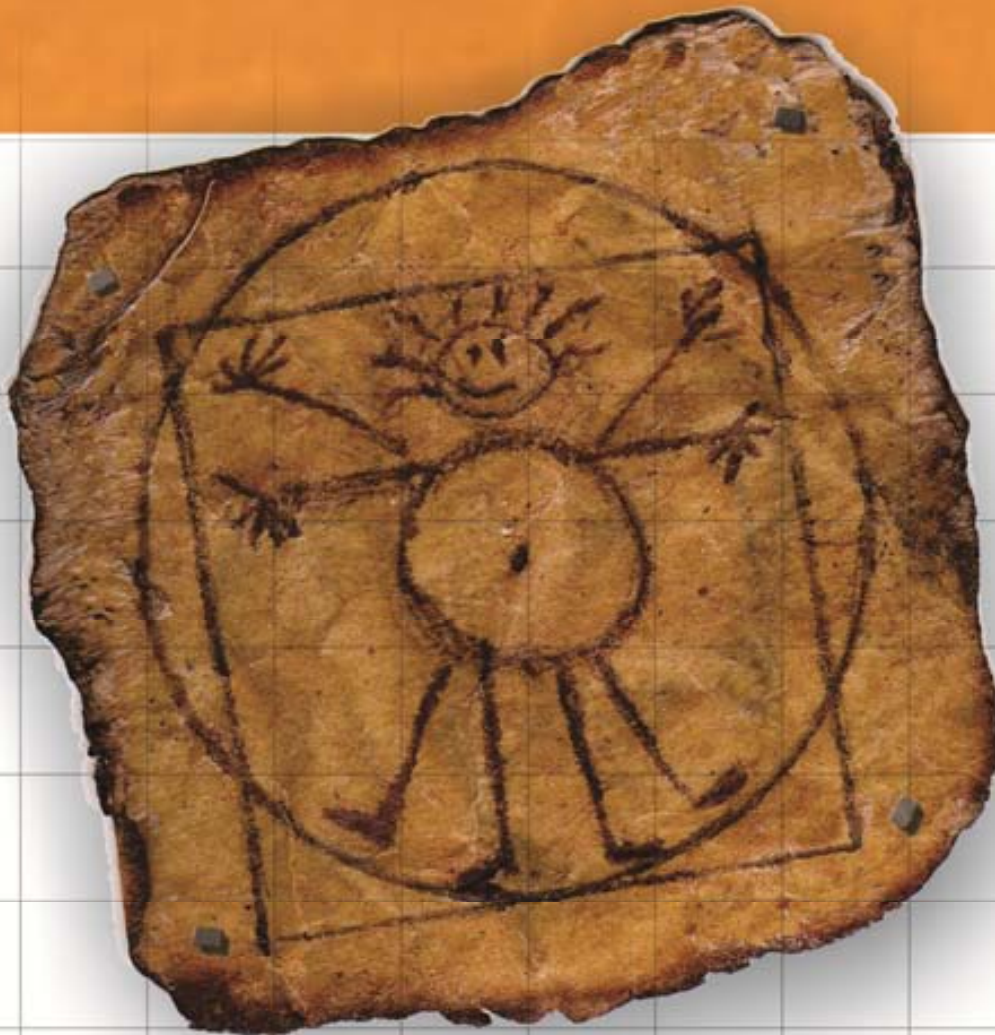


# EVALUACIÓN DEL ESTADO DE SALUD O ENFERMEDAD DEL NIÑO Y EL ADOLESCENTE OBESO MEDIANTE EL ANÁLISIS DE LA PATOLOGÍA SUBCLÍNICA Y CLÍNICA ASOCIADAS



Universitat Autònoma de Barcelona  
Facultat de Medicina  
Departamento de Pediatria, Obstetricia y Ginecología  
Tesis doctoral  
Dirigida por  
Prof. Dr. Joan Bel i Comos  
Prof. Dr. Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria  
Barcelona. Diciembre 2013

**Paula Sol Ventura**



**Universitat Autònoma de Barcelona  
Facultad de Medicina**

**Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología**

**EVALUACIÓN DEL ESTADO DE  
SALUD O ENFERMEDAD DEL  
NIÑO Y EL ADOLESCENTE OBESO  
MEDIANTE EL ANÁLISIS DE LA  
PATOLOGÍA SUBCLÍNICA Y  
CLÍNICA ASOCIADAS**

Tesis doctoral presentada por

**Paula Sol Ventura**

Dirigida por

**Prof. Dr. Joan Bel i Comos  
Prof. Dr. Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria**

**Barcelona 2013**





**Universitat Autònoma de Barcelona  
Facultad de Medicina**

**Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología**

**EVALUACIÓN DEL ESTADO DE  
SALUD O ENFERMEDAD DEL  
NIÑO Y EL ADOLESCENTE OBESO  
MEDIANTE EL ANÁLISIS DE LA  
PATOLOGÍA SUBCLÍNICA Y  
CLÍNICA ASOCIADAS**

**Tesis doctoral presentada por**

**Paula Sol Ventura**

**Nacida en Buenos Aires, Argentina**

**Para optar al grado de DOCTOR  
por la Universidad Autònoma de Barcelona**

**Dirigida por**

**Prof. Dr. Joan Bel i Comos  
Prof. Dr. Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria**





Dr. **CARLOS RODRIGO GONZALO DE LIRIA** Profesor Titular de Pediatría de la Universidad Autónoma de Barcelona. Jefe del Servicio de Pediatría y Especialista en Infectología Pediátrica del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol (Badalona) y el Dr. **JOAN BEL I COMOS**, Profesor Asociado de Pediatría. Medico Adjunto del Servicio de Pediatría y Especialista en Endocrinología Pediátrica del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol (Badalona)

**CERTIFICA:**

Que, **PAULA SOL VENTURA**, Licenciada en Medicina y Cirugía General por la Universidad de Buenos Aires, ha realizado personalmente y bajo nuestra dirección el trabajo de investigación que ha dado lugar a su Tesis Doctoral **“Evaluación del estado de salud o enfermedad del niño y el adolescente obeso mediante el análisis de la patología subclínica y clínica asociadas”**.

Esta investigación se encuentra concluida y se considera apta para ser presentada como tesis para optar al grado de Doctor en Medicina y reúne los requisitos para su exposición y defensa ante el tribunal oportuno.

**Dr. Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria**

**Dr. Joan Bel i Comos**

Barcelona, 18 de noviembre de 2013



“Nunca consideres el estudio como una obligación, sino como una oportunidad para penetrar en el bello y maravilloso mundo del saber.” Albert Einstein

Agradezco y dedico el presente trabajo:

A los Dres. Joan Bel y Carlos Rodrigo, quienes me aceptaron en esa prestigiosa Institución que es el Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, formándome en el Servicio de Pediatría, con la generosidad de ser mis mentores y guías con infinita paciencia, brindándome su apoyo, confianza e invaluables consejos.

A todo el equipo médico del Servicio de Pediatría del Hospital Germans Trias i Pujol por acogerme, incluirme y respetarme como un par, a través del trabajo colaborativo, la discusión y el intercambio.

Al equipo de Enfermería del Servicio de Pediatría del HUGTIP, y en particular a Nuria Mestres, Felisa Salgado y Julia Alonso por ser participes incondicionales en la recolección de datos y muestras indispensables para la elaboración de este proyecto; a Miriam Lozano, Nutricionista del Servicio de Pediatría, quien desde el inicio de este estudio estuvo a mi lado atendiendo a cada paciente; al Dr. Ricard del Alcazar, Especialista en Cardiología Pediátrica quien generosamente realizó los estudios ecocardiográficos. A las Dras. Antonia Llopis, M. Cruz Pastor y Marisa Granada del Servicio de Análisis Clínico y del Laboratorio de Hormonas; A la Dra. Eva Barluenga y al Dr. M. Ángel Jiménez del Servicio de Radiodiagnóstico; a todos y cada uno de los integrantes de esta Institución, puesto que sin su invaluable asistencia y colaboración, no hubiera podido llevar a cabo mi trabajo hospitalario.

A Analía Pumares, inseparable amiga desde hace 20 años mientras cursábamos Fisiología en la Universidad de Medicina de Buenos Aires, quien continuó brindándome su afecto y compañía hasta el presente, aquí en Cataluña, y por si ello no fuera suficiente, guiándome e introduciéndome en el estudio y manejo de la Bioestadística. A Dasha Gorbenko por contarme los secretos de la informática. A Corina Chiricioaia, my English teacher, por enseñarme y ayudarme con este emocionante idioma necesario para el crecer medico y finalización de este trabajo. A Duni por su compañía y nobleza absoluta.

A todos aquellos profesionales, colegas, profesores, que de un modo u otro me brindaron y aportaron las diferentes herramientas y consejos para que este trabajo tuviera un principio y un final.

A los pacientes que confiaron en mi condición de médica y persona, permitiéndome incluirlos en este estudio y que por ello me fortalecieron aun más.

A mi hermano Manu por su constante provocación de la creatividad.

A mi tía Sara Ventura, quien con su mirada artística y gran dedicación coloreó mi visión científica con la creación de la tapa y portada de esta tesis.

A David, por su amor, apoyo, paciencia y respaldo emocional e incondicional.

A mis padres Lily y Alberto a quienes quiero profundamente, que se entregaron a mí en alma y vida y que me enseñaron que aquellos que se arriesgan a ir muy lejos pueden llegar a saber lo lejos que pueden ir.

Y finalmente a mis hijos Theo y Biel, quienes además de completarme como ser humano, su amorosa presencia ha sido una constante inspiración y desafío para desarrollar, avanzar y concluir este trabajo, y que me permite dejarles como mensaje que lo importante y lo que trasciende no es el resultado exitoso sino el esfuerzo puesto en el proceso para llegar al resultado. Ese es el éxito del resultado.





<u>Índice</u>	
Abreviaturas y acrónimos:.....	15
Resumen.....	17
Justificación: .....	27
Prefacio.....	29
Bibliografía .....	42
Capítulo 1: .....	43
Introducción: Obesidad y comorbilidad infanto-juvenil.....	43
Bibliografía .....	51
Capítulo 2: .....	57
Diagnóstico de sobrepeso y obesidad según el Índice de Masa Corporal (IMC) y su expresión como Desviación Estándar del IMC. ....	57
1. Introducción: .....	59
2. Objetivos:.....	64
3. Material y métodos:.....	65
3.1. Población y metodología.....	65
3.1.1. Diseño:.....	65
3.1.2. Procedimiento:.....	65
3.1.3. Sujetos de estudio:.....	65
3.1.4. Análisis estadísticos:.....	66
3.2. Criterios de selección.....	66
3.2.1. Criterios de inclusión: .....	66
3.2.2. Criterios de exclusión:.....	67
3.2.3. Criterios de evaluación: .....	67
3.3. Definiciones y técnicas. ....	67
3.3.1. Parámetros antropométricos. ....	67
3.3.2. Estándares de referencia y criterios diagnósticos utilizados: .....	69
3.3.3. Impedancia bioeléctrica (IB): .....	70
3.3.4. Densitometría de absorción dual de rayos o absorciometría dual de rayos X (DEXA): .....	70
4. Resultados: .....	71
4.1. Análisis descriptivo de la muestra de estudio según la gráfica de referencia utilizada: .....	71
4.2. Comparación de los valores del SDS-IMC de los individuos de la muestra según diferentes gráficas de crecimiento analizadas.....	72
4.3. Valoración de la prevalencia de sobrepeso y obesidad según diferentes gráficas de crecimiento .....	73
4.4. Estadísticos descriptivos y comparativos de otras medidas antropométricas y estudios complementarios indicadores de masa grasa .....	75
4.4.1. Circunferencia braquial (CB), Pliegue cutáneo tricipital (PCT) y circunferencia muscular del brazo.....	75
4.4.2. Circunferencia de Cintura (CC) e Índice Cintura/Cadera .....	81
4.4.3. Impedancia bioeléctrica .....	85
4.4.4. Absorciometría dual de rayos X .....	88
5. Discusión: .....	91
6. Conclusiones: .....	96
Bibliografía: .....	99
Capítulo 3: .....	103
Prevalencia de alteraciones clínicas y metabólicas asociadas a la obesidad presentes en el paciente pediátrico.....	103
1. Introducción.....	105
Alteraciones endocrinológicas .....	106
Alteraciones hepáticas. El hígado graso no alcohólico .....	108
Alteraciones renales. Microalbuminuria.....	109
Alteraciones en el sistema nervioso .....	109
Alteraciones respiratorias y apnea del sueño .....	109
Alteraciones traumatológicas .....	110
Alteraciones dermatológicas .....	110
Alteraciones psicológicas y de repercusión social.....	110

2. Objetivos.....	111
3. Material y métodos.....	112
3.1. Población y metodología.....	112
3.1.1. Diseño.....	112
3.1.2. Procedimiento.....	112
3.1.3. Sujetos de estudio.....	112
3.1.4. Análisis estadísticos.....	113
3.2. Criterios de selección.....	113
3.2.1. Criterios de inclusión.....	113
3.2.2. Criterios de exclusión.....	113
3.2.3. Criterios de evaluación.....	113
3.3. Definiciones y técnicas.....	114
3.3.1. Parámetros antropométricos.....	114
3.3.1.1. Peso y talla.....	114
3.3.1.2. Índice de masa corporal (IMC) o Índice de Quetelet.....	114
3.3.1.3. Z-score del IMC (SDS-IMC) o puntuación Z.....	114
3.3.2. Criterios diagnósticos de obesidad.....	115
3.3.2.1. Estándares de referencia utilizados y elección de puntos de corte como criterios diagnósticos.....	115
3.3.2.2. Clasificación del grado de obesidad según el valor del SDS-IMC de las Tablas de Crecimiento de Hernández.....	115
3.3.3. Desarrollo puberal y eje suprarrenal.....	115
3.3.4. Estudio del perfil tiroideo:.....	115
3.3.5. Estudio del estado hepático: el hígado graso no alcohólico (HGNA) o esteatosis hepática.....	115
3.3.6. Cribado de microalbuminuria.....	116
4. Resultados.....	117
4.1. Análisis descriptivo de alteraciones físicas asociadas a la obesidad presentes en los niños y adolescentes obesos de la muestra de estudio.....	117
4.2. Alteraciones dermatológicas.....	118
4.3. Alteraciones respiratorias y del sueño.....	120
4.4. Alteraciones hepáticas.....	122
4.5. Alteraciones endocrinológicas.....	124
4.6. Alteraciones traumatológicas.....	128
4.7. Alteraciones renales: cribado de microalbuminuria.....	129
4.8. Alteraciones en el nervioso.....	130
5. Discusión.....	130
6. Conclusión.....	133
Bibliografía.....	134
Capítulo 4:.....	139
Análisis de los factores de riesgo cardiovasculares asociados a la obesidad infanto-juvenil:.....	139
1. Introducción.....	141
Etiopatogenia del Síndrome Metabólico.....	143
Factores metabólicos tempranos de riesgo cardiovascular asociados a la obesidad infanto-juvenil:.....	145
- Alteración del Metabolismo de los Hidratos de Carbono: Resistencia a la Insulina (IR), hiperinsulinemia, Intolerancia a la Glucosa y Diabetes Mellitus Tipo 2.....	145
- Alteración en el Metabolismo Lipídico.....	148
- Aumento de la Tensión Arterial.....	153
Factores de Riesgo relacionados con el desarrollo de Enfermedad Cardiovascula.....	155
2. Objetivos.....	156
3. Material y métodos.....	158
3.1. Población y metodología.....	158
3.1.1. Diseño:.....	158
3.1.2. Procedimiento:.....	158
3.1.4. Análisis estadísticos.....	159
3.2. Criterios de selección.....	160
3.2.1a. Criterios de inclusión de sujetos obesos de estudio.....	160
3.2.1b. Criterios de inclusión de sujetos en el grupo control.....	160
3.2.2a. Criterios de exclusión de sujetos obesos del estudio.....	160



3.2.2b. Criterios de exclusión de sujetos del grupo control .....	161
3.2.3. Criterios de evaluación .....	161
3.3. Definiciones y técnicas .....	162
3.3.1. Parámetros antropométricos .....	162
3.3.1.1. Mediciones de Peso y talla .....	162
3.3.1.2. Índice de masa corporal (IMC) o Índice de Quetelet .....	162
3.3.1.3. Z-score del IMC (SDS-IMC) o puntuación Z .....	162
3.3.2a. Estándares de referencias utilizados y criterios de diagnóstico nutricional: .....	162
3.3.2b. Clasificación del grado de obesidad según el valor del SDS-IMC de las Gráficas de Crecimiento de Hernández <sup>212</sup> : .....	163
3.3.3. Estadio puberal .....	163
3.3.4. Estudio del metabolismo de hidratos de carbono: .....	163
3.3.5. Estudio del perfil lipídico .....	166
3.3.6. El tejido adiposo como órgano secretor de adipocinas .....	167
3.3.7. Tensión arterial .....	167
3.3.8. Criterios de clasificación del estado metabólico de riesgo cardiovascular en los niños y adolescentes obesos de la muestra de estudio. Una aproximación al Síndrome metabólico .....	167
4. Resultados .....	169
Análisis descriptivo general del grupo control y del grupo de niños y adolescentes obesos de la muestra de estudio .....	169
4.1. Alteraciones en el metabolismo de los Hidratos de Carbono .....	170
4.2. Alteraciones en el perfil lipídico .....	210
4.3. Incremento de la Tensión arterial .....	229
4.5. Identificación del estado metabólico de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes obesos. Una aproximación al Síndrome Metabólico .....	239
5. Discusión .....	249
Género y grado de obesidad .....	249
Alteraciones en el Metabolismo de los Hidratos de Carbono .....	249
Alteraciones en el metabolismo lipídico .....	255
Aumento de la Tensión arterial .....	258
Identificación del estado metabólico de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes obesos. Una aproximación al Síndrome metabólico en la infancia .....	260
6. Conclusiones .....	262
Bibliografía .....	264
Capítulo 5: .....	275
Aproximación al diagnóstico de hígado graso no alcohólico o esteatosis hepática en el paciente pediátrico obeso. ....	275
1. Introducción: .....	277
2. Objetivos: .....	279
3. Material y métodos: .....	279
3.1. Población y metodología .....	279
3.1.1. Diseño: .....	279
3.1.2. Procedimiento: .....	279
3.1.3. Sujetos de estudio: .....	280
3.1.4. Análisis estadísticos: .....	280
3.2. Criterios de selección .....	280
3.2.1. Criterios de inclusión: .....	280
3.2.2. Criterios de exclusión: .....	281
3.2.3. Criterios de evaluación: .....	281
3.3. Definiciones y técnicas. ....	281
3.3.1. Parámetros antropométricos: .....	281
3.3.2. Criterios diagnósticos de obesidad: .....	281
3.3.3. Parámetros de laboratorio: .....	281
3.3.4. Estudio del estado hepático: aproximación al diagnóstico de hígado graso no alcohólico (HGNA) o esteatosis hepática: .....	282
4. Resultados: .....	283
5. Discusión .....	287
6. Conclusiones .....	288
Bibliografía .....	290

Capítulo 6. ....	295
1. Introducción.....	297
La “meta-inflamación”, un estado de inflamación crónica de bajo grado asociado a la obesidad .....	297
El tejido adiposo como órgano endocrino secretor de adipocitoquinas .....	298
The Pregnancy-associated plasma protein A (Papp-a).....	304
2. Objetivos.....	305
3. Material y métodos.....	306
3.1. Población y metodología .....	306
3.1.1. Diseño.....	306
3.1.2. Procedimiento.....	306
3.1.3. Sujetos de estudio.....	306
3.1.4. Análisis estadísticos .....	307
3.2. Criterios de selección.....	307
3.2.1a. Criterios de inclusión de sujetos obesos de estudio .....	307
3.2.1b. Criterios de inclusión de sujetos en el grupo control.....	308
3.2.2a. Criterios de exclusión de sujetos obesos del estudio.....	308
3.2.2b. Criterios de exclusión de sujetos del grupo control .....	308
3.2.3. Criterios de evaluación .....	308
3.3. Definiciones y técnicas .....	309
3.3.1. Parámetros antropométricos.....	309
3.3.3. Estadio puberal .....	310
3.3.4. Estudio del metabolismo de hidratos de carbono.....	311
3.3.5. Estudio del Perfil lipídico .....	311
3.3.6. La obesidad infanto-juvenil como un estado inflamatorio crónico de bajo grado.....	311
3.3.7. Tensión arterial (TA).....	312
3.3.8. Criterios de clasificación del estado metabólico de riesgo cardiovascular en los niños y adolescentes obesos de la muestra de estudio. Un acercamiento al Síndrome metabólico .....	312
4. Resultados .....	312
4.1. Análisis descriptivo general del grupo control y del grupo de niños y adolescentes obesos de la muestra de estudio .....	312
4.2. La obesidad infanto-juvenil como un estado inflamatorio crónico de bajo grado o “meta-inflamación” .....	313
4.3. Marcadores proinflamatorios y tensión arterial.....	339
4.4. Marcadores proinflamatorios y el estado metabólico de bajo o alto riesgo cardiovascular en niños y adolescentes obesos .....	341
Bibliografía .....	349
Capítulo 7: .....	357
Exploración del impacto temprano de la obesidad sobre el sistema cardiovascular en el paciente pediátrico: .....	357
Aterosclerosis subclínica estimada a partir del grosor de la intima media de las arterias carótidas comunes. ....	357
Alteración estructural cardíaca evaluada a través del estudio ecocardiográfico del ventrículo izquierdo. ....	357
1. Introducción.....	359
Factores de Riesgo de la Enfermedad Cardiovascular .....	359
Impacto temprano de la obesidad sobre la función y estructura vascular.....	359
Aterosclerosis subclínica estimada a partir del grosor de la intima media (GIM) de las arterias carótidas comunes.....	360
Marcadores preclínicos de remodelación de la estructura cardíaca .....	361
Valoración de la remodelación estructural cardíaca subclínica evaluada a través del estudio ecocardiográfico del ventrículo izquierdo .....	361
2. Objetivos.....	362
3. Material y métodos.....	362
3.1. Población y metodología .....	362
3.1.1. Diseño.....	362
3.1.2. Procedimiento.....	363
3.1.3. Sujetos de estudio.....	363
3.1.4. Análisis estadísticos .....	363

3.2. Criterios de selección.....	364
3.2.1a. Criterios de inclusión de sujetos obesos de estudio .....	364
3.2.1b. Criterios de inclusión de sujetos en el grupo control.....	364
3.2.2a. Criterios de exclusión de sujetos obesos del estudio.....	364
3.2.2b. Criterios de exclusión de sujetos del grupo control .....	365
3.2.3. Criterios de evaluación .....	365
3.3. Definiciones y técnicas .....	365
3.3.1. Parámetros antropométricos .....	365
3.3.2. Criterios diagnósticos de obesidad .....	365
3.3.3. Estadio puberal .....	366
3.3.4. Hipertensión arterial (HTA).....	366
3.3.5. Parámetros de laboratorio .....	366
3.3.6. Criterios de clasificación del estado metabólico de riesgo cardiovascular en los niños y adolescentes obesos de la muestra de estudio como aproximación al Síndrome metabólico .....	366
3.3.7. Hígado graso no alcohólico .....	366
3.3.8. Estudio del compromiso vascular subclínico. Determinación del GIM de las arterias carótidas comunes por medio de la ultrasonografía .....	366
3.3.9. Estudio del compromiso cardíaco temprano mediante la ecocardiografía transtorácica.....	367
4. Resultados .....	368
Valoración de parámetros ecográficos indicadores de un incremento subclínico del GIM de las arterias carótidas en el niño y el adolescente obesos.....	368
Valoración de parámetros ecocardiográficos indicadores de alteración incipiente en la estructura cardíaca en el niño y el adolescente obesos .....	370
Parámetros ecográficos cardiovasculares en el paciente pediátrico obeso y pubertad ....	372
Análisis de correlaciones entre parámetros ecográficos cardiovasculares y variables clínico-metabólicas evaluadas en el paciente pediátrico obeso .....	373
Incremento subclínico del GIM de las arterias carótidas y factores clínico-metabólicos de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes obesos.....	378
Parámetros ecocardiográficos indicadores de remodelación de la estructura cardíaca y factores clínico-metabólicos de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes obesos....	379
Hipertrofia ventricular izquierda y factores clínico-metabólicos de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes obesos.....	382
5. Discusión .....	386
6. Conclusiones.....	388
Bibliografía .....	390
Conclusiones finales:.....	395





## Abreviaturas y acrónimos:

ACV	Accidente cerebrovascular
ACAT	Colesterol aciltransferasa
ADA	Asociación Americana de Diabetes
ADRF	Adipocyte-derived relaxing factor
AGA	Alteración de la glucosa basal o en ayunas
AGE	Angiotensinógeno
AGL	Ácidos grasos libres
AGNE	Ácidos grasos no esterificados
AGTII	Angiotensina II
ALT	Alanina aminotransferasa
APA	Asociación Americana de Pediatría
Apo (a)	Apolipoproteína (a)
Apo-B	Apolipoproteína B
AST	Aspartato aminotransferasa
ATG	Alteración de la tolerancia a la glucosa / Intolerancia a la glucosa
ATPIII	Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment on High Blood Cholesterol in Adults
CB	Circunferencia braquial
CC	Circunferencia de cintura
CEH	Colesterol ester-hidrolasa
cm.	Centímetro
CMB	Circunferencia muscular del brazo
CT	Colesterol total
CV	Cardiovascular
C. G/I	Cociente Glucosa/Insulina
DE-IMC	Desviación estándar del IMC
DEXA	Absorciometría dual de rayos X de doble energía
DMT2	Diabetes tipo 2
EC	Esteres de colesterol
ECA	Enzima convertidora de angiotensina
ECV	Enfermedad cardiovascular
FR	Factor de riesgo
GIM	Grosor intima-media
HbA1c	Glicohemoglobina
HDL	Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad
HGNA	Hígado graso no alcohólico
HMG-CoA	Hidroximetilglutaril coenzima A
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance Index
HTA	Hipertensión arterial
IB	Impedancia bioeléctrica
IC	Intervalo de confianza
ICC	Índice circunferencia cintura/cadera
IDF	International Diabetes Federation
IDL	Lipoproteínas de densidad intermedia
IL6	Interleuquina 6
IGF	Insulin Growth Factor
IGFBP	Insulina-like growth factor-binding
IMC	Índice de masa corporal
IMVI	Índice de masa ventricular izquierda
IOTF 2000	The International Obesity Task Force 2000
IR	Insulino resistencia
IRS-1	Receptor de insulina
HTA	Hipertensión arterial
K-S	Prueba de Kolmogorov-Smirnov
KW	Prueba de Kruskal-Wallis
LCAT	Lecitinaciltransferasa

LDL	Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
LDLR	Receptor de lipoproteína de baja densidad
LE	Lipasa endotelial
LH	Lipasa hepática
Log	Logaritmo
Lp(a)	Lipoproteína (a)
LPL	Lipoproteinlipasa
LSH	Lipasa sensible a hormonas
Mm	Milímetro
MN	Test de McNemar
MVI	Masa ventricular izquierda
MW	Prueba de Mann-Whitney
N	Número
NCEP	National Cholesterol Education Program.
NHANES III	National Health and Nutrition Examination Survey III 1988-94
NHBPEP	National High Blood Pressure Education Program
NHLB	Growth and Health Study.
ON	Oxido nítrico
OR	Odds ratio.
P	Significativo estadístico
Pc	Percentil
PAI-1	Activador del inhibidor de la activación del plasminógeno
Papp-a	Pregnancy-associated plasma protein A
PC o CC	Perímetro de la cintura
PCR	Proteína C reactiva
PCT	Pliegue cutáneo tricípital
PN	Péptido natriurético
POC	Síndrome de ovario poliquístico
PPAR	Receptor activado de proliferador de peroxisoma
Pre-DBT	Estado pre-diabético
p[t]	Probabilidad del estadístico t
PTEC	Proteína transportadora de esteres de colesterol
QM	Quilomacrón
QMr	Quilomacrón remanente
QUICKI	Quantitative insulin Sensitivity check Index
r	Coefficiente de correlación
RI	Resistencia a la insulina
ROS	Especies reactivas del oxígeno
SDS-IMC	Z-score o score de desviación estándar del IMC
SM	Síndrome metabólico
SOG	Sobrecarga oral de glucosa
SRAA	Sistema renina angiotensina aldosterona
SRBI	Receptor scavenger clase B, tipo 1
TA	Tensión arterial
TAD	Tensión arterial diastólica
TAS	Tensión arterial sistólica
TLR-4	Toll like receptor-4
TG	Triglicéridos
TNF- $\alpha$	Factor de necrosis tumoral alfa
VC	Vasoconstricción
VD	Vasodilatador
VI	Ventrículo izquierdo
VLDL	Colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad
$\chi^2$	Prueba de Chi-cuadrado
WHO	The World Health Organization







**La estructura de esta tesis doctoral consta de un prefacio más ocho capítulos que se interconectan entre sí con fin de realizar una evaluación global del estado de salud o enfermedad del niño y el adolescente obeso mediante el análisis de la patología subclínica y clínica asociadas. El primer capítulo introduce a la actual problemática de la obesidad y en el octavo capítulo se exponen las conclusiones más relevantes en función de los resultados obtenidos a lo largo del estudio. Del segundo al séptimo capítulo se realiza el estudio de investigación de los diferentes aspectos relacionados con la obesidad infanto-juvenil y la comorbilidad asociada sobre un grupo inicial de 183 niños y adolescentes con obesidad exógena. En cada uno de estos capítulos se fijaron diferentes objetivos, el subgrupo de individuos analizados fue tomado al azar a partir del grupo inicial y la metodología aplicada se estableció individualmente en función de los objetivos propuestos.**

El rápido incremento en la prevalencia de obesidad a nivel mundial observado en las últimas décadas, ha convertido a esta enfermedad en el problema metabólico-nutricional más frecuente en niños y adultos. Por tal razón y debido al alto impacto en la morbi-mortalidad y en el gasto sanitario, a la obesidad se la ha definido como la "Epidemia Mundial del Siglo XXI". En España se considera que la prevalencia de obesidad infanto-juvenil es aproximadamente del 17%. Un alto porcentaje de estos niños obesos continuarán presentando obesidad en la vida adulta, con el riesgo de que comorbilidades asociadas y originadas en la infancia progresen hacia un síndrome metabólico-cardiovascular grave.

Para el diagnóstico de sobrepeso y obesidad en la población infanto-juvenil existe acuerdo en la utilización del IMC o su expresión como SDS-IMC. Debido a la aceleración secular en el IMC que se viene produciendo en la población pediátrica en las últimas tres décadas, utilizar gráficas actualizadas podría acarrear el riesgo de infraestimar el exceso de peso en un determinado grupo de niños y adolescentes con un valor de IMC border-line entre sobrepeso y obesidad, dando lugar a una "normalización" de una obesidad incipiente. Tal situación podría verse minimizada al utilizar gráficas de crecimiento previas a la epidemia de obesidad en las cuales estos individuos al ubicarse sobre el Pc97 del IMC serían diagnosticados como obesos. Otra opción podría ser utilizar gráficas de IMC modernas aplicando criterios de diagnóstico nutricional determinados.

El potencial riesgo que conlleva para la salud el infra-diagnóstico de la obesidad exógena infantil, se debe al gran número de patologías asociadas al exceso de peso que comienzan a gestarse en la edad pediátrica, lo que provocará que alteraciones propias de la edad adulta, comiencen a detectarse en la infancia repercutiendo a corto y largo plazo sobre la calidad y expectativa de vida.

Dentro de las patologías asociadas a la obesidad se destacan las alteraciones clínico-metabólicas que forman parte de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. Estas alteraciones metabólicas observadas en la obesidad, que podrían estar mediadas por un estado de insulino-

resistencia y procesos inflamatorios y oxidativos crónicos subyacentes que se iniciarían en la infancia con el incremento de peso. También se ha observado que la prevalencia del hígado graso no alcohólico (HGNA) o esteatosis hepática está aumentando de forma paralela a la epidemia de obesidad, y según algunos estudios, esta alteración estaría asociada a un mayor riesgo metabólico y cardiovascular.

Por último, la obesidad es factor de riesgo de enfermedad cardiovascular al inducir entre otras alteraciones, aterosclerosis, la cual del mismo modo a las anteriores alteraciones, podría comenzar en la infancia y estar influenciada a su vez por la presencia de otros factores de riesgo.

Dado lo expuesto, el objetivo principal de esta tesis ha estado dirigido a ***evaluar el estado de salud o enfermedad del niño y el adolescente obeso mediante el análisis de la patología subclínica y clínica asociadas***, detectada por posibles marcadores predictores. La síntesis de los objetivos propuestos en los diferentes capítulos se centralizaron en:

- Analizar gráficas de crecimiento y criterios diagnósticos idóneos para la correcta detección del estado de sobrepeso u obesidad en la práctica clínica pediátrica.
- Determinar la prevalencia de comorbilidad asociada a la obesidad infanto-juvenil.
- Analizar los efectos de la obesidad infantil sobre los factores clínico-metabólicos de riesgo cardiovascular, con la posterior identificación del estado metabólico de bajo o alto riesgo de los pacientes estudiados.
- Evaluar el estado hepático en niños y adolescentes obesos mediante ecografía hepática y determinaciones bioquímicas.
- Analizar los efectos de la obesidad infanto-juvenil sobre determinados marcadores proinflamatorios y sobre la proteína plasmática asociada al embarazo (papp-a).
- Determinar en niños y adolescentes obesos, posibles variaciones en el grosor de la íntima-media carotídea medido por ecografía de los vasos del cuello, y cambios subclínicos estructurales del ventrículo izquierdo valorado por ecocardiografía transtorácica.

El diseño de cada fase de este estudio dependió del capítulo desarrollado. Se realizó un estudio de tipo transversal en los capítulos 2, 3 y 5, efectuándose un análisis descriptivo de la prevalencia de obesidad según la metodología diagnóstica del estado nutricional utilizada, de la comorbilidad asociada al exceso de peso y del estado hepático de los niños y adolescentes obesos. El diseño de los capítulos 4, 6 y 7 fue de tipo casos - control, en los cuales se realizó un estudio comparativo de las alteraciones clínico-metabólicas, proinflamatorias y cardiovasculares

entre individuos obesos y no obesos, con el posterior análisis del comportamiento de estas variables en los individuos obesos.

A partir de un grupo inicial de 183 niños y adolescentes entre 3 y 17 años que cumplieron criterios de inclusión en este estudio por presentar obesidad exógena, según criterios de las Gráficas de IMC de Hernández 1988 ( $IMC > Pc_{97}$  y/o  $SDS-IMC \geq 2$ ), se formaron subgrupos de sujetos elegidos al azar, que entraron en las diferentes líneas de estudio correspondientes a cada capítulo. El grupo control lo integraron 40 niños y adolescentes sanos, no obesos ( $IMC < Pc_{85}$  y/o  $SDS-IMC < 2$ ) de edades similares. A todos los individuos se les realizó una detallada anamnesis, examen físico completo con valoración de medidas antropométricas, tensión arterial y estadio de Tanner y exámenes complementarios específicos dependientes del tipo de estudio a los que fueron asignados. A modo de resumen se describe el número de sujetos y metodología individual para cada una de las líneas de estudio realizadas:

- En los 183 individuos obesos según criterios de las Gráficas de IMC de Hernández 1988 ( $IMC > Pc_{97}$  y/o  $SDS-IMC \geq 2$ ), se comparó la prevalencia del diagnóstico de obesidad realizado según las Gráficas Españolas del Estudio de Crecimiento Carrascosa 2004 ( $SDS-IMC \geq 2$ ), el Estudio Transversal Español de Crecimiento Carrascosa 2008 ( $IMC > Pc_{97}$  y/o  $SDS-IMC \geq 2$ ), el Grupo Internacional de Trabajo sobre Obesidad y la Organización Mundial de la Salud (extrapolación del IMC correspondiente a los valores 25 y 30 Kg/m<sup>2</sup> de las gráficas de adultos) y el Estudio Transversal Español de Crecimiento 2010 de Carrascosa y col., aplicándose en este último los criterios propuestos por la OMS 2007 ( $IMC > Pc_{90/95}$  en hombres y mujeres respectivamente). A un subgrupo de estos pacientes obesos se les realizaron estudios complementarios de valoración de cantidad y distribución de la masa grasa corporal (impedancia bioeléctrica [n=56] y densitometría de absorción dual de rayos [DEXA] [n=29], este último considerado gold estándar para el diagnóstico de obesidad), para estimar similitudes y diferencias con el diagnóstico de obesidad realizado por antropometría.
- En 149 sujetos obesos (77 mujeres/72 varones) se determinó la prevalencia de comorbilidad clínica-metabólica asociada a la obesidad, mediante la anamnesis, el examen físico completo y estudios complementarios (determinación de parámetros metabólicos, bioquímicos, endocrinológicos y ecográficos).
- En 170 sujetos obesos (89 mujeres/81 varones) y en 23 sujetos no obesos, se valoraron y compararon parámetros del perfil lipídico y del metabolismo glucídico basal (prueba de tolerancia oral a la glucosa [PTGO] sólo en 123 obesos). Se realizó el análisis de los factores de riesgo cardiovasculares asociados a la obesidad y se clasificaron a los obesos según el estado metabólico de bajo o alto riesgo cardiovascular en función de la presencia de 3 o más criterios clínicos (obesidad, hipertensión arterial [HTA]) y/o bioquímicos (alteraciones glucídicas y/o lipídicas).

- En 127 niños y jóvenes obesos (62 varones/65 mujeres) se valoró la presencia de hígado graso no alcohólico (HGNA) según los datos obtenidos de la ecografía hepática y de la determinación de aminotransferasas; con el posterior análisis de las posibles asociaciones entre el HGNA y los parámetros clínicos y metabólicos (perfil hepático, glucídico, lipídico y marcadores proinflamatorios) de riesgo cardiovascular.
- En 117 individuos obesos (66 mujeres/51 varones) y 24 no obesos, se determinaron parámetros proinflamatorios: factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), adiponectina, proteína C reactiva ultrasensible (PCR) y la proteína plasmática asociada al embarazo o Pregnancy-associated plasma protein A. Se realizó el estudio comparativo entre ambos grupos y el análisis de las posibles asociaciones con factores clínico-metabólicos de riesgo cardiovascular.
- En 102 niños y jóvenes obesos (55 mujeres/47 varones) y 29 no obesos se evaluó el GIM de ambas arterias carótidas comunes por ecografía de los vasos del cuello. El GIM se expresó como la media de tres mediciones del espesor de la íntima a la media de cada arteria. En 99 obesos (55 mujeres /44 varones) y 40 no obesos se valoró la estructura cardíaca a través de la medición por ecocardiografía del grosor del tabique interventricular (TIV), pared posterior del ventrículo izquierdo (PP) y Cálculo del Índice de Masa Ventricular Izquierda (IMVI). Se realizó el estudio comparativo entre ambos grupos. En los obesos se analizaron las posibles asociaciones entre los datos ecográficos cardiovasculares y los parámetros clínico-metabólicos-inflamatorios de riesgo.

El protocolo de este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Germans Trias i Pujol. Se firmó consentimiento informado por parte de pacientes y tutores. El análisis estadístico se realizó mediante el programa estadístico SPSS versión 17. Se consideró significativa a valores de  $p < 0,05$ .

Según los resultados obtenidos, se destacan las siguientes observaciones que serán analizadas detalladamente en los capítulos posteriores:

- Las gráficas de IMC 1988 de Hernández, realizadas previamente a la actual epidemia de obesidad, y el Estudio Transversal Español de Crecimiento 2010 de Carrascosa, aplicando los criterios de la OMS del 2007, coincidieron en el diagnóstico de obesidad en el 100% de individuos de la muestra estudiada. Ambas gráficas presentaron la mayor concordancia respecto a la prevalencia de obesidad al compararse con diferentes métodos diagnósticos, tales como otras mediciones antropométricas y la DEXA, observándose una equivalencia diagnóstica según el porcentaje de grasa troncal y total medido por esta técnica.
- Existió elevada prevalencia de diferentes alteraciones asociadas a la obesidad; por orden de frecuencia fueron: metabólicas (82%), signos dermatológicos (61%), hipertrofia

del ventrículo izquierdo (48%), hipertensión arterial (38%), alteraciones respiratorias (32%), esteatosis hepática (29%), alteraciones endocrinológicas (22%), traumatológicas (9%), renales (2,5%) y del sueño (2%).

- Al analizarse los factores clínico-metabólicos de riesgo cardiovascular se destacaron los siguientes resultados:

1) Los individuos obesos presentaron mayores niveles de parámetros e índices glucídicos basales (glucosa, insulina, HbA1C, HOMA-IR y QUICKI) respecto al grupo control ( $p < 0,05$ ). La prevalencia de estas alteraciones en obesos fue del 45%, con predominio de la hiperinsulinemia, disminución del QUICK e insulino-resistencia [IR]. El SDS-IMC se correlacionó de forma positiva con la insulina basal ( $r: 0,220$ ;  $p < 0,01$ ) e índices glucídicos (HOMA-IR [ $r: 0,221$ ;  $p < 0,01$ ], QUICKI [ $r: 0,212$ ;  $p < 0,01$ ]). Las elevaciones de glucosa e insulina post-PTGO se asociaron con el grado de obesidad ( $p < 0,05$ ) y se correlacionaron positivamente con el SDS-IMC [ $r: 0,293$ ;  $p < 0,005$  y  $r: 0,282$ ;  $p < 0,001$ ], insulina basal [ $r: 0,373$ ;  $p < 0,001$  y  $r: 0,633$ ;  $p < 0,001$ ] y HOMA-IR [ $r: 0,432$ ;  $p < 0,001$  y  $r: 0,621$ ;  $p < 0,001$ ].

2) Los obesos presentaron respecto al grupo control concentraciones inferiores de HDL-colesterol ( $p < 0,001$ ) y superiores de triglicéridos (TG) ( $p < 0,001$ ). La prevalencia de alteraciones lipídicas en los obesos fue del 75% con predominio de: 48% disminución del HDL, 37% aumento de Lipoproteína[a], 16% aumento del LDL, 12% elevación de TG, 12% hipercolesterolemia. Existió asociación entre obesidad y disminución del HDL ( $p < 0,005$ , OR:7,5, IC95%: 1,6-34) al compararse con el grupo control. EL HDL disminuido se asoció a mayor grado de obesidad ( $p < 0,05$ ), IR ( $p = 0,01$ ) y elevación de TG ( $p < 0,05$ ). Se observaron correlaciones negativas entre HDL con SDS-IMC ( $r: -0,216$ ;  $p < 0,01$ ), edad ( $r: -0,221$ ;  $p = 0,005$ ), TG ( $r: -0,272$ ;  $p < 0,001$ ), insulina basal ( $r: -0,309$ ;  $p < 0,001$ ) y HOMA-IR ( $r: -0,316$ ;  $p < 0,001$ ). La regresión lineal (RL) mostró asociación significativa de HDL con TG y HOMA-IR. La elevación de TG se observó sólo en obesos y se asoció con hiperinsulinismo ( $p < 0,05$ ) e IR ( $p < 0,01$ ). Existieron correlaciones positivas entre TG con IMC ( $r: 0,154$ ;  $p < 0,05$ ), insulina basal ( $r: 0,374$ ;  $p < 0,05$ ) y HOMA-IR ( $r: 0,354$ ;  $p < 0,001$ ). La RL mostró asociación significativa de TG con HDL y HOMA-IR. La lipoproteína(a) y el LDL no mostraron asociaciones significativas.

3) El 38% de los obesos presentaron HTA con predominio de incremento en la TA sistólica (TAS). Existieron correlaciones significativas positivas entre valores de TAS y TA diastólica (TAD) con edad ( $r: 0,259$ ;  $p < 0,01$ -  $r: 0,371$ ;  $p < 0,001$ ), IMC ( $r: 0,278$ ;  $p < 0,001$ -  $r: 0,369$ ;  $p < 0,001$ ) e insulina post-PTGO ( $c/TAS$   $r: 0,240$ ;  $p < 0,05$ ) y correlaciones negativas de TAS con HDL ( $r: -0,173$ ;  $p < 0,05$ ) y adiponectina ( $r: -0,239$ ;  $p < 0,05$ ); y de TAD con HDL ( $r: -0,172$ ;  $p < 0,05$ ). No se encontraron otras asociaciones entre HTA y otros factores de riesgo.

4) En el 29% de los obesos se observó un estado metabólico de alto riesgo cardiovascular, cuyos criterios más prevalentes fueron obesidad (100%), disminución del HDL (90%) e HTA (72%). Estos pacientes presentaron mayor grado de obesidad que aquellos con bajo riesgo. Los varones en estadio V de Tanner mostraron mayor probabilidad de tener un estado metabólico de alto riesgo.

- El 33% de los pacientes obesos presentó alteración hepática. El 24% presentó esteatosis hepática según criterios ecográficos (40% de ellos con aminotransferasas normales) y el 19% elevación de aminotransferasas (50% con ecografía hepática normal). No se encontraron diferencias significativas en el IMC entre obesos con y sin hígado graso. Los individuos con esteatosis presentaron correlaciones positivas significativas respecto a los niveles de insulina basal ( $r:0,323$ ;  $p<0,001$ ), HOMA-IR ( $r:0,334$ ;  $p<0,001$ ), ALT ( $r:0,240$ ;  $p<0,001$ ) e IMC ( $r:0,234$ ;  $p<0,01$ ) y correlaciones negativas entre esteatosis y lipoproteína(a) ( $r:-0,214$ ;  $p<0,05$ ). El análisis de regresión logística mostró como modelo válido a la asociación entre esteatosis y HOMA-IR. Se observó asociación significativa entre esteatosis hepática e insulino-resistencia y el estado metabólico de alto riesgo cardiovascular.

- Del análisis de los marcadores proinflamatorios se destaca:

1) El TNF- $\alpha$  no presentó diferencias entre obesos y no obesos ( $p>0,05$ ), ni asociaciones significativas con otros factores de riesgo cardiovascular.

2) La adiponectina fue inferior en los individuos obesos al comparar con los controles ( $p<0,001$ ). Presentó correlaciones negativas con el SDS-IMC ( $r:-0,269$ ;  $p<0,01$ ), edad ( $r:-0,329$ ;  $p<0,001$ ), insulina basal ( $r:-0,364$ ;  $p<0,001$ ) y a los 120' de la prueba de tolerancia a la glucosa [post-PTGO] ( $r:-0,256$ ;  $p<0,05$ ), HOMA-IR ( $r:-0,383$ ;  $p<0,001$ ) y tensión arterial sistólica ( $r:-0,239$ ;  $p<0,05$ ); y correlación positiva con el HDL ( $r:0,363$ ;  $p<0,001$ ). La regresión lineal múltiple mostró asociaciones significativas de la adiponectina con el SDS-IMC y la edad.

3) La PCR fue mayor en los obesos ( $p<0,001$ ) y se correlacionó de forma positiva con el IMC ( $r:0,199$ ;  $p<0,05$ ), SDS-IMC ( $r:0,304$ ;  $p=0,001$ ), glucemia post-PTGO ( $r:0,269$ ;  $p<0,05$ ) e insulina post-PTGO ( $r:0,248$ ;  $p<0,05$ ). La regresión lineal múltiple mostró asociación significativa de la PCR con el SDS-IMC. Se observó una asociación significativa entre la obesidad y valores de  $PCR\geq 1\text{mg/L}$ , al determinarse este valor de PCR como punto de corte se observó asociación con el SDS-IMC ( $p=0,001$ ) y con la disminución del HDL ( $p<0,05$ ), pero no se encontraron asociaciones con alteraciones metabólicas.

4) La papp-a no presentó diferencias significativas entre obesos y no obesos, pero presentó su disminución presentó asociación significativa con el incremento del HOMA-IR e insulino-resistencia.



5) No se encontraron asociaciones entre el estado metabólico de alto riesgo cardiovascular y parámetros proinflamatorios.

- Al valorarse el estado cardiovascular por medio de estudios ecográficos se observó que:
  - 1) El GIM de las arterias carótidas fue mayor en los obesos que en los no obesos ( $0,053 \pm 0,01$  versus  $0,034 \pm 0,07$  cm;  $p < 0,001$ ), sin observarse asociaciones entre el GIM y otros factores clínico-metabólicos de riesgo analizados.
  - 2) Los parámetros indicativos de la estructura del ventrículo izquierdo (VI), (PP, TIV e IMVI), fueron superiores en el grupo de obesos comparados con los no obesos (TIV:  $8 \pm 1,4$  versus  $6,6 \pm 1,3$  mm,  $p < 0,001$ ; PP:  $8 \pm 1,4$  versus  $6,6 \pm 1,3$  mm,  $p < 0,001$ ; IMVI:  $41 \pm 7$  versus  $34 \pm 5$  g/m<sup>2</sup>,7). Existió asociación entre el grosor del TIV y de la PP y la insulino-resistencia, disminución del HDL y esteatosis hepática (solo para el TIV); y asociación entre el IMVI y la presencia de hiperinsulinismo, hipertrigliceridemia y disminución del HDL ( $p < 0,05$  en todos los casos). El modelo de regresión lineal múltiple mostró una asociación significativa del TIV y de la PP con la edad y el SDS-IMC. El incremento del IMVI se asoció con la presencia de hiperinsulinismo, hipertrigliceridemia y disminución del HDL, y presentó correlaciones positivas con el SDS-IMC ( $r: 0,546$ ;  $p < 0,001$ ), HDL ( $r: -0,288$ ;  $p < 0,001$ ) y adiponectina ( $r: -0,256$ ;  $p < 0,05$ ). El modelo de regresión lineal múltiple mostró una asociación válida del IMVI con el SDS-IMC como variable independiente. Un 48% de los individuos obesos presentaron hipertrofia del VI, que se asoció a un mayor grado de obesidad ( $p < 0,001$ ), a la disminución de adiponectina ( $p < 0,01$ ) y al estado metabólico de alto riesgo cardiovascular ( $p < 0,005$ ; OR: 4,2; IC95%: 1,4-12).

