



Universidad  
del País Vasco

Euskal Herriko  
Unibertsitatea

MEDIKUNTZA  
ETA ERIZAINNTZA  
FAKULTATEA  
FACULTAD  
DE MEDICINA  
Y ENFERMERÍA

Trabajo Fin de Grado  
Grado en Medicina

# Esteatosis pancreática y riesgo cardiometabólico en población infantil

Autor:

Iñigo Urdiain Labayen

Director/a:

Francisco Javier Gil Goikuria

## ÍNDICE

|  |     |
|--|-----|
| Resumen  | iii |
| 1. Introducción  | 1   |
| 1.1. Obesidad infantil   | 1   |
| 1.2. Localización del exceso de adiposidad y riesgo cardiometabólico                     | 2   |
| 1.3. Grasa intrapancreática  | 3   |
| 1.3.1. Definición y metodología de la cuantificación                                     | 3   |
| 1.3.2. Grasa intrapancreática y riesgo cardiometabólico                                  | 4   |
| 2. Hipótesis   | 6   |
| 3. Objetivos   | 6   |
| 3.1. Objetivos generales   | 6   |
| 3.2. Objetivos específicos   | 6   |
| 4. Material y métodos  | 6   |
| 4.1. Participantes y diseño del estudio  | 6   |
| 4.2. Procedimientos  | 7   |
| 4.2.1. Antropometría y composición corporal  | 7   |
| 4.2.2. Depósitos de grasa ectópica corporal  | 7   |
| 4.2.2.1. Medición de la grasa intrapancreática   | 7   |
| 4.2.3. Marcadores de riesgo cardiometabólico   | 8   |
| 4.2.4. Análisis estadístico  | 9   |
| 5. Resultados  | 9   |
| 5.1. Características de los participantes  | 9   |
| 5.2. Asociación de la grasa intrapancreática y la adiposidad                             | 10  |
| 5.3. Asociación de la grasa intrapancreática con la resistencia a la insulina            | 12  |
| 5.4. Asociación de la grasa intrapancreática con otros factores de riesgo cardiovascular | 13  |
| 6. Discusión   | 14  |
| 6.1. Asociación entre la grasa intrapancreática y la adiposidad                          | 14  |
| 6.2. Asociación de la grasa intrapancreática y la resistencia a la insulina              | 15  |
| 6.3. Asociación de la grasa intrapancreática y los factores de riesgo cardiovascular     | 15  |

|                                |    |
|--------------------------------|----|
| 6.4. Limitaciones y fortalezas | 16 |
| 7. Conclusiones                | 17 |
| 8. Bibliografía                | 18 |

## RESUMEN

La obesidad se reconoce como un factor que aumenta la morbi-mortalidad. Sin embargo, no todos los depósitos adiposos parecen aumentar de igual manera el riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2. La asociación entre la grasa intrapancreática y la salud cardiometabólica ha sido muy poco estudiada hasta la fecha. En adultos, la grasa intrapancreática se ha relacionado con un mayor riesgo cardiometabólico e incidencia de diabetes mellitus tipo 2. En población infantil hay muy poca literatura al respecto y los resultados son contradictorios.

El **Objetivo** de este trabajo fue estudiar la asociación de la fracción grasa intrapancreática con el incremento del riesgo cardiovascular en población infantil.

**Material y métodos:** En el estudio participaron un total 38 niños y 26 niñas de entre 8 y 14 años de edad, de los cuales 15 tenían normopeso, 22 sobrepeso y 27 obesidad. Se midieron la grasa intrapancreática, visceral y hepática por resonancia magnética. Se evaluaron la presión arterial, el peso, la talla, el perímetro de la cintura y el porcentaje de grasa corporal (impedanciometría), y se obtuvo una muestra de sangre venosa en ayunas para la determinación de glucosa, insulina, hemoglobina glicosilada, colesterol total, colesterol-HDL, colesterol-LDL, apolipoproteína B y triglicéridos y se calcularon el IMC y el índice HOMA.

**Resultados:** La acumulación de grasa intrapancreática era mayor en los niños/as con sobrepeso u obesidad que en los que tenían normopeso. La grasa intrapancreática se asoció significativamente con el IMC ( $r=0,393$  y  $p=0,004$ ), el perímetro de la cintura ( $r=0,364$  y  $p=0,008$ ) y el porcentaje de grasa corporal total ( $r=0,314$  y  $p=0,023$ ), pero no con la grasa visceral o hepática. En los niños, la grasa intrapancreática se asoció significativamente con los niveles de insulina ( $r=0,373$  y  $p=0,043$ ) y el HOMA ( $r=0,374$  y  $p=0,042$ ). En las niñas, la grasa intrapancreática se asoció significativamente con el colesterol-LDL ( $r=0,516$  y  $p=0,014$ ) y la apolipoproteína B-100 ( $r=0,470$  y  $p=0,027$ ).

**Conclusiones:** La grasa intrapancreática aumenta a medida que se incrementa la adiposidad general, aunque no parece tener relación con depósitos grasos específicos como la grasa visceral y hepática. La asociación entre la grasa intrapancreática y los factores de riesgo cardiometabólico parece ser sexo-dependiente. Así, el aumento de

la acumulación grasa intrapancreática se asocia con mayor resistencia a la insulina en los niños y con mayores concentraciones de colesterol-LDL y apolipoproteína B en las niñas.

## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1. OBESIDAD INFANTIL**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la obesidad como un depósito anormal o excesivo de grasa que presenta un riesgo aumentado para la salud. La obesidad se identifica como la causa principal de patologías crónicas como la hipertensión, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y las dislipidemias (1).

En población infantil, la obesidad es un problema de salud global cuya prevalencia está aumentando en grupos poblacionales económica y socialmente desfavorecidos (2). En el estudio de Jebeile y colaboradores (2), se observó que en las últimas 5 décadas (1975-2016), la obesidad en niños y adolescentes de entre 5 y 19 años aumentó del 0,7% (IC 95% 0,4-1,2%) al 5,6% (IC 95% 4,8-6,5%) y en niñas pasó del 0,9% (IC 95% 0,5-1,3%) a 7,8% (IC 95% 6,7-9,1%). Por otro lado, la Federación Mundial de la Obesidad estimó en 2019 que para 2025 habría 206 millones de niños y adolescentes con obesidad y que en 2030 se alcanzarían los 254 millones(2); sin embargo, la reciente pandemia por COVID-19 parece que puede haber empeorado estas previsiones (3,4).

España es uno de los países con mayor prevalencia en sobrepeso y obesidad infantil (5). Es más, comparado con otros países de la estrategia COSI (Iniciativa europea de vigilancia de obesidad infantil establecida por la oficina regional de la OMS), España se coloca como el segundo país con cifras más elevadas de prevalencia de exceso ponderal y el sexto en cuanto a prevalencia de obesidad (6).

