

**UNIVERSIDAD DE GRANADA**



**Obesidad, marcadores inflamatorios y  
síndrome metabólico en niños de la  
zona de Úbeda (Jaén)**



**Departamento de Bioquímica, Biología  
Molecular e Inmunología 3. Universidad de  
Granada.**

**TESIS DOCTORAL  
María del Mar Egea Gil  
Granada, 2008**







**Departamento de Bioquímica, Biología  
Molecular e Inmunología 3. Facultad de  
Medicina.  
Universidad de Granada.**

**Obesidad, marcadores inflamatorios y  
síndrome metabólico en niños de la  
zona de Úbeda (Jaén)**

**TESIS DOCTORAL  
María del Mar Egea Gil  
Granada, 2008**





**JOSÉ ANTONIO GÓMEZ CAPILLA, CATEDRÁTICO DE  
BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR DE LA UNIVERSIDAD DE  
GRANADA.**

Certifica:

Que doña María del Mar Egea Gil, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación titulado “Obesidad, marcadores inflamatorios y síndrome metabólico en niños de la zona de Úbeda (Jaén)”. Dicho trabajo ha sido revisado por mí, estando conforme con su presentación, para ser juzgado por el Tribunal que en su día se designe, y poder optar al grado de doctor.

Granada, 2008

Fdo. Prof. Gómez Capilla





**MARÍA TERESA MIRANDA LEÓN, PROFESOR TITULAR DE ESTADÍSTICA  
E INVESTIGACIÓN OPERATIVA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA.**

Certifica:

Que doña María del Mar Egea Gil, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación titulado “Obesidad, marcadores inflamatorios y síndrome metabólico en niños de la zona de Úbeda (Jaén)”. Dicho trabajo ha sido revisado por mí, estando conforme con su presentación, para ser juzgado por el Tribunal que en su día se designe, y poder optar al grado de doctor.

Granada, 2008

Fdo. Prof. Miranda León







**ROSARIO RUIZ REQUENA, FACULTATIVO ESPECIALISTA DE ÁREA DE INMUNOLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO “SAN CECILIO”. GRANADA**

Certifica:

Que doña María del Mar Egea Gil, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación titulado “Obesidad, marcadores inflamatorios y síndrome metabólico en niños de la zona de Úbeda (Jaén)”. Dicho trabajo ha sido revisado por mí, estando conforme con su presentación, para ser juzgado por el Tribunal que en su día se designe, y poder optar al grado de doctor.

Granada, 2008

Fdo. Dra. Ruiz Requena



***La verdadera sabiduría está en  
reconocer la propia ignorancia.***

**Sócrates**

***A mi familia***



## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero expresar, en primer lugar, mi agradecimiento a mis directores de tesis. A don José Antonio Gómez Capilla, por su paciencia, paternalismo, dedicación y conocimientos, sin cuya ayuda este trabajo nunca hubiera sido posible. A María Teresa por su ternura, capacidad de sacrificio y de trabajo, por no rendirse ante las dificultades, por ayudarme en todo momento y por sus conocimientos en estadística, pues sin ella el trabajo tampoco hubiera llegado a su fin. A Rosario Ruiz Requena porque altruistamente se ofreció para realizar, de forma manual, unos procedimientos analíticos complejos sin cuyos resultados el trabajo nunca hubiera estado completo.

A mi buen amigo Tomás de Haro porque sin su apoyo jamás hubiera logrado realizar este trabajo.

A mi compañera Ana Lara porque siempre me ha animado a continuar.

A mi familia por su comprensión.

A todos los que han confiado en mí.



## **GLOSARIO**





<b>AACE</b>	American Association of Clinical Endocrinologist
<b>AGL</b>	Ácidos grasos libres
<b>AGPI</b>	Ácidos grasos poliinsaturados
<b>ASP</b>	Acylation-stimulating protein
<b>AN</b>	Adiponutrina
<b>ANG II</b>	Angiotensina 2
<b>ATP</b>	Panel de expertos del Programa Nacional de Educación del Colesterol sobre detección, evaluación y tratamiento de la hipercolesterolemia en los adultos
<b>αMSH</b>	Alfa MSH
<b>CART</b>	Tránsito relacionado con las anfetaminas y cocaína
<b>CDS</b>	Síndrome dismetabólico cardiovascular
<b>CRF</b>	Factor hipotalámico liberador de ACTH
<b>COPS</b>	Productos de oxidación del colesterol
<b>CT</b>	Colesterol total
<b>C-HDL(c-HDL)</b>	Colesterol HDL
<b>C-LDL(c-LDL)</b>	Colesterol LDL
<b>DEXA</b>	Densitometría
<b>DM2</b>	Diabetes mellitus tipo 2
<b>ECOG</b>	Grupo Europeo de Obesidad Infantil
<b>ECV</b>	Enfermedad cardiovascular
<b>EGIR</b>	European Group for the Study of Insulin Resistance
<b>ELISA</b>	Enzimoimmunoanálisis
<b>EROX</b>	Especies reactivas de oxígeno
<b>FAO</b>	Organización de las Naciones Unidas para la agricultura y la alimentación.
<b>FID</b>	Federación internacional de diabetes
<b>G</b>	Guanina
<b>GIP</b>	Polipéptido inhibidor gástrico
<b>HDL</b>	Colesterol de elevada densidad
<b>HOMA</b>	Homeostatic Model Assessment
<b>HTA</b>	Hipertensión arterial
<b>HVI</b>	Hipertrofia ventricular izquierda
<b>ICAM-1</b>	Inmunoglobulinas expresadas en el endotelio activado
<b>IDL</b>	Lipoproteína de densidad intermedia
<b>IGF-1</b>	Factor de crecimiento insulínico tipo 1
<b>IL-2</b>	Interleukina 2
<b>IL-6</b>	Interleukina 6
<b>IL-8</b>	Interleukina 8
<b>IMC</b>	Índice de masa corporal
<b>IOTF</b>	Internacional Obesity Task Force
<b>IR</b>	Insulino-resistencia
<b>IRAS</b>	Insulin Resistance Atherosclerosis Study
<b>IS</b>	Insulino-sensibilidad
<b>LCR</b>	Líquido céfalo-raquídeo
<b>LDL</b>	Lipoproteínas de baja densidad
<b>LOPS</b>	Productos de Oxidación de los Lípidos
<b>LPL</b>	Lipoproteínlipasa
<b>MCT</b>	Triglicéridos de cadena media
<b>MCP-1</b>	Proteína 1 quimioatrayente de monocitos
<b>MET</b>	Equivalentes metabólicos
<b>NADPH</b>	Nicotinamida-Adenina Dinucleotido fosfato
<b>NAHNES</b>	Nutrition Examination Survey

**NCP-ATP III**

Adult Panel Treatment Panel III del National Cholesterol Education Program

<b>NFKB</b>	Factor nuclear de transcripción Kappa
<b>NHBPEP</b>	Nacional High Blood Pressure Education Program
<b><math>\hat{O}</math></b>	Odds-ratio (razón de ventaja muestral)
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>ON</b>	Óxido nítrico
<b>ONS</b>	Óxido- nitrito-sintetasa
<b>ONU</b>	Organización de las Naciones Unidas
<b>PAI-1</b>	Inhibidor 1 del activador del plasminógeno
<b>PB</b>	Perímetro braquial
<b>PC</b>	Perímetro de la cintura
<b>PCR</b>	Proteína C reactiva
<b>POMC</b>	Proopiomelanocortina
<b>QUICKI</b>	Quantitative Insulin Sensitivity Check Index
<b>RI</b>	Resistencia insulínica (IR)
<b>RMN</b>	Resonancia magnética nuclear
<b>RNA<sub>m</sub></b>	Ácido Ribonucleico mensajero
<b>r<sub>p</sub></b>	Coefficiente de correlación de Pearson
<b>r<sub>s</sub></b>	Coefficiente de correlación de Spearman
<b>SM</b>	Síndrome metabólico
<b>SNC</b>	Sistema Nervioso Central
<b>SNS</b>	Sistema Nervioso Simpático
<b>SRAA</b>	Sistema renina-angiotensina II- aldosterona
<b>T</b>	Timina
<b>TAC</b>	Tomografía axial computarizada
<b>TAD</b>	Tensión arterial diastólica
<b>TAS</b>	Tensión arterial sistólica
<b>Tc</b>	Pliegue tricípital
<b>TCP</b>	Túbulo contorneado proximal
<b>TG</b>	Triglicéridos
<b>TNF <math>\alpha</math></b>	Interferón alfa
<b>TNF <math>\beta</math></b>	Interferón beta
<b>Se</b>	Pliegue subescapular
<b>VLDL</b>	Very low density lipoprotein
<b>zIMC</b>	Desviación sobre la media del IMC

## **INDICE**



<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	1
<b>I.1.- Nutrición en la infancia</b>	3
I.1.1.- Etapas preescolar y escolar	3
I.1.2.- Recomendaciones nutritivas y estilo de vida en niños pequeños	4
I.1.3.- Nutrición en la adolescencia	6
I.1.4.- Recomendaciones para la alimentación del adolescente	8
I.1.5.- Alimentos, hábitos adquiridos y publicidad	9
I.1.6.- Papel nutricional de los refrescos y bebidas azucaradas en la infancia y adolescencia	10
I.1.7.- Regulación del peso y de la composición corporal	11
<b>I.2.- Valoración del estado nutricional</b>	14
I.2.1.- Antropometría	14
I.2.1.1.-Peso, talla e índice de masa corporal	14
I.2.1.2.-El perímetro craneal	15
I.2.1.3.-Pliegues cutáneos y circunferencia del punto medio del brazo.	15
I.2.1.4.-Perímetros de la cintura y de la cadera	16
I.2.2.- Otros métodos	16
I.2.2.1.-Técnicas isotópicas	16
I.2.2.2.-Infrarrojo cercano	16
I.2.2.3.-Parámetros bioquímicos y hormonales	17
I.2.2.4.-Impedancia bioeléctrica	17
I.2.2.5.-Conductividad eléctrica corporal total	17
I.2.2.6.-Densidad corporal total	17
I.2.2.7.-Técnicas de imagen	17
I.2.2.8.-DEXA	17
<b>I.3.- Obesidad infantil</b>	18
I.3.1.- Definición, epidemiología y repercusiones	18
I.3.1.1.- Definición de obesidad	18
I.3.1.2.- Obesidad infantil en Europa. Análisis de la situación en España	19
I.3.1.3.- Evaluación de la obesidad en la infancia y en la adolescencia	20
I.3.1.4.- Importancia de esta epidemia	22

I.3.2.- Etiopatogenia y fisiopatología	23
I.3.2.1.- Factores de riesgo para el desarrollo de obesidad infantil	23
I.3.2.1.1.-Dieta	23
I.3.2.1.2.-Carga familiar	24
I.3.2.1.3.-Sedentarismo	25
I.3.2.1.4.- Rebote adiposo	26
I.3.2.2- Obesidad e inflamación	27
I.3.2.2.1- TNF alfa	28
I.3.2.2.1- TNF beta	29
I.3.2.2.3- Interleuquina 6	29
I.3.2.2.4.- PCR ultrasensible	30
I.3.2.2.5.- Inhibidor 1 del activador del Plasminógeno (PAI-1)	30
I.3.2.3.- Tejido adiposo como órgano endocrino	31
I.3.2.3.1.- Leptina	31
I.3.2.3.2.- Adiponectina y Resistina	32
I.3.2.3.3.- Adipsina	33
I.3.2.3.5.- Sistema Renina- Angiotensina	33
<b>I.4.- Síndrome metabólico</b>	<b>34</b>
I.4.1.- Historia	34
I.4.2.- Definición e importancia	37
I.4.3.- Patogenia	40
I.4.3.1.- Resistencia insulínica y obesidad	41
I.4.3.2.- Obesidad y enfermedad cardiovascular	42
I.4.3.3.- Obesidad, IR y dislipemia aterogénica	44
I.4.3.4.- La hipertensión arterial en el SM	45
I.4.3.5.- Aterosclerosis en el síndrome metabólico	46
I.4.3.6.-Ácido úrico en el síndrome metabólico	48

I.4.3.6.1.- Ácido úrico, insulinoresistencia y obesidad	48
I.4.3.6.2.-Ácido úrico e hipertensión arterial	48
I.4.3.6.3.- Ácido úrico, hiperglucemia y disfunción endotelial	49
I.4.4.- Síndrome metabólico en niños y adolescentes	51
I.4.4.1.-Grasa visceral e insulinoresistencia en niños	54
I.4.4.2.-Obesidad infanto-juvenil y dislipidemias	55
I.4.4.3.-Niños obesos y disfunción endotelial	56
I.4.4.4.- Niños obesos e hipertensión	57
<b>II. PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS</b>	<b>59</b>
<b>III. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>63</b>
<b>III.1.- Definiciones</b>	<b>65</b>
<b>III.2.- Antropometría y cifras tensionales</b>	<b>66</b>
<b>III.3.- Laboratorio</b>	<b>67</b>
<b>III.4.- Método estadístico</b>	<b>70</b>
<b>IV. RESULTADOS</b>	<b>73</b>
<b>IV.1.- Descripción general</b>	<b>75</b>
<b>IV.2.- Comparaciones de los parámetros estudiados según el grado de obesidad</b>	<b>79</b>
IV.2.1. Parámetros antropométricos	79
IV.2.2. Cifras tensionales y lípidoograma	82
IV.2.3.Parámetros de insulinoresistencia (HOMA), insulinosensibilidad (QUICKI), sus factores (insulina y glucosa), ácido úrico y factores proinflamatorios	85
<b>IV.3.-Correlaciones</b>	<b>89</b>
<b>IV.4. -Análisis independiente de los distintos factores de riesgo cardiovascular y obesidad infantil</b>	<b>94</b>
<b>IV.5.-Distribución de los factores de riesgo según grado de obesidad</b>	<b>101</b>
<b>IV.6.-Frecuencia de presentación de síndrome metabólico</b>	<b>105</b>
<b>IV.7.-Ácido úrico, factores proinflamatorios y microalbuminuria</b>	<b>112</b>
<b>V. DISCUSIÓN</b>	<b>113</b>
<b>V.1.- Obesidad y factores de riesgo cardiovascular</b>	<b>115</b>



<b>V.2.-Obesidad y síndrome metabólico</b>	116
<b>V.3.- Síndrome metabólico y perímetro de la cintura</b>	118
<b>V.4.- Obesidad, perímetro de la cintura e hipertensión arterial</b>	119
<b>V.5.- Obesidad y fracciones lipídicas</b>	121
<b>V.6.- Obesidad y alteraciones en la insulinosensibilidad</b>	123
<b>V.7.- Obesidad infantil e hiperuricemia</b>	124
<b>V.8.- Parámetros proinflamatorios</b>	125
<b>VI. CONCLUSIONES</b>	127
<b>VII. BIBLIOGRAFÍA</b>	131

## **I.- INTRODUCCIÓN**



---

## **I.1.-NUTRICIÓN EN LA INFANCIA**

Los hábitos adquiridos durante la infancia marcarán nuestras pautas de conducta en etapas posteriores. La alimentación en las diferentes edades pediátricas tiene particularidades debido a las distintas necesidades en cada una de las etapas del crecimiento. Así, la introducción paulatina de los distintos grupos de alimentos, desde la alimentación exclusivamente láctea en los primeros meses de vida, hasta la dieta cada vez más diversificada de escolares y adolescentes, se deben inculcar pautas de alimentación saludable.

Se conoce que el uso y la combinación adecuada de los nutrientes, junto con la práctica regular de ejercicio físico, es un seguro contra enfermedades no transmisibles como obesidad, resistencia insulínica, hipertensión arterial y dislipemias, componentes todas ellas del denominado Síndrome Metabólico (SM).

En los niños, los patrones alimentarios quedan establecidos a partir de los dos primeros años de vida, tendiendo a persistir, sin muchos cambios, a lo largo de la vida, siendo muy importante, respecto al estilo de dieta del niño, la influencia del nivel de educación de la familia y, sobre todo, el materno, convirtiéndose este en importante regulador del tipo y calidad de la dieta de sus hijos <sup>(1)</sup>

### **I.1.1.-Etapas preescolar y escolar**

La edad preescolar es la edad en la que se empiezan a adquirir algunos hábitos en relación a factores sociales, familiares y ambientales. En esta etapa se debe establecer un buen ambiente ante la comida, tratando de que adquiera actitudes positivas respecto a una alimentación saludable y ante el hecho propio de alimentarse <sup>(2,3)</sup>

Independientemente de facilitar durante las comidas una amplia variedad de alimentos de los principales grupos según pirámide normalizada, debemos dar libertad al niño para que muestre sus preferencias <sup>(4,5)</sup> manteniendo un ritmo dentro de unas normas lógicas y evitando alimentaciones anárquicas. Si es posible, el niño deberá comer en familia o con sus pares, dentro de un ambiente relajado. En esta edad nos podemos plantear el uso de tentempiés, aunque esto será más importante en la edad escolar.

En la etapa escolar sí que es un problema evidente el uso de “snack” y el picoteo.

Dentro de la dieta debemos evitar restringir taxativamente la ingesta de alimentos de gran palatabilidad, pues ello es contraproducente, pudiendo estimular al niño a su mayor consumo como medida de rebeldía y por su natural curiosidad. Por tanto la oferta de alimentos debe ser variada, reiterando los distintos grupos de alimentos y presentándolos de una forma atractiva, para educar el paladar del pequeño.

En diferentes estudios sobre la calidad de la alimentación de los escolares se ha observado un descenso en el consumo de leche, vegetales, huevos y pan con un discreto aumento en el de frutas, pollo, queso y bebidas azucaradas. Además un 70% aproximadamente de los niños exceden las recomendaciones para el aporte de grasa saturada y de hidratos de carbono refinados.

### **I.1.2.- Recomendaciones nutritivas y estilo de vida en niños pequeños.**

Una alimentación correcta debe aportar la energía indispensable y los nutrientes precisos como elementos plásticos.

Las necesidades energéticas deben cubrir el metabolismo basal, el gasto por crecimiento y actividad física, el ligado a termogénesis y el correspondiente al propio acto alimenticio.

La Sociedad Americana de Dietética publicó en 2004 <sup>(6)</sup> su documento de posición ante las recomendaciones dietéticas para niños de entre 2 y 11 años. En él se atiende al objetivo de lograr un adecuado desarrollo físico y cognitivo, un peso adecuado y una actitud positiva ante los alimentos, para disminuir el riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles a través de hábitos de alimentación adecuados y de práctica regular de ejercicio físico.

La guía usada actualmente está de acuerdo con las directrices dadas por la OMS en 1985 y ratificadas en la décima edición de la RDA en 1989, donde se estiman unas necesidades energéticas de 70 kcal/Kg peso /día, recomendaciones también acordes con el estudio NAHNES II. <sup>(7)(8)</sup> y las encuestas del National Food Consumption Survey de 1984<sup>(9)</sup> Torun y cols opinan, <sup>(10)</sup> tras una revisión de 33 estudios realizados en niños, que las recomendaciones de la FAO/OMS/ONU <sup>(11)</sup>, son demasiado altas para niños menores de 7 años.

Serra-Majens y cols <sup>(12)</sup> en un estudio de 3166 individuos entre los 6 y los 24 años señalaron un promedio aumentado en el consumo de minerales, vitaminas e inadecuados aportes de calcio, magnesio, vitaminas B6 y C.

Como se comprueba existe discordancia entre diferentes estudios y autores respecto a la influencia de la composición de la dieta y el tamaño corporal de adolescentes y niños. Las necesidades de cada uno de los grupos principales de nutrientes y de oligoelementos tienen valores teóricos ya establecidos, aunque los estudios han sido más bien escasos en escolares y adolescentes.

En la actualidad existe una tendencia a seguir unas reglas denominadas de “alimentación cardiosaludable”, con disminución de la cantidad total diaria de grasa saturada y aumento de los hidratos de carbono complejos, pero la dieta por sí sola no es suficiente. Un pilar fundamental de un estilo de vida sano sigue siendo la práctica regular de ejercicio físico junto con la educación nutricional de los cuidadores y los hábitos que adquieren los niños a través de éstos. Laskarzewski y cols han encontrado una correlación positiva entre padres e hijos en lo referente a la calidad de la ingesta <sup>(13)</sup>, correlación que iría disminuyendo con la edad <sup>(14)</sup> por lo que es importante asegurar que la dieta sea tan variada como sea posible desde edades tempranas. Así, se ha demostrado que los niños que hacen las principales comidas en compañía de sus padres, toman más alimentos de los grupos básicos.

Una adaptación de la pirámide americana <sup>(15)</sup> de la alimentación, enfocada a niños, tiene su tercer piso dividido entre lácteos, queso y en la otra la carne; en el vértice, hidratos de carbono refinados y grasas saturadas, o sea alimentos que deberán restringirse. Junto a ello estimula a la realización de ejercicio físico, como complemento fundamental.

En el desayuno se debe aportar al menos un 20% de la energía diaria y, sin embargo, casi en un 40% de los escolares es inadecuado, es decir es muy pequeño o “se lo saltan”. Generalmente los niños tienden a no desayunar correctamente, sustituyendo una alimentación razonable por el uso de tentempiés de producción industrial ricos en azúcares refinados y en grasas saturada, algunas de ellas ricas en ácidos grasos “trans”<sup>(16,17)</sup>, elementos que aumentan significativamente el colesterol plasmático; sería conveniente que el desayuno proporcionado a los pequeños estuviese adaptado a sus

necesidades nutritivas y, si es posible, variado, con productos naturales y con un papel importante de los lácteos. Normalmente, a mayor nivel sociocultural familiar, la proporción de niños que desayunan correctamente en casa es mayor. Una importante ayuda en la actualidad nos la ofrecen determinados centros escolares que, en colaboración con distintos centros de salud, estimulan el consumo de un desayuno variado con alimentos “cardiosaludables”.

En resumen, una dieta es saludable cuando permite unos niveles óptimos de crecimiento, desarrollo y salud.

### **I.1.3.-Nutrición en la adolescencia**

Como adolescencia se entiende el período de tránsito de la infancia a la etapa adulta. Además de los cambios psíquicos y sexuales, existe un importante brote de crecimiento para el que es preciso un aporte nutritivo adecuado. Estos brotes de crecimiento rápido duran una media de 56 días y se intercalan con períodos de crecimiento o de detención de éste.<sup>(18)</sup>

En ausencia de alteraciones hormonales o de dismorfologías, el factor limitante principal de este crecimiento va a ser la nutrición, originando individuos con talla inferior a la esperada en caso de disminución de aporte así como individuos con un exceso de masa grasa y magra si éste es excesivo.

El adolescente necesita energía para apoyar su crecimiento y su desarrollo así como para sus funciones metabólicas, para su nivel de actividad muscular y para la reparación del deterioro del organismo. El metabolismo basal se correlaciona muy bien con la masa magra<sup>(19)</sup> y, aunque apenas existen recomendaciones unificadas de ingesta energética en adolescentes, se han establecido ecuaciones para su cálculo, donde el peso es el factor principal, pues la actividad física no influye en exceso salvo que sea extraordinaria.

El mayor aumento de peso en los varones va paralelo al brote de crecimiento muscular y de la talla, siendo ambos simultáneos en el varón, mientras que en las niñas primero ocurre el brote máximo de talla, luego el correspondiente al peso y, finalmente, el mayor aumento de la velocidad de crecimiento en relación a la masa muscular. A los 18 años los varones tienen un IMC superior, a pesar de un menor contenido en grasa que las mujeres, dado su mayor contenido en masa magra. Así ambos sexos difieren

sustancialmente en la grasa del organismo y con un IMC similar, el contenido en grasa es mayor en el sexo femenino. La concentración de leptina sérica aumenta durante el desarrollo puberal en las mujeres siendo constante en los varones, lo que se refleja en la distinta composición corporal de ambos. <sup>(20)</sup>

El estilo de vida se define como las actitudes, respuesta y posición del ser humano ante la vida cotidiana, consecuencia de distintos estímulos entre los que se encuentra la familia, amigos, publicidad y su propia experiencia. En este período suelen aparecer nuevos hábitos de consumo explicables por motivos psicológicos, sociales y económicos, incluyendo la influencia de los amigos, el rechazo al control familiar, la búsqueda de autonomía e identidad, el aumento del poder de compra, la preparación, a veces incluso rutinaria, de su propia comida, la urbanización y el hábito de comer fuera de casa <sup>(21)</sup> y a motivos de consumo propiamente dichos

Durante el año 2003, en EEUU, se ha constatado un aumento significativo del consumo de refrigerios <sup>(17)</sup> con un aumento paralelo de la proporción de energía consumida fuera de casa, a base de comidas rápidas. Estas comidas habitualmente tienen un alto aporte energético con un exceso de proteínas y una mayor cantidad de grasas saturadas junto a un escaso contenido en fibra y micronutrientes. Además el calentamiento continuo de las grasas originan COPS y LOPS (productos de la oxidación del colesterol), aún mas perjudiciales para la salud que el colesterol nativo por sus efectos adversos a nivel de los vasos sanguíneos. <sup>(16)</sup>

En cuanto al “picoteo” entre comidas, constituye un elemento fundamental en la dieta del adolescente; muchos no toman desayuno, se saltan algunas comidas y las reemplazan por tentempiés, consumiendo comidas preparadas y refrescos <sup>(21)</sup> Normalmente este consumo no está bien considerado nutricionalmente por su inclusión dentro de la comida basura. No obstante, no es correcto hablar de “alimento basura” sino de “dieta basura”, puesto que es el conjunto de todos los nutrientes y no sus características aisladas las que dotan de mayor o menor calidad a la dieta, siendo el reiterado consumo de alimentos no equilibrados los que condicionan ésta última. <sup>(16)</sup>

Las tendencias actuales muestran un aumento en el hábito de consumo de snack entre adolescentes y, tratar de cambiar esta costumbre es mucho más difícil que estimular a la



---

industria de alimentación a producir snack con un aporte nutritivo mas adecuado a las necesidades de sus consumidores.

#### **I.1.4.-Recomendaciones para la alimentación del adolescente**

El apetito tiene influencia en la regulación del balance energético <sup>(22)</sup> y la composición en macronutrientes de la dieta es un factor muy influyente en la regulación de aquél <sup>(23)</sup>. Entre estos macronutrientes se hallan las proteínas como limitador del apetito y por tanto como factor limitante del desarrollo de obesidad; actúan tan a corto plazo que son más saciadoras que los hidratos de carbono consiguiendo alargar el espacio entre comidas <sup>(24, 25,26)</sup>.

En esta etapa, también el desayuno debería ocupar un lugar preponderante. En España la estadística de Tojo <sup>(27)</sup> informa de una ausencia de esta comida en un 25% de adolescentes, motivada por razones tan variadas como la escasez de tiempo, la falta de apetito y la falta de costumbre. No tomar desayuno, especialmente en el caso de las niñas, obedece en su mayoría a la obsesión por perder peso, con la consecutiva disminución en la ingesta de micronutrientes <sup>(21)</sup>

En 1992 el Departamento Americano de Agricultura <sup>(28)</sup> publicó los aspectos cuantitativos y cualitativos de las recomendaciones alimentarias reflejadas en una pirámide, donde la base incluye alimentos energéticos de uso recomendable y seguros cuyo consumo debe ser abundante; en el vértice encontramos alimentos de uso limitado y restringido. El conjunto de esta pirámide se basa en principios de variedad (amplia selección de alimentos de los distintos grupos sin preferencias), moderación (grupos que incluyen grasas y azúcares de consumo limitado así como carnes, lácteos y vegetales de alto contenido proteico) y proporcionalidad (referida al equilibrio entre distintos grupos). El grupo vegetal debe ser preferente, recomendándose un aporte de 5 porciones diarias de frutas y vegetales de unos 80 gramos cada una. La pirámide constituye un excelente referente didáctico para consumidores y educadores.

Esta pirámide se adaptará a las costumbres de la zona y, en nuestro caso, a la “dieta mediterránea”, con un aporte energético deseable procedente de las grasas menor al 30%, una ingesta de ácidos grasos saturados del 7%, con preferencia por el ácido oleico y un empleo abundante de cereales, tubérculos, mayor consumo de pescado, menor de

carne y sustitución de la leche por productos fermentados de ésta (queso y yogur preferentemente). Esta distribución de alimentos se ha modificado por la llamada “segunda revolución en la agricultura” con una mayor oferta de alimentos ya procesados y de comidas rápidas. Así ahora se consumen menos hidratos de carbono complejos, con un menor índice glucémico, y más alimentos ricos en proteínas y grasas, así como hidratos de carbono refinados, con el subsecuente aumento del aporte calórico.

Al consumir alimentos con elevado índice glucémico (hidratos de carbono refinados) se absorbe rápidamente la glucosa, descendiendo los niveles de glucagón y de glucemia, con una mayor tendencia a la obesidad.

En adolescentes sanos un desayuno con alimentos de bajo índice glucémico, como las proteínas, pan integral, cereales..., aumenta la tolerancia a la glucosa en posteriores comidas.

Así, como recomendaciones básicas en la dieta del adolescente, se considera conveniente aumentar el consumo de hidratos de carbono complejos, disminuir los refinados y las grasas saturadas, incrementar el consumo de fibra, moderar la ingesta de sal, de proteínas y cuidar los aportes de calcio.

### **I.1.5.-Alimentos, hábitos adquiridos y publicidad**

Uno de los factores con mayor impacto en el estilo de vida y en los hábitos alimentarios de los niños es la publicidad.

En el cómputo anual, un niño pasa mas tiempo viendo la televisión que jugando o estudiando; así los niños se transforman en objetivo principal de la televisión y de su publicidad, donde existe gran número de anuncios que estimulan a los niños a consumir importantes cantidades de alimentos de alto contenido energético, con gran cantidad de grasas saturadas, azúcares, sal y colesterol <sup>(30-34)</sup> y con un mínimo aporte de micronutrientes <sup>(1)</sup>.

Es importante no relacionar alimentación y visionado de televisión, pues además de la gran cantidad de alimentos “basura” ofertados en propaganda muy llamativa para el pequeño, existe el inconveniente de la disminución de la actividad física secundaria a la “adicción” a las pantallas. Kotz y Store <sup>(35)</sup>, señalan que de 564 anuncios de televisión correspondientes a alimentos, un 43,6% hacían referencia a grasas saturadas y dulces, y

todos, o la gran mayoría de ellos, dentro de la publicidad incluida en programas infantiles.

En los últimos años las políticas de salud están regulando la emisión de este tipo de publicidad y, afortunadamente, han disminuido la frecuencia de ésta <sup>(36)</sup>.

En contraste con esto encontramos la presión por adelgazar desde ambientes sociales y familiares, sobre todo en las niñas en edad escolar y en la adolescencia, con lo que aumentan aún más los desequilibrios nutricionales y las delgadeces patológicas <sup>(1)</sup>

### **I.1.6.-Papel nutricional de los refrescos en la infancia y la adolescencia**

En España se ha asistido en las últimas décadas a un importante aumento del consumo de bebidas blandas, entendidas éstas como zumos y bebidas refrescantes, desplazando a otros alimentos y bebidas de alta calidad nutricional como la leche. <sup>(37)</sup>

Múltiples evidencias relacionan este hecho con riesgo de retraso de crecimiento no orgánico, diarrea por alteración en la absorción de hidratos de carbono, alergias, interacciones farmacológicas, obesidad, perfil lipídico aterotrombótico, alteración en el metabolismo de la glucosa y aumentos de caries. <sup>(37)</sup>

Como ya se ha expuesto, el riesgo de obesidad va ligado al riesgo de alteraciones en el metabolismo de la glucosa, pues se ha demostrado que el consumo de bebidas blandas ricas en hidratos de carbono, induce un incremento de las concentraciones de insulina y glucosa postprandiales, pudiendo establecerse un círculo vicioso entre bebidas ricas en energía, incremento del IMC y respuesta insulínica <sup>(38)</sup>. En un estudio en adolescentes seguidos durante 19 meses, el consumo creciente de refrescos y zumos, condiciona un incremento del riesgo de convertirse en obeso de un 60%. Asimismo, en el mismo estudio, se comprobó un incremento en el IMC de 0,18 kg/m<sup>2</sup> por cada ración consumida <sup>(39)</sup> Dentro de la misma problemática, en estudios en adultos, se ha demostrado relación entre el consumo de estas bebidas y el aumento de triglicéridos y C-LDL, con disminución proporcional de C-HDL, creando un perfil lipídico aterogénico <sup>(40,41)</sup>.

Otros efectos están relacionados con la osteopenia, la caries dental y la diarrea, ésta última, en su mayor parte, secundaria a una absorción inadecuada de fructosa y de

sorbitol<sup>(42,43)</sup>. La osteopenia sería secundaria a una disminución del consumo de lácteos con aumento paralelo del consumo de bebidas ricas en fosfatos como las colas, con afectación negativa de la relación calcio/fósforo, con una menor aposición ósea, una mayor eliminación de calcio y, por lo tanto, con un riesgo incrementado de osteoporosis en la etapa adulta<sup>(37,42,43)</sup>. Incluso se ha comprobado el efecto hipocalcemiante inmediato cuando existe un consumo de bebidas de cola superior a un litro y medio semanal, con riesgo incrementado de fracturas óseas<sup>(44)</sup>. En la patogénesis de la caries dental se suman a los factores genéticos del individuo, los efectos de la acidez de estos productos con su alto contenido en azúcares y la mala higiene buco-dental<sup>(45)</sup>

### **I.1.7.-Regulación del peso y de la composición corporal**

Durante la infancia y la adolescencia se produce un incremento progresivo de la masa corporal, hasta alcanzar la talla adulta. Este proceso requiere los nutrientes precisos en cantidad y calidad para la multiplicación y diferenciación celular, maduración funcional de órganos y tejidos e integración en la única unidad “ser vivo” así como para la actividad física de éste; además durante la infancia y adolescencia se necesita un aporte extra de energía para el crecimiento y para mantener la composición corporal, que significa guardar un equilibrio entre las proporciones de cada uno de los componentes que integran el conjunto

El ser humano come de forma episódica a lo largo del día, iniciando la ingesta con la sensación de hambre y finalizándola con la de saciedad. En este ciclo los sistemas visual, olfatorio, gustativo y digestivo, el páncreas, hígado, tejido nervioso central y periférico y el sistema endocrino, forman un conjunto funcional que controla esta ingesta, mediante mecanismos de acción autocrinos, paracrinos, endocrinos y nerviosos<sup>(46)</sup>

El hipotálamo actúa como un gran centro integrador de señales que estimularán o inhibirán las vías orexígenas y anorexígenas.

Entre los péptidos que integran la vía orexígena se encuentran el neuropéptido Y, la proteína agouti, la melanina, los cannabinoides endógenos y las orexinas A y B. En la vía anorexígena intervienen la proopiomelanocortina (POMC), la alfa melanocortina

( $\alpha$  MSH), el transcrito relacionado con las anfetaminas y cocaína (CART), el factor hipotalámico liberador de ACTH (CRF) y la neuromedina S.

En estos mismos centros del hipotálamo se expresan los genes de los receptores de estas sustancias de las dos vías, de la insulina, leptina, histamina, péptidos gastrointestinales reguladores de las sensaciones de hambre y de saciedad, etc...

El hipotálamo, además de regular las sensaciones de hambre y de saciedad, regula también el peso y composición corporales, a través de sus efectos sobre el consumo periférico de energía. Se ha identificado el núcleo ventromedial como el centro regulador de las dos variables.

En ratones ob/ob, fa/fa y db/db, donde se ha perdido el gen que codificaba la leptina se generaba obesidad, disminuyendo la hiperfagia y el exceso de peso al administrar nuevamente la leptina; asimismo en “ratones amarillos” la falta de proteína agouti también desembocaba en obesidad por bloqueo de la vía anorexígena.

En el humano se sabe que las lesiones del hipotálamo conducen a obesidad. Sin embargo el bloqueo de los genes de la vía orexígena, no conducen a hipofagia ni a emaciación, indicando la existencia de mecanismos redundantes.

Todos los seres vivos han desarrollado mecanismos para adecuar la ingesta de nutrientes a sus necesidades energéticas. El aporte continuo de estos sustratos a las células implica disponer de:

- sensores periféricos de tipo metabólico, como insulina y leptina, que informen sobre disponibilidad y nivel de las reservas energéticas
- sensores centrales que detecten el nivel de reserva y regulen su repleción en períodos postprandiales y su deplección en los de ayuno. En esta categoría se incluyen los sensores hipotalámicos así como sus vías orexígenas y anorexígenas
- sensores gastrointestinales que, junto a los del SNC, inicien y finalicen la ingesta
- sensores centrales que integren las sensaciones visuales, olfativas y táctiles que nos proporcionan los alimentos
- sensores hormonales que regulen el crecimiento y la composición corporal. <sup>(46)</sup>

Estas sensaciones sensoriales, junto con la ghrelina, estimulan las vías orexígenas hipotalámicas, desencadenando la sensación de hambre e iniciando la ingesta de alimentos. La ghrelina es un péptido acilado de 28 aminoácidos identificado por Kojima y cols en 1999 y producido en el tracto gastrointestinal <sup>(47)</sup>. Se considera como la “hormona del apetito” pues aumenta durante el ayuno y disminuye tras ingerir alimento, sobre todo si éste es altamente proteico. Su concentración es más baja en niños obesos que en los delgados o normales. Las concentraciones de este péptido se han relacionado con las de polipéptido inhibidor gástrico (GIP) y del glucagón, lo que sugiere que su descenso postprandial pudiera estar mediado a través de la estimulación de los dos últimos. <sup>(48)</sup>

A medida que progresa esta ingesta se liberan mediadores, péptidos intestinales similares al glucagón tipo 1 y 2, la colecistoquinina y el péptido YY, que informan al hipotálamo sobre la progresiva sensación de saciedad hasta alcanzar el dintel que permitirá finalizar la comida. En este proceso también intervienen neuronas glucosensoras y sensibles a la acción de ácidos grasos, pues niveles bajos de glucemia o de ácidos grasos libres estimulan la vía orexígena.

El mantenimiento de la composición corporal se relaciona con la insulina, los péptidos hipotalámicos de ambas vías, la leptina, la ghrelina, hormonas tiroideas, hormona de crecimiento y esteroides gonadales. La insulina es una hormona anabólica que promueve el acúmulo de reservas en hígado, músculo y tejido adiposo, en fase postabsortiva inmediata. La leptina informa al hipotálamo del nivel de estas reservas y regula la maduración sexual. Las hormonas tiroideas regulan el metabolismo periférico y el gasto energético <sup>(49)</sup>.

La alteración funcional de estos sistemas está en el origen de enfermedades tan frecuentes como la resistencia a la insulina, la obesidad, la diabetes de tipo 2 y el síndrome metabólico.

---

## **I.2.-VALORACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL**

El cuerpo humano está conformado por tejidos y órganos cuya composición varía hasta la edad adulta y, en su normal progresión la nutrición tiene gran influencia; su valoración constituye un índice del “estado nutricional”

Para valorar este “estado nutricional” se han desarrollado métodos que van desde las técnicas mas sofisticadas y costosas a las mas simples, como la antropometría.

### **I.2.1.-Antropometría**

Con estos métodos se valoran los cambios producidos en la masa total del organismo (peso, talla) o de algunos de sus componentes (masa grasa y magra). Sólo se precisa un material preciso y fiable, sin grandes instalaciones, con lo que el coste es muy reducido estando al alcance de cualquier explorador, quien debe usar estos materiales con minuciosidad y cuidado.

Estos métodos proporcionan importante información clínica conociendo los valores normales en distribuciones percentiladas y las desviaciones estándar para cada grupo de edad, por lo que constituyen una herramienta excepcional de primera elección en la valoración del estado nutricional.

#### **I.2.1.1.-Peso, talla e índice de masa corporal**

Con el peso y la talla valoramos el crecimiento de todo el organismo. Gracias a estudios realizados en los últimos años disponemos de curvas de progresión de ambos parámetros desde el nacimiento a la edad adulta. En Europa son clásicas las publicadas por Tanner en 1975 <sup>(50)</sup>. En España Hernández y cols<sup>(51)</sup> publicaron en 1988 datos correspondientes a un estudio semilongitudinal desde los 0 a 18 años; sin embargo la aceleración secular del crecimiento hizo necesaria la revisión de estos datos. En los últimos tres años, en nuestro país, se han publicado datos para peso, talla, índice de masa corporal (IMC) y pliegues subcutáneos, desde el nacimiento hasta los 24 años en Zaragoza, Bilbao, Barcelona y Andalucía, evidenciándose un incremento en el peso e IMC finales en varones así como de los valores mínimos de talla, siendo los anteriores correspondientes al p10 los que ahora se encuentran en el percentil 3 <sup>(52)</sup>.

Todas estas curvas han de ser usadas conjuntamente, sobre todo las referentes a peso y talla.

El índice de masa corporal expresa el cociente entre el peso y la talla al cuadrado. Este índice varía con la edad y es útil para valorar el estado nutricional tanto en la población normal como en la que sufre de sobrepeso o malnutrición, aunque en estos últimos sólo cuando se ha conseguido la talla adulta o se ha afectado más el peso que la talla

El peso se valora con el niño en ropa interior, por la mañana a la misma hora y, de preferencia en ayunas; la talla, a partir de los 2 años, con tallímetros de precisión, con el niño de pie, descalzo y con talones, occipucio y columna vertebral apoyados sobre una superficie plana y dura y con la mirada al frente

Estos tres parámetros, peso talla e IMC, sólo estiman globalmente la nutrición.

#### **I.2.1.2.-El perímetro craneal**

Es un parámetro que proporciona información indirecta sobre el crecimiento encefálico en ausencia de problemas como hidrocefalia, hipertensión craneal o fusión precoz de suturas.

#### **I.2.1.3.-Pliegues cutáneos y circunferencia del punto medio del brazo.**

Estos parámetros antropométricos informan de los cambios que se producen en los componentes subcutáneos de los tejidos magro y graso de la zona anatómica evaluada. Se suelen evaluar cuatro pliegues subcutáneos con un compás de presión constante, dos centrales (subescapular e ilíaco) y dos periféricos (tricipital y bicipital), así como la circunferencia en el punto medio del brazo.

De todos los pliegues, los más comunes son el tricipital, medido en el punto medio entre el acromion y el olécranon en la parte posterior del brazo no dominante, estando éste relajado, y el subescapular en el punto localizado bajo y medial a la escápula izquierda.

La circunferencia en el punto medio del brazo se valora en el brazo no dominante, estando éste en extensión en el punto entre el olécranon y el codo.



La medición de estos parámetros ha de ser cuidadosa pues los errores, incluso con el mismo explorador, pueden ser importantes si no se es muy cauteloso. La minuciosidad del observador en la elección de la región anatómica y la pinza del pliegue, así como la calibración de los compases, son elementos importantes para la reproductibilidad y validez de las mediciones realizadas

#### **I.2.1.4.-Perímetros de la cintura y de la cadera**

El tejido adiposo se distribuye en dos grandes compartimentos, visceral abdominal y subcutánea. En un gran número de trabajos se ha relacionado la grasa abdominal con el incremento de riesgo de desarrollo de Síndrome Metabólico en la edad adulta. Clínicamente se refleja en la medida de las circunferencias de cintura y cadera; cuando el cociente entre ambos supera 1 en varones y 0,9 en mujeres, existe riesgo aumentado de sufrir este síndrome.

#### **I.2.2.-Otros métodos** <sup>(53,54)</sup>

##### **I.2.2.1.-Técnicas isotópicas**

Son técnicas basadas en el cálculo del enriquecimiento isotópico de una muestra biológica, generalmente saliva, tras administrar isótopos disueltos en líquido. A partir de estos valores se puede calcular su volumen de distribución y, por tanto, el agua corporal total. Es una técnica muy costosa, que precisa de personal entrenado y sólo está al alcance de unos pocos.

También se ha usado conjuntamente con el DEXA con la misma finalidad

##### **I.2.2.2.-Infrarrojo cercano**

Es una técnica que permite valorar la masa grasa. Se basa en la capacidad de absorción y dispersión de la energía emitida por un sistema de radiaciones próximas al espectro de los rayos infrarrojos. Las mediciones en el tríceps son las más usadas, pues son las que presentan mayor correlación con la masa grasa evaluada por otros métodos.

Es un método que no es válido en poblaciones obesas debido a la escasa penetración de los rayos (máximo un centímetro)

### **I.2.2.3.-Parámetros bioquímicos y hormonales**

Los cambios en el estado nutricional pueden ser valorados también mediante parámetros bioquímicos que informan sobre el contenido en nutrientes de los diferentes tejidos, sus niveles plasmáticos y sobre su excreción urinaria.

### **I.2.2.4.-Impedancia bioeléctrica**

Es una técnica con la que se mide el agua corporal total y, mediante cálculos matemáticos, se estiman el agua extracelular, la masa total libre de grasa y la masa grasa.

### **I.2.2.5.-Conductividad eléctrica corporal total**

Es una técnica muy costosa que usa la interacción de la persona evaluada con un campo magnético para así calcular la masa grasa total

### **I.2.2.6.-Densidad corporal total**

Se denomina densidad corporal total a la relación entre masa corporal y el volumen corporal total. Se puede realizar mediante inmersión total en agua o mediante un dispositivo que incluye una cámara de aire, siendo este último mejor tolerado. También mide la masa grasa, calculada a partir del volumen corporal total.

### **I.2.2.7.-Técnicas de imagen:**

Son técnicas basadas en la atenuación que sufre la energía emitida por una fuente determinada al atravesar la región anatómica evaluada. Comprenden los ultrasonidos, la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RMN)

Tanto la RMI como el TAC están siendo desplazadas por los ultrasonidos, al ser esta última una técnica inocua y de bajo coste.

### **I.2.2.8.-DEXA**

Existe una alta correlación entre el IMC, la masa grasa calculada a partir de los 4 pliegues cutáneos y este método. Permite valorar la masa ósea, magra y visceral y su distribución anatómica., así como el contenido mineral óseo Es una técnica que está desplazando a la TAC y RMN, por su grado de reproductibilidad, las bajas dosis de radiación que sufre el paciente y su realización en corto espacio de tiempo <sup>(52)</sup>.