**Como cierre global de este estudio se puede concluir que la prevalencia del estado de enfermedad clínico-metabólica subyacente en los niños y los adolescentes obesos ha sido elevada, detectándose diferentes grados de alteraciones incluso en individuos con exceso de peso leve. Se Destaca la existencia de cambios estructurales a nivel cardiovascular que sumados a los factores de riesgo cardiovasculares existentes en esta población señalan la importancia de realizar el diagnostico precoz con el fin de instaurar el tratamiento temprano y adecuado para mejorar la morbi-mortalidad a corto y largo plazo de estos pacientes.**



### Justificación:

La obesidad infanto-juvenil se ha convertido en un grave problema de salud pública por ser la enfermedad crónica más prevalente en este grupo etario en el mundo occidental, que conlleva graves complicaciones asociadas. Profundizar los conocimientos científicos en esta área es una necesidad que debe ser priorizada, pues el menospreciar esta situación ya instalada en la sociedad provocará que tanto la obesidad, como la morbi-mortalidad asociada, continuaran aumentando inevitablemente en los próximos años e involucrando a gran parte de la población.

En el periodo infanto-juvenil es cuando la comorbilidad asociada a la obesidad comienza a gestarse, manifestándose de forma lenta y progresiva. Mientras que en la edad adulta será cuando principalmente se exteriorizarán las mayores y más graves complicaciones, tales como la diabetes, el síndrome metabólico y la enfermedad cardiovascular entre otras. Surgiendo de esta forma un abanico de patologías asociadas que representaran un problema no solo para el individuo, sino también para la salud pública por su gran repercusión social y económica.

Incrementar y ahondar en el estudio de la obesidad aportará la información necesaria para poder comprender mejor esta enfermedad y sus complicaciones. Permitiendo crear planes de prevención, diagnóstico, seguimiento y tratamiento para que los niños y adolescentes con exceso de peso tengan la oportunidad de mejorar su calidad de vida presente y futura.



## Prefacio

La obesidad a través del arte:  
Sobre curvas y redondeces.  
¿Elogio o paradigma de la  
opulencia?

“La ciencia y el arte, después de estar separadas  
en la base, se reunirán en la cumbre”.

Gustave Flaubert



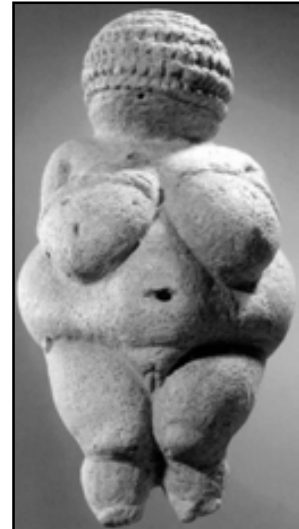
Si bien durante siglos la obesidad ha tenido *buena prensa*, y la sabiduría popular -que a veces no lo es tanto- ha venido afirmando que *la gordura es hermosura*, hoy en día el objetivo de las ciencias de la salud es develar la realidad de aquella poética frase y, eventualmente, erradicar el concepto si es que afecta a la salud humana. La obesidad y el sobrepeso se han convertido en una auténtica pandemia y en un gran desafío sanitario. Se calcula que la prevalencia de obesidad se ha duplicado desde 1972 a 1990<sup>1</sup>. Según la International Obesity Task Force, en algunas partes de Europa el sobrepeso y la obesidad infanto-juvenil alcanzan el 35% de la población<sup>2</sup>. En el estudio EnKid, realizado en más de 5600 niños madrileños, los niños obesos alcanzan un 13% y sumados a los que presentan sobrepeso, un 40%<sup>3</sup>. Este problema sanitario que comienza en la infancia, perdura y se acentúa en la adultez, causando graves complicaciones, y afectando la calidad y la expectativa de vida. Pero el concepto de obesidad y sus repercusiones tanto estéticas como sociales han ido cambiando a lo largo de los siglos, y esas transformaciones han sido reflejadas en el arte.

Desde los albores de la humanidad hasta nuestros días, el cuerpo humano ha sido un tema que se repite en pinturas mitológicas, religiosas e históricas, con variaciones según las épocas (Prehistoria, Antigüedad, Edad Media, Edad moderna y Contemporánea); siendo los artistas los intérpretes del ideal de lo necesario, de lo divino y supremo, de lo bello y estético, de lo erótico y pecaminoso, revelando así las tendencias religiosas y culturales, los cánones de belleza, los hábitos alimentarios y las conductas sociales de cada período.

En la pintura y en la escultura se destacan ejemplos ilustrativos de los diferentes tipos y grados de obesidad, siempre comparándolos con lo que hoy se considera *normal* en cuanto al peso y a la constitución. En general, y dependiendo de la época, se representó al cuerpo humano con kilos de más como algo maravilloso y sano, sin llegar, en la mayoría de casos, a una obesidad extrema. Sin embargo, muchas veces, cuando nos paseamos por las salas de los museos, absortos frente a lo que se postulaba como ideal de belleza y salud, no nos damos cuenta de que nos hallamos ante una florida sucesión de enfermos endocrinos. Pero, si los observamos detenidamente ¿se trata de historia, morfología o patología? Si presumimos que tanto el arte, la historia y la ciencia buscan lo verdadero, esto nos podría llevar a encontrar un caso clínico inesperado del pasado en el paseo por el salón de arte.

Según se observa en las figuras y esculturas del paleolítico (2,5 millones a.C. - 3500 a.C.), el hombre y la mujer tomaron diferentes *proporciones* de acorde a sus funciones. Como se observa en pinturas rupestres levantinas (10.000 a.C.), el varón, cuya labor principal consistía en la búsqueda del alimento y en la caza, debía poseer condiciones especiales, un cuerpo estilizado, ágil, rápido y fuerte, que le asegurasen el éxito en la captura de sus presas; pero el rol femenino era muy diferente. La *Venus de Willendorf* (23.000 a.C., Museo de Viena) es una obesa mórbida con voluminosas mamas péndulas; y la *Venus con Cuerno de Laussel* (25.000 a.C.), es una estatuilla femenina en la que su brazo izquierdo descansa sobre su abultado vientre. La

obesidad mórbida de estas figuras maternas probablemente simbolizó la necesidad primaria del hombre: la maternidad y la fecundidad<sup>4</sup>, que aseguraban la vida y la perpetuación del individuo y de la especie en la tierra; pues en aquellas épocas de difícil obtención del alimento, con una dieta desequilibrada, el comer representó la vida, por lo que la obesidad femenina se ligó a la posibilidad de sobrevivencia y procreación: el alimento era la representación de *lo necesario*, lo deseado, lo vital y lo importante. Desde este punto de vista, no habría patología, sino fisiología...el tejido adiposo aseguraba la vida y descendencia.



A lo largo de la historia se reiteraran Las Venus -Diosa Del Amor- con propias señales de identidad, según época y autor. Pero en todos los tiempos se resaltarán en ellas sus atributos femeninos y curvas exageradas y voluptuosas, como signos de sensualidad y belleza. Es posible que los hombres del paleolítico, pertenecientes a una sociedad matriarcal, adorasen a estas estatuillas de Venus, *la Gran Diosa*, como un culto a la mujer, a la vida o a la fertilidad. En el Neolítico, a pesar de que la sociedad se vuelve un poco más urbana, la maternidad y obesidad continuaron asociadas, como se observa en la *Venus de Catal Huyuk de Anatolia*. En cierta forma, la mujer era considerada como la madre tierra, generadora de vida y de alimento: de ella nacían los niños, ella cuidaba la cosecha, disponía de los bienes, encendía o apagaba el fuego.

A lo largo de los siglos, y por la necesidad de idealizar, el hombre veneró e inmortalizó a esa diosa, lo que es evidente en diferentes culturas y en distintos puntos del planeta. Astarté, diosa mesopotámica y posible continuación de la *Gran Diosa* del paleolítico, representó el culto a la tierra, a la vida y a la fertilidad. Esta deidad vuelve a aparecer en la Biblia, como la malvada Astarté, con carnes opulentas, muslos generosos, de apariencia erótica y tentadora para el hombre. En el budismo e hinduismo surgen las yakshini, o *espíritus femeninos*. Seres semidivinos capaces de conceder la descendencia, dueñas de curvas onduladas y sensuales, que se surgen en la muerte de Buda o en su entrada al Nirvana. Las deidades del Panteón de la India también revelan una obesidad facial y braquial, no carente de erotismo, que ponen de manifiesto un agrado particular por la *Gordura saludable* que representaba el bienestar, logrando el misticismo popular. Mientras tanto, en el otro lado del océano, en el altiplano de Bacatá, Colombia, los Chibchas recreaban a su diosa opulenta Bachué, "*mujer buena*", y fecunda que llenó de hijos la tierra. Lo que es impactante, es que en todas estas imágenes, el tejido adiposo es tomado como una señal divina de salud, las diosas son compactas, macizas, como si la gordura fuese una metáfora de la grandeza, como si la *divinidad* se fusionase con la corpulencia.

En la Edad Antigua, que comienza con la aparición de la escritura (3500 a.C.) hasta la caída del Imperio Romano (476 d.C.)<sup>5</sup>, existen datos que sugieren que la obesidad estaba presente en la civilización egipcia entre las personas de elevado rango social, pues disfrutaban de una dieta



abundante en calidad y variedad. Sin embargo, en sus representaciones se observa una inclinación por cuerpos armoniosos, bustos firmes y caderas estrechas, indicando que el ideal corporal y estético comienza a cambiar, aunque no siempre acordes a las proporciones de la vida real<sup>6</sup>. Hipócrates, en sus *Aforismos* (Siglo V a.C.) ya alertaba de los peligros de la obesidad, y Platón proclamaba una dieta equilibrada. Los griegos sostenían que el hombre debía estar orgulloso de su propio cuerpo, esforzándose para mantenerlo en el mejor estado posible mediante el deporte y ejercicio. Ellos en sus innumerables esculturas, como por ejemplo *Doríforo* de Policleto y *Laconte y sus hijos* (Museo Pío Clementino, Ciudad del Vaticano), hicieron un culto de la desnudez masculina como expresión artística de la perfección y la potencia del hombre, mientras que el desnudo femenino, como *la Venus del Milo* (Museo de Louvre), con sus formas onduladas y sensuales, pasó a ser el objeto erótico de las miradas. Pero fueron los espartanos, los más estrictos con respecto al sobrepeso: la obesidad era uno de esos pecados que en Esparta no tenían perdón<sup>7</sup>. El cuerpo musculoso, armónico y fuerte era lo buscado, como se observa en la obra *Leonidas aux Thermopyles* de Jacques Louis David (1814, Museo de Louvre).

La Edad Media, que comprende desde la caída del Imperio Romano (476 d.C.), hasta la caída del Imperio Bizantino (1453 d.C.)<sup>5</sup>, fue un periodo de la historia regido por la impronta religiosa, el oscurantismo, el atraso ideológico y el geocentrismo. Esto se reflejó en el arte y el tema religioso fue ampliamente representado en la pintura. Las pinturas alusivas a la mujer la identifican con la virgen, la madre de Dios, pues su única función era la de dar vida, y claro está, no se observan desnudos, masculinos o femeninos, ya que existía un elevado control moral por parte de la iglesia.

Sin embargo algunos artistas hicieron caso omiso y continuaron pintando el cuerpo obeso como algo aceptable y realista. La obesidad continuó vigente en pinturas como las de Roberto Campin (1375-1444), considerado uno de los grandes maestros de la escuela flamenca, quien retrata en 1425, a *Robert des Masmines* (Museo Thyssen-Bornemisza de Madrid), modelo de obesidad generalizada, con sotabarba importante y aumento de la bolsa adiposa de Bichat. Asimismo, Jan van Eyck (1390-1441), a quien se le atribuye la invención de la pintura al óleo, y cofundador de la Escuela Flamenca del prerenacimiento, pinta el cuadro religioso al óleo *La Virgen del Canónigo van der Paele* (1436, Gröningen Museum de Brujas). En esta pintura los santos son representados de una manera realista, como si estuvieran manteniendo una conversación el canónigo envejecido y obeso, probablemente présbita, con distensión de las arterias temporales en la región fronto-temporal, y evidente signos de vejez en la piel de las manos<sup>8</sup>. Pero en aquellos tiempos, la abundancia y la vida libidinosa fueron catalogadas como opuestas al control y la castidad. La glotonería, común entre la nobleza que la consideraba un signo de bienestar por representa poder y mayor disponibilidad material, era desaprobada por la iglesia, que calificaba a la gula como un pecado capital. Así la gordura fue estigmatizada por la cultura cristiana<sup>9</sup>, y pasó a ser asociada a una imagen de imperfección, de peligro, cuando no, de pecado.

De 1450 a 1516, a comienzos de la Edad Moderna (que abarca desde la caída del Imperio Bizantino -1453- hasta la Revolución Francesa -1789<sup>5</sup>); vivió Hieronymus Bosch, pintor flamenco, conocido como El Bosco. Quien si bien realizó obras con carácter religioso como las tablas con las vidas de santos dedicados a la meditación; también representó a la humanidad como protagonista de sus cuadros, que por incurrir en el pecado es condenada al infierno. En la *Mesa de los pecados capitales* (1485, Museo del Prado, Madrid), se representan con un realismo impecable los siete pecados capitales en forma circular alrededor de la imagen central de Cristo, *El ojo de Dios*. El significado de la pintura es que fácilmente una transgresión podría conducir a otra. "La Gula", que estigmatiza a la obesidad por considerarse pecado, está representada por un hombre muy obeso, rodeado de manjares, a los que devora sin saciarse; entretanto una mujer le sirve una nueva vianda, otro hombre bebe ansiosamente de una jarra mientras el líquido cae de sus comisuras labiales y un niño obeso, simbolizando el mal ejemplo que se da a la infancia, reclama la atención de su padre obeso. Las obras del Bosco, no solo reflejan la tendencia religiosa de la última parte de la edad media con respecto a la obesidad, sino que en ellas también abunda el sarcasmo y la imaginería de tipo onírico y grotesco, posiblemente debido a la influencia de la cosmovisión medieval, repleta de creencias mágicas y sobrenaturales. Esto se ve representado, en la *Extracción de la piedra de la locura* (1475, Museo del Prado, Madrid), que fundamentado en la antigua creencia de que la perturbación mental o la locura, guardaba relación con la formación de concreciones craneales por debajo del hueso frontal, se puede apreciar a un paciente obeso mórbido, al que un mago, con un embudo en la cabeza (símbolo de estupidez), le intenta extirpar "la piedra".

Quintín Metsys (1466-1530) es el autor del *Retrato de Paracelso* (Museo del Louvre, París), prestigioso médico de nombre Theophrastus Bombast von Hohenheim, que vivió desde 1490 a 1541. Paracelso poseía especiales dotes para la observación clínica y fue un gran descriptor de importantes síntomas y síndromes y co-fundador, de la medicina moderna y medicina laboral. En el retrato, Paracelso presenta una gran papada con aspecto de dama gorda y rosada con mirada inteligente. En una exhumación relativamente reciente (1993), estudios forenses sugieren que Paracelso podría haber sido genéticamente una mujer que padecía hiperplasia suprarrenal congénita con pseudo hermafroditismo, ya que su estatura era pequeña (1.60 m) y la pelvis femenina<sup>10,11</sup>. En este caso el pintor no trata dar una connotación negativa o positiva de la obesidad, sino sirve más de testimonio de la probable enfermedad.



A partir del Renacimiento (Siglo XV-XVI), el pensamiento moderno se abre paso, produciendo un cambio en la cosmovisión del mundo, triunfando los valores de la modernidad: progreso, comunicación y razón; frente al periodo anterior. El hombre se convierte en el centro y medida

de todas las cosas. Con el redescubrimiento de las proporciones matemáticas del cuerpo humano, Leonardo Da Vinci (1452-1519), con un enfoque globalizador y antropocentrista, crea al Hombre de Vitruvio a partir de los estudios del Tratado Arquitectónico del romano Marco Vitruvio (Siglo I a.C.), que representa a una figura masculina desnuda en dos posiciones superpuestas, dentro de un círculo y un cuadrado, que representa las proporciones del cuerpo humano como símbolo de simetría y posición central dentro del universo.

Con el renacer de la admiración hacia la antigüedad clásica, también vuelven los desnudos motivados por las diosas, o mujeres que se les cae la toga con descuido. Las formas redondeadas servirán de modelo para muchos retratos y representación de la belleza femenina, cuyo ideal pasa nuevamente a ser el de una mujer más gruesa, de caderas anchas, pechos llenos, que despierta el deseo, la frivolidad y los placeres paganos. Son excelentes ejemplos de este período, los cuadros del italiano Vecellio Tiziano (1490-1576), quien reflejó el clasicismo renacentista, anticipando cualidades del barroco, con una temática que abarcó escenas mitológicas, la pintura religiosa y los retratos; donde las curvas ginoideas y desnudos tomaron "forma" como se ve en el retrato *Flora* (1515, Galería Uffizi), ideal de belleza femenina renacentista, sensual y voluptuosa; o en los planos iluminados por luz dorada en la *Venus de Urbino*, diosa desnuda a la que no se le escatima carne en caderas, brazos ni vientre, fusionando gordura y deseo. En *El bacanal* (1519, Museo del Prado), óleo que representa un tema mitológico, la fiesta del dios del vino, Baco, se pinta el cuerpo humano como algo maravilloso, con curvas grandes, sensuales y alegres. Otras de las obras de Tiziano en las que abundan las redondeces son *La Venus con Organista* (Museo del Prado, Madrid), *La Venus del Pardo*, *La Venus Anadiomea*, (National Gallery of Scotland, Edimburgo) y *Amor sacro y amor profano*. De esta manera, a partir de esta época, y como en otras anteriores, los kilos de más, tornan a ser símbolos de fecundidad y atractivo sexual, salud y bienestar. La obesidad nuevamente cambia de moda; gordura para procrear, para adorar, para pecar y ahora también, para disfrutar.

En los siglos XVI-XVII, el paradigma de la obesidad ginoide genuina, es entre otros, Peter Paúl Rubens (1577-1640), uno de los pintores líderes de la Escuela Flamenca del s. XVII, y considerado el representante más genuino del estilo barroco. Rubens representó la vida a través del tejido adiposo en diferentes dimensiones, dándole a la obesidad una connotación positiva en tiempos en que las mujeres luchaban por mantener "la gordura saludable" comiendo platos hipercalóricos para conservar sus atributos femeninos.

En *La Toilette de Venus* (1612, Museo Liechtenstein de Viena) la diosa se observa a sí misma ante un espejo, y en ella se aprecia una obesidad troncular y glútea. *El desembarco de María de Médicis en el puerto de Marsella* (1621-25. Museo del Louvre, París), es una pintura al óleo que representa un hecho histórico, en el cual María de Médicis, Reina de Francia y regente, llega a Marsella. Junto a los personajes reales, coexisten personajes mitológicos: Neptuno y las Nereidas, dos bellas mujeres obesas con abundantes pliegues adiposos abdominales, que han acompañado al barco para asegurar una travesía sin incidentes. María de Médicis, según la



describe un contemporáneo suyo, estaba “gorda y rolliza” como bien se observa en retratos de Rubens (1622, Museo del Prado, Madrid), pero su esposo, el Rey Enrique IV confesaba que la reina era “de naturaleza robusta y fuerte”. He aquí, el eterno desatino, que según donde, hasta hoy persiste: confundir la obesidad con la robustez; la salud con la enfermedad. *Las tres gracias* (1625-30, Museo del Prado, Madrid), es un cuadro mitológico, de gran belleza sensual, en el que tres mujeres robustas, con ampulosidad de sus contornos y con piernas fuertes, se abrazan. Las Gracias representan a las tres hijas secretas de Zeus y diosas del encanto, la belleza, la naturaleza, la creatividad humana y la fertilidad, que formaban parte del séquito de

Afrodita, haciéndonos nuevamente recordar aquella gran diosa del paleolítico. Se cree que al menos una de las Gracias es *Helena Fourment* (1630-32, Alte Pinakoteke de Munich), segunda mujer de Rubens, de tan sólo 16 años, que se convirtió en su fuente de inspiración, y cuyos rasgos, con obesidad moderada, definieron la figura femenina que puebla la mayor parte de los cuadros del artista en la última década de su vida, tanto religiosos como mitológicos. *Diana y Calisto* (1636-38, Museo del Prado, Madrid), cuadro mitológico de Rubens, con diosas redondeadas y sensuales, describe cómo Calisto, ninfa que queda embarazada por Júpiter, es descubierta por Diana, diosa de los bosques. Cuando Calisto es expulsada de la corte, es convertida junto con su hija en las Osa Mayor y Osa Menor. El varón obeso tampoco quedó fuera de la obra de Rubens, y en *Sileno ebrio*, (Alte Pinakoteke de Munich), se exhibe a un hombre obeso y fornido, de unos 60 años, camina tambaleándose como consecuencia del alcohol.

Rembrandt (1606-1669) otro de los maestros del estilo barroco, autor de autorretratos por excelencia y considerado uno de los artistas más importantes de la historia de Holanda, representó a su propia obesidad en su *Autorretrato* (Museo Mauritshuis, La Haya), en el que presenta una gordura moderada, sotabarba, aspecto tranquilo y mirada inteligente. Una obesidad idealizada, intensa y femenina se observa en su cuadro *Artemisa*, (1635, Museo del Prado, Madrid), cuya modelo fue su propia esposa Saskia van Uylenburg. Tanto los retratos de Rembrandt, como los de Rubens y los de otros pintores contemporáneos a los nombrados, reflejan la belleza femenina con carnes sonrosadas, exuberantes y formas redondeadas, lo que demuestra la valoración positiva, cultural y social de la gordura en este período.

En el siglo de Oro Español, el pintor Juan Carreño de Miranda (1614-1685), uno de los más genuinos representantes de la Escuela Madrileña de Pintura y pintor de Cámara del Rey Felipe IV y Carlos II, pintó un retrato de una niña con obesidad mórbida que formaba parte del cortejo que rodeaba a los infantes de España y que Velázquez había perennizado en sus cuadros de las



Menina. Esta niña es retratada en edad puberal vestida y desnuda y, debido a su deformidad, la describe como *La monstrua vestida* y *La monstrua desnuda* (1617, Museo del Prado). Se trata de un posible caso de obesidad infantil severa<sup>12</sup>; pues no parece presentar las características típicas del Síndrome de Prader Willy, sus rasgos faciales no son

ovalados, su boca es normal, su rostro no refleja signos de retardo mental ni estrabismo, no se observa hipotonía, y sus manos parecen ser de tamaño normal. Y aunque evidencia signos de síndrome de Cushing, como baja estatura y gran obesidad generalizada, le faltan ciertas características típicas, como la cara de luna llena, plétora facial y acné, estrías en abdomen, pilosidad corpórea e hiperpigmentación. En este caso el pintor le da una connotación claramente peyorativa a la obesidad mórbida, tal como sucedía con otras anomalías y deformidades que servían de burla a las clases nobles en aquellos tiempos.

Dentro de los modelos de obesidad masculina se encuentra *El retrato de Enrique VIII* (1537, Museo Thyssen, Madrid) de Hans Holbein El joven, esta obra capta al Rey de Inglaterra, obeso intenso, pelirrojo y con rasgos autoritarios y dictatoriales, ataviado como acostumbraba con sus mejores galas; se presume que la gota acabaría con él, porque con ese tormento solían caminar hacia el sepulcro muchos de estos grandes obesos de la historia. En *los retratos de Luis XVI* por Ducreux (Museo de Carnavalet) y por A. F. Callet (1788, Musée National du Chateau), se observa al Rey de Francia y de Navarra, probable ejemplo de obesidad exógena pues fue un gran e insaciable comedor, disfrutando de opulentos banquetes en una Francia agitada que se los suspendería drásticamente en 1793. Los abundantes y exagerados perímetros corporales hicieron referencia principalmente en el sexo masculino, a la opulencia, a la fama y al poder, mediante la anatomía de lo ostentoso. Estas abundantes dimensiones representaban signos externos de riqueza, que serían consustanciales con la vida regalada de unos pocos. Pero, aunque la obesidad severa haya sido catalogada en determinadas épocas como signo externo de riqueza y poder, no podemos olvidar, como ya nos advirtió Marañón, que parte de estas obesidades

pletóricas y congestivas, lo eran porque jugaba en ellas un desencadenante patológico, como puede ser un factor hipercorticosuprarrenal, siendo estos grandes comedores dominados por la hormona cortical<sup>13</sup>.

Goya presenta un planteamiento dispar con respecto a la gordura. En su primer autorretrato en 1773, se pintó a sí mismo con unos rasgos de obesidad moderada, y unos 10 años después nos sorprende al autorretratarse con un biotipo muy diferente, longilíneo y delgado, acompañando al Conde de Floridablanca. La *Maja desnuda* (1746-1828, Museo del Prado), es una de sus principales obras. Este óleo representa a una mujer real y sensual, en actitud provocadora que parece sonreír satisfecha y contenta de sus gracias, y en quien las curvas y el vello púbico acentúan aun más su erotismo.

En el siglo XIX la Escuela Impresionista, en medio del color, la técnica y los paisajes, también aportó pomposos ejemplos de obesidad. Edouard Manet (1832-1883) fue uno de los artistas más contradictorios de su época. Una de sus obras es *La ninfa sorprendida* (1859, Museo de Bellas Artes, Buenos Aires), que hace alusión a un tema mitológico, por lo que fue bien aceptada en su época. En este óleo la ninfa opulenta y hermosa se cubre los pechos con una tela y el pubis desaparece detrás de un sutil cruce de piernas. Como sucede con otros pintores, la musa inspiradora de esta obra sería la mujer de la cual el artista estaba enamorado, revelando el modelo femenino de la época.

Renoir (1841-1919), al pintar lo que veía y lo que estaba de moda, e inspirándose en su propia esposa, Aline Charigot, ofrece una interpretación más sensual del impresionismo; dejándolo plasmado en sus pinturas a través de cuerpos femeninos sensuales y gruesos sobre bellos paisajes. *El Baile en el campo* (1882, Musee d'Orsay) y *Las bañistas* (Musee d'Orsay), son escenas idílicas marcadas por la sensualidad de las modelos, la riqueza de los colores y la plenitud de las formas, como también se

observa en *Mujer con guitarra* (1897), *Bailarina con castañuelas* (1909) y *Bailarina con pandereta* (1909). La sensualidad de estas mujeres estaba enfocada en la redondez de sus formas, aquello que dejaban ver, insinuaban u ocultaban. Existía un modelo relativamente estándar, de formas protuberantes y voluptuosas que se respetó hasta la ruptura que generaron



las vanguardias de comienzos del siglo XX. Hasta entonces, el erotismo estaba reservado a imágenes de damas elegantes, sensuales y etéreas, que por sus ropas y rasgos podía deducirse que pertenecían a clases altas de la sociedad.

Lo que no se veía con frecuencia, porque era raro y estaba mal visto, eran retratos de mujeres sensuales y voluminosas inmersas en la pobreza. En 1887, desafiando al ideal de la época, el pintor argentino Eduardo Sívori (1847-1918) en su cuadro del *El despertar de la criada* retrata a una criada desnuda, mostrando sus pechos y su cuerpo sin pudor, mientras cumplía la simple rutina de ponerse una media.

Henri de Toulouse Lautrec (1864-1901), post-impresionista y pre-vanguardista; famoso pintor del Moulin Rouge, fue posiblemente el primer caso descrito de picnodisostosis. Montmartre sirvió de refugio a su minusvalía, la que pudo pasar desapercibida, permitiendo que Lautrec diese rienda suelta a su bohemia. Él, estaba fascinado por la vida nocturna parisiense de finales del siglo XIX, lo que constituyó el tema principal de sus representaciones. Toulouse Lautrec se consideraba un cronista social, por lo que se mezcló, pintó y fue como el pueblo. Sus obras representan el ambiente en el que él vivía... cantantes, bailarinas y prostitutas, incluida la gordura; que se ilustra en varios de sus cuadros, como *Mademoiselle Cocyte*, en *la Bella Helene* (Museo Albi), una mujer segura de si misma con pecho imponente y obesidad femenina. En *El Salón de la Rue des Molins* (Museo de Arte de Sao Pablo), se observan jóvenes mujeres obesas en un café concert, y en *Reine de Joie*, (Museo de Toulouse Lautrec) se hacer alarde a un hombre anciano y obeso, que besa a una señorita de vida alegre. Pero si bien, en el siglo XIX, las curvas sensuales femeninas eran aceptadas y buscadas, la ganancia exagerada de peso no lo era tanto y con una finalidad estética, que buscaba afinar la cintura y resaltar el busto y la región glútea, se utilizaba el corsé, como se aprecia en el cuadro *Mujer con corsé* de Lauterc.

Entre fines del siglo XIX y comienzos del siglo XX surgen los primeros grupos de vanguardia, cuyos pilares fundamentales fueron la irreverencia y la confrontación con las formas artísticas tradicionales. Nacieron nuevas formas de mirar y construir el mundo; fue la liberación de las formas y los contenidos, de los colores y de las texturas, y el erotismo fue replanteado, pasando a ser la máxima expresión de la sensibilidad del artista. Cada autor creó su propio movimiento, que podía interpretarse de diversas formas y verse desde distintos puntos de vista. Todo era válido, desde los estilizados hombres y mujeres de Amedeo Modigliani (1884-1920), hasta los "deformes" personajes del inglés Francis Bacon (1909-1992). Y claro está, la gordura no podía quedar fuera, por lo que también tuvo su espacio en los tiempos del arte contemporáneo, siendo representada por diferentes artistas y de diversa manera.

Gustav Klimt (1862-1918) representó la obesidad con diferente simbolismo a lo largo de su vida. Su primordial obra, *El Friso de Beethoven*, es una gran composición de episodios simbólicos articulados que trata sobre la salvación de la humanidad. En una de las escena, *Las fuerzas enemigas*, la gordura se tiñe bajo un concepto despectivo, en una mujer obesa que representa a la impudicia y a la imprudencia. Contrariamente, la gordura



adopta otra significación en *Danae*, observándose una bella mujer con obesidad ginoide y piel luminosa no desposeída de cualidades sensuales, proporcionando de esta forma, una connotación positiva a los kilos de más.

La obra de Picasso (1881-1973) presenta múltiples modelos de la obesidad, una vez más con diferente simbolismo según el período. *El bufón y el joven acróbata* (1905, Museo de Arte de Baltimore), permite percibir el contraste entre la gran obesidad y la delgadez: el bufón está representado por un gran obeso tranquilo y socarrón que mantiene entre sus piernas a un acróbata delegado y bien constituido. Si bien *Los saltimbanquis* (1905, National Gallery de Washington), forma parte de la periodo de transición hacia la época rosa de Picasso con temas y expresiones más alegres, aún existe la melancolía en la cara de los personajes, además de continuar la oposición entre el obeso abdominal y el resto de los estilizados acróbatas. Tras un cambio de estilo, en su nuevo período clásico, Picasso comienza a pintar de un modo más tradicional, como se observa en *La siesta* (1919), donde se aprecia un cuerpo femenino con formas eróticas redondeadas y desproporcionadas.

Desde finales del siglo XIX, "La forma de mirar" la corpulencia exagerada continuó cambiando en diferentes terrenos. Dentro del ámbito de la medicina se comienza a catalogar a la obesidad mórbida como una enfermedad en si misma, y no sólo como tal a sus consecuencias. Así, a medida que fueron transcurriendo los siglos, la gordura fue dejando de ser asociada a la fecundidad y a la belleza, al poder y la opulencia; alejándose de la fisiología y convirtiéndose en patología, siendo nuevamente estigmatizada, esta vez no por la iglesia, sino la ciencia.

Finalizada la primera guerra mundial, se produce un súbito cambio del ideal de belleza femenina, el cual se liga a la "moda de la delgadez", que se extenderá y afianzará hasta nuestros días, llegando hasta el extremo patológico de la anorexia. Esta incipiente preocupación por el cuerpo femenino probablemente responda a una mayor presión cultural existente sobre la mujer, donde el aspecto físico ha ido emergiendo como un signo de trascendente importancia para la autovaloración, siendo la sociedad quien le da una connotación negativa a la obesidad.

En la actualidad, y bajo el contexto de las redefiniciones, el colombiano Fernando Botero (1932), maestro del Arte contemporáneo y representante de la cultura mestiza del siglo XX, se destacó por desarrollar lo que algunos llaman "Estética de la Opulencia". El artista logró imágenes de un cuerpo que no responde a los mandatos sociales de la época y rompe con la estigmatización actual de la obesidad. Pero sus gordos no simbolizan la realidad que la gordura adquirió en este siglo. El peso es proporcional a la placidez y gozo de cargar esos kilos, hay más bien una glorificación de las redondeces. No hay sufrimiento, ni discriminación, sus personajes parecen felices. Los traseros y los senos son prominentes, las piernas deliciosas y las extremidades se articulan eróticamente.

El ideal de belleza cambia con el tiempo y también los modelos y los gestos; la gordura ha sido un signo de salud y de belleza, pero los tradicionales conceptos sobre sus pretendidas bondades



comienzan a ser cuestionados. ¿Que situación ha llevado a cambiar un ideal de belleza hasta casi su opuesto? ¿Se debe a un fondo cultural con la idealización actual de la delgadez, en donde la presión cultural y el rol que cumplen la publicidad, la moda y el mercado, son capaces de cambiar 25.000 años de evolución de exuberantes curvas? ¿O se basa en la actual pandemia de obesidad con sus graves repercusiones en la salud y alto coste para la sociedad y sanidad, que conlleva a una reflexión personal, social y política?

Si bien en sus comienzos y en diferentes momentos de la historia, los kilos de más fueron considerados como un factor de salud y bienestar, hoy en día a la obesidad se la reconoce como una enfermedad en sí misma que conlleva graves consecuencias. Pero, a pesar de esto, un mito sigue perdurando incluso entre algunos padres de hoy en día, confundiendo al niño obeso con una persona fuerte y sana y, en muchas ocasiones, hasta bella. Cuantas veces hemos escuchado "¡qué bello está ese niño!" y vemos un niño que se encuentra más allá del percentil 97 de peso y en el percentil 25 de talla; o en cuantas oportunidades dentro de la consulta de pediatría nos han preguntado (o indirectamente afirmado) la clásica frase "¿el niño no me sube de peso?!", y el niño se encuentra en un armónico percentil 50 de talla y peso. Y como si fuera poco, probablemente aquellos que formulan estas afirmaciones ya hayan escuchado por diferentes medios, que la obesidad es dañina, que trae complicaciones, que se perpetúa en la vida adulta y que ya no es tan elogiada y mucho menos admirada... será éste el legado de la Gran Diosa del Paleolítico...

En los siguientes capítulos de esta tesis se irán exponiendo algunos de los problemas que acarrea la obesidad cuando se presenta en los primeros años de nuestras vidas, donde, si bien somos más vulnerables, también somos más plásticos y tenemos más oportunidades de reparación.

*"Cierto que, mientras la especie humana perdure, habrá gordos y flacos. Lo deseable es que cada vez sea mayor el número de los que no lo sean del todo, para su propio bien y el de los demás." Z reew14321°46uiop´+*

*"Gordos y Flacos"<sup>13</sup>*  
**Gregorio Marañón**

## **Bibliografía**

1. Bundred P, Kitchiner D, Buchan I. Prevalence of overweight and obese children between 1989 and 1998: population based series of cross sectional studies. *BMJ* 2001;322:326-8.
2. <http://www.ietf.org/database/Childhoodandadolescentoverweightineurope.htm>.
3. Serra Majem M, Ribes A, Aranceta Bartina J, Pérez Rodrigo C, Saavedra Santana P, Peña Quintana I. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del estudio Enkid (1998-2000). *Med Clin (Barc)* 2003;121(19):725-32.
4. Bray G. Obesity: Historical development of scientific and cultural ideas. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1990;14:909-926.
5. Gloria M Delgado de Cantú GMDdCJdJ, Cantú Delgado Yolanda Martínez Magallanes, Julieta de Jesús Cantú, Delgado, Yolanda Martínez Magallanes. *Historia Universal: De la era de las revoluciones al mundo globalizado*. Publicado por Pearson Educación, 2006.
6. Amigos de la egiptología Lnyh, su relación con la enfermedad y muerte del hombre egipcio. (2ª parte). Artículo del mes en el Boletín Informativo de AE (BIAE) Año III-número XXV - julio 2005.
7. Gerardo Vidal Guzmán. Retratos de la antigüedad griega. Publicado por Ediciones Rialp p.
8. Schuller Perez D. Gordos y flacos en la pintura. *A Anales de la Real Academia Nacional de medicina* 2004;Tomo CXXI. Cuaderno Cuarto. Sesiones Científicas. Solemne Sesión.
9. Stunkard AJ LW, Wadden TA. Stigmatization of obesity in medieval times: Asia and Europe. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22: 1141-1144.
10. Moran BT. Commentary on "Paracelsus: the man who defied medicine" by H.Crone J.
11. Finkielman SP, quijotesco sanador andante. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2008; 68: 470-474.
12. Falen J UVA. propósito de la "Monstruo vestida" y la "Monstruodesvestida" del pintor Juan Carreño de Miranda. *Paediatrica* 6(1) . 2004.
13. Marañón G. Gordos y flacos. 3ª ed. Madrid: Espasa. Calpe A, 1936.

Capítulo

1

**Introducción:**

Obesidad y comorbilidad infanto-juvenil



El rápido incremento en la prevalencia de la obesidad en niños y adultos<sup>1,2</sup> producido en los últimos 30 años a nivel mundial<sup>3-5</sup>, ha convertido a esta enfermedad en el problema metabólico-nutricional más frecuentemente observado en la actualidad tanto en niños como en adultos, provocando que la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el grupo internacional de trabajo en obesidad (IOTF) la definan como la “Epidemia Mundial del Siglo XXI”<sup>6,7</sup> por su alto impacto en la morbi-mortalidad y gasto sanitario. Si bien la prevalencia de obesidad en España no puede precisarse con exactitud, es considerada el cuarto país de la Unión Europea con mayor número de niños obesos. En el estudio EnKid<sup>8</sup> realizado entre 1998 y 2000 se detectó una prevalencia de obesidad aproximada del 14% en los niños entre 2 y 9 años. Datos obtenidos en la Encuesta Nacional de Salud de España del 2006 comunican una prevalencia de sobrepeso y obesidad del 27,6%<sup>9</sup>. En la tabla 1 se expone la prevalencia de la obesidad en diferentes poblaciones según distintos trabajos publicados en las últimas décadas. Si bien, en estos estudios la metodología de valoración y los standards para discernir entre peso normal y patológico de la población han sido diferentes, ocasionando un porcentaje de prevalencia variable, la tendencia en todos los casos ha sido claramente ascendente. Estas cifras indican que si bien este problema ha sido detectado hace muchos años, aún no ha sido posible estabilizarlo.

**Tabla 1: Prevalencia de obesidad en niños y adolescentes en distintas poblaciones.**

Estudio o referencia	Edad (años)	Prevalencia de obesidad (%)	Tabla de crecimiento	Criterio utilizado	País
PAIDOS '84 <sup>10</sup>	6-15	4,9% (1984) <sup>10</sup>		Pliegue tricipital > 2DE para edad y sexo	España Nacional
PECNA <sup>11,12</sup>	4-10-17	9,7% (1987) 14,7% (1993) <sup>11</sup>	PECNA	IMC > Pc90 para sexo y edad	España Regional
EnKid <sup>8</sup>	2-24	13,9% (1998-2000) <sup>8</sup>	Fundación Orbegozo <sup>13</sup>	IMC >Pc97 para sexo y edad	España Nacional
Encuesta Nacional de Salud, España <sup>9</sup>	2-17	27,6% (2006)		Sobrepeso + Obesidad	España Nacional
NHES II	6-11	4,2 % (1963-65) 4,5 % (1963-70) <sup>14</sup>			
NHES III	12-17	5% (1971-74) <sup>14</sup>			
NHANES I	2-19	6% (1976-80) <sup>15</sup>			
NHANES II	2-19	13% (1988-94) <sup>15</sup>	CDC-US <sup>22</sup>	IMC > Pc95 para edad y sexo	U.S. Nacional
NHANES III	2-19	13,8% (1999) <sup>16</sup>			
NHANES IV	2-19	16% (2001-02) <sup>17</sup>			
NHANES	2-19	16,3% (2003-06) <sup>18-20</sup>			
	9-17	17% (2010) <sup>21</sup>			
London Metropolitan University	11-16 4-18	9% (1977-87) 19% (1997) <sup>23</sup>	Cole TJ <sup>24</sup>	IMC > Pc98 para edad y sexo	U.K Nacional
British Heart Foundation <sup>25</sup>	5-17	29% (2004)			U.K Nacional
Maffei et al.	4-8-10-12	13% (1980) <sup>26</sup>	Tablas de Tanner	PCR>120%	Italia Regional
Maffei et al.	2-6	8% (2002) <sup>27</sup>	IOTF	IOTF <sup>28</sup>	Italia Regional

PCR: peso corporal relativo. IMC: índice de masa corporal. Pc: percentil. DE: desviación estándar.

La definición de obesidad en la población infanto-juvenil no es sencilla ni precisa. El criterio más exacto para el diagnóstico de obesidad es la determinación del porcentaje de masa grasa en relación a la masa corporal<sup>29,30</sup> y su distribución en el organismo (visceral, periférica y generalizada). La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la obesidad y al sobrepeso como una acumulación anormal y excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud y que se manifiesta por un exceso de peso y de volumen corporal<sup>7</sup>. La grasa de tipo visceral, metabólicamente más activa que la grasa periférica, es la que ha sido relacionada con las anomalías metabólicas y gran parte de patologías asociadas a la obesidad<sup>30,31</sup>. Este concepto es complejo en el periodo infanto-juvenil debido a que las comorbilidades pueden aparecer clínicamente en la vida adulta, dificultando su definición en función de riesgos futuros. Es indudable que debido a la alta incidencia de obesidad en esta población, es necesario poder cuantificar el contenido de tejido graso corporal y en lo posible su distribución de la forma más práctica, sencilla y objetiva, tanto a nivel individual como poblacional.

Para la correcta cuantificación e identificación de la distribución del exceso de tejido adiposo, se pueden utilizar diversas mediciones antropométricas y técnicas específicas, tales como la bioimpedanciometría, densitometría de absorción dual de rayos X y/o la hidrodensitometría<sup>32-34</sup>. Sin embargo en la práctica clínica el método más utilizado y recomendado<sup>35,36</sup> es el Índice de Masa Corporal (IMC), ya que permite definir de una manera sencilla y precisa, aunque indirecta, el sobrepeso y obesidad en el niño y adolescente<sup>37</sup>. El IMC ( $\text{peso}/\text{talla}^2$ ) se correlaciona bien con el grado de grasa corporal en niños y adultos<sup>38-41</sup> y con los riesgos metabólico y cardiovascular<sup>42</sup>; a pesar de sus limitaciones al no poder discriminar el tipo de distribución de adiposidad<sup>5,43</sup>, a la dificultad para encontrar poblaciones de referencia ideales y criterios para categorizar el sobrepeso y la obesidad sujetos a discusión.

Debido al gran impacto que tiene la obesidad en la sociedad, actualmente hay múltiples líneas de investigación que se están llevando a cabo a diferentes niveles para profundizar en el conocimiento y comprensión de esta enfermedad, con el objetivo de idear estrategias para su tratamiento. La etiopatogenia de la obesidad en la mayoría de los casos es compleja, interviniendo factores genéticos<sup>44</sup>, conductuales y medio-ambientales<sup>45</sup>. La interacción entre estos factores es crítica en la regulación de la función del tejido adiposo, originando en determinados individuos un desequilibrio entre el consumo y el gasto energético, que conllevará a un incremento progresivo y excesivo de grasa corporal con la generación de diversos mecanismos que tenderán a perpetuarla. Actualmente a nivel poblacional este proceso se está manifestando en gran parte de las sociedades occidentales con el aumento progresivo de las tasas de obesidad<sup>46-48</sup>.

Desde tiempos remotos el ser humano se ha adaptado mejor a ganar peso que a perderlo. Existe la teoría de que la predisposición genética ha favorecido la expresión de genes ahorradores<sup>49</sup>. Estos genes que se habrían "acostumbrado" a sacar el máximo rendimiento a cualquier alimento en tiempos de hambruna para asegurar la supervivencia<sup>50</sup>, no habrían podido adaptarse a las modificaciones medioambientales, provocando que en un entorno con alimento abundante

determinados individuos engorden<sup>51-54</sup>. Como prueba a favor de esta idea, se han propuesto a los recién nacidos de bajo peso, quienes presentan un mayor riesgo de desarrollo de alteraciones metabólicas durante la vida adulta<sup>55</sup>. Esto también explicaría en cierta forma, porque en muchas culturas a lo largo del tiempo se ha aceptado a la obesidad como seguro de vida y supervivencia, y en las mujeres como una fuente de reproducción. Este antiguo ideal de salud no se adapta a los tiempos actuales de opulencia, abundancia alimentaría y pereza física en los que se desenvuelven las sociedades occidentales y en donde estos “genes ahorradores” ya no serían tan útiles, sino perjudiciales, transformando la ancestral ventaja en una actual desventaja.

La contribución y vulnerabilidad genética está insinuada por estudios que indican que la asociación del Índice de Masa Corporal (IMC) entre progenitores y el posterior desarrollo de obesidad en su descendencia podrían deberse a factores hereditarios<sup>44,56</sup>. Estudios clínicos indican que cuando uno o ambos padres biológicos son obesos, el riesgo de que un niño desarrolle obesidad a lo largo de su vida es mayor<sup>57-59</sup>, y que son especialmente las madres las tienen una influencia importante en la forma en la que los niños se comportarán frente a la comida<sup>60,61</sup>. La misma predisposición parental se observa en el patrón de distribución de la grasa corporal<sup>57</sup>. También estudios en hermanos gemelos univitelinos han demostrado una alta heredabilidad para el peso, talla e IMC<sup>62-65</sup>.

Se han descrito genes e identificado variantes genéticas relacionadas con la obesidad<sup>66</sup>, en los cuales mutaciones funcionales monogénicas pueden estar vinculadas con el desarrollo de obesidad, tales como el gen de la leptina<sup>67-69</sup> y su receptor<sup>70,71</sup>, la pro-opiomelanocortina (POMC)<sup>72-74</sup>, la prohormona convertasa 1 (PC1 o PCSK1)<sup>75,76</sup> y el receptor de la melanocortina (MC4R), siendo este último el más frecuente<sup>77-79</sup>. Estos defectos monogénicos son extremadamente infrecuentes y están asociados a obesidades mórbidas precoces. La herencia poligénica es la que estaría involucrada en la mayoría de los casos y cuya expresión se vería favorecida en individuos susceptibles por un medioambiente obesogénico. Los estudios de GWAS (genome Wide Association Studies)<sup>80</sup> aplicados a la obesidad han permitido la identificación de un gran número de genes y QTL (quantitative trait loci) asociados a fenotipos con afectación de obesidad en modelos murinos<sup>81</sup>. Hay más de 400 loci potenciales involucrados en la regulación del peso corporal en humanos<sup>81,82</sup>, encontrándose polimorfismos (SNPs) en varios genes y regiones cromosómicas, asociados al peso y a la composición corporal<sup>83,84</sup>, tales como en el FTO<sup>66,85,86,87</sup>, PPAR- $\gamma$ <sup>88,89</sup>, receptor beta adrenérgico<sup>90</sup> y perilipina<sup>91</sup>; pero los mecanismos que explicarían como influyen estos SNPs sobre el balance energético aun no están totalmente esclarecidos. Recientemente también se han descrito mutaciones genéticas conocidas como VNC (variación en el número de copias) que posiblemente contribuyan a la susceptibilidad genética de la obesidad infantil común<sup>92</sup>.

El problema radica en que los genes jugarían un papel limitado en la aparición de la obesidad, ya que la actual epidemia de obesidad es demasiado abrupta y global para ser explicada únicamente por modificaciones genéticas que requieren tiempo porque se producen muy lentamente. Por tal motivo, se cree que el dramático incremento del IMC en la población

mundial sería debido principalmente a cambios en factores medioambientales<sup>44,58,93-96</sup>, que afectaría al potencial genético, metabolismo y balance energético de los individuos.