En el año 2011, el estudio ALADINO (Alimentación, Actividad física, Desarrollo Infantil y Obesidad) realizado por la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición mostró que las prevalencias de sobrepeso y obesidad en niños y niñas de 6 a 9 años eran del 26,2% y 18,3%, respectivamente. Sin embargo, los siguientes estudios realizados en 2013 y 2015 mostraron una estabilización en las cifras de la obesidad (18,1%) e incluso una reducción en las de sobrepeso (23,2%). El último estudio realizado en 2019 no es diferente, ya que las prevalencias seguían estables e incluso algo por debajo a los años anteriores (23,3% en sobrepeso y 17,3 % en obesidad) (7). Sin embargo, hay que tener en cuenta que posteriormente, en marzo de

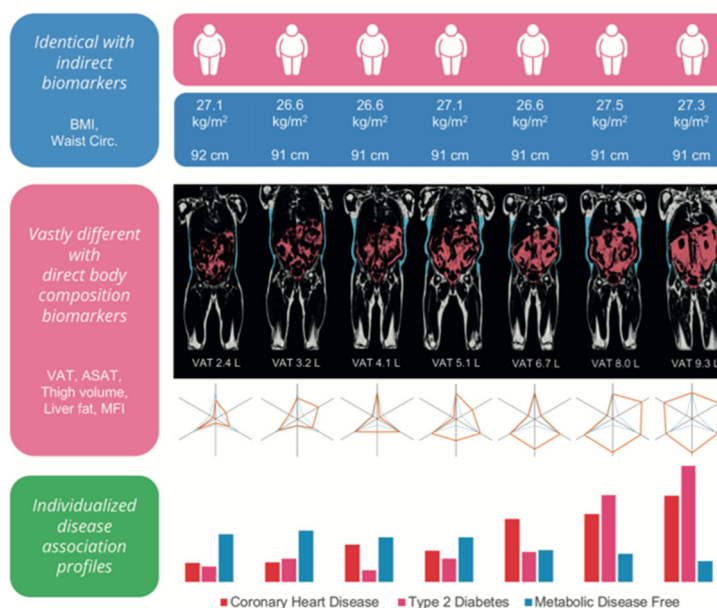
2020, con la llegada de la pandemia por COVID-19 parece haberse producido un claro incremento (3,4).

## **1.2. LOCALIZACIÓN DEL EXCESO DE ADIPOSIDAD Y RIESGO CARDIOMETABÓLICO**

Aunque la obesidad se reconoce como un factor que aumenta la morbi-mortalidad, no todos los depósitos adiposos parecen aumentar de igual manera el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) y DM2. Estudios previos (1) han mostrado que la grasa subcutánea no está tan relacionada con la ECV o con la DM2 como la grasa intra-abdominal, que parece ser más perjudicial para la salud. En concreto, hay evidencia de que el incremento del tejido adiposo visceral es un factor de riesgo relevante en la salud cardiovascular y la DM2 (8).

Recientes estudios realizados en población adulta en los que se midió la grasa subcutánea, visceral, intrahepática e intrapancreática mediante resonancia magnética (1,8) observaron que se relacionaban con múltiples factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial (HTA), DM2, hipertrigliceridemia o descenso del colesterol-HDL. Estas asociaciones eran independientes del índice de masa corporal (IMC). En general, la acumulación de grasa abdominal en diferentes órganos y tejidos parece ser muy perjudicial para la salud y se ha asociado con un incremento de la mortalidad por todas las causas de entre el 36% y el 83%(9,10).

Tanto la grasa subcutánea abdominal (SAT), como la grasa visceral (VAT) se han relacionado con múltiples factores de riesgo cardiovascular (11–13). En especial, la VAT se ha relacionado con un mayor número de efectos adversos para la salud que la SAT(11–13). En la **Figura 1** se puede observar que, aunque los pacientes tengan un IMC muy parecido e, incluso el mismo perímetro abdominal, las diferencias en la cantidad de VAT dan lugar a distintos perfiles metabólicos. Así, es la cantidad de grasa acumulada en la región abdominal y no el IMC o el perímetro de la cintura la que explica el riesgo de distintas enfermedades como la DM2, la enfermedad coronaria y otras enfermedades metabólicas. Estos datos subrayan la importancia de medir la VAT para estimar el riesgo de enfermedades crónicas de elevada prevalencia, en lugar de parámetros antropométricos como el IMC o el perímetro abdominal.



**Figura 1.** Imagen de siete hombres con el mismo IMC y circunferencia de cintura, pero con distinto contenido de VAT, que se asocia a distintos perfiles metabólicos. Las barras de las figuras representan la probabilidad de enfermedad coronaria, DM2 y enfermedad metabólica ajustada por sexo y edad. Imagen adaptada del UK Biobank Limited.

Diferentes trabajos apuntan al particular metabolismo de la VAT como principal razón de sus efectos adversos sobre la salud cardiovascular, ya que exponen al hígado a altas concentraciones de ácidos grasos no esterificados que contribuyen a la alteración de las funciones hepáticas (14,15). Además, la VAT suele ir acompañada de la grasa intrahepática, que también está muy relacionada con el riesgo de ECV (16–18).

En este sentido, incluso en ausencia de exceso de VAT, la grasa intrahepática se ha relacionado con un aumento en el riesgo de desarrollar DM2 en población adulta y con un incremento de la resistencia a la insulina en población infantil (19).

En definitiva, la literatura científica muestra que la localización de la grasa corporal parece ser un factor más importante que el mismo exceso de adiposidad en el desarrollo de complicaciones cardio-metabólicas asociadas a la obesidad.

### 1.3. GRASA INTRAPANCREÁTICA

#### 1.3.1. Definición y metodología de cuantificación

Desde la primera vez que se describió vez esta condición, se han utilizado hasta doce términos distintos basándose en la terminología usada para describir el hígado graso,



pero rápidamente se vio que no era correcto por lo que en los últimos artículos se refieren a este término como “depósito de grasa intrapancreática” o “enfermedad de páncreas graso”. (20) Ante la escasez de estudios en la grasa intrapancreática, se ha considerado excesivo un depósito graso por encima del 5% tomando como referencia los puntos de corte del hígado graso. En este trabajo, nos referiremos al depósito graso en el páncreas con el término “grasa intrapancreática”.

La identificación y cuantificación de la grasa intrapancreática supone un desafío con las pruebas de detección actuales, ya que se trata de un órgano retroperitoneal con morfología alargada de difícil acceso. Por otro lado, el páncreas está cubierto por grasa visceral y debido a su anatomía lobular, esta grasa puede infiltrarse entre lóbulos planteando un problema a la hora de diferenciar la grasa peritoneal de la pancreática.

Para la cuantificación de la grasa intrapancreática, se han utilizado diferentes métodos de imagen, así como pruebas más invasivas como biopsias guiadas. Este último método es el menos utilizado, ya que de tratarse de un órgano de difícil acceso es muy invasivo y no estaría indicado hacerlo a no ser que se realice una cirugía por otro motivo en la que se pudiese aprovechar la incisión.

