



ASOCIACIÓN ENTRE PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS Y FENOTIPOS METABÓLICAMENTE POCO SALUDABLES EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

ASSOCIATION BETWEEN HEMATOLOGICAL PARAMETERS AND METABOLICALLY UNHEALTHY PHENOTYPES IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Horta-Baas Gabriel ^{1a}, Pizano-Zárate Ma. Luisa ², Núñez-Hernández Jorge A ³, Álvaro J. Montiel-Jarquín ^{4a}, De León-Camacho V ^{3c}, Romero-Figueroa María del Socorro ^{5a,6}

RESUMEN

Introducción: El síndrome metabólico se ha asociado con cambios en parámetros hematológicos (glóbulos rojos, plaquetas y leucocitos); se pueden utilizar para identificar sujetos en riesgo de fenotipos metabólicamente no saludables (MUP). Se investigó si estos parámetros hematológicos sirven como biomarcadores para distinguir el fenotipo metabólicamente sano (MHP) del MUP en niños y adolescentes. **Métodos.** Estudio transversal, 292 niños y adolescentes. El diagnóstico de MUP fue según consenso. Se utilizó ANOVA unidireccional en las comparaciones, regresión logística múltiple para determinar si el sexo, el grupo etario, el estado nutricional, la pubertad, los parámetros hematológicos y la resistencia a la insulina se asociaron con MUP. **Resultados:** Edad media 11 años (DE: 2,61). Los valores de RDW fueron significativamente más bajos en los niños en el grupo de peso normal metabólicamente insalubre (MUNW) en comparación con los niños con obesidad metabólicamente no saludable (MUO) ($12,33 \pm 0,90$ vs. $13,67 \pm 0,52$; $p = 0,01$) y en la obesidad metabólicamente saludable (MHO) en comparación con el grupo MUO ($13,15 \pm 0,53$ vs. $13,67 \pm 0,52$; $p = 0,04$). En adolescentes, la relación plaquetas/linfocitos fue mayor en el grupo MHNW (con un valor medio de 152,60 (DE 62,97) vs 111,16 (DE 44,12) para el grupo MHO. Al ajustar por edad, estado nutricional y pubertad, los índices hematológicos no se asociaron con MUP. **Conclusiones:** Los parámetros hematológicos no están asociados independientemente con el MUP, y es poco probable que representen biomarcadores confiables para la detección del MUP en la población pediátrica.

Palabras clave: Índices hematológicos; Neutrófilos; Fenotipos metabólicamente no saludables; Niños; Adolescentes. (Fuente: DeCS- BIREME)

ABSTRACT

Introduction: Metabolic syndrome has been associated with changes in several hematological parameters, such as red blood cells, platelets, and leucocytes. Therefore, hematologic parameters can be used to identify the subjects at risk of metabolically unhealthy phenotypes (MUP). The current study investigated if hematological parameters can serve as biomarkers to distinguish metabolically healthy phenotype (MHP) from MUP in children and adolescents. **Methods:** Two hundred ninety-two children and adolescents were enrolled in this cross-sectional study. The MUP was diagnosed using consensus-based criteria. Group comparisons were performed using one-way ANOVA. Multiple logistic regression analysis was used to determine if sex, age group, nutritional status, puberty, hematological parameters, and insulin resistance were associated with MUP. **Results:** The subject's age mean was 11 years (SD: 2.61). RDW values were significantly lower in children in the metabolically unhealthy normal weight (MUNW) group compared to children with metabolically unhealthy obesity (MUO) group (12.33 ± 0.90 vs. 13.67 ± 0.52 ; $p = 0.01$) and in metabolically healthy obesity (MHO) compared to MUO group (13.15 ± 0.53 vs. 13.67 ± 0.52 ; $p = 0.04$). In adolescents, the platelet-to-lymphocyte ratio was higher in the MHNW group, with a mean value of 152.60 (SD 62.97) compared to 111.16 (SD 44.12) for the MHO group. However, after adjusting for age, nutritional status, and puberty, hematological indices were not associated with MUP. **Conclusion:** The study demonstrates that hematologic parameters are not independently associated with the MUP, and it is unlikely that they represent reliable biomarkers for screening for the MUP in the pediatric population.

Keywords: Hematological indices; Neutrophils; Metabolically unhealthy phenotypes; Children; Adolescents. (Source: MESH-NLM)

¹ Servicio de Reumatología, Hospital General Regional 1 Instituto Mexicano del Seguro Social.

² Departamento de Nutrición y Bioprogramación Instituto Nacional de Perinatología, Secretaría de Salud.

³ Hospital General Regional 220 Toluca México, Delegación México Poniente Instituto Mexicano del Seguro Social.

⁴ Director de educación e investigación en salud de la Unidad Médica de Alta Especialidad de Puebla, México, Instituto Mexicano del Seguro Social.

⁵ Universidad Anáhuac México, Centro de Investigación en Ciencias de la Salud Lomas Anáhuac 786, Huixquilucan, México.

⁶ Campus Universitario Siglo XXI, Coordinación de Investigación, Facultad de Medicina.

^a PhD.

^b MD.

^c QFB.

Citar como: Horta-Baas G, Pizano-Zárate L, Núñez-Hernández J, Montiel-Jarquín AJ, De León-Camacho V, Romero-Figueroa MS. Asociación entre parámetros hematológicos y fenotipos metabólicamente poco saludables en niños y adolescentes. Rev Fac Med Hum. 2023;23(3):57-67. doi 10.25176/RFMH.v23i3.5603

Journal home page: <http://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH>

Artículo publicado por la Revista de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma. Es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons: Creative Commons Attribution 4.0 International, CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada. Para uso comercial, por favor póngase en contacto con revista.medicina@urp.pe



INTRODUCCIÓN

La prevalencia del sobrepeso y la obesidad ha aumentado en todo el mundo, tanto en niños como en adultos. El sobrepeso y la obesidad en la infancia están estrechamente relacionados con un mayor riesgo de síndrome metabólico en la edad adulta⁽¹⁻⁶⁾. Curiosamente, a pesar del exceso de masa grasa, no todos los niños y adolescentes obesos presentan trastornos metabólicos. De hecho, no todos los individuos con peso normal son metabólicamente sanos. En consecuencia, existen dos fenotipos: el "fenotipo metabólicamente sano (MHP por sus siglas en inglés)" y el "fenotipo metabólicamente insano (MUP por sus siglas en inglés)", que se diferencian por la presencia o ausencia de alteraciones metabólicas, y que en los pacientes obesos generan más intriga.

La patogénesis de la MUP no se conoce del todo y se caracteriza por hiperglucemia, hipertensión, niveles bajos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) o hipertrigliceridemia, y puede ir acompañada de resistencia a la insulina o inflamación de bajo grado^(7,8). Los sujetos con MHP suelen presentar un perfil inflamatorio reducido en comparación con los sujetos con MUP y muestran niveles de adiponectina más elevados que sus homólogos metabólicamente poco saludables⁽⁸⁾. Estos hallazgos sugieren que los niveles más bajos de inflamación podrían desempeñar un papel esencial en el perfil protector del MHP⁽⁹⁾.