Actualmente existe un reconocimiento creciente con respecto a qué cambios epigenéticos que ocurren durante el desarrollo pre y postnatal inmediato, influyen positivamente en el progreso de la obesidad<sup>97</sup>. Según la hipótesis de Barker del origen fetal de las enfermedades<sup>98</sup> y el concepto de programación de Lucas<sup>99,100</sup>, la agresión dentro del útero causaría una programación anormal en órganos y aparatos con cambios permanentes que se manifestarán a lo largo de la vida. Los factores de riesgo que participarían en estos procesos intrauterino podrían ser el tipo de nutrición y peso de la madre (ya sea obesidad<sup>101,102</sup> o desnutrición<sup>103</sup>), estados de hiperglucemia o diabetes<sup>104-106</sup> y exposición al tabaco<sup>107-111</sup>. Los factores de riesgo postnatales inmediatos y tardíos asociados al posterior desarrollo de obesidad serían el bajo o alto peso al nacer<sup>112</sup>, ausencia de lactancia materna, estructura familiar, nivel socioeconómico<sup>113-116</sup>, características laborales de la madre<sup>117,118</sup>, el clima, fácil accesibilidad a la comida rápida y de alto contenido calórico a la que está expuesta la sociedad moderna<sup>119,120</sup>, falta de ejercicio físico<sup>121</sup> y tiempo diario dedicado frente a la pantalla<sup>122-125</sup> (TV/videos/ordenadores). Siendo éste último, un factor predictivo importante e independiente para el desarrollo de la obesidad en niños y adolescentes<sup>126-130</sup>. Pero este ambiente nutricional obesogénico no producirá el mismo efecto en todos los individuos debido a que actuaría sobre una predisposición genética individual, explicando al menos parcialmente, la heredabilidad familiar de la obesidad<sup>131</sup>.

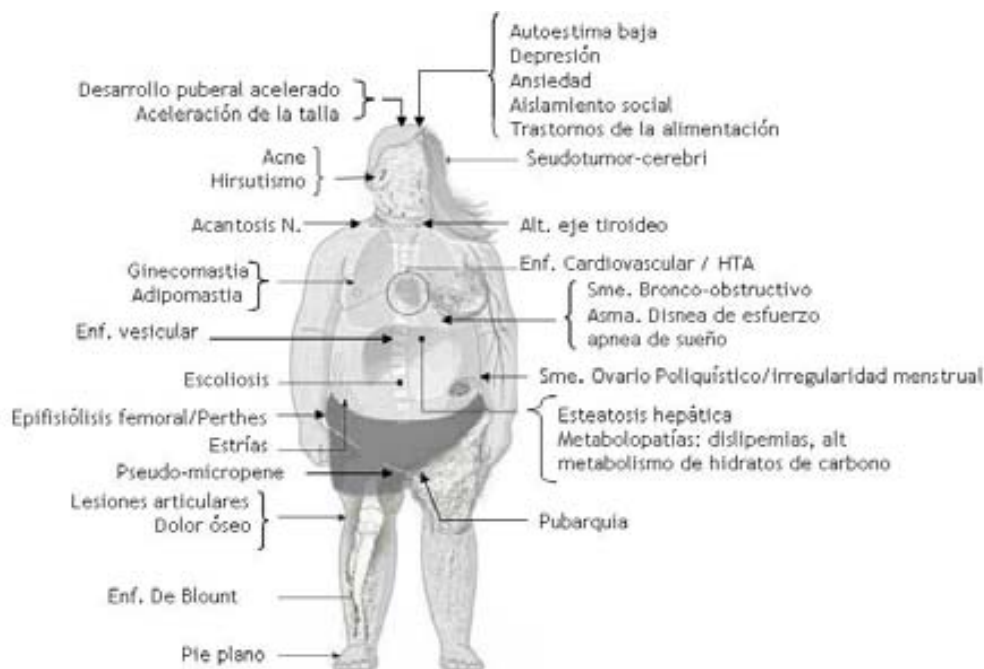
Por otro lado, hay que tener en cuenta que normalmente existen periodos de cambios a lo largo del crecimiento de un individuo que ocurren en la expresión génica, composición corporal y regulación metabólica y hormonal. Estas transformaciones críticas para el desarrollo de la obesidad ocurren en momentos claves del crecimiento que son el primer año de vida, la edad en la que se produce el rebote adiposo, la adolescencia y el embarazo, ya que los niños presentan un rápido incremento del IMC durante el primer año de vida, luego del año el IMC disminuye alcanzando un mínimo hacia los 5 o 6 años, a partir de este momento comienza nuevamente a aumentar de forma gradual hasta la adolescencia. El punto de cambio en la dirección del IMC es el llamado "rebote adiposo"<sup>132</sup>, coincide con el incremento del número de adipocitos en el organismo y puede tener consecuencias trascendentales sobre el organismo a corto y largo plazo<sup>58</sup> en el desarrollo de la obesidad<sup>133</sup>. Si bien el valor del IMC en el momento del rebote adiposo podría encontrarse dentro de la normalidad<sup>134,135</sup>, es la edad en el que éste se produce la que parece ser crítica para el aumento desproporcionado de peso que ocurrirá más tarde<sup>133</sup>. Ya que si el incremento del IMC comienza a una edad menor a los 5 años, podría predisponer a un mayor riesgo de desarrollo de sobrepeso u obesidad durante la etapa infanto-juvenil<sup>132-140</sup> y su futura permanencia en la edad adulta<sup>141-143</sup>, con los riesgos de co-morbilidad<sup>16,42,58,142,144-150</sup> y mortalidad<sup>147,151</sup> que supone.

Así, el problema que acarrea el incremento de la obesidad a nivel individual y poblacional es debido a que la excesiva acumulación de grasa corporal es un factor de riesgo común para el desarrollo de varias enfermedades<sup>30,152</sup> (imagen 1). Gran parte de las mismas se originarán en la



edad pediátrica a medida que se incrementa paulatinamente el tejido adiposo, repercutiendo en la salud a corto y largo plazo. Una detallada anamnesis, el examen físico completo, la valoración de medidas antropométricas y los análisis bioquímicos serán imprescindibles para detectar en los pacientes obesos estos procesos clínicos o subclínicos que afectarán órganos y sistemas<sup>153</sup>, así como la identificación de otros factores de riesgo relacionados, tales como antecedentes familiares de obesidad<sup>58</sup>, de enfermedad cardiovascular y de alteraciones metabólicas<sup>154,155</sup>, que alertará al profesional de la salud sobre una posible predisposición individual o diferenciar aquellos pacientes que presenten una obesidad secundaria a ciertas alteraciones genéticas, endocrinológicas, sindrómicas o tumorales subyacentes.

**Imagen 1: Co-morbilidad asociada a la obesidad.**



El grupo de comorbilidades asociadas a la obesidad es muy amplio, afectando los diferentes sistemas del organismo. Estas alteraciones comenzarán repercutiendo sobre el desarrollo físico y adaptación social del niño y el adolescente obeso, modificando posteriormente la calidad de vida de estos posibles futuros adultos obesos; ya que un alto porcentaje de estos pequeños con obesidad continuarán arrastrando el exceso de peso en su edad adulta<sup>58,144,145</sup>, incrementando posibilidad de que todas las alteraciones originadas en la infancia progresen hacia un síndrome metabólico-vascular más grave y con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular<sup>156,157</sup>.

Gran parte de estas alteraciones asociadas pueden detectarse a edades tempranas de la vida y en estadios subclínicos mediante indicadores predictores. Por tal motivo y debido a que el tratamiento de la obesidad es dificultoso y con alta probabilidad de recaída, toda la población infanto-juvenil debe tener fácil acceso a la atención primaria. El contacto frecuente con los profesionales de la salud ha demostrado ser una estrategia efectiva para identificar de forma temprana pacientes con factores de riesgo, tales como un incremento en el Índice de masa Corporal, antecedentes personales y familiares de riesgo, mala conducta alimentaria y

sedentarismo<sup>158</sup>. Una vez reconocidos los malos hábitos, se podrá actuar precozmente sobre el niño y su familia para intentar modificarlos<sup>159,35</sup>, mediante una re-educación alimentaria y promoviendo un estilo de vida saludable con la finalidad de conseguir una pérdida adecuada y sostenida de peso<sup>160,161, 162</sup>.

Para valorar la situación en la que se encuentra el paciente obeso, en los próximos capítulos se evaluará el estado de salud o enfermedad del niño y el adolescente obeso mediante el análisis de la patología subclínica y clínica asociadas.

## **Bibliografía:**

1. Troiano RP, Flegal KM, Kuczmarski RJ, Campbell SM, Johnson CL. Overweight prevalence and trends for children and adolescents. The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1963 to 1991. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:1085-91.
2. Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM, Johnson CL. Increasing prevalence of overweight among US adults. The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. *JAMA* 1994;272:205-11.
3. 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.
4. James PT, Leach R, Kalamara E, Shayeghi M. The worldwide obesity epidemic. *Obes Res* 2001;9 Suppl 4:228S-33S.
5. Speiser PW, Rudolf MC, Anhalt H, et al. Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1871-87.
6. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on Obesity. WHO: Geneva.
7. WHO. Overweight and obesity. [sitio web]. Geneva SWHO, 2006. [citado 13 ene 2008]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>.
8. Serra Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, Perez Rodrigo C, Saavedra Santana P, Pena Quintana L. [Childhood and adolescent obesity in Spain. Results of the enKid study (1998-2000)]. *Med Clin (Barc)* 2003;121:725-32.
9. España. ENdSdEMdSyCGd. Disponible en: <http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2006.htm>.
10. Paidós'84. Estudio epidemiológico sobre nutrición y obesidad infantil. Proyecto Universitario. Madrid. 1985.
11. F. Repáraz MC, R. Elcarte, J. Iñigo, M. Oyarzábal, Villa. Obesidad infantil en Navarra: evolución, tendencia y relación entre obesidad infantil y adulta. Estudio PECNA. *ANALES Sis San Navarra* 1998;21:331-40.
12. Elcarte R V-EI, Sada J, Gasco M, Oyarzábal M, Sola A, et al. Estudio de Navarra (PECNA). Prevalencia de hipertensión arterial, hiperlipidemia y obesidad en la población infanto-juvenil de Navarra. Asociación de estos factores de riesgo. *Acta Pediatr Esp* 1993;38:428-36.
13. M. Hernandez JC, J. L. Narvaiza, j. m. Rincon, I. Ruiz, E. Sanchez, b. Sobradillo y A. Zurimendi curvas y tablas de crecimiento. Instituto sobre crecimiento y desarrollo. Fundación F. Orbeagozo. Madrid: editorial Garsi 1988.
14. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5408a6.htm>.
15. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00046647.htm>.
16. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA* 2002;288:1728-32.
17. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA* 2004;291:2847-50.
18. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006;295:1549-55.
19. Ogden CL, Carroll MD, Flegal KM. High body mass index for age among US children and adolescents, 2003-2006. *JAMA* 2008;299:2401-5.
20. Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, Flegal KM. The epidemiology of obesity. *Gastroenterology* 2007;132:2087-102.
21. C. L. Ogden MDC, B. K. Kit, and K. M. Flegal, . "Prevalence of obesity and trends in body mass index among US children and adolescents, 1999-2010,". *The Journal of the American Medical Association*, 2012;307:483-90.
22. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, et al. CDC growth charts: United States. *Adv Data* 2000:1-27.
23. McCarthy HD, Ellis SM, Cole TJ. Central overweight and obesity in British youth aged 11-16 years: cross sectional surveys of waist circumference. *BMJ* 2003;326:624.
24. Cole TJ, Freeman JV, Preece MA. Body mass index reference curves for the UK, 1990. *Arch Dis Child* 1995;73:25-9.
25. British Heart Foundation. European Cardiovascular Disease Statistics. British Heart Foundation: UK.
26. Maffei C, Schutz Y, Piccoli R, Gonfiantini E, Pinelli L. Prevalence of obesity in children in north-east Italy. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993;17:287-94.
27. Maffei C, Consolaro A, Cavarzere P, et al. Prevalence of overweight and obesity in 2- to 6-year-old Italian children. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14:765-9.
28. 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.
29. Epstein LH, Wing RR, Valoski A. Childhood obesity. *Pediatr Clin North Am* 1985;32:363-79.
30. Prentice AM, Jebb SA. Beyond body mass index. *Obes Rev* 2001;2:141-7.
31. Lev-Ran A. Human obesity: an evolutionary approach to understanding our bulging waistline. *Diabetes Metab Res Rev* 2001;17:347-62.
32. Pi-Sunyer FX. Obesity: criteria and classification. *Proc Nutr Soc* 2000;59:505-9.

33. Sweeting HN. Measurement and definitions of obesity in childhood and adolescence: a field guide for the uninitiated. *Nutr J* 2007;6:32.
34. Wells JC, Fewtrell MS. Measuring body composition. *Arch Dis Child* 2006;91:612-7.
35. Barlow SE. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics* 2007;120 Suppl 4:S164-92.
36. Daniels SR. The use of BMI in the clinical setting. *Pediatrics* 2009;124 Suppl 1:S35-41.
37. Weigley ES. Adolphe Quetelet. *Am J Clin Nutr* 2000;71:853.
38. Pietrobelli A, Faith MS, Allison DB, Gallagher D, Chiumello G, Heymsfield SB. Body mass index as a measure of adiposity among children and adolescents: a validation study. *J Pediatr* 1998;132:204-10.
39. Mei Z, Grummer-Strawn LM, Pietrobelli A, Goulding A, Goran MI, Dietz WH. Validity of body mass index compared with other body-composition screening indexes for the assessment of body fatness in children and adolescents. *Am J Clin Nutr* 2002;75:978-85.
40. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Inter-relationships among childhood BMI, childhood height, and adult obesity: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:10-6.
41. Martos-Moreno GA, Barrios V, Martinez G, Hawkins F, Argente J. Effect of weight loss on high-molecular weight adiponectin in obese children. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18:2288-94.
42. Freedman DS, Khan LK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 2001;108:712-8.
43. Sarria A, Moreno LA, Garcia-Llola LA, Fleta J, Morellon MP, Bueno M. Body mass index, triceps skinfold and waist circumference in screening for adiposity in male children and adolescents. *Acta Paediatr* 2001;90:387-92.
44. Maes HH, Neale MC, Eaves LJ. Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. *Behav Genet* 1997;27:325-51.
45. Kemp MW, Kallapur SG, Jobe AH, Newnham JP. Obesity and the developmental origins of health and disease. *J Paediatr Child Health* 2012;48:86-90.
46. Mutch DM, Clement K. Unraveling the genetics of human obesity. *PLoS Genet* 2006;2:e188.
47. Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes* 2006;1:11-25.
48. Orsi CM, Hale DE, Lynch JL. Pediatric obesity epidemiology. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011;18:14-22.
49. Neel JV. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet* 1962;14:353-62.
50. Fruhbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:E827-47.
51. McCrory MA, Fuss PJ, Saltzman E, Roberts SB. Dietary determinants of energy intake and weight regulation in healthy adults. *J Nutr* 2000;130:276S-9S.
52. Barsh GS, Farooqi IS, O'Rahilly S. Genetics of body-weight regulation. *Nature* 2000;404:644-51.
53. Schwartz MW, Woods SC, Seeley RJ, Barsh GS, Baskin DG, Leibel RL. Is the energy homeostasis system inherently biased toward weight gain? *Diabetes* 2003;52:232-8.
54. Bjornorp P. Thrifty genes and human obesity. Are we chasing ghosts? *Lancet* 2001;358:1006-8.
55. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991;303:1019-22.
56. Wardle J, Carnell S, Haworth CM, Plomin R. Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment. *Am J Clin Nutr* 2008;87:398-404.
57. Stunkard AJ, Sorensen TI, Hanis C, et al. An adoption study of human obesity. *N Engl J Med* 1986;314:193-8.
58. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med* 1997;337:869-73.
59. Li L, Law C, Lo Conte R, Power C. Intergenerational influences on childhood body mass index: the effect of parental body mass index trajectories. *Am J Clin Nutr* 2009;89:551-7.
60. Patrick H, Nicklas TA. A review of family and social determinants of children's eating patterns and diet quality. *J Am Coll Nutr* 2005;24:83-92.
61. Clark HR, Goyder E, Bissell P, Blank L, Peters J. How do parents' child-feeding behaviours influence child weight? Implications for childhood obesity policy. *J Public Health (Oxf)* 2007;29:132-41.
62. Stunkard AJ, Foch TT, Hrubec Z. A twin study of human obesity. *JAMA* 1986;256:51-4.
63. Bodurtha JN, Mosteller M, Hewitt JK, et al. Genetic analysis of anthropometric measures in 11-year-old twins: the Medical College of Virginia Twin Study. *Pediatr Res* 1990;28:1-4.
64. Tholin S, Rasmussen F, Tynelius P, Karlsson J. Genetic and environmental influences on eating behavior: the Swedish Young Male Twins Study. *Am J Clin Nutr* 2005;81:564-9.
65. Wardle J. Eating behaviour and obesity. *Obes Rev* 2007;8 Suppl 1:73-5.
66. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 2007;316:889-94.
67. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997;387:903-8.

68. Strobel A, Issad T, Camoin L, Ozata M, Strosberg AD. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet* 1998;18:213-5.
69. Farooqi IS, Keogh JM, Kamath S, et al. Partial leptin deficiency and human adiposity. *Nature* 2001;414:34-5.
70. Tanofsky-Kraff M, Yanovski SZ, Wilfley DE, Marmarosh C, Morgan CM, Yanovski JA. Eating-disordered behaviors, body fat, and psychopathology in overweight and normal-weight children. *J Consult Clin Psychol* 2004;72:53-61.
71. Farooqi IS, Wangensteen T, Collins S, et al. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *N Engl J Med* 2007;356:237-47.
72. Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G, Gruters A. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet* 1998;19:155-7.
73. Creemers JW, Lee YS, Oliver RL, et al. Mutations in the amino-terminal region of proopiomelanocortin (POMC) in patients with early-onset obesity impair POMC sorting to the regulated secretory pathway. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4494-9.
74. Lee YS, Challis BG, Thompson DA, et al. A POMC variant implicates beta-melanocyte-stimulating hormone in the control of human energy balance. *Cell Metab* 2006;3:135-40.
75. Jackson RS, Creemers JW, Ohagi S, et al. Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene. *Nat Genet* 1997;16:303-6.
76. Farooqi IS, Volders K, Stanhope R, et al. Hyperphagia and early-onset obesity due to a novel homozygous missense mutation in prohormone convertase 1/3. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3369-73.
77. Farooqi IS, Yeo GS, Keogh JM, et al. Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency. *J Clin Invest* 2000;106:271-9.
78. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, Lank EJ, Cheetham T, O'Rahilly S. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med* 2003;348:1085-95.
79. Farooqi IS, O'Rahilly S. Mutations in ligands and receptors of the leptin-melanocortin pathway that lead to obesity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:569-77.
80. Pare G. Genome-wide association studies--data generation, storage, interpretation, and bioinformatics. *J Cardiovasc Transl Res* 2010;3:183-8.
81. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, et al. The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14:529-644.
82. Ashrafi K, Chang FY, Watts JL, et al. Genome-wide RNAi analysis of *Caenorhabditis elegans* fat regulatory genes. *Nature* 2003;421:268-72.
83. Meyre D, Delplanque J, Chevre JC, et al. Genome-wide association study for early-onset and morbid adult obesity identifies three new risk loci in European populations. *Nat Genet* 2009;41:157-9.
84. Thorleifsson G, Walters GB, Gudbjartsson DF, et al. Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nat Genet* 2009;41:18-24.
85. Scuteri A, Sanna S, Chen WM, et al. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. *PLoS Genet* 2007;3:e115.
86. Hunt SC, Stone S, Xin Y, et al. Association of the FTO gene with BMI. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:902-4.
87. Labayen I, Ruiz JR, Ortega FB, et al. Association between the FTO rs9939609 polymorphism and leptin in European adolescents: a possible link with energy balance control. The HELENA study. *Int J Obes (Lond)* 2011;35:66-71.
88. Ristow M, Muller-Wieland D, Pfeiffer A, Krone W, Kahn CR. Obesity associated with a mutation in a genetic regulator of adipocyte differentiation. *N Engl J Med* 1998;339:953-9.
89. Luan J, Browne PO, Harding AH, et al. Evidence for gene-nutrient interaction at the PPARgamma locus. *Diabetes* 2001;50:686-9.
90. Jalba MS, Rhoads GG, Demissie K. Association of codon 16 and codon 27 beta 2-adrenergic receptor gene polymorphisms with obesity: a meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:2096-106.
91. Corella D, Qi L, Sorli JV, et al. Obese subjects carrying the 11482G>A polymorphism at the perilipin locus are resistant to weight loss after dietary energy restriction. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5121-6.
92. Gomez-Ambrosi J, Rodriguez A, Catalan V, et al. Serum retinol-binding protein 4 is not increased in obesity or obesity-associated type 2 diabetes mellitus, but is reduced after relevant reductions in body fat following gastric bypass. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69:208-15.
93. Sorensen TI, Stunkard AJ. Does obesity run in families because of genes? An adoption study using silhouettes as a measure of obesity. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1993;370:67-72.
94. Lake JK, Power C, Cole TJ. Child to adult body mass index in the 1958 British birth cohort: associations with parental obesity. *Arch Dis Child* 1997;77:376-81.
95. Strauss RS, Knight J. Influence of the home environment on the development of obesity in children. *Pediatrics* 1999;103:e85.
96. Thompson AL. Developmental origins of obesity: early feeding environments, infant growth, and the intestinal microbiome. *Am J Hum Biol* 2012;24:350-60.
97. Lillycrop KA, Burdge GC. Epigenetic changes in early life and future risk of obesity. *Int J Obes (Lond)* 2011;35:72-83.
98. Barker DJ. The fetal and infant origins of disease. *Eur J Clin Invest* 1995;25:457-63.

99. Lucas A. Programming by early nutrition in man. *Ciba Found Symp* 1991;156:38-50; discussion -5.
100. Lucas A. Long-term programming effects of early nutrition -- implications for the preterm infant. *J Perinatol* 2005;25 Suppl 2:S2-6.
101. Whitaker RC. Predicting preschooler obesity at birth: the role of maternal obesity in early pregnancy. *Pediatrics* 2004;114:e29-36.
102. Armitage JA, Poston L, Taylor PD. Developmental origins of obesity and the metabolic syndrome: the role of maternal obesity. *Front Horm Res* 2008;36:73-84.
103. Wu Q, Suzuki M. Parental obesity and overweight affect the body-fat accumulation in the offspring: the possible effect of a high-fat diet through epigenetic inheritance. *Obes Rev* 2006;7:201-8.
104. Waterland RA. Does nutrition during infancy and early childhood contribute to later obesity via metabolic imprinting of epigenetic gene regulatory mechanisms? *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2005;56:157-71; discussion 71-4.
105. Sobngwi E, Boudou P, Mauvais-Jarvis F, et al. Effect of a diabetic environment in utero on predisposition to type 2 diabetes. *Lancet* 2003;361:1861-5.
106. Boerschmann H, Pfluger M, Henneberger L, Ziegler AG, Hummel S. Prevalence and Predictors of overweight and insulin resistance in offspring of mothers with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*.
107. Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Organ* 1987;65:663-737.
108. Toschke AM, Koletzko B, Slikker W, Jr., Hermann M, von Kries R. Childhood obesity is associated with maternal smoking in pregnancy. *Eur J Pediatr* 2002;161:445-8.
109. Toschke AM, Montgomery SM, Pfeiffer U, von Kries R. Early intrauterine exposure to tobacco-inhaled products and obesity. *Am J Epidemiol* 2003;158:1068-74.
110. Thompson JM, Clark PM, Robinson E, et al. Risk factors for small-for-gestational-age babies: The Auckland Birthweight Collaborative Study. *J Paediatr Child Health* 2001;37:369-75.
111. Canani RB, Costanzo MD, Leone L, et al. Epigenetic mechanisms elicited by nutrition in early life. *Nutr Res Rev* 2011;24:198-205.
112. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005;115:e290-6.
113. Sobal J, Stunkard AJ. Socioeconomic status and obesity: a review of the literature. *Psychol Bull* 1989;105:260-75.
114. WHO. World health report 2002: reducing risks, promoting healthy life. Geneva 2002: WHO 2002.
115. Shrewsbury V, Wardle J. Socioeconomic status and adiposity in childhood: a systematic review of cross-sectional studies 1990-2005. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:275-84.
116. Samani-Radia D, McCarthy HD. Comparison of children's body fatness between two contrasting income groups: contribution of height difference. *Int J Obes (Lond)* 2011;35:128-33.
117. Pinot de Moira A, Power C, Li L. Changing influences on childhood obesity: a study of 2 generations of the 1958 British birth cohort. *Am J Epidemiol*;171:1289-98.
118. Hawkins SS, Cole TJ, Law C. Maternal employment and early childhood overweight: findings from the UK Millennium Cohort Study. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:30-8.
119. McCrory MA, Fuss PJ, Hays NP, Vinken AG, Greenberg AS, Roberts SB. Overeating in America: association between restaurant food consumption and body fatness in healthy adult men and women ages 19 to 80. *Obes Res* 1999;7:564-71.
120. Raynor HA, Epstein LH. Dietary variety, energy regulation, and obesity. *Psychol Bull* 2001;127:325-41.
121. Rising R, Harper IT, Fontvielle AM, Ferraro RT, Spraul M, Ravussin E. Determinants of total daily energy expenditure: variability in physical activity. *Am J Clin Nutr* 1994;59:800-4.
122. Laskarzewski P, Morrison JA, Khoury P, et al. Parent-child nutrient intake interrelationships in school children ages 6 to 19: the Princeton School District Study. *Am J Clin Nutr* 1980;33:2350-5.
123. Simonen RL, Perusse L, Rankinen T, Rice T, Rao DC, Bouchard C. Familial aggregation of physical activity levels in the Quebec Family Study. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34:1137-42.
124. Sallis JF, Patterson TL, McKenzie TL, Nader PR. Family variables and physical activity in preschool children. *J Dev Behav Pediatr* 1988;9:57-61.
125. Kivimaki M, Lawlor DA, Smith GD, et al. Substantial intergenerational increases in body mass index are not explained by the fetal overnutrition hypothesis: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1509-14.
126. Dietz WH, Jr., Gortmaker SL. Do we fatten our children at the television set? Obesity and television viewing in children and adolescents. *Pediatrics* 1985;75:807-12.
127. Faith MS, Berman N, Heo M, et al. Effects of contingent television on physical activity and television viewing in obese children. *Pediatrics* 2001;107:1043-8.
128. Dennison BA, Erb TA, Jenkins PL. Television viewing and television in bedroom associated with overweight risk among low-income preschool children. *Pediatrics* 2002;109:1028-35.
129. Steffen LM, Dai S, Fulton JE, Labarthe DR. Overweight in children and adolescents associated with TV viewing and parental weight: Project HeartBeat! *Am J Prev Med* 2009;37:S50-5.
130. Andersen RE, Crespo CJ, Bartlett SJ, Cheskin LJ, Pratt M. Relationship of physical activity and television watching with body weight and level of fatness among children: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 1998;279:938-42.

131. Svensson V, Jacobsson JA, Fredriksson R, et al. Associations between severity of obesity in childhood and adolescence, obesity onset and parental BMI: a longitudinal cohort study. *Int J Obes (Lond)* 2011;35:46-52.
132. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Bellisle F, Sempe M, Guillaud-Bataille M, Patois E. Adiposity rebound in children: a simple indicator for predicting obesity. *Am J Clin Nutr* 1984;39:129-35.
133. Dietz WH. Critical periods in childhood for the development of obesity. *Am J Clin Nutr* 1994;59:955-9.
134. Peneau S, Thibault H, Meless D, et al. Anthropometric and behavioral patterns associated with weight maintenance after an obesity treatment in adolescents. *J Pediatr* 2008;152:678-84.
135. Williams SM, Goulding A. Patterns of growth associated with the timing of adiposity rebound. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:335-41.
136. Freedman DS, Shear CL, Burke GL, et al. Persistence of juvenile-onset obesity over eight years: the Bogalusa Heart Study. *Am J Public Health* 1987;77:588-92.
137. Nader PR, O'Brien M, Houts R, et al. Identifying risk for obesity in early childhood. *Pediatrics* 2006;118:e594-601.
138. Whitaker RC, Pepe MS, Wright JA, Seidel KD, Dietz WH. Early adiposity rebound and the risk of adult obesity. *Pediatrics* 1998;101:E5.
139. Francis LA, Susman EJ. Self-regulation and rapid weight gain in children from age 3 to 12 years. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163:297-302.
140. Prokopec M, Bellisle F. Adiposity in Czech children followed from 1 month of age to adulthood: analysis of individual BMI patterns. *Ann Hum Biol* 1993;20:517-25.
141. Guo SS, Wu W, Chumlea WC, Roche AF. Predicting overweight and obesity in adulthood from body mass index values in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* 2002;76:653-8.
142. Serdula MK, Ivery D, Coates RJ, Freedman DS, Williamson DF, Byers T. Do obese children become obese adults? A review of the literature. *Prev Med* 1993;22:167-77.
143. Guo SS, Chumlea WC. Tracking of body mass index in children in relation to overweight in adulthood. *Am J Clin Nutr* 1999;70:145S-8S.
144. Lloyd JK, Wolff OH. Childhood obesity. *Br Med J* 1961;2:145-8.
145. Mossberg HO. 40-year follow-up of overweight children. *Lancet* 1989;2:491-3.
146. Screening and interventions for overweight in children and adolescents: recommendation statement. *Pediatrics* 2005;116:205-9.
147. Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med* 1992;327:1350-5.
148. Allcock DM, Gardner MJ, Sowers JR. Relation between Childhood Obesity and Adult Cardiovascular Risk. *Int J Pediatr Endocrinol* 2009;2009:108187.
149. Vanhala M, Vanhala P, Kumpusalo E, Halonen P, Takala J. Relation between obesity from childhood to adulthood and the metabolic syndrome: population based study. *BMJ* 1998;317:319.
150. Steinberger J, Moran A, Hong CP, Jacobs DR, Jr., Sinaiko AR. Adiposity in childhood predicts obesity and insulin resistance in young adulthood. *J Pediatr* 2001;138:469-73.
151. Hoffmans MD, Kromhout D, de Lezenne Coulander C. The impact of body mass index of 78,612 18-year old Dutch men on 32-year mortality from all causes. *J Clin Epidemiol* 1988;41:749-56.
152. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999;282:1523-9.
153. Martos-Moreno GA BV, Argente J. . Fundamentos clínico-diagnósticos y estrategias terapéuticas en la obesidad infantil. *Rev Esp Ped* 2009;65:408-22.
154. Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM, et al. Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective. *J Pediatr* 2000;136:664-72.
155. Muratova VN, Islam SS, Demerath EW, Minor VE, Neal WA. Cholesterol screening among children and their parents. *Prev Med* 2001;33:1-6.
156. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998;338:1650-6.
157. Berenson GS, Srinivasan SR, Wattigney WA, Harsha DW. Obesity and cardiovascular risk in children. *Ann N Y Acad Sci* 1993;699:93-103.
158. Pronk NP, Boucher J. Systems approach to childhood and adolescent obesity prevention and treatment in a managed care organization. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23 Suppl 2:S38-42.
159. Epstein LH, Valoski A, Wing RR, McCurley J. Ten-year follow-up of behavioral, family-based treatment for obese children. *JAMA* 1990;264:2519-23.
160. Williams CL, Campanaro LA, Squillace M, Bollella M. Management of childhood obesity in pediatric practice. *Ann N Y Acad Sci* 1997;817:225-40.
161. WHO Consultation on obesity. Special issues in the management of obesity in childhood and adolescence. In: World Health Organization. Obesity preventing and managing the global epidemic. Geneva. WHO.
162. Fruhbeck G. Childhood obesity: time for action, not complacency. Definitions are unclear, but effective interventions exist. *BMJ* 2000;320:328-9.





## Diagnóstico de sobrepeso y obesidad según el Índice de Masa Corporal (IMC) y su expresión como Desviación Estándar del IMC

- Gráficas de crecimiento idóneas a utilizar en la práctica clínica pediátrica para poder diferenciar a los individuos con peso saludable de aquellos que presentan sobrepeso u obesidad
- Según la gráfica de crecimiento escogida y punto de corte del IMC sugerido como criterio del diagnóstico nutricional
- ¿Qué variaciones se producirían en la prevalencia del sobrepeso y obesidad en la población pediátrica?
- Consideraciones para evitar el infradiagnóstico de la obesidad en el paciente pediátrico y consecuentemente relegar los potenciales riesgos para su salud

**Introducción:** La obesidad es un factor de riesgo para la salud que predispone al desarrollo de un gran número de enfermedades. El índice de masa corporal (IMC) y su expresión como score de desviación estándar del IMC (SDS-IMC), es un método recomendado para valorar el exceso de peso. Por tal motivo es necesario establecer qué gráficas de referencia se han de utilizar y determinar los puntos de corte del IMC a partir de los cuales comenzaría a existir un riesgo para la salud asociado al exceso de peso. Actualmente en la población infanto-juvenil estos criterios están sujetos a discusión.

**Objetivos:** Análisis descriptivo comparativo de las variaciones en la prevalencia de sobrepeso y obesidad en el grupo de estudio, según la aplicación de diferentes gráficas de IMC y/o su expresión como SDS-IMC, con sus respectivos puntos de corte que definen el diagnóstico de exceso de peso. Valorar la concordancia diagnóstica de estas tablas con otros métodos de medición de la composición corporal y distribución de la masa grasa.

**Sujetos y método:** Estudio descriptivo transversal, realizado en 183 individuos entre 3 y 17 años con criterio de obesidad según las Gráficas de IMC de Hernández (IMC>Pc97 y/o SDS-IMC $\geq$ 2). Se valoró la similitud en la prevalencia diagnóstica de obesidad según Gráficas de Crecimiento Españolas: el Estudio de Crecimiento Carrascosa 2004 (SDS-IMC $\geq$ 2), el Estudio Transversal Español de Crecimiento Carrascosa 2008 (IMC>Pc97 y/o SDS-IMC $\geq$ 2), el Estudio Transversal Español de Crecimiento 2010 de Carrascosa y col. aplicando los criterios propuestos por la OMS 2007 (IMC>Pc90/95 en hombres y mujeres respectivamente) y el Grupo Internacional de Trabajo sobre Obesidad y la Organización Mundial de la Salud (extrapolación del IMC correspondiente a los valores 25 y 30 Kg/m<sup>2</sup> de las gráficas de adultos). A un subgrupo de pacientes obesos de la muestra se les realizaron estudios complementarios para estimar similitudes y diferencias en el diagnóstico de obesidad y distribución del tejido adiposo (impedancia bioeléctrica [n=56] y densitometría de absorción dual de rayos [DEXA] [n=29]). Las variables fueron consideradas significativas a valores de p<0,05. El análisis estadístico se realizó mediante el programa estadístico SPSS versión 17. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital y se firmó consentimiento informado por parte de pacientes y tutores.

**Resultados:** Las gráficas de IMC 1988 de Hernández y el Estudio Transversal Español de Crecimiento 2010 de Carrascosa, coincidieron en el diagnóstico de obesidad en el 100% de individuos de la muestra estudiada. Ambas gráficas presentaron la mayor concordancia respecto a la prevalencia de obesidad al compararse con otros métodos de diagnóstico nutricional, tales como otras mediciones antropométricas y la DEXA, observándose una equivalencia diagnóstica según el porcentaje de grasa troncal y total medido por esta técnica.

**Conclusiones:** Actualmente existe acuerdo en la utilización del IMC y del SDS-IMC para la detección del sobrepeso y obesidad, tanto en la práctica clínica pediátrica como en estudios epidemiológicos. Debido a la aceleración secular del crecimiento para el IMC que se está produciendo en la población infanto-juvenil en las tres últimas décadas, utilizar gráficas actualizadas podría acarrear el riesgo de infraestimar el exceso de IMC en un determinado grupo de niños y adolescentes con un IMC border-line entre sobrepeso y obesidad, dando lugar a una "normalización" de la obesidad, con el potencial riesgo que conllevaría para la salud. Tal riesgo se vería minimizado al utilizar gráficas de crecimiento previas a la epidemia de obesidad, en las cuales estos individuos al ubicarse sobre el Pc97 del IMC serían diagnosticados como obesos. Similar situación ocurriría con gráficas de IMC actualizadas aplicando los criterios diagnósticos propuestos por la OMS en el 2007. Esta hipótesis coincide con los resultados expuestos que sugieren a este tipo de gráficas como las opciones idóneas en la práctica clínica pediátrica para ser utilizadas como criterios diagnósticos de sobrepeso y obesidad, coincidiendo con los resultados obtenidos mediante la DEXA, método recomendado como gold Standard en el diagnóstico de la cuantificación de la grasa corporal.

## 1. Introducción:

El crecimiento es un proceso biológico genéticamente determinado y modulado de forma compleja por factores extra-genéticos a los que el organismo se ha ido adaptando a lo largo de la evolución. De esta forma, la interacción e interrelación entre genes, factores permisivos (alimentación adecuada, ausencia de infecciones, buen nivel socioeconómico), factores reguladores (mediadores entre el código genético y la expresión proteica) y factores realizadores (órganos diana o efectores), definirán el patrón de crecimiento<sup>1,2,3</sup>, dando como resultado la expresión fenotípica de los seres vivos, que se reflejará en el aumento de la masa corporal, estado nutricional, desarrollo y maduración morfológica, y la adquisición de capacidades funcionales desde la vida intrauterina en adelante<sup>4</sup>. Por tal motivo el crecimiento será un indicador de salud, no sólo del individuo sino también de la población<sup>2</sup>, por lo que su evaluación objetiva permitirá definir conductas terapéuticas en la práctica clínica individual y crear programas destinados a mejorar la salud de poblaciones de riesgo. La validez en la valoración del crecimiento en ambas situaciones dependerá de los siguientes factores, tales como:

- Elección de parámetros sensibles, objetivos y reproducibles.
- Precisión en la recogida de datos.
- Utilización de estándares de referencia adecuados.
- Interpretación correcta de resultados<sup>5</sup>.

El peso, la talla, la velocidad de crecimiento, el índice de masa corporal (IMC)<sup>6</sup> y la desviación estándar del IMC (SDS-IMC) son parámetros antropométricos que permitirán valorar de forma objetiva, reproducible, sencilla y precisa en la práctica clínica individual y en estudios epidemiológicos, la composición corporal y evolución del crecimiento posnatal<sup>7</sup>.

Ante la presencia de alteraciones en el crecimiento debido a un incremento excesivo de peso, como sucede en el sobrepeso y la obesidad, el IMC es un método altamente utilizado y recomendado para valorar dichas alteraciones<sup>8-11</sup>, ya que a pesar de sus limitaciones<sup>12</sup>, es sencillo, seguro y reproducible. El exceso de peso predispone a la aparición de un gran número de patologías asociadas<sup>13</sup>, entre ellas el desarrollo de enfermedades metabólicas y cardiovasculares<sup>14,15</sup>. El IMC, aunque no discrimina la distribución de la adiposidad, se correlaciona con la cantidad de grasa corporal y con mayor un riesgo para la salud<sup>10,11</sup>. Para que este riesgo pueda valorarse, deben establecerse estándares de referencia con sus respectivos puntos de corte. En adultos el valor del IMC ha sido establecido en 25 y 30 Kg/m<sup>2</sup>, para definir sobrepeso y obesidad respectivamente<sup>16,17</sup>. Sin embargo estos límites están sujetos a discusión en la población infanto-juvenil debido a que estos criterios están sujetos a discusión. Esto se debe a que en la infancia, consecuencia del constante crecimiento y desarrollo, el IMC se modificará según la edad, sexo y etnia<sup>18,19</sup>. Implicando la necesidad de utilizar estándares percentilados o patrones de referencia adecuados de IMC ajustados a estas variables, con puntos

de corte establecidos (percentiles [Pc], o su expresión como score de desviación estándar [SDS-IMC]), a partir de los cuales el exceso de peso producirá presumiblemente un aumento progresivo del riesgo de complicaciones asociados a corto y largo plazo.

Una de las dificultades en el establecimiento del punto de corte en una gráfica de crecimiento determinada, reside en que si se opta por un valor de IMC demasiado alto existirá la posibilidad de catalogar erróneamente como “saludables” a individuos con un “IMC presumiblemente normal” a pesar de su alto grado de grasa corporal, infravalorando a un pool de sujetos potencialmente riesgosos. Mientras que si se elige un punto de corte demasiado bajo, personas con un IMC alto pero con nivel de grasa corporal normal podrían ser inexactamente etiquetados como “sujetos poco saludables por su peso supuestamente excesivo”, lo que llevaría a sobreestimar sus potenciales riesgos. Por lo tanto, la validez del IMC en el diagnóstico nutricional dependerá del punto de corte establecido, el cual deberá estar en equilibrio entre la infra y sobrevaloración del diagnóstico. La discusión radica en la dificultad de consensuar su estandarización.

No hay acuerdo unánime sobre cual es el patrón de referencia mas adecuado en la práctica clínica. En Estados Unidos el Comité de Expertos<sup>8,20</sup>, el CDC (Centres for Diseases Control and Prevention)<sup>21</sup> y el Instituto de Medicina<sup>22</sup>, recomiendan utilizar el Pc85 y Pc95 del IMC, según edad y sexo, como puntos de corte de las tablas de IMC del CDC. Ya que según sus estudios, cuando el valor del IMC es inferior al Pc85, el nivel de adiposidad es bajo y el riesgo es mínimo. Entre los Pc85 al Pc94, se capturan diferentes niveles de riesgo, que irán incrementándose paulatinamente, dependiendo de otros factores como son la composición corporal, antecedentes personales, familiares y hábitos del individuo. Sobre el Pc95 del IMC se asume que el nivel de grasa corporal es alto y por lo tanto existe un alto riesgo para la salud<sup>8,9,20-22</sup>. Un IMC sobre el Pc99 se considera una emergencia médica, indicando una alta probabilidad de inminentes problemas clínicos. Según los grupos que avalan esta categorización, estos límites minimizarían tanto el infradiagnóstico como el sobrediagnóstico, permitiendo realizar una prevención e intervención adecuada.

Para los estudios epidemiológicos existe consenso en la utilización de los puntos de corte de Cole, elaborados mediante una extrapolación matemática desde los valores de sobrepeso y obesidad en el adulto hacia edades infantiles<sup>23</sup>. La Organización Mundial para la Salud (The World Health Organization [WHO])<sup>24</sup> y el Grupo Internacional de Trabajo sobre Obesidad (The International Obesity Task Force [IOTF]), de acuerdo con las referencias de Cole et al<sup>23</sup>, y basándose en estudios internacionales, han propuesto vincular los puntos de corte de IMC de la población pediátrica con los valores de IMC estandarizados en adultos, donde un valor de IMC de 25 Kg/m<sup>2</sup> (percentiles 91 y 98) definen sobrepeso y un valor igual o mayor a 30 define obesidad (percentil igual o superior a 99), continuando la definición utilizada en adultos, siendo representativa de la población mundial y permitiendo la comparación entre estudios. Estudios españoles sugieren utilizar durante la infancia y adolescencia los valores de IMC superiores a los

de los Pc80 y Pc85 (varones y mujeres respectivamente) para definir sobrepeso y valores superiores al Pc97 en ambos sexos para definir obesidad<sup>25</sup>, en base a la correspondencia y extrapolación de los valores del IMC a partir de los 18 años, en los que se define sobrepeso para los valores superiores a 25 y obesidad para los valores superiores a 30<sup>23,26,27</sup>. La Guía de Práctica Clínica para la Prevención y Tratamiento de la Obesidad Infanto-juvenil<sup>28,29</sup> postula como criterios de sobrepeso y obesidad a los valores de los percentiles 90 y 97, respectivamente, específicos por edad y sexo de la distribución del IMC referido a los datos y curvas de Hernández et al<sup>30</sup> del año 1988. El Estudio Transversal Español de Crecimiento 2010 de Carrascosa y col<sup>31,32</sup> informa sobre la situación actual de la población en este país, en base a estudios de crecimiento longitudinales y transversales realizados en la población caucásica autónoma entre el 2000 y el 2010<sup>25,33-39</sup>, observándose una aceleración secular del IMC en relación a estudios españoles anteriores a 1988 para los valores iguales o superiores al Pc75, sugiriendo que el 25% de la población infanto-juvenil no se defendería correctamente del sobrepeso y de la obesidad<sup>32</sup>. Con el fin de poder definir sobrepeso y obesidad en estas gráficas de crecimiento, se ha propuesto aplicar a las mismas los criterios propuestos por TJ Cole<sup>23</sup> o los valores sugeridos por la OMS (2007)<sup>40</sup>. En el Reino Unido se han realizado las curvas "UK90" basadas en datos de grandes estudios, en las cuales sus autores sugieren utilizar el Pc98 de sus propias tablas como definición razonable de obesidad infantil<sup>18</sup>. Otros grupos europeos sostienen que el punto de corte adecuado para definir sobrepeso y obesidad infantil, debe ser establecido en los Pc90 y Pc97 de IMC respectivamente ajustados para género, edad y talla<sup>41</sup>.

Otra dificultad que surge al tratar de definir sobrepeso y obesidad, se observa al compararse estudios de crecimiento representativos realizados en las dos últimas décadas. Debido a la mejoría y/o cambios de las condiciones y estilo de vida, control de infecciones, sanidad, disponibilidad y hábitos alimentarios<sup>34,42,43</sup>, se ha producido una aceleración secular de talla y peso, con un incremento desproporcionado del peso respecto a la talla a partir del Pc75, el cual es aún mas exagerado a partir del Pc97<sup>25</sup>. Esta situación se ve reflejada clínicamente en el aumento del IMC y estadísticamente en el incremento de las tasas de sobrepeso y obesidad a nivel mundial<sup>43,44</sup>. La aceleración secular de crecimiento en la población es la razón por la cual, los datos de referencia para valorar el crecimiento en la infancia y adolescencia, deben actualizarse con el paso de los años. Pero utilizar curvas de IMC actualizadas para evaluar la situación de la composición corporal de un individuo, plantea una nueva problemática sobre cuales debieran ser los valores de percentiles de IMC a partir de los cuales se definiese sobrepeso y obesidad.

Al asumirse como criterio de obesidad al valor de IMC superior al Pc97 de las curvas de crecimiento, estadísticamente se interpreta que solo el 3% de la población se encontraría sobre la normalidad presentando un peso excesivo. Pero, por otro lado, consecuentemente al incremento desproporcionado que se ha observado en el peso respecto a la talla<sup>25</sup> en las últimas décadas, se ha producido una desviación al alza en los percentiles (Pc) del IMC, y por lo tanto en los puntos de corte de sobrepeso y obesidad, aumentado el valor del IMC correspondiente al

Pc97 o su expresión como SDS-IMC, dando lugar en gráficas de crecimiento modernas a una infraestimación de estos trastornos y a una normalización de la obesidad infantil al mantener dentro del “rango de normalidad y del peso saludable” o bajo la definición de “sobrepeso” a determinados individuos con IMC que en gráficas de crecimiento antiguas sobrepasaban el Pc97<sup>30</sup>, correspondiéndose en aquellas con la definición de obesidad y despertando la sospecha clínica ante sus eventuales riesgos.

La falta de correspondencia entre percentiles y puntos de corte entre diferentes estudios, sumado al aumento secular de peso en la población, determina que un grupo de niños según las tablas de crecimiento con que se los valore y los puntos de corte que se establezcan, cumplirán o no criterios de sobrepeso u obesidad, variando la prevalencia del estado nutricional en función del estándar elegido para su determinación. El infradiagnóstico de la obesidad en la práctica clínica, significaría que personas con riesgo de desarrollar enfermedades consecuentes del incremento patológico de peso, quedarían encubiertas por la estadística y sin el seguimiento y tratamiento adecuado. Para minimizar este sesgo, la Guía Práctica Clínica sobre la Prevención y el Tratamiento de la Obesidad Infanto-juvenil 2008<sup>45</sup> y la Guía SIGN 2010<sup>46</sup> aconsejan el empleo de gráficas de crecimiento antiguas (Hernández 1988<sup>30</sup>), realizadas previamente a la epidemia de obesidad.

De todos modos y más allá de los estándares utilizados, la sensibilidad del IMC como herramienta de screening para alteraciones en el peso, composición corporal y consecuentemente posible riesgo para la salud, puede ser mejorada si se la integra con la información disponible que se recoge de la anamnesis y examen físico del paciente, haciendo una interpretación correcta de los resultados. Lo que permitirá tomar una conducta adecuada para el asesoramiento preventivo y terapéutico del individuo.

Existen métodos a partir de mediciones antropométricas, que pueden utilizarse en niños y jóvenes con valores moderadamente elevados del IMC (Pc85 al Pc94) para poder realizar una mayor aproximación a la composición corporal<sup>9</sup>. Se ha propuesto que los pliegues cutáneos pueden ser utilizados como indicadores antropométricos del tejido graso regional corporal y estado nutricional<sup>47,48</sup>. El espesor del pliegue cutáneo tricípital (PCT), medido con calibradores especiales brinda una aproximación directa al grosor del tejido subcutáneo, el cual constituye entre el 27 y 50% de la grasa total del organismo<sup>49,50</sup>, reflejando indirectamente el grado de adiposidad total de un individuo joven con aumento moderado de peso<sup>51-57</sup>. Los inconvenientes del PCT se deben a la falta de fiabilidad e insuficiente experiencia y evidencia en pediatría para diagnosticar obesidad infantil<sup>8,12,54</sup>, además del requerimiento por parte del personal de un entrenamiento adecuado<sup>58</sup>. Razón por la cual se ha desaconsejado su utilización de rutina en la práctica clínica pediátrica<sup>59</sup>.