Las pruebas de imagen tienen una mayor utilidad, aunque no hay un consenso claro en cuanto a cuál de ellas es más útil y eficaz. La ecografía por ultrasonidos es la técnica más rápida y menos costosa; sin embargo, resulta difícil cuantificar la grasa pancreática por su localización retroperitoneal y presenta una gran variabilidad inter-observador (21). La resonancia magnética (RMN) y la tomografía computarizada (TC) son las técnicas que presentan más precisión y resolución anatómica, pero tienen sus desventajas. Así, la RMN es menos accesible debido a su elevado coste y limitaciones de acceso y la TC da lugar a radiación ionizante al realizar la prueba. Además, las dos técnicas son más lentas que la ecografía.

### **1.3.2. Grasa intrapancreática y riesgo cardiometabólico**

La literatura científica relacionada con la grasa intrapancreática es escasa y se dirige mayormente a su relación con la patología del mismo páncreas. La asociación entre la grasa intrapancreática y la salud cardiometabólica ha sido muy poco estudiada hasta la fecha; en particular, en población infantil. Trabajos previos establecen asociaciones de carácter débil entre la grasa intrapancreática y la pancreatitis crónica con lesiones

pre malignas o malignas. En relación con la salud cardiometabólica, la mayor parte de los estudios observan asociaciones entre la acumulación de grasa intrapancreática y la DM2 (21). En este sentido, diferentes estudios (22–26) observaron que los pacientes con DM2 tenían altos niveles de grasa intrapancreática. Además, Yamazaki y colaboradores (23) midieron la grasa intrapancreática en sujetos delgados y observaron una mayor probabilidad de desarrollar DM2 en aquéllos con elevados niveles de grasa intrapancreática, sugiriendo la posibilidad de utilizar la grasa intrapancreática como biomarcador predictivo de DM2.

A día de hoy, en el estudio realizado por Wagner y colaboradores (21) quedan dudas sobre la posible interacción de los resultados observados con la predisposición genética y la heterogeneidad etiológica de la DM2, pero sí que resaltan una clara relación de la grasa intrapancreática con la patogénesis de la DM2.

En un trabajo realizado en población adulta de mediana edad (8), se observó que la grasa intrapancreática estaba relacionada con efectos adversos sobre la salud cardiometabólica. Entre otros, Qin-He Zang y colaboradores (8) hallaron que la grasa intrapancreática se relacionaba con la HTA, la DM2, niveles altos de triglicéridos (TG), y niveles bajos de colesterol-HDL que se mantuvieron una vez ajustado por el IMC. Zou y colaboradores (27) en un estudio realizado en población china, observaron una correlación similar entre la grasa intrapancreática y el perímetro abdominal, HTA, DM2 y hipertrigliceridemia. Además, una reciente revisión sistemática concluía que los niveles de grasa intrapancreática se relacionaban con un elevado riesgo de síndrome metabólico (28).

En población infantil, la asociación entre la grasa intrapancreática y el riesgo cardiometabólico ha sido muy poco estudiada y los resultados son contradictorios. En algunos casos la grasa intrapancreática se asoció con HTA, DM2 y síndrome metabólico pero el hecho de que uno de los criterios de inclusión de los participantes fuera la presencia de esteatosis hepática diagnosticada mediante biopsia, claramente relacionada con el incremento del riesgo de estos factores cardiometabólicos, dificulta la interpretación de los resultados y la extracción de conclusiones (29).

En definitiva, la literatura científica en relación con la influencia de la acumulación de grasa intrapancreática sobre la salud cardiovascular, y en particular, con el incremento del riesgo de DM2 es reducida y es aún más escasa en población infantil.

## **2. HIPÓTESIS**

La hipótesis de este trabajo es que la grasa intrapancreática está relacionada con los diferentes factores de riesgo cardiometabólico en población infantil y puede servir de marcador para prevenir enfermedades cardiometabólicas.

## **3. OBJETIVOS**

### **3.1. OBJETIVO GENERAL:**

Estudiar la asociación de la fracción grasa intrapancreática con el incremento del riesgo cardiovascular en población infantil.

### **3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Analizar la asociación de la fracción grasa intrapancreática con otros depósitos adiposos en niños y niñas de entre 8 y 14 años.
- Analizar la asociación de la fracción grasa intrapancreática con la resistencia a la insulina en niños y niñas de entre 8 y 14 años.
- Analizar la asociación de la fracción grasa intrapancreática con el perfil lipídico y el riesgo cardiometabólico en niños y niñas de entre 8 y 14 años.

## **4. MATERIAL Y METODOS**

### **4.1. PARTICIPANTES Y DISEÑO DEL ESTUDIO**

En este estudio participaron 64 niños y niñas que formaban parte del proyecto MICROKID cuyo objetivo principal era estudiar la asociación de la microbiota intestinal con la esteatosis hepática. MICROKID es un estudio de casos y controles en los participan niños y niñas de entre 8 y 14 años con y sin esteatosis hepática medida mediante resonancia magnética y reclutados en centros de atención primaria. El diseño y los protocolos del estudio fueron revisados y aprobados por el comité de ética de investigación con medicamentos de Navarra (PI\_2020/29). Antes de la realización de las evaluaciones los padres/tutores legales de los participantes firmaron el

consentimiento informado y los niños y niñas consintieron en participar. En este trabajo se incluyeron los datos de aquellos niños y niñas que tenían información válida al menos de IMC y grasa intrapancreática.

## **4.2. PROCEDIMIENTOS.**

### **4.2.1. Antropometría y Composición corporal.**

La masa corporal se midió con una balanza de precisión de  $\pm 0,1$  kg (SECA 760) con los participantes en ropa interior y la altura con un estadiómetro de precisión de  $\pm 5$  mm (SECA 220) estando los participantes descalzos. Con estos datos se calculó el IMC ( $\text{peso [kg]} / (\text{altura [m]}^2)$ ). La cintura se midió por el procedimiento estándar mediante una cinta antropométrica no elástica (SECA 200) para calcular la relación cintura-estatura. Todas las medidas se tomaron por duplicado en el Laboratorio del Grupo ELIKOS de la Universidad Pública de Navarra (Pamplona, España). Para definir el sobrepeso y la obesidad de los participantes se utilizaron los puntos de corte establecidos por la Federación Mundial de Obesidad por sexo y por mes de edad (30). El estadio puberal fue registrado por un pediatra. El porcentaje de grasa corporal se midió mediante impedanciometría (Tanita).

