



**Centro de Investigación en Alimentación y
Desarrollo, A.C.**

**IRISINA SÉRICA Y SU RELACIÓN CON INDICADORES DE
RIESGO CARDIOVASCULAR Y DIABETES EN NIÑOS CON
DIFERENTE COMPOSICIÓN CORPORAL**

Por:

Dina Alejandra Torres Quiñonez

TESIS APROBADA POR LA:

COORDINACIÓN DE NUTRICIÓN

Como requisito parcial para obtener el grado de:

MAESTRA EN CIENCIAS

APROBACIÓN

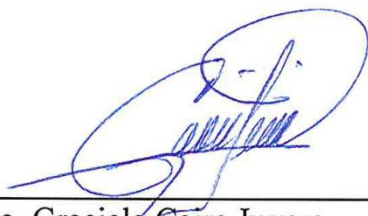
Los miembros del comité designado para la revisión de la tesis de Dina Alejandra Torres Quiñonez la han encontrado satisfactoria y recomiendan que sea aceptada como requisito parcial para obtener el grado de Maestra en Ciencias.



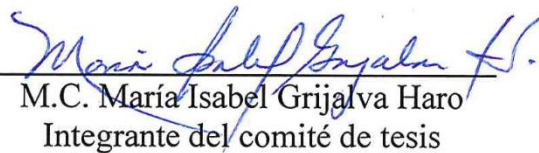
Dra. Martha Nydia Ballesteros Vázquez
Directora de Tesis



Dra. María Isabel Ortega Vélez
Integrante del comité de tesis



Dra. Graciela Caire Juvera
Integrante del comité de tesis



M.C. María Isabel Grijalva Haro
Integrante del comité de tesis

DECLARACIÓN INSTITUCIONAL

La información generada en la tesis “Irisina Sérica y su Relación con Indicadores de Riesgo Cardiovascular y Diabetes en Niños con Diferente Composición Corporal” es propiedad intelectual del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. (CIAD). Se permiten y agradecen las citas breves del material contenido en esta tesis sin permiso especial de la autora Dina Alejandra Torres Quiñonez, siempre y cuando se dé crédito correspondiente. Para la reproducción parcial o total de la tesis con fines académicos, se deberá contar con la autorización escrita de quien ocupe la titularidad de la Dirección General del CIAD.

La publicación en comunicaciones científicas o de divulgación popular de los datos contenidos en esta tesis, deberá dar los créditos al CIAD, previa autorización escrita del director(a) de tesis.



**CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN
ALIMENTACIÓN Y DESARROLLO, A.C.**
Coordinación de Programas Académicos


Dr. Pablo Wong González
Director General

AGRADECIMIENTOS

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el apoyo económico otorgado durante el posgrado.

Al Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo (CIAD A.C.) por contribuir en mi formación profesional.

Agradezco a Dios por sus bendiciones, por guiarme y permitirme llegar hasta aquí.

Agradezco de manera especial a mi directora de tesis la Dra. Martha Nydia Ballesteros quien me orientó durante este trayecto. Gracias por abrirme las puertas del laboratorio de Lípidos y por orientarme con sus correcciones que pulieron mi trabajo y me ayudaron a aprender y a crecer como profesional.

A las integrantes del comité de tesis la Mtra. María Isabel Grijalva Haro, la Dra. Graciela Caire Juvera y la Dra. María Isabel Ortega Vélez que con el conocimiento y experiencia en sus áreas de estudio particulares aportaron al enriquecimiento de este trabajo.

A la QCB Elizabeth Artalejo porque siempre estuvo dispuesta a aclarar mis dudas, por su paciencia, y su ayuda para realizar los análisis bioquímicos de las muestras.

Al equipo de Desayunos escolares, a José Antonio Ponce y Blanca Ayala Mendívil por su colaboración en el trabajo de campo para coleccionar los datos.

Muchas gracias a todos los maestros que durante estos años con paciencia y dedicación compartieron su conocimiento para ayudarme en mi crecimiento profesional y personal.

A mis amigos del laboratorio de Lípidos Paulina Galindo, Arely Flores y Alejandro León muchas gracias por su amistad, por siempre estar ahí cuando más los necesitaba y siempre motivarme para continuar, ayudarme en mis dudas.

A mi esposo Ernesto Salazar por siempre escucharme, darme ánimos y consejos

A mis amigos Adelmo Rosas, Carlos Coronado y Adriana Bojórquez por su dedicación y paciencia a instruirme en las materias que eran difíciles para mí.

Agradezco especialmente a mi familia, mis padres y hermanas por motivarme, apoyarme incondicionalmente y amarme tanto.

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mi familia. A mis padres que siempre han sido el mejor ejemplo para mí para esforzarme por alcanzar mis metas. Mi esposo que siempre ha escuchado y animado en todo.

A mis hermanos a los cuales admiro y quiero mucho.

CONTENIDO

APROBACIÓN	2
AGRADECIMIENTOS	4
DEDICATORIA	5
CONTENIDO	6
LISTA DE FIGURAS	8
LISTA DE CUADROS	9
RESUMEN	10
1. INTRODUCCIÓN	12
2. ANTECEDENTES	14
2.1. La Hormona Irisina	14
2.1.1. Estructura y N-glicosilación de la Irisina.....	15
2.1.2. Secreción de la Irisina.....	16
2.1.3. Regulación de la irisina.....	16
2.1.4. Irisina y su Relación con el Tejido Adiposo	17
2.2. Irisina en el Metabolismo de la Glucosa	19
2.3. La Hormona Irisina y su Actividad en los Huesos.....	20
2.4. Actividad de la Irisina en el Sistema Nervioso.....	21
2.5. Niveles de Irisina y sus Receptores.....	21
2.6. Niveles De Irisina En Enfermedades Metabólica	22
2.6.1. Obesidad y la Hormona Irisina.....	22
2.6.2. Diabetes y su Relación con los Niveles de Irisina.....	24
2.6.3. Irisina en el Metabolismo de Lípidos	25
2.7. Biomarcadores Asociados en Perfil Lipídico y Glucosa en Sonora	27
3. HIPÓTESIS	28
4. OBJETIVOS	29
4.1. Objetivo General.....	29
4.2. Objetivos Específicos	29
5. MATERIALES Y MÉTODOS	30
5.1. Descripción del Estudio Base.	30
5.1.1. Diseño del Estudio Base y Sujetos	30
5.1.2. Tamaño de Muestra y Reclutamiento de los Sujetos del Estudio Base	31
5.2. Evaluaciones Realizadas.	31
5.3. Diseño del Estudio “Irisina”	32
5.3.1. Tamaño de Muestra	32
5.4. Criterios de Inclusión	33
5.5. Criterios de Exclusión	33
5.6. Evaluaciones del Estudio.....	33

CONTENIDO (continuación)

5.6.1. Antropometría y Composición Corporal.....	34
5.6.2. Evaluación Clínica.....	35
5.6.2.1. Presión arterial.....	35
5.6.3. Evaluaciones Bioquímicas	36
5.6.3.1. Glucosa.....	36
5.6.3.2. Insulina.....	36
5.6.3.3. Perfil de lípidos.....	37
5.7. Análisis Estadístico	37
6. RESULTADOS	39
6.1. Características Físicas y Perfil Metabólico de los Niños Según Sexo y Región del Estudio.....	39
6.2. Antropometría y Composición Corporal.....	42
6.2.1. Sobrepeso y Obesidad (z-IMC)	42
6.2.2. Grasa Corporal (BIA)	43
6.3. Composición Corporal e Indicadores Metabólicos por Categorías de Concentración de la Hormona Irisina.....	44
6.4. Análisis de Asociación Entre Irisina e Indicadores de Composición Corporal y Biomarcadores de Riesgo Cardiovascular.....	47
7. DISCUSIÓN.....	52
7.1. Irisina y Composición Corporal.....	55
7.2. Irisina y Lípidos sanguíneos	57
7.3. Irisina e Indicadores del Metabolismo de Glucosa	58
8. CONCLUSIONES.....	61
9. FORTALEZAS	62
10. LIMITACIONES.....	63
11. RECOMENDACIONES.....	64
12. REFERENCIAS.....	65

LISTA DE FIGURAS

Figuras	Página
1 Prevalencia de Sobrepeso y Obesidad según z-IMC/edad (de Onis et al., 2007) en niños escolares de tres distintas regiones del estado de Sonora. DE, desviación estándar. SP+OB, sobrepeso más obesidad.....	43
2 Distribución del porcentaje de grasa corporal (BIA) de niños sonorenses de tres distintas regiones de acuerdo a la clasificación de Freedman et al, 2009.....	44
3 Cambios en la concentración de la hormona irisina en relación a indicadores antropométricos (z-IMC) y de composición corporal (%MG).....	48
4 Cambios en la concentración de la hormona irisina en relación a los niveles de colesterol, resistencia a la insulina y triglicéridos.....	49

LISTA DE CUADROS

Cuadro	Página
1. Características físicas, clínicas y perfil metabólico de niños escolares sonorenses.....	40
2. Características físicas, clínicas y metabólicas de los escolares de distintas regiones del estado de Sonora.....	41
3. Características físicas, clínicas y metabólicas de los escolares de distintas regiones del estado de Sonora (Continuación).....	42
4. Indicadores de composición corporal y biomarcadores de riesgo cardiovascular y diabetes por categoría de la concentración de irisina.....	45
5. Parámetros antropométricos y bioquímicos en función a la masa corporal libre de grasa dividida en percentiles.....	46
6. Parámetros antropométricos y bioquímicos en función a la masa corporal libre de grasa dividida en percentiles (Continuación).....	47
7. Irisina y su relación con variables antropométricas, clínicas y Bioquímicas.....	50
8. Análisis de regresión para evaluar la Asociación de la irisina con los indicadores antropométricos y bioquímicos seleccionados	51

RESUMEN

La irisina es una miosina inducida por el ejercicio, que promueve el pardeamiento del tejido adiposo blanco, aumentando así la termogénesis y el gasto energético. Desde su identificación se ha relacionado con efectos sobre enfermedades metabólicas como la obesidad, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedades cardiovasculares. Objetivo: Evaluar las concentraciones de irisina en niños escolares sonorenses con diferente composición corporal y buscar asociación con factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares y diabetes. Materiales y Métodos: Fue un estudio a nivel estatal de corte transversal en el que participaron 369 niños escolares (52% niñas y 48% niños). Se evaluaron peso y talla corporal, circunferencia de cintura, índice de adiposidad visceral (VAI), porcentaje de grasa corporal por BIA. Se midió presión arterial y se analizaron indicadores bioquímicos en sangre como glucosa, insulina y perfil de lípidos. Resultados: La proporción de niños con sobrepeso y obesidad a nivel estatal fue de 31% (33.51% niñas y 28.57% niños). La concentración promedio de irisina fue de 191 ng/dL sin diferencias significativas por sexo. El z-IMC se asoció con los niveles de irisina ($\beta_{aj}= 12.82$, $p = 0.006$), que aumentaron desde 157.6 ng/mL en la emaciación hasta 199.7 ng/mL en la obesidad. El VAI, la VLDL-C y los triglicéridos también se asociaron con las concentraciones plasmáticas de irisina ($\beta_{aj}= 4.674$, $p = 0.047$; $\beta_{aj}= 0.168$, $p = 0.049$; $\beta_{aj}= 0.819$, $p = 0.052$, respectivamente). No se observaron diferencias en los niveles de irisina con respecto a las distintas categorías de MCLG ($p>0.05$). Conclusión: Este estudio demuestra que en Sonora los niños presentan un mayor nivel de irisina circulante cuando los parámetros antropométricos z-IMC y VAI y bioquímicos como los triglicéridos y la VLDL se encuentran alterados.

Palabras Clave: Irisina, Tejido adiposo, Obesidad, Diabetes, Metabolismo, Lípidos

ABSTRACT

Irisin is an exercise-induced myosin that promotes the browning of white adipose tissue, thus increasing thermogenesis and energy expenditure. Since its identification, it has been related to effects on metabolic diseases such as obesity, type 2 diabetes mellitus (DM2) and cardiovascular diseases. Objective: To evaluate irisin concentrations in school children from Sonora with different body composition and to search for an association with risk factors for cardiovascular diseases and diabetes. Materials and Methods: It was a cross-sectional study at the state level in which 369 school children participated (52% girls and 48% boys). Body weight and height, waist circumference, visceral adiposity index (VAI), percentage of body fat by BIA were evaluated. Blood pressure was measured and blood biochemical indicators such as glucose, insulin and lipid profile were analyzed. Results: The proportion of children with overweight and obesity at the state level was 31% (33.51% girls and 28.57% boys). The mean irisin concentration was 191 ng/dL with no significant differences by sex. z-BMI was associated with irisin levels ($\beta_{aj}= 12.82$, $p = 0.006$), which increased from 157.6 ng/mL in wasting to 199.7 ng/mL in obesity. VAI, VLDL-C, and triglycerides were also associated with plasma irisin concentrations ($\beta_{aj}= 4.674$, $p = 0.047$; $\beta_{aj}= 0.168$, $p = 0.049$; $\beta_{aj}= 0.819$, $p = 0.052$, respectively). No differences were observed in irisin levels with respect to the different MCLG categories ($p>0.05$). Conclusion: This study shows that children in Sonora have a higher level of circulating irisin when the anthropometric parameters z-BMI and VAI and biochemical parameters such as triglycerides and VLDL are altered.

Keywords: Irisin, Adipose tissue, Obesity, Diabetes, Metabolism, Lipids

1. INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad que representa un riesgo para desarrollar enfermedades crónico-degenerativas como diabetes y cardiopatías en la edad adulta (Weihrauch-Blüher, *et al.*, 2018) por esta razón la ciencia se ha enfocado en entender su fisiología para encontrar una solución para esta enfermedad. Boström *et al.*, (2012) descubrieron una hormona llamada irisina la cual actúa sobre las células adiposas blancas estimulando la síntesis de proteínas de desacoplamiento 1 (UCP1) para convertir el tejido adiposo blanco a color crema o beige y así, aumentar el gasto energético y en consecuencia, disminuir la obesidad.

Además, se ha observado que esta hormona tiene un papel importante en el metabolismo de la glucosa porque afecta en la homeostasis y la sensibilidad a la insulina puesto que reduce la gluconeogénesis y la adipogénesis, por lo que ayuda a la absorción de glucosa (Trujillo L.M. *et al.*, 2016). Asimismo, se ha indicado que la expresión de FNDC5 y/o administración de irisina, inhibe la síntesis de lípidos, estimula la lipólisis y el metabolismo de lípidos intracelulares, gracias a la regulación de la expresión de genes como Pnpla2. Este gen, codifica a la enzima triglicérido lipasa aditiva, la cual es una lipasa sensible a hormonas y proteínas como la proteína de unión a ácidos grasos contribuyendo benéficamente en el metabolismo de lípidos (Xiong X. *et al.*, 2015).

Actualmente, los estudios indicando los niveles circulantes de la hormona en niños además de ser limitados, reflejan una controversia entre sí. Algunas razones por las que se considera que estos resultados podrían variar son factores como la etnicidad y la validez de las técnicas de análisis para medir la hormona irisina. (Makras P *et al.* 2018).

La prevalencia en México de sobrepeso y obesidad en escolares ha aumentado en los últimos años (ENSANUT 2018). En Hermosillo, Sonora, se evaluaron 149 niños escolares (Ramírez-Murillo C. *et al.*, 2012, teniendo como resultado muy preocupante, que una proporción de 32.9% de esta población, presentaban sobrepeso y obesidad, 36% tenían un porcentaje de grasa alta, 38.3% alteraciones en el metabolismo de glucosa, 11.4% presión arterial, 14.8% resistencia a la insulina y 5.4% presentaba síndrome metabólico. Estos datos comprueban que, a nivel regional, se presenta un riesgo de enfermedades cardiovasculares y diabetes en estas edades. Sin embargo, no existe un estudio donde se presenten datos de los niveles de irisina en población escolar, para evaluar si existe asociación de esta hormona con la composición corporal y otros factores de riesgo de los

niños. Por lo tanto, esta investigación tiene como objetivo evaluar las concentraciones séricas de irisina en niños escolares sonorenses con diferente composición corporal y buscar asociación con factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares y diabetes.

2. ANTECEDENTES

2.1. La Hormona Irisina

La irisina es una hormona polipeptídica pequeña identificada por Boström *et al.*, (2012) en un estudio en donde se reveló por primera vez la existencia de esta hormona. El objetivo principal de esta investigación fue determinar qué factores benéficos producidos en el músculo esquelético, mediante la estimulación del Coactivador transcripcional (PGC-1) podían afectar otros tejidos. Los investigadores en su estudio realizaron una serie de ensayos empleando tanto animales experimentales como cultivos celulares y mostraron que el coactivador PGC-1 en el músculo esquelético, estimula la expresión de una proteína de membrana que se escinde y es secretada como un polipéptido y que éste tiene características de hormona a la cual denominaron irisina (Boström *et al.*, 2012).

De acuerdo con los resultados de Boström *et al.*, (2012), la irisina actúa sobre las células adiposas blancas, estimulando a las proteínas de desacoplamiento 1 (UCP1) y convirtiendo la grasa blanca en parda. Esta hormona es inducida durante el ejercicio y sus niveles en sangre levemente elevados aumentan el gasto energético en ratones, sin cambios en la actividad física o ingesta de alimentos. Los investigadores entonces concluyeron que la irisina podría ser terapéutica para enfermedades metabólicas en humanos y en otros trastornos, que mejoran con el ejercicio físico (Boström *et al.*, 2012).

Una vez descubierta la irisina, numerosos estudios se dieron la tarea de empezar a identificar sus características y funciones, principalmente en temas relacionados con diabetes, por sus resultados positivos hacia esta afectación. Sin embargo, en sus inicios el tema se volvió controversial dado que algunos autores dudaban de su existencia y de su cuantificación en humanos, pues no lograban obtener los mismos resultados que los autores que la descubrieron (Timmons *et al.*, 2012), Tres años después de la revelación de su existencia, fue posible confirmar su presencia y su cuantificación mediante espectrometría de masas (Jedrychowski *et al.*, 2015).

Distintos estudios concuerdan que la irisina se libera al hacer ejercicio, además, tiene la capacidad de mandar mensajes al tejido adiposo para regular la energía en forma de calor, es por ello que se

le llamó Irisina en homenaje a la diosa griega que sirvió como mensajera en la mitología griega (Korta *et al.*, 2019; Mazur-Bialy *et al.*, 2017).

2.1.1. Estructura y N-glicosilación de la Irisina

La irisina es una proteína pequeña que se sintetiza a través del proceso de proteólisis a partir de la fibronectina tipo III, cuyo dominio contiene, además de otras proteínas, una proteína transmembranal llamada proteína 5 (FNDC5), que se expresa en gran medida en el músculo esquelético y en el corazón (Boström *et al.*, 2012).

La proteína FNDC5 está constituida por 209 aminoácidos (aa). Contiene una secuencia señal N-terminal, formada por 29 aa, un dominio de fibronectina tipo III que contiene 94 aa, una región no identificada que consta de 28 aa, un dominio transmembranal con 19 aa y un C-terminal con 39 aa. El fragmento de C-terminal se encuentra en el citoplasma, mientras que la secuencia señal N-terminal se divide o escinde en un proceso de proteólisis en el que se produce la irisina que finalmente se libera a circulación (Panati *et al.*, 2018).

Mediante cristalografía de rayos X se demostró que la irisina está compuesta por 112 aa, en forma de homodímeros donde se crea una lámina beta entre las unidades. Esta estructura se estabiliza no solo por enlaces de hidrógeno, sino también por interacciones entre las cadenas laterales de subunidades adyacentes, que protegen los extremos del dímero, dándole más estabilidad a la irisina (Roca-Rivada *et al.*, 2013)

La glicosilación es algo común que ocurre en la maduración de la mayoría de las proteínas, principalmente en las que están unidas a la membrana celular. Este proceso que tiene lugar en la luz del retículo endoplásmico y en el aparato de Golgi, permite la unión de un oligosacárido a la estructura de la proteína; conduciendo a una gran diversidad de estructuras. Los oligosacáridos afectan a las propiedades fisicoquímicas de estas moléculas, proporcionando protección contra la proteólisis o permitiendo su función biológica en los procesos metabólicos (Tan *et al.*, 2014).