### **I.3.-OBESIDAD INFANTIL**

#### **I.3.1.- Definición, epidemiología y repercusiones**

##### **I.3.1.1.-Definición de obesidad**

La obesidad infantil es cada día más frecuente y, aparte de sus condicionantes genéticos, las causas de su génesis son complejas.

Sus manifestaciones forman un abanico que abarca desde alteraciones hormonales y metabólicas a ortopédicas y psicológicas. Además se ha constatado relación entre la morbimortalidad en la etapa adulta y la obesidad infantil, así como la importancia de su prevención a través de un oportuno diagnóstico.

El problema fundamental reside en cómo identificar al niño candidato a ser obeso, pues la obesidad se vincula no tanto con un aumento ponderal como con un exceso de tejido adiposo. De hecho, su importancia y evolución van a depender, sobre todo, de la grasa acumulada y de la distribución de ésta <sup>(55,56, 57)</sup>.

La obesidad en la infancia y adolescencia puede definirse, por tanto, como un incremento del peso corporal asociado a un desequilibrio en las proporciones de los diferentes componentes del organismo, a expensas, sobre todo, de la masa grasa, y con influencia en el estado de salud actual y en el futuro de su etapa de vida adulta <sup>(58)</sup>

Afrontar y “considerar” a los niños obesos como enfermos, sería el primer paso para aplicar soluciones a este problema en España y en los países desarrollados y el incremento en los que están en vías de desarrollo, donde conviven por igual obesidad y malnutrición. <sup>(59)</sup>

### **I.3.1.2.-Obesidad infantil en Europa. Análisis de la situación en España.**

En Europa la prevalencia de la obesidad infantil se ha multiplicado <sup>(60)</sup> teniendo sólo tres países, Malta, Grecia e Italia, una cifra superior a España <sup>(61)</sup>. En nuestro país la cifra de obesos se ha triplicado desde 1984 al año 2000 entre la población comprendida entre los 6 y los 12 años. Cada año 400.000 niños son diagnosticados como obesos La proporción de niños con riesgo de obesidad ascendió del 11,1% al 14,4%; En España la obesidad es más frecuente en edades más jóvenes (de 6 a 13 años)

El estudio Enkid <sup>(61)</sup> refleja una prevalencia del 13,9%, con población mayoritariamente masculina, y de estratos socioeconómicos más bajos, donde el uso de la comida rápida, barata y rica en grasas (fast food) es más frecuente. También existen variaciones geográficas dentro de España. Así, el mayor número de niños con exceso de peso se observó en Canarias y zona sur, y el menor número se encontró en el norte y noroeste. <sup>(61,62)</sup>

La prevención de la obesidad debe comenzar en las primeras etapas del desarrollo humano, “incluso antes del nacimiento”, evitando fumar y una ganancia de peso excesiva durante el embarazo, con un diagnóstico y tratamiento adecuados para la diabetes gestacional y promocionando la lactancia materna. <sup>(63,64)</sup>

Existen estándares, elaborados tanto con series nacionales como internacionales que se utilizan para valorar las prevalencias de obesidad y de sobrepeso. Entre éstos están los publicados por Must et al en 1991 <sup>(65)</sup> y los elaborados por Cole et al en el año 2000 <sup>(66,67)</sup>; se ha propuesto el empleo de dichos estándares por comités de expertos como la Internacional Obesity Task Force (IOTF). Estos últimos aún están sujetos a la crítica de algunos expertos que han propuesto su revisión o han recalculado sus valores. <sup>(68)</sup>

En un estudio realizado por Marrodán et al <sup>(69)</sup>, se observó que la prevalencia de la obesidad en los niños españoles resulta inferior cuando se usan los criterios de la IOTF que cuando se realiza en base a los puntos de corte percentilares que corresponden a las distintas referencias locales o nacionales, no siendo así con el sobrepeso; la aplicación de los valores propuestos por la IOTF para el sobrepeso arrojan porcentajes significativamente mas elevados que el percentil 90 de las referencias nacionales. <sup>(70)</sup>

Esta discrepancia posiblemente se relacione con la evolución secular de la población española en las dos últimas décadas. Cabe preguntarse entonces, hasta qué punto el estudio semilongitudinal de crecimiento patrocinado por la Fundación Orbegozo<sup>(51)</sup> en la década de los 80 sigue vigente como referente nacional y si el uso de sus percentiles 90 o 97 como puntos de corte puede sobreestimar el exceso de peso en nuestra población infantil actual. Asimismo se evidencia la importancia de los criterios metodológicos aplicables al sobrepeso y la obesidad en individuos no adultos. En este sentido siempre que se han aplicado los criterios internacionales de Cole et al<sup>(66,67)</sup>, el porcentaje de obesidad resulta muy bajo mientras que el de sobrepeso alcanza cifras llamativamente elevadas.

### **I.3.1.3.-Evaluación de la obesidad en la infancia y en la adolescencia**

Son parámetros clásicos de evaluación el peso relativo, entendido como el peso real dividido entre el peso ideal para la talla, multiplicando el cociente por 100, así como otros índices corporales estatura-ponderales y el grosor de los pliegues cutáneos.

En la edad pediátrica tanto el peso como la talla deben ser ajustados para la edad<sup>(71)</sup>. A nivel poblacional la regresión del logaritmo del peso en relación con el logaritmo de la talla, resulta en un índice cuya fórmula es **peso/talla<sup>p</sup>**, donde, para los adultos, el valor de “p” está próximo a 2. Es el índice de masa corporal (IMC)<sup>(71)</sup> En niños el valor de “p” depende de la edad: dos en la primera infancia y tres en la pubertad.<sup>(72,73)</sup>

Algunos investigadores argumentan que la fórmula peso/talla<sup>2</sup> debería ser usada en todas las edades, apareciendo durante la pubertad los niños más altos como más “gordos” a pesar del mayor aumento de talla en general que sufren en esa época los niños con mayor peso; otros afirman que no siempre se debería relacionar el peso con la talla, aunque implicase el uso de dos índices diferentes. Para establecer el peso para la talla, el índice debería usar la potencia en relación con la edad y para la obesidad debería de ser capaz de medir la grasa corporal.

El IMC es el más difundido en la evaluación de la obesidad y sobrepeso en pediatría, aunque no es capaz de diferenciar entre masa grasa y magra. Sin embargo no existe consenso a la hora de establecer los puntos de corte para las distintas categorías de malnutrición, sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes.

En la población española se ha utilizado el percentil 85 como límite de sobrepeso y el percentil 95 como punto de corte para definir la obesidad, como recomienda el Grupo Europeo de Obesidad Infantil (ECOG) <sup>(74)</sup>, mientras que otros autores han preferido utilizar el percentil 90 y el percentil 97, respectivamente <sup>(75,76)</sup>. Aunque existe una falta de estandarización para valorar la obesidad infantil, la International Obesity Task Force (IOTF) propuso relacionar los puntos de corte para el IMC de niños y adultos <sup>(66)</sup>. Al aplicar el método LMS a seis grandes estudios nacionales de IMC, se establecieron nuevas curvas de percentiles adicionales, que fueron 25 Kg/m<sup>2</sup> para el sobrepeso y 30 Kg/m<sup>2</sup> para la obesidad a los 18 años. A continuación se establecieron las curvas promedio en función de la edad en relación con todas las evaluaciones.

Los puntos de corte establecidos por la IOTF para el IMC permiten documentar la magnitud y el aumento de la epidemia de obesidad infantil en el mundo, mientras que los nacionales son útiles sólo en su ámbito.

De todo lo anterior se infiere que, aunque imperfecto, el IMC es el método mejor y más simple de evaluar la obesidad tanto en niños como en adultos <sup>(77)</sup>.

Desde el punto de vista clínico, un niño es de riesgo cuando su curva de IMC es superior al P<sub>90</sub> o cuando ésta aumenta demasiado rápidamente

La construcción estadística de las curvas de percentiles asume que existe algún tipo de distribución subyacente de las frecuencias que varía progresivamente con la edad. El método LMS representa esta distribución para tres parámetros de evolución progresiva: L (índice exponencial), M (mediana) y S (coeficiente de variación) <sup>(78)</sup>. Este método permite obtener la curva de todos los percentiles y convertir el IMC en un valor  $z$ .

La mayoría de autores han usado los límites del percentil 85 y 95 ó 97 para definir, respectivamente, sobrepeso y obesidad durante la infancia. Si se expresa el valor de IMC en desviaciones estándar y se calcula el valor de  $z$ -score, se pueden categorizar mejor los grados de obesidad y realizar estudios asociativos con otros parámetros. Así, valores de  $z$ -score superiores a 2 (que corresponden a +2 DE de la media) se consideran indicativos de obesidad y de sobrepeso cuando superan 1,5. <sup>(79-87)</sup>

Varios estudios han mostrado una buena correlación entre pliegues de grasa subcutánea e IMC durante la infancia y la adolescencia ( $r= 0,845$ ,  $n= 106$ ,  $p< 0,0001$ ), así como el

valor predictivo del IMC con el desarrollo de obesidad en la etapa adulta. En nuestro país Marrodán et al <sup>(69)</sup> ahondan en la importancia de valorar el componente graso del individuo, pues consideran al exceso de adiposidad como el parámetro que puede aportar una mayor precisión a la determinación de los límites de lo que se considerará como sobrepeso y obesidad. Existe buena correlación en sujetos con normopeso, pero el valor de ésta desciende en niños con peso más elevado. De hecho, el IMC no tiene por qué tener una relación absolutamente directa con la grasa, y además, su relación con el peso graso no es constante durante toda la ontogenia (variaciones músculo- esqueléticas producidas durante la adolescencia y de manera diferencial entre ambos sexos, que suponen alteraciones en las relaciones peso- talla con independencia de la adiposidad). Por ello, es también necesario tener en cuenta la fase de desarrollo puberal según los criterios de Tanner. <sup>(88)</sup>

Para medir esta adiposidad han elegido el método Siri <sup>(89,90)</sup> de cálculo más simple y con valores más generales. Así han observado que la mayoría de niños diagnosticados mediante el IMC de obesidad, presentan una adiposidad extrema; sin embargo este índice es poco exacto al estimar el sobrepeso, pues lo sobrestimaría en niños haciendo lo contrario en niñas debido a la distinta composición corporal según el sexo.

#### **I.3.1.4.-Importancia de esta epidemia**

La obesidad infantil constituye la enfermedad nutricional más frecuente en el mundo desarrollado y, por tanto, es un problema creciente de salud pública a nivel mundial., hasta el punto de ser considerada por la OMS como “la epidemia global del siglo XXI” <sup>(69)</sup>

En la infancia este exceso de peso produce sobrecarga del aparato locomotor, repercute en el aparato respiratorio y, sobre todo, en el desarrollo psicológico y la adaptación social, motivando, en muchos niños, una pobre imagen de sí mismos con sensación de inferioridad y de rechazo <sup>(61,63)</sup>; así mismo se han constatado aumento de casos de patología de la vesícula biliar, pseudotumor cerebral y poliquistosis ovárica <sup>(91)</sup>

Sin embargo, las consecuencias más frecuentes de la obesidad en la infancia no se hacen aparentes hasta la edad adulta. Los niños obesos serán adultos obesos con una mayor probabilidad de sufrir enfermedades crónicas no transmisibles como la diabetes mellitus

tipo 2 (DM 2), dislipidemias e hipertensión arterial (HTA), todas ellas asociadas a un mayor riesgo cardiovascular. Pero estas patologías no sólo afectan a adultos; en distintos trabajos se ha constatado la alta prevalencia de complicaciones metabólicas en niños obesos, por lo que en un futuro próximo se multiplicarán las enfermedades cardiovasculares. El sobrepeso en la infancia aumenta el riesgo de muerte prematura sobre todo para la cardiopatía coronaria, con un riesgo relativo que oscila entre 1,3 y 2 veces.

En España, la prevalencia de exceso de peso en habitantes de 2 a 24 años es del 26,3%, con mayor afectación de la población masculina, en la prepubertad (de 6 a 13 años) y en los niveles socioeconómicos mas bajos

### **I.3.2.- Etiopatogenia y fisiopatología**

#### **I.3.2.1.-Factores de riesgo para el desarrollo de obesidad infantil**

El ser humano está biológicamente mejor preparado para resistir hambruna que para tolerar exceso de calorías y el exceso de reposo. Los mecanismos fisiológicos de saciedad alimentaria y metabólica no son lo suficientemente efectivos, con un resultado final de un balance crónicamente positivo, que se acumula como grasa.

El aumento de la frecuencia de niños obesos se debe, en más de un 95%, a un cambio en el estilo de vida que incluyen un exceso de energía en la dieta y un incremento del sedentarismo. En nuestra sociedad el acto de comer está asociado a estados anímicos, adquiriendo un valor de gratificación emocional independiente de la necesidad biológica de alimentarse.

##### **I.3.2.1.1.-Dieta**

La ingesta de energía está relacionada, sobre todo, con el consumo de alimentos de alta densidad energética con un mayor apósito graso, aunque no es sólo la cantidad sino también la calidad de los nutrientes los factores relevantes en el desarrollo de la obesidad y de los factores de riesgo asociados <sup>(61,63)</sup>.



En los niños, como en los adultos, el depósito de grasa se produce sólo cuando el aporte de energía excede a las necesidades. Esta energía llega al organismo principalmente a través de tres macronutrientes, a saber, proteínas, hidratos de carbono y grasas. Estos nutrientes pueden ser oxidados inmediatamente tras su ingesta, como en el caso de los dos primeros, o almacenados para oxidación diferida cuando se exceda un límite de depósito, como sucede en el caso de los lípidos <sup>(92)</sup> hecho demostrado tanto en niños como en adolescentes <sup>(93)</sup>. El aumento progresivo de estos depósitos de grasa sí promueve un aumento simultáneo de su oxidación, favoreciendo el establecimiento de un nuevo equilibrio que se alcanza con un mayor IMC y por tanto con mayores depósitos de grasa. Además la sensación de saciedad es menor con los lípidos que con las proteínas e hidratos de carbono, su termogénesis es menor <sup>(94,95)</sup> y varios estudios en humanos han demostrado que un “régimen con elevado contenido lipídico” promueve un balance positivo de energía y aumenta la retención de grasas <sup>(96)</sup>.

Se ha demostrado que los obesos oxidan peor los ácidos grasos poli-insaturados (AGPI) que los individuos sanos, mientras que no difieren en la oxidación de los triglicéridos de cadena media (MCT), lo que indica que la calidad de la grasa de la dieta puede ser un factor ambiental condicionante en el desarrollo de la obesidad. Por tanto parece existir relación entre una ingesta excesiva de grasa y una disminución de la capacidad oxidativa de los ácidos grasos, aunque existen controversias ante esta teoría <sup>(97)</sup>.

#### 1.3.2.1.2.-Carga familiar

La mayor prevalencia de obesidad en los familiares de los niños obesos reafirma que éstas tienen un papel fundamental en la génesis y mantenimiento de la obesidad infantil mediante la conjugación de hábitos de vida y predisposición genética.

Existen sólidos argumentos sobre el papel de los genes en la propensión a la obesidad, pero no hay acuerdo respecto a su importancia respecto a los factores alimenticios y ambientales, habiéndose publicado unos valores sobre transmisibilidad hereditaria que oscilan entre el 20 y el 85%.

En los niños obesos cuya familia también es obesa hay que analizar la medida en que influyen los padres en proporcionar un entorno que favorezca la aparición de sobrepeso en sus hijos. Estos fenotipos con sobrepeso son el resultado de la interacción entre genes y entorno. Estos entornos familiares relacionados con la comida incluyen los alimentos

que los padres proporcionan a los hijos, el comportamiento alimentario de los propios padres, sus prácticas en la alimentación de los niños, el acceso a los medios de comunicación y el contacto con hermanos y otros miembros de la familia. Así, unos padres con dificultades severas para controlar su propia ingesta calórica pueden servir de modelo para niños que están desarrollando sus hábitos de alimentación <sup>(98)</sup>, pero también unos padres restrictivos que usan técnicas de restricción/estímulo para comer por miedo a la futura obesidad de su progenie, pueden estimular conductas de rechazo y condicionar malos hábitos dietéticos que conduzcan al sobrepeso <sup>(99)</sup>

En el estudio Enkid se enfatiza en el efecto protector de un período de al menos tres meses de lactancia materna, del consumo de fruta y verdura y un estilo activo de vida, así como en los efectos perjudiciales del elevado consumo de bollería, bebidas azucaradas y embutidos, con un perfil dietético donde las grasas ocupan hasta el 38% de la ingesta calórica, no se desayuna correctamente y se dedican más de 3 horas a ver televisión.

En nuestro país estamos asistiendo a una “transición nutricional”, con el reemplazo de la dieta tradicional por otra con mayor carga energética a base de grasa animal en la mayoría de los casos y de azúcares simples, con disminución de la proporción en la ingesta de hidratos de carbono complejos y de fibra.

#### 1.3.2.1.3.-Sedentarismo

El sedentarismo se ha convertido en el segundo factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular en países desarrollados. La actividad física en los niños está declinando a favor de las horas que pasan viendo la televisión o con videojuegos, cifra que va aumentando exponencialmente desde los 6 años de edad.

El músculo esquelético oxida gran parte de los ácidos grasos del organismo, acción estimulada por el ejercicio físico regular sobre todo de tipo aeróbico.

En un estudio relacionado en niños con edades comprendidas entre los 11 y 14 años originarios de Massachussets, se recogieron los niveles de actividad física medida en equivalentes metabólicos (MET) y clasificada como baja, moderada y vigorosa, y se correlacionaron con el IMC. Para medir esta actividad usaron acelerómetros Tritrac, arrojando resultados compatibles con población sedentaria, sobre todo en la población

femenina <sup>(100)</sup>. La información más significativa indica la existencia de relaciones causales entre el tiempo dedicado a ver TV y la prevalencia de obesidad, reflejando tanto el impacto publicitario como el nivel de inactividad <sup>(101)</sup>

#### I.3.2.1.4.- Rebote adiposo

Durante la infancia la composición corporal cambia. El IMC se correlaciona bastante bien con la cantidad de grasa corporal y su desarrollo es similar al de otras medidas entre las que encontramos el espesor de los pliegues cutáneos. Este índice sufre su mayor aumento durante el primer año de vida y alcanza su nivel más bajo a los 6 años, período denominado “rebote adiposo” <sup>(102)</sup>. Analizando las curvas de incremento de IMC individualmente se observa que la edad a la que se produce el rebote de la adiposidad está asociada con el estatus ponderal del adulto <sup>(103,104, 105)</sup>. El rebote precoz está asociado con el adelanto de la maduración ósea, la obesidad en los padres y con el sedentarismo y, todo ello, con la obesidad en el adulto.

Otro período de riesgo para el desarrollo de la obesidad es la adolescencia, especialmente en niñas, pues el período puberal es una etapa crítica para la acumulación y distribución de la grasa en los depósitos tisulares intraabdominales <sup>(106)</sup>. La distribución de la grasa corporal cambia a lo largo de la infancia y de la adolescencia, cambios más acusados aún durante la pubertad, pues existe un dimorfismo sexual respecto a cantidad y distribución de la grasa; así, la grasa disminuye en el varón y aumenta en las niñas, con distribución periférica en las primeras, influida por los niveles de estradiol y de testosterona en las primeras etapas <sup>(107)</sup>, y tendencia central en los segundos <sup>(108)</sup>. Varios estudios en adolescentes obesos han demostrado efectos metabólicos adversos asociados con el aumento de la masa grasa visceral <sup>(109)</sup>, siendo sus efectos diferentes durante o después del período puberal <sup>(110)</sup>. Los niveles de grasa intraabdominal son inferiores a los de los adultos en las primeras etapas de la adolescencia, por lo que es esperable que sea durante las últimas fases de ésta cuando existe un importante período de acumulación de grasa intraabdominal, aunque se precisan más estudios que confirmen esta hipótesis.

### I.3.2.2.-Obesidad e inflamación

La obesidad tiene relación con la resistencia a la insulina, alteración central del SM<sup>(111)</sup> que parece ser consecuencia de un estado inflamatorio sistémico de bajo grado; la existencia de un tejido adiposo “agrandado e inflamado” podría ser la clave<sup>(112 - 115)</sup>.

También se ha sugerido recientemente que en la enfermedad cardiovascular degenerativa hay un componente inflamatorio de baja intensidad, asociándose con ella diversas moléculas proinflamatorias., moléculas con niveles también aumentados en adultos y niños obesos y con una relación directa con la insulinoresistencia y la diabetes mellitus tipo 2.

En niños obesos, junto a la existencia de rigidez arterial,<sup>(113)</sup> se ha detectado la existencia de unas concentraciones elevadas de proteína C reactiva (PCR) y de determinadas citoquinas entre las que se encuentran la IL-6, IL-8 y el TNF alfa, todas ellas relacionadas con indicadores de aumento de la masa grasa como el peso, IMC, y con factores de aumento del riesgo cardiovascular, como resistencia insulínica y disfunción endotelial<sup>(116,117)</sup>.

En un estudio realizado en la Universidad de Verona<sup>(113)</sup>, se ha comprobado que en el tejido adiposo de niños obesos y, por tanto, con exposición “corta” a este problema y sus complicaciones, existe ya un estado anatomopatológico inflamatorio. Se trata de un microgranuloma con aspecto lipodegenerativo, consecuencia de una fragilidad del adipocito, subsecuente reclutamiento de macrófagos y estado fibrótico final. Aún no se sabe si esto se trata de un epifenómeno que acompaña a la obesidad o si desempeña un papel patogénico en el mantenimiento del estado de inflamación crónica, siendo más plausible esta segunda opción según se desprende de estudios en modelos animales y en humanos adultos; lo que sí se ha encontrado es una sobreexpresión de los genes específicos de la inflamación tanto en tejido adiposo como en macrófagos así como que los genes expresados normalmente en los macrófagos se correlacionan positivamente con el tamaño de los adipocitos y con el IMC<sup>(118)</sup>

Por lo tanto se puede afirmar que en la obesidad existe una afección inflamatoria de bajo grado a nivel de tejido adiposo incluso a edades tempranas. Así mismo se ha comprobado una correlación positiva del aumento de tejido adiposo con la insulinoresistencia (RI) y con el aumento de la concentración de marcadores inflamatorios

vasculares <sup>(119)</sup>, todo lo cual sugiere un comienzo temprano de los mecanismos patogénicos que pueden favorecer las complicaciones de la obesidad, pues la inflamación vascular es un proceso central que inestabiliza las placas ateroscleróticas.

#### 1.3.2.2.1- TNF alfa

Se trata de una citoquina producida principalmente por monocitos, linfocitos, tejido adiposo y músculo <sup>(113)</sup>, que es capaz de multiplicar la producción de IL-6 hasta 60 veces <sup>(120, 116)</sup>. El tejido adiposo de individuos obesos presenta una sobreexpresión del mRNA del receptor 2 del TNF  $\alpha$  en relación con el IMC y con el índice cintura /cadera <sup>(121, 122)</sup>, por lo que la actividad de esta citoquina estaría aumentada en individuos con elevada masa grasa.

El TNF  $\alpha$  se ha relacionado con la regulación a la resistencia a la insulina, habiéndose demostrado tanto en estudios “in vivo” en ratones como en el tejido adiposo de humanos obesos, donde existe una elevación de su actividad paralela a la RI. Los sujetos obesos, al perder peso, presentan una disminución de los niveles de TNF  $\alpha$ , aunque no parecen existir diferencias entre individuos con y sin RI cuando se corrige por el IMC.

Entre los mecanismos sugeridos por los que el TNF  $\alpha$  puede inducir RI destacan el defecto en la capacidad del receptor de la insulina para la fosforilación, así como la disminución de la expresión génica de los transportadores de glucosa insulín-sensibles GLUT-4 <sup>(123,124)</sup>. Se ha comprobado también un defecto en el procesamiento de la forma soluble del TNF  $\alpha$  de la membrana con un aumento del TNF  $\alpha$  transmembrana que generaría RI local, alterando de forma autocrina la biología del adipocito, como mecanismo de defensa del propio tejido adiposo para no seguir aumentando de tamaño. <sup>(125)</sup>

En cuanto a su relación con la hipertensión arterial, se ha comprobado un paralelismo entre las cifras sistólicas y los niveles de TNF  $\alpha$  en individuos con amplia adiposidad <sup>(126)</sup>. In Vitro, el TNF  $\alpha$  estimula la producción de endotelina 1 <sup>(127)</sup> y de angiotensinógeno <sup>(128)</sup>; en ratas hipertensas el lipopolisacárido induce una mayor síntesis de TNF  $\alpha$  respecto al control no hipertenso <sup>(129)</sup>

---

También se ha comprobado su relación con las alteraciones lipídicas dentro del SM, estimulando la síntesis de triglicéridos (TG) y de VLDL <sup>(130)</sup>. Incluso en individuos aparentemente sanos se ha descrito una correlación positiva entre los niveles del receptor 2 del TNF  $\alpha$  y los de TG, el colesterol y su fracción LDL

#### I.3.2.2.2- TNF beta

Su expresión está aumentada en el obeso consecuentemente al estímulo del TNF  $\alpha$  estimulando la proliferación preadipocitaria y contribuyendo así a la elevada celularidad del tejido graso <sup>(131)</sup>

#### I.3.2.2.3.- Interleuquina 6

La IL-6 es una citoquina multifuncional, intermediaria en procesos inflamatorios y de stress, producida por diferentes tipos celulares. Entre éstos se encuentran los adipocitos, de los que procede la tercera parte de su concentración <sup>(22)</sup>. La síntesis a partir de la grasa visceral, es tres veces superior respecto a la subcutánea y existe una correlación entre los niveles plasmáticos y la masa corporal <sup>(133)</sup> además de una asociación significativa con el IMC y otros parámetros de adiposidad.

Es importante su relación con la dislipemia <sup>(134)</sup> pudiendo tener un papel en la regulación de la captación de ácidos grasos libres (AGL) por el tejido adiposo <sup>(135)</sup>. Así, presenta una asociación positiva respecto a la concentración de triglicéridos, VLDL y ácidos grasos libres postprandiales, pues tanto la IL-6 como el TNF  $\alpha$  reducen la expresión de la lipoproteínlipasa (LPL).

Además, la concentración de IL-6 en humanos tiene capacidad predictiva del riesgo de desarrollo de diabetes mellitas tipo 2 en humanos. <sup>(136, 140,141)</sup>

En cuanto a su relación con el desarrollo de hipertensión existen datos contradictorios. Podría tratarse de un mecanismo relacionado con el aumento del angiotensinógeno <sup>(133)</sup>, con producción ulterior de angiotensina II, molécula de gran poder vasoconstrictor así como con la inducción de la síntesis de fibrinógeno, un determinante mayor de la

---

viscosidad sanguínea<sup>(137)</sup> o con un aumento del colágeno de la pared vascular<sup>(138)</sup>. Otros estudios abogan por el papel estimulador de la IL-6 sobre el SNC y simpático<sup>(139)</sup>

#### I.3.2.2.4.- PCR ultrasensible

Se trata de un reactante de fase aguda descrito en 1930. En distintos estudios, entre los que se cuenta el del IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study), se ha demostrado que sus niveles se asocian a parámetros antropométricos en niños<sup>(142,143)</sup> al igual que en adultos<sup>(144)</sup> entre los que se encuentra el IMC. Así mismo se ha relacionado con el nivel de adiposidad<sup>(145)</sup>, con un perfil lipídico aterogénico<sup>(142)</sup> y con otros factores de riesgo cardiovascular<sup>(146)</sup> entre los que se cuentan la RI y las cifras de tensión arterial sistólica.

Muchos estudios prospectivos han comprobado que niveles elevados de PCR se correlacionan con el aumento de componentes del SM<sup>(145,147)</sup>, siendo un factor de riesgo independiente de eventos cardiovasculares en diabéticos.

#### I.3.2.2.5.- Inhibidor 1 del activador del Plasminógeno

En el proceso fibrinolítico, encargado de la eliminación y/o limitación del coágulo a un lugar determinado, participan el plasminógeno, precursor de la plasmina, la enzima proteolítica de este sistema, y el activador tisular del plasminógeno, que estimula este proceso.

Fue identificado en la década de los 80 y su aumento se ha relacionado con un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) de origen trombótico. La secreción del PAI-1 por el tejido adiposo es mayor en la grasa visceral que en la subcutánea y sus niveles son mayores en sujetos hiperinsulinémicos, condicionando una mayor coagulabilidad. Actúa primero sobre el factor Xa y después sobre el complejo factor VIIa/factor tisular de forma irreversible e independiente del calcio, distorsionando el proceso fibrinolítico normal y favoreciendo la tromboembolia. La producción del PAI-1 es estimulada por el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ,  $\beta$ , la interleukina-1, la insulina y la leptina.

---

El aumento de los niveles de PAI-1 forma parte del diagnóstico del síndrome de resistencia a la insulina. <sup>(149,150)</sup>

### **I.3.2.3.-Tejido adiposo como órgano endocrino**

El adipocito y por tanto, el tejido adiposo, es el determinante de la obesidad por ser el almacén de la grasa y por su condición de órgano secretor de citoquinas y hormonas. Su cercanía, en el abdomen, a la circulación portal facilita la diseminación de estos compuestos al resto del organismo.

#### I.3.2.3.1.- Leptina

El gen *ob* se encuentra en el cromosoma 7q31.3 de los humanos<sup>(151)</sup> y la región que codifica la síntesis de la leptina se localiza en los exones 2 y 3. El nombre de leptina deriva del griego “leptos” que significa delgado.

La leptina es un péptido de 167 aminoácidos con una “secuencia señal” de 21 aminoácidos que se escinde antes de que pase al torrente circulatorio. La proteína madura de 146 aminoácidos presenta una estructura terciaria similar a la de la IL-2 <sup>(152)</sup>

El descubrimiento de la leptina permitió dotar de una base molecular a la teoría lipostática de Kennedy <sup>(153)</sup> postulada años atrás. La secreción de la proteína *ob* se produce sobre todo a nivel del tejido adiposo blanco, y específicamente en el humano adulto a nivel de los depósitos subcutáneos, lo que permitió proponer a la leptina circulante como señal que informa al cerebro del tamaño de este tejido adiposo y como factor saciante <sup>(154)</sup>. No se conoce exactamente el mecanismo responsable del valor máximo de leptinemia, aunque parece estar relacionado con el régimen luz/oscuridad. Su secreción es pulsátil y está modulada por la insulina entre otras hormonas <sup>(155,156)</sup>

Diversos autores han descrito que, en situaciones de balance energético positivo, aumentan las concentraciones de leptina, sin previos cambios en el acúmulo adiposo, con un incremento en el consumo de oxígeno tisular, de la termogénesis y de la tasa metabólica, con lo que se evita un excesivo aumento del componente graso <sup>(157)</sup>

Es la hormona más importante en la fisiopatología de la obesidad, aunque en la mayoría de casos de obesidad humana no se recogen alteraciones a nivel del gen *ob*, por lo que



---

su administración terapéutica no sería eficaz. Entre sus efectos se encuentran la elevación del tono simpático, mediado por la tirotropina, con aumento de la tensión arterial así como aumento de la angiogénesis, la agregación plaquetaria y la producción del inhibidor del activador tisular del plasminógeno. También estimula la lipólisis, inhibe la lipogénesis, estimula la termogénesis en el tejido adiposo marrón y es capaz de aumentar la síntesis de ácidos grasos. Así mismo bloquea los receptores de insulina y, en modelos animales, su administración exógena normaliza la hiperglucemia y la hiperinsulinemia

En menos de un 5% de los casos de los individuos con normopeso o delgados existe una adecuada relación entre los niveles de leptina circulante en sangre y líquido céfalo-raquídeo (LCR), cosa que no ocurre cuando hay exceso de peso. En los obesos la concentración de leptina se encuentra elevada de forma paralela a su acción anorexígena, lo que indicaría una situación de resistencia a ésta más que una deficiente producción.

#### 1.3.2.3.2.- Adiponectina y Resistina

La adiponectina es una proteína de 244 aminoácidos, con propiedades antiinflamatorias, sintetizada específicamente y en gran cantidad por el tejido adiposo <sup>(158)</sup>, constituyendo el 0,01% del pool de proteínas plasmáticas. Parece ser que la región responsable de sus acciones es la región globular denominada gAd.

Según diferentes estudios, parece que podría desempeñar un papel en la prevención de la RI y de la arterioesclerosis pues los ratones con delección del gen de la adiponectina desarrollan RI inducida con dieta, independientemente de la ganancia ponderal <sup>(159)</sup>.

En humanos los niveles de adiponectina circulantes son inversamente proporcionales al grado de RI y a los niveles de TG, estando disminuidos en la obesidad, en la diabetes mellitas tipo 2 y en la enfermedad cardiovascular y comprobándose un aumento del 42% en los niveles de esta hormona tras una reducción del IMC en un 21% <sup>(160)</sup>. En un estudio llevado a cabo en indios Pima y en caucásicos se encontró que existía una mayor asociación entre adiponectina y medidas de sensibilidad a la insulina que con medidas de adiposidad y con la glucemia, sugiriendo que la hipoadiponectinemia en obesos se debe en gran medida a la resistencia insulínica <sup>(161)</sup>

---

Parte de sus funciones están relacionadas con el control del flujo y oxidación de los AG en el músculo e hígado <sup>(162)</sup> También tiene acción protectora contra la aterosclerosis; hallazgos experimentales encuentran que se deposita en las paredes de los vasos dañados y, de forma dosis-dependiente, inhibe la inducción por TNF $\alpha$  de la adhesión de las células al endotelio arterial <sup>(163)</sup>

Los niveles plasmáticos de resistina se correlacionan con marcadores de inflamación y predicen aterosclerosis coronaria en humanos independientemente de la PCR. Recibe su nombre de la observación inicial de la inducción de resistencia a la insulina. La primera molécula fue descubierta en líquido de lavado alveolar de ratones con asma alérgica. Regula la sobreexpresión de MCP-1, así como la molécula 1 de adhesión de células vasculares e ICAM-1 en células endoteliales. Sus efectos son antagonizados por la adiponectina <sup>(164)</sup>

#### 1.3.2.3.3.- Adipsina

Está producida por el tejido adiposo y, por tanto, elevada en obesos, con una regulación dependiente de los niveles de insulina y de los glucocorticoides.

Denominada también complemento D, se trata de la enzima iniciadora y reguladora de la velocidad de la vía alternativa del complemento <sup>(165)</sup> la cual activa a su vez, a través del factor C3 común a ambas, la vía clásica, favoreciendo la acción proinflamatoria de monocitos y macrófagos. <sup>(166)</sup> Esta proteína se une al residuo terminal de arginina del factor C-3a formando una vía final del complemento denominada adipsin-ASP, cuya función es la captación y esterificación de los ácidos grasos hidrolizados de los triglicéridos por la LPL; contrariamente a lo que ocurre con los niveles de adipsina, en el obeso, de forma general, hay una disminución de ASP y de la actividad de la diacylglycerol acyltransferasa y por tanto de la síntesis de triglicéridos y de su esterificación, con un aumento de ácidos grasos libres

#### 1.3.2.3.4.-Adiponutrina

El gen de la adiponutrina (AN) se ha identificado en preadipocitos 3T3L1. La proteína se localiza en membranas y posee actividad triacilglicerol lipasa y

---

acilgliceroltransacilasa, lo que sugiere que puede tener una función dual tanto de movilización como de almacenaje de energía en los adipocitos.

La expresión de su mRNA en tejido adiposo está sometida a una fuerte regulación nutricional tanto en humanos como en animales: disminuye en ayuno y aumenta con la realimentación. Estos datos sugieren que la proteína juega un papel relevante en el metabolismo energético junto con la insulina y las hormonas tiroideas.<sup>(166)</sup>

#### 1.3.2.3.5.- Sistema Renina- Angiotensina

El angiotensinógeno es el sustrato del sistema renina-angiotensina-aldosterona, capaz de convertirse en angiotensina I, precursor de la angiotensina II. Es primeramente producido por el hígado, pero su RNAm se expresa en el tejido adiposo, por lo que su expresión aumenta en sujetos obesos y su síntesis está mediada por el estado nutricional<sup>(167)</sup>

## **I.4.-SÍNDROME METABÓLICO**

### **I.4.1.-Historia**

Aunque actualmente es un problema que preocupa a los clínicos, el concepto de la suma de hipertensión, obesidad, dislipemia y diabetes no es nuevo y muchos médicos e investigadores han contribuido a su desarrollo con perspicaces puntualizaciones y estudios epidemiológicos/metabólicos. Fué reconocido hace más de 80 años, y ha recibido diversas denominaciones a lo largo del tiempo. No se trata de una única enfermedad, sino de una asociación de problemas de salud que pueden aparecer de manera simultánea o secuencial en un mismo individuo; están causados por una combinación de factores genéticos y ambientales asociados, a su vez, a un determinado estilo de vida en los que la resistencia a la insulina se considera la causa patogénica fundamental.

La definición contemporánea se refiere a la agrupación de anomalías relacionadas con un estado de resistencia a la insulina en el contexto de un fenotipo de sobrepeso/obesidad de alto riesgo.

---

En los años 20 del pasado siglo, un médico sueco llamado Kylin <sup>(168)</sup> describió la asociación entre hipertensión, hiperglucemia y gota. En España, Marañón <sup>(169)</sup> señaló que “la hipertensión arterial es un estado prediabético... este concepto también se aplica a la obesidad... y debe haber alguna predisposición de carácter genético para la asociación de la diabetes con la hipertensión arterial, la obesidad y quizás también con la gota... de manera que la dieta es esencial para la prevención y el tratamiento de todas estas alteraciones”.

El profesor Jean Vague, de la Universidad de Marsella, propuso como primicia en 1947 en su artículo *Sexual differentiation, a factor affecting the forms of obesity*, el hecho de que es la topografía de la grasa acumulada más que la adiposidad total, el parámetro que mejor se correlaciona con las alteraciones metabólicas observadas en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y en la enfermedad cardiovascular (ECV) <sup>(170)</sup>. Él fue el primero en definir los tipos androide y ginoide de obesidad, ésta última con acúmulo de la grasa en la parte inferior del cuerpo (caderas y muslos), y con más complicaciones de tipo mecánico que metabólico.

Ya en los años 60 algunos investigadores sugirieron la existencia de un vínculo entre la obesidad, la obesidad omental, receptores portales, resistencia a la insulina fisiológica y patológica y las complicaciones relacionadas. En 1965 Albrink y Meigs observaron asociación entre grasa troncular y la hipertrigliceridemia <sup>(171)</sup>. Avogaro y colaboradores documentaron la aparición simultánea de obesidad, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia e hipertensión <sup>(172)</sup>. En 1966 Welborn et al, en una publicación de la revista Lancet, sugirieron la existencia de vínculos entre la hiperinsulinemia, la hipertensión arterial y la enfermedad vascular periférica <sup>(173)</sup>.

Al comienzo de los años 80, Per Björntörp de la Universidad de Gotembourg de Suecia, desarrolló un índice simple de distribución de la grasa corporal, el cociente cintura/ cadera (WHR). El grupo sueco tuvo acceso a dos estudios prospectivos de hombres y mujeres de mediana edad y halló que la grasa abdominal era un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular y diabetes <sup>(174- 176)</sup>. Simultáneamente en Estados Unidos Ahmed y Kissebah et al en 1982 enfatizaron la importancia de la distribución regional del tejido adiposo como un importante correlato de la tolerancia alterada a la glucosa, la hiperinsulinemia y la hipertrigliceridemia, pues éstas se observaban en la obesidad de predominio en la parte superior del cuerpo <sup>(177)</sup>.

Modan y colaboradores propusieron que la hiperinsulinemia podría ser el elemento común para la relación entre obesidad, DM 2 e hipertensión <sup>(178)</sup>. Ferrannini et al propusieron que la hipertensión arterial era un estado de resistencia a la insulina <sup>(179)</sup>

Sin embargo fue Reaven, en su conferencia de Banting de 1988, quién sugirió que estos factores tendían a concurrir en un mismo individuo en la forma de un síndrome al que denominó “Síndrome X” <sup>(180,181)</sup>, donde la insulinoresistencia constituía el mecanismo fisiopatológico básico. Estas anormalidades, no incluían necesariamente factores clásicos de riesgo como elevación del colesterol LDL, sino concentraciones elevadas de triglicéridos, bajos niveles de HDL, aumento de insulina en ayunas e hipertensión arterial. La obesidad no fue incluida, al hallar insulinoresistencia en individuos no obesos.

En ese mismo encuentro, De Fronzo subrayó la importancia de anomalías del músculo esquelético, del hígado en la DM2 y enfatizó la importancia de la resistencia a la insulina en el músculo esquelético, junto al déficit de secreción de la célula beta ya que la RI también se observa en individuos delgados <sup>(182)</sup>.

Con el desarrollo de nuevas técnicas por la imagen se ha comprobado que es el exceso de tejido adiposo visceral abdominal el que se relaciona con los trastornos metabólicos.

El NCEP-ATP III (Adult Panel Treatment Panel III del National Cholesterol Education Program), identificó los 6 componentes clave del SM que se relacionan con los eventos cardiovasculares. Incluyen adiposidad omental (para ellos prima la circunferencia abdominal sobre el IMC), dislipemia aterogénica, hipertensión, insulino-resistencia, estado proinflamatorio y protrombótico.

En la actualidad las controversias continúan, pues tanto la Federación Internacional de Diabetes, como la OMS, la Asociación Americana de Endocrinólogos clínicos y el Grupo Europeo para el estudio de la RI, no han logrado alinearse con el NCTP- ATP III, al considerar la IR como el eje fundamental del síndrome.

### **I.4.2.-Definición e importancia**

Tras la selección natural producida en la antigüedad, nos encontramos hoy día, paradójicamente, con individuos capaces de un gran ahorro energético y abundante reserva grasa en un ambiente de exceso de ingesta y mínimo consumo de reservas. Es un ambiente “tóxico”, caldo de cultivo excelente para el desarrollo de alteraciones del metabolismo de glucosa y lípidos, causa de las grandes plagas del siglo XXI: a saber, obesidad, diabetes, hipertensión y, por tanto, síndrome metabólico.

Este síndrome se asocia a un incremento de cinco veces en la prevalencia de DM2 y de tres veces la enfermedad cardiovascular. La morbilidad y mortalidad asociadas a estas dos alteraciones patológicas, podrían desequilibrar los presupuestos sanitarios de muchos países desarrollados. <sup>(183)</sup>

Por ello numerosos grupos de consenso han intentado proveer a los clínicos de parámetros con los que identificar a los individuos susceptibles.

Reaven en 1988 lo denominó como síndrome “X”, con las alteraciones ya citadas. <sup>(180)</sup>

Posteriormente se han agregado otras alteraciones como la obesidad abdominal, presencia de lipoproteínas de baja densidad (LDL) e incremento de las concentraciones de ácido úrico.

En 1998 la OMS propone criterios de clasificación para hacer el diagnóstico de síndrome metabólico debiendo coexistir al menos uno de los dos parámetros principales, hiperglucemia y/ o la resistencia a la insulina, junto a dos de los restantes, <sup>(184,185)</sup> entre los que se encuentran la hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, disminución de colesterol HDL, obesidad central estimada con perímetro de la cintura y/o IMC y microalbuminuria. La principal limitación a esta definición era la necesidad de realizar el clamp euglicémico, técnica complicada que limitaba su aplicabilidad, pero considerada como el “patrón oro” para la medida de la RI.

Posteriormente surgen otras definiciones, siendo las más aceptadas las propuestas por el European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) <sup>(186)</sup> y por el Adult Panel Treatment Panel III (ATP III) del National Cholesterol Education Program (NCEP)

---

Así, el EGIR desarrolló una versión modificada de la definición de la OMS usando las cifras basales de insulina en lugar del clamp y con la inclusión del concepto de obesidad abdominal al tener en cuenta el perímetro de la cintura. <sup>(186)</sup>

Dos años después el NCEP introdujo la definición ATP III <sup>(187)</sup>, con factores clínicos fácilmente mensurables y que fue modificada por la American Association of Clinical Endocrinologist (AACE) para incluir nuevamente la consideración de la resistencia a la insulina como problema básico. Establece este diagnóstico de SM cuando existen tres ó mas de los siguientes hallazgos: hipertrigliceridemia, descenso del colesterol HDL, hipertensión arterial e hiperglucemia en ayunas. Considera la obesidad, la ECV previa, la diabetes, etc... como elementos que incrementan la probabilidad de sufrir SM más que como factores de riesgo “per se”. Esta exclusión de la obesidad originó numerosas críticas.

Las múltiples definiciones existentes, con diferencias en los componentes propuestos y en los valores umbral, provocan confusión e impiden los estudios comparativos; esta fue la causa que llevó a la FID a elaborar una nueva definición que pudiera tener alcance universal.

La nueva definición de la FID <sup>(188 - 190)</sup> ha tenido en cuenta la gran cantidad de datos que indican que la adiposidad abdominal es común a todos los componentes del SM <sup>(191)</sup>. Así, el aumento del perímetro de la cintura, parámetro aceptado como sustituto de la adiposidad abdominal y con especificidad respecto a los distintos grupos étnicos, se ha convertido en requisito imprescindible para establecer el diagnóstico de SM junto a dos de cualquiera de los siguientes factores:

- aumento de los triglicéridos (> de 150 mg/dl) o estar en tratamiento específico de esta alteración lipídica
- disminución de C-HDL: menos de 40 mg/dl en varones, menos de 50 mg/dl en mujeres
- aumento de la presión arterial o estar en tratamiento de hipertensión correctamente diagnosticada previamente
- incremento de la glucemia en ayunas (> de 100 mg/dl) o padecimiento de una DM2 diagnosticada previamente. <sup>(187)</sup>

---

Posteriormente la American Heart Association y el National Heart Lung and blood Institute <sup>(192)</sup> recogen una clasificación del ATP III actualizada <sup>(193)</sup> donde no se considera necesario incluir el incremento del perímetro de la cintura en individuos con otros tres factores de riesgo y donde el valor umbral dependerá del origen étnico de la persona. Así, ahora, tanto el ATP III como la IDF permiten diagnosticar a los mismos pacientes y enfocar un tratamiento similar. No obstante siempre es posible que nuevos estudios obliguen a incluir otros parámetros como el incremento de PCR<sup>(294)</sup> y del factor activador del plasminógeno y del fibrinógeno <sup>(303)</sup> , la hiperuricemia <sup>(346)</sup> , la hiperhomocistinemia <sup>(113)</sup> , el aumento en la expresión del factor de necrosis tumoral alfa en el tejido adiposo <sup>(205)</sup> y las concentraciones disminuidas de adiponectina, <sup>(113)</sup> .