### **4.2.2. Depósitos de grasa ectópica abdominal**

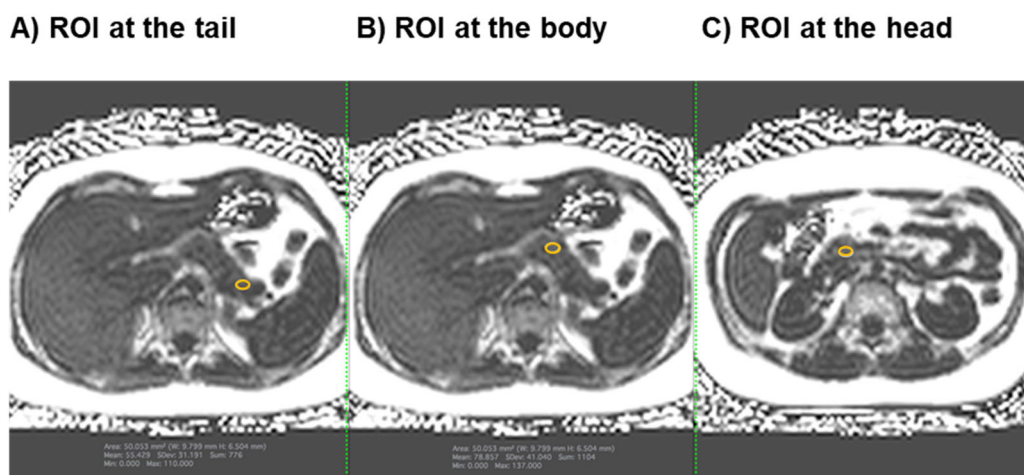
La SAT, grasa intrahepática, VAT y grasa intrapancreática se midieron en la región abdominal por resonancia magnética utilizando un equipo 1,5-Tesla (Magnetom Avanto, Simens Healthcare) de 33mT/m de amplitud máxima de gradientes, tiempo mínimo de subida de 264 microsegundos, tasa máxima de caída de 125 T/m/s, versión syngo MR B17, software NUMARIS/4. Las secuencias se realizaron en decúbito supino, en apnea y sin necesidad de inyección de contraste intravenoso. Se utilizaron localizadores sagitales, coroneales y transversales abdominales (desde el diafragma a la sínfisis del pubis) para determinar la localización precisa de cada imagen con respecto a los discos vertebrales.

#### **4.2.2.1. Medición de la Grasa Intrapaneática**

Tres observadores independientes marcaron las imágenes para reducir el error en el procesado de las mismas. Las imágenes en formato DICOM se descargaron en el software 3D SLICER (<https://www.slicer.org/>). Cada uno de los observadores marcó

3 regiones de interés (ROI) en cabeza, cuerpo y cola del páncreas del mismo tamaño (13 mm) (**Figura 2**) evitando cuidadosamente el tejido adiposo extrapancreático y los vasos sanguíneos, de acuerdo con procedimientos previamente descritos (31,32).

El post-procesado de las imágenes lo realizaron ingenieros especialistas en ingeniería biomédica.



**Figura 2.** Mapeo de la fracción grasa intrapancreática en cola (A), cuerpo (B) y cabeza (C). \*ROI: Region of interest.

Una vez obtenidos los datos de fracción grasa intrapancreática, se calcularon los coeficientes de variación entre los datos obtenidos por los 3 observadores en cada una de las regiones (cabeza, cuerpo y cola), se descartó la medida más alejada y se promediaron las dos más cercanas para obtener el dato final. El procedimiento fue supervisado por ingenieros especialistas en imagen biomédica.

#### 4.2.3. Marcadores de riesgo cardiometabólico

Para la obtención de los datos bioquímicos, se extrajeron muestras de sangre venosa en ayunas por enfermeras experimentadas. Las muestras de sangre fueron centrifugadas, alícuotadas y almacenadas a una temperatura de  $-80^{\circ}\text{C}$  hasta el día del análisis. De estos análisis se obtuvieron los niveles de colesterol total, triglicéridos (TG), LDL, HDL, insulina y glucosa. Posteriormente, se calcularon el índice de TG/HDL y el HOMA-IR por medio de la fórmula:  $\text{Insulina } [\mu\text{U/mL}] \times \text{glucosa } [\text{mmol/L}]/22,5$ .

La presión sanguínea se midió siguiendo las recomendaciones para población pediátrica. Se realizaron dos mediciones de presión arterial sistólica y diastólica mediante un dispositivo oscilométrico de presión arterial (OMRON® M6) durante intervalos de 10 min. registrando la lectura más baja.

#### **4.2.4. Análisis estadístico**

Todos los cálculos se realizaron empleando el software de SPSS, v.24,0 (IBM Nueva York, EEUU). Los valores se muestran como media y desviación estándar. Las variables con distribución no normal (porcentaje de grasa hepática, grasa intrapancreática, insulina, HOMA, presión arterial media, ratio TG-HDL y VAT) se transformaron logarítmicamente para poder trabajar con estadística paramétrica.

La asociación de la grasa intrapancreática con la adiposidad y el riesgo ECV se analizó mediante correlaciones parciales ajustadas por sexo y edad. Las diferencias en la grasa intrapancreática entre los diferentes estadios ponderales (normopeso, sobrepeso, obesidad) y entre niños y niñas se analizaron mediante análisis de la varianza ajustados por edad y sexo (excepto las comparaciones por sexo)

## **5. RESULTADOS**

### **5.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PARTICIPANTES**

En este estudio participaron 64 niños y niñas de  $11,2 \pm 1,8$  años de edad (40,6% niñas). Las características de los participantes se muestran en la **Tabla 1**. Como se puede observar, las niñas tienen un mayor porcentaje de grasa corporal ( $p < 0,05$ ), mientras que la fracción de grasa hepática es mayor en los niños ( $p < 0,01$ ). Además, vemos una tendencia en los resultados en el que los niveles de HDL son mayores en niñas que en niños ( $p < 0,07$ ), mientras que el índice TG/HDL es mayor en los niños ( $p < 0,08$ ). No se encuentran diferencias significativas en la grasa intrapancreática entre los niños y las niñas (todas las  $p > 0,3$ ).

**Tabla 1. Características descriptivas de los participantes.**

|  | Niños<br>(n=38) | Niñas<br>(n=26) | <i>p</i>     |
|--|-----------------|-----------------|--------------|
| Edad (años)                                  | 11,2 ± 1,76     | 11,3 ± 1,8      | 0,773        |
| Peso (kg)                                    | 53,6 ± 14,8     | 54,7 ± 11,8     | 0,752        |
| Talla (cm)                                   | 148,2 ± 10,2    | 150,5 ± 10,2    | 0,374        |
| Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> ) | 24,1 ± 4,6      | 24 ± 3,8        | 0,910        |
| Estado ponderal (n, %)                       |                 |                 | 0,301        |
| Normopeso                                    | 7 (20)          | 4 (16)          |              |
| Sobrepeso                                    | 10 (28,6)       | 12 (48)         |              |
| Obesidad                                     | 18 (51,4)       | 9 (36)          |              |
| Grasa corporal (%)                           | 27,3 ± 9,2      | 31,9 ± 8,1      | <b>0,049</b> |
| Perímetro de la cintura (cm)                 | 75,4 ± 11,5     | 71,8 ± 7,6      | 0,154        |
| <i>Grasa ectópica</i>                        |                 |                 |              |
| Área VAT (cm <sup>2</sup> )                  | 53,4 ± 44,4     | 41,7 ± 46,1     | 0,335        |
| Área SAT (cm <sup>2</sup> )                  | 173,3 ± 87,5    | 171 ± 66,7      | 0,910        |
| Fracción grasa hepática (%)                  | 8,2 ± 8,2       | 3,9 ± 1,8       | <b>0,006</b> |
| Fracción grasa de páncreas Cabeza (%)        | 2,1 ± 1,1       | 2,3 ± 1,3       | 0,472        |
| Fracción grasa de páncreas Cuerpo (%)        | 2,3 ± 1,4       | 2,7 ± 1,8       | 0,360        |
| Fracción grasa de páncreas Cola (%)          | 2,5 ± 1,5       | 2,5 ± 1,8       | 0,998        |
| <i>Factores de riesgo cardiovascular</i>     |                 |                 |              |
| Glucosa (mg/dL)                              | 90,5 ± 6,8      | 90,3 ± 5,4      | 0,938        |
| Insulina (mU/L)                              | 13,9 ± 10,4     | 12,2 ± 4,5      | 0,404        |
| HOMA   | 3 ± 2,1         | 2,7 ± 1         | 0,463        |
| Colesterol (mg/dL)                           | 164,5 ± 28,3    | 162,6 ± 31,8    | 0,809        |
| HDL (mg/dL)                                  | 50,7 ± 9,7      | 56 ± 11,2       | 0,067        |
| LDL (mg/dL)                                  | 97,6 ± 23,4     | 93,4 ± 26,1     | 0,527        |
| Triglicéridos (mg/dL)                        | 81,5 ± 55,8     | 66,2 ± 25,6     | 0,161        |
| Ratio TG/HDL                                 | 0,8 ± 0,8       | 0,6 ± 0,3       | 0,078        |
| Presión arterial sistólica (mm Hg)           | 110,1 ± 8,5     | 110,6 ± 9       | 0,820        |
| Presión arterial diastólica (mm Hg)          | 63,2 ± 4,1      | 64,9 ± 6,4      | 0,277        |
| Presión arterial media (mm Hg)               | 86,7 ± 5,5      | 87,8 ± 7        | 0,530        |
| HbA1C (%)                                    | 5,4 ± 0,3       | 5,4 ± 0,2       | 0,445        |