La proteína FNDC5 está N-glicosilada; sin embargo, el proceso y su estructura aún no están dilucidados. No obstante, se conocen tres sitios potenciales de N-glicosilación Asn-36 (Asparagina-, Asn-81 y Asn-45. La omisión de este proceso provoca efectos importantes en la estabilidad de la molécula. En un estudio donde se analizaron los sitios de la N-glicosilación de la

proteína FNDC5, se determinó que al no llevarse a cabo este proceso provoca una falta de conformación espacial de esta proteína, por lo que no se puede unir correctamente a la membrana celular, también se observó que como resultado hay una reducción en los niveles de irisina circulante (Nie & Liu, 2017). Asimismo, se redujo la vida media de esta molécula, siendo de 7 h en comparación con 12 h de la FNDC5 N-glicosilada (Mazur-bialy, 2019).

2.1.2. Secreción de la Irisina

El músculo esquelético es la estructura o tejido del cuerpo humano que tiene la función de generar movimiento al contraerse y relajarse. Está formado por un conjunto de células no diferenciadas con un núcleo en común llamado miofibro, que a su vez forma fibras musculares. El tejido muscular tiene tres tipos de fibras, las fibras rápidas, que son resistentes a la fatiga ya que, tienen numerosa vascularización y mitocondrias. El segundo tipo de fibra muscular es la fibra lenta, la cual no resiste la fatiga, no presenta muchas mitocondrias, pero es muy potente. El tercer tipo es la fibra intermedia, que varía dependiendo del organismo e individuo, ya que evoluciona dependiendo del ejercicio (Hern, 2019; Netter F., 2019).

La irisina se identificó por primera vez en las células del músculo esquelético, sin embargo entonces su ubicación no fue clara. En 2014, Aydin S. *et al.*, obtuvieron fuerte evidencia de que esta hormona es secretada en el nervio del músculo esquelético en humanos. Asimismo, diversos estudios, empleando inmuno-reacción, han comprobado que la irisina no sólo se secreta en el tejido muscular, sino que también se libera en diferentes tejidos que requieren un gasto energético considerable, como el tejido adiposo ya sea subcutáneo o visceral, tejido cardíaco, piel, hígado y riñón (Aydin S. *et al.*, 2014; Moreno-Navarrete J.M. *et al.*, 2013).

2.1.3. Regulación de la irisina

Los aumentos crónicos de la actividad contráctil del músculo esquelético durante el ejercicio, conducen a una variedad de adaptaciones fisiológicas y bioquímicas en este tejido, otorgando

grandes beneficios al metabolismo. Así, gracias a la liberación de una familia de proteínas llamadas miosinas que trabajan sobre diferentes órganos tales como el hígado, tejido adiposo y cerebro, se regulan diferentes procesos metabólicos. Por ejemplo, aumento de la biogénesis mitocondrial y angiogénesis (Johnson et al., 2014; Yan et al., 2011).

El proliferador de peroxisomas 1 alfa (PGC-1- α) es un coactivador que al unirse con la familia de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPARY) modulan la expresión de genes relacionados con el metabolismo energético. La actividad contráctil asociada al ejercicio físico desempeña varios eventos como la tensión mecánica, activación de integrinas, flujos de iones, entre otros, que actúan como mecanismo inicial de la señalización celular, induciendo la activación del coactivador PGC1a (J. Kim *et al.*, 2016). Según Boström *et al.*, (2012) observaron un aumento del 65% en los niveles de irisina en ratones que corrían regularmente. Ellos dedujeron que la actividad física aumenta la expresión del coactivador PGC1- α , lo que resulta en una potenciación de la expresión de la proteína FNDC5, que a su vez lleva a la liberación de la irisina hacia circulación.

De acuerdo con Nie & Liu, (2017), el estado de N-glicosilación de la proteína FNDC5, también puede ser un proceso de regulación de los niveles en sangre de irisina, pues la estabilidad y conformación espacial de la proteína FNDC5, puede influir a su vez en la síntesis de irisina ya que es precursora de esta hormona.

2.1.4. Irisina y su Relación con el Tejido Adiposo

El tejido adiposo es un órgano conformado por células llamadas adipocitos, estas células tienen la función principal de almacenar y liberar energía conforme a las necesidades del organismo, además de tener otras funciones inmunológicas, endocrinas, termogénicas y mecánicas (Cinti, 2012).

Las células progenitoras del tejido adiposo son los preadipocitos, que son células multipotentes capaces de diferenciarse en macrófagos, progenitores músculo esqueléticos y diferentes subtipos de tejido adiposo. Los preadipocitos, tienen capacidad paracrina e inmunológica (que no tienen los adipocitos maduros) lo que les permite responder a estímulos del factor de crecimiento similar a insulina 1 (IGF-1). Estos preadipocitos sufren un proceso de diferenciación dependiendo del tipo

de organismo en el que estén presentes. Existen tres tipos de tejido adiposo maduro, los cuales se ven diferenciados en la función y la localización del tejido, siendo blanco, pardo y beige (Bello-chavolla, 2018; Cinti, 2012).

Tejido adiposo blanco (TAB). En este tipo de tejido la unidad funcional son los adipocitos blancos, se caracterizan por tener un escaso número de mitocondrias y un depósito unilocular, es decir su interior sólo cuenta con una gota de grasa, siendo el orgánulo que ocupa el mayor espacio en el citoplasma. El TAB está caracterizado por no tener una bicapa lipídica, sino una capa mono-lipídica derivada del retículo endoplasmático (Giralt M. & Villarroya F. 2013).

El depósito graso de estas células se encuentra en comunicación con el retículo endoplásmico y con las pocas mitocondrias, por lo tanto se facilita la esterificación o bien, la degradación de triglicéridos para su almacenamiento o uso. Este tejido tiene la función de proteger a los órganos de daños mecánicos (Bello-chavolla, 2018).

Lo que más caracteriza al tejido TAB es el gran almacenamiento de energía en forma de triglicéridos. La creación de estas células se dio en los primeros años de vida del ser humano, cuando tenían que ir a cazar y en algunas ocasiones tenían que hibernar, es por eso, que la mayor función de estas células es almacenar energía y liberarla por medio de la lipólisis, gracias a la hormona insulina (Cinti, 2012; Giralt M. & Villarroya F. 2013).

Tejido adiposo pardo o café (TAP). A diferencia del TAB, el tejido adiposo pardo o café está compuesto por células que tienen varios depósitos lipídicos en donde se almacenan triglicéridos, además, tienen un mayor número de mitocondrias que el TAB por lo que hay una mayor capacidad oxidativa lo que permite mayor liberación de energía. El TAP tiene una densa vasculatura y una importante inervación simpático-adrenérgica. Debido a ello la función principal de este tejido es la termogénesis (Bello-chavolla, 2018).

La función de la termogénesis se genera gracias a una proteína llamada proteína de desacoplamiento mitocondrial-I (UCP-1), esta molécula se encuentra en la membrana interna de la mitocondria aunada a la cadena de transporte, haciendo que se desacople la fosforilación oxidativa para procesar los triglicéridos en energía en forma de calor (Cypess *et al.*, 2009; Frontini & Cinti, 2010).

Tejido adiposo beige. Los estudios iniciales en animales experimentales mostraron que los adipocitos blancos pueden sufrir un proceso de adaptación pasando a ser adipocitos similares a los pardos con varios depósitos de triglicéridos y con función termogénica (Ishibashi J. & Seale P.

2010). Este tejido se localiza donde normalmente se espera encontrar al TAB y se le denominó tejido adiposo beige, sus adipocitos provienen de precursores celulares del tejido adiposo blanco pero tienen la similitud con el tejido pardo para expresar en menor cantidad a la UCP-1, confiriéndole la capacidad de generar energía en forma de calor (Wu J., et al., 2013).

Función de la irisina en los adipocitos. El estímulo del ejercicio induce la expresión del coactivador PGC-1 aumentando la síntesis de la proteína FNDC5 y con ello de irisina. Según Boström et al., (2012) en un estudio celular *in vitro* al momento de inocular los adipocitos blancos con proteína FNDC5 se observó un aumento de los niveles de UCP-1 y de irisina. Por ello se determinó que una de las principales funciones de la irisina es un proceso llamado oscurecimiento, en donde el tejido adiposo blanco se convierte a tejido adiposo beige gracias al proceso de inducción de UCP-1 por irisina. Además, el aumento de UCP-1 junto con los niveles de irisina, inducen la biogénesis mitocondrial, que lleva a un aumento de mitocondrias y por ende el gasto energético (Phillips K.J. 2019)

En un estudio celular *in vitro*, se evaluó el efecto de la irisina en adipocitos blancos y preadipocitos, y se determinó que la diferenciación de estas células depende de los niveles de irisina, dando como resultado un tercer tipo de tejido adiposo. A este proceso se le llamó oscurecimiento, y es regulado por la fosforilación inducida por irisina de algunas proteínas quinasas de este proceso (Crujeiras A. *et al.*, 2014; Korta *et al.*, 2019).

2.2. Irisina en el Metabolismo de la Glucosa

La irisina tiene funciones favorables en el metabolismo de la glucosa, pues tiene efectos en su homeostasis y en la sensibilidad a la insulina. Mo L. *et al.*, (2016) condujeron un estudio celular *in vitro* de hepatocitos en donde se inoculó un tratamiento con irisina y se observaron los genes de enzimas involucradas en la ruta metabólica de la gluconeogénesis (Glucosa 6 fosfatasa y Fosfoenolpiruvato carboxinasa) y lipogénesis (Proteína 1 de unión a elementos de respuesta a esteroides, ácidos grasos sintasa, Acetil COA carboxilasa y Estearil-Coa desaturasa) antes y después del tratamiento con irisina y se observó que después de la inoculación se inhibía la expresión de estas enzimas, promoviendo el gasto energético, la absorción de la glucosa y acumulación de

lípidos en el hígado (Mo L. *et al.*, 2016).

Natalicchio *et al.*, (2017) condujeron un estudio en cultivos celulares empleando células beta del páncreas, las cuales por un lado fueron sometidas a estrés provocado por ácidos grasos saturados, lo que provocó la apoptosis celular. En otro ensayo además de incluir ácidos grasos saturados incluyeron irisina recombinante y observaron que el proceso de apoptosis disminuyó. Se ha demostrado que esta hormona reduce la resistencia a la insulina y promueve la supervivencia de las células beta en el páncreas, gracias a que aumenta la fosforilación del gen AKT1 el cual, se encarga de expresar una proteína de señalización (proteína quinasa β) para inhibir la apoptosis de las células beta del páncreas Natalicchio *et al.*, (2017)

2.3. La Hormona Irisina y su Actividad en los Huesos

El hueso es un tejido que se conforma de osteoblastos (inmaduros), osteocitos (maduros) y osteoclastos (célula remodeladora). Estas células provienen de células osteoprogenitoras derivadas de la médula ósea, a través del proceso de osteogénesis en donde se lleva a cabo una diferenciación celular (Andreoli *et al.*, 2011).

Uno de los tantos beneficios que se conocen al hacer actividad física, es el aumento de la densidad ósea puesto que en este proceso, se estimula la mineralización de los huesos para así disminuir el riesgo de fracturas o bien, reducir la pérdida ósea en el envejecimiento (Andreoli *et al.*, 2011). Es por esto, que los investigadores sugieren que existe una vía por la cual el tejido muscular y el hueso se conectan, sin embargo, todavía no está claro cómo funciona esta vinculación.

En un estudio con roedores jóvenes, se descubrió que al suplementar una cantidad de irisina recombinante, incrementaba la masa y fuerza de los huesos corticales y mejoraba la estructura espacial de estos (Colaianni *et al.*, 2015). Otro estudio, demostró que la irisina ayuda a mejorar osteogénesis mediante el proceso de diferenciación de osteoblastos y se sugiere que es debido a la activación de la glucólisis aeróbica, donde la vía MAPK juega un papel importante en este proceso (Qiao *et al.*, 2016). Por los resultados obtenidos, algunos autores sugieren que la irisina puede ser la molécula perdida que vincula el tejido muscular con los huesos (Zhang *et al.*, 2018).

2.4. Actividad de la Irisina en el Sistema Nervioso

El ejercicio es reconocido por tener beneficios en el sistema nervioso, como la salud del cerebro y la función cognitiva de las personas. Además, esta actividad mejora la depresión, Alzheimer, Parkinson, etc. (Russo-Neustadt *et al.*, 1996). Estos efectos beneficiosos son más evidentes en el hipocampo ya que aumenta el tamaño y flujo sanguíneo en este sitio, además de inducir cambios morfológicos en las dendritas hay aumento en la plasticidad de la sinapsis y neurogénesis (Colcombe *et al.*, 2003).

En el cerebelo la irisina se secreta en las células Purkinje y se ha descrito que el aumento en la expresión de la proteína precursora de esta hormona (FNDC5), se correlaciona positivamente con los niveles del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). Este factor neurotrófico, se caracteriza por ser una molécula de señalización para la plasticidad sináptica y neurogénesis en el hipocampo (Dun *et al.*, 2013; Wrann, 2015). En otro estudio, se determinó que la falta de expresión de FNDC5 suprimió la disminución de la diferenciación de células madre embrionarias en neuronas e interfirió con la maduración de astrocitos (Hashemi *et al.*, 2013).

Recientemente, un estudio realizado en ratones con Alzheimer se demostró que estos tenían menores niveles de irisina en relación con sus controles. En los ratones con alzhéimer donde se redujo la expresión de irisina, también se observó una caída de la potenciación y de memoria a largo plazo en el hipocampo, mientras que la expresión de irisina restableció la plasticidad y memoria sináptica en los ratones con alzhéimer (Lourenco *et al.*, 2019)

2.5. Niveles de Irisina y sus Receptores

Un estudio realizado en personas sanas efectuando actividad física supervisada durante 10 semanas, observó que los niveles de irisina eran más altos en sujetos activos que en los sedentarios (Moreno M. *et al.*, 2015). Sin embargo, el impacto del ejercicio sobre estas concentraciones no es claro, ya que las personas que entrenan regularmente muestran un nivel sérico de irisina más bajo. Por ello, se sospecha que el tipo de ejercicio tiene que ver con las concentraciones de esta hormona.

En este sentido un estudio realizado en adultos los cuales se sometieron a ejercicios de resistencia (bicicleta 30 min) y de ejercicio de fuerza (pesas, 4 series de 12 repeticiones), observó, que las personas del grupo que hacían ejercicio de resistencia tenían un mayor nivel de irisina que las personas que hacían ejercicio de fuerza (Tsuchiya *et al.*, 2015). Otro estudio, clasificó a los individuos sedentarios como con baja actividad física y a los individuos activos como de alta actividad física. Los resultados obtenidos mostraron una concentración de irisina aproximadamente de 3.6 ng/mL en el grupo de los sedentarios y 4.3 ng/mL en los activos (Jedrychowski *et al.*, 2015). No se ha determinado un receptor de irisina, los estudios recientes han demostrado que, en algunos tejidos, esta hormona ejerce su función gracias a la unión con integrinas. Las integrinas son unos receptores transmembranales que se expresan mucho y que se unen a ligandos en la matriz extracelular, reconocen a ligandos solubles y son responsables de la adhesión, migración y agregación de las células (Jedrychowski *et al.*, 2015). En un estudio, se demostró que la irisina se unía a integrinas en los adipocitos y osteocitos. Debido a ello algunos autores sugieren que las integrinas son probablemente los principales receptores de la irisina (H. Kim *et al.*, 2018, Korta *et al.*, 2019).

2.6. Niveles de Irisina en Enfermedades Metabólica

2.6.1. Obesidad y la Hormona Irisina

El segundo lugar en donde se secretan concentraciones más elevadas de irisina es en el tejido adiposo blanco (TAB). En ratones, la irisina sintetizada en este tejido simboliza hasta 30% de los niveles generales en sangre de esta hormona (Roca-Rivada *et al.*, 2013). En el caso de los seres humanos, la expresión de la irisina es 100-200 veces menor en el tejido adiposo subcutáneo que en el músculo (Moreno-Navarrete J.M. *et al.*, 2013)

La primera referencia de estudio de irisina versus obesidad, se realizó en ratones obesos, describiéndose que la inyección intravenosa de irisina o la administración intraperitoneal mejoró el metabolismo de la glucosa. Cuando se realizaron pruebas para ver si estos ratones obesos habían

disminuido el peso corporal no se obtuvieron datos significativos (Boström et al., 2012).

Los datos de niveles circulantes de irisina en personas con obesidad aún son controversiales, En el año 2019, se hizo un metaanálisis para evaluar los efectos de la irisina en obesidad, en el que se revisaron y analizaron 18 estudios correspondientes a distintas regiones en el mundo. El análisis de la información evaluada determinó que en 4 estudios los niveles de irisina en el sobrepeso y la obesidad eran menores; en 9 los autores mencionaban que existía una correlación positiva entre irisina y obesidad y 5 estudios no mostraban diferencia significativa entre obesidad y normo peso. Al momento de estratificar los estudios por edad, se encontró que en los estudios enfocados en niños la irisina era más elevada en el sobrepeso/obesidad. Mientras que en adultos no hubo diferencia significativa entre el grupo control y la obesidad. (Jue Jia *et al.*, 2019).

Los resultados observados en el meta análisis sugieren que la edad puede ser un factor para el aumento de los niveles de irisina, debido a que las necesidades de crecimiento y desarrollo son diferentes en adultos y niños (Jue Jia et al., 2019).

Otro factor que se propone, son los hábitos alimenticios y el estilo de vida de las personas. En un estudio realizado en Búfalo, Nueva York, en una muestra de 10 personas las cuales fueron divididas en 2 grupos. Uno de ellos con dieta mediterránea, ricas en carbohidratos y otros con dieta isocalórica, se encontró que había una mayor concentración de irisina en las personas con la dieta mediterránea, sin embargo, estadísticamente no fue significativo, por lo que se discutió que podría haber sido por el poco número de participantes (Pardo M. *et al.*, 2014).

Un estudio en adultos africanos (Egipto), determinó que los niveles de irisina eran más elevados en la obesidad (34.72 ± 5.68 ng/mL), difiriendo de los datos reportados para otras poblaciones del mundo como poblaciones europeas (28.98 ± 3.17 ng/mL), asiática (20.21 ± 1.52 ng/mL), y americana (30.9 ± 3.1 ng/mL), debido a ello los autores sugieren que posibles diferencias genéticas pueden influir con los niveles de esta hormona (Moreno-Navarrete J.M. *et al.*, 2013, Panagiotou, G *et al.*, 2014; Hou N. *et al.*, 2015, Tibana R.A. *et al.*, 2017)

El sexo es un factor importante para considerar en la obesidad. Recientemente un estudio realizado en adultos y niños con obesidad observó que los niveles de irisina eran más elevados en hombres adultos que en las mujeres, mientras que en los niños con obesidad no se observaron diferencias en los niveles de irisina por sexo (Jue Jia et al., 2019).

2.6.2. Diabetes y su Relación con los Niveles de Irisina

En el 2016, se realizó un metaanálisis con el objetivo de examinar la evidencia científica sobre la asociación de irisina y la resistencia a la insulina en personas aparentemente sanas. Se revisaron 15 estudios de diferentes regiones del mundo y se encontró que una gran parte de ellos (8 artículos) había una asociación positiva entre irisina y resistencia a insulina (RI). Estos resultados sugieren la posibilidad de que la irisina circulante pudiera ser capaz predecir el riesgo de diabetes dado el vínculo entre la resistencia a la insulina y esta enfermedad (Qiu *et al.*, 2016).

La irisina tiene múltiples efectos favorables potenciales sobre la homeostasis de la glucosa y la sensibilidad a la insulina al promover el gasto de energía, la captación de glucosa y la glucogenólisis y reducir la gluconeogénesis, la adipogénesis y la acumulación de lípidos (Polyzos *et al.*, 2018). Además, basándose en el estudio de A. Natalicchio *et al.*, (2017) la irisina puede promover la supervivencia de las células beta pancreáticas y mejorar la secreción de insulina inducida por glucosa en condiciones lipotóxicas, puesto que en su estudio experimental en ratones tratados con irisina y expuestos a palmitato durante 4 horas redujo significativamente la apoptosis de los islotes pancreáticos murinos y las células INS-1E secretoras de insulina, respectivamente, y esto se anuló en presencia de un anticuerpo neutralizador de irisina.