La medición de la circunferencia braquial (CB) se emplea como indicador del compartimento muscular esquelético y del compartimento proteico corporal. La circunferencia muscular del

brazo (CMB) representa la masa muscular alrededor de una pequeña capa central de hueso, sin considerar las variaciones individuales del diámetro de la circunferencia del humero. La CMB está relacionada con la cantidad de proteína muscular del organismo y se determina de forma indirecta a partir de la CB y el PCT. En este caso, tampoco existen puntos de corte validados por estudios para la CMB ni para la CB.

La circunferencia de la cintura (CC) es un buen parámetro para determinar la distribución de grasa corporal y da información sobre el incremento del tejido adiposo intra-abdominal<sup>60</sup> y sus posibles implicancias metabólicas y cardiovasculares<sup>57,61-71</sup>. Hay estudios que indican que sólo la medición de la CC es un indicador independiente de riesgo metabólico y cardiovascular asociado a la obesidad<sup>57,63,68,72</sup>. Otros trabajos avalan que el uso complementario de la CC junto con el IMC mejora su poder predictivo para la detección de pacientes de riesgo<sup>73,74</sup>. El índice circunferencia cintura/cadera (ICC) es una determinación más rudimentaria para la valoración del patrón de distribución de la grasa corporal, su incremento señala un aumento relativo de la grasa visceral, sobre la grasa subcutánea. En la población infanto-juvenil existen estudios realizados con respecto a estos parámetros, pero aun no hay valores de referencia definidos que puedan perfeccionar la estratificación de riesgo que permite el cálculo del IMC<sup>12</sup>, además de los errores producidos al realizarse la medición de la CC, debido a la falta de guías específicas normativas de su uso clínico<sup>58,61</sup>.

Métodos complementarios que orientan a la correcta identificación del tipo y cuantificación del exceso de tejido adiposo en el organismo en niños y adolescentes son la impedancia bioeléctrica (IB) y la densitometría de absorción dual de rayos (DEXA)<sup>47,75,76</sup>. Estos estudios están basados en las características de la densidad de los tejidos corporales, concentraciones de agua y electrolitos, interrelaciones biológicas entre componentes y tejidos, y su distribución en individuos sanos. Estos principios varían en personas muy obesas debido a las diferentes características de su composición corporal limitando su uso en dicha población<sup>77</sup>.

La IB es un método indirecto eléctrico no invasivo, indoloro e inocuo, que permite estimar la composición corporal de un individuo mediante la medición de la resistencia y reactancia que presentan los diferentes tejidos del organismo ante el paso de una corriente eléctrica alterna imperceptible para el individuo, aplicada a una o diferentes frecuencias (desde 5 a 100Khz), de forma continua a lo largo de la superficie corporal. La masa grasa presenta una resistencia elevada al paso de la corriente al igual que el hueso y pulmón, mientras que el componente hidroelectrolítico de la masa muscular o magra ofrece muy poca resistencia, ya que el agua es buen conductor de electricidad. Los equipos de IB suelen ir acompañados de un software que permite estimar los valores de masa libre de grasa y por sustracción de la masa grasa, además del agua total<sup>78-80</sup>. Existen numerosos modelos matemáticos para estimar la composición corporal basada en la IB<sup>81,82</sup>, aunque son escasos los estudios dirigidos a modelos predictivos en la población obesa o con sobrepeso<sup>83-85</sup>. La utilidad de la IB en la población pediátrica obesa no está demostrada; existen pocos estudios realizados y los errores de cálculo en la determinación

de la masa grasa pueden ser importantes debido a la gran proporción y distribución de masa corporal torácica, distribución de grasa y estado de hidratación que presentan los obesos pediátricos, generando la posibilidad de infraestimar<sup>83,86,87</sup> o sobreestimar<sup>85</sup> la cantidad grasa en esta población. Estudios realizados recientemente sugieren que la IB podría ser un método válido para el cribado de obesidad en poblaciones mixtas<sup>60</sup> como también una técnica para evaluar los cambios individuales en la composición corporal en población pediátrica<sup>88</sup> y adulta<sup>89,90</sup>.

La DEXA es un método directo que permite cuantificar el tejido graso, magro y óseo irradiando mínimamente al niño (1/10 de una radiografía de tórax)<sup>91</sup> y es considerado el método gold standard para analizar la composición corporal<sup>92</sup>. La estimación de los diferentes tipos de tejidos se basa en los grados de atenuación que sufren dos fuentes de rayos X con energías diferentes al atravesar los distintos tejidos corporales. Mediante la interpretación de los resultados obtenidos mediante un software, se estima la masa grasa y la masa magra. A esta técnica se le está otorgando una gran fiabilidad<sup>93</sup>, con validez científica en niños, adolescentes<sup>94</sup> y adultos<sup>95</sup>, aunque algunos estudios sugieren que no sería tan fiable para poblaciones extremas como a los obesos severos<sup>96</sup> en quienes podría sobrestimarse la grasa total.

En el año 2004, cuando se inició este estudio, el criterio de inclusión principal para determinar si un individuo presentaba obesidad se estableció según las gráficas de crecimiento de Hernández y col. 1988<sup>30</sup>. (IMC > Pc97 y/o su expresión en base al SDS-IMC  $\geq 2$  ajustado para sexo y edad), disponibles en dicho momento. Sin embargo, debido a que los criterios diagnósticos de sobrepeso y obesidad están sujetos a discusión, la denominación y prevalencia del estado nutricional de determinados individuos, afectaría la selección e inclusión de pacientes en el grupo de estudio según el criterio diagnóstico escogido, evidenciando el interrogante de cual o cuales deberían ser los criterios a considerarse para definir dichos trastornos nutricionales en la infancia y adolescencia en función de la evaluación clínica y el riesgo de comorbilidad asociado que pueda comportar.

## **2. Objetivos:**

- Análisis descriptivo y comparativo de los parámetros antropométricos según las diferentes gráficas de crecimiento analizadas de la muestra de estudio. Comparativa entre géneros.
- Estimación y comparación en la prevalencia del sobrepeso y/o obesidad en los individuos de la muestra de estudio según la utilización de distintas gráficas de IMC, su expresión como SDS-IMC y los puntos de corte establecidos. Comparativa entre géneros.
- Valoración y estimación de la prevalencia de obesidad en los individuos de la muestra de estudio según la utilización de otras mediciones antropométricas (CB, PCT, CC e ICC). Comparativa entre géneros.



- Valoración y estimación de la prevalencia de obesidad en los individuos de la muestra de estudio según la utilización de distintos métodos complementarios (IB y DEXA). Comparativa entre géneros.
- Análisis comparativo del diagnóstico de obesidad según las diferentes mediciones antropométricas (IMC, SDS-IMC, PCT, CB, CC e ICC) y los porcentajes de masa grasa corporal obtenidos por medio de la IB y de la DEXA.

### **3. Material y métodos:**

#### **3.1. Población y metodología.**

##### **3.1.1. Diseño:**

Estudio descriptivo transversal.

##### **3.1.2. Procedimiento:**

Para seleccionar a los pacientes con obesidad según los criterios de inclusión descritos en el punto 3.2; se valoró el percentil correspondiente para la talla, peso, IMC y SDS-IMC (ajustado para sexo y edad) según las tablas de crecimiento de Hernández y col 1988<sup>30</sup>. Escogidos los pacientes y sus responsables legales (padre o tutor), se les explicó las características del estudio y se les ofreció participación en el mismo. Posteriormente se firmó el consentimiento informado escrito. Los pacientes recibieron seguimiento exhaustivo por parte del personal de la Unidad de Endocrinología Infantil y Nutrición del Hospital Germans Trias i Pujol. Se les realizó una anamnesis profunda, examen físico y mediciones antropométricas. Posteriormente y una vez incluidos los niños y adolescentes obesos en la muestra de estudio, se realizaron las pruebas complementarias correspondientes. A un subgrupo de pacientes obesos de la muestra se les realizó la medición del PCT, CT, CC y cálculo de CMB e ICC, siguiendo las indicaciones descritas, a otro subgrupo de pacientes se les realizó IB o DEXA. Se realizó la recogida de datos clínicos y estudios complementarios en una base de datos. Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico SPSS.17, con posterior exposición de los resultados y discusión.

##### **3.1.3. Sujetos de estudio:**

Participaron en el estudio niños y adolescentes entre 3 y 17 años de edad con diagnóstico clínico de obesidad. Todos cumplieron los criterios de inclusión definidos en el punto 3.2.1. Los sujetos incluidos en el estudio fueron reclutados entre abril del 2004 y noviembre del 2005, en las Consultas Externas de la Unidad de Endocrinología y Nutrición del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona. Los pacientes acudieron a la Unidad derivados por médicos pediatras de atención primaria. Se implicó al personal médico y de enfermería de la Unidad de Endocrinología Pediátrica y Nutrición. Los participantes fueron evaluados en la visita clínica de endocrinología, donde se realizó sistemáticamente el examen

físico y valoración del peso y talla. Se excluyeron del análisis a los individuos que presentaron los criterios de exclusión detallados en el punto 3.2.2. Subgrupos de la muestra inicial de estudio, fueron tomados al azar para realizarse mediciones antropométricas complementarias (pliegue y circunferencias), IB y DEXA. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Germans Trias i Pujol. A todos los pacientes que participaron en el estudio se les otorgó previamente un consentimiento informado, que debió ser autorizado en niños menores por los padres o tutores, y en niños mayores, tanto por los tutores como por ellos mismos, conformándose así el grupo de estudio.

#### **3.1.4. Análisis estadísticos:**

Los datos de la muestra estudiada fueron analizados utilizando la estadística descriptiva. Los resultados cuantitativos se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar (DE), mediana, mínimos y máximos. Las variables cualitativas o dicotómicas fueron expresadas como porcentajes. Se examinó mediante curvas de Gauss y la prueba de Kolmogorov-Smirnov la distribución de las variables continuas para determinar su normalidad. Se realizaron las transformaciones logarítmicas para normalizar la distribución de las variables no gaussianas que lo requiriesen para el análisis. La prueba de Chi cuadrado ( $\chi^2$ ) y/o corrección de Yates y de Fisher fueron utilizadas según el tamaño y característica de las variables cualitativas para la comparación de proporciones y estudio de las relaciones entre las mismas, en el caso de variables dicotómicas pareadas se realizó el test de McNemar. Las comparaciones entre dos variables cuantitativas se realizaron mediante pruebas paramétricas y no paramétricas, T de Student y U de Mann-Whitney respectivamente, dependiendo de las características de la distribución y tamaño de las variables. Para comprar medias estimadas de muestras dependientes se realizó la prueba T pareada, previa transformación logarítmica para obtener una distribución normal de las variables en estudio. Para comparar 3 o más variables de pequeño tamaño o distribución no gaussiana se utilizó la prueba no paramétrica H de Kruskal-Wallis. Para estimar correlaciones entre parámetros se utilizó el coeficiente de correlación de Rho de Spearman. El nivel de significancia se estimó en  $p < ,05$ . Todos los análisis estadísticos fueron realizados utilizando el software SPSS versión 17.

### **3.2. Criterios de selección.**

#### **3.2.1. Criterios de inclusión:**

- Niños y adolescentes obesos: definidos como tales a aquellos sujetos que excedieron el Pc97 del IMC y/o  $SDS-IMC \geq 2$  en las Tablas de Crecimiento de Hernández (Instituto de Investigación sobre crecimiento y desarrollo. Fundación F. Orbegozo) ajustado para sexo y edad<sup>30</sup>.
- Edad de los individuos de la muestra: entre 3 y 17 años.

### **3.2.2. Criterios de exclusión:**

- Enfermedades crónicas o hereditarias que presenten como complicación obesidad.

### **3.2.3. Criterios de evaluación:**

- Estadísticos descriptivos generales de la muestra de estudio.
- Expresión del IMC como SDS-IMC de diferentes gráficas de crecimiento utilizadas.
- Valoración de la prevalencia de sobrepeso u obesidad en la población estudiada según los puntos de corte establecidos de las Gráficas de Crecimiento de Carrascosa 2004<sup>34</sup>, 2008<sup>25</sup>, Estudio Transversal Español de crecimiento de Carrascosa y col 2010<sup>32</sup> y las tablas The International Obesity Task Force 2000 (IOTF)<sup>23</sup>.
- Comparación del porcentaje de individuos con sobrepeso u obesidad y de los valores del SDS-IMC según las diferentes gráficas de referencia utilizadas.
- Estadísticos descriptivos de medidas antropométricas (PCT, CB, CMB, CC e ICC) y datos de los estudios complementarios (IB y DEXA) realizados en subgrupos de la muestra de estudio.
- Valoración de la prevalencia del diagnóstico de obesidad según los valores de los percentiles de PCT, CB, CMB y CC de las tablas de referencia indicadas y su comparación con la presencia de sobrepeso u obesidad en función de los valores de SDS-IMC de las diferentes gráficas de crecimiento utilizadas.
- Análisis de las correlaciones entre el IMC, el SDS-IMC de las gráficas de crecimiento analizadas y el grado de adiposidad valorado según las mediciones realizadas por medio de los estudios complementarios (PCT, CB, CMB, CC, ICC, IB y DEXA).

## **3.3. Definiciones y técnicas.**

### **3.3.1. Parámetros antropométricos.**

#### **3.3.1.1 Mediciones de Peso y talla:**

Cada una de las mediciones antropométricas fue realizada por un único personal hospitalario entrenado, para evitar la variación inter-observador y siguiendo procedimientos estandarizados. Se realizó por la mañana, en decúbito-supino, con ropa liviana y sin zapatos ni calcetines. El peso corporal fue medido mediante una báscula Pespersion con rango de lectura entre 0 y 150 Kg. con un rango de precisión de 100gr. La talla fue tomada con un tallímetro rígido de 60 a 210 cm. con un rango de precisión de 0,1 cm. Los niños fueron medidos descalzos con pies juntos, piernas extendidas, glúteos y región escapular apoyada en el tallímetro, la cabeza paralela al suelo y el eje visual horizontal con la barra horizontal del tallímetro apoyada sobre el cuero cabelludo.

### 3.3.1.2 Índice de masa corporal (IMC) o Índice de Quetelet:

$$\text{IMC} = \text{peso (Kg)}/\text{talla}^2 \text{ (metros)}$$

### 3.3.1.3 Z-score del IMC (SDS-IMC) o puntuación Z:

Permite conocer el múltiplo o fracción de desviaciones estándar que un sujeto se separa de la media:

$$Z = \text{SDS-IMC} = (X - \bar{X})/\text{DE}$$

X = valor que se desea comparar,  $\bar{X}$  = media del grupo utilizado como patrón y DE = desviación estándar.

Por lo tanto para conocer el SDS-IMC:

$$\text{SDS-IMC} = (\text{IMC} - \overline{\text{IMC}})/\text{DE}$$

La media y SDS-IMC para edad y sexo se obtuvieron de las gráficas de referencia analizadas.

### 3.3.1.4 Circunferencia braquial (CB):

El perímetro del brazo o CB se realizó con una cinta métrica inelástica, a nivel del punto medio del brazo (hallado para la medida del PCT), sin comprimir el tejido blando. La medida de la CB se registró en centímetros (cm), se midió por un único investigador y se comparó con Tablas de Referencia para edad y sexo de Frisancho<sup>97</sup> y de Hernández<sup>30</sup>. Si bien estos valores no están estandarizados, algunos autores han asumido como normal a los valores de CB entre los Pc10 y Pc90, mientras que valores de CB superiores al Pc90 serían indicadores de obesidad.

### 3.3.1.5 Pliegue cutáneo tricipital (PCT):

El PCT se midió por un único investigador en la parte posterior del brazo no dominante en el punto medio entre el acromion y el olécranon. Con el brazo relajado y extendido se pellizcó el tejido subcutáneo separándolo bien del músculo y se midió mediante un plicómetro o compás tipo Lange. Se repitió la medida tres veces, tomándose el valor medio de las tres mediciones como valor final<sup>98</sup>. La medida se registró en milímetros (mm) y se comparó con tablas de valores estándar para edad y sexo de PCT de Hernández<sup>30</sup>. Si bien estas tablas no están estandarizadas, se ha considerado obesidad cuando el espesor del PCT supera al Pc95 y/o a los 2 DE de la media<sup>49</sup>.

### 3.3.1.6 Circunferencia muscular del brazo (CMB):

$$\text{CMB} = \text{CB} - (\text{PCT} \times 0,314)$$

El resultado de esta ecuación se registró en centímetros y se comparó con los valores de las tablas de referencia de CMB de Frisancho para edad y sexo<sup>97</sup>. Si bien estos valores no están

estandarizados, se ha asumido como normal al rango de valores de CMB entre el Pc10 y Pc90, mientras que valores superiores al Pc90 indicarían obesidad<sup>97</sup>.

### **3.3.1.7 Circunferencia de Cintura (CC) e Índice de cintura/cadera (ICC):**

El perímetro de la cintura se midió con una cinta métrica flexible inelástica en el sujeto de pie a nivel de la línea media, entre el reborde costal inferior y la cresta iliaca (espina iliaca anterosuperior)<sup>99,100</sup>. La circunferencia de la cadera se midió a la altura de la circunferencia mayor de los trocánteres mayores. Ambas medidas se repitieron tres veces tomándose como valor final a la media de las tres mediciones<sup>98</sup> y registrándose en centímetros. El ICC se calculó mediante la siguiente formula:

$$\text{Índice Cintura/Cadera} = \text{Circunferencia Cintura} / \text{Circunferencia Cadera}$$

Si bien los puntos de corte para definir obesidad tampoco están claramente definidos, en este estudio se ha establecido una CC alta a los valores superiores al Pc90, para edad y sexo, de las gráficas de referencia del Centers for Disease Control and Prevention, The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III 1988-94)<sup>101</sup>.

### **3.3.2. Estándares de referencia y criterios diagnósticos utilizados:**

- Estudio del crecimiento longitudinal realizado en Bilbao por Hernández<sup>30</sup> del Instituto de Investigación sobre crecimiento y desarrollo, Fundación F. Orbegozo (1978-88): se define como criterio de obesidad a los valores de IMC superiores al Pc97 y/o SDS-IMC  $\geq 2$  en las gráficas de IMC, a la CB superior al Pc90 para las gráficas de CB y al grosor del PCT superior al Pc95 de las tablas de PCT; ajustadas todas estas mediciones para edad y sexo.
- Estudio transversal de crecimiento realizado en Barcelona por Carrascosa en el 2004<sup>34</sup>: se define a la obesidad como un SDS-IMC  $\geq 2$  ajustado para edad y sexo.
- Estudio transversal español de crecimiento realizado por Carrascosa y col. 2008<sup>25</sup>: se define como criterio de sobrepeso a los valores de IMC entre los Pc80/Pc85 (mujeres/hombres) y el Pc97; y a la obesidad para valores de IMC superiores al Pc97 y/o SDS-IMC  $\geq 2$ , ajustado para sexo y edad.
- Estudio Transversal Español de Crecimiento 2010 realizados por Antonio Carrascosa, José Manuel Fernández, Ángel Ferrández, Juan Pedro López-Siguero, Diego López, Elena Sánchez y Grupo Colaborador<sup>32</sup>: siguiendo los criterios sugeridos por la OMS se aplica en este estudio como definición para sobrepeso a los valores de IMC entre los Pc75/Pc80 al Pc90/95 (hombres/mujeres) y para obesidad a valores de IMC superiores al Pc90/95 (hombres/mujeres)<sup>40</sup>.

- The International Obesity Task Force 2000 (IOTF)<sup>23</sup>: define al sobrepeso y obesidad en pediatría como la extrapolación del IMC correspondiente a los valores 25 y 30 Kg/m<sup>2</sup> de las gráficas de adultos a las gráficas de IMC infanto-juveniles respectivamente.
- Tablas de Referencia de Frisancho<sup>97</sup> para CB y CBM: la definición de obesidad se ha asumido para aquellos valores de estas variables superiores al Pc90, para edad y sexo.
- Tablas de referencia de NHANES III para CC<sup>101</sup>: la definición de obesidad se ha asumido para aquellos valores de CC superiores al Pc90, para edad y sexo.

### **3.3.3. Impedancia bioeléctrica (IB):**

Para medir la masa grasa, masa magra y valorar el porcentaje de grasa corporal se utilizó un equipo de mono-frecuencia tetrapolar distal homolateral, que aplica una corriente eléctrica alterna (50kHz) de alta frecuencia y bajo voltaje durante un minuto. La medición se realizó en la mañana y en ayunas. Los pacientes guardaron reposo en posición decúbito supino durante 10 minutos, sobre una superficie no conductiva, sin ropa ni artefactos de metal que alterasen la conductibilidad. Se colocaron cuatro electrodos en zonas del cuerpo estandarizadas: los emisores de corriente alterna débil y los receptores de la misma corriente residual del lado derecho, uno en la superficie dorsal de la mano en extremo distal del tercer metacarpiano, uno en la muñeca, uno en el tobillo y el otro sobre el extremo distal del segundo metatarsiano en la superficie anterior del pie. Las estimaciones de los compartimentos corporales se realizaron mediante el software incluido en el equipo de IB y se expresaron como masa grasa, masa magra y porcentaje de masa grasa del peso total. Si bien no hay estándares para la población infanto-juvenil que definan obesidad, los porcentajes de grasa corporal que corresponden a una mayor mortalidad han sido establecidos según algunos autores, para valores superiores al 20% del peso corporal en varones y al 25% en mujeres<sup>80,93</sup>.

### **3.3.4. Densitometría de absorción dual de rayos o absorciometría dual de rayos X (DEXA):**

Las determinaciones corporales con DEXA fueron realizadas con un densitómetro Lunar DPX-L. Mediante el software de análisis de cuerpo entero proporcionado por el fabricante se realizaron las estimaciones de la composición corporal (masa magra, masa grasa y porcentaje de masa grasa) y su distribución en diferentes regiones del organismo (piernas y tronco). Si bien no existen estándares de las mediciones realizadas por DEXA para la población infanto-juvenil, en la población adulta valores superiores al 25% de masa grasa en varones y al 33% en mujeres se han considerados como definatorios de obesidad según la SEEDO y otras organizaciones científicas<sup>102</sup>. Se optó por el porcentaje que estima la masa grasa en tronco como variable patrón para ser correlacionada con los demás datos antropométricos.

#### 4. Resultados:

##### 4.1. Análisis descriptivo de la muestra de estudio según la gráfica de referencia utilizada:

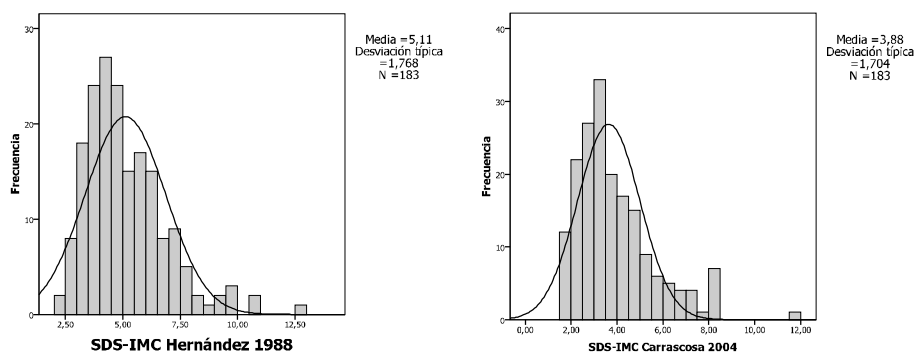
Siguiendo los criterios de inclusión y exclusión establecidos previamente, la muestra total de niños y adolescentes del estudio se conformó por 183 sujetos (96 mujeres/87 varones). Se realizó el análisis estadístico descriptivo de la muestra según las diferentes gráficas de crecimiento utilizadas. Se calculó el SDS-IMC de cada individuo para las Gráficas de Crecimiento de Hernández, Carrascosa 2004 y Carrascosa 2008. El 100% de los individuos de la muestra cumplieron con el criterio de inclusión de presentar "obesidad" según las gráficas de IMC de Hernández<sup>30</sup>, presentado una media de SDS-IMC para estas tablas de 5,1(±1,7), un rango entre 2,08 y 12,8 con una distribución no gaussiana de la muestra (Kolmogorov-Smirnov [K-S] p<,05). La media del SDS-IMC para las gráficas de Carrascosa 2004 fue de 3,9(±1,7), con un rango entre 1,6 y 11,8 y una distribución no gaussiana (K-S de la muestra p<,05). Y la media del SDS-IMC para las gráficas Carrascosa 2008 fue de 3,4(±1,4) con un rango entre 1,2 y 9,8 y una distribución no gaussiana (K-S de la muestra p<,05) (tabla 4.1 y gráficos 4.1a). Los valores de SDS-IMC de las gráficas de Hernández presentaron diferencias significativas mediante la prueba U de Mann-Whitney (p<,05) entre ambos sexos, siendo los varones los que exhibieron mayor obesidad, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre géneros en la edad, IMC ni SDS-IMC de las gráficas de Carrascosa 2004 y 2008 (tabla 4.1, gráficos 4.1a-b).

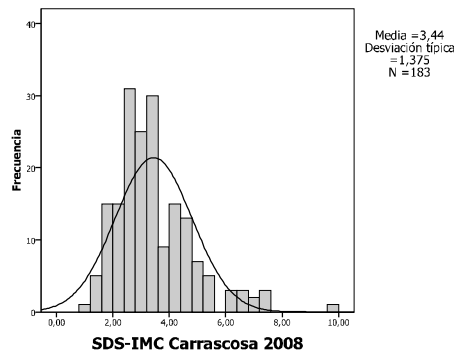
**Tabla 4.1: Análisis descriptivo de medidas antropométricas de la muestra de estudio según el género.**

	Total (n=183)	Niñas (n=96)	Varones (n=87)	P
<b>Edad (años)</b>	11,7 (±3)	11,4 (±3,1)	12 (±2,7)	>,05
	12 (3-17)	11,5 (3-17)	13 (4-17)	
<b>IMC</b>	31,3 (±5,1)	30,9 (±5,2)	31,7 (±5)	>,05
	30 (21,9-48,3)	30 (21,9-48,3)	31 (20,8-47,5)	
<b>SDS-IMC</b>	5,1 (±1,7)	<b>4,9 (±1,8)</b>	<b>5,7 (±1,7)</b>	<,05
<b>Hernández 1988</b>	4,7 (2,08-12,8)	<b>4,5 (2,08-10,8)</b>	<b>5 (2,2-12,8)</b>	
<b>SDS-IMC</b>	3,9 (±1,7)	3,9 (±1,7)	3,9 (±1,6)	>,05
<b>Carrascosa 2004</b>	3,4 (1,6-11,8)	3,4 (1,6-11,8)	3,4 (1,6-8,5)	
<b>SDS-IMC</b>	3,4 (±1,4)	3,4 (±1,4)	3,4 (±1,3)	>,05
<b>Carrascosa 2008</b>	3,2 (1,2-9,8)	3,1 (1,5-9,8)	3,2 (1,2-7,5)	

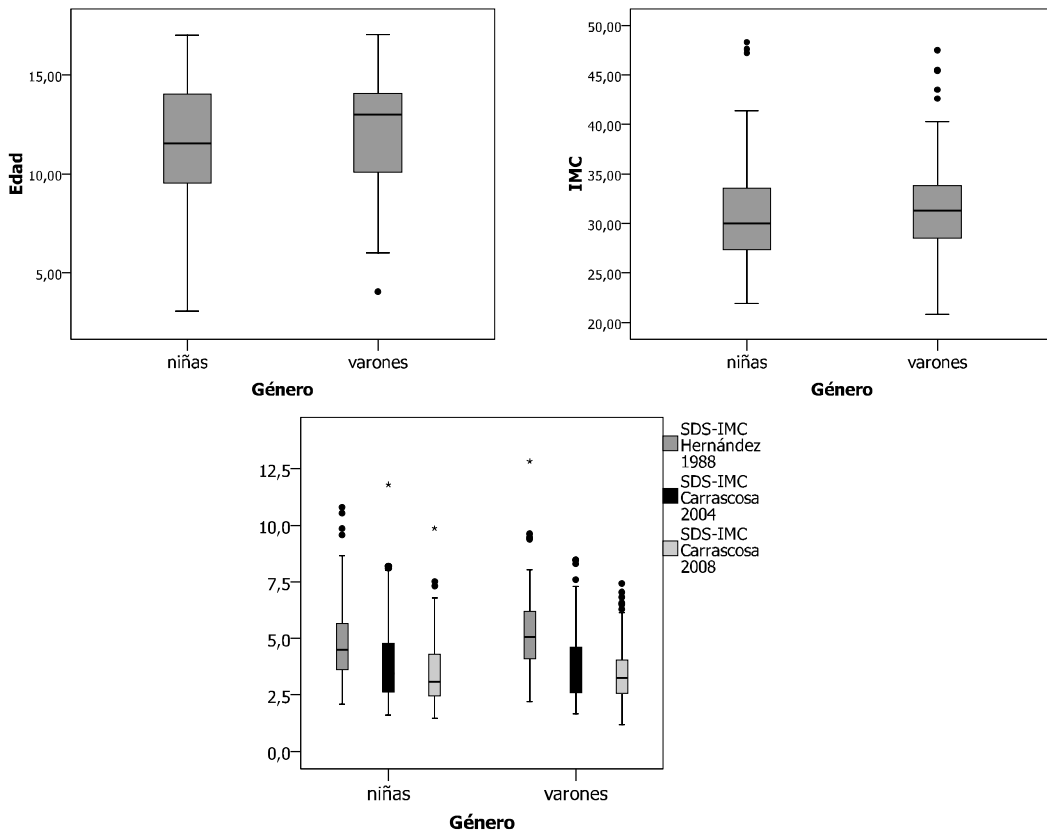
Los valores de las variables están expresados en media (±DE) y mediana (mínimo y máximo). p: valora las diferencias significativas entre ambos géneros según las pruebas de U de Mann-Whitney. En negrita las diferencias significativas (p<,05). SDS-IMC: z-score de IMC.

**Gráficos 4.1a: Distribución de los valores de SDS-IMC de los individuos de la muestra según la gráfica de IMC analizada.**





**Diagramas de caja 4.1b: Distribución de la edad y marcadores antropométricos según el género de los individuos de la muestra.**



Se observaron diferencias significativas entre ambos géneros al utilizarse las gráficas de IMC de Hernández.

#### **4.2. Comparación de los valores del SDS-IMC de los individuos de la muestra según diferentes gráficas de crecimiento analizadas:**

Debido a la distribución unimodal y asimétrica de los valores de los SDS-IMC de las distintas gráficas de crecimiento analizadas, se realizó la transformación logarítmica de estas variables para obtener una distribución normal de los datos (K-S de la muestra  $>,05$ ) para poder realizar su posterior análisis. La significación de las diferencias de las medias de SDS-IMC(log) de las distintas gráficas de referencia se analizaron mediante la prueba T de muestras relacionadas, siendo las diferencias entre las mismas significativas en todos los casos con un 95% de intervalo de confianza (tabla y gráficos 4.2).

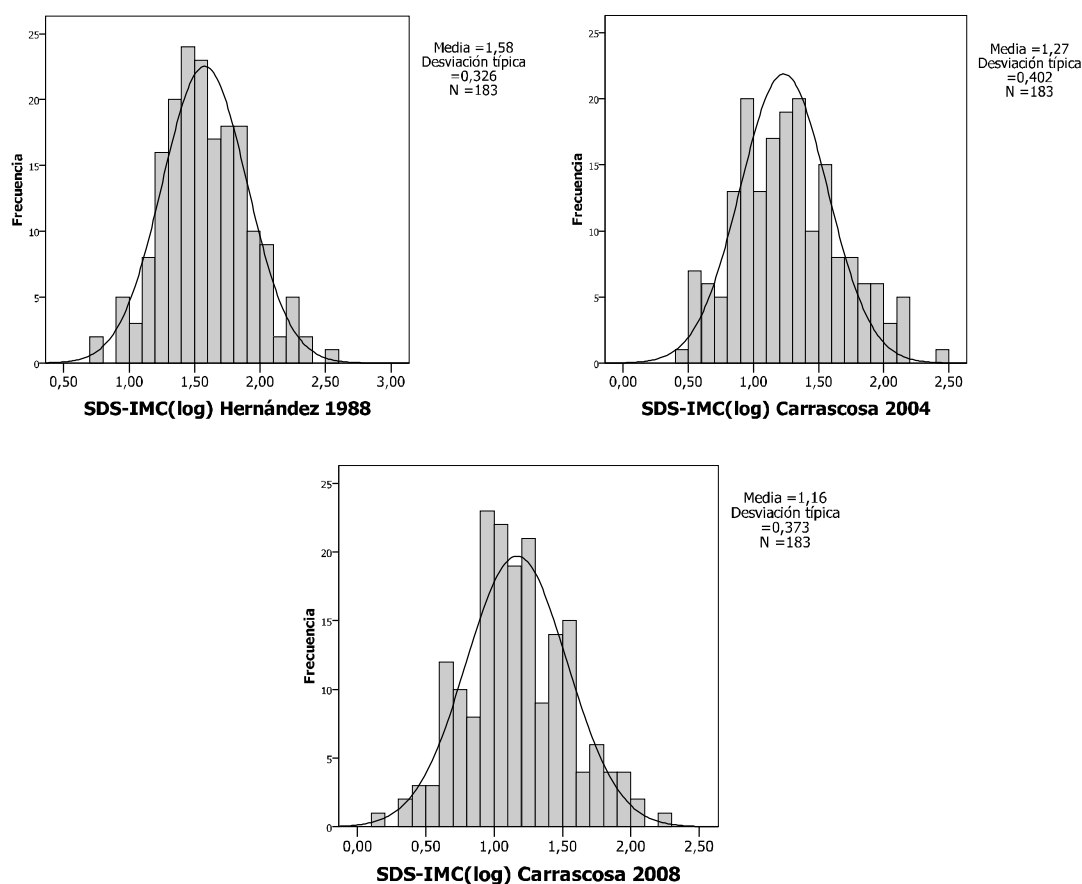


**Tabla 4.2: Análisis descriptivo, de normalidad y comparativo de los SDS-IMC(log) de las gráficas de IMC analizadas.**

	SDS-IMC(log) Hernández 1988	SDS-IMC(log) Carrascosa 2004	SDS-IMC(log) Carrascosa 2008	p (T)**
<b>n</b>	183	183	183	
<b>Media (±DE)</b>	1,6 (±0,3)	1,3 (±0,4)	1,2 (±0,4)	<b>,000*</b>
<b>Mediana (mínimo-máximo)</b>	1,5 (0,7-2,5)	1,2 (0,5-2,5)	1,2 (,2-2,3)	
<b>p (K-S)*</b>	<b>&gt;0,05</b>	<b>&gt;0,05</b>	<b>&gt;0,05</b>	

p (K-S)\*: (p) Kolmogorov-Smirnov de la muestra: distribución normal para las tres variables. p(T)\*\*: Prueba T de muestras relacionadas: las diferencias fueron significativas entre las medias de SDS-IMC de cada una de las gráficas analizadas ( $p < ,05$ ).

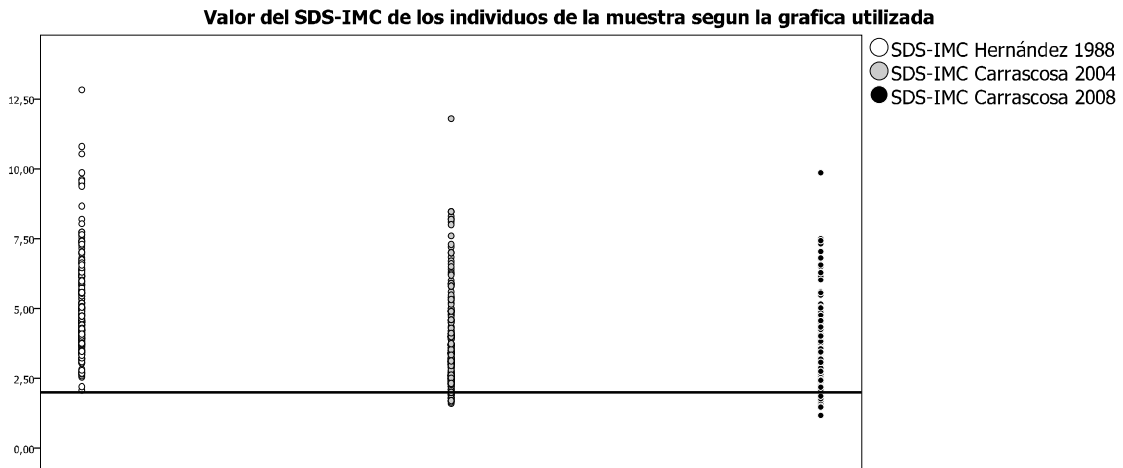
**Gráficos 4.2: Distribución de los valores de SDS-IMC(log) de los individuos de la muestra para las diferentes gráficas de IMC analizadas.**



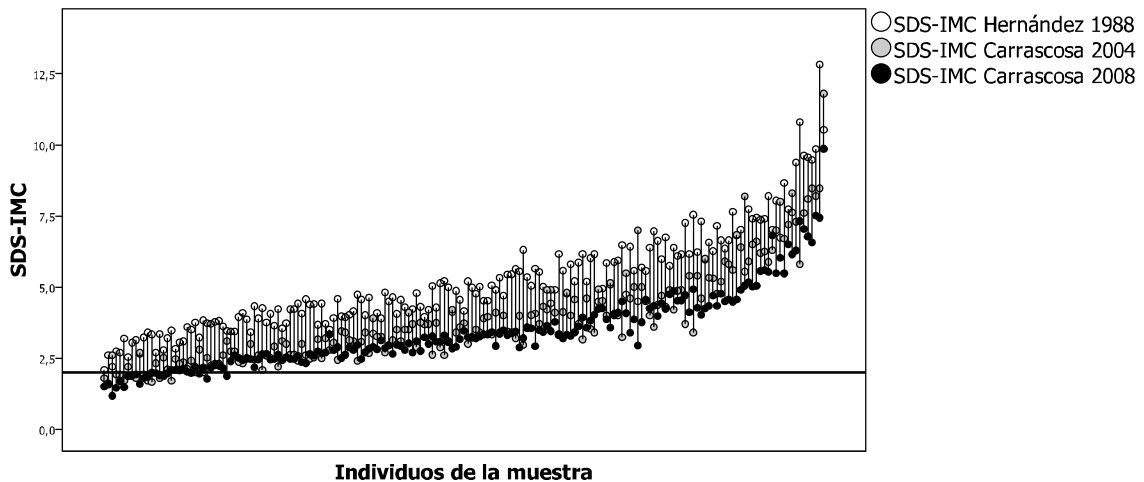
### 4.3. Valoración de la prevalencia de sobrepeso y obesidad según diferentes gráficas de crecimiento:

El gráfico 4.3.1a muestra la distribución de los valores de los SDS-IMC para cada gráfica de crecimiento analizada, observándose la línea de corte para el valor de SDS-IMC  $\geq 2$ . El gráfico 4.3.1b representa la variación individual para cada paciente del SDS-IMC según la gráfica de crecimiento utilizada. Los valores de los SDS-IMC de las gráficas de Hernández han sido las que presentaron mayores puntuaciones, posicionando a todos los individuos de la muestra en el rango de obesidad, siendo siempre el SDS-IMC igual o mayor a 2.

**Gráfico de dispersión 4.3.1a: Distribución de los valores de SDS-IMC de los pacientes según las distintas gráficas de crecimiento utilizadas (SDS-IMC  $\geq 2$  es criterio de obesidad).**



**Gráfica 4.3.1b: Variación del valor del SDS-IMC para cada individuo de la muestra según la gráfica de IMC utilizada.**



La línea de corte se sitúa en el valor de SDS-IMC  $\geq 2$ , siendo un criterio antropométrico para definir obesidad en las diferentes gráficas.

Al analizarse la prevalencia de obesidad en la muestra de estudio según los criterios para las diferentes gráficas de IMC utilizadas, se observó que el 100% de los individuos de la muestra cumplieron con el criterio de obesidad para las gráficas de Hernández; como era de esperarse debido a que éste ha sido criterio de inclusión en el presente estudio. Al realizarse el diagnóstico de obesidad en base a los percentilos de IMC del Estudio Transversal Español de Crecimiento 2010 de Carrascosa y col<sup>32</sup>, según los puntos de corte sugeridos por la OMS (IMC > Pc90/95 en hombres y mujeres respectivamente), se observó que el 100% de los sujetos de la muestra cumplieron criterios de obesidad, coincidiendo con los resultados obtenidos al utilizar las gráficas de Hernández 1988. En las gráficas de IMC de Carrascosa 2004<sup>34</sup> el 6,6% de la muestra de estudio no cumplió criterios de "obesidad", reduciendo el número de pacientes con SDS-IMC  $\geq 2$  a 171 sujetos (93,4% de la muestra inicial de estudio). Al utilizarse las gráficas de IMC de las tablas de Carrascosa 2008<sup>25</sup>, cuyo criterio establecido para definir obesidad ha sido establecido para un valor de IMC superior al Pc97 y/o SDS-IMC  $\geq 2$ , la prevalencia de obesos de

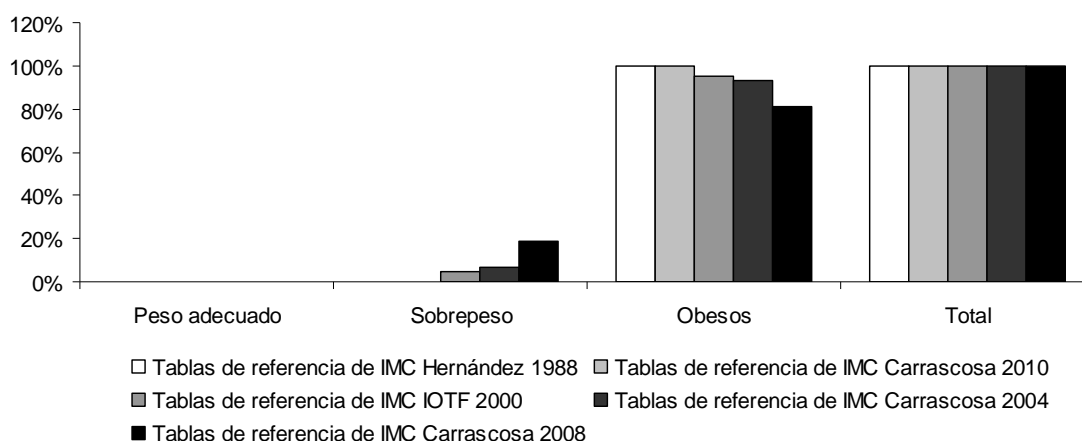
la muestra decreció al 81,4%. Mientras que para las tablas de IMC de IOTF del año 2000 y según el criterio de Cole, la prevalencia de obesos se situó en el 95%. Destacándose que en estas tres últimas gráficas todos los sujetos que no cumplieron criterios de obesidad, se encontraron dentro del rango establecido para sobrepeso, y no con de un peso considerado normal o adecuado para las mencionadas tablas para su sexo y edad. Se aplicó el test de McNemar, para valorar la diferencia en la prevalencia de sobrepeso u obesidad en los niños y adolescentes estudiados según las gráficas de crecimiento analizadas (IOTF 2000, Carrascosa 2004 y Carrascosa 2008 ), observándose que el cambio de tabla de referencia varió de forma significativa la prevalencia del diagnóstico de obesidad entre las gráficas de IMC de Carrascosa 2004-Carrascosa 2008, y IOTF 2000-Carrascosa 2008 (p,000), no así entre las tablas de IOTF 2000-Carrascosa 2004 (>,05) (tabla y gráfica 4.3.2).

**Tabla 4.3.2: Prevalencia de individuos con sobrepeso u obesidad en la muestra de estudio según los puntos de corte establecidos para las diferentes tablas de referencia de IMC analizadas.**

	Peso adecuado n (%)	Sobrepeso n (%)	Obesos n (%)	Total n (%)	<i>p</i> (MN)
Hernández 1988	0 (0)	0 (0)	183 (100)	183 (100)	
Carrascosa 2010	0 (0)	0 (0)	183 (100)	183 (100)	
IOTF 2000	0 (0)	9 (5)	174 (95)	183 (100)	
Carrascosa 2004	0 (0)	12 (6,6)	171 (93,4)	183 (100)	,000
Carrascosa 2008	0 (0)	34 (18,6)	149 (81,4)	183 (100)	

Los puntos de corte utilizados para la definición de sobrepeso y obesidad de las diferentes gráficas han sido descritos previamente. p (MN): estadístico de McNemar para dos variables dicotómicas pareadas (sobrepeso/obesidad) entre las gráficas de Carrascosa 2004, 2008 y IOTF. Los porcentajes se realizaron en función de las filas. No se realizó el cálculo de McNemar con respecto a las gráficas de Hernández, debido a que ésta fue una constante.

**Gráfico de barras 4.3.2: Prevalencia de individuos con sobrepeso u obesidad según el SDS-IMC y/o percentil de IMC de las diferentes gráficas de crecimiento analizadas.**



#### 4.4. Estadísticos descriptivos y comparativos de otras medidas antropométricas y estudios complementarios indicadores de masa grasa.

##### 4.4.1. Circunferencia braquial (CB), Pliegue cutáneo tricipital (PCT) y circunferencia muscular del brazo (CMB):

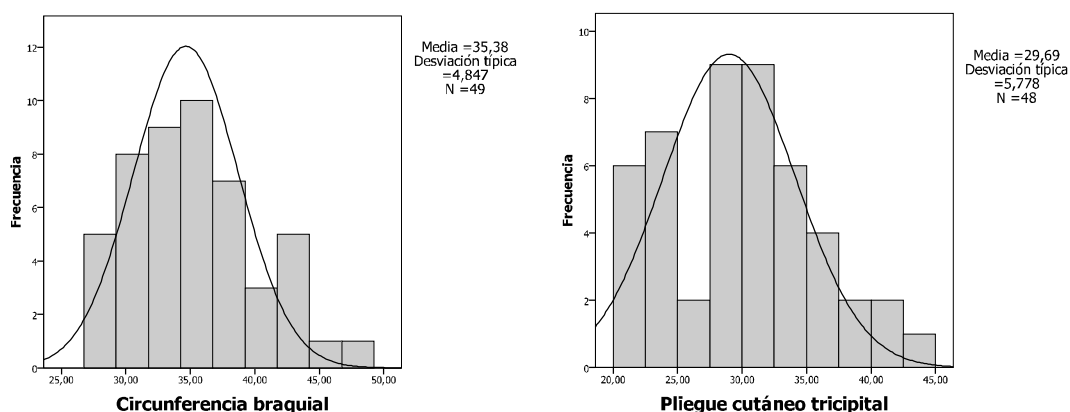
Se realizó la medición de la CB y del PCT en 49 sujetos (27 mujeres/22 varones) tomados al azar de la muestra inicial de estudio, perdiéndose la valoración del PCT en una de las niñas de la muestra. Luego se efectuó el cálculo de la CMB en todos los casos posibles. La media del la CB fue de 35 cm ( $\pm 4,8$ ), con un rango entre 28 y 48 cm y una distribución gaussiana (K-S de la muestra  $p >,05$ ). La media del PCT fue de 30 mm ( $\pm 6$ ), con un rango entre 20 y 43 mm y una distribución gaussiana (K-S de la muestra  $p >,05$ ). Mientras que la media del la CMB fue de 26 cm ( $\pm 4$ ), con un rango entre 18 y 35 cm, también con distribución gaussiana (K-S de la muestra  $p >,05$ ). Se valoró mediante la prueba de Mann-Whitney las posibles diferencias entre ambos sexos en estas variables de estimación de masa grasa, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas (tabla y gráficos 4.4.1.1).