HOMA: índice de resistencia a la insulina, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, VAT: Tejido adiposo visceral, SAT: Tejido adiposo subcutáneo

## **5.2. ASOCIACIÓN DE LA GRASA INTRAPANCREÁTICA Y LA ADIPOSIDAD.**

Tal y como se muestra en la **Tabla 2**, la grasa intrapancreática se asocia significativamente con el IMC ( $p < 0,01$ ), el perímetro de la cintura ( $p < 0,01$ ) y la grasa corporal total ( $p < 0,03$ ) ajustadas por la edad y el sexo de los participantes. Los resultados también muestran que la grasa intrapancreática tiende a asociarse al VAT ( $p < 0,1$ ), pero no a la fracción de grasa hepática.

**Tabla 2. Asociación entre la grasa intrapancreática y la adiposidad en los participantes.**

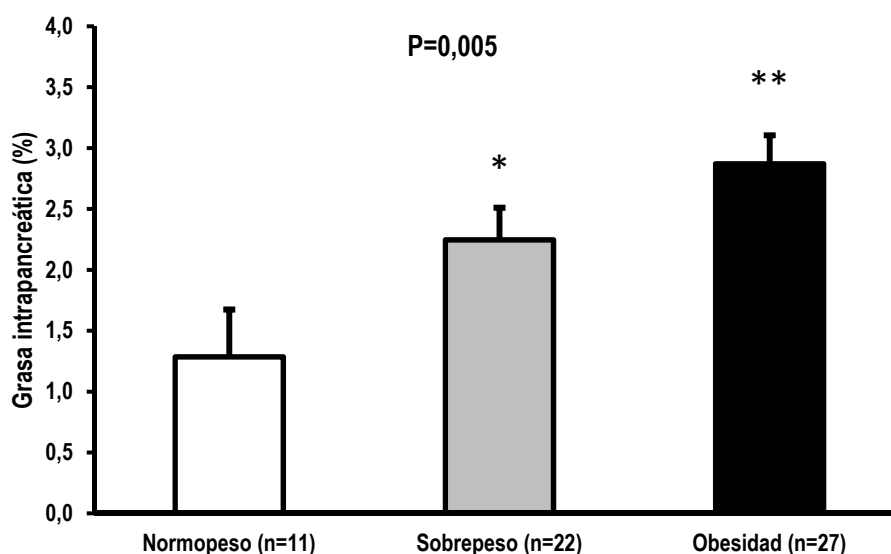
|  | Grasa intrapancreática (%) |              |
|--|----------------------------|--------------|
|  | r                          | p*           |
| Índice de masa corporal (Kg/m <sup>2</sup> ) | 0,393                      | <b>0,004</b> |
| Perímetro de las cinturas (cm)               | 0,364                      | <b>0,008</b> |
| Grasa corporal (%)                           | 0,314                      | <b>0,023</b> |
| Tejido adiposo visceral (cm <sup>2</sup> )   | 0,242                      | 0,084        |
| Grasa hepática (%)                           | 0,159                      | 0,261        |

\*: Correlaciones parciales ajustadas con edad y sexo

Cuando se analizaron los niños y las niñas por separado, observamos que la grasa intrapancreática se asocia significativamente con el IMC ( $r=0,417$ ,  $p<0,05$  y  $r=0,610$  y  $p<0,01$  en niños y niñas, respectivamente), el perímetro de la cintura ( $r=0,412$ ,  $p<0,05$  y  $r=0,559$  y  $p<0,01$  en niños y niñas, respectivamente), y el porcentaje de grasa corporal ( $r=0,342$ ,  $p<0,07$  y  $r=0,614$  y  $p<0,05$  en niños y niñas respectivamente) tanto en niños como en niñas. Por el contrario, el VAT ( $r=0,504$  y  $p<0,05$ ) y el porcentaje de grasa hepática ( $r=0,466$  y  $p<0,05$ ) solo se asociaron significativamente con la grasa intrapancreática en las niñas, pero no en los niños ( $p>0,1$ ).

La **Figura 3** muestra que la grasa intrapancreática aumenta con el estadió ponderal de los participantes, independientemente de la edad y el sexo ( $p<0,01$ ). Así, los niños y las niñas con normopeso tenían significativamente menos grasa intrapancreática que aquellos con sobrepeso ( $p=0,044$ ) y obesidad ( $p=0,001$ ). La diferencia en la grasa intrapancreática entre los participantes con sobrepeso y obesidad no llega a ser estadísticamente significativa ( $p=0,091$ ).





**Figura 3.** Diferencias en la grasa intrapancreática de acuerdo con el estado ponderal de los participantes (Normopeso, Sobrepeso, Obesidad). Análisis de la covarianza ajustado con la edad y sexo. \*: Diferencia significativa respecto a Normopeso ( $P<0,05$ ) \*\*: Diferencia significativa respecto Normopeso ( $P<0,01$ ).

Las diferencias en la grasa intrapancreática de acuerdo con las categorías del estado ponderal eran consistentes tanto en niños ( $p=0,007$ ), como en niñas ( $p=0,015$ ).

### 5.3. ASOCIACIÓN DE LA GRASA INTRAPANCREÁTICA CON LA RESISTENCIA A LA INSULINA.

Tal y como se muestra en la **Tabla 3**, no se encontró asociación estadísticamente significativa entre la grasa intrapancreática y la resistencia a la insulina. Sin embargo, cuando se analizaron los resultados separadamente por sexo (**Tabla 4**), se encontró que la grasa intrapancreática se asocia significativamente con los niveles de insulina ( $p<0,05$ ) y el índice de resistencia a la insulina (HOMA) ( $p<0,05$ ) en los niños, pero no en las niñas. Por otro lado, la grasa intrapancreática no se asocia con el HbA1c, ni con los niveles de glucosa en ayunas ni en niños, ni en niñas.

