutes*; fer que corrobora aquesta disposició alterada que s'observa en individus amb obesitat.

D'altra banda, *Verdam et al.* [43] van estudiar la CF i la composició de la microbiota en 28 adults, trobant que la CF només era detectable en adults amb obesitat amb un patró de microbiota obesa. A diferència dels grups d'adults, els estudis de casos-control realitzats en nens són escassos.

En la línia dels resultats obtinguts en l'estudi present, *Spagnuolo et al.* [44] van estudiar 35 nens amb obesitat severa (IMC > P95) i van veure que la CF estava augmentada en un 47% de la mostra. Al nostre estudi s'ha observat un percentatge menor de nens amb CF elevada (22%) i es creu que

pot ser degut a que la mostra no està constituïda únicament per nens amb obesitat severa. *Spagnuolo et al.* conclouen que al ser un mostra petita, s'hauria d'extrapol·lar a una més ample i una estratificació basada en altres indicadors, com la composició de la microbiota intestinal, i no l'IMC; observació que també es podria aplicar en aquest estudi.

Si es comparen els nens sans amb el nens amb obesitat, es veuen diferències significatives en un estudi realitzat en 131 nens amb una mitjana d'edat d'11 anys, on es va utilitzar la calprotectina sèrica [31]. A l'estudi inclús van observar diferències entre sexe, sent la calprotectina més alta en dones que en homes. Aquest augment es va associar a la glucèmia en dejú patològica i la resistència a la insulina. Així, van concloure que l'augment de la calprotectina sèrica s'associa amb la obesitat en nens, i es suggereix la seva utilitat com biomarcador per al seguiment de les complicacions metabòliques.

Pel que fa la CF, *Park et al.* en un estudi recent [45] comparen tres grups de nens (nens amb obesitat, amb sobrepès i sans), i mostren resultats amb diferències significatives dels nivells de la CF entre nens amb obesitat i nens amb sobrepès, mentre que pel contrari, no es van veure variacions en els nivells de la CF en nens sans i nens amb sobrepès. Si es comparen les mitjanes de la CF, entre els nens sans de l'estudi mencionat i els participants de l'estudi present, s'observa que hi ha una àmplia diferència, sent la mitjana dels nens sans de 7.9 i la dels nens amb obesitat de 44.8; corroborant que la CF es trobaria en nivells més elevats en aquells nens amb obesitat. *Park et al.* no especifiquen quines podrien ser les causes, i mencionen que es necessiten més estudis per tal de justificar-ho.

No s'ha trobat una relació directa entre els nivells de CF i l'antropometria, ja que no s'han obtingut resultats significatius en cap dels paràmetres. Altres estudis on s'ha pogut observar aquesta relació confirmen la seva absència, igual que s'ha vist en aquest estudi, on no es troba diferències significatives [29]. També hi ha un estudi [33] on conclouen que els nivells de la CF augmenten com a signe de inflamació intestinal en pacients pediàtrics amb obesitat i MFGNA, i són directament proporcionals amb el pes, la circumferència de la cintura i l'índex cintura-talla. Aquest fet pot ser degut a que en l'estudi estableixen els nivells alts de CF com  $> 50\mu\text{g/g}$  [35], en comptes d'utilitzar percentils [37], com hem fet servir nosaltres.

Una troballa d'interès en els nostres resultats ha estat l'observació d'una tendència a l'alça en els nivells de la CF en nens MUO, en comparació amb els nens MHO. A causa de la petita mostra dels nens MUO, no s'han obtingut resultats significatius. Tot i així, sembla que els nivells de la CF augmenten quan es presenten un conjunt de factors que comporten la inflamació de l'organisme; ja que pel contrari si que s'han vist diferències significatives en tots els paràmetres dels factors

de RCV entre ambdós grups. Aquests factors en conjunt comporten una alteració important del metabolisme, la qual es creu que pot arribar a activar el sistema immunològic, portant a l'augment dels nivells de la CF.

Fins a la data no s'ha trobat cap estudi previ on s'especifiqui una relació entre la CF i els factors de RCV. Tot i així, en aquest estudi s'ha observat que la CF elevada augmenta el risc de presentar una TAS alta. Es suggereix que aquest fet pot ser degut a que els nens amb obesitat, per l'inadequat patró alimentari i el que aquest comporta, tenen una inflamació intestinal local, on la CF està present com marcador. Aquesta inflamació es transloca a altres parts del cos, com són els ronyons. El sistema renal en condicions de inflamació altera la filtració renal, provocant l'acumulació de sodi, que fa pujar la tensió.