El Síndrome Metabólico se reconoce en la actualidad como una entidad patológica con personalidad propia <sup>(194)</sup> pues:

- los factores de riesgo implicados concurren simultáneamente con frecuencia en una determinada población
- cada uno de estos factores contribuyen individualmente al riesgo cardiovascular y su asociación lo incrementa más que de forma meramente aditiva
- se considera denominador común la RI

La genética del SM es compleja. El gen responsable de la insulino-resistencia se encuentra hasta en un 50% de la población, pero este cuadro lo desarrollan sólo un 23,7% pues la insulino-resistencia se ve también favorecida por el acúmulo de grasa abdominal, la dieta aterogénica y la inactividad física.

En una revisión reciente sobre estudios genómicos y de ligamiento, se observó la existencia de 44 loci asociados a obesidad. Ciertas regiones de los cromosomas 3p, 15p y 18q están relacionadas con la obesidad y la diabetes. También la región 7q, donde se encuentra el gen de la leptina, parece asociarse con la hiperinsulinemia, la hipertensión y la obesidad <sup>(194)</sup> .

Como se ha dicho antes, y es evidente, no se trata de una única enfermedad, sino de una asociación de problemas de salud, de aparición simultánea o secuencial en un mismo individuo, causados por una combinación de factores genéticos y ambientales asociados a un determinado estilo de vida, en los que la resistencia a la insulina se considera la causa patogénica fundamental. Por tanto el SM se caracteriza por la convergencia de



---

varios factores de riesgo cardiovascular en un solo sujeto con posibilidad genética de una alteración metabólica subyacente.

### **I.4.3.-Patogenia del síndrome metabólico**

En la fisiopatología del Síndrome Metabólico se imbrican alteraciones en el metabolismo glucolipídico, estados proinflamatorios y protrombóticos<sup>(183)</sup>. El vínculo entre todas ellas se atribuye a la resistencia insulínica, favorecida por el aumento de ácidos grasos libres<sup>(195,196)</sup>. La insulinoresistencia se considera como la responsable de la mayor parte de las anomalías presentes en el SM, fundamentalmente de la hiperglucemia, la HTA, el aumento en la producción hepática de VLDL y de triglicéridos y la estimulación de la proliferación endotelial por acción sobre receptores endoteliales causante del inicio del proceso de aterosclerosis.<sup>(183, 197, 198)</sup>

Los mecanismos moleculares causantes de la IR y SM no están claros<sup>(141,199)</sup>; entre estos se proponen la malnutrición fetal, el incremento en la adiposidad visceral, las anomalías de genes que codifican una o más proteínas en la cascada de acción de la insulina, los niveles reducidos de receptores de la insulina, la actividad tirosina kinasa en músculo esquelético (no parece defecto primario), la existencia de defectos posreceptores así como el defecto en la señalización PI - 3 kinasa<sup>(200)</sup> que causa una reducción de la traslocación de GLUT - 4 a la membrana plasmática, considerado como foco actual en la patogénesis.<sup>(201)</sup>

Alteraciones en la estructura, función y regulación de factores de transcripción genética parecen ser esenciales en la patogénesis del SM, en especial la superfamilia de receptores nucleares de hormonas (PPAR y SREBPs) los cuales son diana para hormonas como insulina y leptina, factores de crecimiento y señales de inflamación, que al parecer actúan como punto de convergencia de señales a un nivel de regulación genética.<sup>(141)</sup>

La posible relación entre polimorfismo del gen PON y el grado de IR fue investigada por *Barbieri* en 213 sujetos saludables; al genotipo LL se le considera como un predictor significativo de RI, independientemente de la edad, sexo, IMC, triglicéridos en ayunas y colesterol- HDL.<sup>(202)</sup>

---

Poulsen estudió el impacto relativo de factores genéticos vs. ambientales para el desarrollo de los componentes del SM entre 303 pares de gemelos de edad avanzada masculinos y femeninos. La frecuencia de concordancia para intolerancia a la glucosa, obesidad, disminución de colesterol - HDL resultó significativamente más elevada entre monocigóticos que entre dicigóticos lo cual indica que existe una influencia genética en el desarrollo de estos fenotipos. <sup>(203)</sup>

#### **I.4.3.1.- Resistencia insulínica y obesidad**

La obesidad es el principal factor adquirido responsable de la disminución de la sensibilidad a la insulina <sup>(204)</sup>. Se denomina insulinoresistencia a un defecto de la acción de la insulina, con unas mayores necesidades de insulina basal para mantener la glucemia en rangos normales, por la incapacidad de una cantidad conocida de insulina de incrementar la entrada y la utilización de la glucosa por los tejidos periféricos <sup>(198)</sup>. Es tan importante esta resistencia a la insulina que en 1999 el grupo europeo EGIR propuso denominarlo como “síndrome de resistencia insulínica” y, actualmente, tienden a usarse ambos términos como sinónimos. <sup>(194)</sup> Para que una persona obesa desarrolle un trastorno de la glucemia, además debe existir además una base genética predisponente, con un defecto de la producción pancreática de insulina, por agotamiento de las células beta. <sup>(209)</sup>

Aunque el principal factor que contribuye al desarrollo de RI es el exceso de AGL circulantes, el origen del problema es múltiple:

- El incremento del TNF  $\alpha$  en la obesidad distorsiona la unión de insulina y sus receptores, por disminución de la actividad tirosinkinasa ,pudiendo alterar la expresión genética del GLUT-4 <sup>(201,205,206)</sup>
- El aumento de ácidos grasos libres (AGL) que acompaña al incremento del tejido adiposo también trastorna el sistema de señales de insulina y su transporte <sup>(196,207)</sup> a la vez que aumentan la producción de insulina en respuesta a la glucosa tanto a corto como a largo plazo, contribuyendo al estado de hiperinsulinemia.
- Los AGL compiten con la glucosa como sustrato energético del músculo, por el denominado mecanismo Randle <sup>(208)</sup>, modificando la acción de las proteínasas, y disminuyendo la captación de la glucosa dependiente de la

- insulina, con la hiperglucemia subsiguiente. Asimismo se han hallado en el músculo de individuos insulinoresistentes o afectados de DM2 obesos, defectos intracelulares en la fosforilación oxidativa de las mitocondrias que se relacionan con la ocupación de las vías metabólicas por los lípidos.

Para medir la RI se pueden usar tanto el HOMA (Homeostatic Model Assessment: valor de la insulina en ayuno en  $\mu\text{U}/\text{dl}$  multiplicado por el valor de la glucemia en ayuno todo ello dividido por 22,5 y expresado en  $\text{mmol}/\text{lt}$ ) <sup>(210,211)</sup> como el QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) <sup>(214,349,350)</sup>; la fórmula para calcularlo es:  $1/\log \text{insulina en } \mu\text{U}/\text{ml} \times \log \text{glucosa en mg}/\text{dl}$  <sup>(212,213)</sup>, siendo el segundo el que mayor correlación tiene con el clamp euglicémico- hiperinsulinémico, considerado como patrón oro, ideado por de Fronzo y colaboradores <sup>(214)</sup>, puesto que tiene una mayor capacidad predictiva del desarrollo de DM 2. Vanhala y cols determinaron en adultos un límite de 0,32 para el QUICKI; todas las cifras inferiores son consideradas como de riesgo biológico. <sup>(213)</sup> Si una persona tiene un índice HOMA mayor de 3 el riesgo de RI es altísimo, como antesala de la DM2. Al diagnosticar ésta por elevación de la glucemia, se está a 15 años aproximadamente del desarrollo del SM.

#### **I.4.3.2.-Obesidad y enfermedad cardiovascular**

Hay una estrecha correlación entre la obesidad y los factores de riesgo que definen al SM. Algunos autores consideran como punto clave el almacenamiento “disfuncional” de energía en el obeso. Así la obesidad actúa como detonador de enfermedad cardiovascular, sobre todo cuando es de predominio abdominal con incremento en la distribución visceral de la grasa, componente clave de la IR <sup>(216)</sup>, siendo considerada por el ATP III como la principal responsable del aumento en la prevalencia del SM. Así si la obesidad aparece a edades tempranas el debut de la enfermedad coronaria también lo será. <sup>(217)</sup>

Se han sugerido diferentes mecanismos para explicar la relación entre RI y aumento del riesgo cardiovascular. <sup>(218,219)</sup> El tejido adiposo abdominal produce resistina, que incrementa la resistencia a la insulina, y adiponectina, con efectos contrarios. El aumento de la grasa abdominal altera el equilibrio entre estas dos sustancias, con sobreproducción de resistina e IR secundaria. En estudios genómicos se han encontrado

---

*locus* de susceptibilidad para DM2 y SM en el cromosoma 3q27 donde se ha localizado el gen para adiponectina; cambios silentes de T-G en el gen de la adiponectina conducirían a alteraciones en la sensibilidad a la insulina. El tejido adiposo produce además reactantes de fase aguda y citoquinas proinflamatorias a niveles elevados, paralelos a los niveles de PCR, entre los que se encuentran amiloide sérico A3, Alfa 1-acid glicoprotein, PAI - 1, responsables del incremento de los problemas cardiovasculares en diabéticos tipo 2 y pacientes con SM. Los adipocitos segregan productos biológicos como leptina, TNF -  $\alpha$  y ácidos grasos libres que modulan procesos como secreción y acción de la insulina y peso corporal con lo que pueden contribuir a la IR. Los adipocitos omentales y viscerales producen PAI -1 que contribuye a disminuir la fibrinólisis con elevado riesgo de aterotrombosis.

Es en el endotelio donde se desarrollan la mayoría de los eventos que dan origen a las complicaciones vasculares de la obesidad y a la insulinoresistencia<sup>(220,221)</sup>. La agregabilidad plaquetaria, la adhesividad, el depósito de lipoproteínas<sup>(222)</sup>, la hiperreactividad, el crecimiento, y la proliferación de las células endoteliales<sup>(223)</sup> son fenómenos directamente proporcionales a la sobreproducción de sustancias en un adipocito hiperplasiado y/o hipertrofiado. La hiperinsulinemia, la hiperglucemia y la dislipidemia de la insulinoresistencia son inhibidores de la acción de la óxido-nitrito - sintetasa (ONS), generadora del óxido nítrico, por lo que disminuye el óxido nítrico (ON), la formación de superóxidos y se generan cambios endoteliales, que van desde la vasoconstricción hasta la oxidación de lipoproteínas y la remodelación vascular<sup>(220,221)</sup>. Tal es la importancia de la insulinoresistencia en la función endotelial, que ha sido recientemente redefinido como síndrome dismetabólico cardiovascular (CDS)<sup>(224)</sup> y que se compone de dislipidemia, insulinoresistencia, obesidad e hipertensión arterial, lo que incluye todos los elementos importantes del síndrome y subraya la implicación del sistema cardiovascular en este estado dismetabólico, porque todos los componentes del síndrome son factores de riesgo para la microcirculación coronaria, carótida, cerebral y periférica.

### I.4.3.3.-Obesidad, IR y dislipemia aterogénica

Existe una estrecha correlación entre obesidad, hipertrigliceridemia <sup>(225)</sup> e hiperinsulinemia. El metabolismo lipídico normal incluye liberación de AG desde los adipocitos a la sangre circulante, el hígado y el músculo almacenando triglicéridos (TG) en adipocitos pequeños periféricos <sup>(194)</sup>; cuando su capacidad es sobrepasada, se acumulan en el músculo causando RI en dichos tejidos. En el hígado una parte es oxidada y la mayoría reesterificada a TG. Cuando este último proceso se satura la situación conduce al hígado graso. <sup>(226)</sup> El depósito patológico también puede hacerse en adipocitos periféricos anormalmente grandes <sup>(227,228)</sup>, con un efecto independiente y aditivo para el desarrollo de insulinoresistencia. <sup>(229,230)</sup>

En el adipocito, la IR ocasiona una lipólisis descontrolada con aumento del flujo de AGL al hígado, incrementándose la síntesis de triglicéridos (TG) y de VLDL ricas en TG <sup>(231)</sup> y Apo- B100, con disminución de la HDL por transferencia del colesterol a las VLDL.

La RI impide una correcta actuación de la lipoproteínlipasa (LPL), por lo que los TG se derivan a las HDL donde se intercambian por colesterol. Estas HDL se degradan más rápidamente en el hígado, razón por la que al aumentar los TG disminuyen las c- HDL. Así las lipoproteínas intermedias (IDL) se enriquecen en colesterol y se transforman en LDL pequeñas y densas. <sup>(232,233)</sup>

El resultado final es un perfil aterogénico <sup>(232)</sup>, con elevación de TG y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) ricas en TG <sup>(231)</sup> y descenso de HDL porque <sup>(231,232)</sup>:

- las VLDL pueden atravesar la pared vascular y acumularse en la placa de ateroma, liberando más colesterol por partícula a la pared.

- la disminución de las HDL y Apo A- 1 impiden que las HDL cumplan su función antiaterogénica y antioxidante en el endotelio

- las LDL pequeñas y densas son más aterogénicas que las LDL normales, por su menor afinidad por el receptor natural y su mayor susceptibilidad a la oxidación. <sup>(234,235)</sup>

Este perfil por sí solo es un gran promotor de daño vascular. Por lo tanto la dieta rica en ácidos grasos saturados e hidratos de carbono está implicada en el aumento de la resistencia insulínica de forma aguda.

Como se ve, a los AGL plasmáticos se les atribuye un papel fundamental en la aterogénesis. En la obesidad central existe una liberación aumentada de AGL del tejido adiposo al hígado, condicionando una disminución de la captación de la glucosa, con el resultado de un estado de hiperinsulinemia y una disminución de la utilización de la glucosa mediada por la insulina <sup>(236 - 238)</sup>.

Si a todas estas circunstancias se añade el estado procoagulante que es favorecido por la obesidad y la IR, podríamos explicarnos el motivo del incremento del riesgo de la enfermedad coronaria que se produce con la obesidad. <sup>(223, 232, 239)</sup>

#### **I.4.3.4.-La hipertensión arterial en el SM**

La RI es más prevalente en hipertensos que entre en la población en general, aunque no todos los pacientes con RI desarrollan HTA <sup>(240)</sup>. La insulina parece causar vasodilatación, al menos en parte, mediante la estimulación de la producción endotelial de óxido nítrico. La sensibilidad corporal total a la insulina y la producción endotelial basal de óxido nítrico presentan correlación en voluntarios sanos. <sup>(241)</sup>

Una gran mayoría de autores defiende que la RI induce daño vascular e HTA <sup>(242)</sup>, aunque otros autores no están de acuerdo. No obstante, la mayoría de las evidencias apuntan a que la HTA es consecuencia y no causa de la RI <sup>(243)</sup>, aunque la primera no sea un producto directo de los niveles elevados de insulina. <sup>(244)</sup> El caso es que el 50% de los obesos desarrollan hipertensión arterial en algún momento de la enfermedad <sup>(245)</sup>, siendo la interrelación entre obesidad, RI e HTA compleja y multifactorial. Entre los factores involucrados se encuentran:

- el aumento de la reabsorción de sodio en el Túbulo Contorneado Proximal (TCP) secundario a la hiperinsulinemia <sup>(246)</sup>
- el aumento de la actividad simpática derivada del aumento de la ingesta, de la hiperleptinemia y de la hiperinsulinemia <sup>(246,247)</sup>
- la hipertrofia del músculo liso vascular, secundaria a la acción mitógena de la insulina a través del protooncógeno c-myc mediante los receptores del factor IGF-1 <sup>(194)</sup>
- la perturbación de la producción del ON. En efecto hay una relación entre la RI y los niveles plasmáticos de dimetilarginina asimétrica, inhibidor

---

endógeno de la óxido nítrico sintetasa <sup>(248)</sup>; ambos parámetros mejoran tras la administración exógena de fármacos insulinosensibilizantes, por lo que se considera que la dimetil arginina asimétrica podría contribuir a la disfunción endotelial de los estados de RI <sup>(249)</sup>

- el aumento del angiotensinógeno y la alteración de los cationes intracelulares secundariamente a la hiperinsulinemia, pues tanto la bomba Na/K ATP así como la de Ca<sup>++</sup> ATP así son sensibles a la insulina. Si esta última es resistente a la acción de la insulina, aumenta el Ca<sup>++</sup> intracelular, desencadenando hiperreactividad vascular e HTA <sup>(250)</sup>. Tiene efecto directo sobre la resistencia vascular periférica, con respuesta exagerada a los agonistas de la angiotensina II y de la noradrenalina, con alteración de los mecanismos que controlan el Ca<sup>++</sup> libre, y el consiguiente aumento de la contracción de la fibra lisa vascular.

La presencia de HTA en el obeso coincide frecuentemente con las alteraciones lipídicas, lo cual añade riesgo a las alteraciones vasculares. <sup>(251,252)</sup>

#### **I.4.3.5.- Aterosclerosis en el SM**

La aterosclerosis es la consecuencia patológica primaria del SM y está relacionada con diferentes aspectos del síndrome. El perfil lipídico que se asocia con incremento del riesgo de aterosclerosis incluye: elevación del colesterol LDL, sobre todo de las LDL pequeñas y densas, el descenso de HDL y la elevación de lipoproteína A y de TG.

Los macrófagos pueden sobrepasar su capacidad de limpieza ante un flujo masivo de este tipo de LDL degradadas. <sup>(194)</sup>

La hipertensión causa engrosamiento, tanto de la íntima como de la capa media, contribuyendo a la aterosclerosis. El músculo liso de las arterias de los hipertensos responde de forma supranormal a la tensión de la pared, causando hipertrofia e hiperplasia o aumentando la producción de colágeno y elastina <sup>(194)</sup>

La hiperglucemia es la causante de las complicaciones microvasculares de la diabetes a través de los productos finales de glucosilación, que provocan formación de radicales libres de oxígeno al reaccionar con el oxígeno molecular. También estos productos

---

podrían favorecer la arteriosclerosis (complicación macrovascular), aunque no hay las mismas evidencias fisiopatológicas ni epidemiológicas. <sup>(253)</sup>

Por otro lado, el estado inflamatorio asociado al SM también tiene importantes repercusiones. Se considera que muchos de los factores de riesgo cardiovascular están relacionados con la inflamación crónica <sup>(254)</sup>. Incluso se ha propuesto la leucocitosis como marcador inespecífico de inflamación crónica <sup>(255)</sup>, que favorecería estados protrombóticos y efectos vasculares nocivos, como modificaciones de la hemorreología, incremento de radicales superóxido, aumento de la mieloperoxidasa y aceleración de la aterosclerosis por una mayor oxidación de partículas de LDL y HDL <sup>(256)</sup>.

La evidencia de que los valores de la PCR son un predictor de arteriosclerosis potente también confirma esta relación. Este marcador de la respuesta inflamatoria se relaciona con otros (IL-6, IL-1 y TNF- $\alpha$ ). Algunas de estas citocinas son producidas por adipocitos y se encuentran elevadas en individuos obesos. <sup>(194)</sup>

Finalmente, el endotelio arterial, que regula el tono muscular y constituye una barrera permeable a los componentes sanguíneos, actúa como transductor en la respuesta inflamatoria de la aterosclerosis. Se ha documentado desde hace años la existencia de una disfunción endotelial, tanto en la diabetes mellitas (DM) como en individuos con aumento de AGL. Sin embargo, la relación de la resistencia insulínica (RI) o de la hipertrigliceridemia basal con la disfunción endotelial es controvertida, ya que sólo se ha demostrado en adultos jóvenes sanos <sup>(257)</sup>. El endotelio vascular representa un órgano metabólico y endocrino intensamente activo mediante la producción de péptidos hormonales vasoactivos, factores de crecimiento, citoquinas, etc., y regula el balance entre vasoconstricción / vasodilatación, coagulación / fibrinólisis, proliferación / apoptosis, adhesión / diapédesis de leucocitos, etcétera <sup>(258)</sup>.

La microalbuminuria, marcador renal de daño endotelial y aterosclerosis temprana está asociada con diabetes, RI y adiposidad central. Diversos estudios demuestran que signos de disfunción endotelial temprana, manifestados por microalbuminuria, están fuertemente e independientemente asociados con adiposidad central y se deben considerar en el contexto del Síndrome Metabólico <sup>(259)</sup>.



#### **I.4.3.6.-Ácido úrico en el Síndrome metabólico**

El ácido úrico aumentado en plasma se asocia epidemiológicamente a enfermedades cardiovasculares como el infarto de miocardio <sup>(260,261)</sup>, accidente cerebrovascular <sup>(262,263)</sup>, hipertensión e insuficiencia cardíaca. <sup>(264,265)</sup> La hipertensión está asociada al aumento de ácido úrico en el 75% de los pacientes con hipertensión maligna

Se ha propuesto tomar la concentración en plasma de ácido úrico > 4 mg/dL como un signo de alerta. <sup>(266)</sup>

##### I.4.3.6.1.- Ácido úrico, insulinoresistencia y obesidad

La hiperinsulinemia estimula la reabsorción de urato en el TCP. <sup>(267)</sup>

Entre las enfermedades con riesgo cardiovascular aumentado e hiperuricemia asociada se encuentra la obesidad en adolescentes <sup>(268)</sup>. Los niveles elevados de ácido úrico suelen ser paralelos al incremento del IMC, asociándose también con la resistencia a la insulina <sup>(269)</sup> y habiéndose propuesto a la leptina como la molécula reguladora de la concentración de ácido úrico <sup>(270)</sup>.

Es evidente, por tanto, que no sólo es el aumento de peso corporal la causa de esta hiperuricemia, sino los fenómenos bioquímicos subsecuente a ella.

##### I.4.3.6.2.-Ácido úrico e hipertensión arterial

En los pacientes con síndrome metabólico, la hiperuricemia fue destacada por el profesor Reaven <sup>(263)</sup>, descubridor del síndrome-X, luego denominado síndrome metabólico.

En un experimento realizado con ratas afectas de síndrome metabólico experimental, conseguido al alimentarlas exclusivamente con fructosa al 60%, se objetivó la existencia de un aumento de la uricemia paralelo al de triglicéridos, insulina y a las cifras de tensión arterial <sup>(271)</sup>, tal y como se observa en humanos afectos de este síndrome. Además presentan una respuesta simpática exagerada y un aumento de la reactividad del miocardio al isoproterenol.

No obstante la HTA sólo está asociada parcialmente a la hiperuricemia, pues no todos los hipertensos presentan cifras elevadas de ácido úrico. <sup>(266)</sup> Los mecanismos que pueden elevar el ácido úrico en los hipertensos son los siguientes:

- reducción del flujo sanguíneo renal, estimulándose la reabsorción de urato
- isquemia local microvascular con bloqueo secundario de la secreción de urato en el TCP,

Todo esto aumenta la producción de EROX (especies reactivas de oxígeno) que neutralizan el óxido nítrico endotelial y producen disfunción del endotelio vascular.

Es un hecho comprobado que la dieta DASH (Dietary Approach to Stop Hipertension) reduce la presión arterial y la incidencia de gota, a base de reducir la concentración plasmática de ácido úrico, <sup>(265)</sup> lo que es una evidencia indirecta de la relación entre hipertensión y ácido úrico. Asimismo, en ratas, la administración de ácido oxónico, inhibidor de la uricasa, provoca un acúmulo de ácido úrico e induce HTA que remite al ser tratadas con IECA y alopurinol, <sup>(271- 273)</sup> hallazgo que revela la conexión entre angiotensina, ácido úrico e hipertensión arterial.

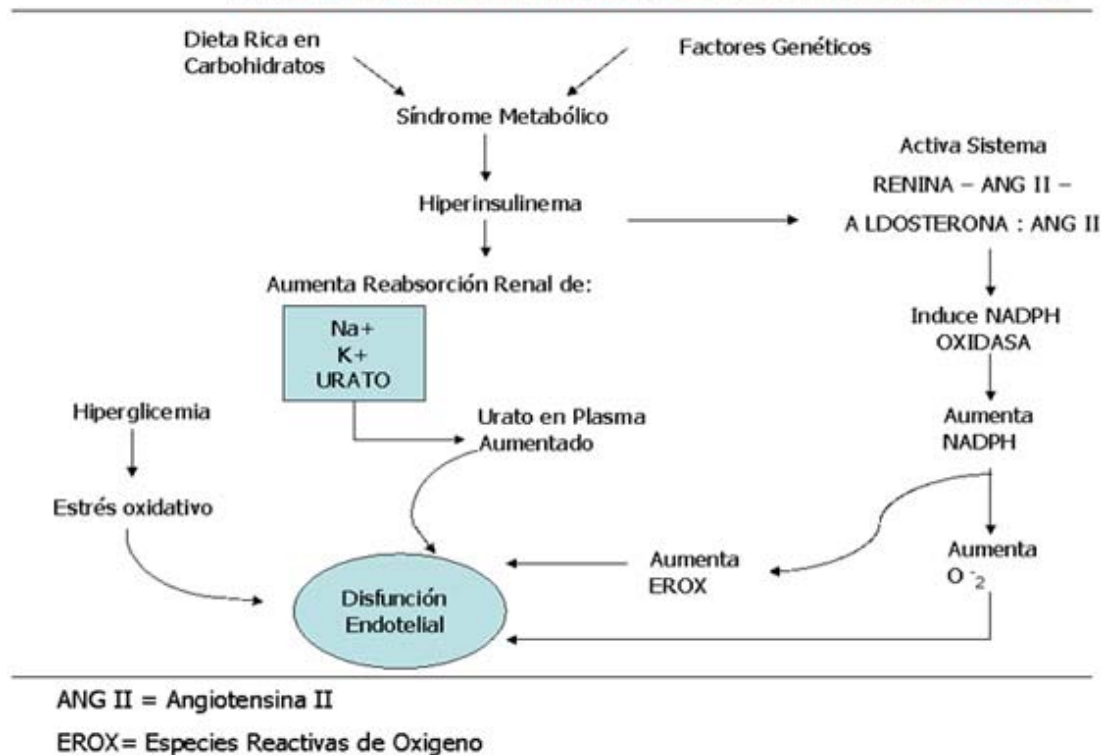
#### I.4.3.6.3.- Ácido úrico, hiperglucemia y disfunción endotelial

La hiperglucemia produce stress oxidativo por autooxidación de la glucosa con producción final de radicales libres de oxígeno. La insulina y proinsulina, tanto individual como sinérgicamente, activan el sistema renina-angiotensina II- aldosterona (SRAA). La angiotensina II (ANG II) es un potente inductor de la NADPH oxidasa y por tanto aumenta las especies reactivas de oxígeno (EROX) y el anión superóxido O<sub>2</sub><sup>-</sup> en las capas íntima-media arterial. <sup>(266,274)</sup> Esta circunstancia agota los antioxidantes locales como la superóxidodismutasa, la glutatiónperoxidasa y la catalasa, y junto al resto de situaciones conduce a un desacoplamiento de la sintasa de óxido nítrico. Esta alteración de la sintasa del ON condiciona una menor producción del ON endotelial, por lo que el endotelio pasa a ser un productor neto de superóxido y de radicales libres de oxígeno <sup>(268,274, 276)</sup>. (Figura 1) y así, el ácido úrico desarrolla su cambio paradójico de actividad antioxidante a prooxidante. Por lo tanto, en la placa vulnerable que sufre aterosclerosis aceleradamente, ocurren varios procesos biológicos: apoptosis de células musculares y endoteliales con exceso de purinas tipo adenina y guanina, necrosis, y acidificación del medio <sup>(275)</sup>, angiogénesis, aumento del estrés óxido-reductor e

inflamación con penetración de macrófagos, linfocitos y hemorragia dentro de la placa que conduce al aumento de los glóbulos rojos, hierro y cobre (reacción de Fenton) en la zona.

Así mismo, el ácido úrico induce el factor nuclear de transcripción Kappa (NFKB) y la proteína atrayente de monocitos (MCP-1); adicionalmente estimula los mononucleares a producir interleuquinas 1, beta y 6 así como TNF  $\alpha$ . Obviamente es difícil discernir qué fue primero, si el aumento del ácido úrico o el de los marcadores de inflamación <sup>(277)</sup>

**FIGURA 1** **DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN HIPERINSULINEMIA Y RESISTENCIA A LA INSULINA. SÍNDROME METABÓLICO**



#### **I.4.4.-Síndrome metabólico en jóvenes y adolescentes**

La investigación en nutrición abarca desde el estudio de cómo influye un alimento biológicamente hasta el análisis del estado nutricional de la población, con especial cuidado en niños y adolescentes. Los errores nutricionales en nuestros jóvenes conllevan un futuro negativo para ellos, siendo frecuentes factores de riesgo un inadecuado aporte de legumbres, frutas y verduras junto al sedentarismo.

La obesidad infantil ha sido considerada por la OMS como “una enfermedad crónica”, al perpetuarse en el tiempo y porque se asocia a un síndrome de resistencia a la insulina, determinante, en un futuro, de un mayor riesgo de DM2, hipertensión arterial, y enfermedades cardiovasculares isquémicas<sup>(278 - 280)</sup>

La relación entre la resistencia insulínica, el sobrepeso y el mayor riesgo cardiovascular, está dada porque al compromiso del metabolismo glucídico se agrega el lipídico y una disfunción endotelial temprana y progresiva, base del daño aterosclerótico<sup>(280 - 284)</sup>

Aunque en el momento actual no disponemos de una definición pediátrica del síndrome, existen algunos trabajos en la literatura que intentan conocer el alcance del mismo en la población pediátrica. El primer estudio al respecto se realizó en Hungría por Csabi et al.<sup>(285)</sup> en una población adolescente obesa, encontrando una prevalencia del 8,9% sin diferencias significativas entre sexos o el grado de obesidad. Sí existía sin embargo, una relación positiva con el tiempo de evolución de la obesidad, por lo que concluyen que su instauración precisa de un periodo de tiempo largo.

Durante la celebración del XIV Congreso de Obesidad (Atenas) se han aportado datos en los que cifran en dos millones los niños afectados por el síndrome metabólico, pues los precursores de enfermedad cardiovascular están ya presentes en la infancia. Entre estos factores de riesgo se encuentran los niveles de LDL y el IMC. El estudio Bogalusa<sup>(286)</sup> ha mostrado que en 60% de los niños entre 5 y 10 años con sobrepeso presentan, al menos, un factor de riesgo para el síndrome metabólico y un 20% dos o más factores<sup>(287)</sup>

En pediatría el diagnóstico de síndrome metabólico, en la mayoría de los casos, está basado en criterios estadísticos.<sup>(288 - 290)</sup> A la hora de crear una definición de SM para

---

los jóvenes es importante conocer los valores umbral de las determinaciones analíticas y de las variables antropométricas, expresándolas en percentiles o en grados de desviación  $z$  de la media, y todo ello en relación al estadio de desarrollo puberal.

Si bien en población adulta, el diagnóstico del síndrome metabólico no incluye los niveles de insulina, la RI es el elemento clave en el síndrome metabólico asociado a la obesidad del niño y suele estar presente muchos años antes de que aparezcan otras anomalías como la intolerancia a la glucosa, la dislipidemia, la HTA, la DM2 y las ECV<sup>(291,292)</sup>. Algunos autores utilizan la insulinemia basal (12 uUI/ml o  $> P_{75}$  de la población de referencia) asociada a un perfil lipídico aterogénico.

Últimamente, se han sugerido 2 fenotipos para el diagnóstico en la población infantil, basados en modificaciones los 5 criterios de la ATP III del adulto. En el primero se consideran los siguientes criterios: IMC  $> P_{97}$ , presión arterial  $> P_{95}$ , triglicéridos  $> P_{95}$ , C-HDL  $< P_5$ , glicemia basal  $> 110$  mg/dl. En el segundo fenotipo se cambia el IMC por el perímetro de cintura, ya que éste tendría mayor sensibilidad para diagnosticar la insulinoresistencia.<sup>(290,293, 294)</sup> Son muchos los estudios posteriores que se han centrado en poblaciones pediátricas afectadas de sobrepeso u obesidad, señalándolas como poblaciones de riesgo y por lo tanto elegidas para realizar estudios epidemiológicos de cribado del mismo<sup>(285,294, 317)</sup>.

Cook et al<sup>(293)</sup>, en un intento de unificar criterios, propusieron una definición pediátrica del mismo, modificando los criterios establecidos por la ATP-III. Lo más relevante es que ha puesto en evidencia que, si bien su prevalencia durante la infancia y adolescencia es en general baja, no sucede ni mucho menos lo mismo cuando los sujetos estudiados padecen obesidad o sobrepeso, siendo del 28,7 % en adolescentes con obesidad, del 6,1% en adolescentes con sobrepeso y del 0,1 % en aquéllos con IMC  $< P_{85}$ . El 89 % de los adolescentes con obesidad presentaban al menos uno de los criterios y más de la mitad (56 %) al menos dos. El 80 % de los adolescentes con Síndrome Metabólico eran obesos.

Este autor considera que existe síndrome metabólico cuando se cumplen, al menos, tres de los siguientes criterios:

- un perímetro de cintura igual o superior al  $P_{90}$
- una glucemia en ayunas  $\geq$  a 110 mg/dl
- un nivel de triglicéridos  $\geq$  a 110 mg/dl

- una cifra de colesterol HDL < de 40 mg/dl
- unas cifras tensionales que superen o igualen al P<sub>90</sub>

Autores españoles han propuesto otras definiciones. Así, Leopoldo Tapia Ceballos <sup>(345)</sup> propone una definición donde añade a la glucemia en ayunas, la presencia de alteración a una sobrecarga de glucosa o la presencia demostrada de diabetes mellitus tipo 2. Tresaco et al. <sup>(346)</sup> incluyen en su definición la presencia de un nivel de ácido úrico superior a 4 mg/dl, además del perímetro de la cintura, las cifras tensionales, los valores séricos de insulina, leptina, glucosa, triglicéridos y C-HDL.

En los niños, como en los adultos, es más importante la obesidad abdominal e intracelular que la obesidad general a la hora de modular la sensibilidad a la insulina y el desarrollo del SM. Los seguimientos longitudinales demuestran que la cantidad y distribución central de la grasa corporal en población infantil determina el daño metabólico, asociándose a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, dislipemia y diabetes tipo 2 en la vida adulta <sup>(290,295, 296)</sup>

Aún cuando el IMC y el perímetro de la cintura (PC) mostraron una buena asociación con la sensibilidad insulínica basal, en prepúberes el IMC no muestra diferencias al comparar obesos con sensibilidad normal y disminuida; el PC, en cambio, fue un indicador adecuado para diferenciar entre ambas situaciones, aunque ya hay estudios en los que enfatizan el valor del IMC sobre el perímetro de la cintura <sup>(345 b)</sup>.

Según un estudio realizado por Ram Weiss <sup>(294,297)</sup> et al en USA, la prevalencia de SM en jóvenes con obesidad severa alcanza hasta el 50%, encontrando en éstos individuos biomarcadores de riesgo <sup>(297-300)</sup>. Según Ascensión Marcos <sup>(299)</sup>, aunque los parámetros de inflamación no se encuentren aún en valores patológicos, deben considerarse por el riesgo de desarrollo de SM para la edad adulta. El estudio AVENA en nuestro país ha permitido establecer unos valores de referencia hematológicos “que no existían para los adolescentes” y ha analizado parámetros de inflamación, que aunque aún no estando en valores patológicos, deben considerarse por la orientación a enfermedades futuras que entran en la constelación del denominado SM <sup>(300-304)</sup>

Weiss cifra en una odds-ratio de 1,55, el aumento de riesgo de sufrir SM asociado a cada unidad de incremento del z- score del IMC en los adolescentes estudiados. <sup>(294,297)</sup>

En el Bogalusa Heart Study se ha demostrado que los efectos adversos del C-LDL durante la infancia persisten según avanza la edad <sup>(305)</sup> y que los indicadores de SM son estables hasta la edad adulta <sup>(306)</sup>. Así mismo la American Heart Association ha indicado la existencia de una relación entre obesidad infantil, resistencia insulínica, lipidograma alterado, hipertensión y riesgo de enfermedad cardiovascular.

Por todo ello, en USA, la Asociación Americana de Diabetes recomienda realizar estudios de DM 2 a todo niño con IMC > del P<sub>85</sub> de diez o más años de edad o al inicio de la pubertad, si presentan dos o más de los siguientes factores riesgo:

- historia familiar de diabetes en familiares de 1º o 2º grado
- pertenencia a minorías étnicas de riesgo
- signos de resistencia insulínica o condiciones asociadas como HTA, dislipemias y síndrome de ovario poliquístico. <sup>(290)</sup>

#### **I.4.4.1.-Grasa visceral e insulinoresistencia en jóvenes obesos**

Burrows et al encuentran en niños afectados de obesidad troncal, una menor sensibilidad insulínica y unos promedios significativamente mayores de triglicéridos, del índice CT/C-LDL y menores de HDL. <sup>(307)</sup> Valeria Hirschler encuentra que el perímetro de la cintura es un factor de riesgo independiente para la HTA, RI y los niveles de C-HDL <sup>(308)</sup>. Así mismo encuentra una mejor relación entre perímetro de la cintura y los componentes del SM en niños que con el IMC, sobre todo al comparar la RI entre niños obesos y con peso normal, y, por tanto, una asociación más fuerte entre PC y un mayor riesgo de ECV a edades tempranas. Por ello, para este grupo, el PC pasa a ser el parámetro más valorado para evaluar la RI también en la edad infantil <sup>(309-313)</sup>

Es éste un tema controvertido, que se refleja en la divergencia existente entre el ATP III y la OMS en cuanto a incluir IMC o PC en la definición de SM. La clasificación del perímetro de la cintura es dicotómica (hombre / mujer) y depende además, de la etnia. Sonia Caprio como criterio de riesgo considera esta dicotomía como inconsistente, ya que el PC es una variable continua que se relaciona positivamente con la ECV a través del rango completo de PC. En los niños se requieren tablas específicas separadas por sexo y relacionadas con la edad y desarrollo puberal <sup>(298,314)</sup>.

En España los últimos estudios abogan por el uso del IMC sobre el perímetro de la cintura pues la mayoría de los niños obesos presentan un PC superior o igual al P<sub>90</sub> por lo que los autores sugieren que, tal vez, no tenga sentido utilizar dicho perímetro como un componente del SM cuando la población estudiada ya es obesa, con la dificultad añadida de la necesidad de contar con tablas de percentiles del mismo <sup>(315)</sup>. Sería más fácil y de la misma utilidad usar el IMC como componente del SM, sobre todo considerando que existen estudios que sugieren incluso que el IMC puede correlacionarse mejor con las cifras de presión arterial y con la dislipemia. <sup>(316)</sup>

En otros estudios recientes sobre la homeostasis hidrocarbonada y lipídica, en niños obesos, se observó una importante relación entre aquellos que no pueden compensar la situación con aumento de la insulina y los niños que presentan una gran resistencia periférica <sup>(317,318)</sup>, asociada con bajos niveles de adiponectina. Los niveles de AGL en plasma son similares en ambos grupos de niños; lo que indicaría que la supresión de la oxidación lipídica por efecto de la insulina no contribuye de forma tan importante al aumento de los lípidos en los miocitos, aunque sí que existe un acúmulo de lípidos intraabdominales e intramiocelular muy relacionado con los cambios en la homeostasis de la glucosa <sup>(297)</sup>. Los AGL podrían ser los mediadores de la aparición de la diabetes tipo 2 y de enfermedades cardiovasculares tempranas <sup>(319)</sup>.

Al igual que en los adultos, la ingesta aumentada de grasa, su oxidación alterada y el fallo en la proliferación adipocitaria, ocasiona un almacén ectópico de grasa en el hígado, músculo y células beta pancreáticas que puede desembocar en resistencia insulínica y diabetes de tipo 2 <sup>(320-322)</sup>

#### **I.4.4.2.-Obesidad infanto-juvenil y dislipidemias**

Los individuos con RI suelen presentar un perfil lipídico aterogénico <sup>(323,324)</sup> debido a una menor capacidad de suprimir la lipólisis, con un menor apósito de ácidos grasos en el tejido adiposo, y la consecuente mayor movilización de la grasa hacia el músculo e hígado, cerrando un círculo vicioso de RI.

Este perfil es el mismo que se produce en el SM del adulto. Existen estudios en nuestro país <sup>(319)</sup> que demuestran una correlación negativa entre los niveles de insulina y los de C-HDL, así como una correlación positiva con los de TG y con los ácidos grasos



---

totales en plasma, corroborando la asociación existente entre insulinemia y dislipidemia en obesos prepuberales.

Los niños obesos presentan un patrón plasmático alterado de las lipoproteínas con elevaciones de los triglicéridos y de la Apo B y disminución del C-HDL, todo ello característico de una dislipemia proaterogénica. Además la evolución postprandial de los AGL y de los ácidos grasos totales es propia de un aclaramiento disminuido. Los ácidos grasos insaturados también existen en mayor concentración en el hígado y en el tejido adiposo y, al igual que los ácidos grasos saturados, disminuyen la absorción del colesterol además de dar lugar a la formación de eicosanoides anormales, sustituir a otros ácidos grasos en las membranas celulares, incrementar los niveles de lipoproteína (a) y de LDL, con disminución de HDL y de alterar el metabolismo de los AGPI, fundamentales en el desarrollo intelectual de la infancia <sup>(320)</sup> En un estudio realizado en niños obesos prepuberales se ha demostrado que la mayoría de los ácidos grasos y la proporción entre ácidos grasos saturados y monoinsaturados, se hallan aumentados en plasma salvo el 20:2n-6 y el 22:4n-6. Paralelamente, aunque los niveles plasmáticos de glucosa fueron similares, se comprobó que las cifras de insulina eran superiores en el grupo de los obesos, con un aumento mayor a nivel postprandial, por lo que la intolerancia a la glucosa no es aún evidente <sup>(319)</sup> y, posiblemente en edades jóvenes aún se pueda compensar esta situación, aunque ya aparezca una alteración en el patrón lipídico y un estado de hiperinsulinemia propios del síndrome metabólico.

Los AGPI de la serie omega-3 parecen actuar beneficiosamente disminuyendo el riesgo de diabetes tipo 2 al disminuir la síntesis hepática de TG y favorecer la formación de eicosanoides antiagregantes y antiinflamatorios <sup>(324)</sup>. Contrariamente, los ácidos grasos saturados favorecen la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos. <sup>(325)</sup>

#### **I.4.4.3.-Niños obesos y disfunción endotelial**

Está bien establecido que la aterosclerosis es un proceso gradual que comienza usualmente en la segunda década de la vida, habiéndose confirmado la existencia de una relación entre los niveles de lípidos plasmáticos y la incidencia de lesiones arterioescleróticas en niños fallecidos por accidente <sup>(326,327)</sup>

En el endotelio vascular es donde se desarrollan la mayoría de los eventos que dan lugar a las complicaciones de la obesidad, las mismas que suceden en individuos adultos.

---

En niños obesos también existe aumento de la TA, considerada como una manifestación avanzada del daño endotelial.

En un estudio realizado por Welhua Zhu y cols en 52 niños obesos <sup>(328)</sup> se analizó la asociación entre obesidad, aterosclerosis subclínica y variables hemorreológicas, incluyendo viscosidad sanguínea, llegando a la conclusión de que la viscosidad del plasma y el espesor de la íntima arterial eran mayores en el grupo de obesos, como sucede en los adultos. Este estudio coincide con el de Wunchs que observó un espesamiento de la media en niños obesos, confirmando que, tanto la hipertensión como la hiperlipidemia tienen un alto potencial de aterogénesis en la obesidad infantil <sup>(329)</sup>

#### **I.4.4.4.- Niños obesos e hipertensión**

El incremento de la hipertensión arterial en niños y adolescentes se cifra hasta en un 14% de la población entre los 2 y los 24 años.

Se ha demostrado ampliamente en diferentes estudios la existencia de una asociación entre obesidad e hipertensión en niños obesos <sup>(330-333)</sup>. Así, en el estudio Bogalusa se objetivó que los niños con sobrepeso tenían hasta 4,5 veces más posibilidades de sufrir elevaciones de las cifras tensionales <sup>(331)</sup>; Sorof et al observaron, que la prevalencia de hipertensión arterial era triple en los afectos de obesidad <sup>(333)</sup>.

Normalmente, en estos niños, la tensión más elevada ha sido la sistólica, como una primera manifestación de la hipertensión esencial, sin hipertensión diastólica concomitante <sup>(333-340)</sup>, aunque suelen presentar elevaciones diarias de ambas sin llegar a hipertensión diastólica aislada nunca. La elevación de ambas cifras tensionales se asocia con la hipertensión secundaria, como es el caso de la HTA secundaria a obesidad.

En la fisiopatología de la HTA en la obesidad en niños, como en el adulto, se barajan la hiperactividad del SNS, la RI y las alteraciones de la estructura y función vasculares <sup>(341)</sup>. El riesgo de HTA en niños aumenta a lo largo de todo el rango de valores del IMC <sup>(334)</sup> de manera continua, de forma independiente a la maduración física, siendo, junto al peso <sup>(335)</sup>, uno de los factores más fuertemente asociados a la HTA.