Asimismo, al parecer puede haber diferencias en las concentraciones de irisina entre los tipos de Diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2. En diabetes tipo 1 la inflamación y autoinmunidad desempeña un papel en su etiología. De acuerdo con Ates I. *et al.*, (2017) los niveles de esta hormona fueron más elevados en pacientes con diabetes tipo 1 en relación con un grupo control (personas aparentemente sanas)

La determinación de los niveles altos de irisina en pacientes con diabetes tipo 1 en comparación con las personas aparentemente sanas; sugiere que la autoinmunidad puede tener un papel en el aumento de los niveles de irisina. La relación entre irisina y autoinmunidad se puede explicar de la siguiente manera: cuando los niveles de PGC-1 α aumentan debido al ejercicio o cualquier otra causa; un estado inflamatorio crónico puede ocurrir a nivel celular debido al aumento en el nivel de citocinas como IL-6, IL-8 e IL-15 ocasionado por el ejercicio. Con esta inflamación, que se produce con el aumento de la respuesta de las células T, puede aumentar la formación de autoanticuerpos que intervienen en los incidentes autoinmunitarios. PGC-1 α , a través de otra vía,

aumenta el nivel de FNDC5 y conduce a la liberación de irisina (Aydin S. *et al.*, 2014). Por tanto, los niveles de autoanticuerpos así como de irisina pueden incrementarse mediante la activación de PGC-1 α . Por lo cual, los niveles de autoanticuerpos aumentan como resultado de la inflamación crónica y pueden conducir a la liberación de irisina en el páncreas al aumentar la destrucción de las células β del páncreas (Ates I. *et al.*, 2017).

En el caso de la diabetes tipo 2, varios estudios han concluido que los niveles de irisina son más bajos que los de personas sanas (Akour *et al.*, 2016; Liu J. *et al.*, 2013). En algunas investigaciones han evaluado la asociación de irisina con complicaciones diabéticas, observándose una correlación negativa entre niveles de irisina y la excreción urinaria de albumina. Asimismo, en pacientes con retinopatía diabética se observó una disminución pronunciada de irisina (Wang H. *et al.*, 2015).

En México, el único estudio sobre irisina publicado hasta ahora, fue realizado por Elizondo-Montemayor L. *et al.*, (2019) en niños y adolescentes aparentemente sanos y con diabetes tipo 2 de 6 a 17 años de Monterrey, Nuevo León. Los investigadores observaron que el grupo con diabetes tenía una menor concentración de irisina (6.84 (2.07-23.72 ng/mL)) con respecto al grupo aparentemente sanos (27.35 (8.91-50.95 ng/mL)).

Aunque los mecanismos tácitos a los niveles más bajos de irisina observados en pacientes con diabetes tipo 2 no se comprenden claramente, se han descrito algunas hipótesis. La menor concentración de irisina en pacientes con diabetes tipo 2 podría explicarse por una actividad reducida de PGC-1 α en el tejido muscular de las personas con DMT2, observado antes del descubrimiento de irisina. En consecuencia, la reducción de PGC-1 α conduce a una disminución en la expresión de FNDC5 e irisina. Además, se ha propuesto que la resistencia a la insulina crónica es responsable de la disminución de la actividad de PGC-1 α (L. Gamas *et al.*, 2015; Elizondo-Montemayor L. *et al.*, 2019).

2.6.3. Irisina en el Metabolismo de Lípidos

Un estudio realizado en ratones con obesidad observó que la expresión de FNDC5 y/o administración de irisina, inhiben la síntesis de lípidos y estimulan la lipólisis y el metabolismo de lípidos intracelular, gracias a la regulación de la expresión de genes como Pnpla2. El gen Pnplas2,

codifica a la enzima triglicérido lipasa, la cual es una lipasa sensible a hormonas y proteínas como la proteína de unión a ácidos grasos. Además, se observó que los ratones tratados con irisina, tenían adipocitos más pequeños y con menor acumulación de lípidos que el grupo control. Por ello, se concluyó que la administración de irisina podría ser considerado potencialmente para tratamiento farmacológico en trastornos metabólicos relacionados a lípidos (Xiong *et al.*, 2015).

El ejercicio físico reduce el colesterol en sangre, sin embargo, se desconoce si la irisina está involucrada en la regulación del colesterol. Una investigación realizada en ratones obesos y con una dieta alta en grasas, se seleccionaron dos grupos, el primero se le administró irisina subcutánea por dos semanas y el segundo no se les administró nada (grupo control). Los resultados mostraron una disminución en el colesterol hepático en el grupo al que se le administró irisina. Este cambio se asoció con una activación de la proteína quinasa activada por AMP5 (AMPK), la inhibición de la transcripción y translocación nuclear del factor de transcripción de unión a elementos reguladores de esterol /SREBP2. Se concluyó que la irisina podría suprimir la producción del colesterol a través de un mecanismo dependiente de la señalización de AMPK y SREBP2 (Tang H. *et al.*, 2016).

Los resultados de estudios en humanos respecto a este tema aun no son concluyentes. Estudios en China han reportado una correlación positiva entre los niveles de irisina y un perfil lipídico desfavorece como triglicéridos en personas sedentarias, pacientes con síndrome metabólico y alto colesterol total. (Park *et al.*, 2013). En población de adolescentes coreanos, se observó una asociación positiva con colesterol total, LDL y triglicéridos, mientras que HDL se asoció negativamente (Jang *et al.*, 2017). En Europa, no se ha encontrado una correlación de la irisina con parámetros lipídicos en jóvenes sanos (Makras *et al.*, 2018).

En población infantil en China, se determinó que no hay asociación significativa entre irisina y presión arterial, sin embargo, se observó una asociación negativa con triglicéridos y colesterol total. Las diferencias observadas entre los estudios en cuanto a la concentración sérica de insulina no son claras, se piensa que pudiera haber algunos aspectos relacionados como es el hecho del uso de distintos tipos de kits de ELISA empleados para su determinación en el laboratorio o bien otro aspecto es referente a posibles diferencias genéticas entre poblaciones (Cai L. *et al.*, 2019).

En este aspecto, el estudio de Elizondo-Montemayor L. *et al.*, (2019) realizado en niños y adolescentes mexicanos con diabetes tipo 2 encontraron una asociación positiva entre las concentraciones de irisina y los niveles de HDL-c, sugiriendo la necesidad de contar con evidencia de más estudios.

2.7. Biomarcadores Asociados en Perfil Lipídico y Glucosa en Sonora

Estudios realizados durante la última década en niños sonorenses han mostrado consistentemente una prevalencia elevada de sobrepeso y obesidad (36.1%) (Valenzuela-Calvillo, 2010; Guerrero-Alcocer, 2011; Ayala Mendívil, 2012; Vega Betancourt, 2016; García López, 2018; Gámez Fimbres et al., 2019, concordando con lo reportado a nivel nacional (35.6%) (ENSANUT 2018). Estos mismos estudios también han señalado la presencia de factores de riesgo cardiovascular tales como niveles elevados de triglicéridos séricos (40%) y bajas concentraciones de HDL-C (60%) con una baja predominancia de la fracción HDL₂ considerada la fracción protectora (Amaya-Díaz, et al., 2011). Un estudio más en niños escolares que viven en zonas rurales y urbanas del estado de Sonora mostró alteraciones en los lípidos, y en la concentración de glucosa, observándose además la presencia de resistencia a insulina (RI) y de Acanthosis Nigricans. El 5.0% de los niños de la zona rural tuvieron síndrome metabólico y un 7.0% en la zona urbana. Además, se determinó que un 68% de los niños tienen al menos 2 de los indicadores de síndrome metabólico (Ramírez-Murillo C. *et al.*, 2012).

En forma general observamos cómo la población infantil sonorense presenta elevadas tasas de obesidad y alteraciones en los indicadores de riesgo cardiovascular.

A la fecha no existen datos reportados para esta población en relación a la hormona irisina. Los resultados existentes hasta ahora y mostrados en la sección de antecedentes, muestran una relación de la hormona con el tejido adiposo y con el gasto energético (Phillips K.J. 2019), lo que sugiere que pudiera tener efectos potenciales sobre la homeostasis de glucosa y la sensibilidad a insulina. Sin embargo, la asociación entre la concentración de irisina y obesidad es aún controversial dado que existen varios estudios al respecto, pero aún no hay consenso al respecto.

Lo anterior expuesto nos lleva a plantear un estudio para determinar las concentraciones de irisina en población infantil sonorense y determinar su asociación en relación a la composición corporal y evaluar una posible asociación con indicadores de riesgo cardiovascular.

3. HIPÓTESIS

Las concentraciones plasmáticas de irisina en niños escolares sonorenses varían según su composición corporal y se asocian con biomarcadores de enfermedades cardiovasculares y diabetes.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo General

Evaluar la concentración de irisina en muestras de plasma congelado de un estudio clínico previo en niños escolares sonorenses con diferente composición corporal y buscar asociación con factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares y diabetes

4.2. Objetivos Específicos

- 1.** Generar una nueva base de datos a partir de la base de datos original que incluya sólo a aquellos niños de los que se cuente con información completa y muestra de plasma suficiente para el análisis de irisina.
- 2.** Identificar y clasificar la composición corporal de niños escolares participantes en el estudio y determinar diferencias por sexo.
- 3.** Analizar biomarcadores de enfermedades cardiovasculares (CT, LDL-C, HDL-C, VLDL-C y triglicéridos) y diabetes (glucosa, insulina, HOMA) y buscar asociación con los niveles circulantes de irisina.
- 4.** Identificar la presencia de resistencia a la insulina en los niños participantes y buscar asociación con los niveles plasmáticos de irisina.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

La presente investigación se desarrolló en dos fases: La primera consistió en evaluar, examinar y limpiar una base de datos obtenida de un estudio clínico previo a la presente investigación y realizado en niños de edad escolar del estado de Sonora, México. La información fue obtenida entre los meses de octubre del 2017 y febrero del 2018, dicho estudio en adelante lo denominaremos “Estudio Base”. Los datos obtenidos por el estudio Base a la fecha de realizar la presente investigación, no habían sido analizados ni previamente reportados.

La segunda fase consistió en llevar a cabo los análisis clínicos de los biomarcadores planteados como objetivo principal de la presente investigación e insertos en el objetivo general del estudio Base.

5.1. Descripción del Estudio Base.

5.1.1. Diseño del Estudio Base y Sujetos

El Estudio Base tuvo un diseño de corte transversal y se realizó en una población de niños en edad escolar (6-9 años) de ambos sexos, con diferente tamaño y composición corporal, que asistían a escuelas públicas de educación primaria en el estado de Sonora, México. La selección de las escuelas se realizó de manera aleatoria a partir de un listado que incluía el nombre y localidad de las escuelas públicas de educación primaria pertenecientes al padrón de beneficiarios del Programa de Desayunos Escolares (PDE-Sonora).

La información obtenida es referente a 14 escuelas primarias localizadas en ocho diferentes municipios ubicados en la zona norte, centro y sur del estado de Sonora, México. La zona norte estuvo conformada por los municipios de Ures, Moctezuma, Caborca y Santa Ana, la Zona centro comprendió el municipio de Hermosillo y la Zona sur los municipios de Álamos, Etchojoa y Cajeme.

Para la realización del estudio Base se contó con el apoyo del Programa para el Desarrollo Integral de la Familia (DIF Sonora), así como con la participación del grupo de Desayunos Escolares de CIAD, A.C. y del personal técnico del Laboratorio de Metabolismo de Lípidos del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. (CIAD, A.C.) El Protocolo aplicado fue aprobado por el comité de Ética Interinstitucional del CIAD, A.C. con Oficio no. CE/018/2015.

5.1.2. Tamaño de Muestra y Reclutamiento de los Sujetos del Estudio Base

El tamaño de muestra del Estudio Base fue de 443 niños. El reclutamiento de los sujetos de estudio se realizó dentro de las instalaciones de las escuelas primarias participantes.

El procedimiento seguido fue: Los padres de familia junto con sus hijos recibieron una invitación para participar en el estudio. Se les explicaron los objetivos y procedimientos a seguir, así como las mediciones a realizar. Los que aceptaron participar, firmaron un consentimiento informado.

Previo al día de las mediciones se les entregaron instrucciones por escrito para efectuar el ayuno. El día de la toma de muestra el niño se presentó en presencia de uno de sus padres o tutor. Al Padre o Tutor se le realizó una breve encuesta clínica a fin de saber si el niño tomaba medicamentos o si tenía algún padecimiento.

5.2. Evaluaciones Realizadas.

En el Estudio Base se realizaron mediciones de peso corporal, talla, índice de masa corporal (IMC), circunferencia de cintura, porcentaje de grasa corporal, presión arterial, glucosa, insulina y perfil de lípidos (colesterol total), lipoproteína de alta densidad (HDL-C), lipoproteína de baja densidad (LDL-C) y triglicéridos (TG).

Los métodos empleados en el estudio Base se describirán más adelante en esta sección para efectos de orden en el escrito.

5.3. Diseño del Estudio “Irisina”

Se realizó un inventario de las muestras conservadas a -70°C de los niños del Estudio Base y se contrastó con la base de datos original. Dado que hubo niños de los cuales ya no se contaba con muestra suficiente para los nuevos análisis, éstos fueron eliminados, lo que dio paso a la formación de la base de datos del presente estudio. El paso siguiente fue revisar que todos los niños tuvieran la información completa. En el caso de observar datos clínicos dudosos, se procedió a reanalizar en el laboratorio las muestras correspondientes. De igual forma y en caso de ser necesario se revisaron los registros originales en archivo para antropometría, composición corporal y presión arterial. Todo esto dio paso a una nueva base a la cual se le denominó “**Estudio Irisina**”.

5.3.1. Tamaño de Muestra

En el cálculo del tamaño de muestra para comparar los niveles de irisina en población infantil sonoreNSE se consideraron media y desviación estándar de las concentraciones reportadas en la literatura para población infantil (Cai L. *et al.*, 2019, Elizondo-Montemayor L. *et al.*, 2019, Blüher S. *et al.*, 2014). Se tomó en cuenta un poder del 80% y un nivel de confianza del 95% y se empleó la fórmula para estimación de proporciones.

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 pq}{d^2}$$

En donde:

n= Total de la muestra

$Z_{\alpha}=1.96$ ($\alpha=0.05$)

p= Media y desviación estándar de concentraciones de irisina en base a estudios reportados en población infantil.

q= 1-p

d^2 = Precisión deseada o error máximo admitido.

El tamaño de muestra calculado fue de 279 niños

Participantes. Los participantes de la presente investigación son niños de ambos sexos entre 6-9 años reclutados por el Estudio Base realizado durante los años 2017-2018 en el estado de Sonora y también incluidos dentro del Programa de Desayunos Escolares del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia (DIF).

5.4. Criterios de Inclusión

Los criterios de inclusión planteados para la presente investigación fueron que los sujetos de estudio fueran niños de ambos sexos en edades entre 6 y 9 años y a los cuales se les hubieran realizado evaluaciones antropométricas, de composición corporal, presión arterial, análisis de perfil de lípidos sanguíneos e indicadores del metabolismo de glucosa.

5.5. Criterios de Exclusión

No contar con todos los datos de las evaluaciones antropométricas y de composición corporal o no contar con muestra biológica suficiente para los análisis a realizar.

5.6. Evaluaciones del Estudio

A continuación, se describen los métodos. Para fines de claridad en el escrito primero se describen los métodos empleados en la medición del estudio Base indicándose en letra itálica y segundo se describen los métodos incorporados por la presente investigación en letra normal.

5.6.1. Antropometría y Composición Corporal

Las mediciones llevadas a cabo en el estudio Base fueron las siguientes:

Peso Corporal. La medición de peso corporal se realizó con una balanza electrónica digital con capacidad de 0 a 150 kg (Marca de la balanza, país de origen (AND FV-150 KA1; A&D Co. Japón). Los niños se colocaron sobre la balanza descalzos, con la menor cantidad de ropa posible según el procedimiento propuesto por Jellife D.B. & Jellife P. (1989).

Talla. Se utilizó un estadiómetro portátil con un alcance de $2.11 \text{ m} \pm 1 \text{ mm}$. (Holtain Limited Dyfed, Britain, UK). Los niños se colocaron descalzos en posición firme con los talones unidos tocando la superficie vertical del estadiómetro, brazos a los costados, puntas de los pies ligeramente separadas. Cabeza y glúteos tocando el estadiómetro y cabeza orientada en el plano de Frankfort. Para finalizar, se pidió una respiración profunda y al terminar la exhalación se tomó la medición (Jellife D.B. & Jellife P. 1989).

IMC. Con las medidas de peso y talla, se sustituyó la ecuación: peso (en kg) dividido entre la talla (en metros) elevado al cuadrado para obtener IMC (kg/m^2). Se utilizó la clasificación del IMC para la edad con los criterios establecidos por la OMS (2007) por medio del programa Antrho Plus versión 2010 (De Onis et al., 2007). También, se calcularon los puntajes Z para cada niño, usando los indicadores de talla para la edad (T/E) y peso para la edad (P/E).

Circunferencia de cintura. Se midió la circunferencia de cintura utilizando cinta métrica flexible de fibra de vidrio (Lafayette Instrument, USA). La medición se realizó con el niño de pie, con los brazos cruzados colocados en el pecho. Se tomó la medida en el punto medio entre la última costilla y la cresta iliaca. Para la clasificación de obesidad central se emplearon los criterios de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) según la edad y sexo para población México-Americana (IDF, 2007).

Porcentaje de grasa corporal. La masa corporal libre de grasa (MCLG), masa grasa y porcentaje de grasa se midieron con un equipo de bioimpedancia eléctrica bioimpedancia Impedimed IMP5TM (Impedimed Pty Ltd), con una frecuencia simple de 50Khz y exactitud electrónica de $\pm 0.5\%$. Los voluntarios se colocaron en una posición supina (manos al costado, palmas hacia abajo y piernas separadas). Se limpió la superficie de la piel donde se colocaron los electrodos, 2 en el pie y 2 en mano derecha a 5 cm de diferencia entre cada electrodo. Para el cálculo de porcentaje de grasa se utilizó la fórmula de Ramírez-López et al. (2005) generada para niños de población sonoreense:

$$\text{MCLG (kg)} = 3.03207 + (0.1053) \text{ Peso (kg)} + (0.6173) \text{ Talla2 (cm)}/\text{Resistencia}$$

La MCLG calculada se le restó al peso corporal (kg) del niño, para así obtener los kilos de masa grasa y el porcentaje de la misma. El dato obtenido de masa grasa (%) se clasificó de acuerdo con los puntos de corte propuestos por Freedman et al., (2009).

Los datos de antropometría y composición corporal recabados por el estudio base resultan útiles para otras formas de análisis de composición corporal propuestos en la literatura reciente. Por ello a manera exploratoria en este estudio se evaluó lo siguiente:

Índice de adiposidad visceral (VAI). Se estimó con la ecuación predictiva propuesta por Amato M.C. et al., (2010) que utiliza como variables independientes a la circunferencia de cintura, IMC, niveles de triglicéridos y HDL-c:

$$\text{Niñas: VAI} = (\text{CC}(\text{cm}) / (36.58 + (1.89 * \text{IMC})) * (\text{TG}/0.81) * (1.52/\text{c-HDL}).$$

$$\text{Niños: VAI} = (\text{CC}(\text{cm}) / (39.68 + (1.88 * \text{IMC})) * (\text{TG}/1.03) * (1.31/\text{c-HDL}).$$

Se clasificó de acuerdo con los puntos de corte descritos por Amato M.C. et al., (2011).

5.6.2. Evaluación Clínica

5.6.2.1. Presión Arterial. Por medio de un monitor de presión arterial automático (Desk Model Mercurial Sphyngomanometer, Model 100). El niño se sentó y se le pidió que se relajara por 15 min, se colocó el brazalete en brazo derecho a la altura del corazón y se realizó la lectura. Después de 2 minutos de espera, se repitió el procedimiento para obtener un promedio de lecturas. La hipertensión se definió de acuerdo con los criterios de Programa de Educación sobre Presión Sanguínea en Niños y Adolescentes en Estados Unidos (NHBPEP, 2005).