En adultos, el síndrome metabólico se ha asociado a cambios en varios parámetros hematológicos, como los glóbulos rojos, las plaquetas y los leucocitos⁽¹⁰⁾. El mecanismo preciso de las alteraciones hematológicas sigue sin estar claro, pero puede estar relacionado con la resistencia a la insulina, los cambios en la concentración de citocinas y la inflamación crónica de bajo grado^(5,11,12). El tejido adiposo libera moléculas bioactivas locales y sistémicas como las adipocinas (por ejemplo, adiponectina y leptina), y citocinas proinflamatorias, principalmente el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina 6 (IL-6). Que están relacionadas con el perfil de riesgo cardiometabólico⁽¹⁰⁾. Curiosamente, se ha sugerido que la inflamación sistémica crónica de bajo grado asociada a la obesidad desempeña un papel importante en el desarrollo de complicaciones cardiometabólicas^(8,13,14). En los niños, los marcadores inflamatorios están estrechamente relacionados con la adiposidad⁽¹⁵⁾. Se ha descrito una correlación positiva fuerte y significativa entre el índice de masa corporal (IMC) y el número total de leucocitos en niños, lo que sugiere que el porcentaje de grasa corporal influye en el recuento de leucocitos,

especialmente en los neutrófilos⁽⁷⁾. Además, la obesidad en los niños está relacionada con un aumento de IL-6 y TNF- α , que pueden contribuir a aumentar los leucocitos circulantes⁽⁷⁾. El aumento de la anchura de distribución de los hematíes (ADE) se correlaciona positivamente con el IMC y se asocia a un mayor riesgo de síndrome metabólico, perfil lipídico desfavorable y enfermedad cardiovascular (ECV)⁽¹⁶⁻¹⁹⁾. Por lo tanto, los parámetros hematológicos pueden identificar a los pacientes con riesgo de enfermedades cardiovasculares. La utilidad clínica de evaluar el estado metabólico en la infancia radica en identificar a aquellos niños con peores perfiles metabólicos y mayor riesgo de desarrollar ECV^(2,20). En los últimos años ha aumentado el interés por los biomarcadores asociados a la obesidad en niños y adolescentes. En la actualidad, son limitados los estudios que comparan las distribuciones de los parámetros hematológicos entre MHP y MUP en la población pediátrica. Parámetros hematológicos como el ADE, el cociente neutrófilos-linfocitos (NLR), el cociente plaquetas-linfocitos (PLR), el cociente linfocitos-monocitos (LMR) y el cociente ADE-plaquetas (RPR) se han asociado a diversas enfermedades inflamatorias y pueden utilizarse para la detección precoz de individuos con riesgo de ECV^(12,14).

Los parámetros hematológicos podrían constituir una prueba accesible y rentable para el cribado de niños y adolescentes con riesgo de presentar la MUP. Sin embargo, se desconoce si pueden servir como biomarcadores para distinguir el MHP del MUP en poblaciones pediátricas. El presente estudio investigó si los parámetros hematológicos pueden diferenciar el MHP del MUP en niños y adolescentes. El objetivo secundario era explorar las correlaciones de los parámetros hematológicos con los marcadores inflamatorios, la resistencia a la insulina y las adipocinas, que podrían proporcionar información sobre los mecanismos subyacentes de estas relaciones.

MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal de mayo de 2015 a diciembre de 2017 mediante un muestreo no probabilístico de casos consecutivos en una consulta externa de endocrinología pediátrica de un hospital de atención secundaria y escuelas públicas. Los criterios de inclusión fueron edad de 5 a 18 años, con salud presumiblemente buena, sin prescripción médica. Los participantes entre 5 y 10 años se clasificaron en infancia y adolescencia entre 11 y 18 años⁽²¹⁾. Se excluyeron los sujetos con un proceso infeccioso un mes antes del estudio, obesidad secundaria, diabetes insulino dependiente, enfermedad metabólica congénita, trastorno hormonal o enfermedades inflamatorias.



Este estudio estuvo de acuerdo con la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Mexicano del Seguro Social (R-2013-785086) y del Instituto Nacional de Perinatología (212250-3310-11402011). Los participantes y sus padres firmaron un formulario de asentimiento y consentimiento libre e informado.

Los cálculos del análisis de potencia se basaron en el tamaño del efecto y la potencia utilizando el software G*Power. El cálculo de la potencia para el ANOVA unidireccional asumió una probabilidad de error alfa a priori de 0,05, una potencia de 0,8, un tamaño del efecto medio ($F = 0,25$) y el número de grupos = 6. De acuerdo con estos supuestos, se necesitarían 216 pacientes para este estudio. Según estos supuestos, se necesitarían 216 pacientes para este estudio.

Evaluación clínica

Los médicos y nutricionistas realizaron exámenes físicos (altura, peso y perímetro de cintura) estandarizados según los procedimientos convencionales. El peso se obtuvo utilizando una báscula digital portátil SECA, modelo 803, con una precisión de 100 g. Para la estatura se utilizó un estadímetro portátil SECA, modelo 0123, con una precisión de 0,1 cm. La circunferencia de la cintura se midió de pie en el punto medio entre la cresta ilíaca y la última costilla con una cinta flexible no elástica con una precisión de 0,5 cm. Un examen médico evaluó el estadio puberal, y los participantes se clasificaron en dos categorías: prepúberes (estadio I) y púberes (estadios II, III, IV, V) según la estadificación de Tanner⁽²²⁾.

La presión arterial se tomó utilizando un esfigmomanómetro de mercurio y un brazalete adecuado a la edad y complexión de cada paciente, midiendo dos veces con 5 minutos entre ambas y tomando el valor medio. El estado ponderal se evaluó utilizando los criterios del índice de masa corporal (IMC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS). El IMC para la edad y el sexo se determinó utilizando el programa informático Anthro Plus (<http://www.who.int/growthref/tools/en/>). Los niños se clasificaron mediante una puntuación z del IMC como normales (-2 a +1 DE de la referencia poblacional de la OMS), con sobrepeso (> +1 a +2 DE) y obesos (> +2DE).

Análisis de laboratorio

Tras un ayuno de 12 horas, se obtuvieron muestras de sangre por punción venosa utilizando un sistema de extracción de sangre por vacío. Se utilizó el analizador de sangre Beckman Coulter modelo AC-T5diff (Beckman Coulter, Brea, CA) para medir los parámetros hematológicos.