La HTA en niños se definió por la Task Force <sup>(342)</sup> en 1996 y se sigue definiendo por el Nacional High Blood Pressure Education Program (NHBPEP), como un valor de la tensión arterial sistólica y/o diastólica mayor o igual al P<sub>95</sub> para la edad, sexo y talla en 3 o más medidas. Esta definición se basa en la distribución normal de dicha TA en niños sanos según edad y tamaño corporal, considerándola en valores fisiológicos si es menor al P<sub>90</sub> y en límite superior de la normalidad si se encuentra entre el P<sub>90-95</sub>, asimilándolo al concepto de prehipertensión del adulto (TA  $\geq$  120/80 mmHg). La TA es una variable continua que se correlaciona positivamente con el riesgo cardiovascular a lo largo de todo el rango de cifras tensionales, por lo que una medida aislada nunca será válida.

El impacto que tiene la hipertensión en órganos diana en niños es más difícil de medir, pues la morbimortalidad aparece mucho más tarde, normalmente en la edad adulta. Tanto la obesidad como la hipertensión constituyen factores de riesgo independientes para el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) que persistirá hasta la edad adulta si no se pone un tratamiento adecuado; además, esta HVI, es también un importante factor de riesgo cardiovascular <sup>(343)</sup>

Los niños con hipertensión primaria también suelen ser obesos y además suelen tener toda la constelación de factores de riesgo que constituyen el síndrome metabólico.

## **II.- PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS**



Tras la selección natural producida en la antigüedad, nos encontramos hoy día con individuos capaces de un gran ahorro energético y con una abundante reserva grasa, en un ambiente de exceso de ingesta y mínimo consumo de reservas, o sea, con todas las condiciones que favorecen el desarrollo de obesidad, tanto en adultos como en niños.

La obesidad infantil constituye la enfermedad nutricional más frecuente en el mundo desarrollado y, por tanto, es un problema creciente de salud pública a nivel mundial, hasta el punto de ser considerada por la OMS como “la epidemia global del siglo XXI”. Sus manifestaciones forman un abanico que abarca desde alteraciones hormonales y metabólicas a ortopédicas y psicológicas.

En Europa la prevalencia de la obesidad infantil se ha multiplicado. Sólo tres países, Malta, Grecia e Italia, tienen una cifra superior a España. En nuestro país el número de obesos se ha triplicado desde 1984 al año 2000 entre la población comprendida entre los 6 y los 12 años. Cada año 400.000 niños son diagnosticados como tales y en España, la obesidad es más frecuente en edades más jóvenes. Sin embargo, las consecuencias más frecuentes de la obesidad en la infancia no se hacen aparentes hasta la edad adulta. Los niños obesos serán adultos obesos con una mayor probabilidad de sufrir enfermedades crónicas no transmisibles y, ante todo, con un aumento del riesgo de muerte prematura relacionada con la cardiopatía coronaria.

Todo ello condiciona un ambiente “tóxico”, caldo de cultivo excelente para el desarrollo de alteraciones del metabolismo de glucosa y lípidos, causa de las grandes plagas del siglo XXI: a saber, obesidad, diabetes, hipertensión y, por tanto, síndrome metabólico. Este síndrome se asocia a un incremento de cinco veces en la prevalencia de DM2 y de tres veces la enfermedad cardiovascular. La morbilidad y mortalidad asociadas a estas dos alteraciones patológicas, podrían desequilibrar los presupuestos sanitarios de muchos países desarrollados. Por ello numerosos grupos de consenso han intentado proveer a los clínicos de parámetros con los que identificar a los individuos susceptibles y poder actuar antes de que desarrollen la patología.

La infancia es un momento crucial pues aún se pueden modificar hábitos que, en caso contrario, conducirían a un adulto obeso con importante riesgo de desarrollo de SM. El problema fundamental reside en cómo identificar al niño candidato a ser obeso. Afrontar y “considerar” a los niños obesos como enfermos, sería el primer paso para aplicar soluciones a este problema.

**Los objetivos generales del presente trabajo han sido:**

- 1.-Estudiar la prevalencia y distribución de los factores de riesgo asociados a SM en niños y adolescentes en función de su  $z$  IMC.
- 2.- Estudiar la frecuencia de SM en niños y adolescentes con obesidad.
- 3.-Estudiar la relación entre obesidad infantil y factores de riesgo cardiovascular, tales como:
  - 3.a.- hipertensión
  - 3.b.- dislipemia
  - 3.c.- insulinoresistencia
  - 3.d.- hiperuricemia
- 4.-Estudiar la relación entre obesidad y factores proinflamatorios
- 5.-Estudiar las situaciones relacionadas con la hipertensión en la infancia en niños obesos
- 6.- Estudiar la relación entre microalbuminuria, como marcador de daño endotelial, y grado de obesidad en la infancia.

### **III.- MATERIAL Y MÉTODOS**





Se ha llevado a cabo un estudio transversal que incluye 66 niños y adolescentes, de edades comprendidas entre los 4 y los 17 años, que han consultado en el área de consultas externas del Hospital San Juan de la Cruz de Úbeda, entre los años 2005 y 2006, solicitándose el consentimiento informado de los padres o tutores.

Los criterios de exclusión fueron: la presencia de una enfermedad aguda o crónica, estar afectados de diabetes así como el uso de tratamientos antihipertensivos o hipolipemiantes o habersele diagnosticado previamente un trastorno metabólico asociado a la obesidad o a la resistencia insulínica. Sólo se incluyeron los niños obesos o con sobrepeso que no estaban en tratamiento y se usaron como controles niños eutróficos o delgados .

### III.1.-DEFINICIONES

Las dimensiones del cuerpo varían según la edad y sexo y una cifra estática de cualquier parámetro somatométrico no es de utilidad, por lo que se ha definido la obesidad en función de la desviación de la media (desviación  $z$ ) sobre el índice de masa corporal medio estimado para cada edad y sexo, aplicando la fórmula  $(x-x_m)/de$ . Este mismo sistema se ha aplicado con el resto de las medidas, salvo con los perímetros de cintura y de cadera, expresándolos todos en grados de desviación sobre la media o índice  $z$ . El IMC se calculó mediante la fórmula  $[\text{peso}/\text{talla}^2]$  y se ha expresado en kilogramos por metro cuadrado.

Los niños objeto de estudio se han clasificado como: eutróficos, afectados de sobrepeso, o con obesidad moderada o severa en función del grado de desviación  $z$  del IMC con respecto al  $P_{50}$  en su grupo según edad y sexo, según tablas de Hernández y cols<sup>(51)</sup> y aplicando los criterios de Cole y cols<sup>(66,67)</sup>. Así, se han considerado niños con peso normal aquellos cuya desviación  $z$  es inferior a 1,5 sobre la media del IMC para su edad y sexo, afectados de sobrepeso los que tienen esta desviación comprendida entre 1,51 y 2,99 (en este caso el último de la serie tiene un  $z_{\text{IMC}}$  de 2,69), obesidad moderada entre 3 y 3,99 y obesidad severa a partir de 4.

Se definió el Síndrome Metabólico siguiendo los criterios modificados del ATP III<sup>(187,190,193)</sup> y de la OMS, así como de otros autores<sup>(345)</sup> considerando como afectos de éste síndrome a todo sujeto que presente cuatro o más de los siguientes factores de riesgo:

- zIMC > a 1,5 y/o perímetro cintura  $\geq$  al P<sub>90</sub><sup>(79-87)</sup>
- TAS y/o TAD  $\geq$  del P<sub>90</sub>
- triglicéridos > de 100 mg/dl
- c-HDL < de 50 mg/dl
- indicador de IR por HOMA  $\geq$  a 3 ó disminución de la insulinosensibilidad (IS) con índice QUICKI <de 0,36.
- ácido úrico > a 4 mg/dl<sup>(346)</sup>

### III.2.-ANTROPOMETRÍA Y CIFRAS TENSIONALES

En cada niño se realizó un examen físico que incluyó las siguientes evaluaciones:

1.- Índice de masa corporal: se midieron el peso y la talla con una balanza romana de precisión (SECA) con cartabón incluido de acuerdo a normas internacionales (metodología de Frankfurt). Para el peso se utilizó una balanza de pie o plataforma, capacidad 150 kg. Los niños se pesaron sin ropas ni calzados, registrándose el peso completo en kilos y en gramos. La estatura se midió en posición de pie, utilizándose una cinta métrica metálica graduada en cm y mm, apoyada sobre una superficie vertical plana y firme, haciendo coincidir el cero con el plano horizontal, tras realizar una inspiración profunda .

2.- Medida de los pliegues cutáneos bicipital y tricipital con calíper electrónico así como medida del perímetro braquial en el brazo no dominante y con éste relajado y el antebrazo en flexión de 45°

3.- Distribución de grasa: este parámetro se estimó midiendo el perímetro de la cintura con cinta métrica no distensible en el punto medio entre la última costilla y la cresta ilíaca y considerando obesidad abdominal cuando este perímetro es igual o mayor al P<sub>90</sub> del estudio ENKID<sup>(61,76)</sup>. El perímetro de la cadera se ha medido de igual

manera y se ha calculado el índice cintura-cadera, debiendo ser éste igual o inferior a 0,8, aunque este parámetro no ha sido utilizado.

4.-Grado de pubertad: este parámetro se ha estimado teniendo en cuenta los 5 estadios de Tanner<sup>(347,348)</sup>, considerando el desarrollo mamario y genital en la mujer y el genital en el varón, calificando como prepúberes/ pubertad inicial a los niños en etapa 1 y 2 de Tanner<sup>(50)</sup>

5.- Presión arterial diastólica (TAD) y sistólica (TAS): se ha medido en tres oportunidades, con un esfigmomanómetro de mercurio y con manguito adecuado, utilizando la metodología estandarizada por el "Second task force" sobre control de presión arterial en niños del *National Heart, Lung and Blood Institute*, con el sujeto en posición supina y el manguito cubriendo dos tercios del brazo. La presión sistólica se registró al identificar la fase I de Korotkoff y la diastólica en la fase V. Todas las determinaciones fueron promediadas para su análisis final. Se consideró hipertenso a todo sujeto con presión sistólica o diastólica mayor al P<sub>90</sub> para la edad y sexo<sup>(336)</sup>.

Todas estas variables (valores antropométricos y cifras tensionales) se han definido en función del grado de desviación sobre la media de acuerdo a tablas estandarizadas para niños de su misma edad y sexo, convirtiendo cada valor en desviación z, así como en grados percentilares .

### **III.3.-LABORATORIO.**

Las determinaciones analíticas se han realizado en muestras de sangre venosa obtenidas en condiciones de ayuno y se han procesado en un analizador modular Roche. Se determinaron las concentraciones plasmáticas de: triglicéridos, colesterol total (CT), el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), proteína C reactiva (PCR), ácido úrico e insulina mediante metodologías estandarizadas según la casa comercial. El colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) se determinó mediante cálculo (cuando los triglicéridos no superen los 400 mg/dl).La glucosa basal se determinó usando un método enzimático colorimétrico GOD-PAP y la insulinemia se determinó por radioinmunoanálisis.

La sensibilidad insulínica basal se calculó a través de los índices de Sensibilidad Insulínica de QUICKI y/o de insulino – resistencia de HOMA-IR

El “clamp euglicémico hiperinsulinémico” es el indicador más sensible para medir la insulinoresistencia ya que evalúa la captación de glucosa mediada por insulina <sup>(215)</sup>, sin embargo, su aplicación está limitada por el alto coste y complejidad no siendo útil para estudios poblacionales con un elevado número de sujetos. En la práctica clínica se utilizan varios indicadores que miden el producto insulina-glicemia basal para calificar la sensibilidad insulínica, pero en los niños, no existe consenso sobre cuál sería el mejor indicador ni el punto de corte para calificar la insulinoresistencia <sup>(20-22,37)</sup>.

Uno de los índices más usados es el índice HOMA <sup>(211,351-354)</sup> cuya fórmula de cálculo es la siguiente: valor de la insulina en ayuno en uUI/dl multiplicado por el valor de la glucemia en ayuno y todo ello dividido por 22,5 y se expresa en mmol/l. Tresaco et al consideran que un valor de HOMA cercano a 3 sería el que nos informaría del inicio de una situación de insulinoresistencia <sup>(346)</sup>; este autor considera que el valor del índice HOMA para el percentil 60 es 2.28. Puntos de corte del índice HOMA correspondientes a los percentiles comprendidos entre 50 y 75, mostraban distancias similares a 1. Los valores de índice HOMA correspondientes a estos percentiles oscilaban entre 2.07 y 2.83. En conclusión, el índice HOMA puede ser un buen instrumento para detectar el síndrome metabólico en niños y adolescentes. En este estudio se han considerado los valores iguales o superiores a 3 como indicadores de insulinoresistencia.

Otro índice ampliamente utilizado es el establecido por Katz et al <sup>(350)</sup>; estos autores, partiendo también de niveles en ayunas de insulina y glucosa, dedujeron un índice que refleja la sensibilidad a la insulina: Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI) <sup>(214,349, 350)</sup>. La fórmula para calcularlo es: 1 dividido por el producto del logaritmo de la insulina en  $\mu$  U/ml por el logaritmo de la glucosa en mg/dl. En dicho trabajo se observó una fuerte correlación entre dicho índice y la sensibilidad a la insulina establecida mediante el clamp euglicémico-hiperinsulinémico. Se establecieron valores medios en no obesos de 0,382 +/- 0,007, en obesos de 0,331 +/- 0,010 y en diabéticos de 0,304 +/- 0,007. De forma parecida a lo que ocurre con el HOMA-IR, no se han establecido unos valores por debajo de los cuales pueda hablarse de sensibilidad disminuida a la insulina. Existen estudios que establecen valores diferentes <sup>(351,353)</sup>, aunque en este estudio hemos considerado un nivel inferior a 0,36 como indicador de disminución de la insulinosensibilidad. El índice de QUICKI tiene, además de una buena correlación con el *clamp* euglicémico hiperinsulinémico, la ventaja de predecir el

riesgo de presentar una DM 2 mejor que el HOMA y la insulina en ayuno, lo que permite un diagnóstico más biológico de esta condición<sup>(213,214,278)</sup>

El perfil lipídico se evaluó midiendo las cifras de triglicéridos, de colesterol total y de sus fracciones de alta (HDL) y baja densidad (LDL). Se han considerado anormales si superaban los 100 mg/dl para triglicéridos, o no llegaban a 50 mg/dl en cuanto al colesterol HDL. El colesterol LDL no se incluye como factor de riesgo de síndrome metabólico. Todos los valores, incluidas las cifras de LDL y del cociente HDL /CT, se han relacionado como valores absolutos con los distintos parámetros antropométricos y con las cifras tensionales y sus percentiles

Se han medido los siguientes reactantes de fase aguda: TNF beta, la IL-6 y la PCR.

El TNF se medido mediante técnica ELISA BLK 4-202 (técnica enzimática cuantitativa por inmunoabsorbencia). El TNF  $\beta$  tiene unos niveles similares al del TNF  $\alpha$ . La IL-6 se mide mediante ELISA BLK 4-213, para realizar una determinación cuantitativa con anticuerpos monoclonales. La PCR ultrasensible se midió mediante una prueba inmunoturbidimétrica, potenciada con partículas de látex para formalizar una reacción antígeno-anticuerpo, para la determinación cuantitativa de la PCR ultrasensible en un analizador Roche

El daño endotelial se ha determinado midiendo la microalbúmina<sup>(355)</sup> en orina mediante técnicas inmunoturbidimétricas.

Tanto los parámetros de inflamación, PCR, IL-6 y TNF  $\beta$ , como los niveles de ácido úrico se han relacionado con las medidas antropométricas, el grado de hipertensión, la distribución lipídica en suero y los grados de insulinoresistencia e insulinosensibilidad.

### **III.4.-MÉTODO ESTADÍSTICO.**

El primer paso para la realización del tratamiento estadístico es la creación de una base de datos. En el caso de la presente Tesis se ha creado una base de datos en EXCEL que ha sido capturada desde el paquete de programas SPSS versión 12.0, que también se ha usado para realizar el tratamiento estadístico de los mismos.

Los procedimientos para analizar dichos datos han sido los siguientes:

#### **III.4.1.- Estadística descriptiva**

Para todas las variables cuantitativas continuas y discretas se ha empleado en primer lugar el procedimiento de estadística descriptiva (Procedimiento Frecuencias) para hallar las tablas de frecuencias en el caso de las variables categóricas tales como sexo, categoría, desarrollo etc.. y para las variables numéricas los parámetros muestrales fundamentales, (media, desviación típica, error estándar de la media, valores mínimo y máximo), observados en la muestra así como los cuartiles y percentiles más destacados y el número de casos sobre los que se han realizado los cálculos.

De igual modo, mediante el módulo de gráficos, se representan las distribuciones de frecuencias de dichas variables mediante los correspondientes diagramas de barras, diagramas de sectores e histogramas para las variables continuas.

#### **III.4.2.-Estadística inferencial**

Las variables antropométricas, la presión arterial, así como las que determinan el perfil lipídico y glucídico se describen con las medias y desviación estándar. La asociación entre algunas variables antropométricas y la sensibilidad insulínica se determinaron con el coeficiente de correlación de Pearson. Se utilizó t de Student para comparar los promedios entre 2 grupos y por tablas de contingencia simple, se calculó el riesgo por Odds Ratio y las asociaciones entre variables por el  $\chi^2$ . Se estableció un  $P < 0,05$ , el punto de corte para la significancia estadística.

Con el fin de realizar las comparaciones de los diferentes parámetros analizados con el procedimiento más correcto posible se deben comprobar los supuestos de normalidad e

igualdad de varianzas y también si existe alguna observación extrema que pueda conducirnos a un resultado erróneo. Para ello en primer lugar se ha aplicado para cada variable cuantitativa continua y cada grupo el test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk, dentro del módulo de EXPLORAR. Si dicho test nos da significativo indica que, en la población de la cual procede la muestra considerada, la variable estudiada no sigue la distribución normal. En estos casos aplicaremos transformaciones (logarítmica, raíz cuadrada, inverso,..) a los datos que consigan la normalización de los mismos y, en caso de no conseguir esto, se utilizarán procedimientos no paramétricos para estudiar las cuestiones planteadas acerca de esas variables no normales. De igual forma se han realizado los diagramas de caja para la posible detección de valores extremos.

Uno de los objetivos de nuestro estudio se centra en la comparación de las variables antropométricas y bioquímicas medidas en los niños del presente estudio; para ello realizamos todas las comparaciones, en el caso de dos grupos como ocurre con el sexo (hombre, mujer) o el desarrollo (prepuberal, puberal) utilizando los tests para muestras independientes, bien sea el test de Student o Welch en el caso de variables normales ó el test de Wilcoxon para el caso de variables no normales.

En el caso de la t de Student se nos proporciona los valores de las medias y desviaciones típicas muestrales, así como el valor de la t de Student y su significación, acompañada de un intervalo de confianza, al 95%, para la diferencia de medias que en caso de resultar el test significativo nos informa acerca de la magnitud de dicha diferencia en la población. Para las variables no normales se utiliza el correspondiente test no paramétrico de Wilcoxon (para dos muestras independientes), basado en la ordenación de las observaciones en valor absoluto y en la asignación de rangos ó números de orden a cada una de esas observaciones.

Para el caso en que se deseen comparar varios grupos la técnica aplicada ha sido el ANOVA (Análisis de la Varianza) y, en caso de dar un resultado significativo, se realizan las correspondientes comparaciones múltiples de las distintas medias por el método de Bonferroni (en caso de cumplirse el supuesto de homogeneidad de varianzas) al ser los tamaños muestrales de los grupos a comparar distintos, o por el método de Games-Howell si las varianzas son distintas.



Otro objetivo a cubrir es el estudio del grado de relación de las distintas variables bioquímicas entre sí como las posibles relaciones de variables bioquímicas y morfológicas. Esto se ha llevado a cabo mediante el Procedimiento Correlaciones que nos proporcionan el valor del coeficiente de correlación de Pearson para las variables normales y Spearman (para el caso de no normalidad) junto con su significación.

En general, para poder afirmar a un error global alfa del 0,05 en qué variables del total se presenta significación, se ha de aplicar la llamada “penalización” de Bonferroni que consiste en dividir el error  $\alpha$  por el número de variables a comparar. Para que una comparación sea significativa deberá serlo para  $\alpha/k$ , siendo k el nº de variables que se comparan.

En todos los tests aplicados un resultado se considera significativo y, por tanto, indicativo de que podemos concluir que existe diferencia entre ambas poblaciones, cuando el valor P (nivel de significación) sea inferior ó igual a 0,05, considerándose muy significativo cuando P sea menor que 0.01 y altamente significativo si P es menor que 0,001. Cuando no hay significación pero P está comprendido entre 0,05 y 0,10 lo indicaremos como que existen “indicios de significación”.

En estos casos la no significación puede ser debida a un insuficiente tamaño de muestra.

Como un último apartado se ha considerado la existencia de diversas posibles anomalías tales como tener determinados parámetros analíticos por encima o en ciertos casos por debajo de determinados límites, tales como elevación de presiones arteriales, HDL menor de 50, ácido úrico superior a 4, triglicéridos superiores a 100, HOMA igual o superior a 3.

Así se han considerando dos subgrupos: los niños que reúnen tres o más de estos criterios y los que cumplen dos o menos. Tras esta clasificación se han considerado los grupos establecidos según el peso recodificados en dos categorías (niños con peso normal y con exceso de peso), para estudiar si en los niños obesos se presentan estas anomalías en mayor proporción que en los niños normales. Esto se lleva a cabo mediante el Test Chi-Cuadrado o test exacto de Fisher y en caso de significación, calculando las Odd's Ratios con sus correspondientes intervalos de confianza, como medidas de asociación Factor de riesgo - Enfermedad.

## **IV.- RESULTADOS**



Se han evaluado 66 niños y adolescentes de la zona Norte de la provincia de Jaén, entre 5 y 17 años de edad, mediante medidas antropométricas, parámetros clínicos y bioquímicos y se han clasificado en 4 grupos en función del grado de desviación sobre la media del IMC ( $z$  IMC), según las tablas poblacionales existentes por edad y sexo <sup>(51,61)</sup>, con un total de:

- Grupo 1: en este grupo se incluyen 23 niños no afectados de sobrepeso, siendo 21 de ellos eutróficos y 2 considerados como excesivamente delgados (todos ellos con un  $z$  IMC menor de 1,5)
- Grupo 2: en este grupo se incluyen 9 niños con una desviación  $z$  sobre el IMC para edad y sexo entre 1,5 y 2,99 clasificados como sobrepeso (aquí entre 1,5 y 2,69)
- Grupo 3: en este grupo se incluyen 15 niños afectados de obesidad (con  $z$  IMC superior a 2,99 y menor de 4)
- Grupo 4: en este grupo se incluyen 19 niños con obesidad severa (desviación  $z$  sobre IMC para edad y sexo  $\geq$  de 4)

#### IV.1.- DESCRIPCIÓN GENERAL

En la tablas 1, 2 y 3, están descritos todos los grupos con las medias, desviaciones típicas, error típico, intervalo de confianza para la media poblacional al 95%, así como los valores máximo y mínimo, para todas las variables antropométricas, tensión arterial, fracciones lipídicas, insulina, glucosa, medidas de IR y de IS, ácido úrico, marcadores inflamatorios y microalbuminuria, este último como índice de afectación endotelial.

**Tabla 1: medidas antropométricas basales de la cohorte sometida a estudio**

	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
						Límite inferior	Límite superior		
Edad	1	23	10,2791	3,13592	,65388	8,9231	11,6352	4,75	15,25
	2	9	11,3784	1,79171	,59724	10,0012	12,7557	8,75	14,08
	3	15	10,1151	3,00304	,77538	8,4520	11,7781	5,00	16,00
	4	19	10,1737	3,31485	,76048	8,5760	11,7714	4,58	15,42
	<b>Total</b>	66	10,3614	2,97972	,36678	9,6289	11,0939	4,58	16,00
Peso	1	23	34,9435	14,05696	2,93108	28,8648	41,0222	14,70	60,00
	2	9	51,5000	11,14955	3,71652	42,9297	60,0703	37,50	69,00
	3	15	57,0667	15,82275	4,08542	48,3043	65,8290	29,00	88,00
	4	19	65,7842	25,01980	5,73994	53,7251	77,8434	29,00	104,00
	<b>Total</b>	66	51,1076	21,75055	2,67731	45,7606	56,4545	14,70	104,00

RESULTADOS

<b>Talla</b>	<b>1</b>	23	137,93	18,827	3,926	129,79	146,08	104	168
	<b>2</b>	9	145,50	10,167	3,389	137,68	153,32	133	160
	<b>3</b>	15	145,49	15,826	4,086	136,72	154,25	115	169
	<b>4</b>	19	144,92	19,977	4,583	135,29	154,55	109	180
	<b>Total</b>	66	142,69	17,593	2,166	138,37	147,02	104	180
<b>IMC</b>	<b>1</b>	23	17,5152	3,28112	,68416	16,0964	18,9341	11,90	22,65
	<b>2</b>	9	24,0056	1,96824	,65608	22,4926	25,5185	21,18	27,46
	<b>3</b>	15	26,2433	2,41086	,62248	24,9082	27,5784	21,73	30,80
	<b>4</b>	19	30,2700	4,35174	,99836	28,1725	32,3675	24,12	38,12
	<b>Total</b>	66	24,0558	6,17628	,76025	22,5374	25,5741	11,90	38,12
<b>Perímetro Braquial (PB)</b>	<b>1</b>	23	20,59	4,199	,876	18,78	22,41	15	28
	<b>2</b>	9	26,70	3,225	1,075	24,22	29,18	21	32
	<b>3</b>	15	28,19	3,087	,797	26,48	29,90	23	33
	<b>4</b>	19	30,99	4,168	,956	28,98	33,00	25	38
	<b>Total</b>	66	26,14	5,735	,706	24,73	27,55	15	38
<b>Desviación z del PB</b>	<b>1</b>	23	,0280	1,06475	,22202	-,4324	,4885	-2,00	1,90
	<b>2</b>	9	1,9753	,83080	,27693	1,3367	2,6139	,34	3,37
	<b>3</b>	15	3,3233	,51279	,13240	3,0394	3,6073	2,45	4,20
	<b>4</b>	19	4,5440	,79870	,18323	4,1590	4,9290	3,38	5,90
	<b>Total</b>	66	2,3426	2,06271	,25390	1,8355	2,8496	-2,00	5,90
<b>Pliegue subescapular (se)</b>	<b>1</b>	23	9,7913	2,67257	,55727	8,6356	10,9470	5,00	16,00
	<b>2</b>	9	14,4444	3,12694	1,04231	12,0409	16,8480	10,00	20,00
	<b>3</b>	15	18,6667	4,25385	1,09834	16,3110	21,0224	12,00	27,00
	<b>4</b>	19	18,1053	5,30089	1,21611	15,5503	20,6602	12,00	30,00
	<b>Total</b>	66	14,8364	5,55306	,68353	13,4713	16,2015	5,00	30,00
<b>Desviación z del se</b>	<b>1</b>	23	,3822	,50018	,10429	,1659	,5985	-,96	1,50
	<b>2</b>	9	1,1933	,52707	,17569	,7882	1,5985	,47	2,10
	<b>3</b>	15	2,2147	,96740	,24978	1,6789	2,7504	,70	4,00
	<b>4</b>	19	2,4131	1,38546	,31785	1,7453	3,0809	,34	6,15
	<b>Total</b>	66	1,4939	1,29177	,15901	1,1764	1,8115	-,96	6,15
<b>Pliegue tricúspital (tc)</b>	<b>1</b>	23	11,8913	3,35734	,70005	10,4395	13,3431	9,00	20,00
	<b>2</b>	9	16,7778	3,56293	1,18764	14,0391	19,5165	12,00	23,00
	<b>3</b>	15	18,6000	3,71868	,96016	16,5407	20,6593	12,00	25,00
	<b>4</b>	19	19,7895	5,22365	1,19839	17,2718	22,3072	10,00	32,00
	<b>Total</b>	66	16,3561	5,25340	,64665	15,0646	17,6475	9,00	32,00
<b>Desviación z del tc</b>	<b>1</b>	23	-,0685	,58809	,12262	-,3228	,1858	-,97	1,47
	<b>2</b>	9	,6169	,56941	,18980	,1792	1,0546	,04	1,49
	<b>3</b>	15	1,3313	,73052	,18862	,9268	1,7359	,23	2,58
	<b>4</b>	19	1,6801	1,24781	,28627	1,0787	2,2815	,11	5,40
	<b>Total</b>	66	,8465	1,12427	,13839	,5701	1,1229	-,97	5,40
<b>Cintura</b>	<b>1</b>	23	60,857	9,9669	2,0782	56,547	65,167	46,0	83,0
	<b>2</b>	9	76,389	5,2068	1,7356	72,387	80,391	70,5	84,0
	<b>3</b>	15	84,700	14,4046	3,7193	76,723	92,677	63,5	120,0
	<b>4</b>	19	88,105	12,0018	2,7534	82,321	93,890	68,0	110,0
	<b>Total</b>	66	76,238	16,2157	1,9960	72,252	80,224	46,0	120,0
<b>Cadera</b>	<b>1</b>	23	72,626	13,0922	2,7299	66,965	78,288	52,0	93,5
	<b>2</b>	9	87,333	6,3885	2,1295	82,423	92,244	79,0	97,0
	<b>3</b>	15	95,200	10,8279	2,7957	89,204	101,196	74,5	110,5
	<b>4</b>	19	99,747	15,3093	3,5122	92,369	107,126	78,0	123,0
	<b>Total</b>	66	87,570	17,0001	2,0926	83,391	91,749	52,0	123,0
<b>Cintura/cadera</b>	<b>1</b>	23	,83791	,046755	,009749	,81769	,85813	,750	,900
	<b>2</b>	9	,87222	,067442	,022481	,82038	,92406	,750	,970
	<b>3</b>	15	,88240	,070261	,018141	,84349	,92131	,800	1,080
	<b>4</b>	19	,88516	,080291	,018420	,84646	,92386	,790	1,140
	<b>Total</b>	66	,86630	,067838	,008350	,84963	,88298	,750	1,140

Tabla 2: descripción de la muestra (tensión arterial y lípidograma )

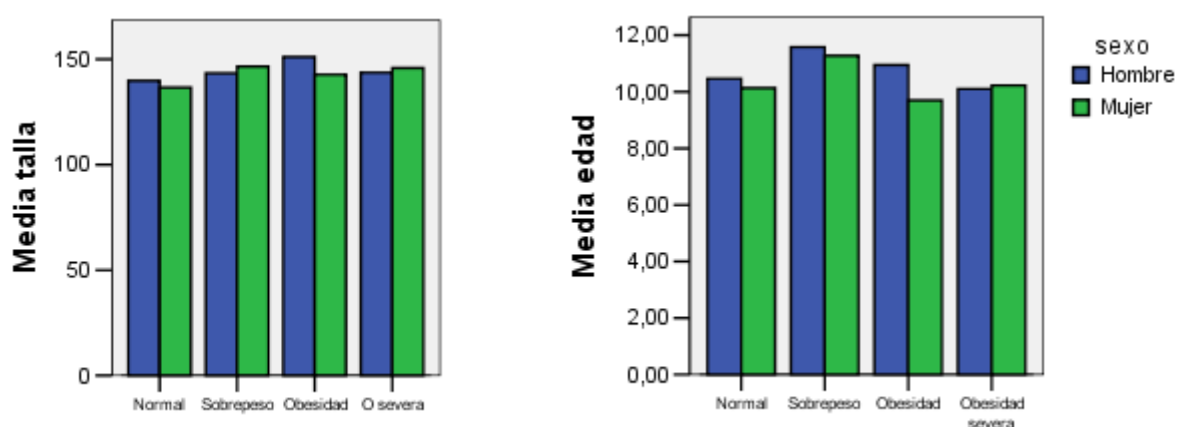
		N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
						Límite inferior	Límite superior		
Tensión sistólica (TAS)	1	23	101,96	14,580	3,040	95,65	108,26	75	125
	2	9	109,00	9,247	3,082	101,89	116,11	100	125
	3	15	117,87	13,190	3,406	110,56	125,17	100	150
	4	19	120,68	16,395	3,761	112,78	128,59	99	152
	<b>Total</b>	66	111,92	16,165	1,990	107,95	115,90	75	152
Desviación z TAS	1	23	-,1912	1,18824	,24776	-,7050	,3227	-2,40	1,72
	2	9	,6179	,85082	,28361	-,0361	1,2719	-,02	2,30
	3	15	1,9353	1,56831	,40493	1,0668	2,8038	,02	6,00
	4	19	2,3721	2,05588	,47165	1,3812	3,3630	-,25	8,10
	<b>Total</b>	66	1,1404	1,87661	,23100	,6790	1,6017	-2,40	8,10
Tensión diastólica (TAD)	1	23	63,83	7,177	1,497	60,72	66,93	50	80
	2	9	72,11	7,236	2,412	66,55	77,67	60	82
	3	14	70,50	10,324	2,759	64,54	76,46	50	87
	4	19	76,00	6,888	1,580	72,68	79,32	65	90
	<b>Total</b>	65	69,97	9,182	1,139	67,69	72,24	50	90
Desviación z TAD	1	23	,0866	,55211	,11512	-,1521	,3254	-,90	1,52
	2	9	,9644	,56179	,18726	,5326	1,3963	,02	1,83
	3	15	1,0965	1,07810	,27836	,4995	1,6936	-,80	3,00
	4	19	1,6205	,72800	,16701	1,2696	1,9714	,45	2,85
	<b>Total</b>	66	,8774	,96640	,11896	,6399	1,1150	-,90	3,00
Colesterol total (CT)	1	23	159,261	25,4402	5,3046	148,260	170,262	116,0	205,0
	2	9	149,111	26,6104	8,8701	128,657	169,566	103,0	196,0
	3	15	166,067	20,1688	5,2076	154,898	177,236	115,0	201,0
	4	19	159,684	35,0572	8,0427	142,787	176,581	107,0	222,0
	<b>Total</b>	66	159,545	27,5515	3,3913	152,772	166,318	103,0	222,0
C-HDL	1	23	80,357	12,1482	2,5331	75,103	85,610	55,0	100,0
	2	9	69,200	11,9176	3,9725	60,039	78,361	54,0	90,0
	3	15	78,253	10,5355	2,7203	72,419	84,088	63,6	97,2
	4	19	69,895	13,6721	3,1366	63,305	76,484	37,0	98,8
	<b>Total</b>	66	75,345	12,9558	1,5947	72,161	78,530	37,0	100,0
HDL/CT	1	23	,5100	,06966	,01453	,4799	,5402	,34	,62
	2	9	,4704	,07667	,02556	,4114	,5293	,36	,59
	3	15	,4747	,06276	,01620	,4399	,5094	,38	,59
	4	19	,4433	,06502	,01492	,4120	,4747	,32	,56
	<b>Total</b>	66	,4774	,07148	,00880	,4598	,4950	,32	,62
C-LDL	1	23	78,90	21,583	4,500	69,57	88,24	52	132
	2	9	79,91	23,448	7,816	61,89	97,93	49	126
	3	15	87,81	17,904	4,623	77,90	97,73	51	116
	4	19	89,79	26,598	6,102	76,97	102,61	56	150
	<b>Total</b>	66	84,20	22,691	2,793	78,62	89,78	49	150
Triglicéridos	1	23	62,48	44,957	9,374	43,04	81,92	20	198
	2	9	69,33	48,428	16,143	32,11	106,56	29	190
	3	15	106,27	35,125	9,069	86,81	125,72	60	176
	4	19	92,47	50,288	11,537	68,24	116,71	40	200
	<b>Total</b>	66	82,00	47,580	5,857	70,30	93,70	20	200

Tabla 3: valores de insulina, índice HOMA y QUICKI, ácido úrico, moléculas proinflamatorias

		N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
						Límite inferior	Límite superior		
Insulina	1	23	6,9522	6,30835	1,31538	4,2242	9,6801	1,00	30,70
	2	9	9,8333	4,99425	1,66475	5,9944	13,6723	5,40	19,10
	3	15	10,8667	5,63784	1,45568	7,7445	13,9888	3,20	20,30
	4	19	11,7842	4,12112	,94545	9,7979	13,7705	4,60	20,10
	Total	66	9,6258	5,68689	,70001	8,2277	11,0238	1,00	30,70
Glucosa	1	23	82,91	9,954	2,076	78,61	87,22	64	100
	2	9	80,00	5,723	1,908	75,60	84,40	73	91
	3	15	81,60	6,843	1,767	77,81	85,39	70	93
	4	19	79,26	8,530	1,957	75,15	83,37	66	109
	Total	66	81,17	8,377	1,031	79,11	83,23	64	109
HOMA	1	23	1,405357	1,1742181	,2448414	,897587	1,913127	,1580	5,7610
	2	9	1,982387	1,1420444	,3806815	1,104534	2,860240	1,0533	4,2916
	3	15	2,201893	1,1347861	,2930005	1,573469	2,830317	,5531	4,2412
	4	19	2,319662	,8608886	,1975014	1,904727	2,734597	,8746	4,1193
	Total	66	1,928283	1,1265002	,1386626	1,651355	2,205211	,1580	5,7610
QUICKI	1	23	,38068	,048295	,010070	,35980	,40157	,297	,550
	2	9	,35148	,028489	,009496	,32958	,37338	,300	,380
	3	15	,34907	,035832	,009252	,32922	,36891	,300	,425
	4	19	,33668	,030772	,007060	,32185	,35152	,247	,392
	Total	66	,35685	,042023	,005173	,34652	,36718	,247	,550
Ácido Úrico	1	23	3,7957	,93394	,19474	3,3918	4,1995	2,10	6,10
	2	9	3,9778	,54722	,18241	3,5572	4,3984	3,10	4,60
	3	15	5,9600	1,24373	,32113	5,2712	6,6488	4,10	8,10
	4	19	5,7053	1,58622	,36390	4,9407	6,4698	3,40	10,00
	Total	66	4,8621	1,53580	,18904	4,4846	5,2397	2,10	10,00
TNF beta	1	23	32,6039	20,36174	4,24572	23,7988	41,4090	2,14	82,10
	2	9	29,7444	26,76690	8,92230	9,1696	50,3193	5,37	86,00
	3	15	59,7067	49,38868	12,75210	32,3561	87,0572	2,44	141,00
	4	19	28,9384	24,51628	5,62442	17,1220	40,7549	5,37	86,40
	Total	66	37,3185	32,74645	4,03081	29,2684	45,3686	2,14	141,00
PCR	1	23	,13874	,224153	,046739	,04181	,23567	,001	,920
	2	9	,27444	,202491	,067497	,11880	,43009	,120	,660
	3	15	,33067	,295743	,076360	,16689	,49444	,050	1,080
	4	19	,32842	,271217	,062221	,19770	,45914	,040	1,020
	Total	66	,25547	,262665	,032332	,19090	,32004	,001	1,080
IL-6	1	23	1,9304	,86707	,18080	1,5555	2,3054	,92	4,52
	2	9	4,5189	4,54485	1,51495	1,0254	8,0124	1,40	14,30
	3	15	2,9967	1,43444	,37037	2,2023	3,7910	1,35	5,96
	4	19	2,9816	1,26662	,29058	2,3711	3,5921	1,59	5,96
	Total	66	2,8283	2,09250	,25757	2,3139	3,3427	,92	14,30
Microalbuminuria	1	23	4,0757	2,72895	,56902	2,8956	5,2557	1,87	15,69
	2	9	3,6478	1,75633	,58544	2,2977	4,9978	1,30	6,10
	3	15	3,7020	2,11045	,54492	2,5333	4,8707	2,27	10,66
	4	19	6,5563	6,56526	1,50617	3,3920	9,7207	1,84	22,30
	Total	66	4,6465	4,16186	,51229	3,6234	5,6696	1,30	22,30

## IV.2.- COMPARACIONES DE LOS PARÁMETROS ESTUDIADOS SEGÚN EL GRADO DE OBESIDAD

Los 4 grupos, establecidos según el grado de obesidad, son homogéneos en cuanto a edad ( $P=0,751$ ) y talla ( $P= 0,467$ ), así como entre hombres y mujeres dentro de cada grupo, lo que hace dichos grupos comparables. El conjunto de parámetros antropométricos se han comparado tanto mediante test paramétricos (ANOVA) como no paramétricos, en los casos de variables no normales (Test de Kruskal-Wallis).



Gráficos 1 y 2: distribución de talla y edad según grado de obesidad

### IV.2.1. Parámetros antropométricos

Para el índice cintura/cadera sólo existen indicios de significación ( $P= 0,09$ ), pero, respecto al  $z$  IMC y al  $z$  PB, las diferencias son altamente significativas ( $P < 0,0001$ ) entre los distintos grupos; estas diferencias son significativas ( $P \leq 0,05$ ) o muy significativas ( $P \leq 0,01$ ) al comparar el resto de parámetros. El test usado no resulta significativo al comparar la desviación  $z$  del espesor de los pliegues cutáneos en los obesos moderados (grupo 3) y severos (grupo 4), por lo que ambos grupos se pueden considerar a este respecto similares.

Se puede decir, en general, que los parámetros antropométricos crecen en magnitud cuando lo hace el grado de obesidad, aumentando el grado de significación al comparar grupos más distantes. Es interesante observar que, así como el peso sólo presenta diferencias significativas entre los grupos más dispares, al referirnos al IMC existen más



comparaciones significativas, y de mayor grado, como es lógico, sobre todo cuando lo que se estudian son las desviaciones z del IMC , o sea, el grado de obesidad del niño (tabla 4).

**Tabla 4: diferencias en las variables antropométricas entre los distintos grupos clasificados según grado de obesidad.**

	NS	CS	S	MS	AS
<b>Peso 1</b>			2-	3-	4-
<b>Peso 2</b>	3,4+		1-		
<b>Peso 3</b>	2,4,+			1-	
<b>Peso 4</b>	2,3+				1-
<b>IMC 1</b>					2,3,4 –
<b>IMC 2</b>		3 –			1+,4-
<b>IMC 3</b>		2+		4-	1+
<b>IMC 4</b>				3+	1,2+
<b>zIMC 1</b>					2,3,4-
<b>zIMC 2</b>					1+,3,4-
<b>zIMC 3</b>					1,2+,4-
<b>zIMC 4</b>					1,2,3+
<b>zPB 1</b>					2,3,4-
<b>zPB 2</b>				3-	1+,4-
<b>zPB 3</b>				2+,4-	1+
<b>zPB 4</b>				3 +	1,2-
<b>ztc 1</b>			2-		3,4 –
<b>ztc 2</b>	3+		1+4-		
<b>ztc 3</b>	2,4+				1+
<b>ztc 4</b>	3+		2+		1+
<b>zse 1</b>				2-	3,4-
<b>zse 2</b>			3,4-	1+	
<b>zse 3</b>	4+		2+		1+
<b>zse 4</b>	3+		2+		1+

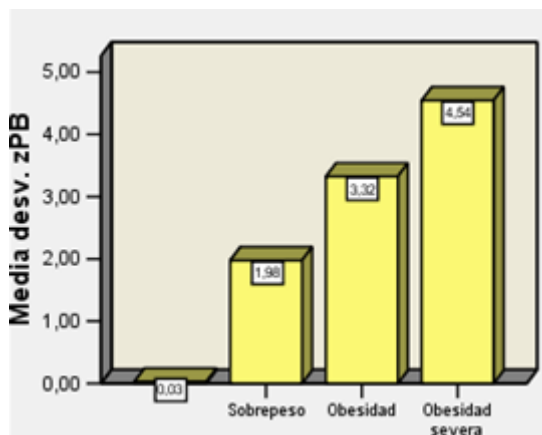
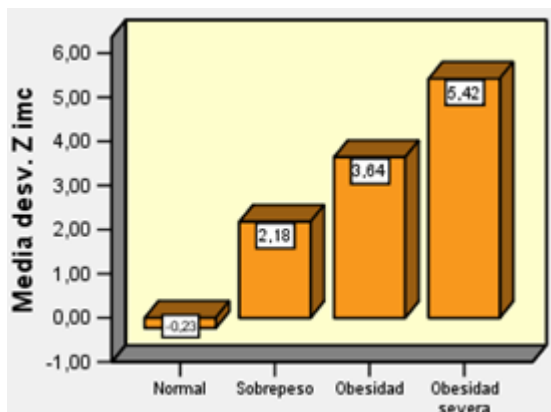
**Grupos:** **1** (normopeso, z IMC hasta 1,5), **2** (sobrepeso, z IMC hasta 2,99), **3** (obesidad moderada, z IMC hasta 3,99), **4** (obesidad severa, z IMC  $\geq$  de 4), clasificados según score z del IMC (índice de masa corporal)

**IMC** (índice de masa corporal), **z IMC** (desviación z del IMC sobre la media), **PB** (perímetro braquial), **z PB** (desviación z del PB sobre la media), **z tc** (desviación z del pliegue tricípital sobre la media), **z se** (desviación z del pliegue subescapular sobre la media)

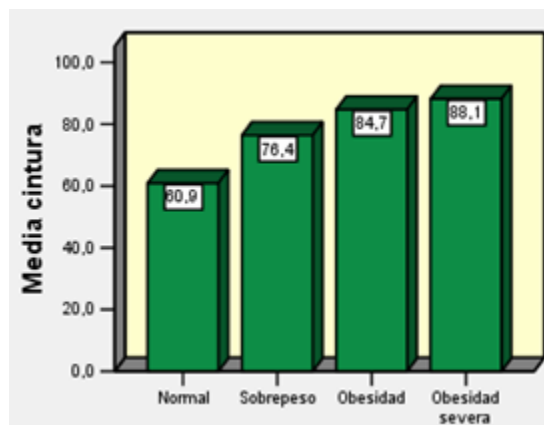
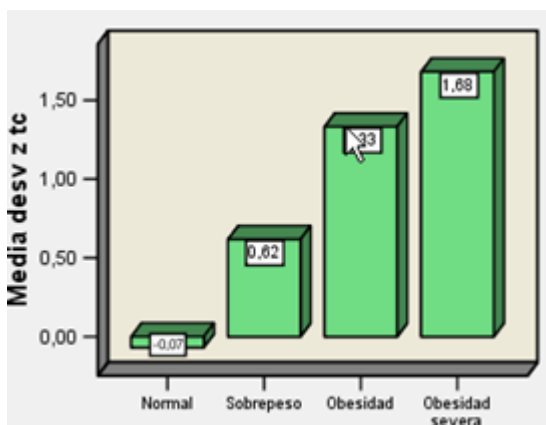
**NS:** no significativo ( $P > 0,05$ ); **CS:** casi significativo ( $0,1 > P > 0,05$ ); **S:** significativo ( $P \leq 0,05$ ); **MS:** muy significativo ( $P \leq 0,01$ ); **AS:** altamente significativo ( $P \leq 0,001$ ).