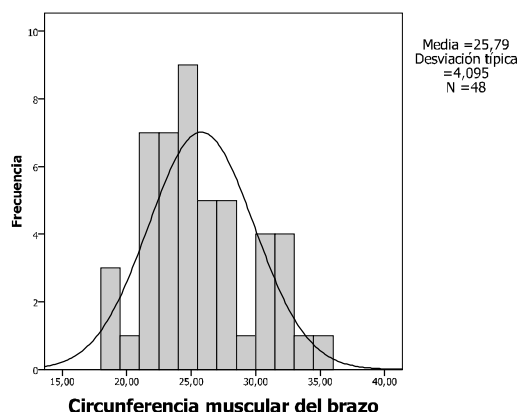
**Tabla 4.4.1.1: Análisis descriptivo y comparativo entre géneros de la CB, PCT y CMB de la muestra de estudio**

	Total (n=48/49)	Niñas (n=27/26)	Varones (n=22)	P*
<b>IMC</b>	33,7 ( $\pm 6,2$ ) 31,5 (25-48)	33,6 ( $\pm 6,4$ ) 31 (25-48)	33,8 ( $\pm 6$ ) 32,7 (25-47,5)	$>,05$
<b>SDS-IMC Hernández 1988</b>	5,6 ( $\pm 2$ ) 5,3 (2,2-10,8)	5,6 ( $\pm 2,1$ ) 5,2 (3,2-10,8)	5,6 ( $\pm 1,9$ ) 5,7 (2,2-9,6)	$>,05$
<b>Circunferencia braquial (cm) (n=49)</b>	35 ( $\pm 4,8$ ) 35,5 (28-48)	35 ( $\pm 5,3$ ) 34 (28-48)	35 ( $\pm 4,4$ ) 36 (28-44)	$>,05$
<b>Pliegue cutáneo tricipital (mm) (n=48)</b>	30 ( $\pm 6$ ) 30 (20-43)	29 ( $\pm 5$ ) 30 (20-43)	30 ( $\pm 7$ ) 30 (20-42)	$>,05$
<b>Circunferencia muscular del brazo (cm) (n=48)</b>	26 ( $\pm 4$ ) 25 (18-35)	26 ( $\pm 4$ ) 25 (18-35)	26 ( $\pm 4$ ) 25 (18-33)	$>,05$

Los valores de las variables están expresados en media ( $\pm$ DE) y mediana (mínimo y máximo). p: valora las diferencias significativas entre ambos sexos según las pruebas de U de Mann-Whitney. En negrita las diferencias significativas ( $p <,05$ ).

**Gráficos 4.4.1.1: Distribución de los valores de la CB, PCT y CMB de los individuos de la muestra de estudio.**





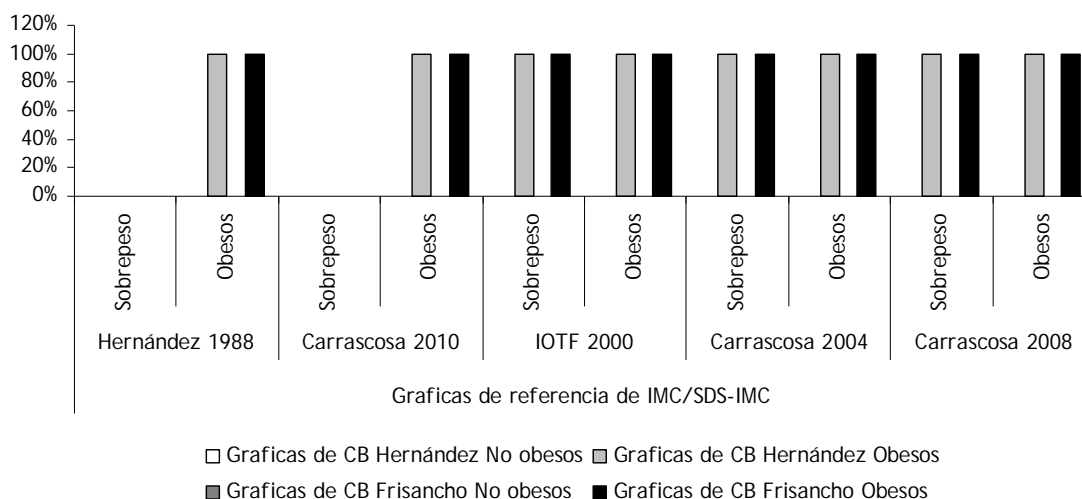
Se analizó la prevalencia de obesidad en función del diagnóstico realizado en base al percentil de la CB de las tablas de referencia de CB de Frisancho 1987 y Hernández 1988 ajustadas al sexo y edad. Observándose que el 100% de los individuos estudiados cumplieron criterio de obesidad al presentar un valor de CB mayor al Pc90 para ambas tablas, concordando en el 100% de los casos con el diagnóstico de obesidad según las tablas de IMC de Hernández 1988 (SDS-IMC  $\geq$  2) y del Estudio Español de Crecimiento de Carrascosa y col 2010. Sin embargo entre el 2% y 14% de los individuos con obesidad según su percentil de CB, no fueron diagnosticados como tales al utilizarse las gráficas de IMC de la IOTF 2000, Carrascosa 2004 y Carrascosa 08, pues presentaron valores de SDS-IMC y/o Pc de IMC dentro del rango de sobrepeso, sin poder calcularse el estadístico  $\chi^2$  entre la prevalencia de obesidad según el SDS-IMC y la CB por existir variables constantes en la tabla de contingencia (tabla y gráficos 4.4.1.2).

**Tabla de contingencia 4.4.1.2: Prevalencia de obesidad según la CB > Pc90 de las gráficas de Frisancho 1987 y Hernández 1988, y los puntos de corte establecidos para las tablas de referencia de IMC analizadas.**

Tablas de referencia de IMC		Obesidad según Pc de CB de gráficas de Frisancho 1987*		Obesidad según Pc de CB de gráficas de Hernández 1988*	
		No obesos CB $\leq$ Pc90	Obesos CB > Pc90	No obesos CB $\leq$ Pc90	Obesos CB > Pc90
<b>Hernández 1988</b>	<b>Sobrepeso</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	<b>Obesos</b>	0 (0%)	49 (100%)	0 (0%)	49 (100%)
<b>Carrascosa 2010</b>	<b>Sobrepeso</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	<b>Obesos</b>	0 (0%)	49 (100%)	0 (0%)	49 (100%)
<b>IOTF 2000</b>	<b>Sobrepeso</b>	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)
	<b>Obesos</b>	0 (0%)	48 (100%)	0 (0%)	48 (100%)
<b>Carrascosa 2004</b>	<b>Sobrepeso</b>	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	7 (100%)
	<b>Obesos</b>	0 (0%)	48 (100%)	0 (0%)	42 (100%)
<b>Carrascosa 2008</b>	<b>Sobrepeso</b>	0 (0%)	7 (100%)	0 (0%)	1 (100%)
	<b>Obesos</b>	0 (0%)	42 (100%)	0 (0%)	48 (100%)

\*No se calculó el estadístico  $\chi^2$  porque la gráfica de referencia de IMC Hernández 1988 y Obesidad según Pc de CB de gráfica de Frisancho y de Hernández son constantes. El porcentaje está realizado en función de las filas. Los puntos de corte utilizados para la definición de sobrepeso y obesidad de las diferentes gráficas de IMC han sido descritos previamente.

**Gráfico 4.4.1.2: Prevalencia de individuos con sobrepeso u obesidad según la CB > Pc90 de las gráficas de Frisancho y de Hernández, y los puntos de corte establecidos para las diferentes tablas de referencia de IMC analizadas.**



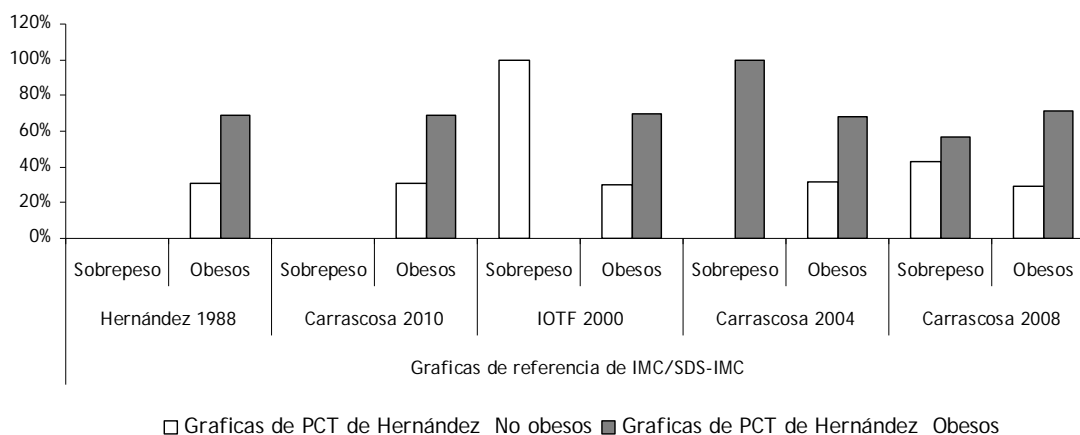
Se realizó el diagnóstico de obesidad en función del valor del PCT mayor al Pc95 de las tablas de Hernández 1988 ajustadas para sexo y edad. Observándose que el 69% de los pacientes obesos diagnosticados como tales según las gráficas de IMC de Hernández 1988 y del Estudio Español de Crecimiento 2010 de Carrascosa y col, también cumplieron criterios de obesidad según el valor del PCT. Mientras que en el 31% de los obesos restantes la medición del PCT se encontró dentro del rango considerado como normal o adecuado (PCT < Pc95). Se valoró la prevalencia de obesidad en la muestra según las tablas de PCT de Hernández 1988 y las diferentes gráficas de referencia de IMC utilizadas (percentil de IMC y/o su expresión como SDS-IMC). Si bien, más de un 30% de sujetos obesos según las gráficas de Hernández no fueron detectados al aplicarse las gráficas de PCT de Hernández, resultados similares en la prevalencia de obesidad se observaron al utilizarse las gráficas de IMC de la IOTF 2000 y de Carrascosa 2004. Existiendo un caso de obesidad detectado al medirse el PCT y aplicar las gráficas de IMC de Hernández y de Carrascosa 2010 que no fue detectado como tal por las tablas de IMC de Carrascosa 2004 y cuatro casos de obesidad que no fueron detectados por las gráficas de IMC de Carrascosa 2008. Un individuo que se encontró dentro del rango de sobrepeso según criterios de la IOTF y dentro del rango de normalidad en la gráfica de PCT, según las gráficas de IMC de Hernández cumplió criterio de obesidad, mientras que tres sujetos no cumplieron criterios de obesidad por el valor del PCT y del SDS-IMS de las tablas de Carrascosa 2008, pero sí para las gráficas de IMC de Hernández. Por lo que en las gráficas de IMC de Carrascosa 2008 se observaron siete sujetos (15% de la muestra) con un IMC y/o SDS-IMC dentro del rango de sobrepeso, de los cuales el 60% presentó valores del PCT superiores al Pc95. Sin observarse asociaciones significativas en la prevalencia de sobrepeso y/o obesidad según las gráficas de IMC y de PCT, al realizarse la comparación mediante el test de corrección de continuidad de Yates y test de Fisher (tabla y gráficos 4.4.1.3).

**Tabla de contingencia 4.4.1.3: Prevalencia de obesidad según el PCT > Pc95 de las gráficas de Hernández 1988 y los puntos de corte establecidos para las diferentes tablas de referencia de IMC analizadas.**

Tablas de referencia de IMC		Obesidad según el Pc del PCT de las gráficas de Hernández 1988		$\chi^2$ (CC Yates)*
		No obesos PCT ≤ Pc95	Obesos PCT > Pc95	
Hernández 1988	Sobrepeso	0 (0%)	0 (0%)	**
	Obesos	15 (31%)	33 (69%)	
Carrascosa 2010	Sobrepeso	0 (0%)	0 (0%)	**
	Obesos	15 (31%)	33 (69%)	
IOTF 2000	Sobrepeso	1 (100%)	0 (0%)	>,05
	Obesos	14 (30%)	33 (70%)	
Carrascosa 2004	Sobrepeso	0 (0%)	1 (100%)	>,05
	Obesos	15 (32%)	32 (68%)	
Carrascosa 2008	Sobrepeso	3 (43%)	4 (57%)	>,05
	Obesos	12 (29%)	29 (71%)	

CC Yates (p)\*: corrección de continuidad de Yates y test de Fisher: utilizado en los casos en que los valores esperados son menores a 5. \*\*No se calculó el estadístico  $\chi^2$  porque Hernández 1988 es una constante. El porcentaje está en función de las filas.

**Gráfico 4.4.1.3: Prevalencia de sobrepeso y obesidad según el PCT > Pc95 de las gráficas de Hernández y los puntos de corte establecidos para las diferentes tablas de referencia de IMC analizadas.**



Al calcularse la CMB, un 81% (n=39) de los niños obesos de la muestra de estudio presentaron valores de la CBM  $\geq$  Pc90 de las tablas de CBM de Frisancho 1987, mientras que en un 19% de los mismos (n=9) los valores de la CMB se encontraron dentro del rango de normalidad para dichas tablas. Todos los niños y adolescentes evaluados cumplieron con el criterio de inclusión en el estudio al presentar obesidad con un SDS-IMC  $\geq$  2 en las gráficas de IMC de Hernández 1988. También todos los niños estudiados cumplieron con el criterio de obesidad según el Estudio Español de Crecimiento 2010. De los 9 individuos con un valor de CMB considerado normal, un único sujeto cumplió criterio de sobrepeso y no de obesidad según las tablas de IMC de la IOTF 2000 y Carrascosa 2004. Al analizarse las gráficas de IMC de Carrascosa 2008, 7 pacientes presentaron un valor de IMC dentro del rango establecido para sobrepeso, pero casi el 50% de ellos revelaron una posible obesidad al mostrar una CMB > Pc90 de las tablas de Frisancho. Observándose solamente una asociación significativa tras haberse realizado la comparación mediante el test de corrección de continuidad de Yates y test de Fisher, en la prevalencia de

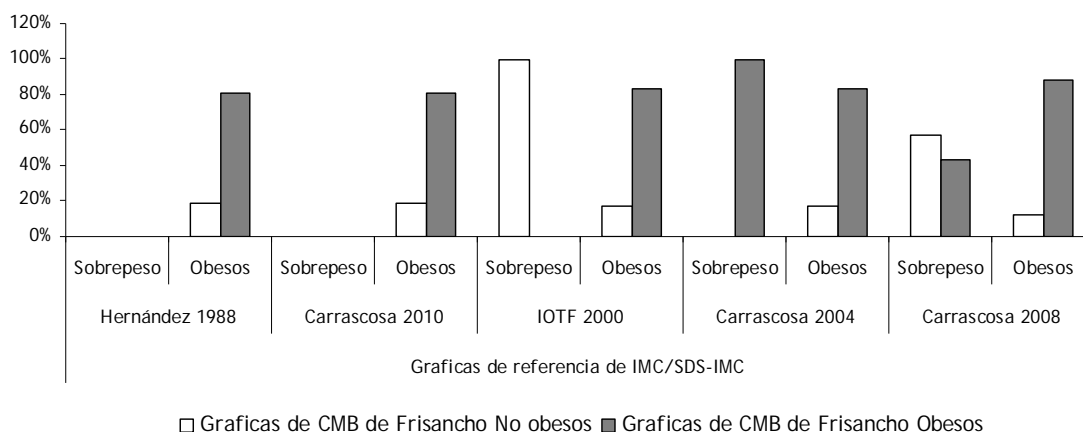
sobrepeso y/o obesidad entre la gráfica de IMC de Carrascosa 2008 y las tablas de CMB de Frisancho (tabla y gráficos 4.4.1.4).

**Tabla de contingencia 4.4.1.4: Prevalencia de obesidad según la CMB>Pc90 de las gráficas de Frisancho 1987 y los puntos de corte establecidos para las diferentes tablas de referencia de IMC analizadas.**

Tablas de referencia de IMC		Obesidad según el Pc de la CMB de las gráficas de Frisancho 1987		$\chi^2$ (CC Yates)*
		No obesos CMB $\leq$ Pc90	Obesos CMB $>$ Pc90	
<b>Hernández 1988</b>	Sobrepeso	0 (0%)	0 (0%)	<b>**</b>
	Obesos	9 (19%)	39 (81%)	
<b>Carrascosa 2010</b>	Sobrepeso	0 (0%)	0 (0%)	<b>**</b>
	Obesos	9 (19%)	39 (81%)	
<b>IOTF 2000</b>	Sobrepeso	1 (100%)	0 (0%)	<b>&gt;,05</b>
	Obesos	8 (17%)	39 (83%)	
<b>Carrascosa 2004</b>	Sobrepeso	1 (100%)	0 (0%)	<b>&gt;,05</b>
	Obesos	8 (17%)	39 (83%)	
<b>Carrascosa 2008</b>	Sobrepeso	4 (57%)	3 (43%)	<b>&lt;,05</b>
	Obesos	5 (12%)	36 (88%)	

CC Yates (p)\*: corrección de continuidad de Yates y test de Fisher: utilizado en los casos en que los valores esperados son menores a 5. En negrita las diferencias significativas ( $p < ,05$ ). \*\*No se calculará el estadístico  $\chi^2$  porque Hernández 1988 es una constante. El porcentaje está en función de las filas.

**Gráfico 4.4.1.4: Prevalencia de sobrepeso y obesidad según CMB > Pc90 de las gráficas de Frisancho 1987 y los puntos de corte establecidos para las diferentes tablas de referencia de IMC analizadas.**



La matriz de correlaciones de Spearman se realizó entre los valores de IMC y de SDS-IMC de las gráficas de referencia de IMC utilizadas, contra otras mediciones antropométricas (PCT, CMB, CB), mostrando asociaciones estadísticamente significativas positivas con diferente intensidad entre estas variables. Las mediciones antropométricas PCT, CMB y CB presentaron una mayor fuerza de asociación con el valor del IMC que con los valores de los SDS-IMC; estas correlaciones fueron ascendentes y estadísticamente significativas en todos los casos ( $p < ,05$ ), siendo las gráficas de IMC de Carrascosa 2008 las que tuvieron una mayor fuerza de asociación positiva con los parámetros de masa grasa (tabla y gráficos 4.4.1.5).

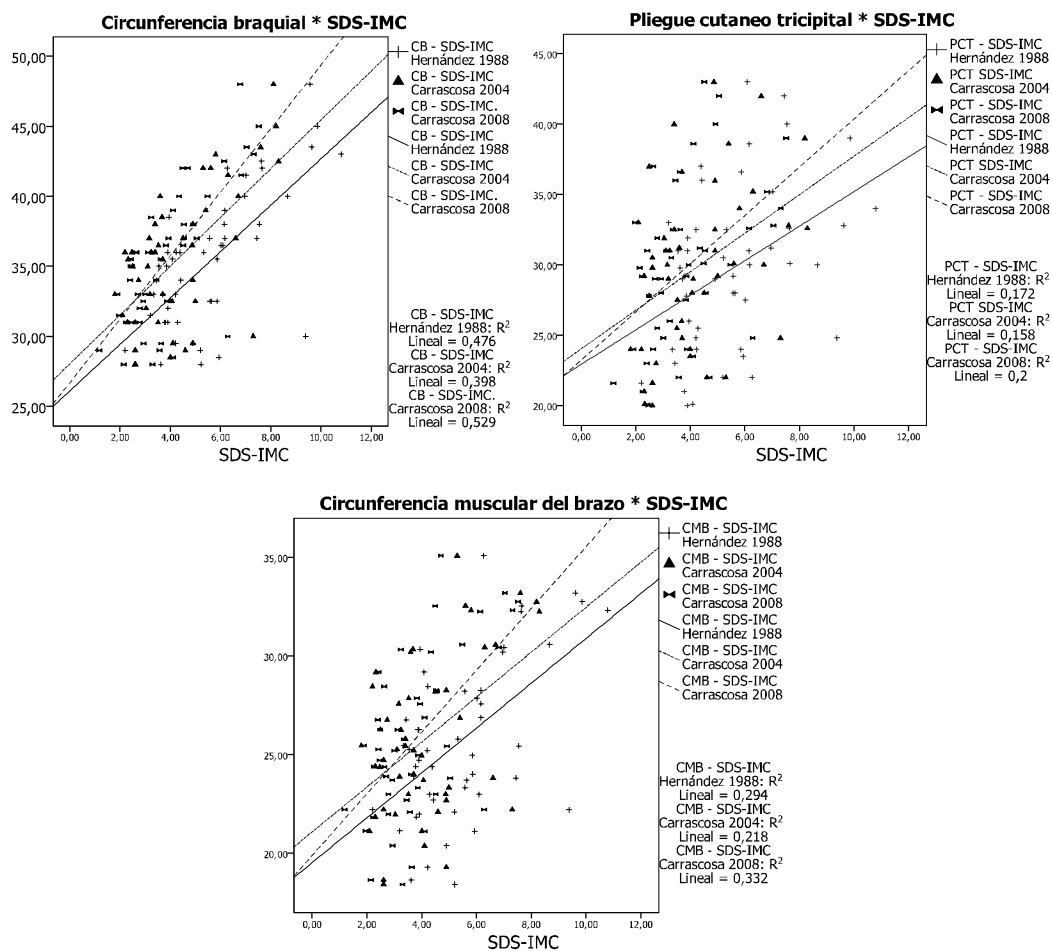


Tabla de Correlaciones 4.4.1.5: Entre los SDS-IMC de las gráficas de IMC utilizadas y las variables antropométricas analizadas.

	IMC	SDS-IMC Hernández 1988	SDS-IMC Carrascosa 2004	SDS-IMC Carrascosa 2008
Circunferencia braquial	r	<b>,887**</b>	<b>,659**</b>	<b>,522**</b>
	p	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>
Pliegue cutáneo tricipital	r	<b>,509**</b>	<b>,438**</b>	<b>,381**</b>
	p	<b>,000</b>	<b>&lt;,005</b>	<b>&lt;,01</b>
Circunferencia muscular del brazo	r	<b>,717**</b>	<b>,474**</b>	<b>,333*</b>
	p	<b>,000</b>	<b>,001</b>	<b>&lt;,05</b>

En negrita las correlaciones significativas: \* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral). \*\* La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral). r: Coef. correl. (p): Sig.

Diagrama de dispersión superpuesto 4.4.1.5: Correlaciones significativas entre los SDS-IMC de las gráficas de IMC utilizadas y las variables antropométricas analizadas.



#### 4.4.2. Circunferencia de Cintura (CC) e Índice Cintura/Cadera (ICC):

El número de individuos de la muestra a los que se les realizó la medición de la CC, circunferencia de cadera y posterior cálculo del ICC fue de 28 sujetos (18 mujeres/10 varones) con una edad media de 11,7( $\pm$ 3) años, tomados al azar de la muestra inicial de estudio. La media del la CC fue de 89 cm ( $\pm$ 14), con un rango entre los 67 y 127 cm y una distribución gaussiana (K-S de la muestra  $p >,05$ ). La media de la circunferencia de cadera fue de 102 cm ( $\pm$ 19), con un rango entre los 56 y 137 cm y distribución gaussiana (K-S de la muestra  $p >,05$ ).

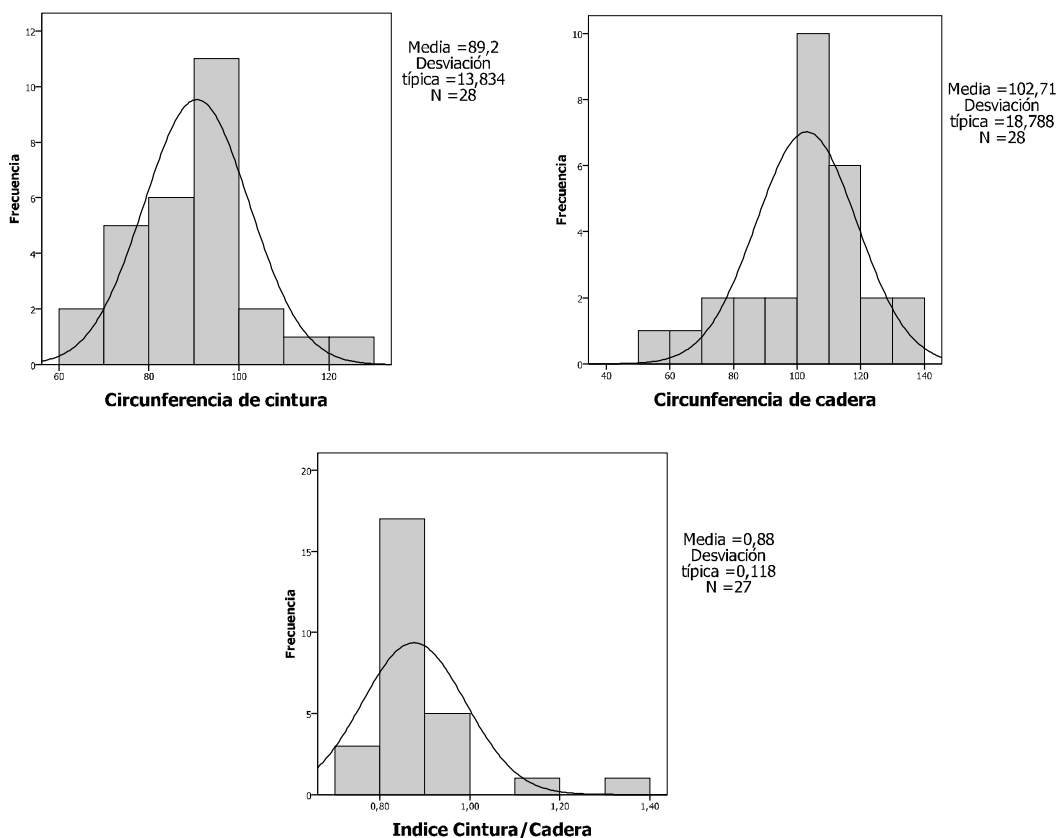
Mientras que la media del ICC fue de 0,9 ( $\pm 0,1$ ), con un valor mínimo de 0,7, un máximo de 1,3 y también con distribución gaussiana (K-S de la muestra  $p > ,05$ ). Debido al pequeño tamaño de estas variables, el análisis estadístico se realizó mediante cálculos no paramétricos. Se valoraron mediante la prueba U de de Mann-Whitney las diferencias entre ambos sexos en estas mediciones de estimación de masa grasa, encontrándose diferencias estadísticamente significativas a favor de los varones en la CC ( $p < ,05$ ) (tabla 4.4.2.1 y gráficos 4.4.2.1a-b).

**Tabla 4.4.2.1: Análisis descriptivo de la CC, circunferencia de cadera e ICC de la muestra de estudio y comparativo entre géneros.**

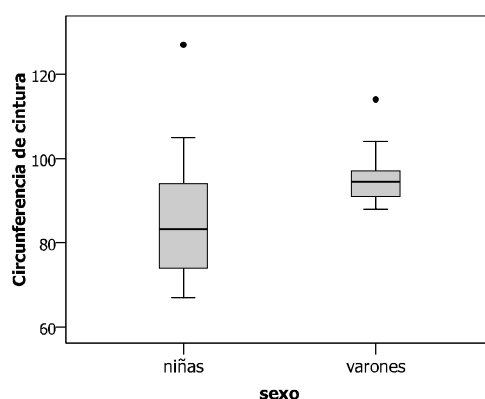
	<b>Total (n=28)</b>	<b>Niñas (n=18)</b>	<b>Varones (n=10)</b>	<b>P*</b>
<b>IMC</b>	30,9 ( $\pm 4,8$ ) 30,2 (21,9-41)	30,3 ( $\pm 5,3$ ) 28,4 (21,9-41)	32,1 ( $\pm 3,5$ ) 31,5 (27,2-38,7)	>,05
<b>SDS-IMC</b>	4,9 ( $\pm 1,5$ )	4,7 ( $\pm 1,7$ )	5,4 ( $\pm 1,7$ )	>,05
<b>Hernández 1988</b>	4,6 (2,5-8,7)	4,2 (2,5-8,7)	5,2 (3,6-7,4)	>,05
<b>Circunferencia de cintura (cm) (n=28)</b>	89 ( $\pm 14$ ) 91 (67-127)	85 ( $\pm 15$ ) 83 (67-127)	96 ( $\pm 8$ ) 95 (88-114)	<b>&lt;,05</b>
<b>Circunferencia de cadera (cm) (n=27)</b>	102 ( $\pm 19$ ) 104 (56-137)	98 ( $\pm 22$ ) 102 (56-137)	110 ( $\pm 9$ ) 107 (98-130)	>,05
<b>Índice Cintura/Cadera (n=27)</b>	0,9 ( $\pm 0,1$ ) 0,8 (0,7-1,3)	0,88 ( $\pm 0,014$ ) 0,84 (0,76-1,31)	0,88 ( $\pm 0,054$ ) (0,81-0,98)	>,05

Los valores de las variables están expresados en media ( $\pm$ DE) y mediana (mínimo y máximo). p: valora las diferencias significativas entre ambos sexos según la prueba de U de Mann-Whitney. En negrita se indican las diferencias significativas ( $p < ,05$ ).

**Gráficos 4.4.2.1a: Distribución de los valores de la CC, circunferencia de cadera e ICC de los individuos de la muestra.**



**Diagramas de cajas 4.4.2.1b: Distribución de los valores de la CC según el género de los individuos de la muestra de estudio.**



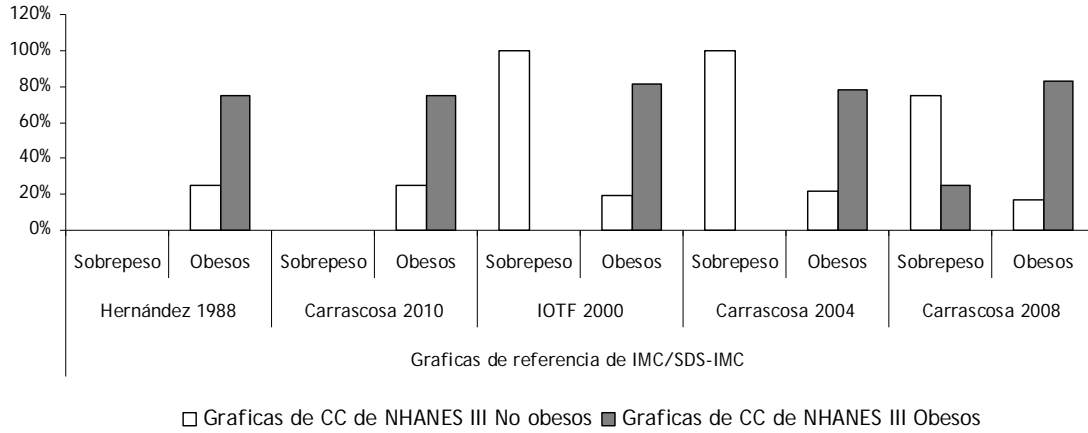
Se valoró el diagnóstico de obesidad según el percentil de la CC de las tablas de referencia de CC de NHANES III ajustadas para sexo y edad. Todos los niños y adolescentes evaluados cumplieron el criterio de obesidad según las gráficas de IMC de Hernández (SDS-IMC  $\geq 2$ ), por ser éste un criterio de inclusión en el estudio, al igual que cumplieron criterios de obesidad según el Estudio Transversal Español de Crecimiento 2010. Al medirse la CC, un 75% (n=21) de los individuos presentaron valores de CC superiores al Pc90 de las tablas de CC de NHANES III, cumpliendo con el criterio de obesidad según estas gráficas, mientras que el 25% (n=7) restante presentó valores de CC dentro de la normalidad, no siendo catalogados como obesos. De estos 7 individuos con CC normal, un único paciente cumplió criterio de sobrepeso para las tablas de IMC de Carrascosa 2004, dos niños lo hicieron para las gráficas de IMC de la IOTF y tres para las gráficas de IMC de Carrascosa 2008. Mientras que un paciente con un SDS-IMC dentro del rango de sobrepeso según las gráficas de IMC de Carrascosa 2008, cumplió criterio de obesidad según la medición de la CC. De las gráficas de IMC analizadas, la tablas de IMC de Carrascosa 2008 fueron las que presentaron mayor similitud en la prevalencia de sobrepeso y obesidad con respecto a los criterios de las gráficas de CC de NHANES III, observándose una asociación significativa entre ambas gráficas al realizarse la comparación mediante el test de corrección de continuidad de Yates y test de Fisher (tabla y gráficos 4.4.2.2).

**Tabla de contingencia 4.4.2.2: Prevalencia de obesidad según la CC > Pc90 de las tablas de NHANES III y los puntos de corte establecidos para las diferentes tablas de referencia de IMC analizadas.**

Tablas de referencia de IMC		Obesidad según el Pc de la CC de las gráficas de NHANES III*		$\chi^2$ (CC Yates)*
		No obesos CC $\leq$ Pc90	Obesos CC > Pc90	
Hernández 1988	Sobrepeso	0 (0%)	0 (0%)	**
	Obesos	7 (25%)	21 (75%)	
Carrascosa 2010	Sobrepeso	0 (0%)	0 (0%)	**
	Obesos	7 (25%)	21 (75%)	
IOTF 2000	Sobrepeso	2 (100%)	0 (0%)	>,05
	Obesos	5 (19%)	21 (81%)	
Carrascosa 2004	Sobrepeso	1 (100%)	0 (0%)	>,05
	Obesos	6 (22%)	21 (78%)	
Carrascosa 2008	Sobrepeso	3 (75%)	1 (25%)	<,05
	Obesos	4 (17%)	20 (83%)	

CC Yates (p)\*: corrección de continuidad de Yates y test de Fisher: utilizado en los casos en que los valores esperados son menores a 5. En negrita las diferencias significativas ( $p < ,05$ ). \*\*No se calculará el estadístico  $\chi^2$  porque Hernández 1988 es una constante. El porcentaje está en función de las filas.

**Gráfico 4.4.2.2: Prevalencia de sobrepeso y obesidad según la CC > Pc90 de NHANES III y los puntos de corte establecidos para las diferentes tablas de referencia de IMC analizadas.**



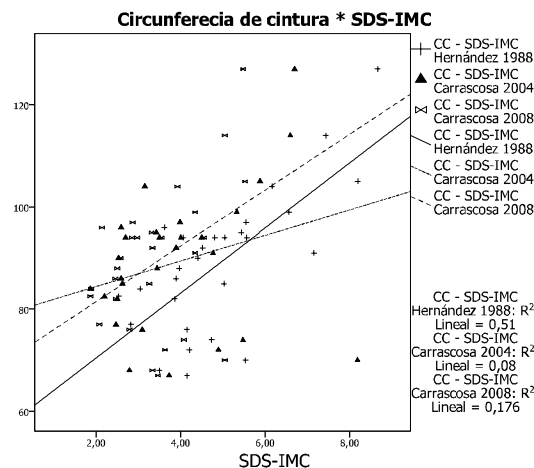
La matriz de correlaciones de Spearman se realizó entre los valores de IMC y SDS-IMC de las gráficas de IMC utilizadas y las mediciones antropométricas CC e ICC, observándose una asociación significativa fuertemente positiva entre los SDS-IMC de las gráficas de Hernández y el valor de la CC ( $p < ,05$ ) (tabla y gráficos 4.4.2.3).

**Tabla de Correlaciones 4.4.2.3: Entre los SDS-IMC de las gráficas de IMC utilizadas y las variables antropométricas analizadas.**

		IMC	SDS-IMC Hernández 1988	SDS-IMC Carrascosa 2004	SDS-IMC Carrascosa 2008
<b>Circunferencia de la cintura</b>	<b>r</b>	<b>,815**</b>	<b>,639**</b>	,301	,312
	<b>p</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	>,05	>,05
<b>Índice Cintura/Cadera</b>	<b>r</b>	-,336	,033	,183	,102
	<b>p</b>	>,05	>,05	>,05	>,05

En negrita las correlaciones significativas: \*\*La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral). r: Coef. correl. (p): Sig.

**Diagrama de dispersión superpuesto 4.4.2.3: Correlaciones significativas entre los SDS-IMC de las gráficas de IMC utilizadas y las variables antropométricas analizadas.**



#### 4.4.3. Impedancia bioeléctrica (IB).

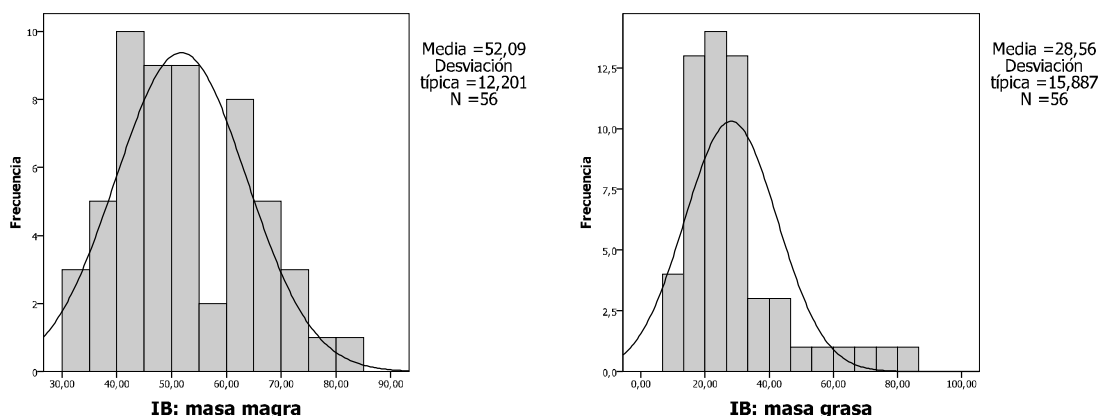
El número de niños y adolescentes obesos según las gráficas de IMC de Hernández que conformaron la muestra en la que se valoró la masa magra, masa grasa y porcentaje de masa grasa corporal por medio de la IB, fue de 56 sujetos (32 mujeres/24 varones) con una edad media de 12( $\pm$ 2) años. El valor medio de la masa magra fue de 52 ( $\pm$ 12) con un rango entre 31 y 80, y una distribución gaussiana (K-S de la muestra  $p > ,05$ ). La media de la masa grasa fue de 28 ( $\pm$ 16) con un rango entre 9,5 y 83, y una distribución no gaussiana (K-S de la muestra  $p < ,05$ ). Mientras que el promedio del porcentaje de masa grasa corporal fue del 34% ( $\pm$ 10) con un valor mínimo del 18% y un máximo del 69%, y una distribución gaussiana (K-S de la muestra  $p > ,05$ ). Debido al pequeño tamaño de la muestra para estas variables y la distribución no gaussiana de alguna de las mismas, el análisis estadístico se realizó mediante cálculos no paramétricos. Se valoró mediante la prueba de Mann-Whitney las diferencias entre ambos sexos para estos parámetros de estimación de masa grasa, encontrándose diferencias estadísticamente significativas, siendo mayor la masa grasa en los varones y mayor el porcentaje de masa grasa corporal en las mujeres ( $p < ,005$  y  $p < ,001$  respectivamente) (tabla 4.4.3.1 y gráficos 4.4.3.1a-b).

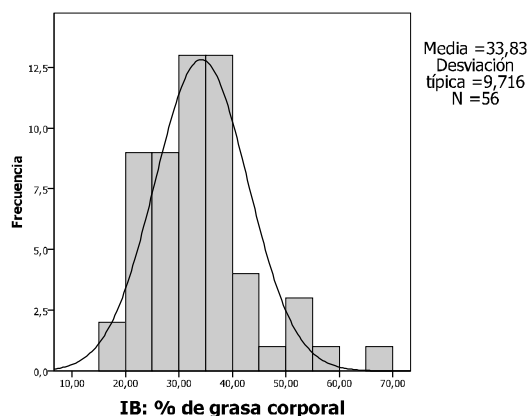
**Tabla 4.4.3.1: Análisis descriptivo de la masa magra, masa grasa y porcentaje de grasa corporal valorados por IB en la muestra de estudio.**

	Total (n=56)	Niñas (n=32)	Varones (n=24)	<i>p*</i>
<b>IMC</b>	32,8 ( $\pm$ 6) 31,1 (25-48,3)	32,3 ( $\pm$ 6) 30,7 (25,5-48,3)	33,6 ( $\pm$ 5,8) 32,2 (25-47,5)	$> ,05$
<b>SDS-IMC Hernández 1988</b>	5,3 ( $\pm$ 2) 4,7 (2,2-10,8)	5 ( $\pm$ 2) 4,4 (2,6-10,8)	5,7 ( $\pm$ 2) 5,7 (2,2-9,6)	$> ,05$
<b>IB: Masa magra</b>	52 ( $\pm$ 12) 50 (31-80)	47 ( $\pm$ 8) 46 (31-67)	58 ( $\pm$ 14) 62 (32-80)	<b><math>&lt; ,005</math></b>
<b>IB: Masa grasa</b>	28 ( $\pm$ 16) 24 (9,5-83)	31 ( $\pm$ 15) 25 (9-74)	26 ( $\pm$ 16) 62 (32-80)	$> ,05$
<b>IB: % de grasa corporal</b>	34 ( $\pm$ 10) 34 (18-69)	38 ( $\pm$ 7) 36 (22-56)	29 ( $\pm$ 10) 27 (18-69)	<b>,000</b>

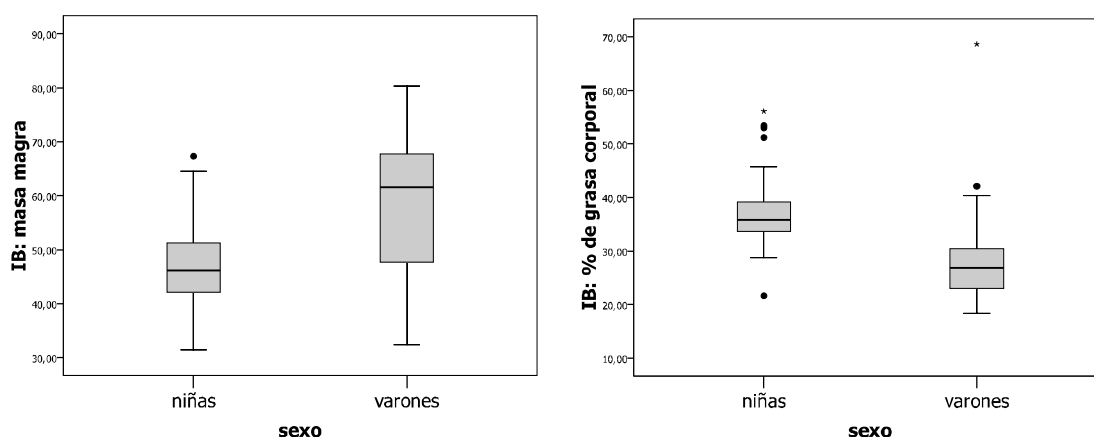
Los valores de las variables están expresados en media ( $\pm$ DE) y mediana (mínimo y máximo). p: valora las diferencias significativas entre ambos sexos según la prueba de U de Mann-Whitney. En negrita las diferencias significativas ( $p < ,05$ ).

**Gráficos 4.4.3.1a: Distribución de los valores de masa magra, masa grasa y porcentaje de masa grasa corporal de los individuos de la muestra valorados por IB.**





**Diagramas de cajas 4.4.3.1b: Distribución de los valores de masa magra y porcentaje de masa grasa corporal según la IB para ambos sexos.**



Las diferencias entre géneros fueron significativas para ambas variables.

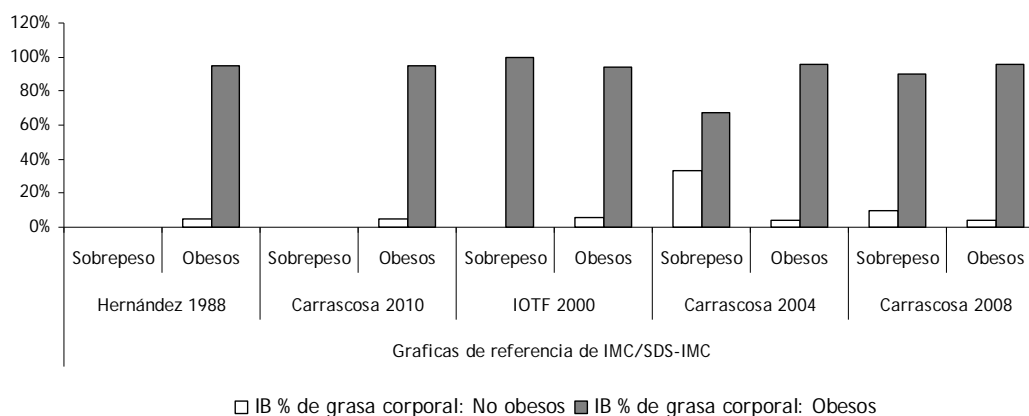
Se analizó la prevalencia de obesidad según el porcentaje de masa grasa corporal medido por IB, estableciéndose como puntos de corte y criterio diagnóstico de obesidad a los porcentajes de masa grasa superiores al 20% del peso corporal en hombres y 25% en mujeres. Todos los niños y adolescentes a los que se les realizó la IB cumplieron con los criterios de obesidad de las gráficas de IMC de Hernández ( $SDS-IMC \geq 2$ ) y del Estudio Español de Crecimiento 2010. Observándose que un 5% de estos sujetos ( $n=3$ ) presentaron un porcentaje de masa grasa corporal asumido como normal, pese a ser diagnosticados como obesos por las tablas de IMC antes mencionadas y de la IOTF, y solo uno de estos tres individuos cumplió con el criterio de sobrepeso al aplicarse las tablas de Carrascosa 2004 y Carrascosa 2008. Sin embargo un alto porcentaje de pacientes con “sobrepeso” según diferentes tablas de IMC utilizadas (67% para Carrascosa 2004, 90% para Carrascosa 2008), cumplieron criterios de obesidad según el porcentaje de masa grasa corporal medido por la IB, sin encontrarse asociaciones significativas al compararse mediante el test de corrección de continuidad de Yates y test de Fisher la prevalencia del diagnóstico de sobrepeso y/o obesidad según las diferentes gráficas de IMC y el porcentaje de grasa corporal (tabla y gráficos 4.4.3.2).

**Tabla de contingencia 4.4.3.2: Prevalencia de obesidad según el porcentaje de masa grasa corporal total medido por IB y los criterios establecidos para las tablas de referencia de IMC analizadas.**

Tablas de referencia de IMC		Obesidad según el % de masa grasa corporal medido por IB		$\chi^2$ (CC Yates)*
		No obesos ( $\leq 20\%/25\%$ )	Obesos ( $>20\%/25\%$ )	
<b>Hernández 1988</b>	Sobrepeso	0 (0%)	0 (0%)	<b>**</b>
	Obesos	3 (5%)	53 (95%)	
<b>Carrascosa 2010</b>	Sobrepeso	0 (0%)	0 (0%)	<b>**</b>
	Obesos	3 (5%)	53 (95%)	
<b>IOTF 2000</b>	Sobrepeso	0 (0%)	3 (100%)	$>,05$
	Obesos	3 (6%)	50 (94%)	
<b>Carrascosa 2004</b>	Sobrepeso	1 (33%)	2 (67%)	$>,05$
	Obesos	2 (4%)	51 (96%)	
<b>Carrascosa 2008</b>	Sobrepeso	1 (10%)	9 (90%)	$>,05$
	Obesos	2 (4%)	44 (96%)	

CC Yates (p)\*: corrección de continuidad de Yates y test de Fisher: utilizado en los casos en que los valores esperados son menores a 5. En negrita las diferencias significativas ( $p < ,05$ ). \*\*No se calculó el estadístico  $\chi^2$  porque Hernández 1988 es una constante. El porcentaje está en función de las filas.

**Gráfico 4.4.3.2: Prevalencia de obesidad según el porcentaje de masa grasa corporal (IB) y los puntos de corte establecidos para las diferentes tablas de referencia de IMC analizadas.**



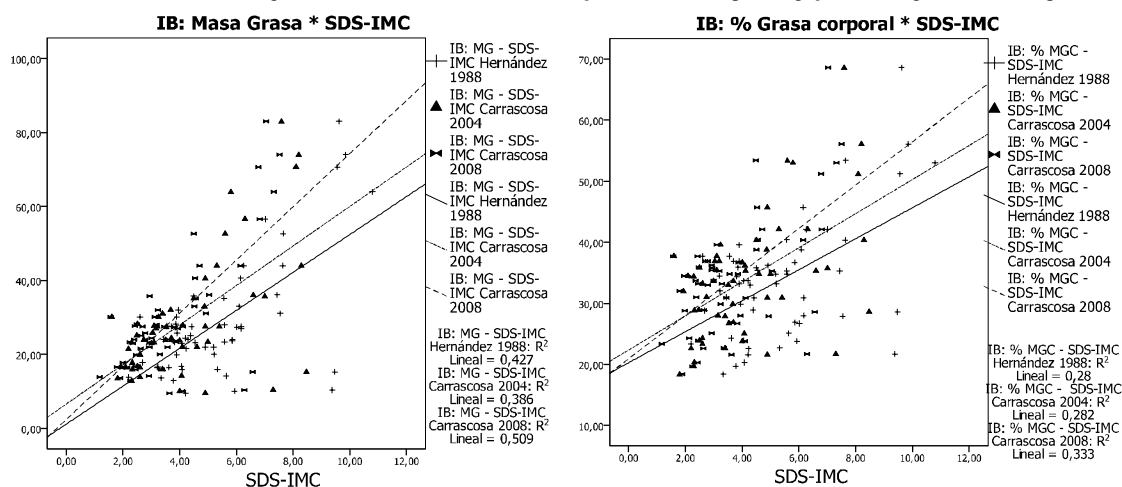
El estudio de correlaciones entre los valores de SDS-IMC de las gráficas de IMC utilizadas y las mediciones de grasa corporal realizadas por la IB, mostraron asociaciones positivas estadísticamente significativas entre la cantidad y porcentaje de masa grasa corporal y los SDS-IMC de las diferentes gráficas. Siendo las tablas de Carrascosa de IMC del 2004 en su expresión como SDS-IMC, las que presentaron una mayor fuerza de asociación con el porcentaje de grasa corporal (tabla y gráficos 4.4.3.3).