El NLR se calculó como la relación entre el recuento de neutrófilos en sangre periférica y el recuento de linfocitos; el PLR se calculó como la relación entre el recuento de plaquetas en sangre periférica y el recuento de linfocitos; el LMR se calculó como la relación entre el recuento de linfocitos en sangre periférica y el recuento de monocitos; el RPR se calculó mediante la relación entre el RDW y las plaquetas.

La insulina y la proteína C reactiva ultrasensible (PCRu) se determinaron mediante el método de inmunoensayo de quimioluminiscencia (Immunitite 1000 Siemens NY, EE.UU.). Los niveles plasmáticos de adiponectina y leptina se midieron mediante kits ELISA específicos (R&D Systems, Minneapolis, EE.UU.). Los niveles séricos de IL-6, IL-1 y TNF- α se midieron mediante ensayos enzimáticos-quimioluminométricos en el analizador automático Immulite 1000. La glucosa en sangre en ayunas, los triglicéridos y el colesterol HDL se obtuvieron mediante un ensayo enzimático colorimétrico (DiaSys Diagnostic Systems GmbH, Alemania). Todos los análisis de los parámetros inflamatorios se realizaron dos veces. El modelo homeostático de evaluación de la resistencia a la insulina (HOMA-IR) se calculó como (glucosa plasmática en ayunas - insulina sérica en ayunas)/22,5⁽²³⁾. Un valor HOMA-IR $\geq 3,16$ fue el criterio para la presencia de resistencia a la insulina⁽²³⁾.

Fenotipos metabólico

Se clasificó a los participantes según tuvieran MHP o MUP utilizando los criterios basados en el consenso propuestos por Damanhoury et al⁽²³⁾. Se consideraron cuatro factores de riesgo cardiometabólico: colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-c) < 40 mg/dL (< 1,03 mmol/L), triglicéridos > 150 mg/dL (> 1,7 mmol/l), presión arterial sistólica y diastólica > percentil 90, y glucosa en ayunas ≥ 100 mg/dL ($\geq 5,6$ mmol/l). Si al menos uno de los factores de riesgo mencionados se encontraba dentro del rango no saludable, el sujeto se clasificaba como MUP. Por tanto, cada participante se clasificó en uno de los seis fenotipos metabólicos: peso normal metabólicamente sano (MHNW por sus siglas en inglés), peso normal metabólicamente insano (MUNW por sus siglas en inglés), sobrepeso metabólicamente sano (MHOW por sus siglas en inglés), sobrepeso metabólicamente insano (MUOW por sus siglas en inglés), obesidad metabólicamente sana (MHO por sus siglas en inglés) y obesidad metabólicamente insana (MUO por sus siglas en inglés).

Análisis estadístico

Las variables categóricas se presentan como frecuencias y porcentajes, y las variables continuas se resumen mediante la media y la desviación estándar. Los valores perdidos se trataron mediante análisis de casos disponibles. Las comparaciones de grupos se realizaron mediante ANOVA unidireccional (prueba de Bonferroni para análisis post hoc) y Kruskal-Wallis (prueba de Dunn para análisis post hoc). Los métodos paramétricos arrojaron resultados prácticamente idénticos. Por este motivo, sólo se presentan los resultados del ANOVA. Se utilizó Eta cuadrado para medir el tamaño del efecto; los tamaños del efecto se consideraron sin efecto ($0 \leq \eta^2 < 0,01$), efecto mínimo ($0,01 \leq \eta^2 < 0,06$), un efecto moderado ($0,06 \leq \eta^2 < 0,14$) y efecto fuerte ($\eta^2 \geq 0,14$).

Se utilizaron análisis de regresión logística no ajustados para identificar las variables explicativas de la MUP. Para examinar si el sexo, el grupo de edad, el estado nutricional, los parámetros hematológicos y la resistencia a la insulina estaban asociados a la MUP, se utilizó un análisis de regresión logística múltiple con el estado metabólico como variable dependiente.

El modelo de regresión logística múltiple incluyó parámetros que mostraban un valor $p < 0,20$ en los análisis de regresión logística no ajustados. Los resultados se presentan como odds ratio (OR) con intervalos de confianza (IC) del 95%. Una prueba de postestimación de Hosmer-Lemeshow evaluó el rendimiento del modelo. Un valor p de dos colas $< 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. El análisis de subgrupos por pubertad examinó las asociaciones diferenciales en prepúberes frente a púberes.

Las relaciones entre los parámetros hematológicos, los biomarcadores inflamatorios, la resistencia a la insulina y la resistencia a la insulina adipokines se investigaron utilizando el coeficiente de correlación de Spearman. La fuerza de la correlación se consideró débil ($0,1 < \rho < 0,20$), moderada ($0,20 < \rho < 0,50$) y fuerte ($\rho \geq 0,5$) según las directrices proporcionadas por Cohen et al.⁽²⁴⁾. Se utilizó la corrección de Bonferroni para ajustar el umbral de significación para comparaciones múltiples. Los intervalos de confianza del 95% del coeficiente de correlación de rango de Spearman se calcularon mediante el comando "ci2". Los análisis estadísticos se realizaron con el programa Stata-14 (StataCorp. 2015. Software estadístico Stata: Release 14. College Station, TX: StataCorp LP).

RESULTADOS

Características de los participantes

El análisis de 292 niños y adolescentes incluyó 98 con peso normal (33,56 %), 88 con sobrepeso (30,14 %) y 106 con obesidad (36,3 %). Las características de los participantes se resumen en la Tabla 1. La media de edad de los sujetos fue de 11 años (DE: 2,61) y osciló entre 6 y 18 años. El sexo, el estado nutricional y los fenotipos metabólicos fueron similares entre niños y adolescentes. Aproximadamente el 52 % de los participantes eran mujeres. La clasificación de Tanner no estaba disponible en treinta y seis participantes (12,3 %). En comparación con los pacientes en los que se determinó Tanner, estos pacientes no diferían en edad, sexo, estado nutricional o prevalencia del MUP. El porcentaje de pacientes prepúberes fue del 42,2% en el grupo infantil y del 8,28% en el grupo adolescente.

Tabla 1. Características generales de los sujetos estudiados.