+ : éstos grupos tiene valores superiores al grupo de comparación correspondiente

- : éstos grupos tiene valores inferiores al grupo de comparación correspondiente



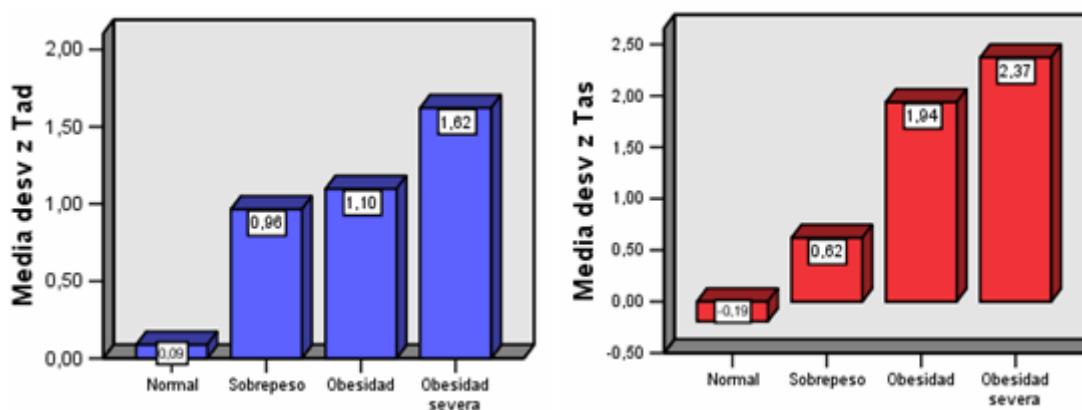
Gráficos 3 y 4: desviación z del IMC y del PB según grado de obesidad



Gráficos 5 y 6: relación entre la desviación z del pliegue tricéptico y de la media de la cintura con el grado de obesidad

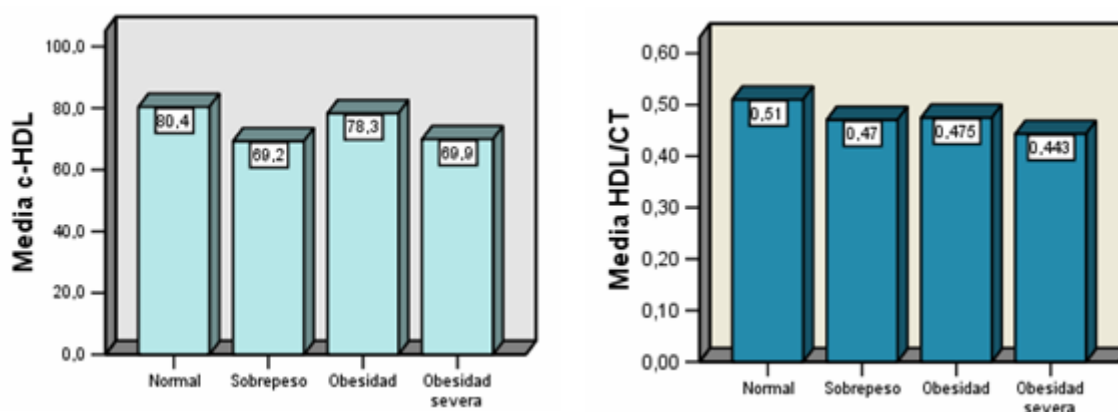
#### IV.2.2. Cifras tensionales y lípidograma

En cuanto a las cifras tensionales, se observa que tanto las cifras sistólicas (gráfico 8) como las diastólicas (gráfico 7) y, sobre todo, sus desviaciones sobre la media, son superiores en los grupos de obesos (B = 3 y 4) respecto a los eutróficos-delgados (grupo 1) y a los que sufren sobrepeso (grupo 2).



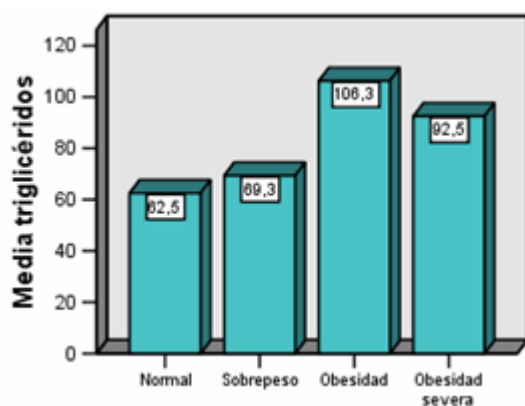
Gráficos 7 y 8, que relacionan cifras tensionales y grupos de obesidad

En las fracciones lipídicas sólo existen diferencias significativas ( $P = 0,05$ ), con valores superiores en el grupo 1, en cuanto a la cantidad de colesterol HDL (gráfico 9) y, por lo tanto del cociente HDL/CT (gráfico 10), respecto al grupo 4 o sea, entre eutróficos y obesos severos, como sucede en otros estudios <sup>(356)</sup>.



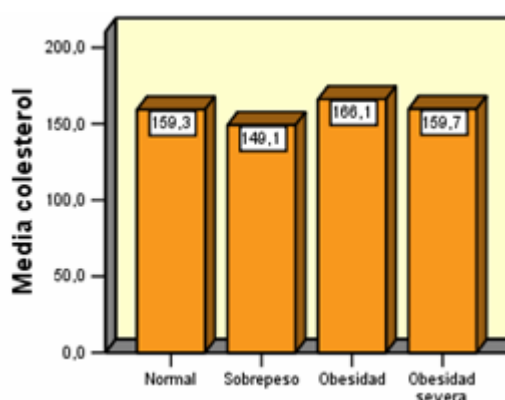
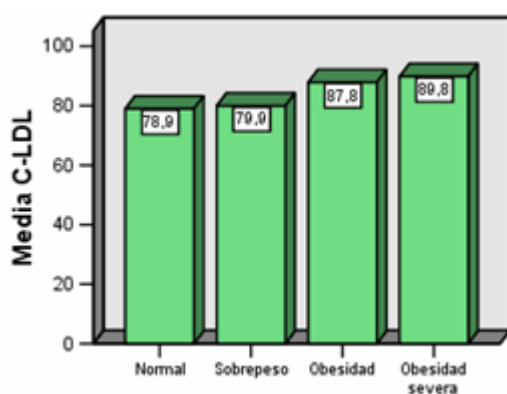
Gráficos 9 y 10 que relacionan C-HDL y cociente HDL/CT con los grados de obesidad

Gráfico 11: Niveles de triglicéridos según grado de obesidad.



Los triglicéridos presentan valores significativamente más altos en los grupos de obesos, grupo B = 3 + 4, sobre todo tras normalizar los valores mediante una transformación logarítmica, tal y como se describe en otras publicaciones <sup>(357)</sup>. Así, los valores en el grupo 1 son significativamente inferiores a los de los grupos 3 ( $P = 0,001$ ) y 4 ( $P = 0,034$ ), existiendo indicios de significación entre los grupos 2 y 3 ( $P = 0,1$ ). Al comparar el grupo 2 con el resto no se encuentra significación estadística, aunque los valores van subiendo con el grado de obesidad en general (gráfico 11).

Respecto a la fracción LDL (gráfico 12) y al colesterol total (gráfico 13) no existen diferencias significativas entre grupos, como se refleja también en otros estudios en la literatura actual, <sup>(290)</sup> aunque en general existe incremento del colesterol LDL al aumentar el grado de obesidad. <sup>(278,356)</sup>



Gráficos 12 y 13: relación entre colesterol total y colesterol LDL (C-LDL) con grupos según IMC

A continuación, se reflejan en la Tabla 5 las comparaciones múltiples entre los cuatro grupos para aquellos parámetros que han resultado significativos en el correspondiente Análisis de la Varianza (ANOVA)

**Tabla 5: comparación de cifras tensionales y fracciones lipídicas entre distintos grupos según zIMC**

Grupos	NS	CS	S	MS	AS
<b>TAS 1</b>	2			3-	4-
<b>TAS 2</b>	1,3,4				
<b>TAS 3</b>	2,4			1+	
<b>TAS 4</b>	2,3				1+
<b>zTAS 1</b>	2			3-	4-
<b>zTAS 2</b>	1,3		4-		
<b>zTAS 3</b>	2,4			1+	
<b>zTAS 4</b>	3		2+		1+
<b>TAD 1</b>		2,3 -			4-
<b>TAD 2</b>	3,4 -	1			
<b>TAD 3</b>	2 -,4+	1			
<b>TAD 4</b>	2				1+
<b>zTAD 1</b>			2-	3-	4-
<b>zTAD 2</b>	3,	4-	1+		
<b>zTAD 3</b>	2+,4-			1+	
<b>zTAD 4</b>	3 +	2+			1+
<b>HDL 1</b>	2,3 +		4 +		
<b>HDL 2</b>	1,3,4				
<b>HDL 3</b>	1-,2,4+				
<b>HDL 4</b>	2,3		1-		
<b>HDL/CT 1</b>	2,3 +		4 +		
<b>HDL/CT 2</b>	1,3,4				
<b>HDL/CT 3</b>	1-,2,4+				
<b>HDL/CT 4</b>	2,3		1-		
<b>log Tg 1</b>	2-		4-	3-	
<b>log Tg 2</b>	1+,4-	3			
<b>log Tg 3</b>	4	2		1+	
<b>log Tg 4</b>	2+,3-		1+		

**Grupos:** 1 (normopeso, z IMC hasta 1,5), 2 (sobrepeso, z IMC hasta 2,69), 3 (obesidad moderada, zIMC hasta 3,99), 4 (obesidad severa, z IMC  $\geq$  de 4), clasificados según score z del IMC ( índice de masa corporal)

**TAS:** tensión arterial sistólica; **z TAS:** desviación z de las cifras sistólicas respecto al grupo de edad y sexo; **TAD:** tensión arterial diastólica; **z TAD :** desviación z de las cifras diastólicas respecto al grupo de edad y sexo; **HDL:** colesterol HDL; **Tg:** triglicéridos; **log:** logaritmo

**NS:** no significativo; **CS:** casi significativo; **S:** significativo; **MS:** muy significativo; **AS:** altamente significativo.

+ : éstos grupos tiene valores superiores al grupo de comparación correspondiente

- : éstos grupos tiene valores inferiores al grupo de comparación correspondiente

### IV.2.3. Parámetros de insulinoresistencia (HOMA), insulinosensibilidad (QUICKI), sus factores (insulina y glucosa), ácido úrico y factores proinflamatorios

Se describen a continuación las comparaciones de los parámetros de insulinoresistencia (HOMA), insulinosensibilidad (QUICKI), sus factores (insulina y glucosa), el ácido úrico y los factores proinflamatorios.

En general no se han encontrado diferencias significativas en la glucemia ( $P = 0,542$ ), ni en las cifras de microalbuminuria ( $P = 0,356$ ), este último quizá debido a la juventud de la muestra por lo que no han desarrollado aún daño endotelial significativo.

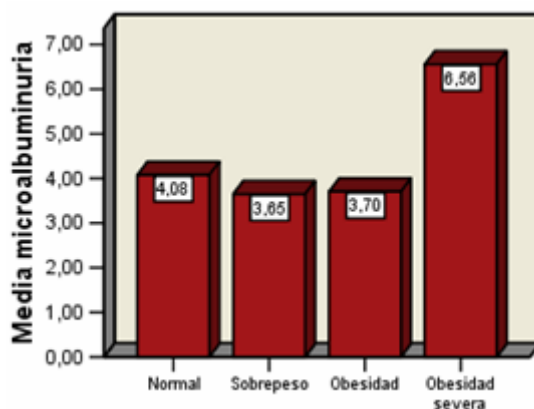
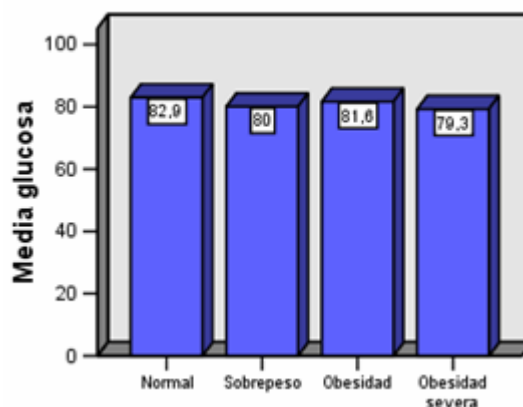
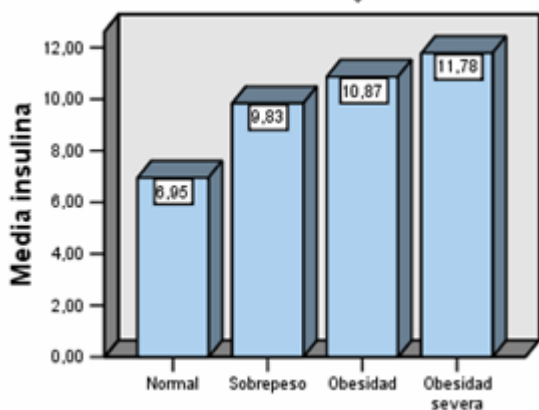
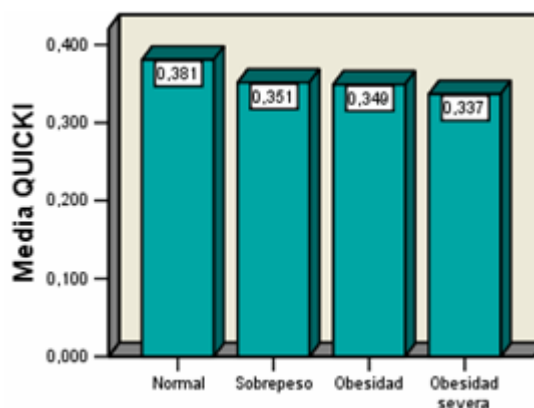
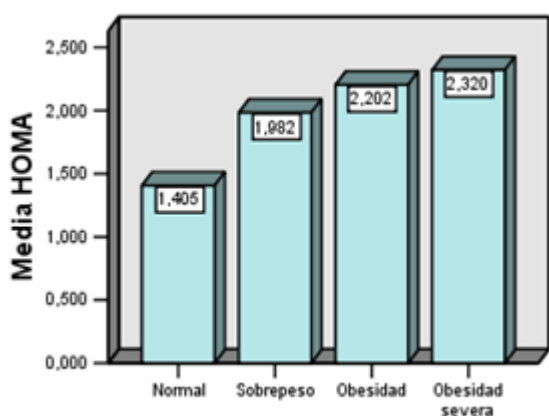


Grafico 14. Microalbuminuria y obesidad

Así, tanto la insulina como el índice HOMA son significativamente superiores en el grupo 4 ( $P = 0,033$ ) con respecto al 1 (gráficos 15,16 y 17), no existiendo diferencias entre los demás grupos, aunque existen indicios de significación entre los grupos 1 y el 3, al igual que ocurre con el QUICKI (gráfico 18). Asimismo, tanto las cifras de insulina basal como HOMA son superiores, significativamente ( $P = 0,014$ ), en los niños con pubertad iniciada respecto a los prepuberales, no habiendo comprobado diferencias en las cifras de glucemia ( $P = 0,474$ ), parámetro que sí ha resultado significativo en otros estudios<sup>(278)</sup>



Gráficos 15 y 16: insulina, glucosa y obesidad



Gráficos 17 y 18 : HOMA , QUICKI y grado de obesidad

La uricemia ( $P < 0,0001$ ) es significativamente superior (gráfico 19) en los grupos 3 y 4 (grupo B, obesos) respecto a los grupos 1 ( $P < 0,001$ ) y 2 ( $P = 0,001$  y  $0,004$  respecto a 3 y 4), no habiendo diferencias significativas entre los grupos 1 y 2 ( $P = 0,903$ ) así como entre el 3 y el 4 ( $P = 0,952$ ), indicando ello que los niveles de ácido úrico no aumentan con discretas elevaciones del IMC, pero sí cuando este incremento supone entrar dentro de los límites de la obesidad.

En cuanto a los factores proinflamatorios, estudiados mediante su transformación logarítmica al objeto de normalizar los datos muestrales, encontramos:

- Que respecto a la PCR ( $P = 0,0001$ ), al realizar las comparaciones múltiples sólo hay diferencias significativas al comparar el grupo 1 con los grupos 2, 3 y 4, obteniendo una alta significación ( $P < 0,001$ ) con respecto a este último, con  $P$  de 0,09 y  $P$  de 0,01, para 2 y 3 respectivamente. Entre los grupos 2, 3 y 4 no hay diferencias, quizá debido a la juventud de la muestra, quizá a su escasez. (gráfico 20)
- En referencia a la IL-6, ( $P = 0,005$ ) las diferencias sólo existen entre los grupos más extremos, o sea, entre el 1 con respecto al 3 y 4 ( $P = 0,032$ ,  $P = 0,006$ ). (Gráfico 21)

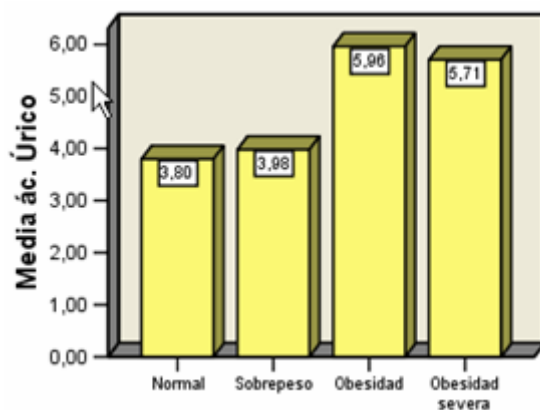
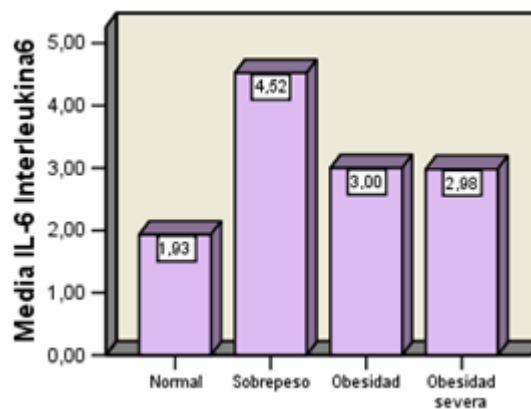
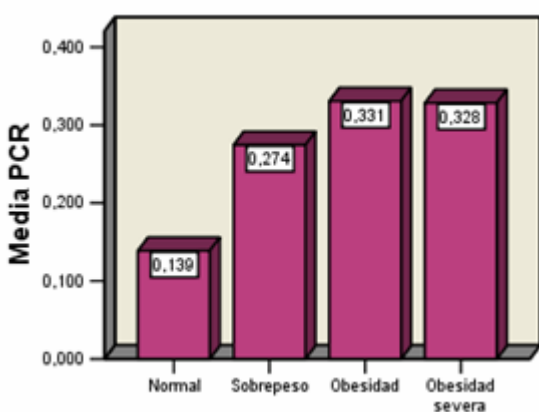


Gráfico 19: uricemia y elevación del zIMC



Gráficos 20 y 21: PCR, IL-6 y obesidad



**Tabla 6: Comparaciones múltiples de las medias de insulinemia, glucemia, HOMA, QUICKI, PCR e IL-6, entre distintos grupos según grado de obesidad**

	NS	CS	S	MS	AS
<b>Insulina 1</b>	2-			3-	4-
<b>Insulina 2</b>	1+,3,4-				
<b>Insulina 3</b>	2+,4-				
<b>Insulina 4</b>	2,3				1
<b>HOMA 1</b>	2,	3-		4-	
<b>HOMA 2</b>	1+,3,4-				
<b>HOMA 3</b>	2+,4-	1+			
<b>HOMA 4</b>	2,3			1+	
<b>QUICKI 1</b>	2	3		4+	
<b>QUICKI 2</b>	1-,2,4+				
<b>QUICKI 3</b>	2-,4+	1-			
<b>QUICKI 4</b>	2,3-			1-	
<b>Úrico 1</b>	2-				3,4-
<b>Úrico 2</b>	1+			4-	3-
<b>úrico 3</b>	4			2+	1+
<b>úrico 4</b>	3			2+	1+
<b>PCR 1</b>				2,3-	4-
<b>PCR 2</b>	3,4-			1+	
<b>PCR 3</b>	2,4			1+	
<b>PCR 4</b>	2+,3-				1+
<b>IL-6 1</b>	2		3-	4-	
<b>IL-6 2</b>	1,3,4				
<b>IL-6 3</b>	2,4-		1+		
<b>IL-6 4</b>	2-,3+			1+	

**Grupos:** **1** (normopeso, z IMC hasta 1,5), **2** (sobrepeso, z IMC hasta 2,99), **3** (obesidad moderada, zIMC hasta 3,99), **4** (obesidad severa, z IMC  $\geq$  de 4), clasificados según score z del IMC (índice de masa corporal)

**PCR:** proteína C reactiva ultrasensible; **IL-6:** interleukina 6

**NS:** no significativo; **CS:** casi significativo; **S:** significativo; **MS:** muy significativo; **AS:** altamente significativo.

**+**: éstos grupos tiene valores superiores al grupo de comparación correspondiente

**-:** éstos grupos tiene valores inferiores al grupo de comparación correspondiente

### IV.3.CORRELACIONES

La correlación entre dos variables refleja el grado en que las puntuaciones están asociadas linealmente. El resultado numérico fluctúa entre los rangos de +1 a -1.

Una correlación de +1 significa que existe una relación lineal directa perfecta (positiva) entre las dos variables. Es decir, las puntuaciones bajas de la primera variable (X) se asocian con las puntuaciones bajas de la segunda variable (Y), mientras las puntuaciones altas de X se asocian con los valores altos de la variable Y.

Una correlación de -1 significa que existe una relación lineal inversa perfecta (negativa) entre las dos variables. Lo que significa que las puntuaciones bajas en X se asocian con los valores altos en Y, mientras las puntuaciones altas en X se asocian con los valores bajos en Y.

En la tabla 7 aparecen las correlaciones entre parámetros antropométricos, cifras tensionales, lípidoograma, insulina, HOMA, QUICKI, ácido úrico y parámetros proinflamatorios.

Toda la antropometría ( IMC, z IMC, el PB, z PB, así como los pliegues subescapular y tricípital), independientemente del sexo y del grado de obesidad, tiene una correlación positiva significativa ( $P = 0,05$ ) o altamente significativa ( $P < 0,001$ ) con las tensiones sistólica y diastólica, sus desviaciones z, así como con las concentraciones de ácido úrico, la insulinemia y el HOMA e inversa al mismo nivel con las concentraciones de HDL, el cociente HDL/CT y el índice QUICKI , aunque los valores alcanzados en los grupos considerados como de peso normal no son de riesgo.

El índice cintura/cadera aumenta con los niveles de triglicéridos ( $r_s = 0,375$ ,  $P = 0,002$ ) la desviación z de la TAD ( $r = 0,29$ ,  $P = 0,015$ ) y la uricemia ( $r_s = 0,259$ ;  $P = 0,036$ ). En el caso de los varones la correlación es positiva tanto para la TAS como para la TAD.

La correlación existente entre el IMC ( $r_s = 0,902$ ), su desviación z ( $r_s = 0,746$ ) y el peso ( $r_s = 0,882$ ) con el perímetro de la cintura es muy significativa, alcanzando en el 100% de los casos una  $P < 0,001$  bilateral <sup>(289,290, 308)</sup>

Las cifras tensionales, además de su correlación positiva con toda la somatometría, también la presentan con la insulinemia ( $r_p = 0,406$  para la fracción sistólica, 0,559 respecto a la diastólica y 0,435 para la z TAD), el HOMA ( $r_p$  para TAS = 0,397 y 0,566

para TAD, 0,466 para  $z$  TAD) y la uricemia ( $r_p$  para  $z$  TAS = 0,579 y 0,423 para  $z$  TAD, 0,424 y 0,354 para los valores absolutos tensionales sistólicos y diastólicos), y en el caso de los varones, también con el índice cintura/cadera ( $r = 0,462$ ;  $P = 0,018$ ). Esta correlación es inversa con  $P < 0,05$  en el caso de la desviación  $z$  y  $< 0,001$  en el resto, al relacionar las cifras diastólicas con el colesterol HDL ( $r_p = -0,27$ ) y el cociente HDL/CT ( $r_p = -0,256$  respecto a la desviación  $z$  de la tensión diastólica) y, respecto tanto a la tensión diastólica como sistólica, con el índice QUICKI ( $r_p$  de -0,437 y -0,477 respectivamente).

La desviación  $z$  de la TAS tiene una correlación positiva ( $r_p = 0,282$ ;  $P = 0,022$ ) con los niveles de triglicéridos.

Así mismo la PCR tiene una correlación positiva ( $r_s = 0,267$ ;  $P = 0,03$ ) con  $z$  TAS, al igual que con la IL-6 ( $r_s = 0,247$ ;  $P = 0,046$ ) y con la desviación  $z$  de la TAD ( $r_s = 0,336$ ;  $P = 0,006$ ).

Ya se han descrito las relaciones de las fracciones lipídicas con los parámetros somatométricos y la tensión arterial.

Así, mientras el HDL mantiene una correlación inversa con estos parámetros somatométricos ( para  $z$  IMC  $r_p = -0,313$  con  $P = 0,011$ ), los niveles de triglicéridos la tienen positiva, y muy significativa, con las desviaciones  $z$  del IMC ( $r_s = 0,338$ ;  $P = 0,005$ ), del PB ( $r_s = 0,302$ ;  $P = 0,014$ ), los pliegues (para el pliegue subescapular  $r_s = 0,430$  y  $P < 0,001$ ; para la desviación  $z$  del pliegue tricípital  $r_s = 0,351$  con  $P = 0,004$ ), índice cintura/cadera ( $r_s = 0,393$ ;  $P = 0,001$ ) y la desviación  $z$  de la TAS ( $r_s = 0,345$ ;  $P = 0,005$ ) y, también significativa, pero a un menor nivel, con la cintura ( $r_s = 0,316$ ;  $P = 0,01$ ), el ácido úrico ( $r_s = 0,264$ ;  $P = 0,032$ ), la insulinemia ( $r_s = 0,310$ ;  $P = 0,011$ ) y, por tanto, con el HOMA ( $r_s = 0,290$ ;  $P = 0,018$ ) e inversa con el QUICKI ( $r_s = -0,298$ ;  $P = 0,015$ ) Los triglicéridos en las mujeres con sobrepeso tiene una correlación positiva con la microalbuminuria ( $r_p = 0,882$  con  $P = 0,02$ ) y en el grupo de obesos tipo 3 con la IL-6 ( $r_p = 0,534$ ;  $P = 0,04$ ).

Al estudiar la fracción LDL tan sólo se ha constatado que el aumento de colesterol total implica una elevación de esta fracción ( $r_p = 0,94$  con  $P < 0,001$ ) en hombres con obesidad severa y en todos los individuos con elevación del IMC por encima del  $P_{85}$  ( $r_p = 0,853$  con  $P < 0,001$ ). Además el C-LDL aumenta en el grupo con sobrepeso con la desviación  $z$  del pliegue tricípital ( $r_p = 0,679$ ;  $P = 0,044$ ) y la PCR ( $r_p = 0,677$ ,  $P = 0,045$ ) y, tanto LDL como la PCR, mantienen una correlación inversa con el cociente HDL/CT

( $r_p = -0,841$  con  $P < 0,005$  para c-LDL y  $r_p = -0,758$  con  $P = 0,018$ ); en mujeres con sobrepeso, sí existe una correlación positiva con el índice cintura/cadera ( $r_p = 0,904$ ;  $P = 0,014$ ).

Los niveles de glucosa han sido similares en todos los grupos no hallando diferencias significativas <sup>(315,317)</sup>. En el caso del sexo femenino, se ha hallado correlación entre el IMC, perímetro de la cadera y la glucemia ( $r_s = 0,35$  con  $P = 0,05$  para el primero y  $r_s = 0,313$  con  $P = 0,05$  para el segundo) y, en el caso de los varones, sólo en el grupo con sobrepeso, y respecto al IMC con  $r_p = 1$  y  $P < 0,001$ . En las mujeres con obesidad tipo 3 la glucemia, además, tiene una correlación positiva con la medida de la cintura ( $r_p = 0,65$ ,  $P = 0,042$ ), la desviación z del IMC ( $r_p = 0,638$ ;  $P = 0,047$ ) y de la TAD ( $r_p = 0,775$ ,  $P = 0,008$ ). Al considerar todos los obesos tipo 3 se observan correlaciones positivas entre la glucemia y los niveles de ácido úrico ( $r_p = 0,586$ ,  $P = 0,019$ ), con las cifras tensionales diastólicas ( $r_p = 0,684$   $P = 0,007$  para TAD y  $r_p = 0,759$  con  $P < 0,001$  para su desviación z) el peso ( $r_p = 0,566$ ,  $P = 0,028$ ) y talla ( $r_p = 0,627$ ;  $P = 0,012$ )

Las cifras de insulina, independientemente del sexo y del grado de obesidad, tiene en todos los grupos una correlación positiva con los parámetros somatométricos (para z IMC  $r_p = 0,392$  y para cintura  $r_p = 0,530$ , ambos con  $P < 0,001$ ), así como con las cifras tensionales ( $r_p$  para TAS de  $0,406$  con  $P = 0,001$ ;  $r_p$  para TAD de  $0,559$  y para z TAD de  $0,435$  con  $P < 0,001$ ) y el ácido úrico ( $r_p = 0,298$ ;  $P = 0,0015$ ). Evidentemente la correlación tiene una significación altamente positiva con el índice HOMA y, negativa, con el QUICKI., teniendo la primera las mismas correlaciones que la insulina y el segundo como una imagen especular en negativo y con el mismo grado de significación. En varones tanto la insulina como el índice HOMA también se correlacionan positivamente con los niveles de triglicéridos ( $r_p = 0,47$ ,  $P = 0,015$ ;  $r_p = 0,5$   $P < 0,001$ , respectivamente) e inversa con éstos el índice QUICKI ( $r_p = 0,576$  con  $P < 0,001$ ). En mujeres con sobrepeso y en obesos tipo 3 existe correlación positiva, además de con los parámetros antropométricos anteriormente descritos, con el PB ( $r_p = 0,89$  con  $P = 0,017$  para las primeras; para los segundos  $r_p = 0,579$  con  $P = 0,024$ )

El ácido úrico mantiene una correlación positiva muy significativa con los parámetros de depósito de grasa (para z IMC  $r_p = 0,591$  y para la cintura  $r_p = 0,578$  con  $P < 0,001$ ), con la tensión arterial ( para las desviaciones z de la fracción sistólica  $r_p$  de  $0,579$  y para la

desviación z de la diastólica  $r_p$  de 0,423, ambas con  $P < 0,001$ ), con los triglicéridos ( $r_p = 0,284$ ;  $P = 0,021$ ), con la insulina ( $r_p = 0,298$ ;  $P = 0,015$ ) y el HOMA ( $r_p = 0,317$ ;  $P = 0,01$ ) e inversa con el QUICKI ( $r_p = -0,370$ ;  $P = 0,002$ ). En las mujeres también existe correlación positiva con la PCR, sobre todo en mujeres con obesidad severa ( $r_p = 0,77$  con  $P = 0,006$ ), y en todas con la IL-6 ( $r_p = 0,33$  con  $P = 0,037$ ); en los hombres con sobrepeso mantiene una correlación inversa respecto al HDL ( $r_p = -0,998$  con  $P = 0,041$ )

La PCR se relaciona con el IMC ( $r_s = 0,356$ ;  $P = 0,003$ ), la desviación z del IMC ( $r_s = 0,450$ ;  $P < 0,001$ ), del PB ( $r_s = 0,398$ ;  $P = 0,001$ ) y de los pliegues subescapular ( $r_s = 0,444$ ;  $P < 0,001$ ) y tricípital ( $r_s = 0,337$ ;  $P = 0,006$ ), la tensión diastólica ( $r_s = 0,336$ ;  $P = 0,003$ ) y con un menor nivel con la cintura ( $r_s = 0,275$ ;  $P = 0,025$ ), la desviación z de la TAs ( $r_s = 0,267$ ,  $P = 0,03$ ) y la IL-6 ( $r_s = 0,252$ ;  $P = 0,041$ ); respecto a las fracciones lipídicas mantiene una correlación inversa con el cociente HDL/CT ( $r_s = -0,318$ ;  $P = 0,009$ ) e inversa, en varones, respecto al HDL ( $r_p = -0,49$  con  $P = 0,011$ ) así como positiva con LDL en el grupo de sobrepeso ( $r_p = 0,677$  con  $P = 0,045$ ). En varones la correlación entre PCR y perímetro de la cadera ( $r_s = 0,473$ ) es significativa con  $P = 0,015$  y aumenta al relacionarlo con el perímetro de la cintura ( $r_s = 0,513$  con  $P = 0,007$ ); en mujeres, sobre todo en las afectas de obesidad severa, aumenta con al uricemia ( $r_p = 0,32$  con  $P = 0,044$ ;  $r_p = 0,77$  con  $P = 0,006$ )

La IL-6 tiene una correlación positiva con la desviación z del IMC ( $r_s = 0,354$ ;  $P = 0,003$ ), y del pliegue subescapular ( $r_s = 0,407$ ;  $P = 0,001$ ), así como con el ácido úrico ( $r_s = 0,337$ ;  $P = 0,006$ ); con la cintura ( $r_s = 0,256$ ;  $P = 0,038$ ), el resto de parámetros somatométricos, la desviación z de la tensión sistólica ( $r_s = 0,247$ ;  $P = 0,046$ ), y los triglicéridos sobre todo en los obesos; No se relaciona con las medidas de IR ni IS. En mujeres también tiene una correlación positiva, según se ha descrito mas arriba, con los niveles de ácido úrico.

Evidentemente la IL-6 y la PCR mantienen una correlación positiva, entre sí, en todos los grupos estudiados.

Con el TNF  $\beta$  no se han hallado correlaciones, salvo en hombres con algún grado de exceso de peso respecto al perímetro de la cintura ( $r_p = 1$  con  $P < 0,001$  en el grupo de sobrepeso) y a la tensión diastólica en el grupo de obesos tipo 4 ( $r_p = 0,731$  con  $P = 0,039$  para TAD y  $r_p = 0,724$  con  $P = 0,042$  respecto a su desviación z).

La microalbuminuria tiene correlación positiva con el PB ( $r_p = 0,258$ ;  $P = 0,036$ ), pliegue tricipital ( $r_p = 0,294$ ;  $P = 0,017$ ) y la cintura ( $r_p = 0,285$ ;  $P = 0,020$ ) y, aún más significativa, con el peso ( $r_p = 0,316$ ;  $P = 0,01$ ), el IMC ( $r_p = 0,331$ ;  $P = 0,007$ ), no con el z IMC, sí en mujeres) y con la cadera ( $r_p = 0,336$ ;  $P = 0,006$ ); o sea, con todas las medidas que aumentan paralelamente al grado de obesidad, pero no necesariamente con la edad, indicando que es el grado de depósito graso el que inicia el mecanismo del síndrome metabólico y éste el daño endotelial consiguiente. En varones aumenta con la edad ( $r_p = 0,407$ ,  $P = 0,039$ ) y la talla ( $r_p = 0,448$  con  $P = 0,022$ ) <sup>(259)</sup>.

**Tabla 7: Coeficientes de correlación y nivel de significación entre variables**

		zIMC	cintura	TAs	TAd	HDL	Tg	insulina	HOMA	QUICKI	úrico	IL-6	PCR
zIMC	correl	1	0,746	0.604	0.712	-0.313	0.264	0.392	0.384	-0.482	0.591	0.354	0.273
	P		,000	.000	.000	0.011	0.32	0.000	0.001	0.000	0.000	0.003	0.026
cintura	correl		1	0.57	0.698	-0.350	0.182	0.530	0.533	-0.568	0.578	0.079	0.129
	P			0.000	0.000	0.004	0.144	0.000	0.000	0.000	0.000	0.53	0.301
TAS	correl			1	0.627	-0.2	0.282	0.406	0.397	-0.437	0.579	0.131	0.205
	P				0.000	0.107	0.022	0.001	0.001	0.000	0.000	0.296	0.99
TAD	correl				1	-0.270	0.101	0.435	0.566	-0.477	0.423	0.070	0.197
	P					0.029	0.419	0.000	0.000	0.000	0.000	0.574	0.113
HDL	correl					1	0.164	-0.201	-0.16	0.029	-0.088	-0.011	-0.231
	P						0.187	0.106	0.198	0.819	0.484	0.930	0.062
triglicérid	correl						1	0.188	0.180	-0.110	0.284	0.240	0.135
	P							0.131	0.148	0.378	0.021	0.052	0.281
insulina	correl							1	0.984	-0.783	0.298	0.053	-0.061
	P								0.000	0.000	0.015	0.673	0.625
HOMA	correl								1	-0.825	0.317	0.17	-0.093
	P									0.000	0.010	0.891	0.458
QUICKI	correl									1	-0.370	-0.080	-0.008
	P										0.002	0.523	0.949
úrico	correl										1	0.337	0.224
	P											0.006	0.070
IL-6	correl											1	0.212
	P												0.088
PCR	correl												1
	P												

**Correl:** coeficiente de correlación

**P:** valor de P que da la significación. Significativo a partir de un valor de  $P < 0,05$

#### IV.4. ANÁLISIS INDEPENDIENTE DE LOS DISTINTOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y OBESIDAD INFANTIL

Se considerará que un niño tiene riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) en la edad adulta, cuando reúna, al menos, tres de los siguientes criterios, ó cuatro si añadimos las cifras de ácido úrico:

- IMC elevado: un IMC  $>$  de  $P_{85}$  ( $z$  IMC  $>$  1,5 para sexo y edad) se considera sobrepeso y  $>$  de  $P_{95}$  obesidad. Asimismo, un perímetro de cintura igual ó superior al  $P_{90}$  también se considera como factor de riesgo en el ámbito somatométrico (incluso está más relacionado con la adiposidad abdominal, responsable del inicio del síndrome metabólico-SM-)
- TA sistólica y/o diastólica  $\geq$  del  $P_{90}$
- HDL bajo ( $<$  de 50 mg/dl)
- niveles de triglicéridos  $>$ 100 mg/dl
- aumento de insulinoresistencia (IR) con un índice HOMA  $>$  3 ó disminución de la insulinosensibilidad (IS) con índice QUICKI  $<$ de 0,36.

**IV.4.1.-**El índice Cintura /cadera fue propuesto por la ATP como criterio para definir el SM, pero, en la población infantil el cociente cintura/cadera, a diferencia de lo observado en la población adulta, no es un parámetro válido para clasificar a un niño como perteneciente o no a un grupo de riesgo <sup>(298)</sup>. Por ello, posteriormente, se ha simplificado usando sólo el perímetro de la cintura, que refleja mejor la adiposidad abdominal en todas las edades y, sobre todo, en la edad pediátrica. En este estudio se ha evaluado, por lo tanto, la progresión del perímetro de la cintura.

Así, de los niños con un perímetro de cintura  $<$  del  $P_{90}$ , o sea normal, el 96,2% pertenecen al grupo de niños sin obesidad, y del total con éste en percentiles superiores, un 82,5% pertenecen al grupo de obesos; por lo tanto en un 97,1% de niños con obesidad, tanto moderada y severa, encontramos un percentil de cintura  $\geq$  al  $p_{90}$ . En este caso el test de Chi-cuadrado de Pearson es altamente significativo ( $P < 0,001$ ), con una razón de ventajas muestral ( $\hat{O}=117,817$ ) y un intervalo de confianza que oscila entre 13,609 y 1020,703; es decir, la razón de los que tienen el perímetro de cintura  $\geq$  al  $P_{90}$  a los que lo tienen por debajo es como mínimo 13,609 veces mayor en los niños con obesidad que en los no obesos, debiéndose en todos los casos la gran amplitud de los intervalos al bajo tamaño de muestra. El estudio comparativo sigue siendo altamente

significativo (Chi Cuadrado con  $P < 0,001$ ) cuando se estudian separadamente los 4 grupos, presentando una circunferencia de cintura  $\geq$  del  $P_{90}$  el 100% de niños con obesidad severa y el 93,3% de los obesos moderados, frente al 44,4% de los incluidos en individuos con sobrepeso y el 8,7% de los normales.

Tabla 8: Relación entre IMC y perímetro de la cintura

			Percentil de cintura		Total
			<del P90	$\geq$ del P90	
Categorías	Normal y sobrepeso	Recuento	25	7	32
		% de Categoría recod	78,1%	21,9%	100,0%
		% de Cintura (< ó> P <sub>90</sub> )	96,2%	17,5%	48,5%
	Obesidad	Recuento	1	33	34
		% de Categoría recod	2,9%	97,1%	100,0%
		% de Cintura (< ó> P <sub>90</sub> )	3,8%	82,5%	51,5%
Total	Recuento	26	40	66	
	% de Categoría recod	39,4%	60,6%	100,0%	
	% de Cintura (< ó> P <sub>90</sub> )	100,0%	100,0%	100,0%	

Al relacionar el IMC y el perímetro de la cintura, separando los eutróficos – delgados del resto se obtiene la siguiente tabla (tabla 9), donde se evidencia el aumento de niños con un percentil de cintura igual ó superior al  $P_{90}$  hasta un 92,5%.

Tabla 9: Relación entre normales//obesos y percentil de cintura

			Percentil de cintura		Total
			<del P90	$\geq$ del P90	
Categoría	Normal	Recuento	20	3	23
		% de Categoría recod	87,0%	13,0%	100,0%
		% de Cintura (< ó> P <sub>90</sub> )	76,9%	7,5%	34,8%
	Sobrepeso y obesidad	Recuento	6	37	43
		% de Categoría recod	14,0%	86,0%	100,0%
		% de Cintura (< ó> P <sub>90</sub> )	23,1%	92,5%	65,2%
Total	Recuento	26	40	66	
	% de Categoría recod	39,4%	60,6%	100,0%	
	% de Cintura (< ó> P <sub>90</sub> )	100,0%	100,0%	100,0%	



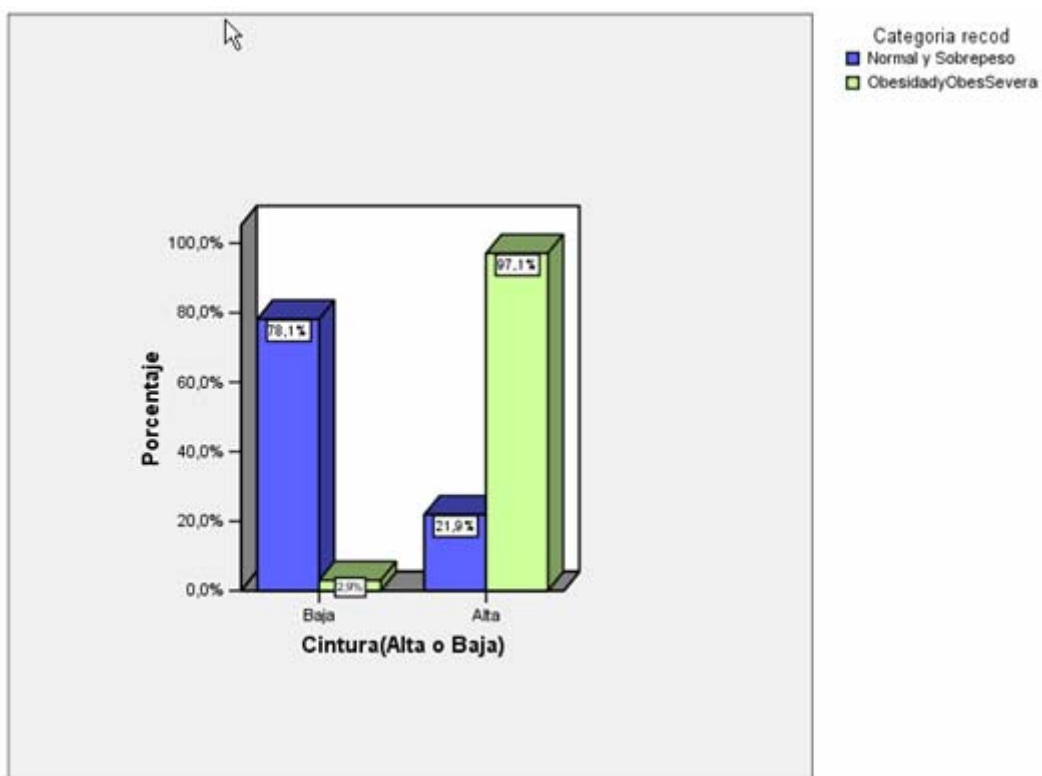


Gráfico 22 que muestra la relación entre grado de obesidad y perímetro de cintura.  
 Cintura alta : perímetro  $\geq$  al  $P_{90}$ ; cintura baja: perímetro  $<$  al  $P_{90}$

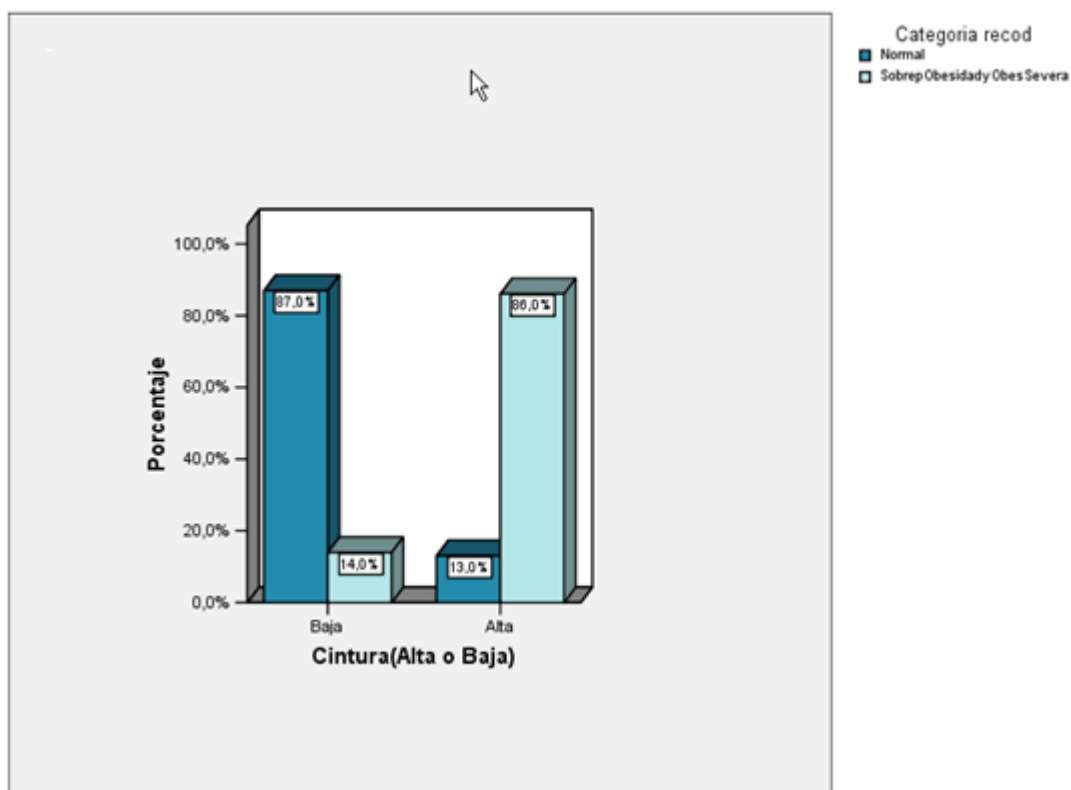


Gráfico 23 que relaciona grado de obesidad y perímetro de la cintura (eutróficos// sobrepeso-obesidad): cintura alta: perímetro de cintura  $\geq P_{90}$ ; cintura baja: perímetro de cintura  $< P_{90}$

**IV.4.2.-**En cuanto a la alteración lipídica, se ha comprobado la existencia de diferencias significativas entre los niños afectos de sobrepeso y obesidad respecto al resto (delgados y eutróficos), en cuanto a las cifras de HDL total, con una significación que alcanza una P de 0,02 y en referencia al cociente HDL/CT, con un grado de significación  $P = 0,006$ . Sin embargo la significación estadística mediante Chi Cuadrado no llega al nivel mínimo si agrupamos a los niños normales con los que tienen sobrepeso para compararlos con los obesos moderados y severos, siendo la P igual a 0,164, probablemente debido a la escasez de la muestra o a la juventud de los integrantes de ésta.