**Tabla 3.** Asociación entre la grasa intrapancreática y la resistencia a la insulina

|                     | Grasa intrapancreática (%) |       |
|---------------------|----------------------------|-------|
|                     | r                          | p     |
| Insulina (mU/L)     | 0,253                      | 0,070 |
| HOMA                | 0,255                      | 0,068 |
| Hemoglobina A1c (%) | -0,223                     | 0,113 |
| Glucosa (mg/dl)     | -0,380                     | 0,787 |

\*: Correlaciones parciales ajustadas con edad y sexo. HOMA: Índice de resistencia a la insulina.

**Tabla 4. Asociación entre la grasa intrapancreática y la resistencia a la insulina dividido por sexos.**

|                     | Grasa intrapancreática (%) |              |        |       |
|---------------------|----------------------------|--------------|--------|-------|
|                     | Niños                      |              | Niñas  |       |
|                     | r                          | p            | r      | p     |
| Glucosa (mg/dl)     | -0,104                     | 0,586        | 0,057  | 0,801 |
| Insulina (mU/L)     | 0,373                      | <b>0,043</b> | 0,061  | 0,788 |
| HOMA                | 0,374                      | <b>0,042</b> | 0,071  | 0,755 |
| Hemoglobina A1c (%) | -0,167                     | 0,378        | -0,298 | 0,178 |

\*: Correlaciones parciales ajustadas con edad y sexo. HOMA: Índice de resistencia a la insulina.

#### **5.4. ASOCIACIÓN DE LA GRASA INTRAPANCREÁTICA CON OTROS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.**

La **Tabla 5** muestra las asociaciones entre la grasa intrapancreática y los factores de riesgo cardiometabólico lipídicos y de presión arterial en la muestra total de niños y niñas que participaron en el estudio. Los resultados muestran que la grasa intrapancreática se asocia significativamente solo con la presión arterial media ( $p < 0,05$ ); sin embargo, en el análisis de la muestra separada por sexo esta correlación se perdía (**Tabla 6**). Además, también se encontró que la grasa intrapancreática se asociaba significativamente con los niveles de LDL ( $p < 0,05$ ) y los de la apolipoproteína B-100 ( $p < 0,05$ ) en las niñas, pero no en los niños.

**Tabla 5. Asociación entre la grasa intrapancreática y otros factores de riesgo cardiovascular.**

|                               | Grasa intrapancreática (%) |              |
|-------------------------------|----------------------------|--------------|
|                               | r                          | p            |
| Presión arterial media (mmHg) | 0,284                      | <b>0,041</b> |
| Triglicéridos (mg/dl)         | 0,084                      | 0,552        |
| Colesterol HDL (mg/dL)        | -0,199                     | 0,157        |
| Ratio TG/HDL (mg/dL)          | 0,074                      | 0,604        |
| Colesterol LDL (mg/dL)        | 0,233                      | 0,096        |
| Apolipoproteína B-100 (mg/dL) | 0,161                      | 0,255        |

\*: Correlaciones parciales ajustadas con la edad y sexo.

**Tabla 6. Asociación entre la grasa intrapancreática y otros factores de riesgo cardiovascular dividido por sexos.**

|                               | Grasa intrapancreática (%) |       |        |              |
|-------------------------------|----------------------------|-------|--------|--------------|
|                               | Niños                      |       | Niñas  |              |
|                               | r                          | p     | r      | p            |
| Presión arterial media (mmHg) | 0.229                      | 0.224 | 0.343  | 0.118        |
| Triglicéridos (mg/dl)         | 0.036                      | 0.852 | 0.212  | 0.343        |
| Colesterol HDL (mg/dL)        | -0.196                     | 0.300 | -0.193 | 0.390        |
| Ratio TG/HDL (mg/dL)          | 0.042                      | 0.827 | 0.175  | 0.436        |
| Colesterol LDL (mg/dL)        | -0.019                     | 0.920 | 0.516  | <b>0.014</b> |
| Apolipoproteína B-100 (mg/dL) | -0.066                     | 0.731 | 0.470  | <b>0.027</b> |

\*: Correlaciones parciales ajustadas con la edad. 7

## 6. DISCUSIÓN

En este estudio se ha analizado la relación de la grasa intrapancreática con la adiposidad general y con diferentes depósitos grasos, así como con la resistencia a la insulina y diferentes marcadores de riesgo cardiometabólico. Los resultados muestran que la grasa intrapancreática aumenta junto con la adiposidad general y abdominal en esta cohorte pediátrica, mientras que no observamos asociaciones significativas con la grasa visceral o hepática. Además, el contenido intrapancreático de grasa se asoció significativamente con mayor resistencia a la insulina en los niños y con mayor concentración de colesterol-LDL y apoproteína B-100 en las niñas.

### 6.1. ASOCIACIÓN ENTRE LA GRASA INTRAPANCREÁTICA Y LA ADIPOSIDAD

Tal y como se ha mencionado, en este trabajo la grasa intrapancreática se asoció significativamente con la adiposidad general, aunque no con depósitos de grasa específicos como el VAT o la grasa intrahepática. En línea con nuestros hallazgos, otros autores han mostrado correlaciones significativas entre la grasa intrapancreática y el IMC (33–37) en cohortes pediátricas. Sin embargo, también encontramos en la literatura científica estudios en los que no solo no encuentran relación entre la grasa intrapancreática y el IMC (38,39), sino que muestran asociaciones significativas con depósitos de grasa específicos como el VAT o la grasa intrahepática (40). Cabe destacar, que, en este último trabajo, los criterios de inclusión eran presencia de obesidad y esteatosis hepática, mientras que nuestra muestra incluye niños y niñas de distinto estado ponderal (normopeso, sobrepeso y obesidad) y con y sin esteatosis

hepática, lo que podría explicar la divergencia en los resultados. En un estudio realizado en población adulta en China (8), aunque solo examinaron la relación entre depósitos específicos de grasa entre sí, dejando de lado la grasa corporal general, sí que hallaron asociaciones significativas entre la grasa intrapancreática y VAT, SAT y la grasa intrahepática.