5.6.3. Evaluaciones Bioquímicas

La toma de muestra de sangre se tomó después de 12 horas de ayuno. Se colectaron 11 mL de muestra de sangre de la vena ante cubital. Se utilizaron tubos de 4 mL Vacutainer con anticoagulante ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) para lípidos, un tubo Vacutainer de 2 mL con anticoagulante de fluoruro de sodio y EDTA para glucosa y un tubo de 5 mL con gel separador para la obtención de suero. Tanto plasma como suero se obtuvieron por centrifugación (CS-6R Centrífuga Beckman, Instruments Palo Alto, CA) a 1300g (2600 rpm) por 25 minutos a 10°C. Después, se les agregó un coctel especial (mezcla de 3 reactivos específicos) y se separaron en alícuotas específicamente etiquetadas para posibles futuras mediciones. Una vez separado el plasma y suero las muestras se almacenaron y congelaron a -70° C. Esto se llevó a cabo siguiendo el protocolo de manejo de muestras estandarizado por el laboratorio de lípidos de CIAD.

5.6.3.1. Glucosa. Se obtuvo por método colorimétrico de glucosa oxidasa GOD-PAD con un juego de reactivos comercial que se basa en la técnica de Trinder (1969). La clasificación fue en base a la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y se consideró la glucosa elevada en ayuno con un valor mayor o igual a 100 mg/dL (IDF, 2007).

5.6.3.2. Insulina: Se midió a partir de ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) en fase sólida de dos puntos. Técnica sándwich en la que dos anticuerpos monoclonales a través de un lector de ELISA a una longitud de onda de 450 nm. Las concentraciones de insulina sanguínea se clasificaron en normal, límite elevado y elevada, de acuerdo con los valores de referencia propuestos por Williams et al. (2002).

5.6.3.3. Perfil de Lípidos. El colesterol total se midió por método enzimático colorimétrico CHOP/PAP (Roche Diagnosticas, Manheim, Alemania), con técnica descrita por Allain et al. (1974). Triglicéridos (Wahlefield A.W. y Bergmeyer H.U. 1974) se obtuvo por método enzimático GPO-PAP (Roche Diagnosticas, Manheim, Alemania). Los niveles de HDL, de igual manera por

método enzimático (Warnick, Benderson et al., 1982) (Roche Diagnostics, Manheim, Alemania). Finalmente, los niveles de colesterol LDL por cálculo matemático de Friedewald et al. (1972).

$$C\text{-LDL} = C\text{ plasma} - CHDL - TG/5$$

Las concentraciones en plasma de colesterol total, triglicéridos (TG), HDL-C y LDL-C se clasificaron según sexo y edad por lo reportado en el Programa Nacional de Colesterol para niños y adolescentes en Estados Unidos (NCEP, 1991). Los puntos de corte se establecieron de acuerdo con lo descrito por Daniels y Greer (2008).

Concentración de irisina. Las muestras de suero se sometieron a un proceso de descongelación gradual que consistió en colocar las muestras a temperatura controlada de 4°C, se realizó la cuantificación de los niveles de irisina por el método de ELISA tipo sándwich con un conjunto de reactivos comerciales (Aviscera Bioscience, INC., EUA). El fundamento de esta prueba consiste en un inmunoensayo en microplaca cubierta con un anticuerpo monoclonal específico para irisina humana, los controles y muestras fueron agregados en los pozos de la microplaca en volúmenes de 50 µL con un anticuerpo de detección que fue para irisina. Después de un proceso de incubación a 25°C por 10 min se realizó a la placa un lavado con una solución amortiguadora, se agregó al sustrato TMB y se incubó nuevamente. Se agregó una solución para detener la reacción y se midió la densidad óptica con un lector de ELISA, el cual es un espectrofotómetro a una longitud de onda de 450 nm. La intensidad del color generado fue proporcional a la cantidad de irisina en la muestra.

5.7. Análisis Estadístico

Primeramente se evaluó la normalidad de los datos obtenidos; las variables normales se presentaron como medias y desviaciones estándar y valores mínimos-máximos. Las variables no normales se reportaron como medianas e intervalos inter-cuartiles. Se realizaron las siguientes pruebas: para probar diferencias por sexo se empleó la prueba de t para dos muestras independientes y para analizar diferencias entre más de dos grupos se utilizó un análisis de varianza con análisis Post Hoc

utilizando la prueba para comparaciones múltiples de Tuckey-Kramer. En el caso de las variables que no cumplieron con la normalidad, se utilizó la prueba de Mann Whitney.

La asociación entre la concentración de irisina (variable dependiente) y la composición corporal, indicadores de enfermedades cardiovasculares y diabetes (variables de hipótesis) se determinó mediante modelos de regresión lineal múltiple, utilizando la edad, sexo, z-IMC y presión arterial como variables de ajuste. Para el análisis de los datos se empleó el programa estadístico NCSS versión 2007).

6. RESULTADOS

En este capítulo se presentan los resultados del análisis de la información obtenida a partir del “Estudio Base” realizado en niños escolares del estado de Sonora en el año 2017 y que incluyó indicadores tanto antropométricos como de composición corporal y también biomarcadores metabólicos, los cuales no se habían analizado hasta ahora. De igual manera, se incluye el análisis de la hormona Irisina como un indicador importante no incluido en el estudio inicial y tampoco evaluado en población infantil sonoreense.

La base de datos original incluyó a 382 niños que contaban con datos completos de los indicadores mencionados. Sin embargo, 19 de ellos no contaba con muestra de plasma suficiente por lo que en total se evaluaron 363 niños, de los cuales 188 fueron mujeres y 175 hombres pertenecientes a las regiones norte, centro y sur del estado de Sonora.

Primeramente, se presentan un desglose de las características físicas de los niños, considerando sexo y región de estudio. A continuación, se presentan los resultados de composición corporal, seguidos por un análisis de las variables metabólicas incluyendo el análisis de la hormona Irisina

6.1. Características Físicas y Perfil Metabólico de los Niños Según Sexo y Región del Estudio

En el cuadro 1 se presentan las características físicas y clínicas de los 363 niños evaluados, divididos por sexo. Del total de la muestra, 52% fueron niñas y el 48% niños. La edad promedio fue de 7.5 años. Las niñas tuvieron mayor grasa corporal ($p < 0.05$) e índice de adiposidad visceral (VAI) ($p = 0.01$), en tanto que los niños tuvieron mayor masa corporal libre de grasa ($p < 0.05$). En el resto de las variables antropométricas medidas, los valores promedio fueron similares en ambos sexos ($p > 0.05$).

Cuadro 1. Características físicas, Clínicas y metabólicas de Niños Escolares Sonorenses por SEXOS.

Parámetros	Total (n=363)	Femenino (n=188)	Masculino (n=175)	P (p<0.05)
Edad (años)	7.52 (6.77 – 8.21)**	7.51 (6.89 - 8.17)**	7.56 (6.58 – 8.29)**	0.842
Peso corporal (kg)	24.22 (21.43 – 30.07)**	24.54 (21.73 - 30.15)**	24 (21.05 - 29.86)**	0.483
Talla (cm)	124.26 ± 7.34*	124.16 ± 7.45*	124.37 ± 7.23*	0.688
z-P/E	0.18 (-0.68 - 1.21)**	0.34 (-0.48-1.33)**	0.1 (-0.78-1.09)**	0.215
z-T/E	0.02 ± 0.96*	0.05 ± 0.99*	-0.01 ± 0.93*	0.420
PAS (mmHG)	91.93 ± 8.28*	91.66 ± 8.19*	92.22 ± 8.39*	0.745
PAD (mmHg)	58.5 (50.5- 62.5)**	58 (50.62-62.5)**	59 (50.5-62.5)**	0.907
z-IMC	0.26 (-0.71 - 1.39)**	0.39 (-0.61 - 1.51)**	0.16 (-0.80-1.32)**	0.279
CC (cm)	55.35 (51.47 - 62.22)**	55.6 (51.5-62.20)**	54.8 (51.37-62.42)**	0.651
BIA grasa (%)	25.30 (20.86 – 31.24)**	27.93 (23.38 – 33.14)**	22.95 (18.69 – 27.93)**	0.01
MCLG (kg)	19.16 (10.39-35.03)**	18.68 (10.39-35.03)**	19.68 (12.09-32.34)**	0.030
VAI	2.73 (2 – 3.93)**	2.88 (2.12 – 4.28)**	2.63 (1.88 – 3.67)**	0.013
TG (mg/dL)	96 (78-119)**	99 (80-123.25)**	89 (75.5-114)**	0.014
HDL-C (mg/dL)	43.32 (36.88-49.63)**	42.2 (36.2-48.27)**	44.62 (36.97-51.36)**	0.027
LDL-C (mg/dL)	137.83 (±28.95)*	138.70 (±28.24)*	137.65 (±29.90)*	0.738
VLDL-C	20.30 (6.30 – 54.60)	21.32 (9.74 – 54.60)	19.20 (6.30 – 42.90)	0.007
CT (mg/dL)	156.81 (137.17-178.02)**	159.39 (138.79-177.72)**	154.4 (135.88-178.15)**	0.651
Glucosa (mg/dL)	94 (86-101)**	93 (86-101)**	95 (87-102)**	0.069
Insulina	6.87 (4.09-10.63)**	6.74 (4.13 – 10.62)**	6.5 (3.95 – 10.07)**	0.667
HOMA-IR	1.59 (0.85 – 2.48)**	1.64 (0.86 – 2.63)**	1.38 (0.79 – 2.24)**	0.35
Irisina (ng/mL)	186.01 (150.38 – 320.7)**	189.26 (167.32- 209.35)**	194.41 (166.17- 211.61)**	0.695

*Media ± Desviación estándar. **Mediana e intervalo intercuartilar. Abreviaturas: z-P/E puntaje z de peso para la edad, z-T/E puntaje z de talla para la edad, z-IMC puntaje z de índice de masa corporal para la edad, CC circunferencia de cintura. BIA bioimpedancia eléctrica. PAS presión arterial sistólica. PAD presión arterial diastólica TG triglicéridos, CT colesterol total, HDL-C colesterol de lipoproteínas de alta densidad, HOMA-IR resistencia a la insulina, LDL lipoproteínas de baja densidad VAI índice de adiposidad visceral. Diferencias entre grupos analizada con la prueba t-Student para dos muestras independientes y U de Mann Whitney para datos no normales p<0.05.

En el análisis del perfil metabólico, se observó que las niñas tuvieron concentraciones mayores de triglicéridos y VLDL-C (p < 0.01), en tanto que los niños presentan concentraciones mayores de HDL-C (p < 0.05). No se observaron diferencias por sexo en la concentración de la hormona Irisina (p > 0.05).

El cuadro 2 muestra las características físicas y clínicas de los niños pero analizadas desde la perspectiva de las tres distintas regiones o zonas de estudio. Se observó que los niños de la región norte y sur (Ures, Moctezuma, Caborca, Santa Ana y Álamos, Etchojoa y Cajeme) del estado tuvieron mayor peso corporal, talla, porcentaje de grasa corporal y PAD que los niños de la región centro ($p = 0.05$; $p = 0.01$; $p < 0.01$; $p < 0.01$ respectivamente).

En el perfil metabólico los niños de la zona centro tuvieron mayor concentración de triglicéridos, VLDL-C, glucosa, insulina, resistencia a la insulina e Irisina ($p < 0.05$), en tanto que su concentración de LDL-C ($p < 0.05$) fue más baja con respecto a la zona norte y sur. El índice de adiposidad visceral (VAI) fue mayor en los niños de la región norte ($p < 0.05$).

Cuadro 2. Características físicas, Clínicas y Metabólicas de los escolares de distintas regiones del estado de Sonora

Parámetros	Total (n=363)	Zona Norte N= 57	Zona Centro N= 179	Zona Sur N= 127	Valor de P
**Edad (años)	7.52 (6.77 – 8.21)	7.51 (6.04 – 9.94)	7.39 (6.03 – 9.44)	7.64 (6.03 – 9.23)	0.470
**Peso corporal (kg)	24.22 (21.43 – 30.07)	26.50 ^{ab} (14.78 – 49.83)	25.49 ^a (15.11 – 61.19)	27.58 ^b (17.11 – 53.92)	0.054
*Talla (cm)	124.26 ± 7.34	124.21 ± 6.91 ^{ab}	123.26 ± 7.87 ^a	125.7 ± 6.52 ^b	0.015
**z-P/E	0.18 (-0.68 - 1.21)	0.40 (-2.51 – 4.13)	0.18 (-2.52 – 5.32)	0.52 (-2.89 – 5.75)	0.111
*z-T/E	0.02 ± 0.96	0.02 ± 0.96	-0.06 ± 0.98	0.14 ± 0.92	0.188
*PAS (mmHG)	91.93 ± 8.28	90.50 ± 10.25 ^a	90.87 ± 7.67 ^a	94.06 ± 7.75 ^b	<0.01
**PAD (mmHg)	58.5 (50.5- 62.5)	59.94 ^a (42.5 – 97.5)	55.42 ^b (40 – 85)	59.84 ^a (40 – 80.5)	<0.01
**z-IMC	0.26 (-0.71 - 1.39)	0.49 (-1.92 – 3.86)	0.26 (-2.85 – 4.71)	0.55 (-3.66 – 5.62)	0.212
**CC (cm)	55.35 (51.47 - 62.22)	57.09 (44.8 – 78.1)	56.92 (45.7 – 97)	59.14 (46.6 – 86.3)	0.064
**BIA grasa %	25.30 (20.86 – 31.24)	29.68 ^a (18.10 – 42.50)	23.77 ^b (6.06 – 42.75)	27.69 ^a (13.86 – 43.22)	<0.01
**MCLG (Kg)	19.16 (10.39-35.03)	18.13 (16.23 – 20.52)	18.39 (15.93 – 21.17)	19.06 (16.41 – 21.96)	0.222
VAI	2.76 (2 – 3.93)	3.33 (2.40 – 4.43) ^a	2.74 (2.01 – 3.86) ^{ab}	2.61 (1.86 – 3.76) ^b	0.022
**Triglicéridos (mg/dL)	101.54 (32 – 273)	98.42 ^{ab} (54 – 192)	105.92 ^a (32 – 198)	96.27 ^b (49 – 273)	0.047
CT (mg/dL)	156.81 (137.17-178.02)	158.30 (96.29 – 250.2)	155.53 (80.5 – 235.7)	162.75 (102.75 – 240.66)	0.105

**HDL-C (mg/dL)	43.60 (23.35 – 69.26)	44.83 (25.73 – 69.26)	43.86 (24.21 – 66.19)	42.69 (23.35 – 67.97)	0.248
*LDL-C (mg/dL)	94.28 (8.57 - 189.5)	93.77 ^{ab} (34.14 – 189.95)	90.48 ^a (8.57 – 173.43)	100.47 ^b (34.06 – 188.82)	0.016
**VLDL-C (mg/dL)	20.30 (6.30 – 54.60)	19.69 ^{ab} (10.74 – 38.36)	21.18 ^a (6.30 – 39.56)	19.24 ^b (9.76 – 54.60)	0.047
*Glucosa en ayuno (mg/dL)	93.59 (53 – 188)	80.5 (69.25 – 89) ^a	97.15 (91 – 104) ^b	92.21 (84.25 – 98) ^c	<0.01
**Insulina (mU/L)	6.87 (4.09- 10.63)	5.96 (3.23 – 10.29) ^{ab}	7.39 (5.18 – 10.64) ^a	5.53 (2.93 – 10.01) ^b	0.001
**HOMA	1.59 (0.85-2.48)	1.12 (0.67 – 2.18) ^a	1.74 (1.15 – 2.76) ^b	0.96 (0.54 – 2.06) ^a	0.003
Irisina (ng/mL)	186.01 (150.38 – 320.7)	191.22 ^a (174.56 – 206.02)	200.64 ^a (187.59– 216.13)	174.80 ^b (152.49 – 206.85)	<0.01

*Media ± Desviación estándar. **Mediana. Abreviaturas: z-P/E puntaje z de peso para la edad, z-T/E puntaje z de talla para la edad, z-IMC puntaje z de índice de masa corporal para la edad, CC circunferencia de cintura. BIAD bioimpedancia eléctrica. PAS presión arterial sistólica. PAD presión arterial diastólica. HDL lipoproteínas de alta densidad, CT colesterol total, LDL-C colesterol de lipoproteínas de baja densidad, VLDL-C lipoproteínas de muy baja densidad, HOMA Homeostasis Model Assessment. Diferencias entre grupos probada por ANOVA GLM para datos normales y Kruskal-Wallis para datos no normales p <0.05, diferencias de medias por prueba de Tukey.

6.2. Antropometría y Composición Corporal

6.2.1. Sobrepeso y Obesidad (z-IMC)

De acuerdo a los valores del puntaje z-IMC (De Onis et al, 2007) del total de la muestra estudiada el 66 % de los niños tuvieron normo-peso. También se observó que un 2.75% de los niños tuvieron retardo en el crecimiento

La prevalencia de sobrepeso y obesidad se muestra en la Figura 1. Aproximadamente el 16% de los niños tiene sobrepeso y el 15.15 % obesidad. En este aspecto no se observaron diferencias por regiones de estudio (p>0.05). No obstante, la sumatoria de sobrepeso y obesidad fue mayor en la zona norte (37%).

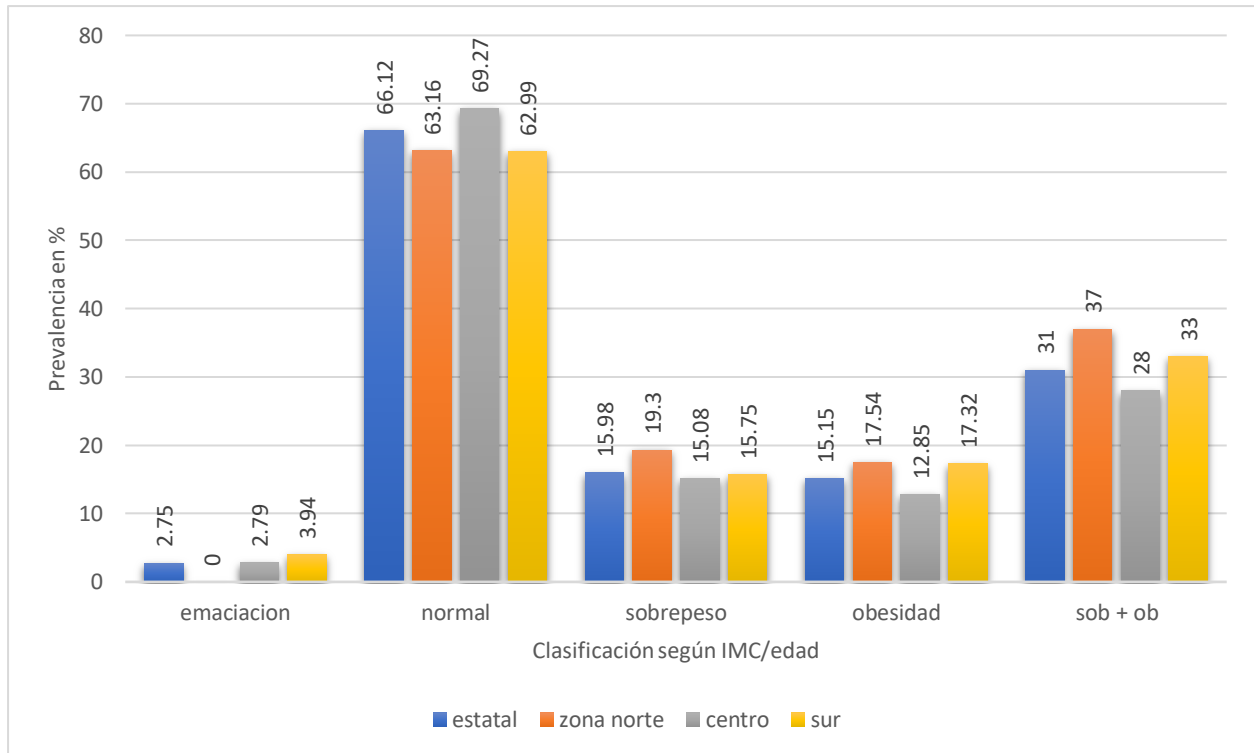


Figura 1. Prevalencia de Sobrepeso y Obesidad según z-IMC/edad (de Onis et al., 2007) en niños escolares de tres distintas regiones del estado de Sonora. DE, desviación estándar. SP+OB, sobrepeso más obesidad.

6.2.2. Grasa Corporal (BIA)

Siguiendo el criterio definido por Freedman et al., (2009) para evaluar grasa corporal total se determinó que el 25.5% del total de la muestra estatal tiene grasa corporal elevada (Figura 2). Sobresale la zona norte con un 37%.