Parámetros	Infancia (n=135)	Adolescente (n=157)	Total (n=292)	Valor p
Mujeres, n(%)	75 (55.5)	77 (49.0)	152 (52.0)	0.26
Estado nutricional				
Normal	45 (33.3)	53 (33.7)	98 (33.5)	0.94



Sobrepeso	42 (31.1)	46 (29.3)	88 (30.1)	
Obesidad	48 (35.5)	58 (36.9)	106 (36.3)	
Etapas de Tanner				
Desconocido	16 (11.8)	20 (12.7)	36 (12.3)	
Tanner 1	57 (42.2)	13 (8.28)	70 (23.9)	<0.01
Tanner ≥ 2	62 (45.9)	124 (78.9)	186 (63.7)	
Riesgo cardiovascular				
HDL-c < 40 mg/dL	26 (19.2)	48 (30.57)	74 (25.3)	0.02
Triglicéridos > 150 mg/dL	28 (20.7)	35 (22.2)	63 (21.5)	0.74
Tensión arterial sistólica > percentil 90	5 (3.7)	6 (3.8)	11 (3.7)	0.95
Presión arterial diastólica > percentil 90	19 (14.0)	27 (17.2)	46 (15.7)	0.46
Glucosa en ayunas ≥ 100mg/dL	17 (12.5)	17 (10.8)	34 (11.6)	0.63
Fenotipos metabólicos				
Metabólico Saludable Peso normal	28 (62.2)	29 (54.7)	57 (58.1)	0.45
Metabólico No saludable Peso normal	17 (37.7)	24 (45.2)	41 (41.9)	
Metabólico Saludable Sobrepeso	22 (52.3)	21 (45.6)	43 (48.3)	0.60
Metabólico Insalubre Sobrepeso	20 (47.6)	25 (54.3)	45 (51.7)	
Obesidad Metabólicamente Saludable	19 (39.5)	15 (25.8)	34 (32.1)	0.13
Obesidad metabólica no saludable	29 (60.4)	43 (74.1)	72 (67.9)	

Los valores representan frecuencias (porcentajes).

Los valores P se calculan mediante la prueba de chi-cuadrado.

Los parámetros metabólicos alterados más frecuentes fueron el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad bajo ($n = 74$, 25,3 %) y la hipertrigliceridemia ($n = 63$, 21,5 %), véase la Tabla 1. Por el contrario, se observó una baja prevalencia de hipertensión sistólica ($n = 11$, 3,7%). La prevalencia de resistencia a la insulina fue del 32,53 % ($n = 95$), y el 54,11 % ($n = 158$) presentaba fenotipo MU. Cuarenta y uno (14,04 %) de los participantes cumplían los criterios de MUNW, y 34 (11,64 %) de los participantes obesos cumplían los criterios de MHO. Como era de esperar, los sujetos obesos presentaban valores significativamente superiores en RDW (13,5 frente a 13,24; $p = 0,04$) y NLR (1,32 frente a 1,07; $p < 0,01$) en comparación con los sujetos de peso normal. Por el contrario, los sujetos obesos presentaron valores más bajos de PLR (124,46 frente a 140,04, $p = 0,02$).

Comparación de los parámetros hematológicos entre el fenotipo MH y el fenotipo MU.

Como se muestra en la figura 1, los valores de RDW fueron significativamente mayores en los niños con MUO en comparación con los niños con MUNW (13,67 frente a 12,33; $p = 0,01$), y en MUO en comparación con MHO (13,67 frente a 13,15; $p = 0,04$). En los adolescentes, la PLR fue mayor en el grupo MHNW, con un valor medio de 152,60 (DE 62,97) frente a 111,16 (DE 44,12) en el grupo MHO (Figura 1). El efecto del tamaño fue mínimo (η^2 0,02 y 0,03, respectivamente). No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a los valores de NLR, LMR y RPR. En los análisis de todos los participantes, no hubo diferencias significativas en los parámetros hematológicos entre los seis grupos (Tabla 2).

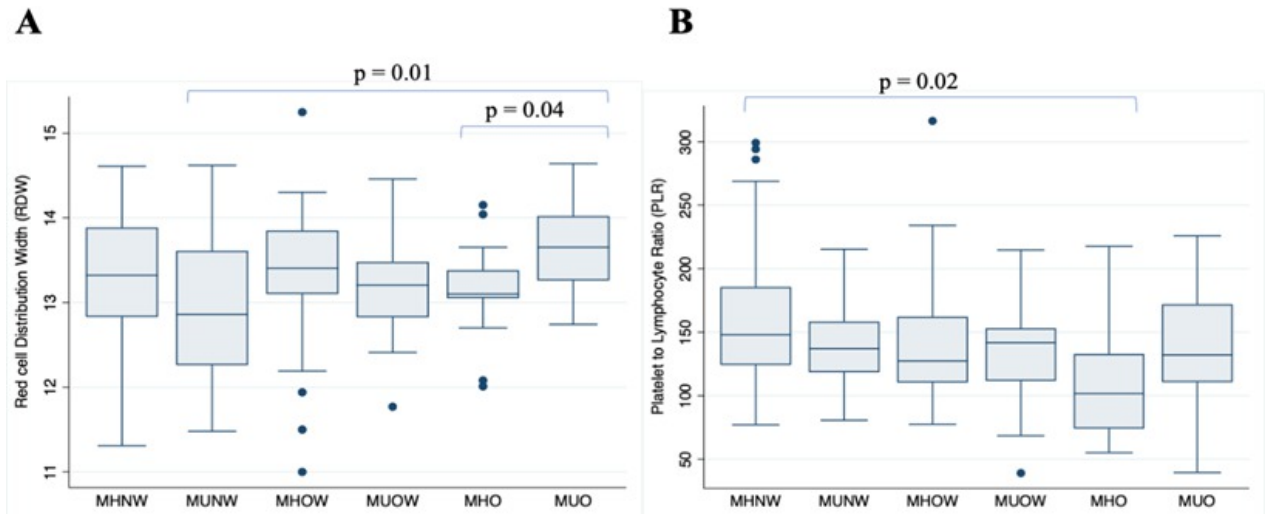


Figura 1. A. Nivel de Anchura de Distribución de Glóbulos Rojos (RDW) en niños estratificados por fenotipo metabólico. **B.** Nivel de la relación plaquetas-linfocitos (PLR) en adolescentes estratificados por fenotipo metabólico.

Tabla 2. Parámetros hematológicos estratificados por fenotipo metabólico.

	MHNW (n=57)	MUNW (n=41)	MHOW (n=42)	MUOW (n=45)	MHO (n=34)	MUO (n=72)	Valor P	Eta al cuadrado ^a (η^2)
RDW	13.25 (1.00)	13.02 (1.00)	13.25 (1.09)	13.05 (0.95)	13.35 (0.90)	13.39 (1.10)	0.38	0.01
NLR	1.19 (0.69)	1.35 (0.71)	1.35 (0.75)	1.44 (0.75)	1.52 (0.72)	1.51 (0.76)	0.18	0.02
PLR	151.94 (54.99)	140.18 (37.08)	141.30 (57.03)	129.33 (39.99)	131.06 (46.84)	132.23 (49.63)	0.15	0.02
LMR	6.57 (2.60)	5.72 (2.56)	8.99 (15.15)	5.54 (1.59)	6.52 (4.06)	5.83 (4.72)	0.14	0.02
RPR	42.98 (12.35)	45.35 (9.61)	44.43 (11.00)	45.73 (16.33)	46.84 (16.94)	48.02 (16.44)	0.47	0.03

Los valores representan la media (desviación estándar).
MHNW: peso normal metabólicamente sano. MUNW: peso normal metabólicamente no saludable.
MHOW: sobrepeso metabólicamente sano. MHO: sobrepeso metabólicamente no saludable.
MHO: obesidad metabólicamente sana. MUO: obesidad metabólicamente no saludable.
ADE: anchura de distribución de los hematíes. NLR: proporción entre neutrófilos y linfocitos.
PLR: relación plaquetas/linfocitos. LMR: cociente entre linfocitos y monocitos.
RPR: relación entre el recuento de glóbulos rojos y el de plaquetas.
^a Sin efecto ($0 \leq \eta^2 < 0,01$), efecto mínimo ($0,01 \leq \eta^2 < 0,06$).