## **6.2. ASOCIACIÓN DE LA GRASA INTRAPANCREÁTICA Y LA RESISTENCIA A LA INSULINA**

En el presente trabajo se observa que a medida que aumenta la grasa intrapancreática, se incrementan los niveles de insulina, así como el HOMA en los niños, pero no en las niñas. Además, no encontramos asociaciones significativas con los niveles de glucosa, ni con la HbA1c en ninguno de los dos sexos. Otros trabajos que estudiaron la relación entre la grasa intrapancreática y el HOMA también mostraron asociaciones significativas entre la grasa intrapancreática y la resistencia a la insulina (33,40,41) o mostraron una clara tendencia a ello (34), lo que está en consonancia con nuestros resultados. No podemos comparar los resultados por sexo, ya que estos trabajos no incluyeron análisis independiente para niños y niñas. Como excepción, Maggio y colaboradores (37) no encontraron asociación alguna con el HOMA, aunque estos resultados podría estar influenciados por el síndrome metabólico que padecían los adolescentes que participaron en el estudio. El resto de los parámetros analizados como la HbA1c, han sido escasamente estudiados, y los pocos estudios disponibles muestran resultados contradictorios. Así, Pimentel y colaboradores (42), en consonancia con nuestros hallazgos, no encontraron una asociación significativa entre la grasa intrapancreática y la HbA1c. Ware y colaboradores (41), por el contrario, sí que muestran una relación significativa en adolescentes con obesidad. En general, hay muy pocos estudios que no establezcan una relación significativa entre la grasa intrapancreática y la resistencia a la insulina en diferentes poblaciones.

## **6.3. ASOCIACIÓN ENTRE LA GRASA INTRAPANCREÁTICA Y LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR**

En este trabajo al examinar la asociación entre la grasa intrapancreática y los factores de riesgo cardiovascular, se encontró que ésta se asociaba significativamente con la presión arterial media en la muestra completa, aunque al dividir el grupo por sexos,

esta asociación se perdió en el grupo de las niñas. Además, en las niñas, también observamos que la grasa intrapancreática se correlacionaba significativamente con el colesterol-LDL y la apolipoproteína B-100. En línea con nuestros resultados, dos trabajos previos encontraron un aumento en la presión arterial asociada con la grasa intrapancreática (8,29). En contra de nuestros resultados, otros estudios no han relacionado los niveles de colesterol-LDL, ni de apolipoproteína B-100 con la grasa intrapancreática, aunque dos artículos sí que encontraron que a medida que aumentaba cantidad de grasa intrapancreática, se incrementaban los niveles de TG y descendían los de colesterol-HDL (8,37). Estas diferencias podrían deberse a la población estudiada, ya que en Maggio y colaboradores (37) incluían únicamente a niños y niñas con obesidad.

#### **6.4. LIMITACIONES Y FORTALEZAS**

La mayor fortaleza de este trabajo es la cuantificación de los depósitos ectópico-grasos, grasa intrapancreática, hepática y visceral, mediante resonancia magnética lo que permite alcanzar una gran precisión en las medidas. Además, la inclusión tanto de niños como de niñas y de diferentes estados ponderales también se puede considerar una fortaleza. Por el contrario, la principal limitación del presente trabajo es su pequeño tamaño muestral, lo que limita la generalización de los resultados y aconseja su replicación en cohortes pediátricas de mayor tamaño.

En resumen, en este trabajo hemos observado que a medida que aumenta la adiposidad general y abdominal también lo hace la grasa intrapancreática. Sin embargo, la grasa intrapancreática no parece tener una asociación clara con otros depósitos específicos de grasa como la hepática o visceral. Por otro lado, también hemos observado que el depósito de grasa intrapancreática parece relacionarse con mayor resistencia e incremento del riesgo cardiometabólico con diferencias entre los dos sexos. Sin embargo, el pequeño tamaño muestral no permite extraer conclusiones firmes y aconseja la replicación de los resultados en cohortes de mayor tamaño.

## 7. CONCLUSIONES

En este trabajo fin de grado se ha examinado la asociación entre un depósito ectópico específico, la grasa intrapancreática, con la adiposidad global, abdominal, visceral y hepática, así como con el riesgo cardiometabólico en una cohorte pediátrica. Las conclusiones son las siguientes:

1. La grasa intrapancreática aumenta a medida que se incrementa la adiposidad general, aunque no parece tener relación con depósitos grasos específicos como la grasa visceral y hepática.
2. El incremento de la grasa intrapancreática parece asociarse con un mayor riesgo cardiometabólico de una forma sexo-dependiente. Así, un mayor depósito graso pancreático se relaciona con mayor resistencia a la insulina en los niños y con incremento de factores de riesgo cardiovascular lipídicos en las niñas.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Chartrand DJ, Murphy-Després A, Alméras N, Lemieux I, Larose E, Després JP. Overweight, Obesity, and CVD Risk: a Focus on Visceral/Ectopic Fat. *Curr Atheroscler Rep.* abril de 2022;24(4):185-95.
2. Jebeile H, Kelly AS, O'Malley G, Baur LA. Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* mayo de 2022;10(5):351-65.
3. Knapp EA, Dong Y, Dunlop AL, Aschner JL, Stanford JB, Hartert T, et al. Changes in BMI During the COVID-19 Pandemic. *Pediatrics.* 1 de septiembre de 2022;150(3):e2022056552.
4. Lubrecht J, Arayess L, Reijnders D, Hesselink ML, Velde GT, Janse A, et al. Weight Gain in Children during the COVID-19 Pandemic and the Protective Effect of Lifestyle Intervention in Children with Obesity. *Obes Facts.* 2022;15(4):600-8.
5. Martínez Steele E, Popkin BM, Swinburn B, Monteiro CA. The share of ultra-processed foods and the overall nutritional quality of diets in the US: evidence from a nationally representative cross-sectional study. *Popul Health Metr.* 14 de febrero de 2017;15(1):6.
6. Martini D, Godos J, Bonaccio M, Vitaglione P, Grosso G. Ultra-Processed Foods and Nutritional Dietary Profile: A Meta-Analysis of Nationally Representative Samples. *Nutrients.* 27 de septiembre de 2021;13(10):3390.
7. García-Solano M, Gutiérrez-González E, López-Sobaler AM, Ruiz-Álvarez M, Bermejo López LM, Aparicio A, et al. [Weight status in the 6- to 9-year-old school population in Spain: results of the ALADINO 2019 Study]. *Nutr Hosp.* 13 de octubre de 2021;38(5):943-53.
8. Zhang QH, Xie LH, Zhang HN, Liu JH, Zhao Y, Chen LH, et al. Magnetic Resonance Imaging Assessment of Abdominal Ectopic Fat Deposition in Correlation With Cardiometabolic Risk Factors. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:820023.
9. Kuk JL, Katzmarzyk PT, Nichaman MZ, Church TS, Blair SN, Ross R. Visceral fat is an independent predictor of all-cause mortality in men. *Obesity (Silver Spring).* febrero de 2006;14(2):336-41.
10. McNeely MJ, Shofer JB, Leonetti DL, Fujimoto WY, Boyko EJ. Associations among visceral fat, all-cause mortality, and obesity-related mortality in Japanese Americans. *Diabetes Care.* febrero de 2012;35(2):296-8.
11. Hou X, Chen P, Hu G, Wei L, Jiao L, Wang H, et al. Abdominal Subcutaneous Fat: A Favorable or Nonfunctional Fat Depot for Glucose Metabolism in Chinese Adults? *Obesity (Silver Spring).* junio de 2018;26(6):1078-87.