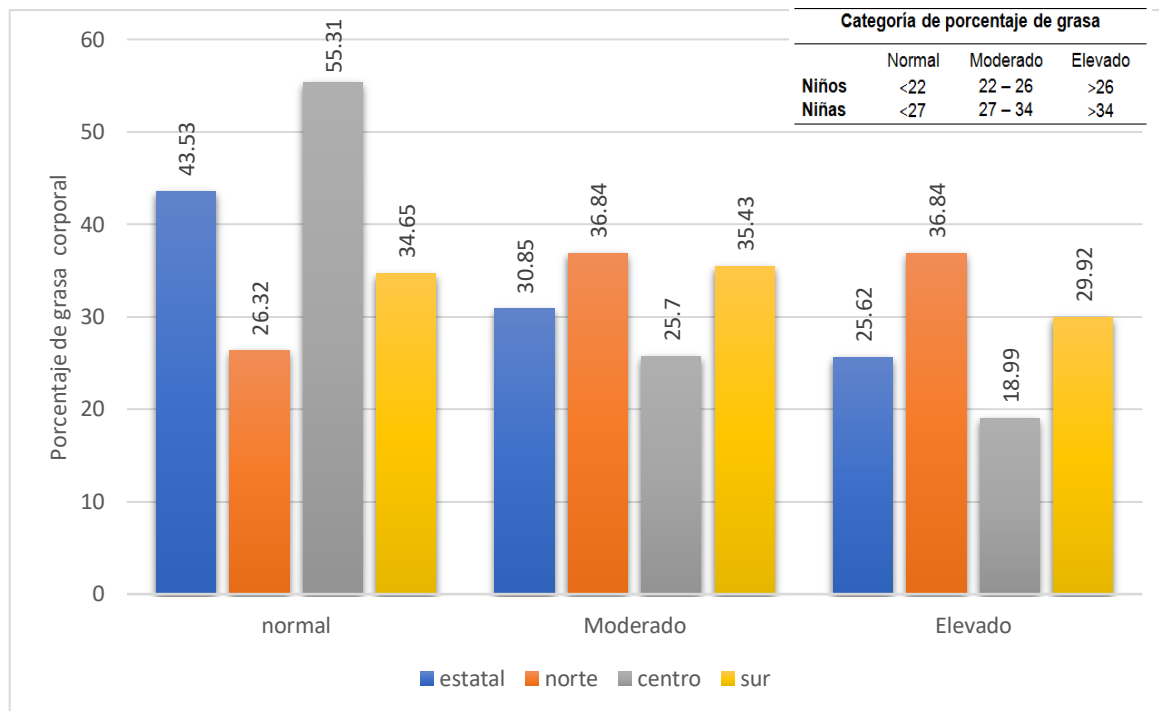


Figura 2. Distribución del porcentaje de grasa corporal (BIA) de niños sonorenses de tres distintas regiones de acuerdo a la clasificación de Freedman et al, 2009)

6.3. Composición Corporal e Indicadores Metabólicos por Categorías de Concentración de la Hormona Irisina

Primeramente, se llevó a cabo un análisis para comparar la composición corporal y los indicadores metabólicos evaluados por tres categorías de concentración de irisina. Para ello, se categorizó la concentración de irisina (empleando el programa STATA, 2014) en tres distintas concentraciones. Los resultados se muestran en el cuadro 3. Se observó que a medida que aumenta la concentración de irisina aumenta también el índice de adiposidad visceral (VAI) ($p = 0.045$). En este análisis los indicadores puntaje Z de P/E, IMC/E, porcentaje de grasa corporal y circunferencia de cintura muestran una tendencia a ser más elevados conforme aumentan los niveles de irisina, pero que no alcanzan significancia estadística. En cuanto a los biomarcadores metabólicos las concentraciones de triglicéridos, colesterol total y VLDL-C fueron significativamente más elevadas en el tercer tercil de concentración de irisina (>205 ng/mL) ($p < 0.01$).

Cuadro 3. Indicadores de composición corporal y biomarcadores de riesgo cardiovascular y diabetes por categoría de la concentración de irisina

Parámetro	concentración de la hormona Irisina (ng/mL)			Valor de p
	≤175 (n=81)	>175- ≤204 (n=80)	≥204 (n=80)	
	7.79 (7.01 – 8.22)	7.53 (6.80 – 8.16)	7.32 (6.81 – 8.09)	0.307
Edad (años)				
Peso (kg)	25.41 (22.40 – 32.31)	24.65 (21.68 – 31.32)	25.52 (21.99 – 32.69)	0.925
Talla (cm)	125.4 (121.45 – 130.05)	125.35 (119.17 – 131.2)	123.5 (119.72 – 128.5)	0.536
Z- T/E	0.06 (-0.36 – 0.8)	0.19 (-0.76 – 0.91)	0.03 (-0.56 – 0.61)	0.930
Z – P/E	0.33 (-0.3 – 1.48)	0.30 (-0.6 – 1.25)	0.51 (-0.27 – 1.62)	0.612
Z – IMC/E	0.33 (-0.48 – 1.64)	0.40 (-0.73 – 1.38)	0.87 (-0.40 – 1.89)	0.368
CC (cm)	55.7 (52.6 – 63.5)	55.8 (51.1 – 63.3)	57.6 (52.75 – 65.92)	0.489
%MG (BIA)	26.46 (22.77 – 31.03)	27.33 (22.87 – 33.62)	27.67 (22.64 – 32.62)	0.649
MCLG (Kg)	18.54 (16.75 – 22.11)	18.68 (16.01 – 21.03)	18.64 (16.16 – 22.60)	0.733
VAI	2.66 ^a (1.84 – 3.49)	2.74 ^{ab} (2.02 – 4.64)	3.24 ^b (2.30 – 4.47)	0.045
PAS (mmHg)	94 (90 – 99)	91 (85 – 100)	92.5 (86.12 – 97.5)	0.385
PAD (mmHg)	60 (54.5 – 64.5)	59.25 (55 – 64.25)	60 (52.5 – 62.5)	0.334
**Triglicéridos (mg/dL)	98.5 ^a (79 – 118)	99 ^{ab} (80.5 – 117.5)	105 ^b (78.75 – 128.25)	0.035
CT (mg/dL)	156.28 ^a (139.25 – 174.04)	153.2 ^a (131.88 – 178.11)	166.88 ^b (141.97 – 187.097)	0.043
**HDL-C (mg/dL)	43.93 (37.18 – 49.63)	42.17 (36.23 – 48.35)	43.3 (34.88 – 50.98)	0.691
*LDL-C (mg/dL)	93.58 (79.06 – 109.36)	87.33 (73.80 – 108.86)	100.26 (76.83 – 117.48)	0.085
**VLDL-C (mg/dL)	19.70 ^a (15.83 – 23.64)	19.81 ^b (16.13 – 23.53)	20.98 ^b (15.69 – 25.60)	0.036
*Glucosa en ayuno (mg/dL)	90 ^{ab} (81.5 – 97)	89 ^a (79.25 – 99)	93 ^b (86 – 100.5)	0.104
**Insulina (mU/L)	6.08 ^a (3.11 – 8.36)	6.82 ^a (4.6 – 12.3)	6.37 ^b (4.05 – 10.32)	0.122
**HOMA	0.84 ^a (0.57 – 2.06)	1.41 ^{ab} (0.78 – 2.75)	1.42 ^b (0.85 – 2.26)	0.083

*media ± desviación estándar (mínimo-máximo), **mediana (intervalo intercuartilar [25-75]). *Abreviaturas:* HDL-C colesterol de lipoproteínas de alta densidad, CT colesterol total, LDL-C colesterol de lipoproteínas de baja densidad, VLDL-C lipoproteínas de muy baja densidad, HOMA Homeostasis Model Assessment. Diferencias entre grupos probada por ANOVA de una vía para datos normales y Kruskal-Wallis para datos no normales p <0.05.

Un tema importante del conocimiento actual sobre irisina es que el lugar de síntesis de esta hormona es la célula muscular, por ellos evaluamos un posible papel de la masa corporal libre de

grasa (MCLG), que es masa muscular, sobre la concentración de irisina. La MCLG se dividió en percentiles 10, 50 y 90 (programa STATA, 2014).

Los resultados obtenidos se muestran en el cuadro 4. El 24% de los niños quedó situado en el percentil 10 en tanto que un 27% en el percentil 90. Los niños en el percentil 90 tienen también mayor cantidad de grasa ($p < 0.01$). No se observaron cambios en la concentración de irisina por efecto de la MCLG ($p > 0.05$). La categorización de la MCLG muestra cambios en las variables antropométricas y clínicas ($p < 0.01$)

Cuadro 4. Parámetros antropométricos y bioquímicos en función de la masa corporal libre de grasa dividida en percentiles.

Parámetros	Total (n=363)	Percentil 1 (10) ≤18.48 kg N= 63	Percentil 2 (50) >18.48 ≤24.89 kg N= 210	Percentil 3 (90) >24.89 kg N= 90	P (p<0.05)
**Edad (años)	7.52 (6.77 – 8.21)	6.49 ^a (6.10 – 6.94)	7.56 ^b (6.8 – 8.21)	8.22 ^c (7.83 – 8.51)	<0.01
**Peso corporal (kg)	24.22 (21.43 – 30.07)	17.69 ^a (16.82 – 18.80)	24.22 ^b (22.01 – 28.51)	39.14 ^c (35.18 – 44.15)	<0.01
**Talla (cm)	124.26 (119.6 – 129.5)	112.9 ^a (111 – 115.67)	124.4 ^b (120.3 – 128.3)	134.9 ^c (130.8 – 139.17)	<0.01
**z-P/E	0.18 (-0.68 - 1.21)	-1.41 (-1.92 -0.98)	-0.18 ^a (-0.51 – 0.98)	2.41 ^c (1.91 – 3.25)	<0.01
*z-T/E	0.02 ± 0.96	-1.05 ^a ± 0.69	-0.005 ^b ± 0.80	1.34 ^c ± 0.89	<0.01
*PAS (mmHg)	91.93 ± 8.28	87.04 ^a ± 6.15	91.56 ^b ± 8.06	99.79 ^c ± 6.63	<0.01
**PAD (mmHg)	58.5 (50.5- 62.5)	52.5 ^a (45 – 60)	57.5 ^b (50.5 – 60)	66 ^c (62.12 – 68.8)	<0.01
**z-IMC	0.26 (-0.71 - 1.39)	-1.06 (-1.80 - 0.62)	0.26 ^b (-0.62 – 1.21)	1.89 ^c (1.89 – 3.18)	<0.01
**CC (cm)	55.35 (51.47 - 62.22)	48.8 (47.9 – 50.67)	55.2 ^b (52.1 – 60.82)	69.4 ^c (64.95 – 78.47)	<0.01
**BIA grasa (%)	25.30 (20.86 – 31.24)	23.58 ^a (21.09 – 28.86)	25.13 ^a (20.39 – 30.5)	32.16 ^b (24.41 – 37.81)	<0.01
VAI	2.76 (2 – 3.93)	2.72 (2.03 – 3.4)	2.76 (2.01 – 4.01)	2.91 (1.92 – 4.51)	0.42
**Triglicéridos (mg/dL)	101.54 (32 – 273)	92 ^a (72.24 – 116.5)	96 ^a (76 – 116)	114 ^b (87.5 – 144)	<0.01
*CT (mg/dL)	156.81 ± 29.37	152.54 ^a ± 27.37	157.81 ^a ± 30.10	165.71 ^b ± 28.64	0.299
*HDL-C (mg/dL)	43.60 ± 8.56	43.76 ± 8.96	43.72 ± 8.24	42.51 ± 10.73	0.721
**LDL-C (mg/dL)	94.28 (8.57 - 189.5)	93.84 ^a (69.72 – 106.32)	94.98 ^{ab} (74.33 – 111.34)	92.20 ^b (73.18 – 115.40)	0.07

**VLDL-C (mg/dL)	20.30 (6.30 – 54.60)	18.34 ^a (14.38 – 23.34)	19.12 ^a (15.29 – 23.10)	22.70 ^b (17.52 – 28.73)	<0.01
**Glucosa en ayuno (mg/dL)	93.59 (53 – 188)	91 (87 – 97)	93 (84.25 – 100)	98 (91 – 105)	0.04
**Insulina (mU/L)	6.87 (4.09- 10.63)	6 ^a (5 – 8)	7 ^a (4– 11)	12 ^b (8– 17)	<0.01
**HOMA	0.75 (0.49-1.28)	0.8 ^a (0.60 – 1.08)	0.75 ^{ab} (0.49– 1.35)	0.46 ^b (0.31 – 0.68)	<0.01
**Irisina (ng/mL)	186.01 (50.38 – 320.7)	193.33 (177.61 – 211.34)	190.80 (167.35 – 210.50)	197.93 (161.69 – 206.95)	0.81

*Media ± Desviación estándar. **Mediana. Abreviaturas: z-P/E puntaje z de peso para la edad, z-T/E puntaje z de talla para la edad, z-IMC puntaje z de índice de masa corporal para la edad, CC circunferencia de cintura. BIAD bioimpedancia eléctrica. PAS presión arterial sistólica. PAD presión arterial diastólica. HDL lipoproteínas de alta densidad, CT colesterol total, LDL-C colesterol de lipoproteínas de baja densidad, VLDL-C lipoproteínas de muy baja densidad, HOMA Homeostasis Model Assessment. Diferencias entre grupos probada por ANOVA GLM para datos normales y Kruskal-Wallis para datos no normales $p < 0.05$, diferencias de medias por prueba de Tukey.

6.4. Análisis de Asociación Entre Irisina e Indicadores de Composición Corporal y Biomarcadores de Riesgo Cardiovascular

Se realizó un análisis de correlación para evaluar si la variación en la concentración de irisina depende de indicadores de composición corporal. Se consideró a irisina como variable dependiente y en el análisis se incluyeron variables categóricas y numéricas. Los resultados de las variables categóricas se muestran a continuación. En la figura 3 (a) se puede observar que, a medida que se incrementa el z-IMC aumenta la concentración de Irisina ($p = 0.01$). El valor mínimo se encontró en el grupo de los niños con emaciación en tanto que la mayor concentración se situó en el grupo con obesidad. Un resultado similar se observó en la grasa corporal, observándose que a mayor cantidad de grasa corporal mayor cantidad de irisina ($p < 0.05$; Fig. 3 (b)). La MCLG no presentó asociación.

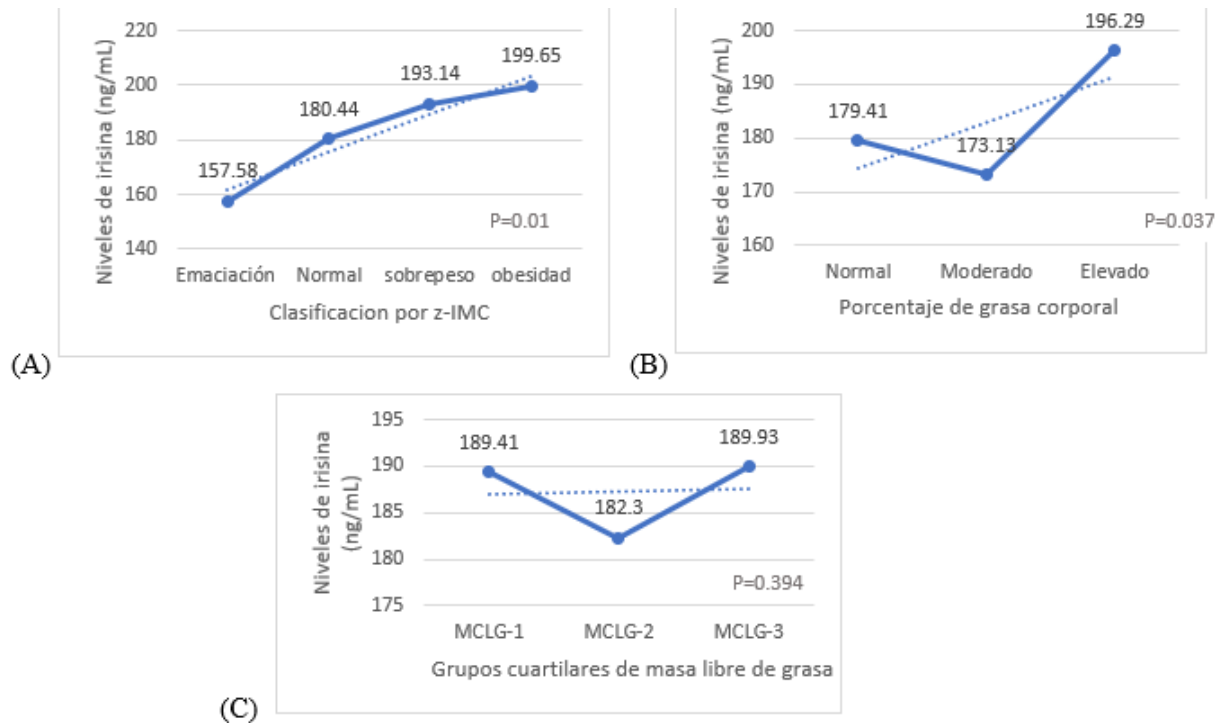


Figura 3. Cambios en la concentración de la hormona irisina (ng/mL) en relación a indicadores antropométricos (z-IMC) y de composición corporal (% MG).

De la misma manera se analizó la variación de la concentración de irisina con respecto a biomarcadores metabólicos. Los resultados obtenidos (Figura 4) muestran una elevación de la hormona a medida que aumenta la concentración de colesterol, triglicéridos y el índice HOMA ($p < 0.05$).

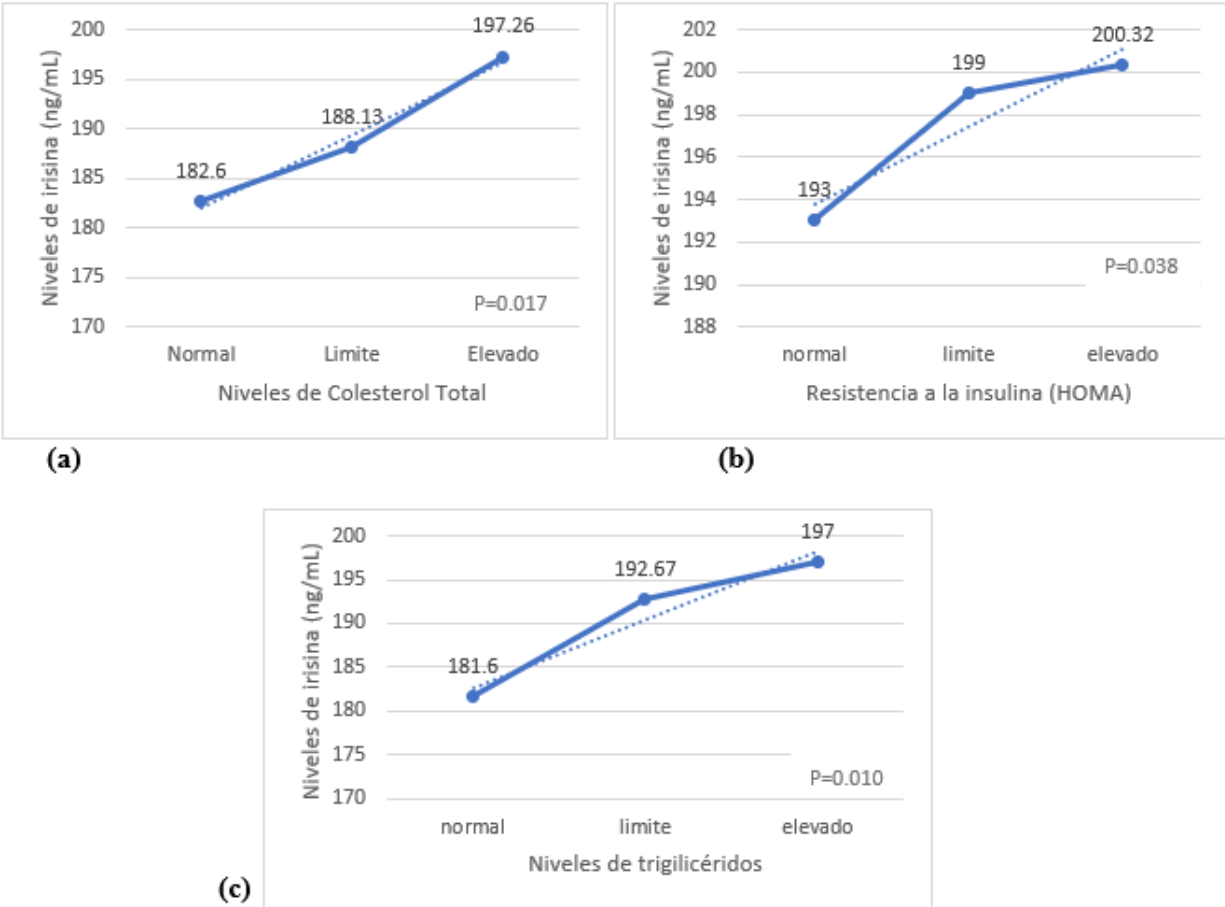


Figura 4. Cambios en la concentración de la hormona Irisina en relación a los niveles de colesterol, resistencia a la insulina y triglicéridos.