Variables explicativas del fenotipo metabólico no saludable

La tabla 3 muestra los resultados de los análisis de regresión logística, con el fenotipo metabólico como variable dependiente. En el modelo no ajustado, la obesidad, el PLR y la resistencia a la insulina se asociaron significativamente con el MUP. En el análisis de regresión logística multivariante, la obesidad, la PLR y la LMR se asociaron significativamente con el MUP. El principal factor independiente fue la obesidad (OR 2,45;

IC 95%: 1,28 a 4,67; $p < 0,01$). Una disminución de la PLR se asoció de forma independiente con un pequeño aumento del riesgo de presentar MUP (OR 0,99; IC del 95%: 0,98 a 0,99; $p = 0,02$). Del mismo modo, una disminución de la TPM se asoció con un pequeño aumento del riesgo de padecer MUP (OR 0,91; IC del 95%: 0,84 a 0,99; $p = 0,04$). Los análisis de regresión logística no ajustados y multiajustados no sugirieron ninguna asociación significativa entre RDW, NLR y RPR con MUP.

Tabla 3. Análisis de regresión logística univariante y multivariante de las variables explicativas asociadas al fenotipo metabólicamente no saludable (n = 292).

	Univariante OR (IC 95%)	Valor P	Multivariante ^a OR (IC 95%)	Valor P
Grupo de edad				
Infancia	1	-		
Adolescente	1.47 (0.93-2.35)	0.09	1.48 (0.88-2.47)	0.13
Sexo				
Mujer	1		-	
Hombre	0.90 (0.57-1.43)	0.680	-	
Estado nutricional				
Peso normal	1		1	
Sobrepeso	1.45 (0.81-2.59)	0.20	1.41 (0.77-2.60)	0.26
Obesidad	2.04 (1.66-2.59)	<0.01	2.45 (1.28-4.67)	<0.01
Circunferencia de la cintura	1.00 (0.99-1.002)	0.51	-	
RDW	0.94 (0.75-1.17)	0.60	-	
NLR	1.15 (0.85-1.55)	0.35	-	
PLR	0.99 (0.99-1.00)	0.05	0.99 (0.98-0.99)	0.02
LMR	0.94 (0.88-1.01)	0.10	0.91 (0.84-0.99)	0.04
RPR	1.01 (0.99-1.02)	0.17	0.99 (0.97-1.01)	0.67
Resistencia a la insulina				
Ausente (HOMA-IR < 3,16)	1		1	
Presente (HOMA-IR ≥ 3.16)	1.97 (1.19-3.27)	<0.01	1.32 (0.73-2.41)	0.35

PLR: ratio plaquetas/linfocitos. LMR: proporción entre linfocitos y monocitos. RPR: Ratio entre la anchura de distribución de los hematíes y las plaquetas. HOMA-IR: Modelo homeostático de evaluación de la resistencia a la insulina.

Variable Y = Fenotipo (0 = sano, 1 = no sano).

a. Prueba de Hosmer y Lemeshow, $\chi^2 = 11,90$, $p = 0,15$. R2 de McFadden = 0,07. Área bajo la curva ROC = 0,67.

Dado que la pubertad puede desempeñar un papel esencial en el riesgo de padecer MUP, realizamos un análisis estratificado por estadio puberal (Tabla 4). El modelo multiajustado mostró que la obesidad se asociaba con una mayor probabilidad de padecer MUP

(OR 2,53; IC 95%: 1,26 a 5,09; $p < 0,01$). Las asociaciones entre MUP y parámetros hematológicos no fueron estadísticamente significativas (p para todos $\geq 0,05$) tras ajustar por pubertad.

Tabla 4. Análisis de regresión logística multivariante de las variables explicativas asociadas al fenotipo metabólicamente no saludable (n = 251).

	OR (IC 95%)	Valor P
Grupo de edad		
Infancia	1	
Adolescente	1.48 (0.80-2.71)	0.20
Pubertad		
Tanner = 1	1	
Tanner ≥ 2	0.86 (0.45 - 1.65)	0.66
Estado nutricional		
Peso normal	1	
Sobrepeso	1.20 (0.62-2.29)	0.57
Obesidad	2.53 (1.26-5.09)	<0.01
PLR	0.99 (0.98-1.002)	0.19
LMR	0.92 (0.85-1.007)	0.07
RPR	0.99 (0.97-1.02)	0.96
Resistencia a la insulina		
Ausente (HOMA-IR < 3,16)	1	
Presente (HOMA-IR ≥ 3,16)	1.23 (0.65-2.34)	0.51

PLR: relación plaquetas/linfocitos. LMR: ratio linfocitos/monocitos. RPR: Ratio entre la anchura de distribución de los hematíes y las plaquetas. HOMA-IR: Modelo Homeostático de Evaluación de la Resistencia a la Insulina.

Variable Y = Fenotipo (0 = sano, 1 = no sano).

Prueba de Hosmer y Lemeshow, $\chi^2 = 9,25$, $p = 0,32$. R2 de McFadden = 0,06. Área bajo la curva ROC = 0,66.

Correlatos de índices hematológicos y biomarcadores inflamatorios, citoquinas y resistencia a la insulina.

Entre los índices hematológicos y los biomarcadores inflamatorios, el NLR mostró correlaciones positivas pero bajas con la IL-6 ($\rho = 0,24$; IC del 95%: 0,12 a 0,34) y la uCRP ($\rho = 0,23$; IC del 95%: 0,11 a 0,33). Del mismo modo, el LMR mostró correlaciones negativas y bajas

con el uCRP ($\rho = 0,22$; IC del 95%: -0,32 a -0,10). Se hallaron correlaciones positivas y bajas entre el NLR y la leptina ($\rho = 0,26$; IC del 95%: 0,16 a 0,37) y el HOMA-IR ($\rho = 0,22$; IC del 95%: 0,12 a 0,34). Como se muestra en la Tabla 5, los coeficientes de correlación no revelaron ninguna correlación entre RDW, RPR, PLR, biomarcadores inflamatorios, adipocinas y HOMA-IR.

Tabla 5. Coeficientes de correlación de Spearman entre parámetros hematológicos, biomarcadores inflamatorios, adipocinas y resistencia a la insulina.