S'han tret aquestes conclusions, perquè s'ha vist que el fenotip típic de la hipertensió primària (HP) en nens ve causada pel sobrepès, l'obesitat visceral, les anomalies metabòliques típiques de la SM i l'activació immunitària [46], entre d'altres com l'alteració de la homeòstasis del sodi, així com de l'estrès oxidatiu i la disfunció endotelial [47].

Els estudis suggereixen que la inflamació té un paper important en el control de la pressió arterial en nens amb obesitat. Encara que sembla que aquest és molt complex i és difícil de determinar la relació causal entre la hipertensió i la inflamació; és a dir, es desconeix quina pot ser la causa i quin l'efecte [47].

La hipertensió avui dia està augmentant de manera accelerada en nens i adolescents, amb una prevalença en nens amb sobrepès de 4-1% i d'un 11-23% en nens amb obesitat. La seva identificació precoç en nens i adolescents pot ajudar a prevenir la morbiditat i mortalitat cardiovascular relacionades amb la hipertensió en l'edat adulta [47]. Per aquests motius, suggerim que la CF podria utilitzar-se com a biomarcador de RCV en nens amb obesitat.

D'altra banda, tal i com s'ha esmentat a l'estudi, la microbiota juga un paper important en la salut i la malaltia. En l'estudi de *Barrows et al.* [48], suggereixen que la presència de disbiosis, present en individus amb obesitat, té una possible relació amb la hipertensió. En comparació amb individus sans, els individus hipertensos presenten una disminució de la riquesa i diversitat microbiana intestinal. *Wenzel et al.* [49] i un estudi que relaciona la microbiota amb la hipertensió [50] conclouen que la microbiota sembla modular les respostes immunitàries, i les alteracions en aquesta contribueixen als trastorns immunitaris i malalties cardiovasculars. A més, els AGCC, subproductes del metabolisme microbià intestinal, influeixen en diversos aspectes de la fisiologia de l'hoste, fins i tot en la regulació de la TA. Tenen un efecte antiinflamatori tant sobre l'epiteli del

còlon com sobre el sistema immunitari, que es regula mitjançant l'activació de receptors de proteïnes G i acaben reduint la inflamació intestinal. Aquesta interferència entre la microbiota, el sistema renal i el cardiovascular, podria ser important per la patogènesis i el tractament de la hipertensió.

S'ha de tenir en compte les següents puntualitzacions a l'hora d'interpretar les conclusions i resultats obtinguts en el nostre estudi, ja que s'han trobat una sèrie de limitacions.

Es destaquen com limitacions, la reduïda mostra de nens amb que tenen la CF en nivells superiors del P95; així com dels nens amb SM, ja que els participants tenen edats molt precoces per presentar aquests factors de RCV alterats; així com la petita mostra dels nens que tenen la CF en nivells superiors del P95. Segurament si tinguéssim una mostra més gran de nens amb SM, a més de la TAS elevada, també es podrien observar de manera alterada altres factors de RCV.

Pel contrari, es disposa d'una mostra important de nens amb obesitat. A més, la hipòtesis proposta és molt novedosa, i pot donar peu a altres estudis d'investigació.

Possiblement no s'observa una relació directa entre la CF i la SM perquè els participants són molt joves, però pensem que la CF pot ser un possible marcador d'inflamació pre-clínic, ja que si la inflamació metabòlica que es troba present avui dia en els participants, perdurés en el temps, aquesta acabaria provocant la SM; si observéssim als nens al llarg del temps, quan aquests arribin a l'edat adulta, probablement presentin els factors de RCV empitjorats. Per això, el seguiment a llarg termini dels pacients podria ajudar a esbrinar si aquesta capacitat predictiva de la CF és possible.

Segons els resultats obtinguts en el present estudi en funció de la TAS, i la tendència que s'observa en la resta de factors de RCV, la CF podria ser un biomarcador per la prevenció de malalties cardiometabòliques.

## CONCLUSIONS

- No hi ha relació directe entre l'antropometria i la CF.
- No s'han observat diferències entre els nivells de CF en nens MHO i els nens MUO.
- Tendència lleugerament a l'alça de nivells de CF en els nens MUO.
- Tenir la CF elevada podria ser un marcador de risc de presentar TAS alta.
- El seguiment al llarg termini d'aquests pacients, podria aportar més informació sobre la capacitat predictiva de la CF.