Los valores más elevados de HDL se encuentran en los grupos de niños con peso normal o sólo con sobrepeso. El 100% de los individuos que integran los primeros tres grupos (normales, sobrepeso y obesidad moderada) tiene unas cifras de HDL normales, mientras que este porcentaje desciende al 89,5% en el grupo de obesos severos; por la misma razón, el 100% de los niños que presentan descenso de las cifras de HDL están incluidos en el grupo 4, aunque el porcentaje real de niños con descenso de HDL en este grupo sólo es de un 10,5%, descendiendo el porcentaje al 5,9% si consideramos conjuntamente a los niños con obesidad moderada y severa los cuales se corresponden con la totalidad de niños de la muestra con  $HDL < 50$  mg/dl.

Así mismo, también encontramos valores significativamente ( $P = 0,001$ ) más elevados de triglicéridos, valores normalizados tras realizar una transformación logarítmica, en los grupos con algún grado de obesidad, respecto de los niños eutróficos. En toda la muestra existen 17 niños con cifras de triglicéridos  $> 100$  mg/dl. Así, mientras que el 90,6% de los niños normales y con sobrepeso tiene valores normales, en el 41,2% de los niños obesos encontramos hipertrigliceridemia, con un test de Chi Cuadrado de Pearson significativo al 0,003 y una razón del producto cruzado muestral  $\hat{O}=6,767$ . El intervalo de confianza al 95% oscila entre 1,718 y 26,654, es decir, la razón de los que tienen triglicéridos altos a los que los tienen en un nivel normal es 6,767 veces mayor en los niños obesos que en los normales en nuestra muestra. Considerando la población, la odd's ratio es como mínimo 1,718 y puede llegar a ser hasta 26,654.

Al estudiar los 4 grupos independientemente, encontramos un mayor porcentaje de hipertrigliceridemia en el grupo afecto de obesidad moderada, alcanzando un 52,9% del grupo, lo que equivale a un 60% del total de niños de la muestra afectos de

hipertrigliceridemia. En el grupo 1 (eutróficos), sólo 2 niños tienen elevación de triglicéridos (8,7% del grupo, 11,8% del total), o sea, el 91,3% presentan cifras normales de triglicéridos; en el grupo 2 sólo en un niño se ha hallado esta alteración (11,1% del grupo, 5,9% del total), en el grupo 3 hay 9 niños así (52,9%, 60% del total) y en el cuarto sólo 5 (son de menor edad), con porcentajes sobre el grupo de 26,3% y sobre el total de un 29,4%. La significación en este caso alcanza una P de 0,003

No ocurre así con las cifras de colesterol total y de colesterol LDL, donde no se ha hallado significación alguna.

**IV.4.3.-**Las cifras tensionales también se encuentran más elevadas en los niños con un mayor índice de obesidad. Como ya se ha dicho, se considera hipertensión arterial los casos donde estos valores igualan ó superan el percentil 90.

**IV.4.3.1.-** En una tabla de contingencia se han agrupando los niños en dos grupos, por una parte, individuos normales y afectos de sobrepeso (grupo A) y por otra a los obesos moderados y severos (grupo B).

La tensión sistólica se encuentra elevada en 27 individuos (40,9% del total), de los que sólo un 18,8% pertenecen al primer grupo, a base de los afectos de sobrepeso, mientras que se encuentra elevada en el 61,8% del total de los niños obesos, resultando un test de Chi Cuadrado significativo ( $P < 0,001$ ) con una razón del producto cruzado muestral  $\hat{O}$  de 7, y un intervalo de confianza entre 2,27 y 21,57 al 95%, de forma que la razón de los que tienen presión sistólica alta a los que la tienen normal es como mínimo 2,27 veces mayor en los niños obesos que en los de peso normal y puede llegar a valer hasta 21,57.

Teniendo en cuenta independientemente a los 4 grupos, a saber, niños normales, con sobrepeso, obesidad moderada o severa, encontramos respectivamente porcentajes de hipertensión del 13% en los primeros, un 33,3% en los segundos, un 60% en los terceros y un 63,25% en el grupo 4. También en este caso el test de Chi.-Cuadrado es significativo con una P igual a 0,003.

**IV.4.3.2.-**En cuanto a las cifras diastólicas, se encuentran elevadas en 20 individuos, en la misma proporción que la sistólica (18,8%) en el caso del grupo A (niños normales y

con sobrepeso), ascendiendo éste porcentaje al 41,2% al referirse a individuos obesos, con un test de Chi Cuadrado no significativo, aunque cercano a ésta (  $P= 0,087$  ), una odds-ratio muestral de 3,033 ( $\hat{O}=3,033$ ) y un intervalo de confianza al 95% que oscila entre 0,990 y 9,297.

En este caso, al considerar 4 grupos, las frecuencias en cada uno de ellos de hipertensión diastólica es, respectivamente para los grupos 1, 2, 3 y 4, de 8,7% ( 10% del total), 44,4% (20% del total), 26,7% (20% del total) y 52,6% ( 50% del total). Aquí el test de Chi Cuadrado es significativo con un valor de P de 0,015, con un intervalo de confianza al 99% entre 0,01 y 0,016.

**IV.4.4.**-Las cifras de insulina y el índice HOMA, presentan valores significativamente más elevados en los grupos 2, 3 y 4, con un grado de significación respectivo del 0,00001 y 0,005, al comparar éstos con los niños de peso normal.

HOMA y QUICKI se han estudiado mediante el test no paramétrico de Wilcoxon y Mann-Whitney. En un grupo hemos colocado a los niños con un peso normal y, en el otro, al resto (sobrepeso, obesidad moderada y severa). Así se ha comprobado que existen diferencias significativas en estos valores, con una  $P < 0,05$  para el HOMA y aún más significativa para el índice QUICKI, encontrando que los valores son superiores para el primer índice e inferiores para el segundo en los grupos con mayor grado de obesidad, con un grado de significación del 0,0001.

Si agrupamos a los niños eutróficos con los afectos de sobrepeso (grupo A) por una parte y, por otra, los niños con obesidad moderada y severa (grupo B) y estudiamos el índice HOMA, cuyo porcentaje de normalidad en general es del 78,8%, se observa un reparto similar entre ambos grupos, con un 53,8% y 46,2% respectivamente. En el grupo que presenta elevación de HOMA, el grupo de obesos alcanza el 71,4%, pero en este caso la Chi cuadrado no da significativo.

Sin embargo, si se consideran independientemente los 4 grupos, se observa que mientras en el grupo 1 el 91,3% tiene valores normales de HOMA, en el resto existe elevación de este índice con cifras que aumentan desde el 22,2% en el grupo de sobrepeso, pasando por el 26,7% en los que se han clasificado como obesos moderados hasta el 31,6% en los afectos de obesidad severa; estas diferencias no son significativas,

pues el test de Chi-Cuadrado arroja una P de 0,302, probablemente debido al escaso tamaño muestral ( Gráficos 16 y 17)

La glucosa no presenta diferencias significativas al comparar los grupos (Gráfico 15)

**IV.4.5.-**Los niveles de ácido úrico, estudiados independientemente en los 4 grupos, son más elevados en los grupos 3 y 4 con una alta significación ( $P=0,0001$ ). Al comparar el grupo 1 respecto al resto se observan diferencias muy significativas entre los niños con peso normal y los que presentan algún grado de obesidad ( $P < 0,0001$ ).

Si formamos dos grupos (niños con peso normal o con sobrepeso frente a obesos), en la tabla de contingencia se observa que, del total de los que presentan niveles de uricemia que sobrepasan el dintel de 4 mg/dl, el grupo de obesos alcanza el 68,1% y el 31,9% se completa mediante niños con peso normal o sobrepeso, mientras que el 89,5% de los individuos del grupo de peso normal y sobrepeso tienen cifras normales, pues si se consideran los individuos con niveles normales, sólo encontramos un 5,9% entre los obesos, de lo que se infiere que el 94,1% de éstos tienen niveles por encima de 4 mg/dl. En este caso la Chi-cuadrado de Pearson es muy significativo ( $P<0,001$ ), con una estimación de la odd's-ratio o razón de ventajas de  $\hat{O}=18,133$  y un intervalo de confianza al 95% con límites entre 3,704 y 88,774; la significación también es alta cuando lo que comparamos son los cuatro grupos independientemente, obteniendo un valor de P con el test de Chi Cuadrado de  $P< 0,0001$ . Así, el 100% de los afectos de obesidad moderada y el 89,5% de los obesos severos tiene un ácido úrico superior a 4 mg/dl, frente al 55,6% de los clasificados como con sobrepeso y el 43,5% de los normales.

**IV.4.6.-**Así mismo, tanto la PCR como la IL-6, presentan valores significativamente más elevados en los grupos con algún grado de obesidad, significación que alcanza el 0,0001, al realizar su transformación logarítmica

**IV.4.7.-**Con la microalbuminuria no se han hallado diferencias significativas.

#### IV.5.-DISTRIBUCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO SEGÚN GRADO DE OBESIDAD

La frecuencia general de presentación de factores de riesgo, sin relacionarlo con el zIMC ni con el perímetro de la cintura, se observa en el gráfico siguiente (gráfico 24):

- sin factores de riesgo se encuentra el 18,2% del total de la muestra
- con al menos un factor el 16,7%
- con dos factores un 10,6%
- ya con tres, teniendo en cuenta en este caso también los casos donde las cifras de ácido úrico superan los 4mg/dl, hay un 21,2%
- con cuatro y cinco, un 16,7% cada uno de ellos

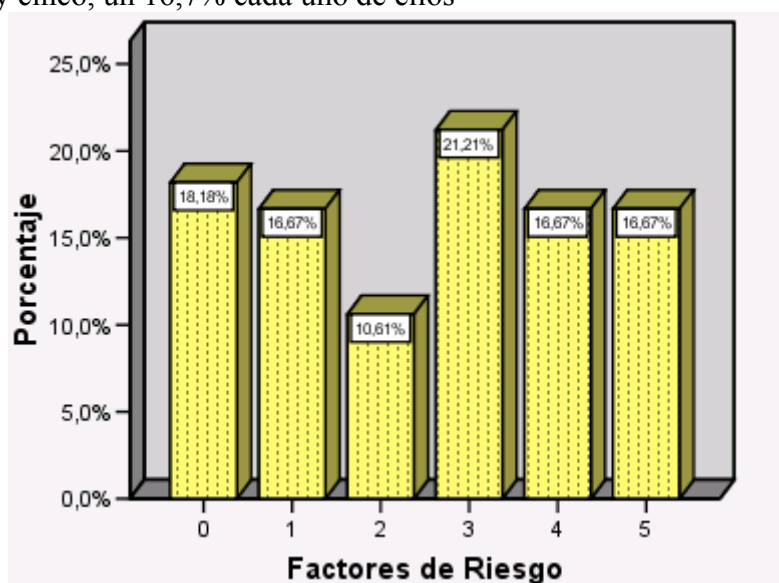


Gráfico n° 24: distribución de frecuencias de presentación de FR en toda la muestra

Sólo 12 niños del total del estudio no presentan ningún factor de riesgo, siendo el 100% de éstos pertenecientes al grupo sin obesidad. Los factores de riesgo considerados son un IMC elevado, calculado a partir de la desviación  $z$  sobre la media para edad y sexo, y/o perímetro de la cintura  $\geq$  al  $P_{90}$ , alteración del lípidograma plasmático con hipertrigliceridemia y/o disminución de HDL, hipertensión sistólica y/o diastólica, alteración de parámetros de IR y/o IS e hiperuricemia.

El número de criterios, o factores de riesgo, aumenta conforme lo hace el grado de obesidad, existiendo un mayor porcentaje de niños afectados de este síndrome entre los grupos con obesidad moderada y severa que entre los afectados sólo de sobrepeso o los que se han clasificado como normales. <sup>(294)</sup>

---

En ninguno se ha observado hiperglucemia en ayunas.

Se ha analizado, mediante la prueba Chi-Cuadrado o Test exacto de Fisher la presencia de los distintos factores de riesgo en los niños, a los que previamente se han agrupado en diferentes grupos:

- cuatro grupos independientes (eutróficos-delgados, sobrepeso, obesidad moderada, obesidad severa)
- normopeso y sobrepeso (A) frente a obesidad moderada y severa (B),
- normopeso respecto al resto.

**IV.5.1.-** La frecuencia de presentación de factores de riesgo en cada uno de los cuatro grupos es la siguiente:

- Sin factores de riesgo se encuentra el 43,5% del grupo 1 y el 22,2% del 2, configurando, entre ambos, el 100% de los que no tiene factor de riesgo alguno.
- Con un sólo factor de riesgo la proporción sigue siendo similar, pues el 100% de los individuos pertenecerían a estos 2 grupos, con porcentajes del 39,1% (81,8% del total) en el 1 y del 22,2% en el 2, conformando, entre ambos, un 34,4% del grupo A
- Con dos factores de riesgo se encuentran el 20% de los afectos de obesidad moderada y el y el 10,5% de los obesos severos. Ningún individuo con sobrepeso presenta sólo dos factores de riesgo; sí los presenta el 8,7% de los normales.
- Con tres factores de riesgo, en el grupo 1 sólo encontramos un individuo, que resulta en un 4,3% del grupo; la proporción asciende al 44,4% entre los niños con sobrepeso, al 26,7% en los obesos moderados y al 26,3% en los obesos severos (este grupo completa la mayor proporción, llegando al 21,2% del total).
- Con cuatro factores de riesgo sólo existen niños de los grupos 3 y 4, con proporciones respectivas en cada grupo del 20% (27,3% del total) y del 42,1% (72,7% del total).
- Con cinco factores de riesgo existe un individuo de los grupos 1 y 2; el 33,3% del grupo 3 tiene estos cinco factores así como el 21,1% del grupo 4

El test Chi-cuadrado (con 15 gl) ha resultado significativo con una  $P < 0,0001$

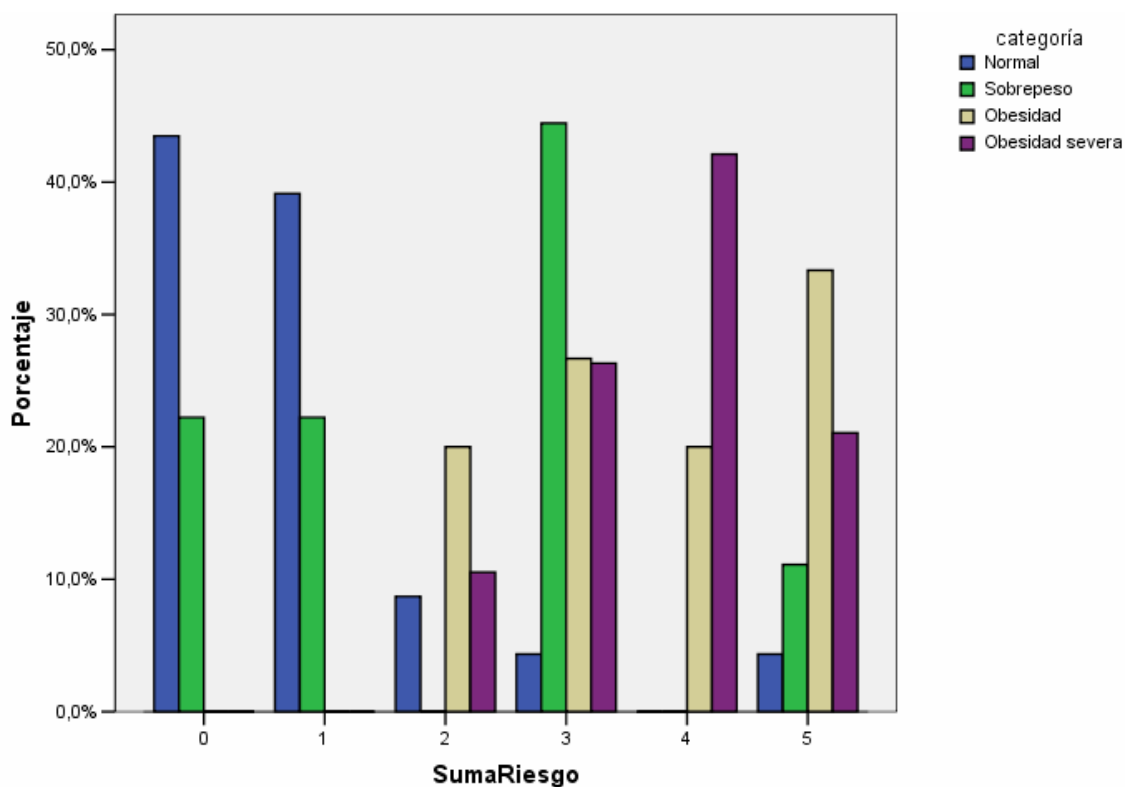


Gráfico n° 25: frecuencia de distribución de un número creciente de factores de riesgo en los cuatro grupos clasificados según zIMC

**IV.5.2.-** Si volvemos a estudiar todos los individuos clasificados en dos grupos, a saber grupo A normopeso y sobrepeso y grupo B, obesidad moderada y severa, encontramos que:

- Sin factores de riesgo o sólo con uno existen 11 individuos y el 100% pertenecen al primer grupo, conformando el 37,5% del grupo A.

- Con dos factores de riesgo sólo el 28,6% del total pertenecen al grupo A (se trata de 2 individuos, que representan el 6,3% del total del grupo A). Esta frecuencia de presentación se duplica en los obesos (grupo B), donde la frecuencia de dos factores de riesgo alcanza el 14,7% (5 niños) y, por tanto, podemos decir que con dos factores de riesgo el 71,4% son obesos.



- Con tres factores de riesgo también supera en número y porcentaje el grupo B al A. En toda la muestra, el número de niños con tres factores de riesgo es de 14, que conforman el 21,2% del total; pertenecen al grupo de obesos el 64,3% de éstos, que son en total 9 niños y representan el 26,25% de los integrantes del grupo B. En el grupo A sólo encontramos 5 niños con tres factores de riesgo, que representan el 15,6% del grupo.
- Con cuatro factores de riesgo el 100% de los niños pertenecen al grupo B, contabilizando un total de 11 individuos, que representan un 32,4% del grupo.
- Con cinco factores de riesgo existen dos niños, dentro de los afectos de sobrepeso, en el grupo A (6,3% del grupo, 18,2% del total) y 9 en el B (26,25% del grupo, 81,8% de total)
- La proporción de niños con 4 y 5 factores de riesgo es idéntica, un 16,7%

La Chi-cuadrado (con 5 gl) es significativa con  $P < 0,0001$

**Tabla 10: distribución en número absoluto y porcentual del número de factores de riesgo (FR) en dos grupos, normopeso y sobrepeso frente a obesidad moderada y severa**

	Normal y sobrepeso		Obesidad moderada y severa		Total	
	Número absoluto	% de grupo	Número absoluto	% de grupo	Número absoluto	% del total
<b>Sin FR</b>	12	37,5	0	0	12	18,2
<b>Un FR</b>	11	34,4	0	0	11	16,7
<b>Dos FR</b>	2	6,3	5	14,7	7	10,6
<b>Tres FR</b>	5	15,6	9	26,5	14	21,2
<b>Cuatro FR</b>	0	0	11	32,4	11	16,7
<b>Cinco FR</b>	2	6,3	9	26,25	11	16,7

**IV.5.3.**-Si consideramos por una parte a los niños eutróficos y/o delgados, y por el otro aquellos que sufren algún grado de obesidad, se conformará una tabla de contingencia donde:

- Con menos de tres factores (cuatro si consideramos el ácido úrico superior a 4 mg/dl) se encuentra el 91,3% de los niños delgados o con peso normal y sólo el 20,9% de los obesos
- Con riesgo de SM y, por tanto, con más de tres factores de riesgo cardiovascular (o 4 si consideramos el ácido úrico) están el 79,1% de los obesos y sólo el 8,7% del resto.

En este caso la Chi Cuadrado es muy significativa con  $P < 0,001$ , una razón de ventajas para no sufrir SM si no se es obeso de  $\hat{O} = 39,667$  y un intervalo de confianza que va desde 7,804 hasta 201,620

Tabla nº 11 que relaciona el grupo de eutróficos y el de obesos con el nº de FR

			Nº de FR		Total
			<3FR	≥3FR	
Categorías	1: eutróficos y delgados	Recuento	21	2	23
		% de niños eutróficos-delgados	91,3%	8,7%	100,0%
		% de Suma riesgo	70,0%	5,6%	34,8%
	2: cualquier grado de obesidad	Recuento	9	34	43
		% de niños con algún grado de obesidad	20,9%	79,1%	100,0%
		% de Suma riesgo	30,0%	94,4%	65,2%
Total	Recuento	30	36	66	
	% de Categoría 1:normales; 2: obesos	45,5%	54,5%	100,0%	
	% de Suma riesgo	100,0%	100,0%	100,0%	

#### IV.6.-FRECUENCIA DE PRESENTACIÓN DE SÍNDROME METABÓLICO

Como ya se ha dicho, se considerará que un niño tiene riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) en la edad adulta, cuando reúna, al menos, tres de los siguientes criterios, considerados todos ellos como factores de riesgo metabólico:

- IMC elevado: un IMC > de  $P_{85}$  ( $z_{IMC} > 1,65$  para sexo y edad) y/o un perímetro de cintura igual ó superior al  $P_{90}$
  - hipertensión sistólica y/o diastólica con cifras que superen el  $P_{90}$  para edad, peso y talla
  - dislipemia con HDL bajo (< de 50) y/o TG alto (>100)
  - aumento de insulinoresistencia (IR) con un índice HOMA > 3 ó disminución de la insulinosensibilidad (IS) con índice QUICKI <de 0,36.
- ó cuatro factores, si añadimos las cifras de ácido úrico (> de 4mg/dl).

En general, en esta muestra, la frecuencia de presentación de niños con tres ó más factores de riesgo (sin incluir la hiperuricemia), es la siguiente:

- 45,5% tienen menos de tres factores de riesgo
- 54,5% tienen tres ó más factores de riesgo, considerándose en riesgo de síndrome metabólico.

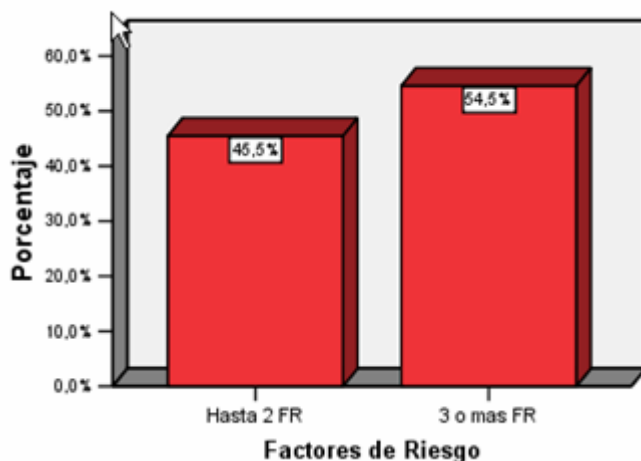


Gráfico n° 26: frecuencia de presentación de tres ó mas factores de riesgo en toda la muestra independientemente del grado de obesidad

Si estudiamos la frecuencia de presentación de tres ó más factores de riesgo, sin tener en cuenta las cifras de ácido úrico, en los grupos A y B, resulta que esta eventualidad la presentan el 85,3% de los individuos obesos (grupo B) y sólo el 21,9% de los afectados de sobrepeso y con peso normal (grupo A), conformando un total de 54,4% del total. Con menos de tres factores de riesgo encontramos un total de 45,5% y, de éstos, el 78,1% pertenecen al grupo A y, evidentemente, sólo el 14,7% al grupo B.

En este caso la Chi Cuadrado también es altamente significativa, con una  $P < 0,001$ , una razón del producto cruzado de  $\hat{O} = 20,714 (0/1)$  y con un intervalo de confianza al 95% que oscila entre 5,840 y 73,479.

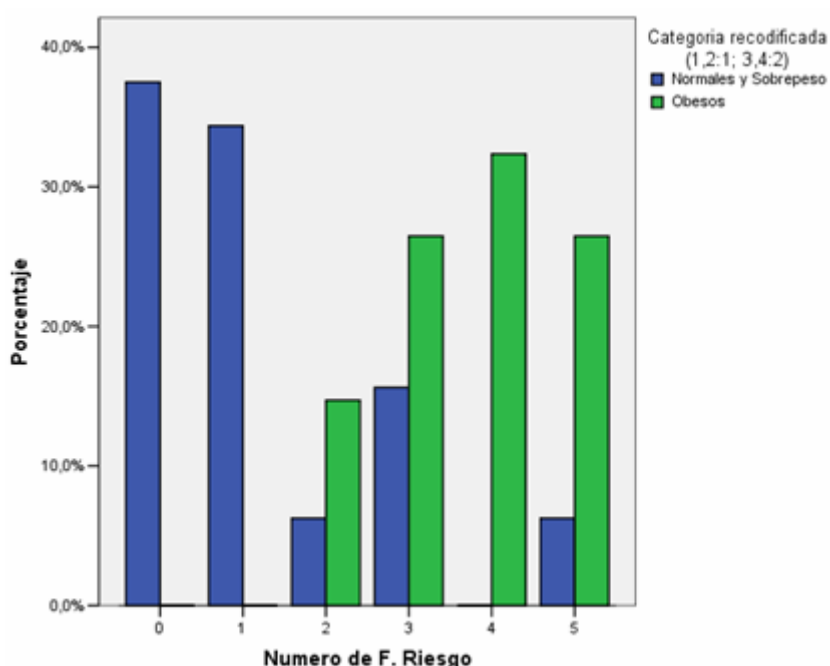
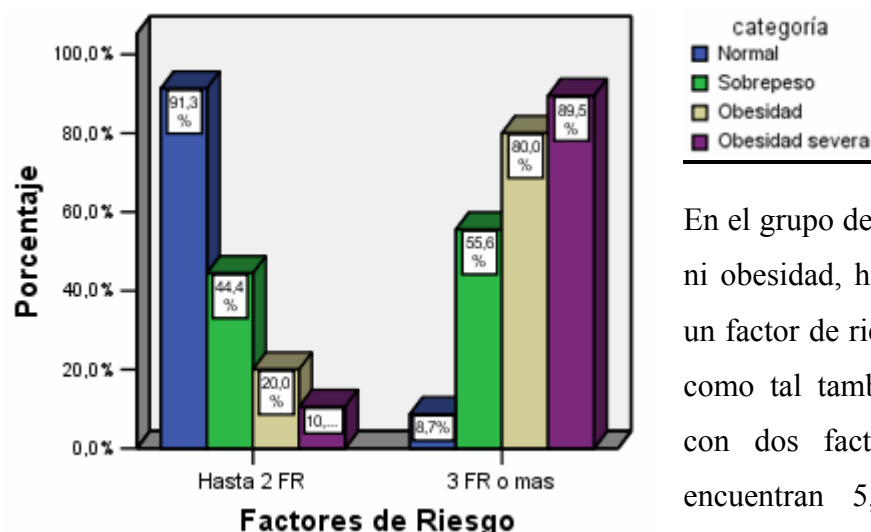


Gráfico 27: proporción de individuos con factores de riesgo en niños eutróficos y con sobrepeso (A=1) y en obesos (B=2)

Al estudiarlos separadamente en 4 grupos, con menos de 3 factores de riesgo aparece el 91,3% del grupo 1, el 44,4% del 2, el 20% del 3 y el 10,5% del 4. Por la misma razón, las proporciones de presentación de tres o más factores de riesgo, son del 8,7% en el grupo1, 55,6% en el 2, 80% en el 3 y 89,5% en el 4. El test de Chi Cuadrado sigue siendo altamente significativo, con una  $P < 0,001$

Gráfico nº 28 de distribución de factores de riesgo en los 4 grupos



En el grupo de niños sin sobrepeso ni obesidad, hay 7 niños sólo con un factor de riesgo, si se considera como tal también al ácido úrico; con dos factores de riesgo se encuentran 5, todos ellos por alteración en parámetros de

insulinosensibilidad (QUICKI), junto a niveles de ácido úrico superiores a 4mg/dl, salvo en uno donde el segundo parámetro alterado es el perímetro de la cintura ( $>P_{90}$ ).

Con tres o más factores de riesgo sólo hay dos, y sólo uno de ellos, 4% del total, cumple criterios de SM pues, a pesar de un peso y de un IMC normales, su percentil de cintura es superior al  $P_{90}$  y, además, su tensión sistólica supera el  $P_{90}$ , sufre dislipemia (elevación de triglicéridos), tiene un HOMA elevado y descenso de QUICKI, así como hiperuricemia.

En los 9 niños calificados como afectados de sobrepeso, el mínimo de factores de riesgo es de dos, lo cual ocurre, a su vez, en tres niños (33,3%) donde, además de la disminución del QUICKI, existe incremento de la desviación  $z$  del IMC y la cintura es igual o supera al  $P_{90}$ .

Con tres factores de riesgo encontramos otros dos niños, 22,2% de este grupo, observándose que, en el caso donde existe también aumento del perímetro de la cintura, a la alteración en la insulinosensibilidad se añade un aumento del HOMA y, en ambos, existe elevación del ácido úrico.

Con 4 factores de riesgo y, por tanto, considerados como afectados de SM está el resto y, en tres de ellos, el ácido úrico es superior a 4 mg/dl.

En este grupo sólo 4 individuos presentan un perímetro de cintura  $\geq$  del P<sub>90</sub>.

En el grupo de niños con obesidad moderada todos, salvo uno, tienen un perímetro de cintura  $\geq$  del P<sub>90</sub> y, en el 100%, existe elevación de los niveles de ácido úrico. Sólo un caso se puede considerar como no afecto de SM pues sólo tiene dos factores de riesgo, a saber, obesidad y elevación del ácido úrico; no obstante se trata de una niña de 5 años y, por tanto, demasiado joven como para haber desarrollado más alteraciones. Con 3 factores de riesgo sólo encontramos dos (13,3%), coincidiendo en ambos, un perímetro de la cintura  $\geq$  del P<sub>90</sub>, disminución del QUICKI y elevación del ácido úrico; con 4 factores de riesgo hay 7 (46,6%) y con 5 hay tres. Por tanto, en este grupo el síndrome metabólico alcanza una proporción del 66,6%.

Dentro de los niños calificados como afectados de obesidad severa ya comienzan a disminuir los niveles de HDL, encontrándose valores inferiores a 50 en dos casos (10,5%) y, coincidiendo en ambos, con el mayor número de factores de riesgo, cinco en este caso. En un 31,55% aparecen sólo tres factores de riesgo y por tanto no se pueden incluir dentro de los afectados por el síndrome metabólico. Cuatro factores de riesgo aparecen en el 42,1% (8 casos) y cinco en el 26,3% (5 individuos); por tanto el porcentaje de síndrome metabólico en este grupo alcanza el 68,4%.

Si consideramos por una parte a los niños eutróficos y/o delgados, y por el otro aquellos que sufren algún grado de obesidad, con riesgo de SM y, por tanto, con más de tres factores de riesgo cardiovascular (o 4 si consideramos el ácido úrico) están el 79,1% de los obesos y sólo el 8,7% del resto.

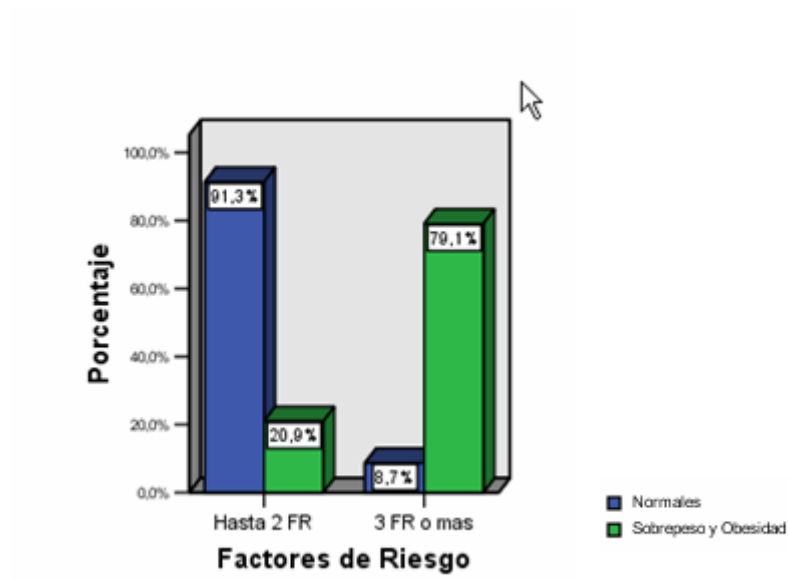
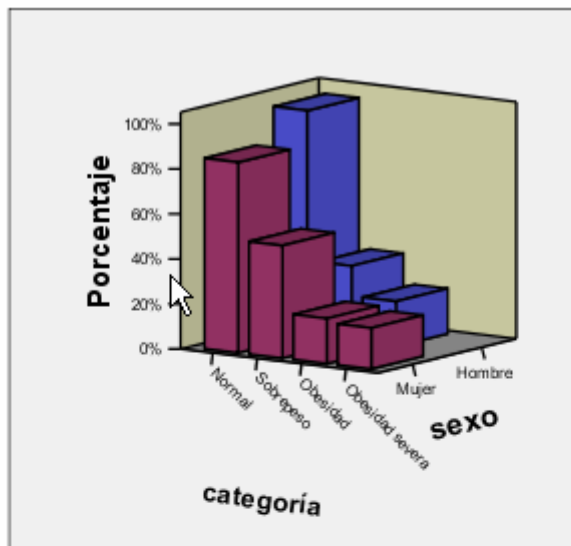
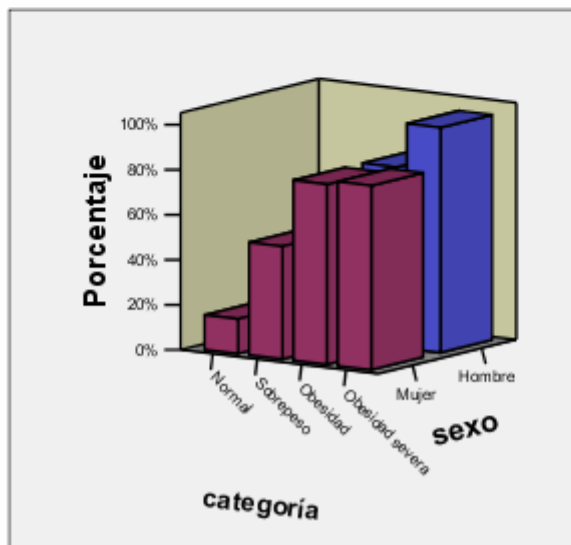


Gráfico nº 28: proporción de individuos con más de tres factores de riesgo en niños eutróficos (1) y obesos (2)



Hasta 2 FR

Factores de Riesgo



3 FR o mas

Gráficos 29 y 30: porcentaje de presentación de tres o más factores de riesgo en los cuatro grupos en general y por sexos.

Si se estudian los factores de riesgo en función del percentil de cintura, obtenemos la siguiente tabla de contingencia.

Tabla nº 12: factores de riesgo y perímetro de la cintura

			Percentil cintura		Total
			<P <sub>90</sub>	≥P <sub>90</sub>	
Nº de FR	<3FR	Recuento	20	6	26
		% de Fila	76,9%	23,1%	100,0%
		% de Columna	87,0%	14,0%	39,4%
	≥3FR	Recuento	3	37	40
		% de Fila	7,5%	92,5%	100,0%
		% de Columna	13,0%	86,0%	60,6%
Total	Recuento	23	43	66	
	% de Fila	34,8%	65,2%	100,0%	
	% de Columna	100,0%	100,0%	100,0%	

En los niños que tienen un percentil de cintura < al P<sub>90</sub>, el 87% tiene menos de tres factores de riesgo, estando el mayor porcentaje de individuos con posibilidad de sufrir Síndrome Metabólico entre los niños cuyo percentil de cintura supera este límite, con una proporción que llega al 86%. La razón de ventaja de no sufrir este síndrome en la edad adulta, u odds-ratio muestral, es de  $\hat{O} = 41,111$ , con un valor mínimo de 9,276 y, que podría llegar hasta 182,201

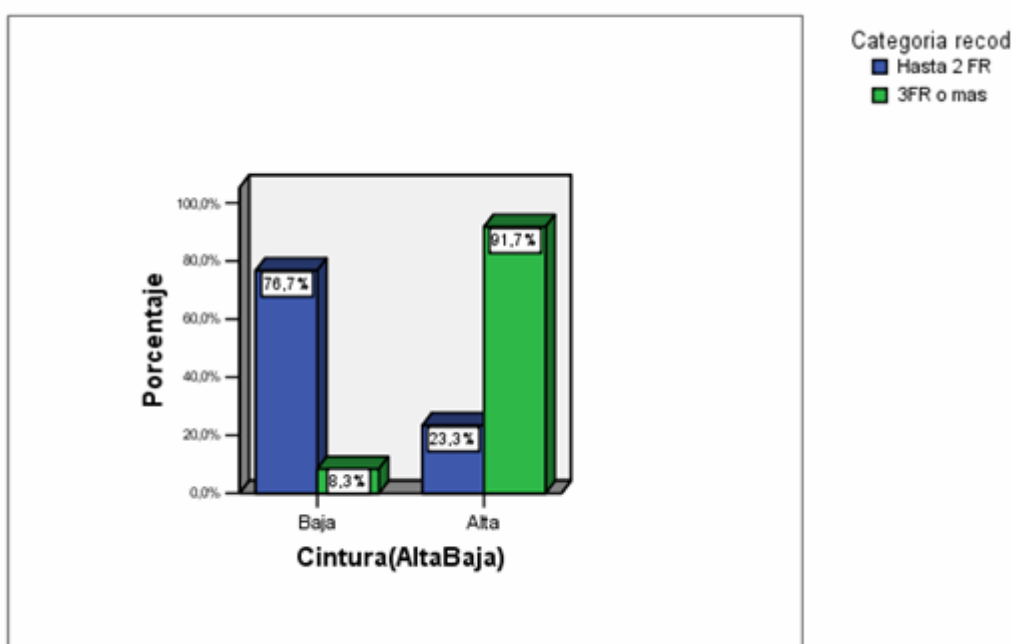


Gráfico 31: Relación entre FR y perímetro de cintura (Cintura baja: perímetro de cintura <P90)



---

#### **IV.7.-ÁCIDO ÚRICO, FACTORES PROINFLAMATORIOS Y MICROALBUMINURIA**

En 26 niños del total (38,8%), coinciden hiperuricemia e hipertensión arterial, sistólica en el 31,3%, diastólica en el resto.

En 13 del total (19,4%), la hipertensión es combinada, sistólica y diastólica, encontrándose hiperuricemia en 11 de éstos (84,6%) y alteración en el QUICKI en el 100%.

Así mismo, a medida que aumenta el número de factores de riesgo, aumentan los valores de IL-6 y de PCR, no sucediendo igual con la microalbuminuria, la cual se haya elevada en el grupo de obesos severos respecto al resto de la muestra, aunque el test no legue a dar significativo (  $P= 0,098$ ).

## **V.-DISCUSIÓN**



---

Los resultados de este estudio confirman la asociación existente entre obesidad infantil, alteraciones en la sensibilidad a la insulina, lípidograma plasmático, cifras tensionales y niveles de ácido úrico, todos ellos considerados factores de riesgo cardiovascular.

### **V.1.- OBESIDAD Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR**

El concepto de factor de riesgo constituye un avance importante dentro de las estrategias para la prevención de la enfermedad cardiovascular. El estudio Framingham jugó un papel fundamental en la definición de cómo éstos contribuyen a la ocurrencia de la misma <sup>(360)</sup>.

La ECV es la causa principal de muerte en población adulta. Diferentes estudios clínicos y epidemiológicos demuestran que individuos con múltiples factores de riesgo, tienen una mayor probabilidad de desarrollar ECV con relación a aquellos que sólo tienen un factor. Sin embargo, el proceso patológico y los factores de riesgo asociados a su desarrollo, se inician tempranamente en la niñez, siendo el principal factor de riesgo la obesidad. La ganancia excesiva de peso desde la infancia es un determinante de riesgo cardiovascular, a través del mecanismo de insulino-resistencia que conduce, fundamentalmente en la edad adulta, a eventos clínicos adversos <sup>(324)</sup>. Por ello, la identificación de niños con múltiples factores de riesgo es muy importante, ya que la infancia provee una oportunidad única para promover efectos beneficiosos sobre la salud. <sup>(361)</sup>

El Bogalusa Heart Study <sup>(362,363)</sup> mostró que, en el grupo de niños de 5-10 años, sólo el 7% de los 1670 niños sin factores de riesgo eran obesos. En el grupo de niños que presentaban un factor de riesgo (n= 463), el 22 % eran obesos; y en el grupo con tres o más factores (n= 40), el 80 % eran obesos. Los niños obesos tenían una probabilidad 9,7 veces mayor de tener dos factores de riesgo y 43,5 veces más de tener tres. En el grupo de 11-17 años, el 71% de los que tenían tres o más factores de riesgo eran obesos. La alta prevalencia de complicaciones metabólicas en niños y adolescentes obesos, condicionadas fundamentalmente por el grado de exceso de peso, también fué demostrado por Barja y cols <sup>(322)</sup>. En su estudio, el 22% de los niños obesos severos, presentaba valores alterados de colesterol, el 18% de LDL, el 44% de triglicéridos, el 75% de HDL, el 21% de TAS y el 13% de TAD.

En nuestro estudio, el 100% de los niños sin factores de riesgo no sufren obesidad y el 100% de los que tienen cuatro ó más factores de riesgo corresponden a los obesos.

Así, entre los niños con peso normal el 91,3% tienen menos de tres factores de riesgo; entre los que sufren sobrepeso esta proporción ya desciende al 44,4% y en los niños con obesidad moderada y severa llega, respectivamente, al 20% y al 10,5%.

Por la misma razón, la frecuencia de presentación de tres o más factores de riesgo, son del 8,7% en el grupo 1, 55,6% en el 2, 80% en el 3 y 89,5% en el 4. Todo ello coincide con numerosos estudios como el Bogalusa Heart Study, por lo que se puede asegurar que el incremento de la grasa corporal lleva un aumento concomitante de factores de riesgo cardiovascular (gráfico 25).

## V.2.- OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO

En un reciente estudio sobre Síndrome Metabólico (SM) en niños y adolescentes, se comprobó que, la prevalencia del mismo, tenía relación directa con la obesidad; más aún, cada elemento del síndrome empeoraba con el aumento de la misma y esta asociación se mostró independiente del sexo, edad y el estado puberal. No obstante los sujetos con SM suelen ser de mayor edad, y por ello con pubertad más avanzada, más obesos y presentan un mayor nivel de insulinoresistencia así como cifras más elevadas de PCR. Lambert et al <sup>(364)</sup> observaron una fuerte relación entre las concentraciones de PCR, el IMC y la insulinemia en ayunas.