	RDW	NLR	PLR	LMR	PRP
Interleucina-1 β	0.06	-0.02	-0.02	-0.10	-0.01
Interleucina-6	-0.13	0.24*	-0.01	-0.13	0.01



Proteína C reactiva ultrasensible	0.05	0.23*	0.02	-0.22*	-0.01
TNF- α	0.12	-0.12	-0.05	-0.03	0.04
Adiponectina	-0.16	-0.04	0.03	0.02	-0.05
Leptina	0.05	0.26*	-0.09	-0.10	0.01
HOMA-IR	0.02	0.22*	-0.12	-0.09	0.10

TNF- : factor de necrosis tumoral alfa. HOMA-IR: modelo homeostático de evaluación de la resistencia a la insulina.

* $p < 0,05$ tras la corrección de Bonferroni.

DISCUSIÓN

Aunque el RDW estaba aumentado en MUO en la infancia y el PLR estaba reducido en MHO en la adolescencia, nuestros resultados no apoyaron la utilidad de los parámetros hematológicos como pruebas para el cribado de MUP. Tras ajustar por edad, estado nutricional y pubertad, los parámetros hematológicos no se asociaron con la MUP. Por lo tanto, los índices hematológicos no son biomarcadores fiables de MUP en niños y adolescentes. El efecto de confusión de la obesidad y la resistencia a la insulina puede explicar en parte esta falta de asociación.

Barazzoni et al. sugirieron que la asociación entre el IMC y los parámetros hematológicos está mediada por sus asociaciones con los marcadores de resistencia a la insulina y la grasa abdominal⁽²⁵⁾. En este estudio, la circunferencia de cintura (CC) no fue una variable independiente para el MUP. Sin embargo, es esencial reconocer que el perímetro de cintura no siempre refleja la grasa visceral, ya que no puede diferenciar entre la grasa subcutánea de la zona abdominal y la acumulación de grasa visceral⁽²⁶⁾.

Los parámetros hematológicos de los niños obesos suelen estar alterados. Los valores elevados de RDW y NLR en los sujetos obesos de este estudio concuerdan con los comunicados por otros investigadores^(5,11,18). Aunque el RDW está aparentemente aumentado en los sujetos obesos, nuestros resultados mostraron que este parámetro no explica la presencia de MUP. Quedan por dilucidar los mecanismos que relacionan el RDW y la obesidad. Se han propuesto varios mecanismos para aumentar el ADE en la obesidad, como la inflamación, el estrés oxidativo o la deficiencia de hierro^(18,27,28). Aunque se ha propuesto que las citocinas proinflamatorias pueden producir un aumento del ADE al inhibir la

maduración eritrocitaria⁽¹⁵⁾, nuestros resultados no apoyan una asociación del ADE con tres citocinas proinflamatorias (IL-1b, IL-6, TNF-).

La asociación entre el NLR y el síndrome metabólico en adultos presenta resultados contradictorios. Dos estudios mostraron que el NLR se asociaba significativamente con la presencia y la gravedad del síndrome metabólico^(10,29). Por el contrario, Wang et al.⁽¹⁹⁾ no mostraron diferencias significativas en el recuento de neutrófilos entre los fenotipos MHO y MUO. Del mismo modo, Bahadir et al. informaron de que el NLR no se asociaba con el síndrome metabólico⁽³⁰⁾.

En niños, un estudio realizado en Turquía con 187 niños y adolescentes (de 6 a 15 años) mostró que el NLR era significativamente mayor en los adolescentes obesos en comparación con los controles sanos⁽⁵⁾. Por el contrario, tres estudios mostraron que el NLR no difería significativamente entre niños y adolescentes con sobrepeso/obesidad y con peso normal^(14,31,32). Nuestros resultados revelaron que los valores de NLR eran similares en sujetos con MHP y MUP. De forma similar, un estudio realizado en Italia con 552 niños y adolescentes obesos ha demostrado que el valor medio de NLR no difería significativamente entre el grupo obeso con síndrome metabólico en comparación con el grupo obeso sin síndrome metabólico⁽¹⁰⁾.

La PLR se ha identificado como un biomarcador potencial de la inflamación, la resistencia a la insulina, la gravedad de la obesidad y un predictor del síndrome metabólico (SM)⁽³³⁻³⁵⁾. En nuestro estudio, la PLR fue significativamente inferior a la del grupo de peso normal. Estos resultados son diferentes y contradictorios con los de estudios anteriores. En los adultos, la RPL fue significativamente mayor en los

pacientes adultos con obesidad mórbida que en los pacientes de peso normal. En otro estudio, la RPL no pudo predecir el SM recién diagnosticado⁽³³⁾. En poblaciones pediátricas, no se observaron diferencias en la RPL de los sujetos obesos en comparación con los grupos de control sanos^(5,14). Además, la asociación entre PLR y MUP se difuminó tras ajustar por el grupo de edad, la pubertad, el HOMA-IR y el estado nutricional en nuestro estudio. En conjunto, estos hallazgos indican que la PLR no puede sugerirse como biomarcador de MUP en la población pediátrica.

En nuestro estudio, los niveles de NLR se correlacionaron positivamente, aunque de forma débil, con la IL-6, la leptina, la PCR y el HOMA-IR. Este hallazgo podría indicar que el aumento de NLR en niños obesos podría ser una expresión de inflamación de bajo grado y de un estado de resistencia a la insulina⁽¹⁹⁾. Un estudio en adultos jóvenes sanos mostró que la correlación entre NLR, PCR y fibrinógeno era muy significativa en individuos obesos, lo que refleja la inflamación subclínica en este grupo⁽¹³⁾. Además, Zaldivar et al.⁽⁷⁾ informaron de un aumento de neutrófilos en niños con obesidad. Curiosamente, se observó una correlación positiva significativa entre el NLR y la leptina, que puede estar relacionada con la quimiotaxis de los neutrófilos inducida por la leptina⁽³⁾. Los neutrófilos del tejido adiposo producen quimiocinas y citocinas, facilitando la infiltración de macrófagos, lo que podría contribuir al desarrollo de resistencia a la insulina⁽³⁾.

Un resultado inesperado de este estudio fue la elevada prevalencia del fenotipo MUNW (41,9%). Nuestros resultados muestran que los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular están presentes incluso en la infancia y la adolescencia, independientemente del estado nutricional de estos sujetos. En la actualidad, los datos sobre la prevalencia de MUNOW en poblaciones pediátricas son limitados. Estudios anteriores informaron de que entre el 14% y el 22% de los niños y adolescentes con peso normal no eran

metabólicamente sanos⁽³⁶⁾. Damanhoury et al.⁽²⁶⁾ informaron de que aproximadamente el 30% de los niños con sobrepeso/obesidad estaban clasificados como niños con MUP. Marín-Echeverri et al.⁽³⁷⁾ evaluaron la asociación entre la obesidad abdominal (OA) y los factores de riesgo cardiovascular en 232 niños (2-5 años), de los cuales el 50% presentaba OA, y el 88% de ellos sobrepeso u obesidad. Los autores informaron de que el 75,8% de los niños con OA presentaban factores de riesgo ≥ 1 de síndrome metabólico. Shashaj et al.⁽³⁸⁾ informaron de al menos una anomalía metabólica en 86 (39,3%) de los niños que manifestaban sobrepeso u obesidad de nueva aparición, de las cuales la dislipidemia (25,1%) y la hipertensión (13,2%) eran las alteraciones más prevalentes⁽³⁸⁾. Guzzetti et al.⁽³⁹⁾ demostraron que la dislipidemia es frecuente en niños y adolescentes con obesidad, mientras que la hipertensión es rara⁽³⁹⁾. Estas conclusiones concuerdan con nuestros resultados.