**Tabla de Correlaciones 4.4.3.3: Entre los SDS-IMC de las gráficas de IMC utilizadas y las mediciones realizadas por la IB: masa grasa, masa magra y porcentaje de masa grasa.**

		IMC	SDS-IMC Hernández 1988	SDS-IMC Carrascosa 2004	SDS-IMC Carrascosa 2008
<b>IB: masa magra</b>	r	<b>,571**</b>	,237	,107	,224
	p	<b>,000</b>	$>,05$	$>,05$	$>,05$
<b>IB: masa grasa</b>	r	<b>,781**</b>	<b>,470**</b>	<b>,501**</b>	<b>,543**</b>
	p	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>
<b>IB: % de masa grasa</b>	r	<b>,499**</b>	<b>,332*</b>	<b>,447**</b>	<b>,414**</b>
	p	<b>,000</b>	$<,05$	<b>,001</b>	$<,005$

En negrita las correlaciones significativas: \*\*La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral). \*La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral). r: Coef. correl. (p): Sig.

**Diagrama de dispersión superpuesto 4.4.3.3: Correlaciones significativas entre los SDS-IMC de las gráficas de IMC utilizadas y las mediciones realizadas por IB: masa grasa y porcentaje de masa grasa.**



IB: MG: masa grasa corporal medida por IB. IB: % MGC: porcentaje de masa grasa corporal medida por IB.

**4.4.4. Absorciometría dual de rayos X (DEXA).**

En 29 niños y adolescentes obesos según las gráficas de IMC de Hernández con una edad media de 12(±2) años, se realizó una DEXA (16 mujeres/13 varones). La media del porcentaje de masa grasa en piernas fue del 50% (±5) con un valor mínimo del 32% y máximo del 60%, y distribución gaussiana (K-S de la muestra  $p>,05$ ). La media del porcentaje de masa grasa en tronco fue del 48% (±5) con un rango entre el 35% y 58%, y una distribución gaussiana (K-S de la muestra  $p>,05$ ). Mientras que el promedio del porcentaje de grasa corporal total fue del 47% (±5) con un valor mínimo del 32% y un máximo del 56%, y una distribución gaussiana (K-S de la muestra  $p>,05$ ). Si bien según las pruebas de Kolmogorov-Smirnov estas variables cumplieron criterios de normalidad, debido al tamaño de la muestra ( $n<30$ ), el análisis estadístico se realizó mediante cálculos no paramétricos. Se valoró mediante la prueba U de Mann-Whitney las diferencias entre ambos sexos de la distribución del porcentaje de masa grasa corporal total, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas ( $p>,05$ ) (tabla y gráficos 4.4.4.1).

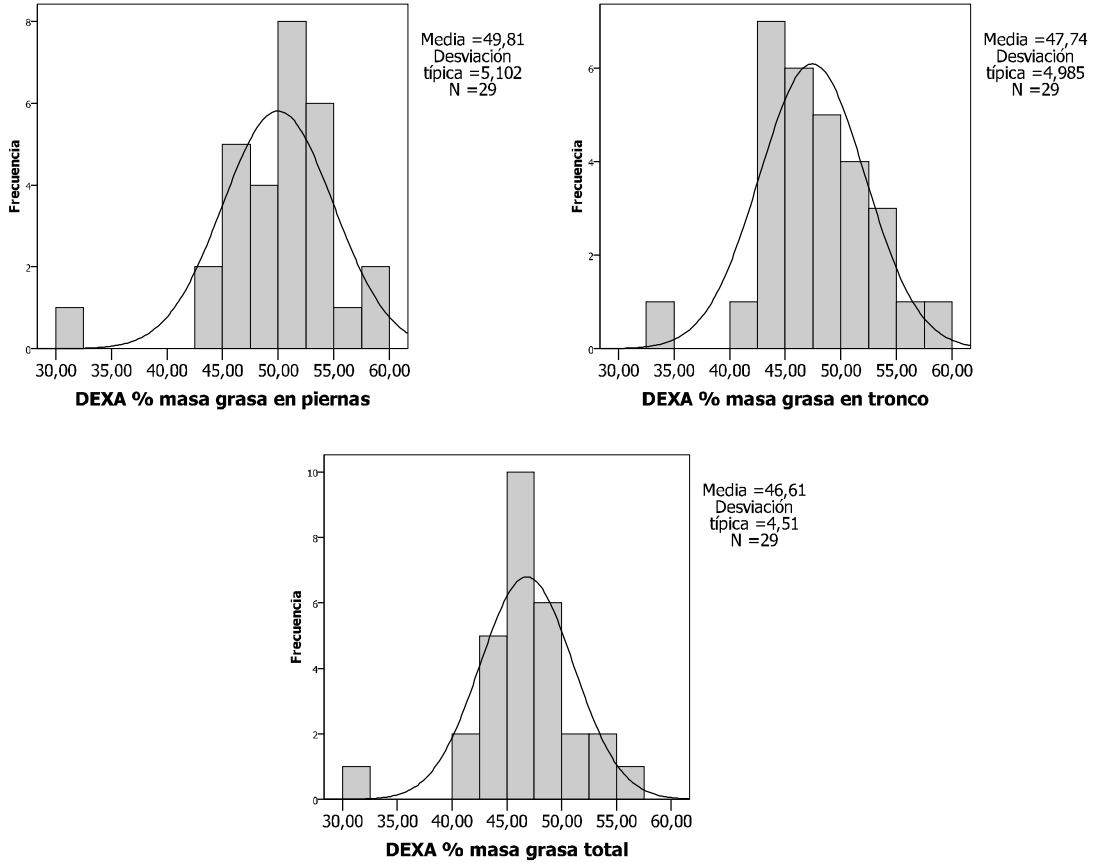
**Tabla 4.4.4.1: Análisis descriptivo del porcentaje de distribución de masa grasa valorados por DEXA en la muestra de estudio.**

	Total (n=29)	Niñas (n=16)	Varones (n=13)	<i>p</i> *
<b>IMC</b>	32 (±4,5) 31,1 (25-43,5)	31,5 (±3,4) 31 (27-41)	32,5 (±5,8) 33,4 (25-43,5)	>,05
<b>SDS-IMC Hernández 1988</b>	4 (±1,6) 5,2 (2,2-8,7)	4,7 (±1,5) 4,7 (2,6-8,7)	5,4 (±1,7) 5,9 (2,2-7,6)	>,05
<b>DEXA: % masa grasa en piernas</b>	50 (±5) 50 (32-60)	49 (±3) 49 (44-54)	50 (±7) 52 (32-57)	>,05
<b>DEXA: % masa grasa en tronco</b>	48 (±5) 47 (35-58)	48 (±5) 47 (41-58)	47 (±6) 47 (35-57)	>,05
<b>DEXA: % masa grasa corporal total</b>	47 (±5) 46 (32-56)	47 (±3) 46 (41-54)	47 (±6) 47 (32-56)	>,05



Los porcentajes de las variables están expresados en media ( $\pm$ DE) y mediana (mínimo y máximo). p: valora las diferencias significativas entre ambos sexos según la prueba de U de Mann-Whitney. En negrita las diferencias significativas ( $p < ,05$ ).

**Gráficos 4.4.4.1: Distribución del porcentaje de masa grasa corporal valorados por DEXA en los individuos de la muestra de estudio.**



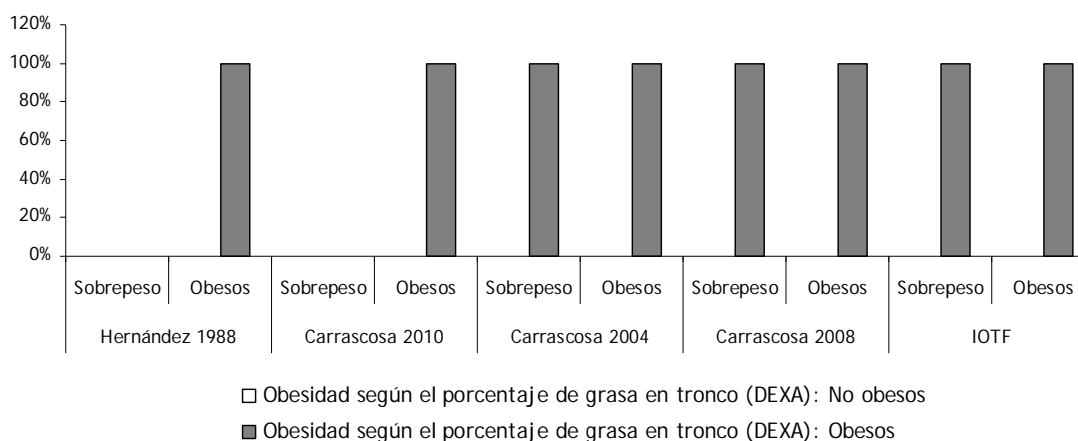
Se analizó la prevalencia de obesidad según el porcentaje de masa grasa corporal calculado mediante DEXA, asumiéndose como puntos de corte y criterios diagnósticos de obesidad a los porcentajes de masa grasa en tronco y de masa grasa corporal total, superiores al 25% en hombres y 33% en mujeres. Observándose que el total de individuos valorados por este método complementario superaron estos puntos de corte para el porcentaje de masa grasa en tronco y masa grasa corporal total, cumpliendo por lo tanto con el criterio de obesidad y concordando en el 100% de los casos con el diagnóstico de obesidad realizado según las gráficas de IMC de Hernández y del Estudio Español de Crecimiento 2010. Mientras que todos los pacientes que cumplieron criterios de sobrepeso según las tablas de IMC de la IOTF 2000, Carrascosa 2004 y 2008, que alcanzaron el 14% según algunas gráficas, fueron diagnosticados como obesos según las mediciones del porcentaje de masa grasa realizado por la DEXA. No se calculó ningún estadístico debido a que la presencia de obesidad según la DEXA ha sido constante (tabla y gráficos 4.4.4.2).

**Tabla de contingencia 4.4.4.2: Prevalencia de obesidad según el porcentaje de masa grasa corporal medido por DEXA y los puntos de corte establecidos para las diferentes tablas de referencia de IMC analizadas.**

Tablas de referencia de IMC		Obesidad según el % de masa grasa corporal en tronco y/o total por DEXA		$\chi^2$ (CC Yates)
		No obesos ( $\leq 25\%/33\%$ )	Obesos ( $>25\%/33\%$ )	
Hernández 1988	Sobrepeso	0 (0%)	0 (0%)	**
	Obesos	0 (0%)	29 (100%)	
Carrascosa 2010	Sobrepeso	0 (0%)	0 (0%)	**
	Obesos	0 (0%)	29 (100%)	
IOTF 2000	Sobrepeso	0 (0%)	3 (100%)	**
	Obesos	0 (0%)	26 (100%)	
Carrascosa 2004	Sobrepeso	0 (0%)	2 (100%)	**
	Obesos	0 (0%)	27 (100%)	
Carrascosa 2008	Sobrepeso	0 (0%)	7 (100%)	**
	Obesos	0 (0%)	22 (100%)	

\*\*No se calculará el estadístico  $\chi^2$  porque Hernández 1988 y obesidad según DEXA son constantes. El porcentaje está en función de las filas.

**Gráfico 4.4.4.2: Prevalencia de obesidad según el porcentaje de masa grasa corporal (DEXA) y los puntos de corte establecidos para las diferentes tablas de referencia de IMC analizadas.**



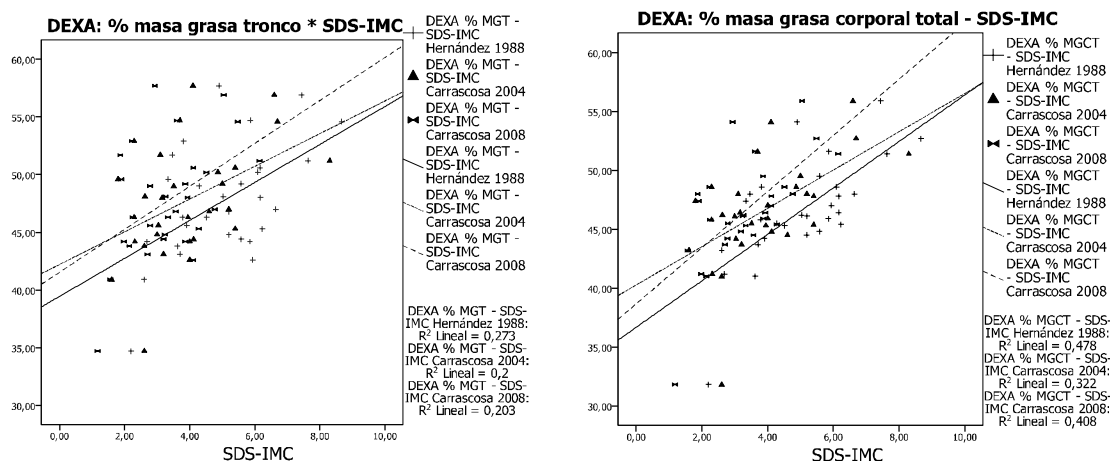
Se realizó el estudio de correlaciones entre los valores de SDS-IMC de las tablas de referencia de IMC y los porcentajes de masa grasa en piernas, tronco y de masa grasa corporal total medidos por DEXA. Observándose una correlación significativa moderada entre todas las relaciones. Siendo los valores de SDS-IMC de la tabla de referencia de IMC de Hernández, los que presentaron una mayor fuerza de asociación ascendente y estadísticamente significativa, tanto para el porcentaje de masa grasa troncular como para el porcentaje de masa grasa total, siendo superadas sólo por su relación con el IMC (tabla y gráficos 4.4.4.3).

**Tabla de Correlaciones 4.4.4.3: Entre los SDS-IMC de las gráficas de IMC utilizadas y las mediciones del porcentaje de masa grasa realizadas por DEXA.**

		IMC	SDS-IMC Hernández 1988	SDS-IMC Carrascosa 2004	SDS-IMC Carrascosa 2008
DEXA % masa grasa en piernas	r	,404(*)	,648(**)	,519(**)	,605(**)
	p	<,05	,000	<,005	,001
DEXA % masa grasa en tronco	r	,565(**)	,424(*)	,399(*)	,382(*)
	p	,001	<,05	<,05	<,05
DEXA % masa grasa corporal total	r	,619(**)	,622(**)	,519(**)	,581(**)
	p	,000	,000	<,005	,001

En negrita las correlaciones significativas: \*La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral). \*\*La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral). r: Coef. correl. (p): Sig.

**Diagrama de dispersión superpuesto 4.4.4.3: Correlaciones significativas entre los SDS-IMC de las gráficas de IMC utilizadas y las mediciones del porcentaje de masa grasa realizadas por DEXA: % masa grasa en tronco, % masa grasa corporal total.**



DEXA: % MGT: porcentaje de masa grasa en tronco medida por DEXA.

DEXA: % MGCT: porcentaje de masa grasa corporal total medida por DEXA.

## 5. Discusión:

La identificación, tratamiento y seguimiento de la obesidad durante la infancia y adolescencia es indispensable para prevenir su continuidad en la edad adulta y la aparición de sus complicaciones inmediatas y tardías<sup>13</sup>. Por tal motivo el uso de técnicas precisas, sencillas y económicas para el correcto diagnóstico de la composición corporal es de suma importancia. Como ya se ha expresado, el IMC<sup>6</sup> y su expresión como SDS-IMC, son parámetros antropométricos de alta especificidad para poder estimar la obesidad en niños y adolescentes en la práctica clínica y en la población infanto-juvenil<sup>7-9</sup>, aunque no tienen alta sensibilidad para valorar la distribución grasa<sup>103,104</sup>.

Actualmente consecuencia del aumento desproporcionado del peso con respecto a la talla ocurrido en los últimos años, los valores de IMC a partir del Pc75 se han incrementado en la población infanto-juvenil para ambos sexos<sup>25</sup>. Debido a que el diagnóstico de obesidad en base al IMC y/o su expresión como SDS-IMC dependerá de la tabla de referencia utilizada y sus respectivos puntos de corte, podría esperarse que determinados individuos pudiesen ser considerados como obesos según algunas gráficas de IMC y no por otras, y consecuentemente sean considerados o no como pacientes de alto riesgo por su posibilidad de desarrollar patologías asociadas a la obesidad. Por tal motivo, la elección de los patrones de referencia y sus criterios diagnósticos del estado nutricional constituyen un factor determinante para la valoración del crecimiento y estado nutricional infanto-juvenil.

En este estudio se analizó cómo diferentes gráficas de referencia de IMC según los criterios diagnósticos establecidos previamente, valoraron el exceso de peso en los individuos de la muestra de estudio. Se compararon los resultados obtenidos con otras mediciones

antropométricas y/o estudios complementarios que estiman directa o indirectamente la presencia de un exceso y distribución de grasa corporal.

En la muestra analizada, las variaciones individuales en los valores de los SDS-IMC correspondientes a las diferentes gráficas de referencia utilizadas fueron significativamente diferentes, siendo las tablas de IMC de Hernández y col 1988<sup>30</sup> las que presentaron mayores valores de SDS-IMC. La prevalencia de sujetos con diagnóstico de sobrepeso u obesidad varió de forma significativa según los criterios de la gráfica de IMC utilizada. Aplicando los criterios diagnósticos de obesidad para las gráficas de IMC de Hernández 1988<sup>30</sup> (IMC>Pc97 y/o su expresión como SDS-IMC≥2) y los criterios sugeridos por la OMS 2007<sup>40</sup> (IMC > Pc90/95 [hombres/mujeres]) a las del Estudio Transversal de Crecimiento 2010 de Carrascosa y col<sup>32</sup>, se observó una equivalencia diagnóstica de obesidad en todos los pacientes estudiados. Sin embargo, la prevalencia de obesidad disminuyó y la de sobrepeso aumentó, a medida que se utilizaron gráficas de IMC realizadas contemporáneamente a la actual epidemia de obesidad en las que no se aplicaron los criterios diagnósticos sugeridos por la OMS. Observándose que determinados niños y adolescentes que presentaban obesidad leve según las gráficas de IMC de Hernández y el Estudio Español 2010, cumplían criterios de sobrepeso al aplicarse determinadas gráficas de IMC actualizadas.

Al valorarse las posibles diferencias según el género, los varones de la muestra de este estudio presentaron mayor obesidad que las mujeres según las gráficas de IMC de Hernández, sin observarse este dimorfismo al aplicarse las gráficas de IMC de Carrascosa 2004 y 2008.

Estos resultados sugieren que la utilización de determinadas gráficas de IMC y criterios diagnósticos podrán determinar el diagnóstico nutricional de sobrepeso u obesidad en individuos con un exceso de peso borderline, pudiendo influir consecuentemente en la decisión terapéutica y en el seguimiento posterior en función del diagnóstico establecido. Normalizando situaciones de obesidad en determinados individuos, que al no ser diagnosticados ni tratados, podría provocar un mayor riesgo de incremento de grasa corporal en el futuro, con la consecuente comorbilidad asociada.

Diversos estudios señalan que la distribución de la masa grasa corporal está relacionada con el tipo de complicaciones secundarias a la obesidad, las cuales también varían según el género, edad y etnia del individuo. La edad en la que se inicia la diferenciación de la distribución de la composición corporal no está totalmente demostrada. Algunos autores han descrito que el inicio del tipo de distribución corporales comenzaría a partir de los tres años de edad<sup>105</sup>. Otros trabajos han sugerido que el aumento de secreción de hormonas esteroideas en la pubertad estaría relacionado con el incremento de masa grasa y muscular. Mientras que un tercer grupo de estudios indicarían que la distribución de la composición corporal no variaría con la edad a pesar del incremento de los esteroides, sugiriendo la dependencia de factores no hormonales<sup>106</sup>.

En este estudio se realizó el análisis de la distribución de la composición corporal mediante la medición de la CB como indicador del compartimiento muscular, esquelético y graso; y del PCT como estimador de masa grasa<sup>51,55</sup>, complementando a información obtenida por las gráficas de referencia de IMC. Por un lado, no se observaron diferencias significativas entre ambos géneros en la CB, sugiriendo que en esta muestra pediátrica, varones y mujeres presentaron similares condiciones en cuanto a ésta medición antropométrica. Tampoco se observaron diferencias entre ambos sexos en el PCT, sugiriendo nuevamente que varones y mujeres presentaron similar acumulación de masa grasa subcutánea. Por otro lado, la aproximación diagnóstica al estado de obesidad realizado en función de la CB concordó en el 100% de los casos, al realizado según el criterio de las gráficas de IMC de Hernández y del Estudio Español de Crecimiento 2010. Sin embargo, hasta un 14% de estos niños diagnosticados como obesos según el valor de la CB, se encontraron dentro del rango de sobrepeso al aplicarse otras gráficas de IMC actualizadas. La prevalencia de obesidad siguiendo el criterio de las gráficas de PCT de Hernández fue menor al porcentaje de obesidad detectado al aplicarse las diferentes gráficas de IMC. Siendo las gráficas de IMC más actualizadas las que presentaron mayor equivalencia diagnóstica nutricional con el PCT, pero sin llegar a observarse una asociación significativa. Estos resultados sugerirían que las diferencias observadas en la prevalencia de obesidad según el valor del PCT, podrían deberse a que el PCT sería un estimador de la masa grasa subcutánea y no un representante directo de la masa grasa corporal total, a lo que se suma la dificultad en su medición y a la falta de estandarización de puntos de corte a edades pediátricas. Por lo que o se a podido demostrar en este estudio los beneficios de la utilización del PCT para el diagnóstico de obesidad infanto-juvenil, sugiriendo que el IMC o su expresión como SDS-IMC tendrían mas valor para la detección precoz de obesidad, que la medición del PCT, resultados que concuerdan con otros estudios realizados<sup>8,12,54,58</sup>.

Dado que ha sido demostrado en diversos trabajos que las complicaciones metabólicas y cardiovasculares estarían asociadas a la grasa visceral, la cual se manifiesta clínicamente como obesidad central o abdominal<sup>107</sup>, y que la CC ha sido propuesta como el indicador antropométrico que valoraría más adecuadamente la acumulación de grasa intra-abdominal y sus riesgos<sup>60,61,70</sup>; se estimó en individuos de la muestra de estudio la distribución y la cantidad de tejido adiposo intra-abdominal mediante la medición de la CC<sup>61,67</sup>. Al valorarse las diferencias en cuanto al sexo, los varones de este estudio fueron los que presentaron una mayor CC, sugiriendo mayor obesidad visceral en el sexo masculino. Al compararse la prevalencia de obesidad según criterios de las tablas de CC de NHANES III<sup>101</sup> con las gráficas de referencia de IMC, se observó mayor similitud diagnóstica en cuanto a la obesidad con las gráficas de IMC actualizadas. El 25% de los niños y adolescentes “obesos” diagnosticados según los criterios aplicados a las gráficas de IMC de Hernández y del Estudio Español 2010, no fueron diagnosticados como tales al aplicarse las tablas de referencia de CC. Estas diferencias podrían deberse a que las gráficas de CC de NHANES III<sup>101</sup> fueron realizadas en base a una encuesta nacional de examen de salud y nutrición en los Estados Unidos, donde el índice y grado de

obesidad fue superior al existente en España, lugar donde fueron realizadas las gráficas de IMC de Hernández y el Estudio de Crecimiento Español 2010. Dicha situación afectaría los percentiles y los puntos de corte en las gráficas de CC, elevando los valores de la CC considerados como criterios de obesidad, además de incluirse en el NHANES III personas con características y estados de salud muy diversos. Por lo tanto, estos resultados sugerirían que si bien hay estudios que avalan el uso de las CC como indicador de riesgo metabólico asociado a la obesidad, utilizar la medición de la CC como complemento a las gráficas de IMC, mejoraría la aproximación al diagnóstico de obesidad y al tipo de distribución de la grasa corporal, ayudando a la detección de individuos de alto riesgo, teniendo la precaución de no excluir pacientes de riesgo que no sean detectados por la CC al aplicarse tablas de referencia no representativas del grupo poblacional estudiado.

En relación a la IB, se realizó esta técnica como método complementario de estimación de la cuantificación de la composición corporal. Al utilizarse la IB para valorar la composición en sujetos obesos<sup>82,83</sup>, hay que tener en cuenta que ésta es una técnica indirecta que se fundamenta en modelos matemáticos, por lo que consecuentemente a alteraciones que se produzcan en el compartimiento de agua corporal podrían conllevar a errores en la apreciación de la cuantificación de la masa grasa, como puede suceder en niños con obesidad<sup>108,109</sup> severa. Según la IB realizada en este estudio los varones de la muestra presentaron mayor cantidad de masa magra corporal, mientras que las mujeres fueron quienes tuvieron un porcentaje significativamente mayor de masa grasa corporal total, sugiriendo que serían ellas las más obesas y ellos los más musculosos aunque posiblemente con mayor grasa visceral según los valores obtenidos al analizarse la CC. El criterio diagnóstico de obesidad, según las mediciones realizadas por la IB<sup>80,110</sup>, se cumplió en el 95% de los individuos de esta muestra que, como se expresó previamente, presentó una prevalencia de obesidad del 100% según los criterios de las gráficas de IMC de Hernández y del Estudio Español 2010 de Carrascosa. El 16% de los individuos de la muestra estudiada que presentaron sobrepeso según determinadas graficas de crecimiento actualizadas, no mantuvieron este diagnóstico según los resultados obtenidos de la IB, por la cual fueron catalogados como obesos. Sugiriendo que tanto las gráficas de IMC previas a la epidemia de obesidad, como las gráficas de IMC actualizadas en las que se aplicaron los criterios propuestos por la OMS y la realización de la IB, serían herramientas útiles para la aproximación diagnóstica del estado de obesidad en la muestra estudiada; mientras que gráficas de IMC actualizadas con puntos de corte demasiado elevados como criterios de estado nutricional podrían enmascarar el diagnóstico de obesidad en determinados individuos con un exceso de IMC borderline. Siendo necesario a nivel individual la interpretación complementaría de todos los datos para un correcto diagnóstico del estado nutricional.

Como estudio complementario para la diferenciación de la distribución composición corporal y la cuantificación del tejido graso en los niños y adolescentes obesos de la muestra de estudio se realizó la DEXA, técnica considerada Gold Standard para el análisis de la distribución de la composición corporal<sup>92</sup>. Según los resultados obtenidos por este método, todos los sujetos

evaluados presentaron obesidad, coincidiendo con el diagnóstico nutricional realizado a partir de los criterios establecidos para las gráficas de IMC 1988 de Hernández y del Estudio Español de Crecimiento 2010. Sin embargo existieron diferencias en el diagnóstico del estado nutricional en la misma muestra entre los resultados obtenidos por la DEXA y la aplicación de otras gráficas de IMC actualizadas, según las cuales hasta un 14% de sujetos presentaron sobrepeso, sugiriendo un impacto de la epidemia de obesidad sobre las gráficas de crecimiento y consecuentemente en el diagnóstico nutricional. Por otro lado no se observaron diferencias entre ambos géneros en los porcentajes de masa grasa troncular ni total. Sugiriendo que tanto hombres como mujeres presentarían similares proporciones de tejido adiposo abdominal, condición considerada de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardio-metabólica, y que no había sido reflejada del mismo modo al medirse la CC.

Teniendo en cuenta que el IMC varía según sexo y edad, se analizaron las correlaciones entre el SDS-IMC como expresión del IMC de las gráficas de referencia utilizadas, y las mediciones realizadas por los demás estudios complementarios de estimación de masa grasa. Observándose que el IMC fue la cuantificación que presentó mayor fuerza de correlación con los diferentes parámetros analizados. Las gráficas de IMC de Hernández expresadas como SDS-IMC, fueron las que presentaron la mayor asociación positiva con los valores de CC y con las mediciones del porcentaje de masa grasa corporal calculadas por la DEXA. Las gráficas de IMC de Carrascosa 2004 presentaron la mayor asociación con el porcentaje de masa grasa calculado por IB. Mientras que las gráficas de IMC de Carrascosa 2008 fueron las que mostraron una mayor asociación con las mediciones de CB y PCT. Las correlaciones halladas por otros autores en diferentes poblaciones, entre gráficas de crecimiento con otras mediciones para estimar la masa grasa, como son la CC, IB y la DEXA, fueron similares. Encontrándose una buena correlación entre un método sencillo como es el IMC y su expresión como SDS-IMC con métodos más complejos, sin embargo debe tenerse en cuenta que el coeficiente de correlación no es suficiente como para comprobar la equivalencia entre los métodos.

Dado lo expuesto, la utilización conjunta de los métodos antropométricos y complementarios disponibles y la correcta interpretación de los resultados obtenidos ayudarán a realizar un diagnóstico nutricional individual preciso. Debido a que en la práctica clínica, la realización de todas estas técnicas complementarias es dificultosa y costosa, los resultados de este estudio realizado en una población infanto-juvenil española, sugieren que gráficas nacionales de IMC realizadas previamente a la aparición de la epidemia de obesidad, como son las gráficas de Hernández 1988, o estudios actualizados aplicando los criterios diagnósticos sugeridos por la OMS en el 2007, como sucede en el caso del Estudio Español de Crecimiento 2010, serían métodos idóneos para realizar el diagnóstico nutricional de obesidad en la población infanto-juvenil. Debido a que se compensaría un artefacto estadístico, además de haberse demostrado la mayor similitud y asociación que presentan estas gráficas con los resultados obtenidos mediante la DEXA, estudio complementario de gran fiabilidad para valorar más correctamente la cantidad y distribución de masa grasa.

## **6. Conclusiones:**

La necesidad e importancia de poder definir el sobrepeso y obesidad en la pediatría, se debe a que es prioritario para el pediatra en la clínica diaria detectar a los niños y adolescentes con incremento en la masa grasa corporal. Actualmente existe acuerdo en la utilización del IMC para la definición de sobrepeso y obesidad, tanto en la práctica clínica como en estudios epidemiológicos, pero la elección de los patrones de referencia y criterios a utilizar constituye un factor determinante para la valoración del estado nutricional infanto-juvenil.

En las últimas décadas se está produciendo una aceleración secular del IMC en la población pediátrica. En este estudio se ha observado que las diferencias en la prevalencia del diagnóstico de sobrepeso y obesidad dependieron de la utilización de las diferentes gráficas de IMC y criterios diagnósticos establecidos. Las curvas y tablas de la IOTF 2000, Carrascosa 2004 y Carrascosa 2008, situaron a un subgrupo de pacientes de la muestra de estudio, en una situación borderline, englobándolos bajo la definición de sobrepeso. Sugiriendo que, utilizar gráficas actualizadas con determinados criterios acarrearía el riesgo de infraestimar el exceso de IMC en un determinado grupo de niños y adolescentes que se encuentran en una situación borderline entre el sobrepeso y la obesidad. Dando lugar a una posible "normalización" de la obesidad con el potencial riesgo que conlleva para la salud. Esta situación se ha visto minimizada al utilizarse gráficas de crecimiento realizadas de forma previa a la epidemia de obesidad, donde estos mismos individuos al situarse sobre el Pc97 del IMC fueron diagnosticados como obesos, o utilizando estudios actualizados en los que se aplicaron determinados criterios, lo que permitió detectar a los sujetos con un exceso de peso leve pero no saludable.

Esta variación en la prevalencia del sobrepeso y obesidad observada al aplicar distintas gráficas de crecimiento podría ser consecuencia de la situación nutricional actual en países occidentalizados, donde más de un 3% de la población presenta obesidad, por lo cual al utilizar como criterio diagnóstico de este estado nutricional al Pc97 del IMC o al SDS-IMC  $\geq 2$  en gráficas de crecimiento actualizadas, podría encubrir niños y adolescentes con un exceso de IMC borderline entre el sobrepeso y la obesidad, pero no por ello con menores riesgos para su salud.

Por lo que considerando el análisis realizado, se concluye que en esta muestra de estudio infanto-juvenil, el IMC y/o su expresión como SDS-IMC, han sido buenos estimadores de obesidad, utilizando como criterios diagnósticos de este estado nutricional en las gráficas de Hernández 1988 al punto de corte del IMC > Pc97 y/o su expresión como SDS-IMC  $\geq 2$ , y en el Estudio Transversal Español de Crecimiento 2010 a los criterios propuestos por la OMS en el 2007 (IMC > Pc90/95 [hombres/mujeres]). Esta conclusión se apoya además, en que ambas gráficas mostraron una prevalencia similar en cuanto al diagnóstico de obesidad al coincidir con los resultados obtenidos por las técnicas de IB y DEXA, siendo esta última la sugerida como gold estándar en la cuantificación de masa grasa corporal.



Por otro lado, en este trabajo las gráficas de IMC de Hernández expresadas como SDS-IMC, la CC y la medición de la masa magra mediante la IB, han sido los métodos capaces de detectar un dimorfismo sexual en el incremento del peso corporal y masa muscular a favor del sexo masculino. Mientras que el porcentaje de masa grasa medido por IB fue la única técnica que detectó un mayor aumento del porcentaje de tejido adiposo a predominio femenino. Debiendo considerarse que cuando se utilizaron las gráficas de IMC de Carrascosa 2004 y 2008, y la DEXA no se observaron tales diferencias.

Con respecto a otras medidas antropométricas utilizadas, no se pudo demostrar el beneficio en la utilización del PCT para el diagnóstico de obesidad debido a la falta de coincidencia en los resultados respecto a otras mediciones realizadas. Situación similar se observó con la CC, ya que un 25% de obesos según los criterios utilizados en las gráficas de IMC de Hernández 1988 y en el Estudio Español de Crecimiento 2010 de Carrascosa, no fueron diagnosticados como tales al utilizarse los criterios establecidos según las tablas de referencia de NHANES III para CC. Esto podría deberse a que dichas tablas no serían representativas de la muestra estudiada ya que han sido elaborados con otro grupo poblacional donde la tasa de obesidad es superior, remarcando la importancia de la utilización de gráficas locales.

Si bien y en función de todos los resultados expuestos, no se puede concluir en este estudio cual es la referencia y/o la técnica ideal para el diagnóstico individual y/o poblacional de la obesidad, se concluye que este diagnóstico será más preciso, cuanto mejor se interprete e integre toda la información brindada por el correcto examen físico y métodos antropométricos obtenidos en la práctica clínica diaria, permitiendo valorar el patrón de crecimiento individual. El cual podrá ser enriquecido con los datos obtenidos por los estudios complementarios disponibles, completando al correcto diagnóstico del grado y tipo de obesidad y minimizando las desventajas del uso aislado del IMC u otras mediciones antropométricas.

De lo expuesto hasta aquí, surge la necesidad de replantear determinadas cuestiones.

¿Existiría la posibilidad de infradiagnosticar pacientes con exceso de peso y con complicaciones asociadas a la obesidad al utilizar tablas de crecimiento actualizadas con un punto de corte superior al Pc97 de IMC y/o a un SDS-IMC $\geq$ 2 como criterio diagnóstico de obesidad, ya que respetar dichos criterios normalizaría el IMC en un grupo de individuos, que en tiempos previos a la presente pandemia de obesidad, eran considerados obesos según los mismos criterios pero en gráficas de crecimiento previas a la epidemia de obesidad?

Sí esto fuese así, en las gráficas de crecimiento actualizadas ¿Cuál debería ser el percentil de IMC y/o su expresión como SDS-IMC, a partir del cual podría comenzar a existir riesgo de aparición de alteraciones subclínicas o clínicas que convirtiese a los pacientes pediátricos con “sobrepeso” o exceso de peso leve en potenciales enfermos?

En principio, utilizar gráficas de crecimiento locales y actualizadas, aplicando los criterios sugeridos por la OMS sería una solución a esta situación. Pero para poder confirmarlo serán necesarios estudios clínicos epidemiológicos en la población infanto-juvenil a gran escala, que permitan identificar los puntos de corte óptimos en el IMC, a partir de los cuales se detecten precozmente a aquellos individuos con un exceso de tejido adiposo corporal y consecuentemente con mayor riesgo de desarrollar complicaciones relacionadas. Así una vez diagnosticados podrán ser tratados, evitando el desarrollo y/o progresión de las enfermedades asociadas.

## **Bibliografía:**

1. Hernandez M. Fisiología del crecimiento y desarrollo somático. Sanchez Villares E, editor 1980; *Pediatría Básica*:229-49.
2. Hernandez Rodríguez M. El Patro de crecimiento humano: factores que regulan el crecimiento. Argente J, Carrascosa A, Garcia R, Rodriguez F *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia* 2000; Barcelona: Doyma, 2000:63-81.
3. Ulijaszek SJ. The international growth standard for children and adolescents project: environmental influences on preadolescent and adolescent growth in weight and height. *Food Nutr Bull* 2006;27:S279-94.
4. Thomis MA, Towne B. Genetic determinants of prepubertal and pubertal growth and development. *Food Nutr Bull* 2006;27:S257-78.
5. Hernandez M. Curvas y tablas de crecimiento. Argente, J, Carrascosa A, Garcia R, Rodriguez F *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia* 2000; 2º ed. Barcelona:1441-99.
6. Weigley ES. Adolphe Quetelet. *Am J Clin Nutr* 2000;71:853.
7. Use and interpretation of anthropometric indicators of nutritional status. WHO Working Group. *Bull World Health Organ* 1986;64:929-41.
8. Barlow SE. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics* 2007;120 Suppl 4:S164-92.
9. Freedman DS, Sherry B. The validity of BMI as an indicator of body fatness and risk among children. *Pediatrics* 2009;124 Suppl 1:S23-34.
10. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Inter-relationships among childhood BMI, childhood height, and adult obesity: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:10-6.
11. Martos-Moreno GA, Barrios V, Martinez G, Hawkins F, Argente J. Effect of weight loss on high-molecular weight adiponectin in obese children. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18:2288-94.
12. Daniels SR. The use of BMI in the clinical setting. *Pediatrics* 2009;124 Suppl 1:S35-41.
13. Martos-Moreno GA BV, Argente J. . Fundamentos clínico-diagnósticos y estrategias terapéuticas en la obesidad infantil. *Rev Esp Ped* 2009;65:408-22.
14. Mei Z, Grummer-Strawn LM, Pietrobelli A, Goulding A, Goran MI, Dietz WH. Validity of body mass index compared with other body-composition screening indexes for the assessment of body fatness in children and adolescents. *Am J Clin Nutr* 2002;75:978-85.
15. Freedman DS, Khan LK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 2001;108:712-8.
16. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: WHO.
17. Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, Flegal KM. The epidemiology of obesity. *Gastroenterology* 2007;132:2087-102.
18. Cole TJ, Freeman JV, Preece MA. Body mass index reference curves for the UK, 1990. *Arch Dis Child* 1995;73:25-9.
19. Rolland-Cachera MF, Sempe M, Guillaud-Bataille M, Patois E, Pequignot-Guggenbuhl F, Fautrad V. Adiposity indices in children. *Am J Clin Nutr* 1982;36:178-84.
20. Barlow SE, Dietz WH. Obesity evaluation and treatment: Expert Committee recommendations. The Maternal and Child Health Bureau, Health Resources and Services Administration and the Department of Health and Human Services. *Pediatrics* 1998;102:E29.
21. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat* 11 2002:1-190.
22. Koplan JP, Liverman CT, Kraak VI. Preventing childhood obesity: health in the balance: executive summary. *J Am Diet Assoc* 2005;105:131-8.
23. 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.
24. World Health Organization. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry: Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series N. WHO: Geneva, 1995.
25. Carrascosa Lezcano A FGJ, Fernandez Ramos C et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte II: valores de talla, peso el índice de masa corporal desde el nacimiento a la talla adulta. *An Pediatr (Barc)* 2008;68 (6):552-69.
26. Aranceta J, Perez-Rodrigo C, Serra-Majem L, et al. Prevention of overweight and obesity: a Spanish approach. *Public Health Nutr* 2007;10:1187-93.
27. Aranceta J, Serra Li ygcS. Prevalencia de la obesidad en España. *Med Clin (Barc)* 2003;121:725-32.
28. Grupo de trabajo de la guía sobre la prevención y el tratamiento de la obesidad infantojuvenil. Centro Cochrane Iberoamericano c. Guía de práctica clínica sobre la prevención y el tratamiento de la obesidad infantojuvenil. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques Guía de práctica clínica: AATRM N.º 2007/25. . 2009.
29. Argente J M-MG, Buñuel JC, Alonso-Coello P, Tort S. Guía de práctica clínica sobre la prevención y el tratamiento de la obesidad infantojuvenil: Parte I: Definición y Prevención. *Rev Esp Ped* 2010;66:329-36.

30. M. Hernandez JC, J. L. Narvaiza, J. m. Rincon, I. Ruiz, E. Sanchez, b. Sobradillo y A. Zurimendi curvas y tablas de crecimiento. Instituto sobre crecimiento y desarrollo. Fundación F. Orbeagozo. Madrid: editorial Garsi 1988.
31. Sánchez González E CLA, Fernández García JM, Fernández Longas A, López de Lara D, López-Siguero JP. . Estudios españoles de crecimiento: situación actual, utilidad y recomendaciones de uso. *An Pediatr (Barc)* 2011;74(3):193.e1-193e16.
32. Antonio Carrascosa JMF, Angel Ferrández, Juan Pedro López-Siguero, Diego López, Elena Sánchez y Grupo Colaborador. Estudios españoles de crecimiento 2010.:<http://www.estudiosdecrecimiento.es/estudio-transversal-publicaciones.html>.
33. López de Lara D SP, Tapia M, Rodríguez MD, Gracia R, Carrascosa A. Valoración del peso, talla e IMC en niños, adolescentes y adultos jóvenes de la Comunidad Autónoma de Madrid. Comparación con el estudio español de crecimiento 2008. *An Pediatr (Barc)* 2010;73:305-19.
34. Carrascosa A, Yeste D, Copil A, Gussinye M. [Secular growth changes. Weight, height and body mass index values in infant, children, adolescent and young adults from Barcelona population]. *Med Clin (Barc)* 2004;123:445-51.
35. López-Siguero JP FGJ, De Luna Castillo JD. Estudio transversal de talla y peso de la población de Andalucía desde los 3 años a la edad adulta. *BMC Endocrine Disorders* 2008;8(Suppl 1):4-39.
36. Carrascosa A AL, Bosch-Castañé J, Gussinyé M, Yeste D, Albisu M, et-al. . La talla adulta en ambos sexos no está influenciada por la edad de inicio del brote de crecimiento puberal. Datos de un estudio longitudinal de crecimiento en la población de Barcelona. . *Med Clin (Barc)* 2008;130:645-9.
37. Ferrandez A BL, Labarta JI, Labena C, Mayayo E, Puga B, et-al. . Longitudinal study of normal spanish children from birth to adulthood. anthropometric, puberty, radiological and intellectual data. *Percept Psychophys* 2005;2(Suppl. 4):423-642.
38. Carrascosa A FA, Yeste D, García- Dihinx J, Romo A, Copil A, et-al. . Estudio transversal español de crecimiento 2008: I. Valores de peso y longitud en 9. 362 (4. 884 varones, 4. 478 niñas) recién nacidos de 26-42 semanas de edad gestacional. *An Pediatr (Barc)* 2008;68:544-51.
39. Ferrández A CA, Audí L, Baguer L, Rueda C, Bosch-Castañé J, et-al. . Pubertal growth standards according to age at pubertal growth spurt onset. Data from a Spanish longitudinal study including 458 subjects (223 boys and 235 girls). *J Pediatr Endocr Metab* 2009;22:715-26.
40. <http://www.who.int/growthref/en/>.
41. l'Allemand D, Wiegand S, Reinehr T, et al. Cardiovascular risk in 26,008 European overweight children as established by a multicenter database. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:1672-9.
42. Fredriks AM, van Buuren S, Burgmeijer RJ, et al. Continuing positive secular growth change in The Netherlands 1955-1997. *Pediatr Res* 2000;47:316-23.
43. Cole TJ. Secular trends in growth. *Proc Nutr Soc* 2000;59:317-24.
44. Serra Majem II RBI, Aranceta Bartina J, Pérez Rodrigo C, Ssaavedra Santana P, Peña Quintana I. . Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del estudio enkid (1998-2000). *Med Clin (Barc)* 2003;121(19):725-32.
45. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Prevención y el Tratamiento de la Obesidad Infantojuvenil. Centro Cochrane Iberoamericano cGdPCsIP.
46. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign115.pdf> SIGNMoOAnccg.
47. Wells JC, Fewtrell MS. Measuring body composition. *Arch Dis Child* 2006;91:612-7.
48. Fichna P SB. Obesity and metabolic syndrome in children and youth. *Family Med Primary Care Rev* 2008.
49. Rodriguez HF. Obesidad infantil. Tratado de endocrinología pedoiatría y de la adolescencia 2000;2da edición:1307-31.
50. Brook CG. Determination of body composition of children from skinfold measurements. *Arch Dis Child* 1971;46:182-4.
51. Durnin JV, Rahaman MM. The assessment of the amount of fat in the human body from measurements of skinfold thickness. *Br J Nutr* 1967;21:681-9.
52. Roche AF, Sievogel RM, Chumlea WC, Webb P. Grading body fatness from limited anthropometric data. *Am J Clin Nutr* 1981;34:2831-8.
53. Himes JH, Roche AF, Webb P. Fat areas as estimates of total body fat. *Am J Clin Nutr* 1980;33:2093-100.
54. Mei Z, Grummer-Strawn LM, Wang J, et al. Do skinfold measurements provide additional information to body mass index in the assessment of body fatness among children and adolescents? *Pediatrics* 2007;119:e1306-13.
55. Freedman DS, Wang J, Ogden CL, et al. The prediction of body fatness by BMI and skinfold thicknesses among children and adolescents. *Ann Hum Biol* 2007;34:183-94.
56. Nooyens AC, Koppes LL, Visscher TL, et al. Adolescent skinfold thickness is a better predictor of high body fatness in adults than is body mass index: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1533-9.
57. Plachta-Danielzik S, Landsberg B, Johannsen M, Lange D, Muller MJ. Association of different obesity indices with blood pressure and blood lipids in children and adolescents. *Br J Nutr* 2008;100:208-18.
58. Uljaszek SJ, Kerr DA. Anthropometric measurement error and the assessment of nutritional status. *Br J Nutr* 1999;82:165-77.

59. Krebs NF, Himes JH, Jacobson D, Nicklas TA, Guilday P, Styne D. Assessment of child and adolescent overweight and obesity. *Pediatrics* 2007;120 Suppl 4:S193-228.
60. Candido AP, Alostá JP, Oliveira CT, Freitas RN, Freitas SN, Machado-Coelho GL. Anthropometric methods for obesity screening in schoolchildren: the Ouro Preto Study. *Nutr Hosp* 2012;27:146-53.
61. Freedman DS, Kahn HS, Mei Z, et al. Relation of body mass index and waist-to-height ratio to cardiovascular disease risk factors in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr* 2007;86:33-40.
62. Maffeis C, Pietrobelli A, Grezzani A, Provera S, Tato L. Waist circumference and cardiovascular risk factors in prepubertal children. *Obes Res* 2001;9:179-87.
63. Lee S, Bacha F, Gungor N, Arslanian SA. Waist circumference is an independent predictor of insulin resistance in black and white youths. *J Pediatr* 2006;148:188-94.
64. Savva SC, Tornaritis M, Savva ME, 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 Relat Metab Disord* 2000;24:1453-8.
65. Taylor RW, Jones IE, Williams SM, Goulding A. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3-19 y. *Am J Clin Nutr* 2000;72:490-5.
66. Daniels SR, Khoury PR, Morrison JA. Utility of different measures of body fat distribution in children and adolescents. *Am J Epidemiol* 2000;152:1179-84.
67. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on Obesity. WHO: Geneva.
68. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin Nutr* 2004;79:379-84.
69. Maffeis C, Corciulo N, Livieri C, et al. Waist circumference as a predictor of cardiovascular and metabolic risk factors in obese girls. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:566-72.
70. 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 (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
71. Lee S, Kuk JL, Kim Y, Arslanian SA. Measurement site of visceral adipose tissue and prediction of metabolic syndrome in youth. *Pediatr Diabetes* 2011;12:250-7.
72. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health guidelines. *Arch Intern Med* 2002;162:2074-9.
73. Zhu S, Heshka S, Wang Z, et al. Combination of BMI and Waist Circumference for Identifying Cardiovascular Risk Factors in Whites. *Obes Res* 2004;12:633-45.
74. Ardern CI, Katzmarzyk PT, Janssen I, Ross R. Discrimination of health risk by combined body mass index and waist circumference. *Obes Res* 2003;11:135-42.
75. Pi-Sunyer FX. Obesity: criteria and classification. *Proc Nutr Soc* 2000;59:505-9.
76. Sweeting HN. Measurement and definitions of obesity in childhood and adolescence: a field guide for the uninitiated. *Nutr J* 2007;6:32.
77. Haroun D, Wells JC, Williams JE, Fuller NJ, Fewtrell MS, Lawson MS. Composition of the fat-free mass in obese and nonobese children: matched case-control analyses. *Int J Obes (Lond)* 2005;29:29-36.
78. Chumlea WC, Guo SS. Bioelectrical impedance and body composition: present status and future directions. *Nutr Rev* 1994;52:123-31.
79. Lukaski HC, Johnson PE, Bolonchuk WW, Lykken GI. Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. *Am J Clin Nutr* 1985;41:810-7.
80. BRETÓN I DLCC, GARCÍA PERIS P, MORENO B. . Técnicas de composición corporal en el estudio de la obesidad. *Obesidad: Presente y Futuro* Moreno B, Monereo S, Álvarez I Aula Médica, Madrid, 1997: 35-49.
81. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, et al. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr* 2004;23:1226-43.
82. Houtkooper LB, Lohman TG, Going SB, Howell WH. Why bioelectrical impedance analysis should be used for estimating adiposity. *Am J Clin Nutr* 1996;64:436S-48S.
83. Gray DS, Bray GA, Gemayel N, Kaplan K. Effect of obesity on bioelectrical impedance. *Am J Clin Nutr* 1989;50:255-60.
84. Hendel HW, Gotfredsen A, Hojgaard L, Andersen T, Hilsted J. Change in fat-free mass assessed by bioelectrical impedance, total body potassium and dual energy X-ray absorptiometry during prolonged weight loss. *Scand J Clin Lab Invest* 1996;56:671-9.
85. Elberg J, McDuffie JR, Sebring NG, et al. Comparison of methods to assess change in children's body composition. *Am J Clin Nutr* 2004;80:64-9.
86. Eisenmann JC, Heelan KA, Welk GJ. Assessing body composition among 3- to 8-year-old children: anthropometry, BIA, and DXA. *Obes Res* 2004;12:1633-40.
87. Rodríguez PN, Bermudez EF, Rodríguez GS, et al. [Body composition by simple anthropometry, bioimpedance and DXA in preschool children: interrelationships among methods]. *Arch Argent Pediatr* 2008;106:102-9.
88. Silva F, Ferreira E, Goncalves R, Cavaco A. [Pediatric obesity: the reality of one consultation]. *Acta Med Port* 2012;25:91-6.