El análisis de correlación de las variables numéricas se presenta en el cuadro 4. Las variables antropométricas que mostraron una asociación significativa con la concentración de irisina fueron el z-IMC y el VAI ($p < 0.05$). Entre las variables metabólicas que mostraron significancia estuvieron Colesterol total, triglicéridos, VLDL-C y glucosa ($p < 0.05$).

Cuadro 4. Irisina y su relación con variables antropométricas, clínicas y bioquímicas

	Parámetros	r	p
Características antropométricas	Edad (años)	-0.107	0.095
	Sexo	0.025	0.696
	Talla (cm)	-0.090	0.417
	Peso (kg)	0.039	0.542
	z-T/E	-0.029	0.649
	z-P/E	0.110	0.088
	z-IMC	0.157	0.014
	CC (cm)	0.094	0.146
	MCG (%)	0.069	0.283
	MCG (Kg)	0.306	0.306
	MCLG (Kg)	0.021	0.743
	VAI	0.228	<0.01
Características clínicas	Diástole	-0.0934	0.148
	Sístole	0.077	0.230
Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular	TG (mg/dL)	0.170	<0.01
	HDL-C (mg/dL)	-0.065	0.315
	LDL-C (mg/dL)	0.091	0.105
	VLDL	0.170	0.009
	CT (mg/dL)	0.153	0.017
Factores de riesgo de diabetes	Glucosa (mg/dL)	0.148	0.040
	Insulina	0.075	0.245
	HOMA-IR	0.046	0.078

z-P/E puntaje z de peso para la edad, z-T/E puntaje z de talla para la edad, z-IMC puntaje z de índice de masa corporal para la edad, CC circunferencia de cintura. BIAD bioimpedancia eléctrica. PAS presión arterial sistólica. PAD presión arterial diastólica. HDL lipoproteínas de alta densidad, CT colesterol total, LDL-C colesterol de lipoproteínas de baja densidad, VLDL-C lipoproteínas de muy baja densidad, HOMA. Análisis de correlación Pearson.

Posteriormente para observar la asociación de los parámetros seleccionados con irisina se realizó un análisis de regresión múltiple tomando como variable dependiente la concentración de irisina y como variables independientes las variables que mostraron significancia en el análisis de correlación y algunas que se consideraron de importancia.

Los resultados obtenidos (Cuadro 5) muestran que la irisina aumenta 11.03 ng/mL por cada

aumento de unidad en z-IMC, ($\beta= 11.03$, $p = 0.001$) ajustado por edad, sexo, circunferencia de cintura y masa grasa. De igual forma, el índice de adiposidad visceral permaneció significativo después de ajustar por edad, sexo, circunferencia de cintura y masa grasa ($\beta= 4.85$, $p = 0.048$). La circunferencia de cintura perdió significancia estadística después de ajustar por edad, sexo, masa grasa e IMC ($\beta= 838$. $p = 0.181$). En el caso de los parámetros bioquímicos, colesterol total y triglicéridos se asociaron significativamente con los niveles séricos de irisina ($\beta= 0.175$, $p = 0.047$, ($\beta= 0.171$, $p = 0.042$) sin embargo, perdió significancia al momento de ajustarlo por las variables confusoras. VLDL-c fue el único parámetro bioquímico que permaneció significativo después de ajustar por edad, sexo, circunferencia de cintura y masa grasa ($\beta= 8.19$, $p = 0.049$)

Cuadro 5. Análisis de regresión para evaluar la asociación de la irisina con los indicadores antropométricos y bioquímicos seleccionados

Parámetros	β crudo	Valor de p	β ajustado	Valor de p
Parámetros composición corporal				
Z-IMC	5.182	0.005	12.82 ^d	0.006
MG	0.667	0.080	0.250 ^b	0.525
VAI	2.75	0.038	4.674 ^d	0.047
CC	0.675	0.048	0.838 ^c	0.181
Parámetros Bioquímicos				
HDL	-0.345	0.290	0.342 ^c	0.326
LDL	0.163	0.154	0.166 ^a	0.102
VLDL-C	0.859	0.043	0.168 ^a	0.049
Glucosa	0.104	0.098	0.102 ^a	0.091
Insulina	.532	0.259	0.437 ^a	0.357
HOMA	2.272	0.059	2.320 ^b	0.078
Colesterol Total	0.175	0.047	0.189 ^a	0.072
Triglicéridos	0.171	0.042	0.819 ^a	0.052

Ajustado por: **a** Edad, sexo, circunferencia de cintura, masa grasa. **b** Edad, sexo Circunferencia de cintura, IMC. **c** Edad, sexo, masa grasa, IMC **d** Edad, sexo, masa grasa. VAI índice de adiposidad visceral, MG masa grasa, HDL lipoproteínas de alta densidad, VLDL-C lipoproteínas de muy baja densidad. HOMA homeosasis model assesment. Análisis de regresión múltiple, variable dependiente irisina.

7. DISCUSIÓN

En este estudio, se planteó como hipótesis que las concentraciones plasmáticas de irisina en los niños escolares sonorenses varían de acuerdo a su composición corporal. Esta hipótesis se cumplió en el sentido de que la irisina se elevó conforme aumentó el z-IMC (indicativo de grasa corporal) desde la categoría de emaciación, pasando por peso normal y sobrepeso, hasta la categoría de obesidad. De hecho, hubo una asociación elevada y significativa del z-IMC ($\beta_{aj}= 12.82$, $p = 0.006$) y del índice de adiposidad visceral ($\beta_{aj}= 4.674$, $p = 0.047$) con los niveles de irisina. Sin embargo, esta asociación no se observó con respecto a la MCLG. El segundo fragmento de nuestra hipótesis, plantea que los niveles de irisina se asocian con biomarcadores de enfermedades cardiovasculares y diabetes, y se cumplió una parte de esta hipótesis, ya que los datos revelan una asociación de la hormona con la VLDL-C ($\beta_{aj}= 0.168$, $p = 0.049$) y los triglicéridos ($\beta_{aj}= 0.819$, $p=0.052$).

En la presente investigación participaron 363 niños, 188 mujeres y 175 hombres con un promedio de edad de 7.5 años. Se encontró que el 2.7% de esta población presenta retraso en el crecimiento ($Z\text{-T/E} < 2$ DE), resultados similares fueron observados en otro estudio a nivel estatal (Ayala-Mendivil, 2016). La ENSANUT, (2018) también da cuenta de su presencia (14.2%). A pesar de los esfuerzos gubernamentales a través de programas encaminados a mejorar el problema de desnutrición como el programa de desayunos escolares, aún no se ha logrado erradicar del todo el retraso en el crecimiento.

Junto con la desnutrición, siguen coexistiendo problemas de malnutrición como el sobrepeso y la obesidad, así como lo determinan indicadores empleados en esta investigación (z-IMC/E), % grasa corporal, CC, VAI). De acuerdo al puntaje z-IMC/E la prevalencia de sobrepeso y obesidad a nivel estatal es de 31% (16% sobrepeso y 15.1% obesidad) siendo mayor en las niñas (33.5%) que los niños (28.6%). Sin embargo, los datos también muestran que las mujeres están más ubicadas en el problema de sobrepeso (20% mujeres vs 11.4% hombres) y los niños en el de obesidad (13.3% mujeres vs 17.1% hombres). Los porcentajes obtenidos en este estudio son similares a los reportados para el estado de Sonora por la ENSANUT 2018 (22.2%). El sobrepeso y la obesidad en la infancia están asociados a múltiples comorbilidades, valores elevados de presión arterial, dislipidemia, sensibilidad disminuida de insulina y alteraciones de vasos sanguíneos grandes y

pequeños, asociándose significativamente con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y metabólicas como la diabetes tipo 2 en la edad adulta (Schiel R. et al., 2011).

Datos recientes han demostrado que a mayor índice de masa corporal durante la infancia hay un mayor riesgo de padecer varias neoplasias malignas como la leucemia, la enfermedad de Hodgkin, el cáncer colorrectal, el cáncer de mama y otros en la edad adulta (Weihrauch-Blüher, *et al.*, 2018).

El análisis del contenido de grasa corporal mostró que a nivel estatal los niños tienen en promedio 25.5% de grasa corporal, valor considerado dentro del rango moderado (22-26). Los niños de la zona norte y sur tuvieron cifras significativas más altas (30% y 28% respectivamente) que la zona centro. Se observó que las niñas tienen mayor contenido de grasa corporal que los niños (28% vs 23%), lo que resulta normal pues coincide con la tendencia natural de la composición corporal de las niñas (Mahan K. *et al.*, 2009). Estos resultados son similares a los reportados por estudios regionales previos (Amaya Díaz *et al.*, 2011; Ayala Mendivil *et al.*, 2016)

La circunferencia de cintura (CC) se evaluó como un indicador de obesidad central y para su análisis se consideraron los estándares de referencia de IDF, (2007). Los valores promedio se encontraron dentro de la normalidad (57.2 cm en niños y 26.9 cm en niñas). No obstante, se observó que un 10.4% de niñas y también un 10.4% de niños tienen obesidad central, observándose mujeres con CC de 97 cm y hombres con 86.3 cm. Este valor aumentado de circunferencia de cintura es considerado de riesgo para padecer síndrome metabólico (Nilsson P. et al., 2019). Estos resultados concuerdan con el estudio regional de Ramírez-Murillo C. et al., (2012) quienes encontraron una circunferencia de cintura más elevada en el grupo de niños de 6 a 9 años con síndrome metabólico en comparación con los que no tenían síndrome metabólico ($p < 0.01$) y se observó que el 6.3% de los niños con una circunferencia de cintura elevada presentaba síndrome metabólico.

Adicionalmente, en este estudio se evaluó el índice de adiposidad visceral (VAI) el cual es un marcador específico de género indicativo de la distribución y función de la grasa, además de que combina datos antropométricos y de perfil de lípidos. Para su análisis se consideraron los puntos de corte por Amato M.C. *et al.*, (2011). Las niñas tuvieron un valor promedio de VAI de 2.88, cifra significativamente mayor que la observada en los niños (2.6) ($p < 0.01$). Considerando la clasificación de este indicador (> 2.73 indica disfunción de tejido adiposo severo) se observó que el 32% de las niñas y 23% de los niños de este estudio presenta esta condición de disfunción de tejido adiposo severa. Varios estudios demuestran que el indicador VAI es un fuerte predictor de enfermedad cardiovascular, incluso para población sin problemas de obesidad (Ji B. *et al.*, 2017;

Pereira-Manfro W.F., *et al.*, 2021) En este sentido, los hallazgos de este estudio muestran que un alto porcentaje de los niños está en riesgo de padecer enfermedad cardiovascular.

Vizzuso S. *et al.*, (2021) al evaluar niños y adolescentes italianos (8 a 15 años) encontraron por medio de regresión logística multivariada que el índice de adiposidad visceral es una herramienta prometedora para predecir síndrome metabólico en este rango de edad. En este sentido, los niños de este estudio a nivel estatal que viven en la zona norte tuvieron un valor de indicador significativamente más elevado (3.33) ($p < 0.01$) lo que sugiere que pudieran tener un riesgo de padecer síndrome metabólico.

Se analizó también la masa corporal libre de grasa por ser indicador de masa muscular. Dado que no existen de puntos de corte definidos se emplearon percentiles (10, 50, 90) siguiendo los criterios de Harrel *et al.*, 2015). El análisis mostró claramente que a medida que los niños crecen (con diferencia de un año de edad) aumentan su masa muscular. Esta separación por masa muscular y por edad tuvo efecto sobre el análisis de los marcadores antropométricos y clínicos evaluados observándose diferencias significativas en la mayoría de ello ($p < 0.01$). Los niños con mayor cantidad de masa muscular tienen mayor z-IMC y puntaje de grasa.

Los valores promedio de presión sistólica y diastólica se encontraron dentro del percentil 50 de acuerdo a los criterios de NHBPEP (2005) lo que los sitúa como sujetos normotensos. Sin embargo, el 5.51% de los niños presentaron alteración en la presión arterial sistólica y 7.71% alteración en la presión diastólica, clasificando como sujetos con presión normal alta. No se observaron diferencias significativas por sexo. En la zona norte y sur del estado hubo mayor número de niños con alteraciones ya sea en la presión arterial sistólica o diastólica (12% y 11.8%) mientras que en la zona centro un 5%. Estas cifras se encuentran dentro del rango de lo encontrado en un estudio regional reportado por Ramírez-Murillo *et al.*, (2012) (11.4%), pero por arriba de lo encontrado en otros estudios realizados en nuestro país (Yucatán) como el de Saury-Paredes L.A. (2016) (6.1%). El deterioro en la presión arterial afecta las paredes de los vasos sanguíneos, contribuyendo al desarrollo de la formación de la placa arterioesclerótica (Heusser K. *et al.*, 2016). Su aparición a temprana edad como en el presente caso puede promover el desarrollo de ECV a más temprana edad (Matossian D. 2018).

7.1. Irisina y Composición Corporal

La irisina se describió por primera vez como una hormona que se expresa en gran medida en el músculo esquelético y otros órganos con gran cantidad de actividad muscular como el corazón (Colaiani et al., 2017). En nuestro estudio no realizamos una medición muscular específica en algún órgano, pero sí de la masa muscular total a partir de la MCLG. Como se mencionó anteriormente, al dividir la muestra en percentiles de masa corporal libre de grasa, automáticamente los niños se dividieron por edad. Entre los 6 y 9 años (justo la edad de nuestra muestra) el niño se encuentra en pleno desarrollo, aumentando significativamente la masa muscular como se pudo ver en la división resultante, sin embargo, no se encontraron diferencias en las concentraciones de irisina entre los distintos percentiles de masa muscular. Es decir, los hallazgos en este estudio indican que la irisina se mantiene constante en este grupo de edad independientemente de los cambios ocasionados por el desarrollo en la masa muscular. Estos resultados concuerdan con los reportados por Sahin M. et al., (2018), quienes no encontraron diferencias en las concentraciones de irisina por efecto de la MCLG en personas adultas con hipertiroidismo frente a un grupo control.

En nuestra búsqueda de información no encontramos evidencia científica acerca de rangos de referencia establecidos de irisina para ningún grupo de edad, por lo que para nuestro análisis se dividieron las concentraciones de irisina en terciles. Así, con esta división, evaluamos la relación de la concentración de irisina con los marcadores antropométricos y clínicos medidos (cuadro 3) determinando que el índice de adiposidad visceral (VAI) es mayor cuando la concentración de irisina se encuentra en el tercil $>205\text{ng/mL}$. El mismo comportamiento se observó para la concentración de triglicéridos, colesterol total y VLDL-C siendo más elevadas en el tercer tercil de irisina ($p<0.01$).

Los resultados obtenidos en el análisis de regresión múltiple indican que los niveles de irisina de los niños se asocian con el índice de adiposidad visceral. Según a lo encontrado en la literatura (Amato C.M. et al., 2014; Jablonowska-Lietz B. *et al.*, 2017) una disfunción de tejido severo (mayor índice de adiposidad visceral) se asocia a una menor sensibilidad a la insulina y a un mayor riesgo de presentar enfermedades metabólicas, aterogénicas e inflamatorias.

El análisis teórico sugería una correlación negativa entre irisina y la obesidad puesto que la fisiología de la irisina explica que una de sus principales funciones es convertir el tejido adiposo

blanco a tejido adiposo beige, por lo que es posible inferir que a mayor cantidad de irisina se produce mayor gasto energético en forma de calor provocado por el tejido adiposo beige, ocasionando un menor índice de obesidad. Sin embargo, el análisis de asociación realizado en el presente estudio tomando a irisina como variable dependiente mostró que el z-IMC presenta una asociación positiva ($\beta_{aj} = 12.82$, $p = 0.006$). Es decir, los hallazgos muestran que, a mayor grado de obesidad en los niños, la concentración de irisina aumenta. En el caso de la masa muscular, no se presentó asociación.

Crujeiras A. *et al.*, (2014) en una investigación realizada en pacientes adultos obesos observaron que la irisina se correlaciona directa y significativamente con el exceso de grasa y que está menos relacionada con la masa corporal libre de grasa. Nuestros resultados confirman la correlación positiva entre los niveles circulantes de irisina y el porcentaje de grasa corporal. Si bien, el tejido muscular participa en la síntesis y secreción de irisina, nuestros resultados señalan que el tejido adiposo en los niños podría ser más relevante para la regulación de la hormona irisina que otros tejidos.

Existen varios estudios donde examinaron el vínculo entre las concentraciones de irisina y la obesidad con resultados inconsistentes. Por ejemplo, Sahin-Efe A. *et al.*, (2018) informaron una correlación positiva entre los niveles de irisina y el IMC en población obesa adulta, mientras que Yin C. *et al.*, (2019) encontraron una correlación negativa de las concentraciones de irisina e IMC en niños. Por otro lado, Huerta A.E. *et al.*, (2015) no detectó una asociación significativa entre la irisina y el IMC en mujeres con sobrepeso. Si bien, nuestros resultados concuerdan con los de Sahin-Efe *et al.*, (2018) es necesario realizar más estudios para explicar mejor estas diferencias.

Estudios como el de Pardo M. *et al.*, (2014) en mujeres españolas adultas (28 ± 9.4 años) encontraron que la masa grasa es el factor que explica aproximadamente el 30% de la variabilidad en los niveles plasmáticos de irisina, independientemente de factores como la edad, la masa libre de grasa, la actividad física diaria, el gasto de energía en reposo y el grupo de IMC. Si bien, en nuestro análisis de regresión múltiple no encontramos significancia con la masa grasa, se pudo observar que los niveles plasmáticos de irisina aumentan 11.03 ng/mL por cada unidad de IMC, esto ajustado por edad, sexo, circunferencia de cintura y grasa corporal.

7.2. Irisina y Lípidos Sanguíneos

Respecto a los lípidos sanguíneos la evidencia es poca y los resultados de estudios realizados a la fecha son inconsistentes. Estudios experimentales en ratones con obesidad sugieren que la irisina inhibe la síntesis de lípidos y estimula la lipólisis mediante la regulación de la expresión de genes como *pnpla2* (que codifica la enzima triglicérido lipasa adiposa), la lipasa sensible a hormonas y la proteína de unión al retinol 4 (Xiong X. et al., 2015).

Los resultados obtenidos del análisis de comparación de grupos en función a la división de concentraciones de irisina en este estudio, mostraron que los niveles de triglicéridos, colesterol total, VLDL.C tienden a ser más elevados cuando los niños tienen una concentración de irisina >205 ng/mL. De igual forma el análisis de asociación realizado en nuestro estudio determinó una correlación positiva entre irisina y los niveles de triglicéridos y colesterol total, observándose que a mayor concentración de lípidos aumenta la concentración de irisina.

Moreno M. *et al.*, (2015) en un estudio en adultos sedentarios reportó que los niveles circulantes de irisina correlacionaron positivamente con triglicéridos, pero no así con el colesterol total. De igual manera Tang S. *et al.*, (2015) en adultos con normo peso y obesidad encontraron una asociación de ambos grupos con colesterol total pero no con triglicéridos. Por el contrario Benedini S. *et al.*, (2017) observaron una correlación negativa entre irisina, triglicéridos y colesterol total en un estudio realizado tanto en personas activas como en sedentarias.

En el caso de HDL-C existen análisis donde se correlaciona negativamente con irisina (Moreno M. et al., 2015), En nuestro estudio no se observó ningún cambio en la concentración de HDL-C en función de irisina y tampoco se encontró significancia en el análisis de correlación. La razón de las discrepancias entre los diferentes estudios no está clara.