## REFERÈNCIES

1. MedlinePlus. Disponible: <https://medlineplus.gov/ency/article/007508.htm>
2. Organización Mundial de la Salud (OMS). Obesidad y sobrepeso. Disponible: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
3. Fundació de Faustino Obergozo. Disponible: <https://www.fundacionorbegozo.com/el-instituto-de-investigacion-del-crecimiento-y-desarrollo/graficas-y-tablas/>
4. Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP). Disponible: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2015-07/sindrome-metabolico/>
5. Xu H, Li X, Adams H, Kubena K, Guo S. Etiology of Metabolic Syndrome and Dietary Intervention. *Int J Mol Sci.* **2018**;20(1):128. 4
6. García E. Obesidad y síndrome metabólico en pediatría. En AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2015. Madrid. Lúa Ediciones. **2015**;0(3):71–84. 5
7. Garrido MM, Oliveira A, Cavero-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Pozuelo-Carrascosa DP, Soriano-Cano A, Martínez-Vizcaíno V. Prevalence of Overweight and Obesity among European Preschool Children: A Systematic Review and Meta-Regression by Food Group Consumption. *Nutrients.* **2019**;11(7):1698.
8. Walker WA. The importance of appropriate initial bacterial colonization of the intestine in newborn, child, and adult health. *Pediatr Res.* **2017**;82(3):387-395.
9. Icaza-Chávez ME. Gut microbiota in health and disease. *Rev Gastroenterol México English Ed.* **2013**;78(4):240–8.
10. Annalisa N, Alessio T, Claudette TD, Erald V, Antonino de L, Nicola DD. Gut microbiome population: an indicator really sensible to any change in age, diet, metabolic syndrome, and life-style. *Mediators Inflamm.* **2014**;2014:901308.
11. Mitev K. Association between the Gut Microbiota and Obesity. *Open Access Maced J Med Sci.* **2019**;7(12):2050-2056.
12. Dror T, Dickstein Y, Dubourg G, Paul M. Microbiota manipulation for weight change. *Microb Pathog.* **2017**;106:146-161.
13. Górowska-Kowolik K, Chobot A. The role of gut microbiome in obesity and diabetes. *World J Pediatr.* **2019**;15(4):332-340.
14. Ignacio A, Fernandes MR, Rodrigues VAA, et al. Correlation between body mass index and faecal microbiota from children. *Clin Microbiol Infect.* **2016**;22:1–8.
15. Iacobini C, Pugliese G, Blasetti Fantauzzi C, Federici M, Menini S. Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity. *Metabolism Journal.* **2019**;92:51–60.

16. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol.* **2015**;21(29):8787-803.
17. Riva A, Borgo F, Lassandro C, Verduci E, Morace G, Borghi E, Berry D. Pediatric obesity is associated with an altered gut microbiota and discordant shifts in Firmicutes populations. *Environ Microbiol.* **2017**;19(1):95-105.
18. Miller SA, Wu RKS, Oremus M. The association between antibiotic use in infancy and childhood overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* **2018**;19(11):1463-1475.
19. Indiani CMDSP, Rizzardi KF, Castelo PM, Ferraz LFC, Darrieux M, Parisotto TM. Childhood Obesity and Firmicutes/Bacteroidetes Ratio in the Gut Microbiota: A Systematic Review. *Child Obes.* **2018**;14(8):501-509.
20. Kim KN, Yao Y, Ju SY. Short Chain Fatty Acids and Fecal Microbiota Abundance in Humans with Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* **2019**;11(10):2512.
21. Barczyńska R, Litwin M, Sliżewska K, Szalecki M, Berdowska A, Bandurska K, Libudzisz Z, Kapuśniak J. Bacterial Microbiota and Fatty Acids in the Faeces of Overweight and Obese Children. *Pol J Microbiol.* **2018**;67(3):339-345.
22. Sanchez M. Childhood Obesity: A Role for Gut microbiota? *Int. J. Environ. Res. Public Health.* **2015**, 12, 162-175.
23. Kincaid HJ, Nagpal R, Yadav H. Microbiome-immune-metabolic axis in the epidemic of childhood obesity: Evidence and opportunities. *Obes Rev.* **2020**;21(2):e12963.
24. Medkova A, Srovnal J, Potomkova J, Volejnikova J, Mihal V. Multifarious diagnostic possibilities of the S100 protein family: predominantly in pediatrics and neonatology. *World J Pediatr.* **2018**;14(4):315-321.
25. Caviglia GP, Ribaldone DG, Rosso C, Saracco GM, Astegiano M, Pellicano R. Fecal calprotectin: beyond intestinal organic diseases. *Panminerva Med.* **2018**;60(1):29-34.
26. Orivuori L, Mustonen K, de Goffau MC, Hakala S, Paasela M, Roduit C, Dalphin JC, Genuneit J, Lauener R, Riedler J, Weber J, von Mutius E, Pekkanen J, Harmsen HJM, Vaarala O; PASTURE Study Group. High level of fecal calprotectin at age 2 months as a marker of intestinal inflammation predicts atopic dermatitis and asthma by age 6. *Clin Exp Allergy.* **2015**;45(5):928-939.
27. Seo SC, Ahn SH, Ri S, Yoon Y, Byeon JH, Kim SH, Yoon W, Yoo Y. Elevated fecal calprotectin levels are associated with severity of atopic dermatitis in children. *Asian Pac J Allergy Immunol.* **2018**;36(2):82-87.
28. Jeong SJ. The role of fecal calprotectin in pediatric disease. *Korean J Pediatr.* **2019**;62(8):287-291.