89. María Hernández Ruiz de Eguilaz BMdM, Salomé Pérez-Diez, Santiago Navas-Carretero, J. Alfredo Martínez Estudio comparativo de medidas de composición corporal por absorciometría dual de rayos X, bioimpedancia y pliegues cutáneos en mujeres. *An R Acad Nac Farm* 2010;76 (2): 209-222.
90. Lloret Linares C, Ciangura C, Bouillot JL, et al. Validity of leg-to-leg bioelectrical impedance analysis to estimate body fat in obesity. *Obes Surg* 2011;21:917-23.
91. Blake GM, Naeem M, Boutros M. Comparison of effective dose to children and adults from dual X-ray absorptiometry examinations. *Bone* 2006;38:935-42.
92. Lazzar S, Boirie Y, Meyer M, Vermorel M. [Which alternative method to dual-energy X-ray absorptiometry for assessing body composition in overweight and obese adolescents?]. *Arch Pediatr* 2005;12:1094-101.
93. VALTUENÑA S KJ. Determinación de la grasa corporal in vivo: de las técnicas bicompartimentales al análisis de la activación de neutrones y la absorciometría de rayos X de doble energía (DXA). *Med Clin (Barc)* 2001;116:590-7.
94. Sopher AB, Thornton JC, Wang J, Pierson RN, Jr., Heymsfield SB, Horlick M. Measurement of percentage of body fat in 411 children and adolescents: a comparison of dual-energy X-ray absorptiometry with a four-compartment model. *Pediatrics* 2004;113:1285-90.
95. Kaul S, Rothney MP, Peters DM, et al. Dual-energy X-ray absorptiometry for quantification of visceral fat. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:1313-8.
96. Williams JE, Wells JC, Wilson CM, Haroun D, Lucas A, Fewtrell MS. Evaluation of Lunar Prodigy dual-energy X-ray absorptiometry for assessing body composition in healthy persons and patients by comparison with the criterion 4-component model. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1047-54.
97. Frisancho AR, Tracer DP. Standards of arm muscle by stature for the assessment of nutritional status of children. *Am J Phys Anthropol* 1987;73:459-65.
98. Ballabriga A, Carrascosa A. Obesidad en la infancia y adolescencia. . En: Ballabriga A, Carrascosa A *Nutrición en la infancia y en la adolescencia* Madrid: Ediciones Ergon, 2006, p.667-703.
99. McCarthy HD, Jarrett KV, Crawley HF. The development of waist circumference percentiles in British children aged 5.0-16.9 y. *Eur J Clin Nutr* 2001;55:902-7.
100. Report, Ser oaWECWHOTR. Physical status: the use and interpretation of anthropometry.854:1-452.
101. Centers for Disease Control and Prevention. The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III 1988-94). Reference Manuals and Reports [CD-ROM]. Bethesda MN. 2005.
102. SEEDO, Obesidad SEpeEdl. Consenso SEEDO 2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)* 2000;115:587-97.
103. Chan YL, Leung SS, Lam WW, Peng XH, Metreweli C. Body fat estimation in children by magnetic resonance imaging, bioelectrical impedance, skinfold and body mass index: a pilot study. *J Paediatr Child Health* 1998;34:22-8.
104. Pietrobelli A, Faith MS, Allison DB, Gallagher D, Chiumello G, Heymsfield SB. Body mass index as a measure of adiposity among children and adolescents: a validation study. *J Pediatr* 1998;132:204-10.
105. Fomon SJ, Nelson SE. Body composition of the male and female reference infants. *Annu Rev Nutr* 2002;22:1-17.
106. He Q, Horlick M, Thornton J, et al. Sex and race differences in fat distribution among Asian, African-American, and Caucasian prepubertal children. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2164-70.
107. 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 Heart Study. *Am J Clin Nutr* 1999;69:308-17.
108. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, et al. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr* 2004;23:1430-53.
109. Deurenberg P. Limitations of the bioelectrical impedance method for the assessment of body fat in severe obesity. *Am J Clin Nutr* 1996;64:449S-52S.
110. VALTUENÑA S KJ. Determinación de la grasa corporal in vivo: de las técnicas bicompartimentales al análisis de la activación de neutrones y la absorciometría de rayos X de doble energía (DXA). *Med Clin (Barc)* 2001;116:590-7.

Capítulo

3

**Prevalencia de alteraciones clínicas y metabólicas asociadas a la obesidad presentes en el paciente pediátrico**

**Introducción:** La obesidad exógena está asociada a un gran número de alteraciones en diferentes órganos y sistemas que comienzan a gestarse en la edad pediátrica repercutiendo en la salud a corto y largo plazo. La detallada anamnesis, examen físico completo con valoración de medidas antropométricas y realización de estudios complementarios permitirán detectar pacientes con exceso de masa grasa corporal y sus posibles complicaciones asociadas.

**Objetivos:** Análisis estadístico descriptivo de alteraciones clínico-metabólicas asociadas a la obesidad detectadas en los niños y adolescentes obesos de la muestra de estudio.

**Sujetos y método:** Estudio descriptivo transversal en el que se evaluaron 149 sujetos (77 mujeres/72 varones) entre 3 y 17 años edad con diagnóstico de obesidad según criterios definidos en el capítulo 2. Se realizó anamnesis, exploración física completa, determinación de parámetros metabólicos, bioquímicos, endocrinológicos y ecográficos. El estudio descriptivo de las alteraciones encontradas se realizó mediante el programa estadístico SPSS versión 17. Las variables fueron consideradas significativas a valores de  $p < 0,05$ . El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital y se firmó consentimiento informado por parte de pacientes y tutores.

**Resultados:** Se encontraron diversas alteraciones asociadas a la obesidad en los individuos estudiados. En orden de frecuencia las alteraciones detectadas fueron: metabólicas (82%), signos dermatológicos (61%), hipertrofia del ventrículo izquierdo (48%), hipertensión arterial (38%), alteraciones respiratorias (32%), esteatosis hepática (29%), alteraciones endocrinológicas (22%), traumatológicas (9%), renales (2,5%) y del sueño (2%). Las alteraciones dermatológicas y respiratorias presentaron asociación con el IMC. Las alteraciones endocrinológicas detectadas, no asociadas a riesgo cardiovascular, fueron hipertiroidismos leves, trastornos menstruales y pubarquias precoces aisladas que no mostraron relación con el SDS-IMC. Las alteraciones asociadas al riesgo cardiovascular y estado hepático se desarrollarán en los capítulos siguientes.

**Conclusiones:** La alta frecuencia y severidad variable de alteraciones asociadas al exceso del IMC, indican la alta repercusión que tiene la obesidad a nivel individual y poblacional. Dado que estos estados de salud o enfermedad no siempre presentaron relación con la intensidad de la obesidad alcanzada, se destaca la importancia de realizar una adecuada y dirigida anamnesis con un examen físico detallado en todo niño o adolescente con exceso de peso con el objetivo de detectar los procesos subclínicos y clínicos asociados.



## 1. Introducción:

La anamnesis y el examen físico completo con valoración de medidas antropométricas son las herramientas imprescindibles para detectar a los niños y adolescentes con sobrepeso u obesidad exógena y reconocer en ellos procesos patológicos subclínicos o clínicos asociados al exceso de masa grasa corporal<sup>1</sup>. El interrogatorio detallado no solo identificará factores de riesgo agravantes personales y familiares, tales como obesidad<sup>2</sup>, enfermedad cardiovascular y alteraciones metabólicas<sup>3,4</sup>; sino también detectará síntomas sugestivos de la gran variedad de trastornos secundarios a la obesidad, orientando la sospecha diagnóstica que será confirmada por el examen físico y eventuales estudios complementarios. El grupo de alteraciones más frecuentes secundarias a la obesidad se detalla en la tabla 1<sup>1</sup>.

Un grupo de estas alteraciones serán tratadas a continuación, valorando y analizando como se manifiestan en la muestra de niños y adolescentes obesos de estudio. Las manifestaciones metabólicas y cardiovasculares serán tratadas detalladamente en capítulos próximos.

**Tabla 1: Signos y síntomas más frecuentes asociados a la obesidad y sus posibles causas.**

Sistema	Signo o determinación analítica	Síntoma	Posibles causas
<b>Características antropométricas</b>	Pc IMC elevado.		Sobrepeso u obesidad exógena
	Talla alta o talla baja. Edad ósea ↑o↓.		Alteración genética o endocrinológica subyacente.
<b>Signos vitales</b>	TA elevada: PS y/o PD > Pc95 para edad y sexo.		Hipertensión arterial
<b>Sistema reproductivo, endocrino y metabólico</b>	HDL↓, LDL↑, TG↑.		Dislipemia.
	HOMA-IR↑, PTGO alterada		Insulino-resistencia, DMTII
	Acantosis nigricans.		
	Bocio.	Fatiga, disminución del rendimiento.	Hipotiroidismo.
	Adipomastia.		Obesidad exógena (↓SHBG, ↑aromatización de andrógenos a estrógenos).
	Ginecomastia		
	Micropene aparente.		Base del pene oculto en el tejido adiposo suprapúbico.
	Pubarquia precoz aislada, edad ósea↑.		↑ Andrógenos suprarrenales.
	Acne severo. Hirsutismo, IR. E. de Tanner avanzado.	Reglas irregulares.	POC.
	Testes no descendidos.		Pubertad precoz.
<b>Sistema nervioso y problemas psiquiátricos</b>	Estrías violáceas, cara luna llena, giba, baja talla.		Síndrome de Prader Willy.
	Edema de papila, parálisis del 6º par.	Cefalea recurrente.	Síndrome de Cushing.
		Ansiedad, angustia, aislamiento social.	Seudo-tumor cerebri.
	Incremento o disminución abrupta de peso.	Rechazo de la imagen corporal, ingesta compulsiva	Depresión. Alteración de la socialización. Trastorno de ansiedad
			Trastornos alimentarios.

Sistema	Signo o determinación analítica	Síntoma	Posibles causas
<b>Sistema respiratorio y trastornos del sueño</b>	Sibilancias.	Intolerancia al ejercicio, Disnea.	Falta de condición física, bronco espasmo, asma.
	Ronquido, apnea, enuresis-	Tendencia diurna al sueño.	Apnea obstructiva del sueño.
	Disminución de entrada de aire, fiebre.	Dificultad respiratoria.	Infecciones respiratorias.
<b>Sistema gastrointestinal</b>	Hepatomegalia, esteatosis, amino-transferasas ↑.		Hígado graso no alcohólico.
	Sensibilidad abdominal aumentada.	Dolor abdominal.	Reflujo esofágico, pancreatitis enfermedad biliar.
<b>Sistema renal</b>	Microalbuminuria		Glomerulopatía secundaria a la obesidad
<b>Aparato cardiovascular</b>	Gasto cardíaco ↓, arritmias, HTA, arterioesclerosis, hipertrofia del VI. GIM ↑.		Comorbilidad cardiovascular
<b>Aparato músculo-esquelético</b>	Alteración en la marcha, limitación de la movilidad.	Dolor en caderas y rodillas.	Epifisiólisis femoral / Perthes.
	Tibias arqueadas (vara).		Enfermedad de Blount.
	Manos y pies pequeños, polidactilia.		Síndromes genéticos.

Pc: percentil. IMC: índice de masa corporal. TA: tensión arterial. HTA: hipertensión arterial. PS: presión sistólica. PD: presión diastólica. Pubertad precoz: niñas < 7 años/varones < 8 años. PTGO: Prueba de tolerancia oral a la glucosa. IR: Insulino-resistencia. POC: síndrome de ovario poliquístico. VI: ventrículo izquierdo. GIM: grosor de la intima-media carotídea. TG: triglicéridos.

#### **Alteraciones endocrinológicas:**

Las alteraciones endocrinológicas son frecuentes en la población obesa. Los niños y adolescentes con obesidad pueden presentar aceleración del crecimiento y del desarrollo puberal, hiperandrogenemia, síndrome de ovario poliquístico (PCO)<sup>5</sup>, hipogonadismo, hipotiroidismo o hipertirotropinemia y alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado y lipídico.

Si bien existen estudios realizados en pacientes obesos que han demostrado que tanto la GH basal como la secreción integrada de 24 horas, estarían reducidas en esta población<sup>6</sup>, provocando una disminución de la lipólisis y el gasto energético; la mayoría de niños y niñas con obesidad esencial presentan una aceleración de la talla y maduración ósea, que no afecta la talla final, ya que una vez finalizada su pubertad la altura terminará siendo similar a la de aquellos adolescentes con peso adecuado<sup>7</sup>. Se ha postulado que el incremento de la velocidad de crecimiento en los niños obesos probablemente sea debido a la hiperinsulinemia y al aumento de los niveles de IGF-I libre<sup>8</sup>.

Las alteraciones en el desarrollo puberal se han observado especialmente cuando el incremento del IMC se produce entre los 5 y 7 años de edad, aunque no se ha demostrado que la obesidad por sí sola, sea su única responsable<sup>9</sup>. La pubertad y menarca temprana con niveles normales de gonadotropinas observada en la obesidad, se deberían en parte, al incremento de la actividad de la aromatasa por el tejido adiposo que aumenta la conversión de andrógenos adrenales a estrógenos, produciendo la impregnación temprana del eje HHG por estrógenos y estimulando

un desarrollo mamario temprano<sup>10</sup>. La hiperinsulinemia, frecuente en niños y niñas obesos, podría contribuir a una reducción de los niveles de la *Sex hormone-binding globulin* (SHBG)<sup>11</sup>, aumentando la biodisponibilidad de las hormonas sexuales. Hay evidencia que sugiere que el incremento de la leptina circulante, consecuencia de la mayor masa de tejido adiposo, podría tener un rol crítico entre la grasa corporal y la pubertad temprana<sup>12</sup>, actuando como mensajero del estado nutricional para el inicio de pubertad. Las niñas obesas pueden presentar hiperandrogenemia prepuberal y pubertad adelantada<sup>5,13-16</sup>, existiendo una correlación directa entre el grado de maduración, aceleración del crecimiento e intensidad de la obesidad<sup>17</sup>. Las adolescentes obesas poseen un mayor riesgo de presentar dismenorrea, sangrado uterino disfuncional y POC<sup>18</sup>. La etiopatogenia del POC es compleja y no está del todo aclarada, pero contribuirían en su desarrollo un desbalance hormonal creado por la combinación del aumento de andrógenos y/o la insulino-resistencia (IR)<sup>19,20</sup>, promovidos por la interacción de la genética y el medioambiente obesogénico<sup>21</sup>, donde la comorbilidad reproductiva y metabólica consecuencia de la obesidad se agravaría aun mas por el POC<sup>22,23</sup>. Clínicamente el POC está caracterizado por reglas infrecuentes (menos de 9 ciclos por año) o amenorrea; la intensidad de esta enfermedad aumenta hacia la edad adulta afectando hasta el 28% de las mujeres obesas<sup>24,25</sup> y repercutiendo en su fertilidad<sup>26</sup>. La relación entre el inicio de la pubertad en los varones y la obesidad no está esclarecida, pudiendo estar ligeramente adelantada en algunos niños<sup>7</sup> y retrasada en otros<sup>13</sup>. Los varones obesos en edad prepuberal pueden presentar un pseudo-hipogonadismo debido a que la grasa peripúbica entierra la base del pene disminuyendo su tamaño real. Pero también se ha demostrado que la cantidad de tejido adiposo visceral se asocia inversamente a los niveles de testosterona plasmática<sup>27</sup>. En ellos es frecuente observar voluminosas ginecomastias<sup>28</sup>, que suelen ser en la mayoría de casos, adipomastias secundarias a un acumulo de grasa, sin existir un aumento real del tejido mamario glandular. Estudios indican que la fertilidad en los hombres obesos, al igual que en las mujeres, también podría estar afectada<sup>29</sup>.

Al valorarse el eje córtico-adrenal en niños y niñas con obesidad central, se ha observado que los niveles de cortisol plasmático son normales pese a tener una tasa de secreción de cortisol aumentada<sup>30</sup>. Estudios recientes sugieren que niñas adolescentes obesas podrían tener alterada la actividad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal<sup>31</sup>. En individuos obesos también podría existir una concentración elevada de andrógenos suprarrenales, que provocaría en algunos sujetos obesos una pubarquía precoz aislada. Por otro lado habría una mayor conversión de andrógenos a estrógenos y una mayor inactivación de la dihidrotestosterona debido a numerosas enzimas expresadas en el tejido adiposo tales como la aromatasa<sup>10,32</sup> y a la familia de la aldoketoreductasa 1C<sup>33</sup>.

La evaluación de la función tiroidea en todo individuo obeso es una conducta aceptada en la práctica clínica. La elevación de T3 debida al aumento de la conversión plasmática de T4 a T3 es una alteración frecuentemente hallada en los adultos obesos. Existen estudios que demuestran que los niveles séricos de TSH estarían ligeramente elevados en pacientes pediátricos con exceso de peso<sup>34,35</sup>. La causa de esta elevación no esta clara. Se ha postulado que podría deberse a una

respuesta disminuida de la tiroides a la TSH, aunque estos resultados son controvertidos<sup>36,37</sup>. Otros estudios han propuesto que la elevación leve de TSH podría representar un mecanismo adaptativo a la obesidad mediada por diferentes factores, entre ellos el aumento de la leptina producida por el incremento de actividad de los adipocitos. La leptina interactuaría con el eje tirotrópico aumentando la secreción de TSH<sup>38-40</sup>, y las hormonas tiroideas podrían modificar la secreción de leptina independientemente de la adiposidad<sup>38</sup>. El incremento de TSH sería reversible, ya que se ha observado que existe una disminución de los niveles de TSH y T4L al intervenir y mejorar el estilo de vida<sup>41</sup>. Por otro lado, algunos trabajos han asociado la hipertirotrópinemia a la presencia de insulino-resistencia<sup>42</sup>, y la posible relación existente en los obesos respecto a la participación de la insulina como factor de crecimiento en la carcinogénesis de los tumores diferenciados de tiroides<sup>43</sup>.

Las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y del perfil lipídico, muy frecuentes en estos pacientes, serán tratadas en capítulos posteriores.

**Tabla 2. Cambios hormonales asociados a la obesidad.**

<b>Hormona</b>	<b>Niveles hormonales frecuentes en la Obesidad</b>
Cortisol plasmático basal	Normal
Testosterona total	Disminuida
SHBG1	Disminuida
Testosterona libre	Normal-baja
DHEA	Aumentada/disminuida
Hormona del crecimiento (GH)	Disminuida
Respuesta de GH a GHRH2	Disminuida
TSH	Normal-alta
Tiroxina (T4)	Normal
Triyodotironina (T3)	Aumentada
Insulina	Aumentada
Leptina	Aumentada

SHBG: globulina hepática transportadora de esteroides sexuales. GHRH: factor liberador de hormona del crecimiento.

### **Alteraciones hepáticas. El hígado graso no alcohólico:**

El hígado graso no alcohólico (HGNA) o esteatosis hepática se ha convertido en una patología frecuente en la población pediátrica obesa. Si bien su prevalencia es difícil de evaluar, se estima el HGNA podría estar presente hasta en más del 74% de los individuos obesos<sup>44</sup>. Esta alteración está altamente asociada a múltiples factores de riesgo de enfermedad cardiovascular<sup>45-47</sup>, reconociéndose al HGNA como la manifestación hepática del síndrome metabólico (SM)<sup>45,48-51</sup>. En muchos individuos la esteatosis puede ser asintomática, pero la presencia de hepatomegalia y aumento de las transaminasas son un signo de alarma, confirmándose el diagnóstico de aumento de la cantidad de grasa hepática por ecografía, siendo el método ideal de diagnóstico la biopsia hepática<sup>52-54</sup>, ya que el ultrasonido podría no detectar grados leves de esteatosis. Sin embargo estudios recientes confirman que la ecografía sería la mejor técnica de imagen en la práctica clínica para la evaluación del estado hepático, por ser segura, no invasiva y de bajo costo<sup>55</sup>. En estos últimos años se han buscado métodos alternativos

tales como el Enhanced Liver Fibrosis y el Pediatric NAFLD Fibrosis Index con resultados aceptables en la población pediátrica al compararse con el diagnóstico realizado por biopsia<sup>56</sup>. El análisis detallado de esta patología en relación con las alteraciones metabólicas se realizarán en un capítulo posterior.

#### **Alteraciones renales. Microalbuminuria:**

La enfermedad renal crónica está creciendo de forma proporcional a la pandemia de obesidad. Se ha documentado que la obesidad, junto con los factores de riesgo cardíacos asociados, tales como hipertensión, insulino-resistencia, dislipemia e inflamación<sup>57</sup>, podría conducir a la aparición de microalbuminuria<sup>58</sup> y/o disminución de la función renal<sup>59</sup>. Estas alteraciones cuando se presentan de forma conjunta constituyen el llamado síndrome metabólico cardio-renal<sup>60,61</sup>, el cual presenta un mayor riesgo de desarrollo de enfermedad renal crónica<sup>57,62-64</sup>. Uno mecanismo potencial por el cual la obesidad causaría la enfermedad renal estaría relacionado con la hiperfiltración<sup>65,66</sup>. La relación entre obesidad, albuminuria y enfermedad renal comenzaría en la infancia y parece estar relacionado con el consumo de jarabes de maíz ricos en fructosa y la insuficiente actividad física<sup>67-69</sup>.

#### **Alteraciones en el sistema nervioso:**

El pseudo-tumor cerebri es extremadamente raro en la población infantil (1/100.000 anual<sup>70</sup>). La obesidad severa es un factor de riesgo para esta patología, ya que aproximadamente un 30% de los niños que la padecen son obesos<sup>71,72</sup> y este porcentaje aumenta con la edad<sup>73</sup>. El cuadro clínico se manifiesta como cefaleas intensas, fotofobia y visión doble cuando el VI par está comprometido pudiendo conllevar a la pérdida de visión.

#### **Alteraciones respiratorias y apnea del sueño:**

La obesidad moderada y severa tiene repercusiones sobre la mecánica pulmonar con alteración de los índices espirométricos y aumento de infecciones respiratorias. Las alteraciones respiratorias abarcan desde la simple alteración de la función ventilatoria, sin consecuencias sobre el intercambio gaseoso, hasta la situación más grave con insuficiencia respiratoria hipercápnica característica del síndrome de obesidad hipoventilación. La aparición de crisis de bronco-obstrucción, disnea de esfuerzo ante ejercicios moderados y el agravamiento de crisis asmáticas son más frecuentes en los niños obesos<sup>74-77</sup>. Pudiendo ser la respiración entrecortada o intolerancia al ejercicio manifestaciones tanto de asma como signos de una pobre condición física generalmente presente en los obesos. Publicaciones recientes sugieren que los pacientes obesos asmáticos podrían presentar un fenotipo distinto de asma, de probable etiología multifactorial, pero en donde la inflamación puede desempeñar un papel importante, lo que explicaría su respuesta variable a los tratamientos convencionales, específicamente a lo relacionado con la resistencia a los corticosteroides<sup>78</sup>.

Por otro lado cuanto más severa sea la obesidad, mayor será el riesgo de que estos niños y adolescentes presenten apnea obstructiva del sueño con una prevalencia alta en estos pacientes<sup>79</sup>, llegando a afectar a la mitad de los adolescentes con obesidad severa<sup>80</sup>. Los síntomas diurnos asociados pueden manifestarse como somnolencia diurna y disminución del rendimiento escolar<sup>81</sup>. Mientras que durante el sueño son frecuentes los ronquidos, enuresis, intranquilidad nocturna y pausas respiratorias. Como complicación las apneas pueden provocar hipertrofia ventricular e hipertensión pulmonar<sup>82,83</sup>, por lo que ante la sospecha clínica de esta patología se debe realizar para el correcto diagnóstico una polisomnografía<sup>84</sup>.

#### **Alteraciones traumatológicas:**

El impacto de la obesidad sobre el aparato locomotor en la población pediátrica no ha sido estudiado muy profundamente<sup>85</sup>. Datos recientes sugieren que la obesidad afectaría tanto funcional como estructuralmente al sistema locomotor infantil<sup>86</sup>. La patología osteoarticular secundaria a la sobrecarga de peso que soporta el aparato locomotor desde la infancia, se manifestaría por trastornos ortopédicos frecuentes como genu valgum, epifisiólisis de la cabeza femoral en la adolescencia<sup>87</sup>, escoliosis, pie plano, enfermedad de Perthes, aumento del riesgo de fracturas, disconfort músculo esquelético<sup>88</sup> y enfermedad de Blount<sup>89</sup>. Esta última podría ser considerada como la complicación específica de la obesidad, caracterizándose por el crecimiento anormal a partir de los 8 años de la epífisis tibial proximal, con la progresiva angulación en varo de la pierna por debajo de la rodilla, pudiendo ser uni o bilateral.

#### **Alteraciones dermatológicas:**

Los problemas dermatológicos suelen estar presentes en los niños y adolescentes obesos. La obesidad es responsable de las alteraciones en la función de barrera protectora de la piel<sup>90</sup> y de la producción de sebo por las glándulas sebáceas, provocando la aparición de manifestaciones cutáneas y dermatosis tales como estrías por sobre extensión de piel en abdomen, mamas, caderas y muslos; hongos e intertrigo en zonas de pliegues; dermatitis perineal, celulitis, hiperqueratosis pilar y plantar, adiposis, hiperpigmentación, linfedema y excrecencias o papilomas<sup>91-93</sup>. Los cambios hormonales y metabólicos que se observan en la obesidad, también pueden causar manifestaciones dermatológicas tales como hirsutismo secundario a la producción endógena de andrógenos, acné y acantosis nigricans. Esta última puede estar presente entre el 10 al 60% de los obesos<sup>94</sup> y su importancia radica por estar asociada a la insulino-resistencia<sup>92,95-97</sup>.

#### **Alteraciones psicológicas y de repercusión social:**

Si bien en este estudio no se analizaran este tipo de alteraciones, debe tenerse en cuenta que la obesidad puede alterar de forma severa la calidad de vida<sup>98</sup>. Hoy en día el exceso de peso es considerado en gran parte de nuestra sociedad y en todas las edades, como un fenómeno antiestético y signo de abandono, constituyendo un obstáculo para las relaciones interpersonales

y laborales. El daño emocional que produce la estigmatización social puede ser tan severo como la comorbilidad medica asociada a la obesidad y más aun en edades tempranas<sup>99,100</sup>. Los pacientes obesos presentan frecuentemente alteraciones del comportamiento, baja autoestima<sup>101</sup>, aislamiento social, depresión, problemas afectivos, ansiedad, insatisfacción corporal, alteraciones de la conducta alimentaria (mas común en adolescentes) y dificultad para conciliar el sueño<sup>102,103</sup>. Siendo difícil, en determinadas ocasiones, diferenciar si estos trastornos psicológicos son causa o consecuencia de la obesidad. Se ha demostrado que el abuso físico y sexual puede incrementar el riesgo de obesidad severa<sup>104,105</sup>. En ocasiones alteraciones psicológicas primarias, consecuencia de situaciones psicosociales adversas, pueden provocar que el niño o adolescente satisfaga sus necesidades comiendo, lo que ocasionará una obesidad secundaria. El rechazo que produce el incremento de peso podría conducir al aislamiento social, por lo el paciente continuaría refugándose en la comida constituyéndose un circulo vicioso<sup>106</sup>. La escuela puede volverse un sitio de bajo bienestar para el niño y adolescente obeso, no solo por el maltrato social que sufre, sino también porque según diversos estudios, en determinados individuos la respuesta al test de inteligencia y el nivel de habilidades y funcionamiento serían tanto más bajos cuanto más alto fuese el IMC.

## **2. Objetivos:**

Análisis estadístico descriptivo de alteraciones clínico-metabólicas asociadas a la obesidad, presentes en los niños y adolescentes obesos de la muestra de estudio, evaluadas a través del examen físico y eventuales exámenes complementarios:

- Alteraciones dermatológicas.
- Alteraciones respiratorias y del sueño.
- Alteraciones endocrinológicas.
- Alteraciones renales.
- Alteraciones traumatológicas.
- Alteraciones del sistema nervioso.
- Alteraciones hepáticas.
- Alteraciones metabólicas.
- Alteraciones cardiovasculares.
- Alteraciones en la tensión arterial.

Se tomaron en cuenta los diagnósticos previos de patologías específicas asociadas a la obesidad, realizados por los profesionales de distintas especialidades pediátricas. Las alteraciones metabólicas, hepáticas y cardiovasculares serán valoradas y analizadas en capítulos posteriores.

### **3. Material y métodos:**

#### **3.1. Población y metodología.**

##### **3.1.1. Diseño:**

Estudio descriptivo transversal.

##### **3.1.2. Procedimiento:**

Para seleccionar a los pacientes con obesidad según los criterios de inclusión descritos en el punto 3.2; se valoró el percentil correspondiente para la talla, peso, IMC y SDS-IMC (ajustado para sexo y edad) según las tablas de crecimiento de Hernández y col 1988<sup>107</sup>. Se realizó la comparación con el diagnóstico nutricional realizado según las gráficas del Estudio Español de Crecimiento 2010 de Carrascosa y col.<sup>108</sup>, aplicándose a las estas ultimas los criterios sugeridos por la OMS (2007)<sup>109</sup>, como ya ha sido comentado en el Capítulo anterior se encontró una equivalencia diagnóstica entre ambas gráficas. Escogidos los pacientes, se les explicó a ellos y a sus responsables legales las características del estudio y se les ofreció participación en el mismo. Posteriormente se firmó el consentimiento informado. Los pacientes recibieron seguimiento exhaustivo por parte del personal de la Unidad de Endocrinología Infantil y Nutrición del Hospital Germans Trias i Pujol. Se les realizó una anamnesis profunda, examen físico completo y mediciones antropométricas. Se consideraron los diagnósticos previamente realizados por profesionales de otras especialidades pediátricas. Una vez incluidos los niños y adolescentes obesos en la muestra de estudio, se valoraron las distintas alteraciones asociadas a la obesidad a través del interrogatorio y la exploración física. Luego se realizó la medición de tiroxina no unida a proteína (T4L), tirotropina (TSH) y enzimas hepáticas. A un grupo de pacientes se les realizó ecografía abdominal. Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico SPSS.17, con posterior exposición de los resultados y discusión.

##### **3.1.3. Sujetos de estudio:**

Participaron en el estudio niños y adolescentes entre 3 y 17 años de edad con diagnóstico clínico de obesidad. Todos cumplieron los criterios de selección definidos en el punto 3.2.1. Los sujetos incluidos en el estudio fueron reclutados entre abril del 2004 y noviembre del 2005, en las Consultas Externas de la Unidad de Endocrinología y Nutrición del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona. Estos pacientes acudieron a la Unidad derivados por médicos pediatras de atención primaria, y fueron evaluados en la visita clínica de endocrinología, donde se realizó sistemáticamente la anamnesis detallada y el examen físico con valoración de peso y talla. Se excluyeron del análisis a los individuos que presentaron los criterios de exclusión detallados en el punto 3.2.2a. A un grupo de pacientes obesos tomados al azar de la muestra de estudio se les realizó en ayunas medición de T4L, TSH, aspartato-aminotransferasa (AST) y alanina-aminotransferasa (ALT) y realización de ecografía abdominal. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Germans Trias i Pujol.



A todos los pacientes que participaron en el estudio se les otorgó previamente un consentimiento informado, que debió ser autorizado en los niños menores por los padres o tutores, y en niños mayores tanto por los tutores como por ellos mismos. Conformándose así el grupo de estudio.

#### **3.1.4. Análisis estadísticos:**

Los datos de la muestra estudiada fueron analizados utilizando la estadística descriptiva. Los resultados cuantitativos se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar (DE), mediana, mínimos y máximos. Todos los análisis excluyeron a los individuos que presentaban los criterios de exclusión detallados en el punto 3.2.2. Las variables cualitativas o dicotómicas fueron expresadas como porcentajes. Se examinó mediante curvas de Gauss y la prueba de Kolmogorov-Smirnov la distribución de las variables continuas para determinar su normalidad. Se realizaron las transformaciones logarítmicas para normalizar la distribución de las variables no gaussianas que lo requiriesen para el análisis. La prueba de Chi cuadrado ( $\chi^2$ ) y/o corrección de Yates y de Fisher fueron utilizadas según el tamaño y característica de las variables cualitativas para la comparación de proporciones y estudio de las relaciones entre las mismas. Las comparaciones entre dos variables cuantitativas se realizaron mediante pruebas paramétricas y no paramétricas, T de Student y U de Mann-Whitney respectivamente, dependiendo de las características de la distribución y tamaño de las variables. Para comparar 3 o más variables de pequeño tamaño o distribución no gaussiana se utilizó la prueba no paramétrica H de Kruskal-Wallis. Para estimar correlaciones entre parámetros se utilizó el coeficiente de correlación de Rho de Spearman. El nivel de significancia se estimó en  $p < ,05$ . Todos los análisis estadísticos fueron realizados utilizando el software SPSS versión 17.

### **3.2. Criterios de selección.**

#### **3.2.1. Criterios de inclusión:**

- Niños y adolescentes obesos: definidos como tales a aquellos sujetos que excedieron el Percentil (Pc) 97 del IMC y/o  $SDS-IMC \geq 2$  en las Tablas de Crecimiento de Hernández y col<sup>107</sup> (Instituto de Investigación sobre crecimiento y desarrollo. Fundación F. Orbegozo) ajustado para sexo y edad.
- Edad de los individuos de la muestra: entre 3 y 17 años.

#### **3.2.2. Criterios de exclusión:**

- Enfermedades crónicas o hereditarias que presenten como complicación obesidad.

#### **3.2.3. Criterios de evaluación:**

- Expresión del IMC como SDS-IMC para edad y sexo según las tablas de Hernández 1988. Estadísticos descriptivos generales de la muestra de estudio. Valoración según género y edad.
- Valoración del grado de obesidad en función del valor del SDS-IMC y del estadio de Tanner.
- Estadísticos descriptivos de determinadas alteraciones asociadas a la obesidad, detectadas mediante el examen físico exhaustivo de los sistemas del organismo y/o diagnósticos realizados por profesionales de áreas pediátricas específicas.
- Estadísticos descriptivos del perfil tiroideo.
- Estadísticos descriptivos del estado hepático (el hígado graso no alcohólico).
- Estadísticos descriptivos de sistema renal (cribado de microalbuminuria).
- Mención de la prevalencia de alteraciones metabólicas y cardiovasculares (las mismas serán tratadas en un Capítulo posterior).

### **3.3. Definiciones y técnicas:**

#### **3.3.1. Parámetros antropométricos:**

##### **3.3.1.1 Peso y talla:**

Cada una de las mediciones antropométricas fue realizada por un único personal hospitalario entrenado para evitar la variación inter-observador. Las valoraciones de peso y talla corporal se realizaron a todos los sujetos por la mañana, en decúbito-supino, con ropa liviana y sin zapatos ni calcetines. El peso corporal fue medido mediante una báscula Pespersion, con rango de lectura de 0 a 150 Kg., con un rango de precisión de 100gr. La talla fue tomada con un tallímetro rígido de 60 a 210 cm, con un rango de precisión de 0,1 cm. Los niños fueron medidos descalzos con pies juntos, piernas extendidas, glúteos y región escapular apoyada en el tallímetro, la cabeza paralela al suelo y el eje visual horizontal con la barra horizontal del tallímetro apoyada sobre el cuero cabelludo.

##### **3.3.1.2 Índice de masa corporal (IMC) o Índice de Quetelet:**

$$\text{IMC} = \text{peso (Kg)}/\text{talla}^2 \text{ (metros)}$$

##### **3.3.1.3 Z-score del IMC (SDS-IMC) o puntuación Z:**

$$\text{SDS-IMC} = (\text{IMC} - \overline{\text{IMC}}) / \text{DE}$$

La media y SDS-IMC para edad y sexo se obtuvieron de las Tablas de Crecimiento de Hernández<sup>107</sup>.

### **3.2.2. Criterios diagnósticos de obesidad:**

#### **3.3.2.1 Estándares de referencia utilizados y elección de puntos de corte como criterios diagnósticos:**

- Estudio del crecimiento longitudinal realizado en Bilbao por Hernández<sup>107</sup> del Instituto de Investigación sobre crecimiento y desarrollo, Fundación F. Orbegozo (1978-88). Se estableció como criterio de obesidad a los valores de IMC superiores al Pc97 y/o SDS-IMC  $\geq 2$  en las gráficas de IMC<sup>107</sup>.

#### **3.3.2.2 Clasificación del grado de obesidad según el valor del SDS-IMC de las Tablas de Crecimiento de Hernández:**

- Obesidad leve: SDS-IMC  $\geq 2$  a  $< 3$ .
- Obesidad moderada: SDS-IMC = 3 a 4.
- Obesidad severa: SDS-IMC  $> 4$ .

#### **3.3.3. Desarrollo puberal y eje suprarrenal:**

El desarrollo puberal fue determinado de acuerdo a los estadios de Tanner<sup>110,111</sup>. Dentro de los trastornos menstruales se han incluido los trastornos relacionados con el ciclo menstrual, ya sea por defecto o por exceso del sangrado (amenorrea o hemorragia uterina) o por dolor en la aparición del mismo (dismenorrea).

Se aceptó como pubarquia prematura aislada a la aparición de vello sexual púbico, sin otros signos de pubertad, antes de los ocho años en las niñas y de nueve en los niños.

#### **3.3.4. Estudio del perfil tiroideo:**

Las mediciones séricas de tirotropina (TSH) y tiroxina no unida a proteína (T4L) se realizaron mediante métodos de enzimoimmunoensayos quimioluminiscentes automatizados. Los rangos normales se establecieron en:

- TSH: (Immulate® 2000 Third Generation TSH Chemiluminiscent Enzyme Immunoassay DPC, Los Angeles, CA, USA). Rango de referencia: 0,3 - 4 mIU/L.
- T4 libre (Immulate® 2000 FT<sub>4</sub> Chemiluminescent Enzyme Immunoassay DPC, Los Angeles, CA, USA) . Rango de referencia 0,69 - 2,3 ng/dL (8,9-29,67 pmol/L).

Se definió como hipertirotropinemia al aumento de la concentración de TSH por encima del valor máximo aceptado, manteniendo una concentración de T4L dentro del rango considerado normal.

#### **3.3.5. Estudio del estado hepático: el hígado graso no alcohólico (HGNA) o esteatosis hepática:**

Si bien el Gold Standard en el diagnóstico de certeza HGNA es la biopsia hepática, en este estudio se asumió como probable diagnóstico de HGNA o signos sugerentes de esteatosis hepática a la presencia de alteraciones en la ecografía abdominal, por ser considerada según estudios realizados como la mejor técnica de imagen para la valoración del HGNA<sup>55</sup>. También se valoraron síntomas y alteraciones bioquímicas como cribado de alteración hepática:

- Historia clínica y exploración detallada para descartar consumo de alcohol en adolescentes, ingesta de medicamentos hepatotóxicos y/o enfermedades hepáticas agudas o crónicas. Examen clínico para valorar la presencia de hepatomegalia.
- Determinaciones bioquímicas de concentraciones plasmáticas de enzimas hepáticas en sangre venosa se realizaron luego de 8-12hs de ayuno y entre las 9:00 y 9:30 am\*, mediante el analizador: Advia 2400 Chemistry systems. Bayer Health Care. ®. Tarrytown, NY (USA). Los rangos de normalidad se establecieron en:
  - Aspartato-aminotransferasa (AST): 5 - 35 U/L.
  - Alanina-aminotransferasa (ALT): 5 -30 U/L<sup>112,113</sup>.

La ALT > 30 U/L ha sido utilizada como punto de corte para el screening de un estado hepático alterado sugerente de HGNA. Sin embargo niveles de ALT dentro de la normalidad no excluye esteatosis<sup>114,115</sup>. La AST se ha correlacionado con el hígado graso, pero es aun menos sensible que la ALT<sup>116</sup>. Valores superiores a los rangos establecidos se asumieron como hipertransaminemias.

\*Recomendado por el Comité de Expertos<sup>117</sup> para realizarse en niños con un IMC mayor al Pc85 si hay factores de riesgo o edad mayor a 10 años.

- Ecografía abdominal: técnica sensible y no invasiva, muy útil para determinar el daño hepático y su evolución<sup>55,118,119</sup>, aunque su normalidad no descartaría un pequeño grado de esteatosis hepática. Este estudio radiológico fue realizado por dos radiólogos del Servicio de Imágenes del Hospital Germans Trias, con un ecógrafo (TOSBEE TOSHIBA), equipado con una sonda convexa de 3,5 y 5 MHz. Se realizaron proyecciones longitudinal, subcostal, ascendente y oblicua. Se consideró acumulo intrahepático de grasa a la observación de un incremento homogéneo y difuso en la ecogenicidad en el hígado, dificultad en la valoración de las venas y mayor brillantez que los riñones. Los criterios diagnósticos han sido la discrepancia hígado-riñones, penetrancia en profundidad hepática y claridad de las venas hepáticas<sup>120-123</sup>.

### **3.3.6. Cribado de microalbuminuria:**

La determinación de la concentración de albúmina en la primera micción matinal ha sido justificada como estrategia para el cribado de microalbuminuria en pacientes con riesgo de desarrollar lesión renal. Según las recomendaciones de la ADA y debido a la variabilidad en la orina del índice albúmina/creatinina, se ha propuesto realizar tres recolecciones dentro de un plazo de tres a seis meses, considerándose la existencia de nefropatía cuando dos de tres

muestras son anormales<sup>124</sup>. La Asociación Americana de Diabetes (ADA) y el National Kidney Foundation definen microalbuminuria al:

- Cociente Albúmina/Creatinina en orina : entre 30 y 300 mg/g<sup>125,126</sup>.

Se considera un valor normal al cociente alb/creat inferior a 30mg/g y macroalbuminuria a valores superiores a 300mg/g. A los pacientes de la muestra de estudio se realizaron tres determinaciones y se utilizó un analizador Advia 2400 Chemistry Systems y el método de Inmunoturbidimetría.

#### 4. **Resultados:**

##### 4.1. **Análisis descriptivo de alteraciones físicas asociadas a la obesidad presentes en los niños y adolescentes obesos de la muestra de estudio.**

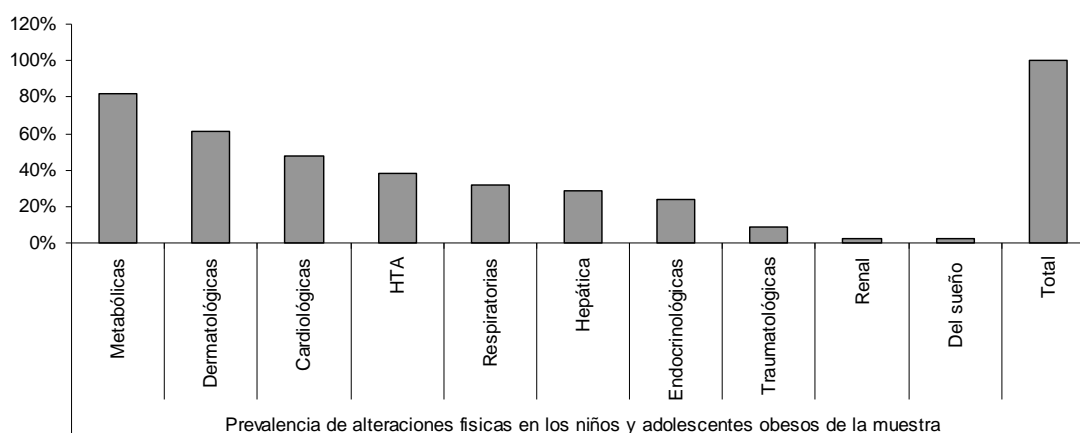
Se analizaron alteraciones asociadas a la obesidad en 149 niños y adolescentes obesos. Los datos de las variables analizadas se obtuvieron mediante anamnesis, examen físico y/o estudios complementarios. Se valoró la presencia de alteraciones asociadas, observándose en orden de frecuencia alteraciones metabólicas (82%), dermatológicas (61%), cardiovasculares (48%), elevación de la presión arterial (38%), respiratorias (32%), hepáticas (29%), endocrinológicas (22%), traumatológicas (9%), renales (2,5%) y del sueño (2%) (tabla y gráfico 4.1).

**Tabla 4.1: Prevalencia de alteraciones orgánicas asociadas a la obesidad en los niños y adolescentes de la muestra de estudio.**

<b>Alteraciones</b>		<b>Obesos n (%)</b>	<b>Edad (años)</b>	<b>Sexo Niñas/Varones</b>
<b>Metabólicas</b>	Si	122 (82%)	12,5 (±3)	65/57
	No	27 (18%)	11,5 (±3)	10/17
<b>Dermatológicas</b>	Si	89 (61%)	12 (±2)	45/44
	No	60 (39%)	10 (±2)	29/31
<b>Cardiovasculares (HVI)*</b>	Si	48 (48%)	12 (±3)	27/21
	No	51 (52%)	11 (±3)	28/23
<b>De la presión arterial</b>	Si	56 (38%)	12 (±3)	28/28
	No	93 (62%)	11,7 (±3)	50/43
<b>Respiratorias</b>	Si	48 (32%)	12 (±3)	21/27
	No	101 (68%)	12 (±3)	56/45
<b>Hepáticas**</b>	Si	37 (29%)	12 (±3)	16/21
	No	90 (71%)	12 (±3)	49/41
<b>Endocrinológicas</b>	Si	33 (22%)	12 (±3)	21/12
	No	116 (78%)	12 (±3)	56/60
<b>Traumatológicas</b>	Si	14 (9%)	13 (±2)	5/9
	No	135 (91%)	11 (±3)	72/63
<b>Renales***</b>	Si	2 (2,5%)	15,5 (±2)	1/1
	No	79 (97,5%)	12 (±3)	44/35
<b>Del sueño</b>	Si	3 (2%)	14 (±2)	½
	No	146 (98%)	11 (±3)	76/70
<b>Del sistema nervioso</b>	Si	0	0	0
	No	149 (100%)	12 (±3)	77/72
<b>Total</b>		149 (100%)	12 (±3)	77/72

Número de pacientes a los que se les realizó: \*HVI: hipertrofia ventricular izquierda: n=99. \*\*amino-transferasas + ecografía abdominal: n = 127. \*\*\*microalbuminuria: n=72.

**Gráfico 4.1: Prevalencia de alteraciones físicas asociadas a la obesidad en los niños y adolescentes de la muestra de estudio.**



Las alteraciones metabólicas, de la presión arterial, hepáticas cardiovasculares serán analizadas en los capítulos siguientes.

#### 4.2. Alteraciones dermatológicas:

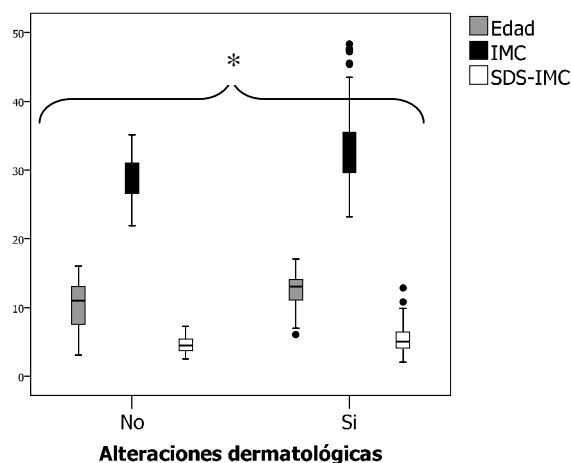
Las alteraciones dermatológicas se observaron en el 61% (n=89) de los individuos de la muestra de estudio. Observándose diferencias significativas, según la prueba de Mann-Whitney, entre los niños con y sin manifestaciones dermatológicas en la edad ( $p < ,000$ ), IMC ( $p < ,000$ ) y SDS-IMC ( $p = ,000$ ) (tabla 4.1-4.2, gráfico 4.2.1).