Stengel A., *et al.*, (2013) indicaron que los individuos con obesidad mórbida y con alteración lipídica, tenían niveles circulantes de irisina más elevados que los individuos aparentemente sanos con peso normal, su conclusión se desprende del hecho de la disminución de los niveles de irisina observados después un tratamiento de pérdida de peso, es por eso que en opinión de los autores, esto podría indicar que el aumento en la irisina circulante es una respuesta adaptativa necesaria para compensar las alteraciones en el metabolismo asociadas a la obesidad.

Los hallazgos de Tang H. *et al.*, (2016) respaldan firmemente los estudios anteriores, los autores

encontraron un nivel de irisina circulante más alto en personas con obesidad y alteraciones lipídicas, señalando que la dislipidemia podría inducir una alteración de la homeostasis metabólica; por lo tanto, para adaptarse apropiadamente al estado metabólico anormal, la irisina aumenta compensatoriamente sus niveles circulantes.

Más recientemente Athanasios D.A *et al.*, (2017) señalaron que una posible explicación del aumento de irisina podría estar relacionado con el incremento de la masa grasa en los individuos que tradicionalmente tienen un perfil lipídico desfavorable dando como resultado una liberación general de irisina en igual o mayor cantidad que lo que sucede en los individuos con mayor masa muscular.

Los resultados obtenidos en el presente estudio sugieren que la presencia de sobrepeso, obesidad, grasa corporal elevada y alteración metabólica de los lípidos (triglicéridos y colesterol total), parecen movilizar a la hormona irisina ya que observamos un aumento de ésta a medida que se producen estas alteraciones. No hay claridad en el mecanismo por el cual sucede esto, sin embargo, nuestro hallazgo concuerda con las posibles explicaciones de los autores anteriormente mencionados.

7.3. Irisina e Indicadores del Metabolismo de Glucosa

Estudios experimentales en ratones con diabetes tipo 2 han investigado los efectos y mecanismos de la irisina sobre la gluconeogénesis y glucogénesis en hepatocitos con resistencia a la insulina y su papel terapéutico, encontrando que al momento de suministrar irisina recombinante, ésta tiene múltiples efectos favorables potenciales sobre el metabolismo de glucosa y sensibilidad a la insulina al promover el gasto energético, la captación de la glucosa y glucogenólisis y reducir la gluconeogénesis, adipogénesis y la acumulación de lípidos (Liu T. *et al.*, 2015; Perakakis N. *et al.*, 2017).

Los resultados obtenidos en nuestra investigación respecto al análisis de cambios en glucosa en función de las distintas concentraciones de irisina señalan que no hay cambios significativos en glucosa a medida que aumenta la concentración de irisina ($p > 0.05$), así como tampoco encontró asociación alguna entre estas variables. Nuestros resultados no concuerdan con los reportados por

Al-Daghri N.M. *et al.*, (2014) quienes estudiaron la relación entre la irisina y la glucosa en niños de Arabia Saudita, observando una correlación negativa entre éstos. Incluso después de ajustar por sexo, esta correlación siguió siendo significativa solamente en niñas, por lo que sugirieron la posibilidad de que la irisina tenga un efecto favorable en el metabolismo de glucosa. Las inconsistencias en los datos resaltan la necesidad de continuar con investigaciones encaminadas a determinar la relación que guardan glucosa e irisina.

Los hallazgos de este estudio mostraron una asociación entre los niveles circulantes de irisina y la resistencia a la insulina (HOMA-IR) ($r=0.087$ $p= 0.038$), misma que perdió significancia al ajustar por otras variables, quedando VAI como la variable más significativa la cual es un indicador de adiposidad visceral y está asociada clínicamente a resistencia a insulina (Pereira-Manfro W.F., *et al.*, 2021).

Un metaanálisis de estudios en humanos adultos sin diabetes realizado por Qiu S. *et al.*, (2016) analizaron la asociación entre irisina circulante y resistencia a la insulina, ellos observaron que si bien, no todas las investigaciones incluidas llegaron a la misma conclusión, mostraron que en la mayoría de los estudios analizados la irisina circulante se asoció positivamente con la resistencia a la insulina sugiriendo la posibilidad de que la irisina endógena podría predecir el riesgo de diabetes dado el vínculo entre la resistencia a la insulina y la diabetes.

También Du X. *et al.*, (2016) realizó un metaanálisis para observar los niveles circulantes de irisina en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2), ellos encontraron que los niveles de irisina fueron significativamente más bajos en pacientes con DMT2 siendo consistente en los estudios de casos y controles y estudios transversales, independientemente del grupo étnico. Estos resultados, junto con los hallazgos de los de Qiu *et al.*, (2016), coinciden con Polyzos *et al.*, (2014) quienes propusieron que el aumento en la irisina es una probable sobre secreción compensatoria a la que denominó resistencia a irisina y que es probable que progrese a ser una falla de secreción una vez que se desarrolle a diabetes tipo 2, similar al caso de la insulina y las células beta pancreáticas.

Nuestros hallazgos en los niños no observaron cambios en la glucosa e insulina, sin embargo, se observó una asociación inicial con la resistencia a insulina (RI) que coincide con los resultados observados en los metaanálisis antes mencionados, así como con el estudio de Polyzos *et al.*, (2014).

La irisina es una hormona cuyo conocimiento actual es incipiente y nuestros hallazgos se suman a los existentes hasta ahora para población infantil. El conocimiento inicial indica que la hormona se

produce a nivel muscular y que interviene en un proceso en el que el tejido adiposo blanco pasa a beige y con ello un aumento en el gasto calórico lo que se considera como benéfico.

De manera general en la presente investigación observamos que en nuestros niños no hay cambio en la masa muscular por efecto de la hormona. Por el contrario, si observamos que hay un aumento en los niveles circulantes de la hormona irisina a medida que aparece el sobrepeso y obesidad. La grasa corporal también está involucrada observándose que a mayor contenido de grasa visceral mayor cantidad de irisina circulante. Adicionalmente el indicador de obesidad visceral VAI (asociado a la resistencia a insulina) mostró que la irisina aumenta 4.674 ng/mL por cada unidad de VAI ($p=0.047$).

En términos de biomarcadores clínicos observamos que cuando existen alteraciones en los lípidos sanguíneos como colesterol y triglicéridos hay una movilización de la irisina hacia una elevación en los niveles circulantes. En la resistencia a insulina también se observa una elevación. Es posible que la hormona irisina en el tejido adiposo además de ser un lugar de síntesis también sea el lugar en donde se lleva a cabo de manera más fuerte su regulación.

Por otro lado, el hecho de que los niños que están en normo peso tengan concentraciones más bajas de irisina pudiera ser indicativo de que cuando no hay alteraciones corporales ni lipídicas la hormona pudiera estar jugando el papel benéfico que se pensó inicialmente ayudando a incrementar el gasto calórico y con ello ayudando a mantener el peso corporal.

8. CONCLUSIONES

El sobrepeso y obesidad en la población infantil escolar sonorense es de un 31%. La zona norte es la de mayor prevalencia. Las niñas tienen mayor problema de sobrepeso y los niños de obesidad. A nivel estatal un 25% de los niños tiene grasa corporal elevada, siendo la zona norte y sur las más afectadas.

En la presente investigación se planteó como hipótesis que las concentraciones plasmáticas de irisina en los niños escolares sonorenses varían de acuerdo a su composición corporal.

Se concluye que las concentraciones de irisina en niños de edad escolar sonorense se elevan conforme aumenta el z-IMC desde la categoría de emaciación, pasando por peso normal y sobrepeso, hasta la categoría de obesidad ($\beta_{aj}= 12.82$, $p = 0.006$). Asimismo, se determinó que entre mayor es el índice de adiposidad visceral (VAI) en los niños, mayor es la concentración de irisina ($\beta_{aj}= 4.674$, $p = 0.047$).

Los cambios en la masa corporal libre de grasa (MCLG) no afectan la concentración de irisina

El segundo fragmento de nuestra hipótesis planteó que los niveles de irisina se asocian con biomarcadores de riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes, cumpliéndose una parte de esta hipótesis. Se determinó que las alteraciones en triglicéridos y VLDL-C movilizan a la hormona irisina aumentando su concentración en la circulación (triglicéridos ($\beta_{aj}= 0.819$, $p=0.052$); (VLDL-C ($\beta_{aj}= 0.168$, $p = 0.049$)).

El hecho de que los niños que están en normo peso tengan concentraciones más bajas de irisina pudiera ser indicativo de que cuando no hay alteraciones corporales ni lipídicas la hormona pudiera estar jugando el papel benéfico que se pensó inicialmente ayudando a incrementar el gasto calórico y con ello ayudando a mantener el peso corporal.

9. FORTALEZAS

El tamaño de la muestra logrado es grande y nos permite tener un panorama estatal de los niveles circulantes de irisina. Este es el primer estudio que se realiza para evaluar Irisina en población infantil sonoreense.

10. LIMITACIONES

En la actualidad no existen datos de referencia para irisina. En nuestro estudio se realizó una división cuartilar de niveles de irisina para poder interpretar mejor los resultados.

11. RECOMENDACIONES

Las inconsistencias en los datos de los diferentes estudios incluyendo el nuestro resaltan la necesidad de métodos más precisos para medir irisina y de más investigaciones clínicas que se sumen para revelar el papel de la irisina en el metabolismo de lípidos y glucosa.

Nuestro estudio no evaluó la actividad física del niño, se sabe que el ejercicio implica una importante función en la secreción de la irisina por parte del tejido muscular. Se recomendaría tomar en cuenta el factor de actividad física, pues tal información podría revelar estimuladores adicionales de la secreción de irisina.

12. REFERENCIAS

- Akour, A., Kasabri, V., Boulatova, N., & Bustanji, Y. (2016). Levels of metabolic markers in drug-naïve prediabetic and type 2 diabetic patients. *Acta Diabetologica*. 1432-5233 <https://doi.org/10.1007/s00592-016-0926-1>
- Al-Daghri N.M., Alkharfy K.M., Rahman S., Amer O.E., Vinodson B., Sabico S., Piya M.K., Harte A.L., McTernan P.G., Alokail M.S., Chrousos G.P. (2014). Irisin as a predictor of glucose metabolism in children: sexually dimorphic effects. *Eur J Clin Invest*. 44(2):119–24. <https://doi.org/10.1111/eci.12196>
- Allain, C. C., L. S. Poon, C. S. G. Chan, W. Richmond y P. C. Fu (1974). "Enzymatic Determination of Total Serum Cholesterol." *Clin Chem* 20(4): 470-475. <https://doi.org/10.1093/clinchem/20.4.470>
- Amato, M. C., Giordano, C., Galia, M., Criscimanna, A., Vitabile, S., Midiri, M., Galluzzo, A. (2010). Visceral Adiposity Index: A reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*, 33(4), 920–922. <https://doi.org/10.2337/dc09-1825>
- Amato M.C., Giordano C, Galia M, Pitrone M, Galluzzo A. 2011. Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population. *Lipids in Health and Disease*. 10:183. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-10-183>
- Amato M.C., Giordano C. (2014) Visceral Adiposity Index: An Indicator of Adipose Tissue Dysfunction. *International Journal of Endocrinology* (14) 827: 7 <http://dx.doi.org/10.1155/2014/730827>
- Amaya-Díaz M. (2011) Evaluación del patrón de predominancia de las subfracciones de la lipoproteína hdl y su asociación con riesgo cardiovascular en niños de edad escolar. Tesis de Maestría. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. Hermosillo, Sonora México
- Andreoli, A., Celi, M., Volpe, S. L., Sorge, R., & Tarantino, U. (2011). Long-term effect of exercise on bone mineral density and body composition in post-menopausal ex-elite athletes : a retrospective study. *European Journal of Clinical Nutrition*, 66(1), 69–74. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2011.104>
- Ates I, Arikan MF, Erdogan K, Kaplan M, Yuksel M, Topcuoglu C, Yilmaz N, G. S. (2017). Factors associated with increased irisin levels in the type 1 diabetes mellitus. *Endocrine regulations*, 51(1), 1–7. <https://doi.org/10.1515/enr-2017-0001>
- Ayala-Mendivil A. (2016) Presencia de hígado graso no alcohólico en niños escolares sonorenses, asociada al consumo de azúcares simples y grasa. Tesis de maestría. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. Hermosillo, Sonora México
- Aydin S, Kuloglu, T., Aydin, S., Kalayci, M., Yilmaz, M., Cakmak, T., Albayrak, S., Gungor, S., & Colak, N. (2014). A comprehensive immunohistochemical examination of the distribution of the fat-burning protein irisin in biological tissues 3. *Peptides*, 60, 1–7.

<https://doi.org/10.1016/j.peptides.2014.09.014>

Aydin S., Kuloglu, T., Aydin, S., Eren, M. N., Celik, A., Yilmaz, M., Kalayci, M., Sahin, I., Gungor, O., Gurel, A., Ogeturk, M., & Dabak, O. (2014). Cardiac, skeletal muscle and serum irisin responses to with or without water exercise in young and old male rats: Cardiac muscle produces more irisin than skeletal muscle. *Peptides*, 52, 68–73.

<https://doi.org/10.1016/j.peptides.2013.11.024>

Blüher S., Panagiotou G., Petroff D., Markert J., Wagner A., Klemm T., Filippaios A., Keller A., Mantzoros C. (2014) Effects of a 1-Year Exercise and Lifestyle Intervention on Irisin, Adipokines, and Inflammatory Markers in obese children. *Obesity* 22, 1701–1708.

<https://doi.org/10.1002/oby.20739>

Bello-chavolla, O. Y. (2018). Fisiología del Tejido Adiposo. Manual Moderno. Campeche. C. 19 P. 1-10

Benedini S., Dozio E., Invernizzi P.L., Vianello E., Banfi G., Terruzzi I., Luzi L., Corsi-Romanelli M.M. (2017) Irisin: A Potential Link between Physical Exercise and Metabolism—An Observational Study in Differently Trained Subjects, from Elite Athletes to Sedentary People. *Journal of Diabetes Research* 10361:7

<https://doi.org/10.1155/2017/1039161>

Boström, P., Wu, J., Jedrychowski, M. P., Korde, A., Ye, L., Lo, J. C., Rasbach, K. A., Boström, E. A., Choi, J. H., Long, J. Z., Kajimura, S., Zingaretti, M. C., Vind, B. F., Tu, H., Cinti, S., Højlund, K., Gygi, S. P., & Spiegelman, B. M. (2012). A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, 481(7382), 463–468. <https://doi.org/10.1038/nature10777>

Cai, L., Tan, M., Tan, W., Zeng, X., Wan, N., & Chen, Y. (2019). Associations of Circulating Irisin Concentrations With Cardiometabolic Risk Factors Among Children Vary by Physical Activity or Sedentary Time Levels. *Front. Endocrinol.* 10:549

<https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00549>

Cinti, S. (2012). *The adipose organ at a glance*. 594, 588-594

Colaïanni, G., Cuscito, C., Mongelli, T., Pignataro, P., Buccoliero, C., Liu, P., Lu, P., Sartini, L., Comite, M. D., Mori, G., Benedetto, A. D., Brunetti, G., Yuen, T., Sun, L., Reseland, J. E., Colucci, S., New, M. I., Zaidi, M., Cinti, S., & Grano, M. (2015). *The myokine irisin increases cortical bone mass*. PNAS (39), 12157–12162.

<https://doi.org/10.1073/pnas.1516622112>

Colaïanni, G., S. Cinti, S. Colucci & M. Grano. (2017). *Irisin and musculoskeletal health*. In “MARROW,” (133): 1–5 <https://doi.org/10.1111/nyas.13345>

Colcombe, S., Kramer, A. F., Colcombe, S., & Kramer, A. F. (2003). *Fitness effects on the cognitive function of older adults : A Meta-Analytic Study*. <https://doi.org/10.1111/1467-9280.t01-1-01430>

Crujeiras, A., Pardo M., Roca-Rivada A., Navas-Carretero S., Martínez A., Casanueva F. (2014). Longitudinal Variation of Circulating Irisin After an Energy Restriction-Induced Weight Loss and Following Weight Regain in Obese Men and Women. *Human Biology* (207) 198–207. <https://doi.org/10.1002/ajhb.22493>

- Cypess, A. M., Lehman, S., Williams, G., Tal, I., Rodman, D., Goldfine, A. B., Kuo, F. C., Palmer, E. L., Tseng, Y., Doria, A., Kolodny, G. M., & Kahn, C. R. (2009). *Identification and Importance of Brown Adipose Tissue in Adult Humans*. 1509–1517.
- Daniels SR, Greer FR. 2008. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics*. *Pediatrics*. 122(1):198-208. <https://doi:10.1542/peds.2008-1349>
- De Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C y Siekman J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World Health Organization*. 2007;85(9):660- 667
- Du, X.-l.; Jiang, W.-x.; Lv, Z.-t. (2016). Lower Circulating Irisin Level in Patients with Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Horm Metab Res*, 48(10): 644- 652 <https://doi:10.1055/s-0042-108730>
- Dun, S. L., Lyu, R., Chen, Y., Chang, J., Luo, J. J., & Dun, N. J. (2013). Irisin-immunoreactivity in neural and non-neural cells of the rodent. *Neuroscience*, 240, 155–162. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.02.050>
- Elizondo-Montemayor, L., Gonzalez-gil, A. M., Tamez-rivera, O., Toledo-salinas, C., Peschard-franco, M., Rodríguez-gutiérrez, N. A., Silva-platas, C., & Garcia-rivas, G. (2019). *Association between Irisin , hs-CRP , and Metabolic Status in Children and Adolescents with Type 2 Diabetes Mellitus*. *Mediators of inflammation* 2019:13 <https://doi.org/10.1155/2019/6737318>
- ENSANUT (2018) Romero-Martínez M, Shamah-Levy T, Vielma-Orozco E, Heredia-Hernández O, Mojica-Cuevas J, Cuevas-Nasu L, Rivera-Dommarco J Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19: metodología y perspectivas. *Salud Publica Mex* [Internet]. <https://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/11095>
- Freedman D.S., Wang J., Thornton J.C., Mei Z., Sopher A.B., Pierson Jr R.N., Dietz W.H. y Horlick M. 2009. Classification of body fatness by body mass index-for-age categories among children. *Archives of Pediatric Adolescent Medicine*. 163(9):805-11. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2009.104>
- Friedewald, W. T., Levy, R. I., & Fredrickson, D. S. 1972. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical chemistry*, 18(6), 499-502. <https://doi.org/10.1093/clinchem/18.6.499>
- Frontini, A., & Cinti, S. (2010). Minireview Distribution and Development of Brown Adipocytes in the Murine and Human Adipose Organ Minireview. *Cell Metabolism*, 11(4), 253–256. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2010.03.004>
- Guerrero-Alcocer E. (2011) Evaluación de cambios en composición corporal a través de la técnica de dilución con deuterio y análisis de riesgo cardiovascular en niños sonorenses. Tesis de Maestría. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. Hermosillo, Sonora, México
- Giralt M., & Villarroya, F. (2013). White, brown, beige/brite: different adipose cells for different functions? *Endocrinology*, 154(9):2992–3000. <https://doi.org/10.1210/en.2013-1403>
- Harrel. F.E. (2015) Regression Modeling Strategies. *Copyright*. Nashville TN. 507
- Hashemi, M., Ghaedi, K., Salamian, A., Karbalaie, K., Tanhaei, S., & Baharvand, H. (2013).