Por lo tanto, el grado de obesidad en niños y adolescentes, tiene una implicación clínica importante ya que el riesgo de muerte para todas las causas entre los adultos con obesidad severa es el doble que entre los adultos con obesidad moderada. <sup>(294)</sup> Los resultados del Third National Health and Nutrition Examination Survey mostraron que, entre los adolescentes de 12-19 años, la prevalencia del SM (según definición de ATP III) era del 4,2%, de ellos el 6,1% correspondía a varones y el 2,1% a mujeres. El SM se manifestó en el 28,7% de los que tenían un  $IMC \geq P_{95}$  comparado con el 6,8% de adolescentes en riesgo ( $P_{85-95}$ ) y 0,1% con  $IMC < P_{85}$ . <sup>(293)</sup> No obstante no todos los que sufren de este síndrome son siempre obesos, aunque en su mayoría así sea. En estudios realizados recientemente en México, se ha constatado la presencia de SM en niños sin obesidad, siendo probable que los factores de riesgo en estos niños estén vinculados a

---

factores genéticos o de distribución anormal de la adiposidad; la distribución central de la grasa es la que se asocia con la presencia de SM.

En nuestro estudio no se determinó la grasa visceral por lo que es posible que algunos niños, a pesar de tener un peso normal, tengan esta distribución anormal de la adiposidad. Como en otros estudios, la prevalencia de SM aumenta conforme lo hace el grado de obesidad, con un mayor porcentaje de niños afectados entre los grupos con obesidad moderada y severa que entre los afectados sólo de sobrepeso o los que se han clasificado como normales <sup>(294)</sup>.

En el grupo clasificado de obesidad moderada el SM alcanza una proporción del 66,6% y en los obesos severos del 68,4%. En los niños sin sobrepeso ni obesidad el porcentaje de SM es de 1 de un total de 24, lo que representa un 4% de la población estudiada.

Esta prevalencia es superior a la encontrada por otros autores que han utilizado, como nosotros, una definición derivada de la propuesta por el National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III), pero con mayor número de niños, como se refleja en los estudios realizados por Cook (28,7 %), Cruz (30 %), Weiss (38,7 %), Tapia Ceballos (18,6%) y Ferranti (31,2 %) <sup>(293,294,315,317)</sup>. Cuando se ha aplicado la misma definición pero incluyendo medidas de insulinoresistencia, como un índice HOMA-IR igual o superior a 3,8 (es decir, utilizando una definición derivada de la propuesta por la OMS), la prevalencia casi se duplica, y ya dista menos de la encontrada por autores que han utilizado definiciones parecidas como Viner en Inglaterra(33 %) <sup>(365)</sup>, Atabek en Turquía (27,2 %) <sup>(366)</sup> y algo más elevada que la de Invitti en Italia (23 %) <sup>(269)</sup>; nuestro límite de HOMA ha sido un valor  $\geq 3$ . De cualquier manera, la comparación de prevalencias entre diversos estudios tiene un valor relativo, ya que incluso definiciones derivadas de la misma organización difieren notablemente entre ellas. Esto se debe a la utilización de diferentes puntos de corte para cada uno de los componentes del síndrome

### V.3.- SÍNDROME METABÓLICO Y PERÍMETRO DE LA CINTURA.

Como ya se ha dicho, tanto en niños como en adultos, la obesidad que más se relaciona con complicaciones metabólicas es la central o abdominal, resultado del depósito de grasa intraabdominal perivisceral <sup>(367,368)</sup>. La simple medida de la circunferencia de la cintura es el mejor indicador de grasa visceral abdominal. En niños su incremento ha mostrado, tras diferentes estudios, estar relacionado con una elevación de la presión arterial, colesterol total, colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), triglicéridos e insulina así como con un descenso del C-HDL. Por ello puede utilizarse para identificar niños y adolescentes obesos con riesgo de presentar complicaciones metabólicas <sup>(357)</sup>. Hirschler et al., concluyen que la circunferencia abdominal, ajustada según edad y sexo, se asocia a factores de riesgo cardiovascular <sup>(308)</sup>, lo que resulta útil en la práctica clínica, siendo su uso apropiado para la evaluación de niños con insulino-resistencia u otras manifestaciones asociadas al SM. <sup>(312, 369, 357)</sup>. Además existe una alta correlación entre el percentil de cintura y el grado de desviación  $z$  sobre el IMC, que en nuestro estudio llega a alcanzar un coeficiente de correlación  $r_p$  de 0,72, con  $P < 0,001$  y en la actualidad disponemos de curvas percentiladas de circunferencia de la cintura para niños españoles. <sup>(76)</sup>

Nosotros hemos hallado, que el mayor porcentaje de individuos con posibilidad de sufrir Síndrome Metabólico, se encuentra entre los niños cuyo percentil de cintura supera o iguala al  $P_{90}$ , con una proporción que llega al 86%. Asimismo, el 92% de los niños con tres ó mas FR tienen un percentil de cintura  $>$  al  $P_{90}$ .

Además, de un total de 39 niños con un percentil de cintura igual ó superior al  $P_{90}$ , existe alteración de parámetros de insulinosensibilidad en 33 de ellos (84,16%) y, de éstos, 14 presentan alteración del lípidoograma plasmático conformando una proporción del 42,4% de los que tienen alteración en la IS y 17 del total de niños con  $PC \geq$  al  $P_{90}$  (43,58%)

Tabla 13: Distribución de factores de riesgo en niños con percentil de cintura elevado

HDL	LDL	TG	HTA	HTAS	HTAD	IS	úrico	Niños con PC $\geq$ P <sub>90</sub>
						x		Nº19
		x	x	x		x	x	Nº21
			x	x	x	x	x	Nº31
						x	x	Nº32
			x		x	x	x	Nº33
		x				x	x	Nº34
			x				x	Nº35
		x				x	x	Nº36
		x	x	x			x	Nº37
		x	x	x		x	x	Nº38
		x	x	x			x	Nº39
		x	x	x	x	x	x	Nº40
		x	x	x		x	x	Nº41
			x	x	x	x	x	Nº42
						x	x	Nº43
		x	x	x		x	x	Nº44
			x	x		x	x	Nº45
		x	x		x	x	x	Nº46
			x	x	x	x	x	Nº47
							x	Nº48
		x	x	x		x	x	Nº49
						x	x	Nº50
			x	x		x		Nº51
			x	x	x	x	x	Nº52
		x	x	x		x	x	Nº53
			x	x	x	x	x	Nº54
			x	x			x	Nº55
			x	x	x	x	x	Nº56
		x					x	Nº57
		x				x	x	Nº58
			x	x	x	x	x	Nº59
			x	x		x	x	Nº60
x			x		x	x	x	Nº61
			x	x	x	x		Nº62
						x	x	Nº63
			x	x	x	x	x	Nº64
		x	x		x	x	x	Nº65
x			x	x	x	x	x	Nº66
			x		x	x	x	Nº67

#### V.4.-OBESIDAD, PERÍMETRO DE LA CINTURA E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La hipertensión arterial (HTA) acelera el desarrollo de la enfermedad coronaria y contribuye significativamente a la patogénesis de accidentes cerebrovasculares, insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal. La elevación de la presión arterial en edades tempranas, es predictiva de valores superiores en etapas más tardías de la vida y, debido a que es usualmente asintomática, los efectores de salud tienen gran responsabilidad en la identificación de individuos con riesgo. <sup>(371)</sup>

En nuestro estudio, las cifras tensionales también se encuentran más elevadas en los individuos con un mayor índice de obesidad, sobre todo en cuanto a su fracción



---

sistólica, aunque también existe hipertensión diastólica aislada y combinada. Así mismo, al aumentar el grado de obesidad, disminuye la insulinosensibilidad (medida como índice QUICKI) y aumenta la insulinoresistencia (medida como índice HOMA), con un aumento concomitante de la tensión arterial y con un coeficiente de correlación de alrededor de 0,5.

Por tanto, las tensiones arteriales y sus desviaciones sobre la media, son superiores en los grupos de obesos, todos ellos con un PC superior al P<sub>90</sub>, coincidiendo también con una disminución de la sensibilidad a la insulina respecto a los niños con peso normal y/o con sobrepeso.

Del total de los niños sin obesidad ni sobrepeso, sólo aparecen dos con un percentil de cintura superior al P<sub>90</sub> y sólo uno de ellos sufre hipertensión sistólica.

En el grupo de niños con sobrepeso existen 4 individuos con un percentil de cintura superior al P<sub>90</sub> (44,4% del grupo) y, de ellos, presentan hipertensión solamente dos (22,2% del grupo, 50% de los que tienen un perímetro de cintura superior o igual al P<sub>90</sub>), en uno de ellos combinada, en otro sólo diastólica. La frecuencia total de HTA en este grupo es del 44,4%, combinada en el 75% y el resto diastólica. En los niños obesos la prevalencia de cifras tensionales elevadas llega al 87,5%.

Si relacionamos la TA con el perímetro de la cintura, la hipertensión aparece en 29 niños que conforman un 66,6%, todos ellos con un perímetro de cintura superior o igual al P<sub>90</sub>; sistólica en 27 niños (sólo en un caso con perímetro de la cintura inferior al P<sub>90</sub> e incluido en el grupo de normopeso por tanto), diastólica en 20 casos del total (incluidos todos en el grupo con cintura superior al P<sub>90</sub>), sólo diastólica en 2 casos y combinada en 11 casos, el 100% de los cuales presentan perímetro de la cintura > al P<sub>90</sub>.

Tapia Ceballos, en un estudio realizado en niños con IMC >del P<sub>97</sub>, encuentra un 45,4 % para la hipertensión arterial (HTA) (40,2 % para la sistólica y 22,7 % para la diastólica). No hubo diferencias entre sexos La presión arterial también aumenta durante la pubertad especialmente en las niñas, independientemente de la edad <sup>(345)</sup>.

## V.5.-OBESIDAD Y FRACCIONES LIPÍDICAS

El estudio del lípidograma se dificulta, sobre todo en cuanto a alteración en las cifras de triglicéridos como de concentraciones de C-HDL, pues es en estos dos parámetros donde mayor es la variabilidad en cuanto a los puntos de corte utilizados. En nuestro caso estos límites son bastante restrictivos, sobre todo en lo referente a los niveles de triglicéridos. Por ejemplo, en el estudio de Navarra, el P<sub>90</sub> para niños entre 6 y 14 años se encuentra en un rango de 75-90 mg/dl y de 79-93 mg/dl para niñas <sup>(374)</sup>. En el estudio Galinut, Galicia, esos mismos valores oscilan entre 81 y 98 mg/dl para niños y entre 85 y 109 mg/dl para niñas <sup>(373)</sup>. A pesar de ello, utilizando nuestros mismos criterios, se ha publicado <sup>(293)</sup> la existencia de una prevalencia de hipertrigliceridemia y bajo HDL del 51,5 y del 50 %, respectivamente, mucho más alta que la encontrada por nosotros.

En nuestra muestra la alteración del perfil lipídico se encuentra en el 4% de los niños normales y coincide con el único de este grupo que se consideraría “metabólicamente obeso”. Así, en este estudio, el porcentaje de alteración en las cifras de HDL es del 2,98% del total, estando todos incluidos (o sea el 100%) dentro del grupo de obesidad severa y con un perímetro de cintura  $\geq$  al P<sub>90</sub>. No se han hallado, como en otros estudios, alteraciones en las cifras de LDL, al tratarse en su mayoría de niños prepúberes <sup>(357)</sup>, aunque sí se han observado correlaciones positivas en cuanto a su incremento en relación con otros parámetros, descritos más adelante <sup>(357)</sup>

En las fracciones lipídicas existen diferencias significativas, con valores superiores en los niños eutróficos, en cuanto a la cantidad de colesterol HDL y, por lo tanto del cociente HDL/CT, respecto a los obesos severos, con una correlación inversa significativa al 0,05 y 0,01, respecto de medidas de depósito de grasa y niveles PCR.

Los hallazgos de nuestro trabajo concuerdan con los presentados por otros autores, especialmente en la asociación entre circunferencia de cintura y c-HDL <sup>(308, 316, 345, 357)</sup>.

Tapia Ceballos han encontrado una frecuencia de 16,5 % para la hipertrigliceridemia y de un 15,5 % para el HDL-c bajo, sobre todo éste último en sujetos puberales. <sup>(344,345)</sup>

Los triglicéridos, en nuestro estudio, presentan valores significativamente más altos en los grupos de obesos respecto de los eutróficos, y éstos van subiendo con el grado de

---

obesidad en general, pues tienen una correlación positiva significativa con los parámetros somatométricos, y además, con las cifras tensionales, el ácido úrico y la insulinemia y parámetros de IR. Se ha constatado correlación positiva entre la cifra de TG y la microalbuminuria en las mujeres con sobrepeso y obesidad leve. Respecto de la elevación de TG, el 100% se encuentra dentro del grupo con perímetro de la cintura igual o superior al P<sub>90</sub>, incluyendo un niño con peso normal. Así mismo coincide con una cifra de ácido úrico superior al límite de 4mg/dl (cifra propuesta por Tresaco y por otros autores) en todos los niños con hipertrigliceridemia.

Respecto a la fracción LDL y al colesterol total, no encontramos diferencias significativas entre grupos, como se refleja también en otros estudios en la literatura actual <sup>(312)</sup> cosa que sí ocurre en los adultos, y sólo se han hallado correlaciones con el índice cintura/cadera en mujeres con sobrepeso, así como con la PCR y la desviación z del pliegue tricípital en niños con sobrepeso. Este hecho puede ser explicado por las diferencias en los niveles de las hormonas sexuales entre niños prepúberes y adultos, cuyos efectos sobre la composición corporal, la distribución grasa y el metabolismo lipídico son ampliamente conocidos.

Otro factor a tener en cuenta es la relación que existe entre el ejercicio físico, el metabolismo lipídico y la presión arterial. La vida moderna promueve modelos de vida sedentarios y reduce la práctica de actividades físicas, y simultáneamente induce cambios en los hábitos alimentarios <sup>(374)</sup>. En adultos un bajo nivel de ejercicio está positivamente relacionado con una mayor mortalidad y morbilidad cardiovascular, hecho también demostrado en adolescentes y niños púberes <sup>(375)</sup>. Así mismo Raquel Burrows, en un estudio realizado en niños obesos, ha encontrado un perfil aterogénico en niños con menor sensibilidad insulínica, con menores cifras de HDL, mayor cantidad de LDL y de triglicéridos, debido a una capacidad disminuida de suprimir la lipólisis y de depositar los ácidos grasos en el tejido adiposo, con la consecuente mayor movilización. <sup>(307)</sup>

En otro estudio de niños obesos, el LDL fue significativamente más alto y los niveles de HDL menores con relación a los no obesos, 19% de los niños con circunferencia abdominal > al P<sub>90</sub> tenían 2 o más factores de riesgo comparado con el 9% de niños con

---

En general, la grasa corporal, lípidos plasmáticos y presión arterial están profundamente influenciados por la pubertad. El porcentaje de grasa corporal aumenta en las niñas durante la pubertad. En los varones este fenómeno no es consistente. Estos cambios complican la definición de puntos de corte para las diferentes dislipemias en los jóvenes (357,371).

En general, el Colesterol Total aumenta sobre todo a base de la fracción de baja densidad en los individuos obesos, mientras que en los niños eutróficos aumenta sobre todo a base de la fracción HDL. Asimismo existe correlación positiva entre el incremento de la cifra de TG y CT en el grupo de obesos.

### **V.6.- OBESIDAD Y ALTERACIONES EN LA INSULINOSENSIBILIDAD**

En los últimos 10 años se ha constatado un aumento en la incidencia de diabetes tipo II en adolescentes de EEUU, asociado al aumento de la prevalencia de la obesidad severa. La obesidad juega un papel fundamental con relación al síndrome de insulino-resistencia, sobre todo en pacientes con un percentil de cintura superior al P<sub>90</sub> para su edad y sexo que resulta en una producción aumentada de esta hormona por el páncreas, llevando a un estado de hiperinsulinemia. (376)

Si bien en adultos, el diagnóstico de SM no incluye los niveles de insulina, en el niño la RI es el elemento clave de este diagnóstico y suele preceder en muchos años a la aparición de otras anomalías.

Aunque el concepto teórico de insulinoresistencia está claramente definido, no es fácil su aplicación clínica.

En los niños y adolescentes de nuestra muestra, no se encuentran alteraciones en las concentraciones basales de glucosa, salvo en las mujeres con obesidad severa, donde, a pesar de mantener la glucemia en límites normales, existe una correlación positiva entre el zIMC y la glucemia basal, lo cual ocurre también en un estudio realizado en México por B. Salazar<sup>(356)</sup>. No obstante la American Heart Association aconseja que pese a que las alteraciones en los niveles de glucosa pueden no estar presentes, el hecho de manifestar otros factores relacionados al SM tales como, obesidad, dislipidemias, hipertensión arterial, etc., pueden implicar el riesgo futuro de desarrollar enfermedad cardiovascular y diabetes<sup>(20)</sup>.

---

Hemos elegido un valor de HOMA-R de 3 o superior por ser uno de los más altos reflejados en la literatura, con la finalidad de ser restrictivos a la hora de diagnosticar un estado mórbido como la insulinoresistencia. Aun así, hemos encontrado que casi la mitad de los sujetos la presentaban, con claras diferencias entre quienes padecían SM y quienes no, lo cual sugiere que es uno de los factores principales en la etiología del síndrome. García et al <sup>(377)</sup>, en Almería, utilizando el mismo criterio que nosotros, encontraron que el 73 % de sus obesos la presentaban,

Esto refuerza los hallazgos de estudios previos que han demostrado una fuerte asociación entre el SM y el riesgo posterior de padecer DM2. Así, cuando se utilizan definiciones del SM que requieren su presencia, el padecer el SM incrementa mucho más el riesgo de padecer DM2 que cuando las definiciones utilizadas no la requieren<sup>(378-381)</sup>

En nuestra muestra sí existen diferencias significativas en cuanto a los valores de insulinemia basal, así como los índices HOMA y QUICKI. La insulina es significativamente superior en los obesos moderados y severos con respecto a los eutróficos, no existiendo diferencias entre los demás grupos. Sin embargo, al estudiar HOMA y QUICKI las diferencias son muy significativas entre eutróficos y obesos severos, y sólo existen indicios de significación entre el grupo de eutróficos y de obesos moderados. Así mismo, tanto el HOMA como el QUICKI, muestran correlación significativa, positiva para el primero e inversa para el segundo, con todos los parámetros somatométricos, la TA, la cifra de triglicéridos y de ácido úrico, así como con la edad.

#### **V.7.- OBESIDAD INFANTIL E HIPERURICEMIA.**

En un estudio realizado por Beatriz Salazar Vázquez et al. se ha comprobado la existencia de cifras elevadas, entre otras, de ácido úrico en niños obesos respecto de un grupo control.

En nuestro estudio, la uricemia es significativamente superior en los obesos, respecto a los niños con ligero sobrepeso o con peso normal, no habiendo diferencias significativas entre pequeñas elevaciones del zIMC, indicando ello que los niveles de ácido úrico no aumentan con discretas elevaciones de este índice, pero sí cuando este incremento supone entrar dentro de los límites de la obesidad. Esto se confirma por la correlación

positiva significativa entre uricemia y parámetros de apósito grasa, cifras tensionales, de insulina y HOMA e inversa con el QUICKI en el 100% de los casos. En las mujeres también se correlaciona significativamente con PCR, IL-6 y cifras de triglicéridos. La coincidencia de hiperuricemia e hipertensión arterial en este estudio se da en 26 niños del total (38,8%, correspondiendo a la fracción sistólica el 31,3%, y la diastólica en el resto) y en 13 niños (19,4%), la hipertensión es combinada, sistólica y diastólica, encontrándose hiperuricemia en 11 de éstos (84,6%). Estos resultados coinciden con otros estudios, pues nunca se ha hallado, hasta ahora, una relación causa efecto directa y permanente entre hipertensión arterial e hiperuricemia, aunque tampoco se ha podido descartar al 100%.

## V.8.-PARÁMETROS PROINFLAMATORIOS

Weiss demostró que tanto los valores de PCR como los de IL-6, conocido regulador de la producción hepática de PCR, se elevaban cuando aumentaba la desviación z del IMC, aunque no muestran elevación coincidiendo con la IR o con la presencia de síndrome metabólico, lo que indica que ya hay un proceso inflamatorio de inicio que se añade a los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. <sup>(294)</sup>

En nuestro estudio, tanto la PCR como la IL-6 mantienen una correlación positiva con los parámetros de apósito grasa, la tensión arterial e inversa con el cociente HDL/CT. En las mujeres la PCR también se correlaciona positivamente con la uricemia y la IL-6, en toda la muestra, con la trigliceridemia y la uricemia. Ninguna se relaciona con las medidas de IR ni IS.

En cuanto al TNF beta, sólo se han observado correlaciones en varones obesos y con sobrepeso, con la TAD y con el perímetro de la cintura.

En este estudio se ha comprobado la existencia de una asociación significativa entre, obesidad y elevación de moléculas proinflamatorias como la PCR y la IL-6; a medida que aumenta el número de factores de riesgo, aumentan los valores de IL-6 y de PCR, no sucediendo igual con la microalbuminuria.



## **VI.-CONCLUSIONES**





**1.-**La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en niños aumenta con el grado de obesidad. La frecuencia de presentación de tres o más factores de riesgo aumenta con el grado de exceso de peso, siendo del 8,7% en niños sin sobrepeso, del 55,6% en niños con sobrepeso y obesidad leve, del 80% en los obesos moderados y hasta del 89,5% en los que sufren obesidad severa.

**2.-**El riesgo de sufrir SM aumenta con el número de factores de riesgo, o sea, con el grado de apósito graso y cada elemento del síndrome empeora con el aumento del IMC. Esta relación es independiente del sexo y del estadio puberal, existiendo un mayor porcentaje de niños afectados en los grupos con obesidad moderada y severa que entre los afectados sólo de sobrepeso o los que se han clasificado como normales. Así, en el grupo clasificado de obesidad moderada el SM alcanza una proporción del 66,6% y en los obesos severos del 68,4%. Esta proporción aumenta si se consideran sólo los niños con un PC  $\geq$  P<sub>90</sub> con una prevalencia de SM de hasta el 86% (tres ó más factores de riesgo) Asimismo, el 92% de los niños con tres ó mas FR tienen un percentil de cintura  $\geq$  al P<sub>90</sub>.

**3.-**Al aumentar el grado de obesidad aumentan las cifras tensionales, disminuye el HDL y aumentan los triglicéridos y la uricemia.

**3.a.-** Las cifras tensionales se encuentran más elevadas en los niños con un mayor índice de masa corporal y con mayor percentil de cintura, sobre todo respecto a la fracción sistólica, con proporciones que superan el 60% para ésta respecto a los obesos moderados y severos. La HTA diastólica sólo afecta al 26,7% de los obesos moderados y al 52,6% de los severos. Los niños con HTA combinada están incluidos, en el 100%, en el grupo con un PC igual ó superior al P<sub>90</sub>, aunque no existen diferencias significativas en cuanto a elevaciones aisladas de las fracciones sistólicas o diastólicas.

**3.b.-** El aumento del colesterol total se hace, sobre todo, a base de la fracción de baja densidad (LDL) en los individuos obesos, mientras que en los niños eutróficos aumenta, en la mayoría, a base de la fracción HDL; sólo existe descenso de C-HDL en los obesos severos y en el 41,2% de los niños obesos encontramos hipertrigliceridemia. Así mismo, los niveles de triglicéridos aumentan paralelamente al resto de los componentes del SM.

**3.c.-** Al aumentar el grado de obesidad aumenta la insulina basal, aumenta la RI y disminuye la IS, lo cual coincide con una mayor prevalencia de hipertensión, dislipemia e hiperuricemia.

**3.d.-** Al aumentar el grado de obesidad aumentan los niveles de ácido úrico y éste suele mantener una correlación positiva con las cifras tensionales, así como con los parámetros de IS, de IR y con la dislipemia.

**4.-** Tanto la PCR como la IL-6 se interrelacionan entre sí y muestran una tendencia recíproca positiva con la obesidad creciente, aunque no se ha hallado correlación con parámetros de IR ni con la presentación de SM.

**5.-** La tensión arterial aumenta con el grado de depósito de grasa y presenta valores más altos en pacientes con disminución de la IS o aumento de la IR. Suelen coincidir hiperuricemia e hipertensión, aunque la correlación no es siempre significativa. La HTA diastólica se observa con mayor frecuencia en niños con disminución de los niveles de C-HDL y la HTA sistólica en aquellos con hipertrigliceridemia.

**6.-** No hemos hallado diferencias significativas entre los distintos grupos según  $z$  IMC y las cifras de microalbuminuria, aunque existe aumento de sus niveles en niños con un PC, PB y espesor de pliegues cutáneos más elevados

## **VII.- BIBLIOGRAFÍA**



- 1.-Tojo R, Leis R, Recarey MD, Pavón P. hábitos dietéticos de los niños en edad preescolar y escolar: riesgos para la salud y estrategias para la intervención. En :La alimentación desde la edad preescolar hasta la adolescencia. Nestlé Nutrition Services. 37 Seminario. Año 1996: 12 -14
- 2.-Satter E. The feeding relationship. J. Am Diet Assoc 1986; 86:352
- 3.-Williams S, Worthington B. Nutrition throughout the life cycle. St louis, MO, Times Mirror/ Mosby 1988
- 4.-Lawles H Sensory development in children: Research in taste and olfaction. Am J Diet Assoc 1985;85: 577-585
- 5.-Birch LL Effects of peer models' food choices and eating behaviors on preschoolers' food preferences. Child Dev 1980;51: 489-492
- 6.-Position of the American Dietetic Association: Dietary Guidance for Healthy Children ages 2 to 11 years. J Am Diet Assoc. 2004; 104: 660-77
- 7.- National Research Council. Recommended Dietary Allowances, 10 th ed. National Academy Press, Washington DC 1989
- 8.-NRC. Nutrient Adequacy: Assessment using food consumption surveys. Report of the Subcommittee on Criteria for Dietary Evaluation. Food and Nutrition Board, Commission on Life Sciences. National Academy Press, Washington DC 1986, 146 pp
- 9.-USDA. Nationwide Food Consumption Survey. Continuing survey of food intakes of individuals. Women 19-50 years and their children 1-5 years, 4 days. 1986 Report N° 86-3. Nutrition Monitoring Division, Human Nutrition Information Service, US Department of Agriculture, Hyattsville, Md 1988, 82 pp.
- 10.- Torum y cols. Energy requirements and dietary energy recommendations for children and adolescents 1 to 18 years old. Eur J Clin Nutr 1996; 50: ( Suppl.1): 37-38
- 11.- FAO/WHO/ONU: energy and protein requirements. WHO Technical Report Series. 724. Geneva. World Health Organization.
- 12.- Aranceta J, Pérez-Rodrigo C, Ribas L, Serra Majem LI y cols. Food preferences of Spanish children and young people: the Enkid study. Eur J Clin Nutr 2003; 57 (suppl.1): 45-8
- 13.- Laskarzewski P, Morrison JA, Khoury P y cols. Parent-child nutrient intake relationships in school children ages 6 to 19 : the Princeton School District Study. Am J Clin Nutr 1980 ; 33 : 2350-5

- 
- 14.- Patterson TL, Rupp JW, Sallis JF y cols : Agregation of dietary calories, fats and sodium in Mexican-American and Anglo families. *Am J Prev Med* 1988 ; 4 :75-82
- 15.- USDA Food Guide Pyramid for Young Children. *Nutr Today* 2000 ;35 : 6-7
- 16.- Ballabriga A. los lípidos en la nutrición infantil: importancia de las grasas en la composición de los alimentos. En :La alimentación desde la edad preescolar hasta la adolescencia. Nestlé Nutrition Services. 37 Seminario. Año 1996: 7 -11
- 17.- Gleason P, Suiter CW: Changes in children's diets. 1989-1991 to 1994-1996. US Department of Agriculture Food and Nutrition Service. January. Available at :  
HYPERLINK <http://www.fns.usda.gov/oane/MENU/Published/CNP/CNP.HTM>  
<http://www.fns.usda.gov/oane/MENU/Published/CNP/CNP.HTM>. accessed May 16, 2002.
- 18.-Nutrición en la infancia y la adolescencia. 3.<sup>a</sup> edición páginas 525 – 571. Ballabriga y Carrascosa.
- 19.- Forbes GB : Nutritional requirements in adolescence. En: M Susking (ed). *Textbook of Pediatric Nutrition*. Raven Press. New York.1981
- 20.- Carlsson B, Ankarberg C, Rosberg S y cols. Serum leptin concentrations in relation to puberal development. *Arch Dis Child* 1997;77:396-400
- 21.-Cavadini C. Hábitos dietéticos durante la adolescencia: contribución de los tentempiés. En: La alimentación desde la edad preescolar hasta la adolescencia. Nestlé Nutrition Services. 37 Seminario. Año 1996:15 - 17
- 22.- Prentice am, Black AE, Murgatriyd PR y cols: Metabolism of appetite: question of energy balance with particular reference to obesity. *J Hum Nutr Diet* 1989; 2: 95-104
- 23.-Danforth E: Diet and obesity. *Am J Clin Nutr* 1988; 41: 1132-45
- 24.-DeCastro JM: Macronutrient relationship with meal patterns and mood in the spontaneous feeding behaviour of humans. *Physiol Behav* 1987; 39: 661-9
- 25.-Hill AJ, Blundell JE,: Comparison of the action of macronutrients on the expression of appetite in lean and obese humans. *Ann NY Acad Sci* 1990; 597: 529-31
- 26.-Blom y cols. Effect of a high protein breacfast on the postprandial ghrelin response. *Am J Clin Nutr* 2006;83:211-20)
- 27.-Tojo Sierra R, Leis Trabazo R. El estudio Galinut. Universidade de Santiago de Compostela, 1999

- 
- 28.- Food Guide Pyramid. Washington DC: US Dept. of Agriculture, 1992. Home and Garden Bulletin: 249-52
- 29.- Thomas LF: Food Guide Pyramid stimulates debate. J Am Diet Assoc 1995; 95:297
- 30.-Varela G, Ruiz- Roso B, Fernández – Valderrama C: Bollería, ingesta grasa y niveles de colesterol en sangre. Serie Divulgación N° 14. Fundación Española de la Nutrición. Madrid 1993
- 31.-Ballabriga A: Importancia de la composición de los alimentos en relación al problema hipercolesterolemia- aterogénesis. Acta pediatr esp 1993; 51:45-53
- 32.-Mur de Frenne L, Fleta J, Moreno L: Ingesta de alimentos a los largo del día en niños zaragozanos. Nutr Clin 1994; 2: 19-30
- 33.-Gutiérrez L, Matallana MC, Vázquez C: Caracterización en ácidos grasos de productos de bollería y panadería de frecuente consumo en la infancia. Hipertensión y arterioesclerosis 1992;2: 23.-7
- 34.- Committe on Nutrition, American academy of pediatrics. Pediatric Nutrition Handbook, 3rd ed. Elk grove Village, IL 1993
- 35.- Kotz K, Story M: Food avertissements during children's Saturday morning television programming: Are they consistent with dietary recommendations? J Am Diet Assoc 1994;94:1296-300
- 36.-Proctor et al. Television viewing and change in body fat from preschool to early adolescence: the Framingham Children's Study. International J of Obesity, 27 (7): 827-833. 2003
- 37.- Asociación Española de pediatría. Consumo de bebidas refrescantes por niños y adolescentes en España. Implicaciones para la salud de su mal uso y abuso. Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Han Esp Pediatr 2003 (5); 6:584-593
- 38.- Janssens JP, Shapira N, Debeuf P, Michiels L et al. Effects of soft drink and table beer consumption on insulin response in normal teenagers and carbohydrate drink in youngsters. Eur J Cancer Prev 1999; 8: 289-95
- 39.- Ludwig DS, Peterson KE, Gortmaker SL. Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: A prospective observational analysis. Lancet 2001; 357: 505-8
- 40.- Krauss RM. Triglycerides and a atherogenic lipoproteins: Rationale for lipid management. Am J Med 1998; 105: 58S-62S



- 
- 41.- Parks EJ, Hellerstein MK. Carbohydrate-induced hypertriacylglycerolemia: Historical perspective and review of biological mechanism. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 412-33.
- 42.- Teegarden D, Lyle RM, Proulz WR, Johnston CC, Weaver C. Previous milk consumption is associated with greater bone density in young women. *Am J Clin Nutr* 1999;69:1014-7.
- 43.- Jackman LA, Millane SS, Martin BR, Wood OB, McCabe GP, Peacock M, et al. Calcium retention in relation to calcium intake and postmenarcheal age in adolescent females. *Am J Clin Nutr* 1997; 66:327-33.
- 44.- Mazariegos E, Guerrero-Romero F, Rodríguez M. Consumption of soft drinks with phosphoric acid as a risk factor for the development of hypocalcemia in children: A case-control study. *J Pediatrics* 1995;126:940-2.
- 45.- Walker AR, Cleaton-Jones PE. Sugar intake and dental caries. *Br Dent J* 1992;172:7.
- 46.-Ballabriga A, Carrascosa A, eds. *Nutrición en la infancia y adolescencia*. Madrid: Ed Ergón SA, 2006 Cap.15
- 47.- Kojima M, Hosoda H, Date Y y cols. Ghrelin is a growth hormona releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402:656-60
- 48.- Agostoni C. Ghrelin, leptin and the neurometabolic axis of breast fed and formula fed infants. *Acta Paediatr* 2005;94:523-5
- 49.- Veldhuis J et al. Endocrine control of body composition in infancy, childhood and puberty. *End.Rev* 2005; 26: 114-146
- 50.- Tanner JM. *Growth at adolescence: with a general consideration of the effects of hereditary and environmental factors upon growth and maturation from birth to maturity*. 2nd ed. Oxford, England: Blackwell Scientific, 1962.
- 51.- Hernández M, Castellet J, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruiz I, Sánchez E, et al. *Curvas y tablas de crecimiento y desarrollo*. Fundación F. Orbegozo. Madrid: Garsi; 1988.
- 52.- Valoración del estado nutricional. *Nutrición en la infancia y la adolescencia*, Ballabriga A, Carrascosa A, 3ª ed 243-272
53. Rosique J, Rebato E, Salces I, San Martín L, Vinagre A.. Estudio antropológico sobre la distribución de la grasa subcutánea en niños y jóvenes obesos. *Zainak*. 1998;16:73-82.
- 54.-. Moreno L, Fleta J, Sarriá A, Rodríguez G, Gil C, Bueno M. Secular changes in body fat patterning in children and adolescents of Zaragoza (Spain). *Inter Jour Obes*. 2001;25:1-5.

- 55.-Durá Travé T, Sánchez-Valverde F. Obesidad infantil : ¿un problema de educación individual, familiar o social?. Acta Pediatr Esp. 2005; 63: 204 – 207
- 56.- Ruiz L, Zapico M, Zubiaur A, Alfayete R, Sánchez J, Sanguino L, et al.. Prevalencia de la obesidad infantil en la población escolar de Alicante. XXV Congreso de la S.E.E.P. An Esp Pediatr. 2003;58 (Supl 2):139-84
- 57.- Reparaz F, Chueca M, Elcarte R, Iñigo J.. Obesidad infantil en Navarra: evolución, tendencia y relación entre obesidad infantil y adulta. Estudio PECNA. Ann Sis San Navarra. 2003;21:331-40.
- 58.-Ballabriga A, Carrascosa A, eds. Nutrición en la infancia y adolescencia. Madrid: Ed Ergón SA, 1988
- 59.-Estrategia Mundial sobre Régimen Alimentario, Actividad Física y Salud. Genève: OMS; 2004.
- 60.-International Obesity Task Force. European Association for the Study of Obesity. International Obesity Task Force. Obesity in Europe. The Case for Action. Position paper. London 2002 ( HYPERLINK "<http://www.easoobesity.org/temp/report72.pdf>" <http://www.easoobesity.org/temp/report72.pdf>)
- 61.- Serra Majem I, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo C, Saavedra Santana P. Epidemiología de la obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del estudio enKid (1998-2000). En: Serra Majem I, Aranceta Bartrina J, editores. Obesidad infantil y juvenil. Barcelona: Masson; 2001
- 62.-Aranceta Bartrina J, Serra Majem L, Foz-Sala M, Moreno-Estevan B, y grupo colaborativo SEEDO. Prevalencia de obesidad en España. Med Clin (Barc). 2005; 125:460-6.
- 63.-Orden SCO/66/2004 por la que se establecen las directrices para la elaboración del Plan Integral de obesidad, Nutrición y actividad física. Ministerio de Sanidad y Consumo. BOE núm 19. Jueves 22 enero 2004. p. 2790-1.
- 64.- Ministerio de Sanidad y Consumo. Estrategia NAOS. Estrategia para la nutrición, actividad física y prevención de la obesidad. Agencia Española de Seguridad Alimentaria. Madrid: MSC; 2005. Disponible en: [www.aesa.msc.es](http://www.aesa.msc.es)
- 65.-Must A, Dallal GE, Dietz WH.. Reference data for obesity: 85th and 95th percentiles of Body Mass Index (Wt/ht<sup>2</sup>) and triceps skinfold thickness. Am J Clin Nutr. 1991;53:839-46
- 66.- Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: International survey. BMJ. 2000;320:1240-3.

- 67.- Cole TJ, Freeman JV Preece MA. British 1990 growth reference centiles for weight, height, body mass index and head circumference fitted by maximum penalized likelihood. *Sat. Med* 1988 ;17 : 407-29
- 68.-Chinn S, Rona RJ.. Internacional definitions of overweight and obesity for children: a lasting solution? *Ann Hum Biol.* 2002; 29:306-13
- 69.-Marrodán Serrano M<sup>a</sup>D, Mesa Santurino M<sup>a</sup>S, Alba Díaz JA, Ambrosio Soblechero B, Barrio Caballero PA, y cols. Diagnóstico de la obesidad: actualización de criterios y su validez clínica y poblacional. Sábado 1 Julio 2006. Volumen 65 - Número 01 p. 5 - 14
- 70.- Tojo R, Leis R y Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. La obesidad en niños y adolescentes, una epidemia del siglo xxi. Causas y consecuencias. Estrategias de prevención e intervención. Eds. Universidad de Santiago de Compostela-Novartis Medical Nutrition-Asociación Española de Pediatría. Santiago de Compostela; 2004.
- 71.-Garrow JS, Webster J,. Quetelet's index (W/H<sup>2</sup>) as a measure of fatness. *Int J Obes* 1985; 9: 147-53
- 72.-Cole TJ. A method for assessing age-standardized weight-for-height in children seen cross sectionally. *Ann Hum Biol* 1979; 6: 249-68
- 73.-Rolland- Cachera MF, Sempé M, Guilloud-Bataille M y cols. Adiposity indices in children. *Amer J Clin Nutr* 1982; 36: 178-84
- 74.- Moreno L, Sarriá A, Fleta J, Rodríguez G, Bueno M.. Trends in body mass index and overweight among children and adolescents in the region of Aragon (Spain) from 1985 to 1995. *Int J Obes Metab Disord.* 2000;24:925-31
- 75.- Failde-Martínez I, Zafra Mezcua J, Novalbos Ruiz JP, Costa Alonso M, Ruiz Rodríguez E.. Perfil Antropométrico y prevalencia de sobrepeso de los escolares de Ubrique. Cádiz. *Rev Esp Salud Pub.* 1998;72:357-64
- 76.- Serra Majem I, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo C, Saavedra Santana P.. Epidemiología de la obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del estudio enKid (1998-2000). En: Serra Majem I, Aranceta Bartrina J, editores. *Obesidad infantil y juvenil.* Barcelona: Masson; 2001 (=4 del anterior)
- 77.- Chinn S, Rona RJ Prevalence and trends in overweight and obesity in three cross sectional studies of British children.,1974-94. *BMJ* 2001; 322:24-26
- 78.-Cole TJ, Freeman Jv, Preece MA. British 1990 growth reference centile for weight, height, body mass index and head circumference fitted by maximum penalized likelihood. *Stat Med* 1998;17:407-29

- 
- 79.-Editorial. Childhood obesity: an emerging public-health problem. *Lancet* 2001; 357: 1989
- 80.-Kim SYS, Obarzanek E: Childhood obesity: a new pandemic of the new millennium. *Pediatrics* 2002;110:1003-1007
- 81.-Rudolf MCJ: The obese child. *Arch. Dis Child* 2004; 89:ep59-ep62
- 82.-Tilloston JE: Pandemic obesity. *Nutr. Today* 2004; 39:6-9
- 83.-Butchko HH, Petersen BJ: The obesity epidemic. *Nutr. Today* 2004; 39:235-243
- 84.-Styne DM: Obesity in childhood: Wath's activity got dowith it ¿ *Am J Clin Nutr* 2005;81:337-338
- 85.-Baker S, Barlow S, Cochran W et al. Overweigh children and addolescents: a clinical report of the North American Society for Pediatric Gastrenetrology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:533-542
- 86.-Schneider M, Brill SR: Obesity in children and adolescents. *Pediatrics in Review* 2005; 25:155-161
- 87.-Yeste D, Betancourt S, Gussinyé M , Carrascosa A: intolerancia a la glucosa en niños y adolescentes obesos. *Med Clin Barc* 2005;125:405-408
- 88.-CM de Ridder, JH Thijssen, PF Bruning, JL Van den Brande, ML Zonderland and WB Erich . Janus Jongbloed Research Centre, Department of Physiology and Sports Medicine, University of Utrecht, The Netherlands Body fat mass, body fat distribution, and pubertal development: a longitudinal study of physical and hormonal sexual maturation of girls *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1992 Vol 75, 442-446,
- 89.- Siri WE.. Body composition from fluid spaces and density. En: Brozeck J, Henschel A, editors. *Techniques for measuring body composition*. Washington: National Academy of Sciences; 1961.
- 90.- Slaughter MH, Lohman TG, Boileau RA.. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. *Hum Biol.* 1988;60:709-12.
- 91.- Must A, Strauss RS. Risk and consequences of childhood and adolescent obesity. *Int Obes Relat Metab Disord* 1999; 23 (supl 2):S2-11
- 92.- Maffeis C, Pinelli L, Schutz Y. Fat intake and adiposity in 8 to 11- year-old obese children. *Int J Obes* 1996; 20:170-4
- 93.- Maffeis C, Pinelli L, Schutz Y. Increased fat oxidation in prepuberal children : a metabolic defense against further weigth gain?. *J Pediatr* 1995; 126: 15-20

- 
- 94.-Schutz Y, Flatt JP, Jéquier E. Failure of dietary fat to promote fat oxidation: a factor favoring the development of obese. *Am J Clin Nutr* 1989;50:307-14
- 95.- Maffeis C, Schutz Y, Grezzani A y cols. Meal-induced termogénesis and obesity: is a fat meal a risk factor for fat gain in children? *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:214-219
- 96.- Stubbs RJ, Ritz P, Coward WA, Prentice AM. Covert manipulation of the dietary fat to carbohydrate ratio and energy density: effect on food intake and energy balance in free-living men fed ad libitum. *Am J Clin Nutr* 1995;62:330-7
- 97.-Gil M, Cañete R, Gil A. Relaciones entre ácidos grasos plasmáticos y sus perfiles con la insulina como principal marcador del síndrome metabólico en el niño obeso. *Premios Nutr Infantil* 2005: 9-40
- 98.-Birch LL, Fisher JO. Mother's child feeding practices influence daughter's eating and weight. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1054-61
- 99.-Fisher JO, Birch LL. Restricting acces to foods and children's eating. *Appetite* 1999;69:405-19
- 100.-Steven L Gortmaker. Papel de la actividad física en la obesidad de los niños y adolescents de los países industrializados . *Obesidad en la infancia y adolescencia. Nestlé Nutrition Workshop Series; pediatric program; 29: 36-39*
- 101.-Fung TT, Hu FB, Yu J y cols. Leisure-time physical activity, televisión watching, and plasma biomarkers of obesity and cardiovascular disease risk. *Am J Epidemiol* 2000;153:1171-8
- 102.-Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Bellisle F y cols. Adiposity rebound in children: a simple indicator for predicting obesity. *Am J Clin Nutr* 1984;39:129-35
- 103.-Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Avons P y cols. Tracking adiposity patterns from 1 month to adulthood. *Ann Hum Biol* 1987;14:219-22
- 104.- Whitaker R, Pepe MS, Wright JA, Seidel KD, Dietz WH. Early adiposity rebound and the risk of adult obesity. *Pediatrics* 1998;101:e5
- 105.- Dorosty AR, Emmet PM, Cowin IS, Reilly JJ y el equipo de estudio ALSPAC. Factors associated with early adiposity rebound. *Pediatrics* 2000;105:1115-15
- 106.- Linda G. Bandini. Historia natural de la obesidad. *Obesidad en la infancia y adolescencia. Nestlé Nutrition Workshop Series; pediatric program; 24-25*
- 107.- De Ridder CM, Bruning P, Zonderland ML y cols. Body fat mass, body fat distribution, and plasma hormones in early puberty in females. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:888-93

- 108.- Baumgartner RN, Roche AF, Guo S y cols. Adipose tissue distribution: the stability of principal components by sex, ethnicity and maturation stage. *Hum Biol* 1986;58:719-34
- 109.- Caprio S, Hyman L, McCarthy S y cols. Fat distribution and cardiovascular risk factors in obese adolescent girls: importance of the intra-abdominal depot. *Am J Clin Nutr* 1996; 64:12-17
- 110.- Brambilla P, Monzani P, Agostini G y cols. Persisting obesity starting before puberty is associated with stable intra-abdominal fat during adolescence. *Int J Obes* 1999; 23: 299-303
- 111.-Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*1988;37:1595-607
- 112.- Sbarbati A, Osculati F, Silvani D y cols. Obesidad e inflamación: pruebas de una lesión elemental. *Pediatrics* (ed Esp).2006;61(1):33-36
- 113.-Recasens M, Ricart W, Fernández-Real JM. Obesidad e inflamación. *Rev Med Univ Navarra*,48, nº2, 2004. 49-54
- 114.-Wellen K, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112:1785-1708
- 115.- Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-relates insulin resistance. *J Clin Invest* 2003;112: 1821-1830
- 116.-Mohamed Ali V, Goodrick S, Rawesh A et al. Subcutaneous adipose tissue releases IL-6, but not TNF- alfa, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82: 4196-4200
- 117.- Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C – reactive protein in healty subjects: associations with obesity, insulin-resistance, and endothelial dydfuction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19: 972- 8
- 118.- Weisberg SP, McCann D, Deasi M, et al. Obesity in associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003; 112: 1796-808
- 119.- Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Exposito K, Marfella R, Cioffi M , D’Andrea F. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation* 2002; 105:804-9
- 120.- Jones SA, Horiuchi S, Topley N, Yamamoto N, Fuller GM. The soluble interleukim 6 receptor.: mechanism of production and implications in disease. *FASEB J* 2001; 15:43 – 58
- 121.- Hotamisligil GS, Arner P, Atkinson RL. Spiegelman BM. Differential regulation of the p80 Tumor Necrosis Factor Receptor in human obesity and insulin resistance. *Diabetes* 1997;46:451-5

- 
- 122.- Fernández Real JM, Broch M, Ricart W et al. Plasma level of the soluble fraction of Tumor Necrosis Factor receptor -2 and insulin resistance. *Diabetes* 1998;47:1752-62
- 123.-Stephens JM, Pekala PH. Transcriptional repression of the GLUT 4 and C/EBP genes in 3T3-L1 adipocytes by tumor necrosis factor- $\alpha$ . *J Biol Chem* 1991;266:21839-45
- 124.-Stephens JM, Lee J , Pilch PF. Tumor necrosis factor- $\alpha$  induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is accompanied by a loss of insulin receptor-mediated signal transduction. *J Biol Chem* 1997;272:971-6
- 125.- Xu H, Hirosumi J, Uysal T, Guler AD, Hotamisligil GS. Exclusive action of transmembrane TNF  $\alpha$  in adipose tissue leads to reduced adipose mass and local but not systemic insulin resistance. *Endocrinology* 2002;143:1502-11
- 126.-Zinman B, Hanley AJG, Harris SB, Kwan J, Fantus IG. Circulating TNF  $\alpha$  concentrations in a native Canadian population with high rates of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:272-8
- 127.- Kahaleh M, Fan PS. Effect of cytokines on the production of endothelin by endothelial cells. *Clin Exp Rheumatol* 1997;15;163-7
- 128.- Brasier AR, Li J, Wimbish KA. Tumor necrosis factor activates angiotensinogen gene expression by the Rel A transactivator. *Hypertension* 1996;27:1009-17
- 129.- Nyui N, Tamura K et al. Tissue angiotensinogen gene expression induced by lipopolysaccharide in hypertensive rats. *Hypertension* 1997;30: 859 – 67
- 130.- Grunfeld C, Feingold KR. Role of cytokines in inducing hyperlipidemia. *Diabetes* 1992;41: 97 – 101
- 131.- Mohamed Ali V, Goodrick S et al. production of soluble tumor necrosis factor receptors by human subcutaneous adipose tissue in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1999;277:E971-E975
- 132.- Aderka D, Engelmann H, et al. Variation in serum levels of the soluble TNF- $\alpha$  receptors among healthy individuals. *Lymphokine Cytokine res* 1992;11:157-9
- 133.-Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin – 6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1313-6
- 134.- Fernández-Real JM, Broch M, Vendrell J, Richart C, Ricart W. Interleukin 6 gene polymorphism and lipid abnormalities in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:1334-9

- 135.- Páth G, Bornstein SR, Ehrhart- Bornstein M, Scherbaum WA. Interleukin 6 and the interleukin 6 receptor in the human adrenal gland; expression and effects on steroidogenesis. *J Clin endocrinol Metab* 1997;82:2343-9
- 136.- Humphries SE, Luong LA, Ogg MS, Hawe E, Miller GJ. The interleukin 6-174 G/C promoter polymorphism is associated with risk of coronary heart disease and systolic blood pressure in healthy men. *Eur Heart J* 2001; 22: 2243-52
- 137.- Takano M, Itoh N et al. Interleukin 6 as a mediators responsible for inflammation-induced increase in plasma angiotensinogen. *Biochem Pharmacol* : 2000; 45: 201-6
- 138.- Lowe GDO, Rumley A. Coagulation, fibrinolysis and cardiovascular disease. *Fibrinolysis & Proetolysis* 1999;13:91-8
- 139.- Besedovsky HO, del Rey A. Immune-neuro-endocrine interactions. *Endocr Rev* 1996;17: 64-102
- 140.- Relationship between serum resistin concentrations and insulin resistance in nonobese, obese, and obese diabetic subjects. Heilbronn LK, Rood J, Janderova L, Albu JB, Kelley DE, Ravussin E, Smith SR. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Apr;89(4):1844-8.
- 141.-Rodríguez Porto A. L. , Sánchez León M., Martínez Valdés L. Síndrome metabólico. *Rev cubana endocrinología* 2002; 13(3)
- 142.- Wu DM, Chu NF, Shen MH, Chang JB. Plasma C-reactive protein levels and their relationship to anthropometric and lipid characteristics among children. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 94–100.
- 143.- Ford ES, Galuska DA, Gillespie C, Will JC, Giles WH, Dietz WH. C-reactive protein and body mass index in children: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *J Pediatr* 2001; 138: 486–492
- 144.- Ford ES. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among US adults. *Diabetes Care* 1999; 22: 1971–1977
- 145.- Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Low- grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics* 2001; 107: E13 1–6.
- 146.- Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, Carey IM, Ballam L, Morris JE, Miller GJ, Strachan DP. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular disease risk factors. *Atherosclerosis* 2000; 49: 139–150.
- 147.- Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* 2002;252:283-294.