29. Velasco Rodríguez-Belvis M. La calprotectina fecal en la edad pediátrica: determinación de niveles de normalidad en niños sanos y análisis de factores influyentes. Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Madrid. **2019**.
30. Mortensen OH, Nielsen AR, Erikstrup C, Plomgaard P, Fischer CP, Krogh-Madsen R, Lindgaard B, Petersen AM, Taudorf S, Pedersen BK. Calprotectin-a novel marker of obesity. *PLoS One*. **2009**;4(10):e7419.
31. Calcaterra V, De Amici M, Leonard MM, De Silvestri A, Pelizzo G, Buttari N, Michev A, Leggio M, Larizza D, Cena H. Serum Calprotectin Level in Children: Marker of Obesity and its Metabolic Complications. *Ann Nutr Metab*. **2018**;73(3):177-183.
32. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci*. **2017**;13(4):851-863.
33. Demirbaş F, Çaltepe G, Comba A, Abbasgulyev H, Yurttan Uyar N, Kalaycı AG. Association of obesity and non-alcoholic fatty liver disease with the fecal calprotectin level in children. *Arab J Gastroenterol*. **2020**;21(4):211-215.
34. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Prevención y Tratamiento de la Obesidad Infantojuvenil, Ministerio de Ciencia e Innovación [Spanish Ministry of Science and Innovation]. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social; The Cochrane Collaboration: London, UK, 2009.
35. Oord T, Hornung N. Fecal calprotectin in healthy children. *Scand J Clin Lab Invest*. **2014**;74(3):254-8.
36. Velasco Rodríguez-Belvis M, Viada Bris JF, Plata Fernández C, García-Salido A, Asensio Antón J, Domínguez Ortega G, Muñoz Codoceo RA. Normal fecal calprotectin levels in healthy children are higher than in adults and decrease with age. *Paediatr Child Health*. **2020**;25(5):286-292.
37. Lin JF, Chen JM, Zuo JH, et al. Meta-analysis: Fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. *Inflamm Bowel Dis* **2014**;20(8):1407-15.
38. Roca M, Rodriguez Varela A, Carvajal E, Donat E, Cano F, Armisen A, Vaya MJ, Ekoff H, Hervas D, Rydell N, Ribes-Koninckx C. Fecal calprotectin in healthy children aged 4-16 years. *Sci Rep*. **2020**;10(1):20565.
39. World Health Organization. WHO Anthro Software for PC; WHO: Geneva, Switzerland, 2009.
40. Stavnsbo M, Resaland GK, Anderssen SA, Steene-Johannessen J, Domazet SL, Skrede T, Sardinha LB, Kriemler S, Ekelund U, Andersen LB, Aadland E. Reference values for cardiometabolic risk scores in children and adolescents: Suggesting a common standard. *Atherosclerosis*. **2018**;278:299-306.