Hay que señalar las limitaciones de este estudio. En primer lugar, el diseño transversal no permite establecer relaciones causales entre las variables estudiadas, y no se pudo determinar la duración de la obesidad. En segundo lugar, no se realizó una medición directa de la distribución de la grasa corporal (por ejemplo, mediante absorciometría de rayos X de energía dual). Aunque en el estudio se tienen en cuenta variables de confusión, hay otros factores de confusión (por ejemplo, la dieta y el ejercicio) que no se incluyeron, lo que podría influir en los resultados. Por último, los hallazgos de este estudio no pueden generalizarse a todos los pacientes pediátricos, ya que la mayoría de los participantes incluidos en este estudio fueron reclutados en un hospital de referencia.

En conclusión, el estudio demuestra que los parámetros hematológicos no se asocian de forma independiente con la MUP, y es poco probable que representen biomarcadores fiables de la MUP en la población pediátrica.

Contribuciones de autoría: Los autores participaron en la elaboración de la idea, diseño del proyecto, recolección de datos, interpretación, análisis de resultados y preparación del manuscrito de este trabajo de investigación.

Financiamiento: Este estudio fue financiado por el Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes" (SSA 212250-3310-11402011) y el Fondo

Sectorial de Investigación en Salud y Seguridad social SSA/IMSS/ISSSTE-CONACYT número 115403.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido: 19 de Abril, 2023.

Aprobado: 09 de Setiembre, 2023.



Correspondencia: Dra. María del Socorro Romero Figueroa.
Dirección: Ex Hacienda Barbabosa 36 A Zinacantepec, México. CP 51356.
Teléfono: + 52 7224745083
Correo electrónico: stromero61@hotmail.com