- FNDC5 knockdown significantly decreased neural differentiation rate of mouse embryonic stem cells. *Neuroscience*, 231, 296–304. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.11.041>
- Hern, G. (2019). El musculo, paradigma metabolico de la recuperacion nutricional. *Nutrición Hospitalaria*, 36, 4–11.
- Heusser K., Tank J., Brinkmann J., Menne J., Kaufeld J., Linnenweber-Held S., Beige J., Wilhelmi M., Diedrich A., Haller H., Jordan J., (2016). Acute Response to Unilateral Unipolar Electrical Carotid Sinus Stimulation in Patients With Resistant Arterial Hypertension. *Hypertension*, (66):11, <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06486>
- Hou N., Han F., Sun X. (2015). The relationship between circulating irisin levels and endothelial function in lean and obese subjects. *Clinical Endocrinology*. 1-18 <https://doi.org/10.1111/cen.12658>
- Huerta, A.E., Prieto-Hontoria, P.L., Fernandez-Galilea, M., Sainz, N., Cuervo, M., Martinez, J.A., Moreno-Aliaga, M.J. (2015). Circulating irisin and glucose metabolism in overweight/obese women: Effects of α -lipoic acid and eicosapentaenoic acid. *J. Physiol. Biochem.* 71, 547–558. <https://doi.org/10.1007/s13105-015-0400-5>
- IDF. International Diabetes Federation. 2007. El síndrome metabólico en los niños y adolescentes: el consenso de la IDF. *Diabetes voice*. 52(4): 29-32.
- Ishibashi, J., & Seale, P. (2010). Beige Can Be Slimming. *Science*. 328(5982): 1113–1114. <https://doi.org/10.1126/science.1190816>
- Jablonowska-Lietz B., Wrzosek M., Włodarczyk M., Nowicka G., (2017) New indexes of body fat distribution, visceral adiposity index, body adiposity index, waist-to-height ratio, and metabolic disturbances in the obese. *Kardiol Pol.*, 75, 11:1185-1191.
- Jang, H. B., Kim, H. J., Kang, J. H., Park, S. I., Park, K. H., & Lee, H. J. (2017). Association of circulating irisin levels with metabolic and metabolite profiles of Korean adolescents. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 73, 100–108. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.05.007>
- Jedrychowski, M. P., Wrann, C. D., Paulo, J. A., Nair, K. S., Gygi, S. P., Spiegelman, B. M., Jedrychowski, M. P., Wrann, C. D., Paulo, J. A., Gerber, K. K., & Szpyt, J. (2015). Detection and Quantitation of Circulating Human Irisin by Tandem Mass Spectrometry. *Cell Metabolism*, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.08.001>
- Jelliffe DB & Jelliffe P. (1989). Community nutritional assessment. *Oxford Medical Publications*. NY pp 263.
- Jia, Yu, F., Wei, W.-P., Yang, P., Zhang, R., Sheng, Y., & Sh, Y.-Q. (2019). Relationship between circulating irisin levels and overweight/obesity: A meta-analysis. *World J Cl*, 8960(12).
- Ji B., Qu H., Wang H., Wei H., Deng H (2017). Association Between the Visceral Adiposity Index and Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance in Participants With Normal Waist Circumference. *Angiology*, 68(8), 716–721. <https://doi.org/10.1177/0003319716682120>
- Johnson, R. W., White, J. D., Walker, E. C., Martin, T. J., & Sims, N. A. (2014). Myokines

- (muscle-derived cytokines and chemokines) including ciliary neurotrophic factor (CNTF) inhibit osteoblast differentiation. *Bone*, 64, 47–56.
<https://doi.org/10.1016/j.bone.2014.03.053>
- Kim, H., Wrann, C. D., Jedrychowski, M., Rosen, C. J., Bonewald, L. F., Spiegelman, B. M., Kim, H., Wrann, C. D., Jedrychowski, M., Vidoni, S., Kitase, Y., Nagano, K., Le, P. T., Brooks, D. J., Roche, A. M., Gerber, K. K., Mattheis, L., & Chen, W. (2018). Irisin Mediates Effects on Bone and Fat via a V Integrin Receptors Article Irisin Mediates Effects on Bone and Fat via a V Integrin Receptors. *Cell*, 175(7), 1756-1768.e17.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.10.025>
- Kim, J., Fernand, V. E., Henagan, T. M., Shin, J., & Huypens, P. (2016). *Regulation of Brown and White Adipocyte Transcriptome by the Transcriptional Coactivator NT-PGC-1 α* . 1–18.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159990>
- Krakahuer N, Krakahuer JC. 2012. A New Body Shape Index Predicts Mortality Hazard Independently of Body Mass Index. *Plos One*. 7:7
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039504>
- Korta, P., Poche´c, E., & Mazur-Biały, A. (2019). Irisin Multifunctional protein. *Medicina*, 55, 1–14. <https://doi.org/10.3390/medicina55080485>
- L. Gamas, P. Matafome, and R. Seiça, “Irisin and myonectin regulation in the insulin resistant muscle: implications to adipose tissue: muscle crosstalk,” *Journal Diabetes Research*, vol. 2015, article 359159, 8 pages, 2015
- Liu, J., Wong, M. D. S., Ching, W., Tan, C. S. H., Liu, S., Wei, X., Tavintharan, S., Fang, C., & Chi, S. (2013). Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 5, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2013.03.002>
- Liu, T.-Y.; Shi, CX-X.; Gao, R.; Sun, H.-J.; Xiong, X.-Q.; Ding, L.; Chen, Q.; Li, Y.-H.; Wang, J.-J.; Kang, Y.-M.; Zhu, G.-Q. (2015). Irisin inhibits hepatic gluconeogenesis and increases glycogen synthesis via the PI3K/Akt pathway in type 2 diabetic mice and hepatocytes. *Clinic Science*, 129(10), 839–850. <https://doi.org/10.1042/cs20150009>
- Lourenco, M. V, Frozza, R. L., Freitas, G. B. De, Zhang, H., Kincheski, G. C., Ribeiro, F. C., Gonçalves, R. A., Clarke, J. R., Beckman, D., Staniszewski, A., Berman, H., Guerra, L. A., Forny-germano, L., Meier, S., Wilcock, D. M., Souza, J. M. De, Alves-leon, S., & Prado, V. F. (2019). Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer’s models. *Nature Medicine*, 25(January). <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0275-4>
- Mahan, K., Escott-Stump, S., & Raymond, J. L. 2009. Krause, dietoterapia. *Actividad Dietética*, 13(1), 45.
- Makras, P., Perakakis, N., Kountouras, J., & Mantzoros, C. S. (2018). Irisin in metabolic diseases. *Endocrine*, 260–274. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1476-1>
- Matossian D. (2018). Hipertensión pediátrica . *Pediatra Ann*. 47 (12):e499-e503.
<https://doi.org/10.3928/19382359-20181119-01>
- Mazur-bialy, A. I. (2019). Superiority of the Non-Glycosylated Form over the Glycosylated Form of Irisin in the Attenuation of Adipocytic Meta-Inflammation : A Potential Factor in the

Fight against Insulin Resistance.

- Mazur-Bialy, A. I., Pocheć, E., & Zarawski, M. (2017). Anti-inflammatory properties of irisin, mediator of physical activity, are connected with TLR4/Myd88 signaling pathway activation. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(4). <https://doi.org/10.3390/ijms18040701>
- Mo, L., Shen, J., Liu, Q., Zhang, Y., Kuang, J., & Pu, S. (2016). Irisin Is Regulated by CAR in Liver and Is a Mediator. *Molecular Endocrinology*. (30): 533-542 <https://doi.org/10.1210/me.2015-1292>
- Moreno-Navarrete J.M., Ortega, F., Serrano, M., Guerra, E., Pardo, G., Tinahones, F., Ricart, W., & Fernández-Real, J. M. (2013). Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(4), 1–10. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2749>
- Moreno M., Moreno-Navarrete J. M., Serrano M., & Ortega, F. (2015). Circulating Irisin Levels Are Positively Associated with Metabolic Risk Factors in Sedentary Subjects. *PLoS ONE* 10(4): e0124100 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124100>
- Natalicchio, N. Marrano, G. Biondi, R. Spagnuolo, R. Labarbuta, I. Porreca, A. Cignarelli, M. Bugliani, P. Marchetti, S. Perrini, L. Laviola, F. Giorgino, (2017) The myokine irisin is released in response to saturated fatty acids and promotes pancreatic betacell survival and insulin secretion. *Diabetes* 66, 2849–2856
- NCEP. National Cholesterol Education Panel. (1991)The Expert Panel On Blood Cholesterol Levels In Children and Adolescents. *Nutrition Today*. 26(3):36-41.
- Netter F. Atlas de anatomía humana. 7ma. Ed. ELSEVIER; NY. 2019
- Nie, Y., & Liu, D. (2017). N-Glycosylation is required for FDNC5 stabilization and irisin secretion. *Biochemical Journal*, 474(18), 3167–3177. <https://doi.org/10.1042/BCJ20170241>
- Nilsson P., Tuomilehto J., Ryde L., (2019) The metabolic syndrome – What is it and how should it be managed? *European Journal of Preventive Cardiology*. 26(2S) 33–46 <https://doi.org/10.1177/2047487319886404>
- Panagiotou, G., Mu L., Na, B., Mukamal, K. J., & Mantzoros, S. (2014). *Circulating irisin, omentin-1, and lipoprotein subparticles in adults at higher cardiovascular risk. Metabolism*. 63(10), 1265–1271. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.06.001>
- Panati, K., Narala, V. R., Narasimha, V. R., Derangula, M., Arva Tatireddigari, V. R. R., & Yeguvapalli, S. (2018). Expression, purification and biological characterisation of recombinant human irisin (12.5 kDa). *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*, 16(2), 459–466. <https://doi.org/10.1016/j.jgeb.2018.06.007>
- Pardo, M., Crujeiras, A. B., Amil, M., Aguera, Z., Jiménez-murcia, S., Baños, R., Botella, C., Torre, R. De, Estivill, X., Fagundo, A. B., Fernández-real, J. M., Fernández-garcía, J. C., Fruhbeck, G., Gómez-ambrosi, J., Rodríguez, R., Tinahones, F. J., Fernández-aranda, F., & Casanueva, F. F. (2014). Association of Irisin with Fat Mass , Resting Energy Expenditure , and Daily Activity in Conditions of Extreme Body Mass Index. *International Journal of Endocrinology*, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2014/857270>
- Park, K. H., Zaichenko, L., Brinkoetter, M., Thakkar, B., Sahin-Efe, A., Joung, K. E., Tsoukas,

- M. A., Geladari, E. V., Huh, J. Y., Dincer, F., Davis, C. R., Crowell, J. A., & Mantzoros, C. S. (2013). Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(12), 4899–4907. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2373>
- Perakakis N., Triantafyllou G., Fernández-Real J.M., Young-Huh J., Hee-Park K., Seufert J., Mantzoros (2017) Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nat Rev Endocrinol* 13(6): 324–337. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.221>
- Pereira-Manfro W.F., Lima G.R., Nogueira N., Portugal C., Milagres L.G., Bezerra F.F., Faerstein E., Koury J.C. (2021) Association between visceral/subcutaneous adipose tissue ratio and plasma inflammatory markers and score for cardiovascular risk prediction in a Brazilian cohort: Pró-Saúde Study. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 54(12): e11521, <https://doi.org/10.1590/1414-431X2021e11521>
- Phillips, K. J. (2019). Beige Fat, Adaptive Thermogenesis, and Its Regulation by Exercise and Thyroid Hormone. *Biology* 8, 57 <https://doi.org/10.3390/biology8030057>
- Polyzos S.A., Mathew H., Mantzoros M., Christos S. (2015). Irisin: A true, circulating hormone, *Metabolism*, 64(12), 1611-1618 <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.09.001>
- Polyzos S.A. Athanasios D.A. Efstathiadou Z., Polyzois M., Perakakis N., Kountouras J., Mantzoros C. (2018) Irisin in metabolic diseases. *Endocrine* 59:260–274 <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1476-1>
- Athanasios D.A., Koulaxis D., Kefala N., Polyzos S.A., Upadhyay, Jagriti Pagkalidou, Eirini Economou, Fotios (2017) Circulating irisin levels are lower in patients with either stable coronary artery disease (CAD) or myocardial infarction (MI) versus healthy controls, whereas follistatin and activin A levels are higher and can discriminate MI from CAD with similar to CK. *Metabolism* <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.05.002>
- Qiao, X., Nie, Y., Ma, Y., Chen, Y., Cheng, R., & Yin, W. (2016). Irisin promotes osteoblast proliferation and differentiation via activating the MAP kinase signaling pathways. *Nature Publishing Group, November 2015*, 1–12. <https://doi.org/10.1038/srep18732>
- Qiu, S., Cai, X., Yin, H., Zügel, M., Sun, Z., Steinacker, J. M., & Schumann, U. (2016). Association between circulating irisin and insulin resistance in non-diabetic adults: A meta-analysis. *Metabolism*, 65(6), 825–834. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.02.006>
- Ramírez-Murillo C. (2012) Presencia del síndrome metabólico en escolares de 6 a 9 años de zonas urbana y rural del estado de Sonora. (Tesis de maestría) Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo AC. Hermosillo, Sonora, México.
- Roca-Rivada, A., Castelao, C., Senin, L. L., Landrove, M. O., Baltar, J., Crujeiras, A. B., Seoane, L. M., Casanueva, F. F., & Pardo, M. (2013). FNDC5/Irisin Is Not Only a Myokine but Also an Adipokine. *PLoS ONE*, 8(4), 1–10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060563>
- Russo-neustadt, A., Ph, D., Beard, R. C., Cotman, C. W., & Ph, D. (1996). *Exercise , Antidepressant Medications , and Enhanced Brain Derived Neurotrophic Factor Expression*. 99.
- Sahin M., Gökçay A., Çorapçioğlu D., Canpolat U., Emral R., Rıza-Uysal A., (2018): Association between Circulating Irisin Levels and Epicardial Fat in Patients with Treatment-

- Naïve Overt Hyperthyroidism, *Biomarkers*, (1354): 1-18
<https://doi.org/10.1080/1354750X.2018.1485056>
- Sahin-Efe, A., Upadhyay, J.; Ko, B.J., Dincer, F.; Park, K.H.; Migdal, A., Vokonas, P., Mantzoros, C. (2018) Irisin and leptin concentrations in relation to obesity and developing type 2 diabetes: A cross sectional and a prospective case-control study nested in the Normative Aging Study. *Metabolism*, 79, 24–32.
<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.10.011>
- Saury-Paredes L.A. (2016) Prevalence of high blood pressure and their association with body mass index in children between 5 and 11 years of Nahbalam, Yucatán. *Gac Med Mex*. 152:574-8
- Schiel R., Thomas A., Kaps A., Bieber G. (2011) An Innovative Telemedical Support System to Measure Physical Activity in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *Clin Endocrinol Diabetes* 0947-7349 <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1273747>
- Stengel A., Hofmanna T. Goebel-Stengel M., Elbelte U., Kobelta P., Klapp B. (2013) Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity – Correlation with body. *Peptides* 39 (2013) 125–130 <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2012.11.014>
- Tan, N. Y., Bailey, U. M., Jamaluddin, M. F., Mahmud, S. H. B., Raman, S. C., & Schulz, B. L. (2014). Sequence-based protein stabilization in the absence of glycosylation. *Nature Communications*, 5, 1–7. <https://doi.org/10.1038/ncomms4099>
- Tang, H., Yu, R., Liu, S., Huwatibieke, B., Li, Z., & Zhang, W. (2016). Irisin Inhibits Hepatic Cholesterol Synthesis via AMPK-SREBP2 Signaling. *EBioMedicine* 2352-3964
<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.02.041>
- Tang, S., Zhang R., Jiang F., Wang J., Chen M., Peng D., Yan J., Wang S., Bao Y., Hu C., Jia W., (2015). Circulating irisin levels are associated with lipid and uric acid metabolism in a Chinese population. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 42(9), 896–901. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12439>
- Tibana R.A., Cunha-Nascimento D., Frade-Souza N.M., Souza V.C., Sousa-Neto I.V., Voltarelli F.A., Pereira G.B., Navalta J.W., Prestes J. (2017) Irisin Levels Are not Associated to Resistance Training-Induced Alterations in Body Mass Composition in Older Untrained Women with and without Obesity. *J Nutr Health Aging*. 21: 241-246
<https://doi.org/10.1007/s12603-016-0748-4>
- Timmons, J. A., Baar, K., Davidsen, P. K., & Atherton, P. J. (2012). Is irisin a human exercise gene? *Nature*, 488(7413), E9–E10. <https://doi.org/10.1038/nature11364>
- Trujillo L.M., García D., Oetinger G.A. (2016). Actualizaciones sobre "irisina" la nueva mioquina. *Revista chilena de nutrición*, 43(3), 12–12. <https://doi.org/10.4067/S0717-75182016000300012>
- Tsuchiya, Y., Ando, D., Takamatsu, K., & Goto, K. (2015). Resistance exercise induces a greater irisin response than endurance exercise. *Metabolism*.
<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.05.010>
- Valenzuela-Calvillo (2010) Consumo de ácidos grasos trans y su asociación con las concentraciones de HDL-c en población sonoreNSE. Tesis de Maestría. Centro de

Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. Hermosillo Sonora, México

- Vega-Betancourt E. (2016) Análisis de la actividad de enzimas involucradas en el transporte reverso del colesterol y su asociación con el c-HDL. Tesis de Maestría. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. Hermosillo Sonora, México
- Vizzuso, S., Del Torto, A., Dilillo, D., Calcaterra, V., Di Profio, E., Leone, A., Gilardini, L., Bertoli, S., Battezzati, A., Zuccotti, G.V., et al., (2021) Visceral Adiposity Index (VAI) in Children and Adolescents with Obesity: No Association with Daily Energy Intake but Promising Tool to Identify Metabolic Syndrome (MetS). *Nutrients* (13) 413: 1-15 <https://doi.org/10.3390/nu13020413>
- Wang, H., Zhang, X., Chen, W., Huang, Q., & Chen, Q. (2015). Relationship between serum irisin levels and urinary albumin excretion in patients with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 29(3), 384–389. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.01.001>
- Weihrauch-Blüher S., Wiegand S. (2018). Risk Factors and Implications of Childhood Obesity. *Curr Obes Rep*, 1-6 <https://doi.org/10.1007/s13679-018-0320-0>
- Wrann, C. D. (2015). *FNDC5 / Irisin – Their Role in the Nervous System and as a Mediator for Beneficial Effects of Exercise on the Brain*. 1, 55–61. <https://doi.org/10.3233/BPL-150019>
- Wu, J., Cohen, P., & Spiegelman, B. M. (2013). Adaptive thermogenesis in adipocytes : Is beige the new brown ? *Genes & Development* 27:234–250. <https://doi.org/10.1101/gad.211649.112.from>
- Xiong, X., Chen, D., Sun, H., Ding, L., Wang, J., Chen, Q., Li, Y., Zhou, Y., Han, Y., Zhang, F., Gao, X., Kang, Y., & Zhu, G. (2015). FNDC5 overexpression and irisin ameliorate glucose/lipid metabolic derangements and enhance lipolysis in obesity. *BBA - Molecular Basis of Disease*, 1852(9), 1867–1875. <https://doi.org/10.1016/j.bba.2015.08.013>
- Yan, Z., Okutsu, M., Akhtar, Y. N., & Lira, V. A. (2011). Regulation of exercise-induced fiber type transformation, mitochondrial biogenesis, and angiogenesis in skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*, 110(1), 264–274 <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00993.2010>
- Yin C, Hu W., Wang M., Lv W., Jia T., Xiao Y., (2019) Irisin as a mediator between obesity and vascular inflammation in Chinese children and adolescents, *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, (157):10 <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2019.09.05>
- Zhang, D., Bae, C., Lee, J., Lee, J., Jin, Z., Kang, M., Suk, Y., Kim, J., Lee, W., & Lim, S. (2018). The bone anabolic effects of irisin are through preferential stimulation of aerobic glycolysis. *Bone*, 114(February), 150–160. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.05.013>
- NHBPEP. 2005. 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. Bethesda, MD, National Institutes of Health.
- Organización Mundial de la Salud (OMS).2008. Curso de Capacitación sobre la evaluación del crecimiento del niño. Ginebra, OMS.
- Ramírez-López E., Grijalva-Haro M. I., Valencia M. E., Antonio Ponce J., y Artalejo E. 2005.

Impacto de un programa de desayunos escolares en la prevalencia de obesidad y factores de riesgo cardiovascular en niños sonorenses. *Salud Publica de Mexico*. 47(2):126-33.

Trinder (1969). Determination of blood glucose using a oxidase-peroxidase system with non-carcinogenic chromogen. *J Clin Path*. 22:158-161.

Warnick GR, Benderson J, Albers JJ. 1982. Dextran sulfate-Mg²⁺ precipitation procedure for quantitation of high-density-lipoprotein cholesterol. *Clin Chem*. Jun;28(6):1379-88.

Wahlefield AW, Bergmeyer HU. (1974). *Methoden der Enzymatischen Analyze*, 3a edición, tomo II, Verlag Chemir, Wheinheim. P. 1878.

Warnick GR, Benderson J, Albers JJ. (1982). Dextran-

Williams, P. T. y D. E. Feldman (2010). "Prospective study of coronary heart disease vs. HDL2, HDL3, and other lipoproteins in Gofman's Livermore Cohort." *Atherosclerosis* 214(1): 196-202.