41. Mendall MA, Chan D, Patel R, Kumar D. Faecal calprotectin: factors affecting levels and its potential role as a surrogate marker for risk of development of Crohn's Disease. *BMC Gastroenterol.* **2016**;16(1):126.
42. Kant P, Fazakerley R, Hull MA. Faecal calprotectin levels before and after weight loss in obese and overweight subjects. *Int J Obes (Lond)* **2013**;37:317–9.
43. Verdam FJ, Fuentes S, de Jonge C, Zoetendal EG, Erbil R, Greve JW, Buurman WA, de Vos WM, Rensen SS. Human intestinal microbiota composition is associated with local and systemic inflammation in obesity. *Obesity (Silver Spring).* **2013**;21(12):E607-15.
44. Spagnuolo MI, Cicalese MP, Caiazzo MA, Franzese A, Squeglia V, Assante LR, Valerio G, Merone R, Guarino A. Relationship between severe obesity and gut inflammation in children: what's next? *Ital J Pediatr.* **2010**;36:66.
45. Park SY, Kim WJ. A Study of Fecal Calprotectin in Obese Children and Adults. *J Obes Metab Syndr.* **2018**;27(4):233-237.
46. Litwin M, Michalkiewicz J, Trojanek J, Niemirska A, Wierzbicka A, Szalecki M. Altered Genes Profile of Renin-Angiotensin System, Immune System, and Adipokines Receptors in Leukocytes of Children With Primary Hypertension. *Hypertension.* **2012**;61(2), 431–436.
47. Wirix AJ, Kaspers PJ, Nauta J, Chinapaw MJ, Kist-van Holthe JE. Pathophysiology of hypertension in obese children: a systematic review. *Obes Rev.* **2015**;16(10):831-42.
48. Barrows IR, Ramezani A, Raj DS. Inflammation, Immunity, and Oxidative Stress in Hypertension—Partners in Crime? *Advances in Chronic Kidney Disease.* **2019**;26(2), 122–130.
49. Wenzel U, Turner JE, Krebs C, Kurts C, Harrison DG, Ehmke H. Immune Mechanisms in Arterial Hypertension. *J Am Soc Nephrol.* **2016**;27(3):677-86.
50. Jose PA, Raj D. Gut microbiota in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* **2015**;24(5):403-9.

**TREBALL DE FI DE GRAU. FMCS****FITXA D'AVALUACIÓ DEL TUTOR**

L'avaluació del treball pràctic tindrà en compte la nota referida pel tutor respecte a la memòria impresa i el seguiment del treball. El resultat de l'avaluació del tutor ha de ser favorable per tal que l'alumne pugui presentar i defensar el treball i representa el 25 % de la nota total del treball escrit (salvo excepcionalitat per la pandèmia).

**ENSENYAMENT:** Grau en nutrició Humana i Dietètica

**NOM DE L'ALUMNE:** Anca Olteanu

**TÍTOL DEL TREBALL:** Nivells de Calprotectina fecal en nens amb obesitat i la seva relació amb el Risc Cardiovascular

<b>SEGUIMENT I AVALUACIÓ DEL TREBALL PER PART DEL TUTOR DEL TREBALL PRÀCTIC (0-10)</b>	
Ha mostrat capacitats d'anàlisi, síntesi i raonament al llarg del treball	9
El seu grau d'implicació durant el desenvolupament del treball ha estat elevat	10
El procés d'elaboració del treball ha estat continuat	10
Ha mostrat habilitat de cerca i gestió de la informació	10
Ha mostrat capacitat d'organització i planificació	10
Ha seguit la normativa pròpia del Centre en quan a la presentació escrita del treball	10
El treball és ordenat i redactat amb cura, expressant-se correctament amb la llengua escollida	10
Els resultats del treball són originals	10
El treball presentat supera les expectatives del tutor	10
<p>El grup s'ha organitzat correctament, ha treballat durant tot el curs, ha participat en les tasques que se'ls hi recomanaven.</p> <p>Com a alumna interna ha estat molt implicada i ha participat en diverses activitats del grup de recerca com un seminari sobre estadística aplicat a nutrició infantil organitzat pel nostre grup per a adquirir habilitats per a l'execució de l'anàlisi de les dades</p> <p>En concret, d'aquesta alumna destacaria la seva implicació i predisposició a participar en la recerca</p>	
<b>MITJANA DE LA NOTA DEL TUTOR (0-10)</b>	<b>10</b>

**AVALUACIÓ:** FAVORABLE

NO FAVORABLE

**NOM I SIGNATURA DEL TUTOR\*:** Verònica Luque

Reus, a 25 de maig de 2021

\*Lliurar una còpia al tutor i adjuntar una còpia amb la signatura original al Treball escrit.

La suplantació de la signatura original està tipificada com a falta greu i serà objecte d'expedient.