REFERENCIAS

- Genovesi S, Antolini L, Orlando A, et al. Cardiovascular Risk Factors Associated With the Metabolically Healthy Obese (MHO) Phenotype Compared to the Metabolically Unhealthy Obese (MUO) Phenotype in Children. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:27. Doi: [10.3389/fendo.2020.00027](https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00027).
- Chiesa C, Pacifico L, Xi B, et al. Editorial: Metabolically Healthy and Unhealthy Obese Children and Adolescents. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:613703. Doi: [10.3389/fendo.2020.613703](https://doi.org/10.3389/fendo.2020.613703).
- Makki K, Froguel P, Wolowczuk I. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. *ISRN Inflamm*. 2013;2013:139239. Doi: [10.1155/2013/139239](https://doi.org/10.1155/2013/139239).
- Aleksandrova K, Mozaffarian D, Pischon T. Addressing the Perfect Storm: Biomarkers in Obesity and Pathophysiology of Cardiometabolic Risk. *Clin Chem*. 2018;64(1):142-53. Doi: [10.1373/clinchem.2017.275172](https://doi.org/10.1373/clinchem.2017.275172).
- Aydin M, Yilmaz A, Donma MM, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio in obese adolescents. *North Clin Istanbul*. 2015;2(2):87-91. Doi: [10.14744/nci.2015.25238](https://doi.org/10.14744/nci.2015.25238).
- Aygun AD, Gungor S, Ustundag B, et al. Proinflammatory cytokines and leptin are increased in serum of prepubertal obese children. *Mediators Inflamm*. 2005;2005(3):180-3. Doi: [10.1155/MI.2005.180](https://doi.org/10.1155/MI.2005.180).
- Zaldivar F, McMurray RG, Nemet D, et al. Body fat and circulating leukocytes in children. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(6):906-11. Doi: [10.1038/sj.ijo.0803227](https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803227).
- Phillips CM, Perry JJ. Does inflammation determine metabolic health status in obese and nonobese adults? *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(10):E1610-9. Doi: [10.1210/jc.2013-2038](https://doi.org/10.1210/jc.2013-2038).
- Zhang SS, Yang XJ, Ma QH, et al. Leukocyte related parameters in older adults with metabolically healthy and unhealthy overweight or obesity. *Sci Rep*. 2021;11(1):4652. Doi: [10.1038/s41598-021-84367-7](https://doi.org/10.1038/s41598-021-84367-7).
- Marra A, Bondesan A, Caroli D, et al. The neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) positively correlates with the presence and severity of metabolic syndrome in obese adults, but not in obese children/adolescents. *BMC Endocr Disord*. 2023;23(1):121. Doi: [10.1186/s12902-023-01369-4](https://doi.org/10.1186/s12902-023-01369-4).
- Fujita B, Strodthoff D, Fritzenwanger M, et al. Altered red blood cell distribution width in overweight adolescents and its association with markers of inflammation. *Pediatric obesity*. 2013;8(5):385-91. Doi: [10.1111/j.2047-6310.2012.00111.x](https://doi.org/10.1111/j.2047-6310.2012.00111.x).
- Huang LL, Dou DM, Liu N, et al. Association of erythrocyte parameters with metabolic syndrome in the Pearl River Delta region of China: a cross sectional study. *BMJ Open*. 2018;8(1):e019792. Doi: [10.1136/bmjopen-2017-019792](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019792).
- Osadnik T, Bujak K, Osadnik K, et al. Novel inflammatory biomarkers may reflect subclinical inflammation in young healthy adults with obesity. *Endokrynol Pol*. 2019;70(2):135-42. Doi: [10.5603/EPa.2019.0002](https://doi.org/10.5603/EPa.2019.0002).
- Marginean CO, Melit LE, Ghiga DV, et al. Early Inflammatory Status Related to Pediatric Obesity. *Front Pediatr*. 2019;7:241. Doi: [10.3389/fped.2019.00241](https://doi.org/10.3389/fped.2019.00241).
- Singer K, Lumeng CN. The initiation of metabolic inflammation in childhood obesity. *J Clin Invest*. 2017;127(1):65-73. Doi: [10.1172/JCI88882](https://doi.org/10.1172/JCI88882).
- Lauer Perl M, Havakuk O, Finkelstein A, et al. High red blood cell distribution width is associated with the metabolic syndrome. *Clinical hemorheology and microcirculation*. 2015;63(1):35-43. Doi: [10.3233/CH-151978](https://doi.org/10.3233/CH-151978).
- Vuong J, Qiu Y, La M, et al. Reference intervals of complete blood count constituents are highly correlated to waist circumference: should obese patients have their own "normal values"? *American journal of hematology*. 2014;89(7):671-7. Doi: [10.1002/ajh.23713](https://doi.org/10.1002/ajh.23713).
- Vaya A, Alis R, Hernandez-Mijares A, et al. Red blood cell distribution width is not related with inflammatory parameters in morbidly obese patients. *Clinical biochemistry*. 2014;47(6):464-6. Doi: [10.1016/j.clinbiochem.2014.01.020](https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.01.020).
- Wang YY, Lin SY, Liu PH, et al. Association between hematological parameters and metabolic syndrome components in a Chinese population. *J Diabetes Complications*. 2004;18(6):322-7. Doi: [10.1016/S1056-8727\(04\)00003-0](https://doi.org/10.1016/S1056-8727(04)00003-0).
- Aguilar-Gomez FJ, Bueno-Lozano G, Leis R, et al. Metabolic syndrome before puberty: Myth or reality? *Curr Opin Endocr Metab Res*. 2020;14:97-103. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.coemr.2020.06.006>.
- Hardin AP, Hackell JM, Committee On P, et al. Age Limit of Pediatrics. *Pediatrics*. 2017;140(3). Doi: [10.1542/peds.2017-2151](https://doi.org/10.1542/peds.2017-2151).
- Vinciguerra F, Tumminia A, Baratta R, et al. Prevalence and Clinical Characteristics of Children and Adolescents with Metabolically Healthy Obesity: Role of Insulin Sensitivity. *Life (Basel)*. 2020;10(8). Doi: [10.3390/life10080127](https://doi.org/10.3390/life10080127).
- Damanhoury S, Newton AS, Rashid M, et al. Defining metabolically healthy obesity in children: a scoping review. *Obes Rev*. 2018;19(11):1476-91. Doi: [10.1111/obr.12721](https://doi.org/10.1111/obr.12721).
- Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum; 1988.
- Barazzoni R, Gortan Cappellari G, Semolic A, et al. The association between hematological parameters and insulin resistance is modified by body mass index - results from the North-East Italy MoMa population study. *PLoS One*. 2014;9(7):e101590. Doi: [10.1371/journal.pone.0101590](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101590).
- Damanhoury S, Morrison KM, Mian R, et al. Metabolically healthy obesity in children enrolled in the CANadian Pediatric Weight management Registry (CANPWR): An exploratory secondary analysis of baseline data. *Clin Obes*. 2021:e12490. Doi: [10.1111/cob.12490](https://doi.org/10.1111/cob.12490).
- Vaya A, Alis R, Hernandez-Mijares A, et al. Reply to "The association of red blood cell distribution width and morbid obesity" by Aydin et al. *Clinical biochemistry*. 2014;47(13-14):1350. Doi: [10.1016/j.clinbiochem.2014.07.006](https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.07.006).
- Abdel-Moneim A, Zanaty MI, El-Sayed A, et al. Relation Between Oxidative Stress and Hematologic Abnormalities in Children With Type 1 Diabetes. *Can J Diabetes*. 2020;44(3):222-8. Doi: [10.1016/j.cjcd.2019.07.153](https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2019.07.153).
- Syauqy A, Hsu CY, Rau HH, et al. Association of dietary patterns, anthropometric measurements, and metabolic parameters with C-reactive protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio in middle-aged and older adults with metabolic syndrome in Taiwan: a cross-sectional study. *Nutr J*. 2018;17(1):106. Doi: [10.1186/s12937-018-0417-z](https://doi.org/10.1186/s12937-018-0417-z).
- Bahadir A, Baltaci D, Turker Y, et al. Is the neutrophil-to-lymphocyte ratio indicative of inflammatory state in patients with obesity and metabolic syndrome? *Anatol J Cardiol*. 2015;15(10):816-22. Doi: [10.5152/akd.2014.5787](https://doi.org/10.5152/akd.2014.5787).
- Anik A, Celik E, Anik A. The Relation of Complete Blood Count Parameters with Metabolic and Clinical Parameters in Overweight and Obese Children. *J Pediatr Res*. 2021;8(2):161-70. Doi: [10.4274/jpr.galenos.2020.74824](https://doi.org/10.4274/jpr.galenos.2020.74824).
- Türkkan E, Dag NÇ, Arabaci C, et al. Evaluation of Inflammatory Hematological Ratios (NLR, PLR, MLR and Monocyte/HDL-Cholesterol Ratio) in Obese Adolescents. *Iberoam J Med*. 2022;4(1):11-7. Doi: [http://dx.doi.org/10.53986/ibjm.2022.0002](https://doi.org/10.53986/ibjm.2022.0002).
- Santos C, Picoito J, Teixeira AL, et al. Platelet to Lymphocyte Ratio and Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance in Pediatric Obesity and Overweight. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab*. 2017;12(2):177-82. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.rpedm.2016.10.041>.
- Erdal E, Inanir M. Platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and Plateletcrit (PCT) in young patients with morbid obesity. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2019;65(9):1182-7. Doi: [10.1590/1806-9282.65.9.1182](https://doi.org/10.1590/1806-9282.65.9.1182).
- Akboga MK, Canpolat U, Yuksel M, et al. Platelet to lymphocyte ratio as a novel indicator of inflammation is correlated with the severity of metabolic syndrome: A single center large-scale study. *Platelets*. 2016;27(2):178-83. Doi: [10.3109/09537104.2015.1064518](https://doi.org/10.3109/09537104.2015.1064518).
- Pizano-Zarate ML, Horta-Baas G, Nunez-Hernandez JA, et al. Prevalence and characteristics of the metabolically healthy obese phenotype in children and adolescents in a Mexican state. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2020;67(10):625-35. Doi: [10.1016/j.endinu.2020.03.015](https://doi.org/10.1016/j.endinu.2020.03.015).
- Marin-Echeverri C, Aristizabal JC, Gallego-Lopera N, et al. Cardiometabolic risk factors in preschool children with abdominal obesity from Medellin, Colombia. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;31(11):1179-89. Doi: [10.1515/jpem-2018-0140](https://doi.org/10.1515/jpem-2018-0140).
- Shashaj B, Bedogni G, Graziani MP, et al. Origin of cardiovascular risk in overweight preschool children: a cohort study of cardiometabolic risk factors at the onset of obesity. *JAMA Pediatr*. 2014;168(10):917-24. Doi: [10.1001/jamapediatrics.2014.900](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.900).
- Guzzetti C, Ibba A, Casula L, et al. Cardiovascular Risk Factors in Children and Adolescents With Obesity: Sex-Related Differences and Effect of Puberty. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:591. Doi: [10.3389/fendo.2019.00591](https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00591).