- 
- 148.- Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, et al. Association of hypoalbuminemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:85-89
- 149.- De Mitrio V et al. Plasma plasminogen activator inhibitor-1 is associated with plasma leptin irrespective of body mass index, body fat mass and plasma insulin and metabolic parameters in premenopausal women. *Metabolism* 1999; 48: 960-4
- 150.- Shimomura I et al. Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat Med* 1996;2:800-3
- 151.- Isse N, Ogawa Y, Tamura N et al. Structural organization and chromosomal assignment of the human obese gene. *J Biol Chem* 1995;270: 27728- 27733
- 152.- Madej T, Bogussi MS, Bryant SH. Threading analysis suggest that the obese gene product may be a helical cytokine. *FEBS Lett* 1995;373:13-18
- 153.- Kennedy GC. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc Roy Soc* 1953;140:578-592
- 154.- Simón S, del Barrio AS. Leptina y obesidad. *Anales Sis san Navarra* 2002; 25, (suppl 1): 53-64
- 155.- Licinio J, Mantzoros C, Negrao AB, Cizza G, et al. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nat Med* 1997;3:575 – 579
- 156.- Saad MF, Khan A, Sharma A et al. Diurnal and ultradian rhythmicity of plasma leptin: effects of gender and adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:453-459
- 157.- Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoro C et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996;382: 250 – 252
- 158.- Maeda N, Shimomura I, Kishida K et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin. *Nature Medicine* 2002;8:731-7
- 159.- Stefan N, Vozarova B, Funahashi T et al. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2002;51:1884-8
- 160.- Yamauchi T, Kamon J et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nature Med* 2001;7:941-946
- 161.- Okamoto Y, Arita Y, Nishida M et al. Human adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm metab Res* 2000;32:47-50

- 
- 162.-Ouchi N, Kihara S, Arita Y et al. Novel modulator of endotelial adhesión molecules:adypocite-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100:2473-2476
- 163.- Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem* 2002;277:25863-25866
- 164.- Fantuzzi G. Tejido adiposos, adipocitoquinas e inflamación Phf. *JACI* 2005; 115:911-919)
- 165.- Choy L, Rosen B, Spiegelman BM. Adipsin and an endogenous pathway of complement from adipose cells. *J Biol Chem* 1992;267:12736-41.
- 166.- Calvo, RM Regulación de genes asociados a patología de la obesidad: proliferación y diferenciación de adipocitos, Instituto de investigaciones biomédicas Alberto Sols
- 167.-Van Harmelen V, Ariapart P, Hoffstedt J, Lundkvist I, Bringman S, Arner P. Increased adipose angiotensinogen gene expression in human obesity. *Obes Res* 2000;8:337-41.
- 168.- Kylin E. Studien ueber das Hipertonie-Hyperglyka "mie Hyperurika" miesydrom. *Zentralblatt fuer Innere Medizin* 1923;183: 175-176
- 169.-Marañón G: Prädiabetische Zustände..Abhandlungen aus den grenzgebiete der Inneren Secretion. Wissenschaftliche Verlags Buchhandlung Rudolf Novak.8 Co. Budapest: Leipzig; 1027. p.12-42
- 170.- Jean Vague Sexual differentiation, a factor affecting the forms of obesity. *Press Med* 1947;30:339 -340
- 171.- Albrink MJ, Meigs JW. The relationship between serum triglycerides and skinfold thickness in obese subjects. *Ann N Y Acad Sci* 1965; 131: 673 – 83
- 172.-Avogaro P, Crepaldi G, Enzi G, Tiemçngo A. Associazione di iperlipidemia, diabete mellito e obesità di medio grado. *Acta Diabetol Lat* 1967;4: 36-41
- 173.- Welborn TA, Breckenridge A, Rubinstein AH, et al. FERUM-insulin in essential hipertensión and peripheral vascular disease. *Lancet* 1966;1:1336-7
- 174.- Krotkiewski M, Björntörp P, Sjöström L, Smith U. impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution. *J Clin Invest* 1983; 72: 1150-62
- 175.-Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B et al. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease in death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenberg. Sweden. *Br. Med. J* 1984;289:1257-61

- 
- 176.- Larsson B, Svardsudd K, Welin L et al. Abdominal adipose tissue distribution, obesity and risk of cardiovascular disease and death:13 year follow-up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J* 1984;288:1401-4
- 177.- Kissebah AH, Vydelingum N, Murray R et al Relation of body fat distribution to metabolic complication of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:254-260
- 178.- Modan M, Halkin H, Almog S y colaboradores. Hyperinsulinemia. A link between hypertension obesity and glucose intolerance *J Clin Invest* 1985;75:809-17
- 179.- Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna et al Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987;317:350-7
- 180.- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607
- 181.- Reaven GM: Syndrome X. *Blood Press Suppl* 4:13 – 16,1982
- 182.- DeFronzo RA, Lilly lectura 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988;37:667-87
- 183.- Reaven G. Metabolyc síndrome. Patophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 286-8 (def)
- 184.- Alberti KG, Zimmet PZ, for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus, personal report of a WHO consultation. *Diabetes Med.* 1998;15:539 -53 (def OMS SM)
- 185.- World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitas and its complications. Report a WHO consultation. Geneve:WHO;1999
- 186.- Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabt Med* 1999;16:442-3
- 187.- Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486-2497
- 188.- Zimmet P. A new international Diabetes Federation Worlwide Definition of the Metabolic Syndrome: the Rationale and the Results. *Rev. Esp. Cardiol.*2005;58(12),1371-6.
- 189.-Grupo de consenso de la FID. Definición mundial de consenso para el síndrome metabólico. *Rev Panaam Salud Pública.* 2005; 18 (6): 451-454

- 190.-Alberti KGMM, Zimmet PZ, Shaw JE. The metabolic syndrome: a new world-wide definition from the International Diabetes Federation Consensus. *Lancet*.2005; 366:1059-62
- 191.- Eckel RH, Grundy SM; Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-28
- 192.-Grundy SM, Cleeman JI, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association y el National Heart ,Lung and blood Institute Scientific Statement. Executive Summary. *Circulation*.2005;112:e285-90
- 193.-Third report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III). Bethesda, Md National Heart ,Lung and blood Institute, Mayo 2001; (NIH publication nº 01-3670)
- 194.- Martín Laclaustra Gimeno<sup>a</sup>, Clara Bergua Martínez<sup>a</sup>, Isaac Pascual Calleja<sup>a</sup> y José A Casanovas Lenguas<sup>a</sup>. Síndrome metabólico. Concepto y fisiopatología.<sup>a</sup>Grupo de Investigación Cardiovascular. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza. España.(*Rev Esp Cardiol* 2006; 5: 3 - 10)
- 195.- Arner P. Insulin resistance in type 2 diabetes: role of fatty acids. *Diabetes Metab Rev* 2002;18(Suppl 2):S5-S9.
- 196.- Boden G. Interaction between free fatty acids and glucose metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002;5(5):545-549.
- 197.- Rodríguez Scull, Lidia Esther. La obesidad y sus consecuencias clinicometabólicas. *Rev Cubana Endocrinol, Sep.-dic. 2004, vol.15, no.3, p.0-0. ISSN 0188-9796.*
- 198.- Levobitz HF. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp clin end Diabetes* 2001;109 Suppl2:135-148
- 199.- Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000;148:209-14.
- 200.-Montagnani M, Golovchenko I, Kim I, Koh GY, Goalstone ML, Mundhekar AN et al. Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase enhances mitogenic actions of insulin in endothelial cells. *J Biol Chem* 2002;277:1794-9.
- 201.-Muller-Wieland D, Knebel B. Insulin-regulated transcription factors: molecular link between insulin resistance and cardiovascular risk factors. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25 Suppl 1:S35-7.
- 202.-Barbieri M, Bonafe M. LL - paraoxonase genotype is associated with a more severe degree of homeostasis model assement IR in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:222-5.

- 
- 203.- Poulsen P, Vaag A. Genetic versus environmental etiology of the metabolic Syndrome among male and female twins. *Diabetologia* 2001; 44:537- 43.
- 204.- Butler AE, Janson J, Soeller WJ, Butler PC. Increased  $\beta$ -cell apoptosis prevents adaptive increase in  $\beta$ -cell mass in mouse model of type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52:2304-14.
- 205.- Hotamisligil GS. The role of TNF $\alpha$  and TNF receptors in obesity and insulin resistance. *J Intern Med* 1999;245:621-5.
- 206.- Pessin JE, Saltiel AR. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000;106(2):165-9.
- 207.- Shepherd PR, Khan B. Glucose transporters and insulin action-implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *NEJM* 1999;341(4):248-57.
- 208.- Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest* 2002;32(Suppl 3):14-23.
- 209.- Erkelens DW. Insulin resistance syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2001; 11; 88 (7B):38J-42 J.
- 210.-Mathews DR, Hosker J. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
- 211.-. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment insulinresistance and beta cell function from fasting glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28: 412-9.
- 213.- Perseghin G, Caumo H, Caloni M, Testolin G, Luzi L. Incorporation of the fasting plasma FFA concentration into QUICKI improve its association with insulin sensitivity in nonobese individuals. *JCEM* 2001; 86: 4776-81.
- 214.-Vanhala P, Vanhala M, Kumpusalo E, Keinanen-Kiukaanniemi S. The quantitative insulin sensitivity check index >QUICKI predicts the onset of diabetes better than fasting plasma insulin in obese subjects; a 5 years follow-up study. *JCEM* 2002; 87: 5834-7.
- 215.-DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;237:E214-E223.
- 216.-Despres JP. Health consequences of visceral obesity. *Ann Med* 2001; 3 :534-41.
- 217.- Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000;106(4):3.
- 218.- Frayn KN. Adipose tissue and the insulin resistance syndrome. *Proc Nutr Soc* 2001; 60:375-80.

- 
- 219.- Adami GF, Ravera G. Metabolic syndrome in severely obese patients. *Obes Surg* 2001; 11 : 543-5.
- 220.-Hsueh WA, Quiñones MJ. Role of endothelial dysfunction in insulin resistance *Am J Cardiol* 2003;92;4(Suppl 1):10-7.
- 221.- Vicent D, Ilany J, Kondo T, Naruse K, Fisher SM, Kisanuki YY. The role of endothelial insulin signaling in the regulation of vascular tone and insulin resistance. *J Clin Invest* 2003;111(9):1373-80.
- 222.- Rapp JH. Triglyceride-rich lipoproteins isolated by selected-affinity anti-apolipoprotein B immunosorption from human atherosclerotic plaque. *Arterioscler Thromb* 1994;14: 1767-74.
- 223.- Tooke J. The association between insulin resistance and endotheliopathy. *Diabetes Obes Metab* 1999; Suppl 1:S17-22
- 224.- Fagan TC, Deepwania PC. Cardiovascular dysmetabolic syndrome. *Am J Med* 1998;105(1A):775-825.
- 225.-Okosun IS, Liao Y, Rotimi CN, Prewit TE, Cooper RS. Abdominal adiposity and clustering of multiple metabolic syndrome in white, black and Hispanics Americans. *Ann Epidemiol.* 2000;10:263-70 (TG y SM)
- 226.-. Weyer C, Foley JE, Bogardus C, Tataranni PA, Pratley RE.. Enlarged subcutaneous abdominal adipocyte size, but not obesity itself, predicts type II diabetes independent of insulin resistance. *Diabetologia.* 2000;43:1498-506
- 227.- Knowler WC, Pettit DJ, Savage PJ, Bennett PH. Diabetes incidence in Pima indians: contribution of obesity and parental diabetes. *Am J Epidemiol* 1981; 113: 144-56.
- 228.-Dabelea D, Hanson RL, Bennett PH, Roumain J, Knowler WC, Pettitt DJ.. Increasing prevalence of Type II diabetes in American Indian children. *Diabetología* 1998;41:404-10.
- 229.-Frayn KN. Adipose tissue and the insulin resistance syndrome. *Proc Nutr Soc* 2001; 60:375-80.
- 230.-Weyer C, Foley JE, Bogardus C, Tataranni PA, Pratley RE.. Enlarged subcutaneous abdominal adipocyte size, but not obesity itself, predicts type II diabetes independent of insulin resistance. *Diabetologia.* 2000;43:1498-506.
- 231.-Horowitz BS. Increased plasma and renal clearance of an exchangeable pool of apolipoprotein A-I in subjects with low levels of high density lipoprotein cholesterol. *J Clin Invest* 1993;91:1743-52.
- 232.- Ginsberg HN.. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest.* 2000;106:453-8.

- 233.- Rapp JH. Triglyceride-rich lipoproteins isolated by selected-affinity anti-apolipoprotein B immunosorption from human atherosclerotic plaque. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1767-74.
- 234.-Hsueh WA, Quiñones MJ. Role of endothelial dysfunction in insulin resistance *Am J Cardiol* 2003;92;4(Suppl 1):10-7.
- 235.- Vicent D, Ilany J, Kondo T, Naruse K, Fisher SM, Kisanuki YY. The role of endothelial insulin signaling in the regulation of vascular tone and insulin resistance. *J Clin Invest* 2003;111(9):1373-80.
- 236.-Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue:their relation to the metabolic syndrome. *Endocrine Reviews* 2000; 21:697-738
- 237.-Bergman RN y Ader M. Free fatty acids and patogenesis of type 2 diabetes mellitas. *TEM* 2000 ; 11: 351-356
- 238.-Miranda JP, De Fronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: definition, patophysiology and mechanism. *Am Heart J.* 2005;149:33-45 (TG e IR)
- 239.-Calles-Escandon J, Mirza SA, Sobel BE, Schneider DJ. Induction of hyperinsulinemia combined with hyperglycemia and hypertriglyceridemia increases plasminogen activator inhibitor 1 in blood in normal human subjects. *Diabetes* 1998;47:290-3.
- 240.- Falkner B, Sherif K, Sumner AE, Kushner H.. Blood pressure increase with impaired glucose tolerance in young adult american blacks. *Hypertension.* 1999;34:1086-90.
- 241.-Petrie JR, Ueda S, Weeb DJ, Elliot HI, Connell JM. Endothelial nitric oxide production and insulin sensivity. A physiological link with implications for phatogenesis of cardiovascular disease. *Circulation.*1996;93:1331-3 (óxido nítrico)
- 242- Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP.. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia.* 1991;34:416-22.
- 243.- Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, et al.. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med.* 1996;334:952-7
- 244.- Fujita N, Baba T, Tomiyama T, Kodama T, Kako N.. Hyperinsulinaemia and blood pressure in patients with insulinoma. *BMJ.* 1992;304:1157
- 245.- Zachary T. Bloomgarden MD. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) consensus conference on the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 2003;26:933-9.

- 246.- Fruehwald E, Schultes B.. Hiperinsulinemia causes activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in human. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001; Suppl 1:538-40.
- 247.- Laine H, Knuuti MJ, Ruotsalainen U, Raitakari M, Iida H, Kapanen J, et al.. Insulin resistance in essential hypertension is characterized by impaired insulin stimulation of blood flow in skeletal muscle. *J Hypertens*. 1998;16:211-9.
- 248.-Stuhlinger MC et al. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA*. 2002;287: 1420-6 (dimetil arginina asimétrica y disfunción vascular)2004;423:302-308
- 249.- Stuhlinger MC, Abbasi F, Chu JW, Lamendola C, McLaughlin TL, Cooke JP, et al.. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA*. 2002;287: 1420-6.
- 250.- Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW, Sinkey CA, Mark AL.. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest*. 1991;87:2246-52
- 251.- Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112(12):1785-8.
- 252.- Sowers KM, Sowers JR: Obesity, hypertension, and vascular disease. *Curr Hypertens Rep* 1999;1:140-4.
- 253.- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al.. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405-12.
- 254.- García-Moll X, Kaski JC.. Cardiopatía isquémica: marcadores de inflamación y riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 1999;52: 990-1003.
- 255.- Núñez J, Fácila L, Llácer A, Sanchís J, Bodí V, Bertomeu V, et al.. Valor pronóstico del recuento leucocitario en el infarto agudo de miocardio: mortalidad a largo plazo. *Rev Esp Cardiol*. 2005; 58:631-9.
- 256.- García-Moll X.. Marcadores de inflamación y de antiinflamación en el síndrome coronario agudo: ¿listos para usarlos en la práctica clínica? *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:615-
- 257.- Balletshofer BM, Rittig K, Enderle MD, Volk A, Maerker E, Jacob S, et al.. Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. *Circulation*. 2000;101: 1780-4.



- 258.-Baumgartner- Parzer SM. The endothelium as a metabolic and endocrine organs: its relation with insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109(Suppl 2): S166-S179.
- 259.-Liese AD, Hense HW, Doring A. Microalbuminuria, central adiposity and hypertension in the non-diabetic urban population of the MONICA Augsburg Survey 1994/95. *J Human Hypertens* 2001; 15:799-804.
- 260.- Freedman DS, Williamson F., Gunter EW, Byers T. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. *Am J Epidemiol.* 1995; 141:637-644
- 261.-Frolich ED, Uric acid: a risk factor for coronary heart disease *JAMA.* 1993; 270: 354-359.
- 262.-Lehto S., Niskanen I., Ronnema T, Laakso M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke.* 1998; 29:635-639.
- 263.- Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyysönen K, Alfthan G., Lakka HM, Lakka TA, Solonen JT. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men. *Arch Int Med* 2004; 164: 1546-1551.
- 264.-Verdecchia P, Schillaci G., Reboldi GP Santeusano F, Porcellati, Brunetti P. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. *Hypertension* 2000; 36: 1072-1078.
- 265.- Jhonson RJ, Kang DH, Feig D et al. Is there a pathogenetic role of uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease?. *Hypertension.* 2003; 41:1183-1190
- 266.- Rosa F, Leal E, Antequera R, Vásquez J, Romero-Vecchione E. Ácido úrico: componente del riesgo cardiovascular en el Síndrome Metabólico. 2006, 27
- 267.-Hayden MR. Global risk reduction of reactive oxygen species in metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and atheroscleropathy. *Med Hypot Res* 2004 1; 171-185
- 268.- Abuja PM. Ascorbate prevents prooxidant effects of urate in oxidation of human low density lipoprotein. *FEBS Lett,* 1999; 446: 305-308.
- 269.-Invitti C, Maffei C, Gilardini L, Pontiggia B, Mazzilli G, Girola A, et al.. Metabolic syndrome in obese Caucasian children: prevalence using WHO-derived criteria and association with nontraditional cardiovascular risk factors. *International J Obesity.* 2006;30:627-33.
- 270.-Bedir A, Topbas M, Tanyeri F, Alvur M, Arik N. Leptin might be a regulator of serum uric acid concentration in humans. *Jpn Heart J.* 2003;44: 527- 536

- 271.- Rosa F, Vásques J, Antequera R, Romero-Vecchione E. Hiperreactividad cardiovascular a la estimulación de la región anteroventral del tercer ventrículo de ratas con síndrome metabólico experimental. *Rev Soc Esp Cardiol*. 2005; 58 (Suppl.1):70
- 272.- Mazzali M, Hughes J, Kim YG et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension*; 2001;38:1101-1106
- 273- Ogura T, Matsuura K, Matsumoto Y et al. Recent trends of hyperuricemia and obesity in Japanese male adolescents, 1991-2001. *Metabolism*, 2004; 53:448-453
- 274.-Santos CX, Anjos EI, Augusto O. Uric acid oxidation by peroxynitrate multiple reactions, free radical formation and amplification of lipid oxidation. *Arch Biochem Biophys*. 1999;372: 285-294.
- 275.-Naghari M et al. PH heterogeneity of human and rabbit atherosclerotic plaques; a new insight into detection of vulnerable plaque. *Atherosclerosis* 2002; 164: 27-35
- 276.- Sanguinetti SM et al. Nitric oxide inhibits prooxidant actions of uric acid during copper mediated LDL oxidation. *Arch.Biochem Biophys*
277. -Lee J, Sparrow D, Vokonas P, Landsberg L, Weiss ST.. Uric acid coronary heart disease risk: Evidence for a role of uric acid in the obesity-insulin resistance syndrome. The Normative Aging Study. *Am J Epidemiol*. 1995;142:288-94. (\*\*\*)
- 278.-Burrows et al. Perfil metabólico de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes obesos con menor sensibilidad insulínica. *Rev Med Chile* 2005;133: 795-804.
- 279.- Fagot Campagna A, Pettit DJ, Engaslgau MM, Burrows NR, Geis LS. Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective. *J Pediatr* 2000; 136: 664-72.
- 280.- Dietz WH. Overweight and precursors of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatrics* 2001; 138: 453-4.
- 281.- Caballero EA. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease. *Obesity Res* 2003; 11: 1278-89.
- 282.- Kelley DE, Williams KV, Price JC, McKolanis TM, Goodpaster BH, Thaete L. Plasma fatty acids, adiposity and variance of skeletal muscle insulin resistance in diabetes type 2. *JCEM* 2001; 86: 5412-9.
- 283.- Frayn KN. Adipose tissue and insulin resistance syndrome. *Proc Nutr Soc* 2001; 60: 375-80.

- 284.- Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 473-81.
- 285.- Csabi G, Torok K, Jeges S, Molnar D. Presence of metabolic cardiovascular syndrome in obese children. *Eur J Pediatr*. 2000; 159 (1-2):91-4s.
- 286.- Freedman D, Kettel-Khan L, Dietz W, Srinivasan S, Berenson G. Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood. The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 2001; 108: 712-8.
- 287.- Freedman D, Dietz W, Srinivasan S y cols. The relationship of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents. The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 1999; 103: 1175-1182.
- 288.- Moreno LA, Pineda I, Rodríguez G, Fleita J, Sarría A, Bueno M. Waist circumference for the screening of metabolic syndrome in children. *Acta Paediatr* 2002; 91: 1307-12.
- 289.- Savva SC, Tornaritis M, Savva ME, Kouridis Y, Panagi A, Georgiou C et al. Waist circumference and waist-to-height ratio are better predictors of cardiovascular disease risk factors in children than body mass index. *Int J Obe* 2000; 24: 1453-8.
- 290.- Maffeis C, Pietrobelli A, Grezzani A, Provera S, Tató L. Waist circumference and cardiovascular risk factors in prepubertal children. *Obesity Res* 2001; 9: 179-87.
- 291.- Martin BC, Warram JH, Krolewski AS, Bergman RN, Soeldner JS, Kahn CR. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of 25 years follow-up study. *Lancet* 1992; 340: 925-9.
- 292.- Goldstein BJ. Insulinresistance as the core defect in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 90: 3G-10G.
- 293.- Cook S; Wiezman M; Avinger P y Col. Prevalence of a Metabolic Syndrome Phenotype in Adolescents. Finding from The Third National Health and Nutrition Examination Survey 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*.2003;157:821-827
- 294.- Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW et al. Obesity and metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004; 350: 2362-74
- 295.- Asayama K, Hayashibe H, Dobashi K, Uchida N, Kawada Y, Nakazawa S. Relationships between biochemical abnormalities and anthropometric indices of overweight, adiposity and body fat distribution in Japanese elementary school children. *In J Obesity* 1995; 19: 254-9.
- 296.- Williams D, Going S, Lohman T. Body fatness and risk for elevated blood pressure, total cholesterol and serum lipoprotein ratios in children and adolescents. *Am J Public Health* 1992; 82: 358-63.

- 297.-Weiss R, Dufour S, Taksali S, Tamborlane W, Banadonna R, Allen K et al. Prediabetes in obese youth: a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance and altered myocellular and abdominal fat partitioning. *Lancet* 2003; 362: 951-7.
- 298.-Caprio Sonia. Obesidad y síndrome metabólico en los jóvenes. *Diabetes voice*. Mayo 2006, vol 51, 37-39.
- 299.- Wörnberg J, Ruiz JR, Ortega FB, Romeo J, González-Gross M, Moreno LA, García-Fuentes M, Gómez S, Nova E, Díaz LE, Marcos A y grupo AVENA. Estudio AVENA\* (Alimentación y valoración del estado nutricional en adolescentes). Resultados obtenidos 2003-2006. [AVENA study. (Food and Nutritional Evaluation in Adolescents). Results obtained 2003-2006]. *Pediatr Integral* 2006; Supl (1). Pag. 50-55.
- 300.-Salazar B, Rodríguez M, Guerrero F. Factores bioquímicos asociados a riesgo cardiovascular en niños y adolescentes. *Rev. Med. IMSS* 2005;43 (4):229-303.
- 301.-Wörnberg J, Moreno L, Mesana MI, Marcos A and the AVENA group. Inflammatory status in overweight and obese Spanish adolescents. The AVENA study. *International Journal of Obesity* (2004) 28, Suppl 3:S59-63.
- 302.-Wörnberg J, Moreno IA, Mesana MI, Marcos A . Inflammatory mediators in overweight and obese Spanish adolescent. The AVENA Study. *International J of Obesity* ( 2004), 28, 559 – 563.
- 303.- Meigs JB, D'Agostino RB, Wilson PW, Cupples LA, Nathan DM, Singer DE.. Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome. The Framingham Offspring Study. *Diabetes*. 1997; 46:1594-1600
- 304.-Wörnberg J, Nova E, Moreno LA, Romeo J, Mesana MI, Ruiz RJ, Ortega FB, Sjöström M, Bueno M, Marcos A, and the AVENA study group. Inflammatory proteins are related with total and abdominal adiposity in a healthy adolescent population. The AVENA study. *Am J Clin Nutr*. 2006;
- 305.- Nicklas TA. Dietary studies of children: the Bogalusa Heart Study experience. of LDL and VLDL particle sizes among children: the Bogalusa heart study. ... January 27, 2006
- 306.-Steinbeck KS, Bermingham MA y cols Low density lipoprotein subclasses in children under 10 years of age. *J Paediatr Child Health* 2001;37; 550-553
- 307.-Raquel Burrows A1, Medardo Burgueño A1, Laura Leiva B2a, Ximena Ceballos S1b, Ivette Guillier O1, Vivien Gattas Z2b, Lidia Lera M1c, Cecilia Albala B1. Perfil metabólico de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes obesos con menor sensibilidad insulínica *Rev Méd Chile* 2005; 133: 795-804

- 308.-Hirschler V. et al. ¿es la circunferencia de la cintura un componente del síndrome metabólico en la infancia? Arch. Argent. Pediatr. 2005; 103 (1): 7-13
- 309.- Moreno LA, Pineda I, Rodríguez G, Fleta J, Sarriá A, Bueno M. Waist circumference for the screening of metabolic syndrome in children. Acta Paediatr 2002; 91: 1307-12.
- 310.-Booth ML, Hunter C, Gore CJ, Barman A, Owen N. The relationship between body mass index and waist circumference: implications for estimates of the populations prevalence of overweight. Int J Obes Relat Metab Disord 2000; 24(8)1058-61 (circ cintura)
- 311.- Savva SC, Tornaritis M, Savva ME, Kouridis Y, Panagi A, Georgiou C et al. Waist circumference and waist-to-height ratio are better predictors of cardiovascular disease risk factors in children than body mass index. Int J Obes 2000; 24: 1453-8.
- 312.- Maffeis C, Pietrobelli A, Grezzani A, Provera S, Tatò L. Waist circumference and cardiovascular risk factors in prepubertal children. Obesity Res 2001; 9: 179-87.
- 313.-Scarcella C, Depress JP. Treatment of obesity: the need to target attention on high-risk patients characterized by abdominal obesity. Cad Saude Public 2003;19(suppl 1):S7-S19
- 314.-Moreno LA, Sarriá A, Fleta J, Marcos A, Bueno M. Secular trends in waist circumference in Spanish adolescents 1995 to 2000-02. Arch Dis Child 2005;90:818-819.
- 315.-Tapia Ceballos L, López Siguero JP, Jurado Ortiz A. Prevalencia del síndrome metabólico y sus componentes en niños y adolescentes con obesidad An Esp Ped 2007. Vol67 - Núm 04 p. 352 - 361
- 316.- Cook S, Auinger P, Daniels S. What best predicts medical complications of obesity? BMI, waist circumference or both. Obes Res 2003;11 Suppl:A27-28.
- 317.- Cruz M, Weigensberg M, Huang T, Ball G, Shaibi G, Goran M.. The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role on insulin sensitivity. Clin Endocrinol Metab. 2004;89: 108-13.(SM +IR)
- 318.- Bueno G, Moreno L, Tresaco B, Bueno M, Garagorri J.. Análisis clínico-metabólico de la insulinoresistencia en niños y adolescentes obesos. An Pediatr. 2003;5 Supl 2:177.
- 319- Gil M, Cañete A, Gil A. Relaciones entre ácidos grasos plasmáticos y sus perfiles con la insulina como principal marcador del síndrome metabólico en el niño obeso. Premios Nutrición Infantil 2005 . 9 – 40
- 320.- Bray GA, Lovejoy JC, Smith SR y cols. The influence of different fats and fatty acids on obesity, insulin resistance and inflammation. J Nutr 2002; 132: 2488 – 2491(trasladado)

- 321.-Hu FB, van Dam RM, Liu S. Diet and risk of type II diabetes: the role of types of fat and carbohydrate. *Diabetología* 2001; 44: 805 – 817 (trasladado)
- 322.- Barja Y, Arteaga A, Acosta B, Hodgson MI. Resistencia insulínica y otras expresiones del síndrome metabólico en niños obesos chilenos. *Rev Med Chile* 2003;131:259-263
- 323.- Kohen-Avramoglu R, Theriault A, Adeli K. Emergence of the metabolic syndrome in childhood: an epidemiological overview and mechanistic link to dyslipidemia. *Clin Biochem* 2003; 36: 413 - 420
- 324.- Steimberg J, Daniels SR American Heart association, Atherosclerosis, Hipertensión and Obesity in the Young Committee ( Council on Cardiovascular Disease in the Young); American Heart Association Diabetes Committee ( Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism). Obesity, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk in children: an American Heart Association scientific statement from the Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee ( Council on Cardiovascular Disease in the Young) and the Diabetes Committee ( Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism). *Circulation* 2003; 107: 1448 – 1453
- 325.- León Camacho M. Contenido en ácidos grasos trans en alimentos, niveles de ingesta e influencia sobre la salud. *Vox Paediatrica* 2003; 11: 43 – 45
- 326.- Newman WP 3rd, Freedman DS, Voors AW, Gard PD y cols. Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1986; 314: 138 - 144
- 327.-I congreso mundial de nutrición y salud pública . Barcelona del 28 al 30 de septiembre 2006
- 328.- Zhu W, Li M, Huang X y cols. Assocoation of hyperviscosity and subclinical atherosclerosis in obeso scholchildren. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 639-45
- 329.- Wunchs R, de Sousa G, Teinehr T. Intima-media thickness in obesity: relation to hypertension and dyslipidaemia. *Arch Dis Child* 2005; 90: 1096-9
- 330.- Elcarte LC, Villa EI, Sada GJ, Gasco EM, Oyarzabal IM, Sola MA et al. The Navarra Study.Prevalence of arterial hipertensión, hyperlipidemia and obesity in the infantchild on population of Navarra. Association of risk factors. *An Esp Pediatr.*1993; 38:428-36.
- 331.- Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 1999;103: 1175-82.

- 332.- Cruz ML, Huang TT, Johnson MS, Gower BA, Goran MI.. Insulin sensitivity and blood pressure in black and white children. *Hypertension*. 2002;40:18-22.
- 333.- Sorof JM, Poffenbarger T, Franco K, BernardL, Portman RJ. Isolated systolic hypertension,obesity, and hyperkinetic hemodynamics statesin children. *J Pediatr* 2002; 140: 660-66.
- 334.- Sorof JM, Daniels S.Obesity hypertension inchildren. *Hypertension* 2002; 40: 441-50.
- 335.- Sorof JM, Lai D, Turner J, Poffenbarger T, Portman RJ. Overweight, ethnicity, and the prevalence of hipertension in school-aged children.*Pediatrics* 2004; 113: 475-82.
- 336.- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents.The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004;114: 555-76.
- 337.- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatmentof high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
- 338.- Pappadis SL, Somers MJ. Hypertension in adolescents: a review of diagnosis and management. *Current Opinion in Pediatrics* 2003; 15: 370-78.
- 339.- Nehal US and Ingelfinger JR. Pediatric hypertension: recent literature. *Current Opinion in Pediatrics* 2002; 14: 189-96.
- 340.- Sorof JM, Portman RJ. Ambulatory blood pressure measurements. *Current Opinion in Pediatrics* 2001; 13: 133-37.
- 341.-Ruiz Pons M, Mérida M, Santana Vega C, García Nieto V, Valenzuela Padilla C. Hipertensión arterial y obesidad. Conferencia. Mayo- Agosto 2005
- 342.- Falkner B, Daniels SR, Horan MJ, Loggie JHM, Prineas RJ, Rosner B, et al.. Update on the task force report (1987) on high blood pressure in children and adolescents: A working group report from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics*. 1996;98:649-58
- 343.- Li X, Li Sh, Ulusoy E, Chen W, Srinivasan S, Berenson G. Childhood adiposity as a predictor of cardiac mass in adulthood. *Circulation* 2004; 110: 3488-92.
- 344.-Tapia Ceballos L. Síndrome metabólico en la infancia. *An Esp Ped*, vol 66, 2007; 159 – 156

- 345.- Tapia Ceballos L., López Sigüero JP., Jurado Orti A. Prevalencia del síndrome metabólico y sus componentes en niños y adolescentes con obesidad. *An Esp Ped*, vol 67 (4), 2007
- 346.- B. Tresaco, G. Bueno, I. Pineda, Ll. A. Moreno, J. M. Garagorri y M. Bueno. Puntos de corte del índice HOMA (Homeostatic Model Assessment) para la identificación de niños con síndrome metabólico. *J. Physiol. Biochem.*, 61 (2), 381-388, 2005.
- 347.- Marshall WA, Tanner JM. Variations in patterns of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1979;44:291-303.
- 348.- Marshall WA, Tanner JM. Variations in patterns of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1979;45:13-23
- 349.-Perseghin G, Caumo H, Caloni M, Testolin G, Luzi L. Incorporation of the fasting plasma FFA concentration into QUICKI improve its association with Insulin sensitivity in Nonobese individuals. *JCEM* 2001; 86: 4776-81.
- 350.- Katz A, Nambi S, Mather K, Baron A, Follman D, Sullivan G, et al.. Quantitative insulin sensitivity check index: A simple, accurate method for assesing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2402-10.
- 351.- Hrebicek J, Janout V, Malincikova J, Horakova D, Cizek L.. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87: 144-7.
- 352.- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis Model Assessment insulinresistance and Beta cell function from fasting glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
- 353.-Shalitin S, Abrahami M, Lilos P, Phillip M.. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents referred to a tertiary-care center in Israel. *Intern J Obesity.* 2005;29:571-8.
- 354.-Sinaiko AR, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Morán A, Luepker R, Rocchini AP, et al.. Insulin resistance syndrome in childhood: Associations of the euglycemic insulin clamp and fasting insulin with fatness and other risk factors. *J Pediatr.* 2001;139: 700-7
- 355.- Liese AD, Hense HW, Doring A. Microalbuminuria, central adiposity and hypertension in the non-diabetic urban population of the MONICA Augsburg Survey 1994/95. *J Human Hypertens* 2001;15:799-804
- 356.- Salazar B., Rodríguez M., Guerrero F. Factores bioquímicos asociados a riesgo cardiovascular en niños y adolescentes *Rev Med IMSS* 2005; 43 (4): 299-303.



- 357.-Cuestas Montañés E , Achával Geraud A, Garcés Sardiña N, Larraya Bustos C. Circunferencia de cintura, dislipidemia e hipertensión arterial en prepúberes de ambos sexos. 1 Julio 2007. Volumen 67 - Número 01 p. 44 - 50
- 358.- Colino E, Peña L, Saavedra P, Quintero S, Domínguez A, Ramos JC.. Síndrome de insulinoresistencia en niños obesos. An Pediatría. 2003;58 Supl 2:176.
- 359.- García E, Lafuente I, Talavera J, Ramos J, Jiménez-Uría MR, Rodríguez FI.. Resistencia insulínica en niños obesos y adolescentes obesos. An Pediatr. 2003; 58 Supl 2:177.
- 360.- Grundy SM; Balady GJ; Cliqui MH y col. Primary Prevention of Coronary Heart Disease:Guidance From Framingham. A Statement of Healthkare Professionals from the AHA Task Force on Risk Reduction. Circulation 1998; 97: 1876:1887
- 361.- Sinaiko AR; Donahue RP, Jacobs DR; Princas RJ.Relation of Weight and Rate of Increase inWeight During Childhood and Adolescence to Body Size, Bood Pressure, Fasting Insulina and Lipids in Young Adults. The Minneapolis Childrens Blood Pressure Study. Circulation 1999; 99:1471-1476
- 362.- Srinivasan S, Myers L, Berenson G.. Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome (syndrome X) in young adulthood: The Bogalusa Heart Sudy. Diabetes. 2002;51:204-9.
- 363.- Freedman DS; Dietz WH; Sathanur R; Srinivasan; Berenson GS. The Relation of Overweight to Cardiovascular Risk Factors Among Children and Adolescents. The Bogalusa Heart Study.
- 364.- Lambert M, Delvin E, Paradis G, O'Loughlin J, Hamley J, Levy E. C-reactive protein and features of the metabolic syndrome in a population-based sample of children and adolescents. Clinical Chemistry 2004; 50(10):1762-1768.
- 365.-Viner R, Segal T, Lichtarowicz-Krynska E, Hindmarsh P.. Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. Arch Dis Child. 2005;90:10-4.
- 366.- Atabek M, Pirgon O, Kurtoglu S.. Prevalence of metabolic syndrome in obese Turkish children and adolesecents. Diab Res Clin Pract. 2006;72:315-21.
- 367.-Freedman DS, Serdula MK, Srinivasan SR, Berenson GS.. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Hearth Study. Am J Clin Nutr. 1999;69:308-17
- 368.- Lean MEJ, Han TS, Seidell JC.. Impairment of health and quality of life in people with large waist circumference. Lancet. 1998; 351:853-6.

- 369.-Gutin B, Islam S, Manos T, Cucuzzo N, Smith C, Stachura ME. Relation of percentage of body fat and maximal aerobic capacity to risk factors for atherosclerosis and diabetes in white seven to eleven years old children. *J Pediatr.* 1994;125: 847-52. [\[Medline\]](#)
- 370.-Aguilera García CM, Gil-Campos M, Cañete Estrada R, Gil Hernández A. Alteraciones del metabolismo lipídico en la obesidad. *Rev Esp Obes.* 2006;4:261-74.
- 371.- Williams CL; Hayman L; Daniels SR y Col. Cardiovascular Health in Childhood. Statemen for Health Professionals From the Committee an Atheosclerosis,Hypertension, and Obesity in the Young of the Council on Cardiovascular Disease in the Young American Heart Association.*Circulation* 2002; 106:143
- 372.- Elcarte R, Villa I, Sada J.. Manual práctico para la prevención de las enfermedades cardiovasculares desde la infancia. Sociedad Nestlé A E P A 1991
- 373.- Vázquez M.. Evolución del perfil lipídico y del riesgo aterogénico del niño al anciano. El Estudio Galinut (tesis). Facultad de Medicina Universidad de Santiago de Compostela; 1998.
- 374.- Ford ES, Giles WH.. A comparison of the prevalence of metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care.* 2003;26:575-81.
- 375.- Katterman R, Jaworek D, Moller G.. Multicenter study of a new enzymatic method of cholesterol determination. *J Clin Chem and Clin Biochem.* 1984;22:245-51.
- 376.- Martin BC, Warran JH, Krolewski AS, Bergman RN, Soeldner JS, Kahn CR. Role of glucosa ans insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitas: results of 25 years follow-up study. *Lancet* 1992;340: 925-9
- 377.- García E, Lafuente I, Talavera J, Ramos J, Jiménez-Uria MR, Rodríguez FJ. Resistencia insulínica en niños obesos y adolescentes obesos. *An Pediatr.* 2003;58 Supl 2:177 (P79).
- 378.- Goldstein BJ. Insulinresistance as the core defect in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002;90:3C-10G
- 379.- Hanson R, Imperatore G, Bennet P, Knowler WC. Components of the metabolic syndrome and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes.* 2002;51:3120-7.
- 380.- Klein B, Klein R, Lee K. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam. *Diabetes Care.* 2002;25:1790-4.
- 381.- Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention study. *Circulation.* 2003;108:414-9.