12. Tang L, Zhang F, Tong N. The association of visceral adipose tissue and subcutaneous adipose tissue with metabolic risk factors in a large population of Chinese adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*. julio de 2016;85(1):46-53.
13. Lee JJ, Pedley A, Hoffmann U, Massaro JM, Levy D, Long MT. Visceral and Intrahepatic Fat Are Associated with Cardiometabolic Risk Factors Above Other Ectopic Fat Depots: The Framingham Heart Study. *Am J Med*. junio de 2018;131(6):684-692.e12.
14. Neeland IJ, Ross R, Després JP, Matsuzawa Y, Yamashita S, Shai I, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. septiembre de 2019;7(9):715-25.
15. Odegaard JJ, Chawla A. Pleiotropic actions of insulin resistance and inflammation in metabolic homeostasis. *Science*. 11 de enero de 2013;339(6116):172-7.
16. Kotronen A, Westerbacka J, Bergholm R, Pietiläinen KH, Yki-Järvinen H. Liver fat in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. septiembre de 2007;92(9):3490-7.
17. Kotronen A, Yki-Järvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. enero de 2008;28(1):27-38.
18. Stahl EP, Dhindsa DS, Lee SK, Sandesara PB, Chalasani NP, Sperling LS. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Heart: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 5 de marzo de 2019;73(8):948-63.
19. Cadenas-Sanchez C, Cabeza R, Idoate F, Osés M, Medrano M, Villanueva A, et al. Effects of a Family-Based Lifestyle Intervention Plus Supervised Exercise Training on Abdominal Fat Depots in Children With Overweight or Obesity: A Secondary Analysis of a Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 1 de noviembre de 2022;5(11):e2243864.
20. Petrov MS, Taylor R. Intra-pancreatic fat deposition: bringing hidden fat to the fore. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. marzo de 2022;19(3):153-68.
21. Wagner R, Eckstein SS, Yamazaki H, Gerst F, Machann J, Jaghutriz BA, et al. Metabolic implications of pancreatic fat accumulation. *Nat Rev Endocrinol*. enero de 2022;18(1):43-54.
22. Ou HY, Wang CY, Yang YC, Chen MF, Chang CJ. The association between nonalcoholic fatty pancreas disease and diabetes. *PLoS One*. 2013;8(5):e62561.
23. Yamazaki H, Tauchi S, Kimachi M, Dohke M, Hanawa N, Kodama Y, et al. Independent association between prediabetes and future pancreatic fat accumulation: a 5-year Japanese cohort study. *J Gastroenterol*. julio de 2018;53(7):873-82.
24. Gaborit B, Abdesselam I, Kober F, Jacquier A, Ronsin O, Emungania O, et al. Ectopic fat storage in the pancreas using 1H-MRS: importance of diabetic



status and modulation with bariatric surgery-induced weight loss. *Int J Obes (Lond)*. marzo de 2015;39(3):480-7.

25. Lu T, Wang Y, Dou T, Xue B, Tan Y, Yang J. Pancreatic fat content is associated with  $\beta$ -cell function and insulin resistance in Chinese type 2 diabetes subjects. *Endocr J*. 28 de marzo de 2019;66(3):265-70.
26. Chin SO, Hwang YC, Cho IJ, Jeong IK, Ahn KJ, Chung HY. Pancreatic fat accumulation is associated with decreased  $\beta$ -cell function and deterioration in glucose tolerance in Korean adults. *Diabetes Metab Res Rev*. octubre de 2021;37(7):e3425.
27. Zhou J, Li ML, Zhang DD, Lin HY, Dai XH, Sun XL, et al. The correlation between pancreatic steatosis and metabolic syndrome in a Chinese population. *Pancreatology*. 2016;16(4):578-83.
28. Bi Y, Wang JL, Li ML, Zhou J, Sun XL. The association between pancreas steatosis and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. julio de 2019;35(5):e3142.
29. Lee EH, Kim JY, Yang HR. Association between ectopic pancreatic and hepatic fat and metabolic risk factors in children with non-alcoholic fatty liver disease. *Pediatr Obes*. octubre de 2021;16(10):e12793.
30. Cole TJ, Lobstein T. Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatr Obes*. agosto de 2012;7(4):284-94.
31. Chen Y, Long L, Jiang Z, Zhang L, Zhong D, Huang X. Quantification of pancreatic proton density fat fraction in diabetic pigs using MR imaging and IDEAL-IQ sequence. *BMC Med Imaging*. 14 de mayo de 2019;19(1):38.
32. Covarrubias Y, Fowler KJ, Mamidipalli A, Hamilton G, Wolfson T, Leinhard OD, et al. Pilot study on longitudinal change in pancreatic proton density fat fraction during a weight-loss surgery program in adults with obesity. *J Magn Reson Imaging*. octubre de 2019;50(4):1092-102.
33. Staaf J, Labmayr V, Paulmichl K, Manell H, Cen J, Ciba I, et al. Pancreatic Fat Is Associated With Metabolic Syndrome and Visceral Fat but Not Beta-Cell Function or Body Mass Index in Pediatric Obesity. *Pancreas*. marzo de 2017;46(3):358-65.
34. Chiyanika C, Chan DFY, Hui SCN, So H, Deng M, Yeung DKW, et al. The relationship between pancreas steatosis and the risk of metabolic syndrome and insulin resistance in Chinese adolescents with concurrent obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Pediatr Obes*. septiembre de 2020;15(9):e12653.
35. Lee MS, Lee JS, Kim BS, Kim DR, Kang KS. Quantitative Analysis of Pancreatic Fat in Children with Obesity Using Magnetic Resonance Imaging and Ultrasonography. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. noviembre de 2021;24(6):555-63.

36. Lê KA, Ventura EE, Fisher JQ, Davis JN, Weigensberg MJ, Punyanitya M, et al. Ethnic differences in pancreatic fat accumulation and its relationship with other fat depots and inflammatory markers. *Diabetes Care*. febrero de 2011;34(2):485-90.
37. Maggio ABR, Mueller P, Wacker J, Viallon M, Belli DC, Beghetti M, et al. Increased pancreatic fat fraction is present in obese adolescents with metabolic syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. junio de 2012;54(6):720-6.
38. Cohen M, Syme C, Deforest M, Wells G, Detzler G, Cheng HL, et al. Ectopic fat in youth: the contribution of hepatic and pancreatic fat to metabolic disturbances. *Obesity (Silver Spring)*. mayo de 2014;22(5):1280-6.
39. Lee EH, Kim JY, Yang HR. Ectopic pancreatic fat as a risk factor for hypertension in children and adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. agosto de 2021;23(8):1506-15.
40. Pacifico L, Di Martino M, Anania C, Andreoli GM, Bezzi M, Catalano C, et al. Pancreatic fat and  $\beta$ -cell function in overweight/obese children with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 21 de abril de 2015;21(15):4688-95.
41. Ware MA, Kaar JL, Diniz Behn C, Bartlette K, Carreau AM, Lopez-Paniagua D, et al. Pancreatic fat relates to fasting insulin and postprandial lipids but not polycystic ovary syndrome in adolescents with obesity. *Obesity (Silver Spring)*. enero de 2022;30(1):191-200.
42. Pimentel JL, Vander Wyst KB, Soltero EG, Peña A, Hu HH, Bailey SS, et al. Organ fat in Latino youth at risk for type 2 diabetes. *Pediatr Diabetes*. mayo de 2022;23(3):286-90.