**Tabla 4.2.1: Análisis descriptivo de medidas antropométricas de los individuos de la muestra según la presencia de alteraciones dermatológicas.**

	Obesos sin alteraciones dermatológicas	Obesos con alteraciones dermatológicas	P
<b>N (%)</b>	60 (39%)	89 (61%)	<i>Np</i>
<b>Genero</b> (niñas/varones)	29/31	45/44	<i>Np</i>
<b>Edad</b> (años)	10 ( $\pm 3$ )	12,6 ( $\pm 2$ )	<b>,000</b>
	11 (3-16)	13 (6-17)	
<b>IMC</b>	29 ( $\pm 3$ )	33 ( $\pm 5$ )	<b>,000</b>
	28 (22-35)	32 (23-48)	
<b>SDS-IMC</b>	4,6 ( $\pm 1,2$ )	5,5 ( $\pm 1,9$ )	<b>,000</b>
Hernández 1988	4,4 (2,5-7,3)	5 (2-12,8)	

Los valores de las variables están expresados en media ( $\pm$ DE) y mediana (mínimo y máximo). p: valora las diferencias significativas entre ambos grupos según la prueba de U de Mann-Whitney. En negrita las diferencias significativas ( $p < ,05$ ). SDS-IMC: z-score de IMC de Hernández.

**Diagrama de cajas 4.2.1: Diferencias significativas en la distribución de la edad, IMC y SDS-IMC de los individuos de la muestra de estudio según la ausencia o presencia de alteraciones dermatológicas.**



\* Señala las diferencias estadísticamente significativas ( $p < ,05$ ) en las tres variables entre ambos grupos.

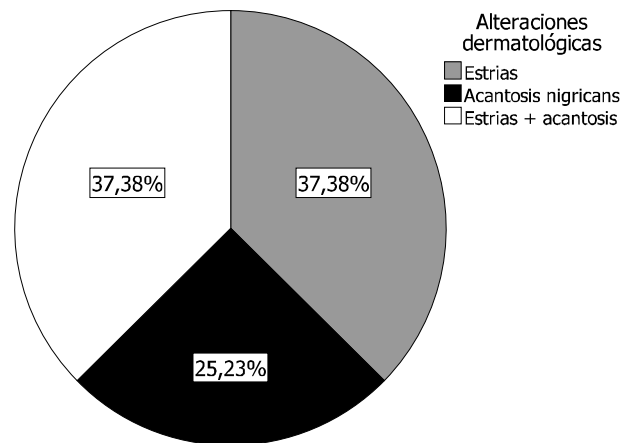
La prevalencia de estas manifestaciones fue elevada. Entre los individuos con alteraciones cutáneas, se observó que un 25% ( $n=21$ ) presentaron acantosis nigricans y un 37,5% ( $n=34$ ) estrías o ambas alteraciones simultáneamente. Observándose diferencias significativas según la prueba de Kruskal Wallis en el IMC y SDS-IMC entre estos tres grupos, siendo los sujetos con mayor SDS-IMC los que presentaron ambas manifestaciones dermatológicas ( $p < ,05$ ) (tabla 4.2.2 y gráficos 4.2.2a-b). La asociación entre acantosis nigricans y resistencia a la insulina se analizará en el capítulo 4.

**Tabla 4.2.2: Alteraciones dermatológicas observadas en los individuos de la muestra de estudio y características antropométricas.**

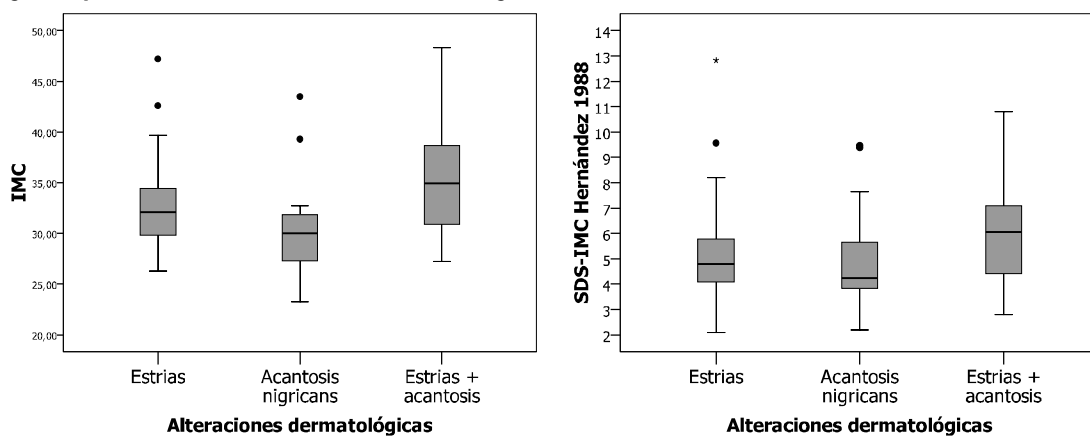
Alteraciones dermatológicas	Obesos n (%)	IMC	SDS-IMC Hernández 1988
<b>Acantosis nigricans</b>	21 (25%)	30 ( $\pm 4$ ) 30 (23-44)	4,9 ( $\pm 1,8$ ) 4,2 (2,2-9,5)
<b>Estrías</b>	34 (37,5%)	32,6 ( $\pm 4$ ) 32 (26-47)	5,2 ( $\pm 1,9$ ) 4,8 (2,08-12,8)
<b>Estrías + Acantosis nigricans</b>	34 (37,5%)	35,5 ( $\pm 6$ ) 35 (27-48)	6 ( $\pm 1,9$ ) 6 (2,8-10,8)
<b>Total</b>	89 (100%)		
<i>P</i>	<i>np</i>	<b>,000</b>	<b>&lt;,05</b>

Los valores de las variables están expresados en media ( $\pm$ DE) y mediana (mínimo y máximo). *p*: valora las diferencias significativas entre los grupos según la prueba H de Kruskal Wallis. En negrita las diferencias significativas ( $p < ,05$ ).

**Gráfico de sectores 4.2.2a: Prevalencia de las alteraciones dermatológicas presentes en la muestra de estudio.**



Diagramas de caja 4.2.2b: Diferencias significativas en la distribución de las variables antropométricas según la presencia de alteraciones dermatológicas en los individuos de la muestra.



### 4.3. Alteraciones respiratorias y del sueño:

El 32% (n=48) de los individuos obesos examinados presentaron algún tipo de compromiso respiratorio y el 2% (n=3) alteraciones del sueño. Mediante la prueba de Mann-Whitney se observaron diferencias significativas en el SDS-IMC entre los niños con y sin patología respiratoria ( $p < ,05$ ) (tabla y gráfico 4.3.1a). Sin encontrarse diferencias significativas en las variables antropométricas ante la presencia de alteraciones del sueño (tabla 4.3.1b).

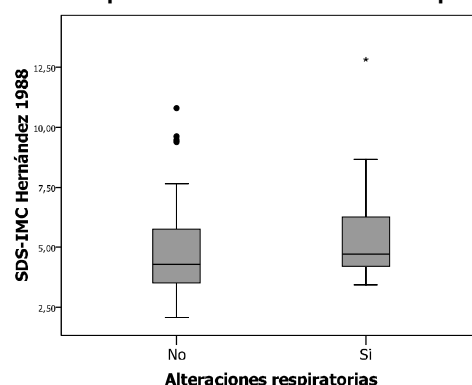
Tabla 4.3.1a: Análisis descriptivo de medidas antropométricas de los individuos de la muestra según la presencia de alteraciones respiratorias.

	Obesos sin alteraciones respiratorias	Obesos con alteraciones respiratorias	<i>p</i>
<b>N (%)</b>	101 (68%)	48 (32%)	<i>np</i>
<b>Genero (niñas/varones)</b>	56/45	21/27	<i>np</i>
<b>Edad (años)</b>	12 ( $\pm 3$ ) 12 (4-16)	12 ( $\pm 3$ ) 12 (3-17)	$> ,05$
<b>IMC</b>	31 ( $\pm 5$ ) 30 (22-47)	32 ( $\pm 6$ ) 31 (23-48)	$> ,05$
<b>SDS-IMC Hernández 1988</b>	<b>4,9 (<math>\pm 1,8</math>)</b> <b>4,4 (2,08-10,8)</b>	<b>5,5 (<math>\pm 1,8</math>)</b> <b>4,8 (3,4-12,8)</b>	$< ,05$

Los valores de las variables están expresados en media ( $\pm$ DE) y mediana (mínimo y máximo). *p*: valora las diferencias significativas ( $p < ,05$ ) entre ambos grupos según la prueba de U de Mann-Whitney.



Diagrama de cajas 4.3.1a: Diferencia significativa en la distribución del SDS-IMC de los individuos de la muestra de estudio según la ausencia o presencia de alteraciones respiratorias.



Las diferencias en el SDS-IMC entre ambos grupos son estadísticamente significativas ( $p < ,05$ ).

**Tabla 4.3.1b: Análisis descriptivo de medidas antropométricas de los individuos de la muestra según la presencia de alteraciones del sueño.**

	Obesos sin alteraciones del sueño	Obesos con alteraciones del sueño	<i>p</i>
<b>N (%)</b>	146 (98%)	3 (2%)	<i>np</i>
<b>Genero</b> (niñas/varones)	76/70	½	<i>np</i>
<b>Edad</b> (años)	12 ( $\pm 3$ )	14 ( $\pm 2$ )	$> ,05$
	12 (3-17)	14 (12-16)	
<b>IMC</b>	31 ( $\pm 5$ )	37 ( $\pm 9$ )	$> ,05$
	30 (22-48)	32 (30-48)	
<b>SDS-IMC Hernández 1988</b>	5 ( $\pm 1,8$ )	6,8 ( $\pm 3,5$ )	$> ,05$
	4,5 (2,08-12,8)	5,6 (4-10,8)	

Los valores de las variables están expresados en media ( $\pm$ DE) y mediana (mínimo y máximo). *p*: valora las diferencias significativas entre ambos grupos según las pruebas de U de Mann-Whitney. Se consideran las diferencias significativas ( $p < ,05$ ).

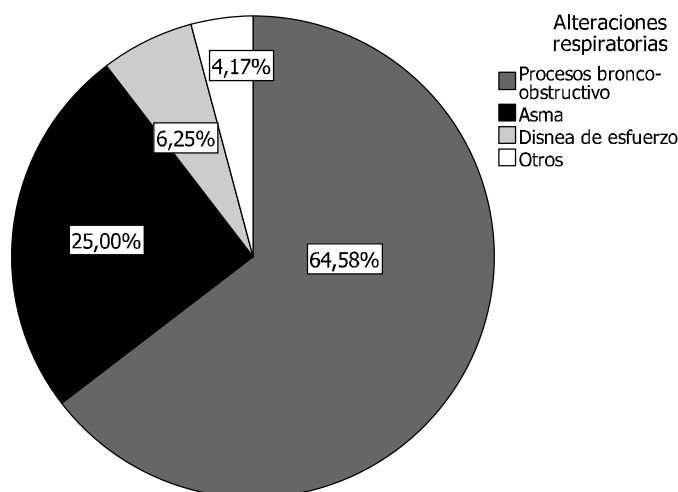
Entre los individuos que presentaron patología respiratoria, las alteraciones predominantes fueron episodios bronco-obstructivos en un 64% de los casos ( $n=31$ ), seguidos por crisis asmáticas en un 25% ( $n=12$ ) y disnea de esfuerzo o intolerancia al ejercicio en el 6% de los sujetos ( $n=3$ ). Si bien los sujetos con disnea de esfuerzo fueron quienes presentaron mayores valores del SDS-IMC respecto a las otras patologías respiratorias, estas diferencias no fueron significativas ( $p > ,05$ ) (tabla y gráfico 4.3.2).

**Tabla 4.3.2: Alteraciones respiratorias observadas en los individuos de la muestra de estudio y características antropométricas.**

Alteraciones respiratorias	Obesos n (%)	IMC	SDS-IMC Hernández 1988
<b>Crisis de bronco-obstrucción</b>	31 (64,5%)	31,5 ( $\pm 6$ ) 30 (23-46)	5,4 ( $\pm 1,5$ ) 5 (3,4-8,7)
<b>Asma</b>	12 (25,0%)	32,4 ( $\pm 5$ ) 31 (25-47)	5,5 ( $\pm 2,5$ ) 4,5 (3,7-12,8)
<b>Disnea de esfuerzo</b>	3 (6,3%)	39 ( $\pm 8$ ) 36 (33-48)	6,8 ( $\pm 2,7$ ) 6,1 (4,5-9,8)
<b>Otros (rinitis, laringitis)</b>	2 (4,2%)	31,6 ( $\pm 1,5$ ) 31,6 (30,5-33)	4,7 ( $\pm 0,1$ ) 4,7 (4,6-4,8)
<b>Total</b>	48 (100%)		
<b>P</b>	<i>np</i>	$> ,05$	$> 0,5$

Los valores de las variables están expresados en media ( $\pm$ DE) y mediana (mínimo y máximo). p: valora las diferencias significativas entre los grupos según la prueba H de Kruskal Wallis. Se consideran las diferencias significativas ( $p < ,05$ ).

**Gráfico de sectores 4.3.2: Prevalencia de las alteraciones respiratorias presentes en la muestra de estudio.**



Los tres individuos que presentaron alteraciones del sueño, fueron adolescentes con obesidad severa que refirieron apneas durante el sueño, teniendo uno de ellos además crisis de bronco-obstrucción. Debido a los pocos casos que conformaron esta variable no se realizó un análisis estadístico más detallado (tabla 4.3.1b).

#### 4.4. Alteraciones hepáticas:

Descartadas la ingesta alcohólica, de medicamentos o enfermedad aguda o crónica como causa de hígado graso, se detectaron alteraciones hepatológicas en el 33 % ( $n=42$ ) de los individuos de la muestra de estudio. Sin observándose diferencias significativas según la prueba de Mann-Whitney entre los niños con y sin manifestaciones hepatológicas en la edad, IMC ni SDS-IMC ( $p > ,05$ ) (tabla 4.4.1).

**Tabla 4.4.1: Análisis descriptivo de medidas antropométricas de los individuos de la muestra según la presencia de alteraciones hepáticas.**

	Obesos sin alteraciones hepáticas	Obesos con alteraciones hepáticas.	<i>p</i>
<b>N (%)</b>	85 (67%)	42 (33%)	<i>np</i>
<b>Genero (niñas/varones)</b>	48/37	17/25	<i>np</i>
<b>Edad (años)</b>	11,5 ( $\pm 3$ ) 12 (4-17)	12 ( $\pm 3$ ) 13 (7-17)	$> ,05$
<b>IMC</b>	31 ( $\pm 5$ ) 30 (22-47)	32 ( $\pm 6$ ) 31,5 (23-48)	$> ,05$
<b>SDS-IMC</b>	5 ( $\pm 1,7$ )	5,2 ( $\pm 1,9$ )	$> ,05$
Hernández 1988	4,6 (2,08-12,8)	4,5 (2-10,8)	

Los valores de las variables están expresados en media ( $\pm$ DE) y mediana (mínimo y máximo). p: valora las diferencias significativas entre ambos grupos según la prueba de U de Mann-Whitney. Se consideran las diferencias significativas ( $p < ,05$ ).

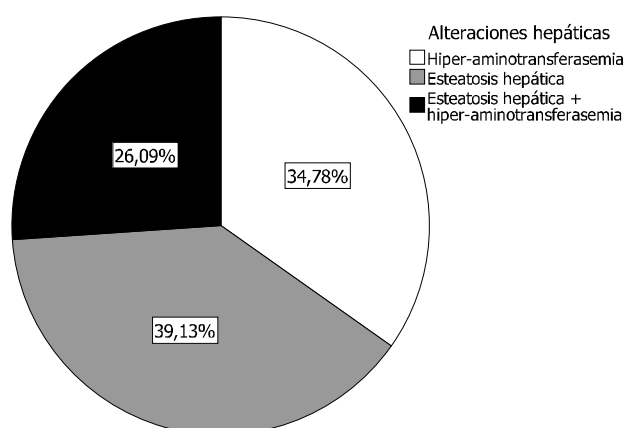
Las alteraciones valoradas fueron la elevación de aminotransferasas y la esteatosis hepática detectada por ecografía según los criterios previamente establecidos. La prevalencia de estas manifestaciones fue elevada, siendo la esteatosis hepática detectada por ecografía la más frecuentemente observada (19% [n=7]), seguida por las hiper-aminotrasferasemias (elevación sobre el rango de la normalidad de las aminotrasferasas) y en un tercer lugar el grupo de individuos que presentaron ambas alteraciones. Observándose diferencias significativas según la prueba de Kruskal Wallis en el IMC y SDS-IMC entre estos tres grupos, siendo los sujetos con ambas alteraciones los que mostraron mayor obesidad (tabla 4.4.2 y gráficos 4.4.2a-b). El 50% de los sujetos con elevación de las enzimas hepáticas presentaron una ecografía hepática normal, mientras que un 40% de individuos con esteatosis según ecografía mostraron enzimas con valores dentro de la normalidad.

**Tabla 4.4.2a: Alteraciones hepáticas observadas en los individuos de la muestra de estudio y características antropométricas.**

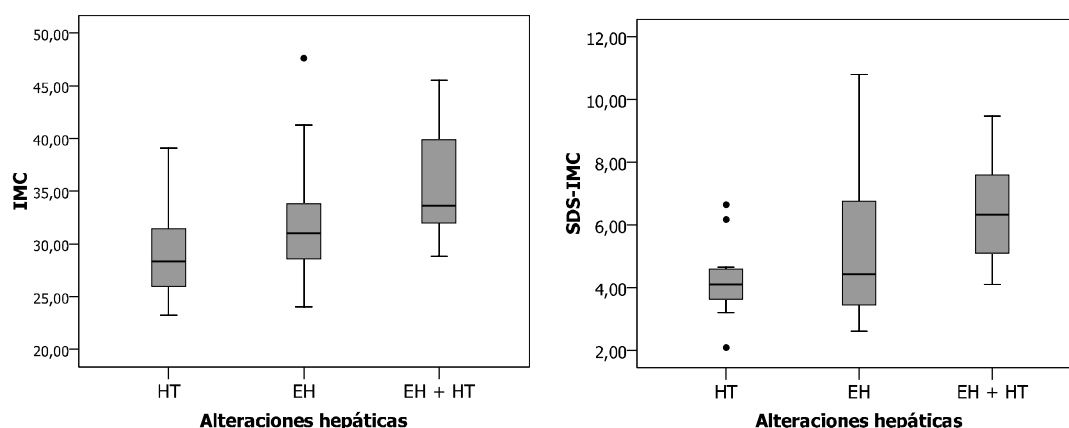
Alteraciones hepáticas	Obesos n (%)	IMC	SDS-IMC Hernández 1988
Hiper-aminotrasferasemias	12 (28,6%)	29 ( $\pm$ 4) 28 (23-33)	4,2 ( $\pm$ 1,2) 4 (2,08-6,6)
Esteatosis hepática por ecografía	18 (42,8%)	32 ( $\pm$ 5) 31 (24-48)	5 ( $\pm$ 2) 4,4 (2,6-10,8)
Esteatosis hepática por ecografía + Hiper-aminotrasferasemias	12 (28,6%)	35 ( $\pm$ 6) 34 (29-46)	6,5 ( $\pm$ 1,7) 6,3 (4,1-9,5)
<b>Total</b>	<b>42 (100%)</b>		
<i>P</i>	<i>np</i>	<b>&lt;,05</b>	<b>&lt;,05</b>

Los valores de las variables están expresados en media ( $\pm$ DE) y mediana (mínimo y máximo). *p*: valora las diferencias significativas entre los grupos según la prueba H de Kruskal Wallis. Se consideran las diferencias significativas ( $p < ,05$ ). Hiper-aminotrasferasemia: valores superiores a la normalidad de ALT y/o AST.

**Gráfico de sectores 4.2.2b: Prevalencia de las alteraciones hepáticas presentes en la muestra de estudio.**



**Diagramas de caja 4.2.2b: Diferencias significativas en la distribución de las variables antropométricas según la presencia de alteraciones hepáticas en los individuos de la muestra.**



HT: hiper-aminotransferasemia, EH: esteatosis hepática.

#### 4.5. Alteraciones endocrinológicas:

En el 22% (n=33) de los individuos obesos estudiados se detectó algún tipo alteración endocrinológica. No se encontraron diferencias significativas mediante la prueba de Mann-Whitney, en los marcadores antropométricos (IMC y SDS-IMC) ni en la edad, entre los niños y adolescentes con y sin trastornos endocrinológicos ( $p > ,05$ ) (tabla 4.5.1). El análisis de las alteraciones metabólicas (perfil lipídico e hidrocarbonado) serán tratadas en profundidad en el capítulo siguiente.

**Tabla 4.5.1: Análisis descriptivo de medidas antropométricas de los individuos de la muestra según la presencia de alteraciones endocrinológicas.**

	Obesos sin alteraciones endocrinológicas	Obesos con alteraciones endocrinológicas	<i>p</i>
<b>N (%)</b>	116 (78%)	33 (22%)	<i>np</i>
<b>Genero</b> (niñas/varones)	56/60	21/12	<i>np</i>
<b>Edad</b> (años)	12 ( $\pm 3$ )	12 ( $\pm 3$ )	$> ,05$
	12 (3-17)	13 (5-16)	
<b>IMC</b>	31 ( $\pm 5$ )	31 ( $\pm 5$ )	$> ,05$
	30 (22-48)	31 (23-47)	
<b>SDS-IMC</b>	5,2 ( $\pm 1,9$ )	4,8 ( $\pm 1,5$ )	$> ,05$
Hernández 1988	4,6 (2,08-12)	4,5 (2,5-11)	

Los valores de las variables están expresados en media ( $\pm$ DE) y mediana (mínimo y máximo). *p*: valora las diferencias significativas entre ambos grupos según la prueba de U de Mann-Whitney. Se consideran las diferencias significativas ( $p < ,05$ ).

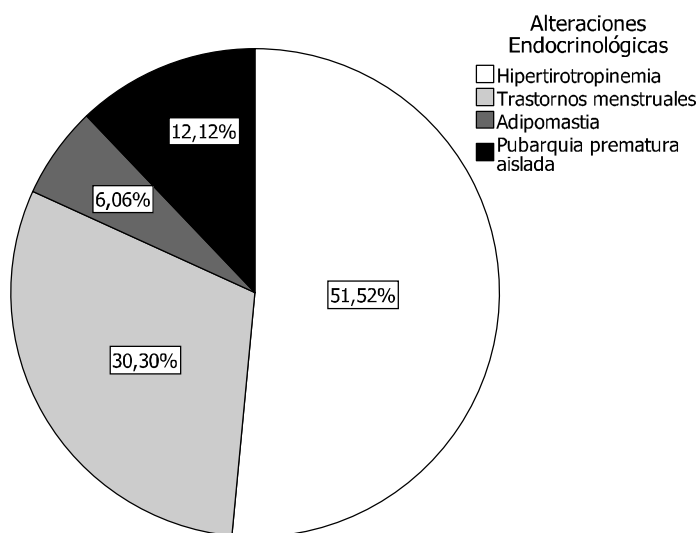
La prevalencia de alteraciones endocrinológicas que presentaron los individuos obesos de la muestra se detallan en la tabla 4.5.2. Los trastornos mas observados fueron las hipertirotrópinemias en el 51% de los individuos (n=17), seguidos por los trastornos menstruales en el 31% de los casos (n=10). Sin que se encontraran diferencias significativas en las medidas antropométricas según la prueba H de Kruskal Wallis entre los individuos con diferentes trastornos ( $p > ,05$ ) (tabla y gráfico 4.5.2).

**Tabla 4.5.2: Alteraciones endocrinológicas observadas en los individuos de la muestra de estudio y características antropométricas.**

Alteraciones endocrinológicas	Obesos n (%)	IMC	SDS-IMC Hernández 1988
Hipertirotopinemia	17 (51,5%)	31 ( $\pm 5$ ) 30 (23-44)	4,7 ( $\pm 1,1$ ) 4,3 (3,2-7,6)
Trastornos menstruales	10 (30,3%)	34 ( $\pm 6$ ) 35 (27-48)	5,4 ( $\pm 2,4$ ) 5,5 (2,5-10,8)
Pubarquia prematura aislada	4 (12,2%)	30 ( $\pm 1,5$ ) 30 (28-31,5)	5 ( $\pm 1$ ) 5 (3,9-6,4)
Adipomastia	2 (6%)	32 ( $\pm 2$ ) 32 (31-34)	4,2 ( $\pm 0,3$ ) 4,1 (4-4,4)
<b>Total</b>	33 (100%)		
<b>P</b>	<i>np</i>	$>,05$	$>,05$

Los valores de las variables están expresados en media ( $\pm$ DE) y mediana (mínimo y máximo). p: valora las diferencias significativas entre los grupos según la prueba H de Kruskal Wallis. Se consideran las diferencias significativas ( $p < ,05$ ).

**Gráfico de sectores 4.5.2: Prevalencia de las alteraciones endocrinológicas presentes en la muestra de estudio.**



#### 4.5a. Alteraciones en el perfil tiroideo:

Se valoró el perfil tiroideo en los individuos de la muestra, obteniéndose resultados de las concentraciones séricas de TSH y T4L en 129 sujetos, sin hallarse diferencias significativas en estas variables respecto al género, según la prueba de U de Mann-Whitney ( $p > ,05$ ) (tabla 4.5.a.1).

**Tabla 4.5a.1: Estadístico descriptivo del perfil tiroideo en los individuos obesos de la muestra de estudio.**

	Total	Niñas obesos	Varones obesos	p
<b>TSH</b>				
n (%)	129 (100%)	67 (52%)	62 (48%)	
(mU/L)	2,3 ( $\pm 1,3$ )	2,3 ( $\pm 1,1$ )	2,4 ( $\pm 1,3$ )	$>,05$
Vr: 0,3-4,0	2 (0,7-6,9)	2 (0,7-5,7)	2 (0,7-6,9)	
<b>T4L</b>				
n (%)	129 (100%)	69 (54%)	60 (46%)	
(ng/dL)	1,4 ( $\pm 0,2$ )	1,4 ( $\pm 0,2$ )	1,4 ( $\pm 0,2$ )	$>,05$
Vr: 0,69-2,3	1,4 (0,9-2,1)	1,4 (1-2,1)	1,4 (0,9-1,9)	

Los valores de las variables están expresados en media ( $\pm$ DE) y mediana (mínimo y máximo). p: valora las diferencias significativas entre ambos grupos según la prueba de U de Mann-Whitney. Se consideran las diferencias significativas ( $p < ,05$ ).

En todos los pacientes, la T4L se encontró dentro del rango de la normalidad. Al medirse la TSH, ningún paciente mostró valores inferiores al rango de la normalidad establecido, pero el 11% de los individuos analizados ( $n=17$ ; 7 niñas/10 varones) presentaron concentraciones de TSH ligeramente elevadas ( $TSH \geq 4,0$  a  $< 7$  mU/L), manteniéndose en todos los casos la T4L dentro de los valores de referencia (T4L de 0,9 a 1,76 ng/dL). No se hallaron diferencias significativas en las variables antropométricas entre los individuos con y sin elevación de la TSH según la prueba de U de Mann-Whitney ( $p > ,05$ ) (tabla 4.5a.2)

**Tabla 4.5a.2: Análisis descriptivo de medidas antropométricas de los individuos de la muestra según la presencia de alteraciones del perfil tiroideo.**

	Obesos sin alteraciones tiroideas	Obesos con elevación de TSH	p
<b>N (%)</b>	112	17	np
<b>Género</b> (niñas/varones)	60/52	7/10	np
<b>Edad</b> (años)	12 ( $\pm 3$ ) 12 (3-17)	12 ( $\pm 3$ ) 13 (5-15)	$> ,05$
<b>IMC</b>	31 ( $\pm 5$ ) 30 (21-48)	31 ( $\pm 5$ ) 30 (23-44)	$> ,05$
<b>SDS-IMC</b>	5,1 ( $\pm 1,9$ )	4,7 ( $\pm 1,1$ )	$> ,05$
Hernández 1988	4,6 (2,08-12)	4,3 (3,2-7,6)	
<b>TSH</b> (mU/L)	2 ( $\pm 0,8$ ) 1,8 (0,7-4)	5,1 ( $\pm 0,8$ ) 5,1 (4-6,9)	<b>,000</b>
<b>T4L</b> (ng/dL)	1,3 ( $\pm 0,2$ ) 1,3 (0,9-1,9)	1,4 ( $\pm 0,2$ ) 1,4 (0,9-1,76)	$> ,05$

Los valores de las variables están expresados en media ( $\pm$ DE) y mediana (mínimo y máximo). p: valora las diferencias significativas entre los grupos con perfil tiroideo normal y con alteraciones de la TSH según la prueba de U de Mann-Whitney. En negrita las diferencias significativas ( $p < ,05$ ).

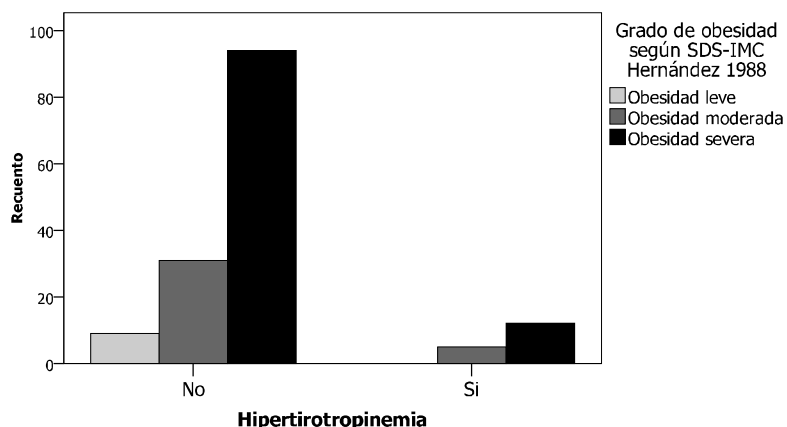
Se analizó la distribución de los individuos obesos con hipertirotropinemia según grados de obesidad progresivos realizados en base al SDS-IMC las gráficas de Hernández. Encontrándose que el 34% de los obesos con aumento de la TSH presentaba obesidad moderada y el 66% obesidad severa. Sin observarse una asociación entre la hipertirotropinemia y el grado de obesidad, al realizarse el test de  $X^2$  ( $X^2 = 1,392$ ,  $p > ,05$ ) (tabla y gráfico 4.5a.3).

**Tabla 4.5a.3: Distribución de los individuos de la muestra con hipertirotropinemia según el grado de obesidad**

		Grado de obesidad según SDS-IMC Hernández 1988			Total	$X^2$ (p)
		Obesidad leve	Obesidad moderada	Obesidad severa		
<b>Hipertirotropinemia</b>	<b>No</b>	6 (6%)	27 (24%)	79 (70%)	112 (100%)	1,392
	<b>Si</b>	0 (0%)	6 (34%)	11 (66%)	17 (100%)	( $p > ,05$ )

$X^2$  (p): Comparación de la prevalencia de hipertirotropinemia según el grado de obesidad.

**Gráfica de barras 4.5a.3: Distribución de los individuos con hipertirotropinemia según los grados de obesidad.**



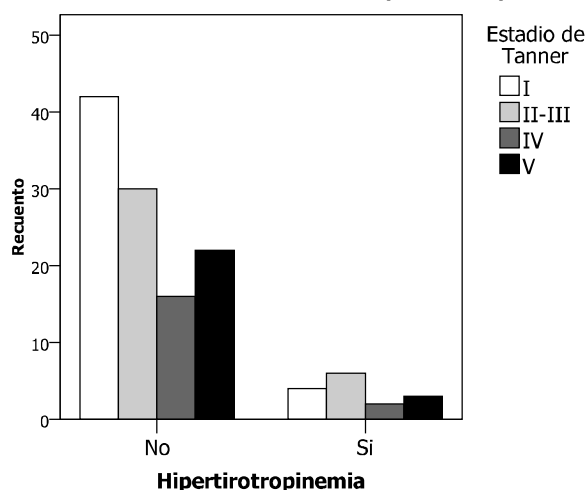
Se analizó la distribución de los niños y adolescentes obesos con hipertirotropinemia según los estadios de Tanner. Encontrándose que el mayor porcentaje de individuos con aumento de la TSH (40%, n=45) se hallaba iniciando la pubertad (estadio II-III), pero siendo el test de  $\chi^2$  no significativo ( $\chi^2 = ,965$ ;  $p > ,05$ ) (tabla y gráfico 4.5a.4).

**Tabla 4.5a.4: Distribución de los individuos obesos con hipertirotropinemia según el estadio de Tanner**

	Estadio de Tanner				Total	$\chi^2(p)$
	Estadio I	Estadios II-III	Estadio IV	Estadio V		
Hipertirotropinemia No	41 (37%)	29 (26%)	16 (14%)	26 (23%)	112 (100%)	,965
Si	5 (27%)	7 (40%)	2 (13%)	3 (20%)	17 (100%)	(>,05)

$\chi^2(p)$ : Comparación de la prevalencia de hipertirotropinemia según el estadio de Tanner.

**Gráfico 4.5a.4: Distribución de los individuos obesos con hipertirotropinemia según estadio de Tanner.**



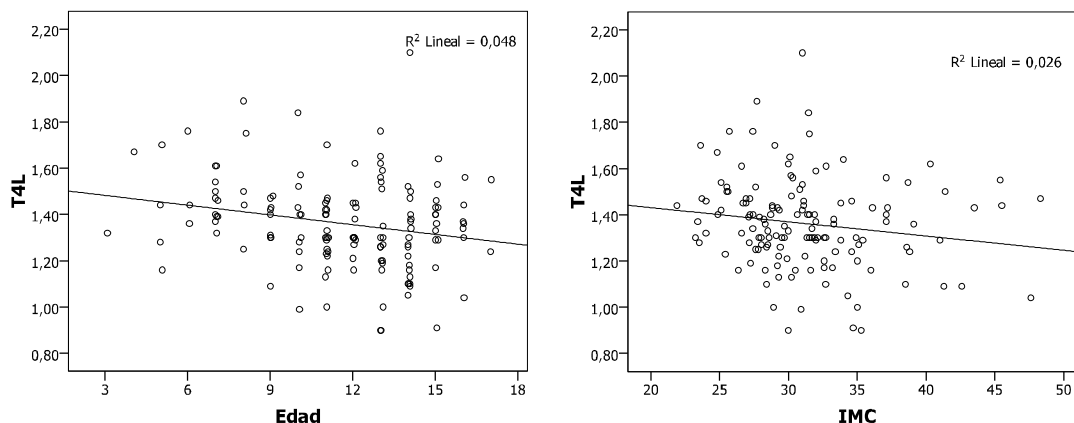
Se analizó si existía relación significativa entre la TSH y T4L, las medidas antropométricas (IMC y/o SDS-IMC) y la edad. Observándose correlaciones significativas descendentes entre la T4L y la edad; y entre la T4L y el IMC ( $p < ,05$  y  $r = -0,2$  en ambos casos) (tabla y gráficos 4.5a.5).

#### 4.5a.5: Correlaciones entre variables antropométricas, la edad y perfil tiroideo.

			Edad	IMC	SDS-IMC
Rho de Spearman	TSH	r	-,119	-,072	-,032
		p	>,05	>,05	>,05
	T4L	r	<b>-,206*</b>	<b>-,190*</b>	,003
		p	<b>&lt;,05</b>	<b>&lt;,05</b>	>,05

r: Coeficiente de correlación Rho de Spearman. En negrita las correlaciones significativas. \*La correlación es significativa al nivel ,05 (bilateral).

#### Gráficos de dispersión 4.5a.5: Correlaciones estadísticamente significativas entre el SDS-IMC, edad y T4L.



#### 4.6. Alteraciones traumatológicas:

El 9% (n=14) de los individuos obesos valorados presentaron algún tipo de compromiso osteoarticular previamente diagnosticado por un especialista pediátrico. No se encontraron diferencias significativas mediante la prueba de Mann-Whitney, en la edad o medidas antropométricas (IMC y/o SDS-IMC) entre los sujetos con y sin este tipo de patología (p>,05) (tabla 4.6.1).

**Tabla 4.6.1: Análisis descriptivo de medidas antropométricas de los individuos de la muestra según la presencia de alteraciones traumatológicas.**

	Obesos sin alteraciones traumatológicas	Obesos con alteraciones traumatológicas	p
n (%)	135 (91%)	14 (9%)	np
Genero (niñas/varones)	72/63	5/9	np
Edad (años)	11 (±3) 12 (3-17)	13 (±2) 13 (9-16)	>,05
IMC	31 (±5) 30 (22-48)	33 (±7) 33 (25-48)	>,05
SDS-IMC	5 (±1,8)	5,2 (±2)	>,05
Hernández 1988	4,5 (2,08-12,8)	4,9 (2,2-9,6)	>,05

Los valores de las variables están expresados en media (±DE) y mediana (mínimo y máximo). p: valora las diferencias significativas entre ambos grupos según la prueba de U de Mann-Whitney. Se consideran las diferencias significativas (p<,05).

La prevalencia de alteraciones traumatológicas ya diagnosticadas al momento de la consulta en la Unidad de Endocrinología, que presentaron los individuos obesos de la muestra se detallan en la tabla 4.6.2. Entre las alteraciones observadas fueron esguinces en el 22% (n=3), seguidos por



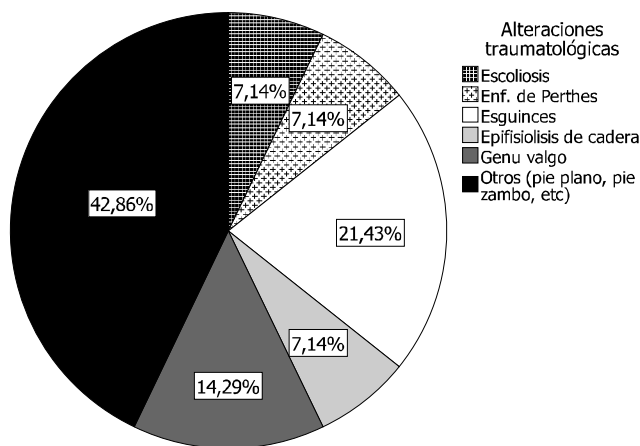
genus valgo en el 14% de los casos (n=2). Sin que se encontraran diferencias significativas en las medidas antropométricas según la prueba H de Kruskal Wallis entre los individuos con diferentes alteraciones ( $p>,05$ ) (tabla y gráfico 4.6.2).

**Tabla 4.6.2: Alteraciones traumatológicas detectadas en los individuos de la muestra de estudio y características antropométricas.**

Alteraciones traumatológicas		Obesos n (%)	IMC	SDS-IMC Hernández 1988
Diagnósticos previamente realizados	Esguinces	3 (22%)	35 ( $\pm 9$ ) 29 (29-46)	5,2 ( $\pm 2$ ) 4 (4-7,7)
	Genu valgo	2 (14%)	33,5 ( $\pm 1$ ) 33,5 (33-34)	4,5 ( $\pm 0,1$ ) 4,5 (4,4-4,6)
	Escoliosis	1 (7%)	28	3,3
	Enfermedad de Perthes	1 (7%)	29	5,2
	Epifisiolisis de cadera	1 (7%)	33,8	5,6
	Otros (pie plano, pie zambo)	6 (43%)	34,5 ( $\pm 8$ ) 34,5 (25-47)	5,7 ( $\pm 2,8$ ) 5,7 (2,2-9,6)
<b>Total</b>		14 (100%)		
<b>P</b>		<b>Np</b>	<b>&gt;,05</b>	<b>&gt;,05</b>

Los valores de las variables están expresados en media ( $\pm$ DE) y mediana (mínimo y máximo). p: valora las diferencias significativas entre los grupos según la prueba H de Kruskal Wallis. Se consideran las diferencias significativas ( $p<,05$ ).

**Gráfico de sectores 4.2.2: Prevalencia de alteraciones traumatológicas detectadas en la muestra de estudio.**



#### 4.7. Alteraciones renales: cribado de microalbuminuria.

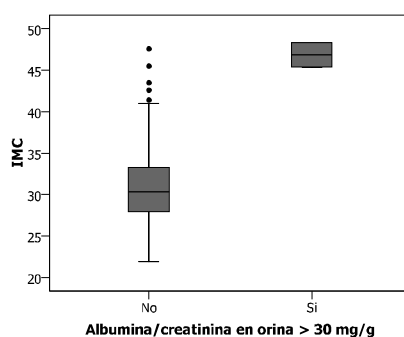
El 2,5% (n=2) de los individuos obesos estudiados (n=81) presentaron una elevación del cociente albúmina/creatinina la orina. Uno de los cuales presentó valores compatibles con microalbuminuria ( $\text{alb/cr}<300\text{mg/g}$ ) y el otro con microalbuminuria ( $\text{alb/cr}>300\text{mg/g}$ ). Se encontraron diferencias significativas mediante la prueba de Mann-Whitney en el IMC entre los niños y adolescentes con y sin albuminuria ( $p>,05$ ), mientras que en el SDS-IMC y en la edad no se observaron diferencias significativas ( $p>,05$ ) (tabla y gráfico 4.7.1).

**Tabla 4.7.1: Análisis descriptivo de medidas antropométricas de los individuos de la muestra según la presencia de albuminuria.**

	Obesos sin albuminuria (alb/cr en orina < 30mg/gr)	Obesos con albuminuria (alb/cr en orina > 30mg/gr)	<i>p</i>
<b>n (%)</b>	79 (97,5%)	2 (2,5%)	<i>np</i>
<b>Genero</b> (niñas/varones)	44/35	1/1	<i>np</i>
<b>Edad</b> (años)	12 (±3)	15,5 (±2)	>,05
	12 (4-17)	15,5 (14-17)	
<b>IMC</b>	31 (±5)	46,8 (±2)	<,05
	30 (22-48)	46,8 (45-47)	
<b>SDS-IMC</b>	5,2 (±1,9)	8,4 (±2)	>,05
Hernández 1988	4,6 (2,08-12)	8,4 (7-9,8)	

Los valores de las variables están expresados en media (±DE) y mediana (mínimo y máximo). *p*: valora las diferencias significativas entre ambos grupos según la prueba de U de Mann-Whitney. Se consideran las diferencias significativas (*p*<,05).

**Diagrama de cajas 4.7.1a: Diferencia significativa en la distribución del IMC según la ausencia o presencia de albuminuria.**



#### 4.8. Alteraciones en el nervioso:

En la muestra de estudio no se encontró ningún individuo con este tipo de alteraciones.

#### 5. Discusión:

Debido a la alta prevalencia y diversidad de alteraciones asociadas a la obesidad infanto-juvenil, en este estudio se realizó el análisis descriptivo y valoración de prevalencia de los trastornos específicos detectados e la muestra de niños y adolescentes del estudio. Las alteraciones metabólicas, hepáticas y cardiovasculares se detallan en capítulos siguientes.

En los individuos obesos de la muestra analizada se observó una prevalencia de alteraciones cutáneas superior al 60% concordando con resultados de trabajos publicados<sup>127</sup>, las cuales no son sólo un problema cosmético. Las manifestaciones observadas fueron estrías y/o acantosis nigricans. Las estrías son el resultado del incremento excesivo de peso que produce una distensión en la piel y altera su función de barrera permitiendo infecciones. La acantosis nigricans y el hirsutismo son signos que han sido asociados a alteraciones metabólicas e incrementos hormonales, respectivamente. Estas alteraciones estuvieron relacionadas con la edad y el exceso de peso alcanzado, presentándose simultáneamente en aquellos individuos con mayor obesidad. El análisis de la relación entre acantosis nigricans y resistencia a la insulina se analiza en el capítulo 4. Dada las características mencionadas, el reconocimiento de estas

alteraciones y control de enfermedades asociadas tiene un papel importante en la disminución de la morbilidad de los individuos obesos.

Se observó relación entre la presencia de trastornos respiratorios y el nivel de obesidad alcanzado por los individuos de la muestra de estudio. La prevalencia de estas alteraciones fue del 32% concordando con otros estudios publicados<sup>128</sup>. Las manifestaciones halladas más frecuentemente fueron crisis bronco-obstructivas y asma, sin observarse una relación específica entre una patología respiratoria determinada y el nivel de obesidad alcanzado. Estudios transversales realizados en niños y adolescentes han revelado una asociación significativa entre obesidad y asma, con una marcada relación «dosis-efecto» dado que la prevalencia de asma se ha visto aumenta en proporción al IMC<sup>129,130</sup>. Sin embargo, dado que la mayoría de estos estudios, al igual que el presente, definen a la presencia del asma a partir de síntomas auto-referidos no está claro si la obesidad implica un mayor riesgo de asma, o si sola produce modificaciones fisiológicas que puedan semejar sus síntomas<sup>131</sup>. Teniéndose en cuenta el incremento en la prevalencia de obesidad infanto-juvenil que se está produciendo en los últimos años y los resultados obtenidos en este y otros estudios, donde se observa la alta frecuencia e importancia de las alteraciones respiratorias asociadas al exceso de peso, sería recomendable sugerir al personal sanitario que se familiarizase con estas patologías y su tratamiento específico, ya que probablemente se incremente el número de consultas relacionadas con ellas en los próximos años.

La presencia de HGNA ha sido asociada con factores de riesgo metabólicos y cardiovasculares presentes en la población obesa. En la muestra analizada un porcentaje importante de niños y adolescentes obesos presentaron signos ecográficos compatibles con HGNA o esteatosis hepática. Observándose un valor de IMC significativamente superior cuando los signos ecográficos se presentaron conjuntamente con elevación de las aminotransferasas, sin encontrarse diferencias en cuanto a la edad ni en el SDS-IMC. La posible asociación entre la presencia de HGNA y otras alteraciones metabólicas y/o inflamatorias presentes en los niños y adolescentes obesos de la muestra de estudio se analizará en el capítulo 5.

Se considera que sólo 2-3% de los obesos tendría como causa subyacente de obesidad alguna patología endocrinológica, entre las que destacan el hipotiroidismo, síndrome de Cushing, hipogonadismo y lesiones hipotalámicas asociadas a hiperfagia<sup>132</sup>. Por otro lado, la obesidad simple podría producir alteraciones en la regulación, metabolización y secreción de diferentes hormonas. En este estudio se observó que el 22% de los niños y adolescentes obesos presentaron manifestaciones endocrinológicas que no tuvieron relación con la intensidad de su obesidad. La hipertirotrópinemia leve fue la alteración más frecuentemente observada seguida de los trastornos menstruales; debiendo tenerse en cuenta que el estudio del metabolismo glucídico y lipídico de esta muestra de estudio será tratado en el capítulo 4. Al analizarse el eje tiroideo, se detectó una prevalencia del 10% de hipertirotrópinemias en la muestra analizada. En estos individuos el valor máximo registrado de TSH fue de 6,9mU/L con niveles de T4L dentro de la

normalidad en todos los casos. Pese a que no se observó una relación significativa entre la elevación de la TSH con el grado de obesidad, todos los sujetos con hipertirotropinemia presentaron una obesidad entre moderada y severa ( $\text{SDS-IMC} \geq 3$ ), observándose una correlación negativa débil con la edad y el IMC, pero no así con el SDS-IMC. Estos resultados concuerdan con los obtenidos en otros estudios, en los cuales porcentajes similares de poblaciones infanto-juveniles con obesidad presentaron un aumento leve de TSH. La explicación a las hipertirotropinemias detectadas en los obesos aun no está totalmente esclarecida y los resultados son contradictorios<sup>37</sup>. Se ha observado que la elevación leve de TSH suele ser reversible con la disminución de peso en las personas obesas<sup>133</sup>. En algunos trabajos publicados, se valoró la presencia de anticuerpos anti-tiroideos, encontrándose resultados positivos en un pequeño porcentaje de casos, revelando una posible enfermedad tiroidea autoinmune<sup>35,40,134</sup>. Pero la causa principal de las hipertirotropinemias parece ser secundaria a mecanismos desencadenados por la propia obesidad, como se detalló en la introducción de este capítulo.

El impacto que produce la obesidad en los ejes gonadal y adrenal debe ser valorado clínicamente en los pacientes pediátricos obesos, ya que la prevalencia de disfunciones de los mismos es elevada. La cuarta parte de las alteraciones endocrinológicas encontradas en este grupo de estudio se debieron a trastornos menstruales en las adolescentes obesas. La sintomatología respondió principalmente a reglas irregulares, exceso del sangrado menstrual, dismenorreas o amenorreas secundarias. Debido al alto riesgo que presentan las adolescentes obesas de continuar siendo obesas en la adultez, sumado a su susceptibilidad de desarrollar un síndrome de poliquistosis ovárica<sup>5</sup> con las todas consecuencias que éste conlleva; se añade una razón mas que justifica el diagnóstico precoz, el seguimiento periódico y tratamiento integral de estas jóvenes por especialistas sanitarios. Algunos niños y adolescente obesos de la muestra estudiada presentaron como alteración asociada adipomastia, que si bien no se considera una manifestación orgánica grave, presenta una repercusión psicosocial importante que requiere un abordaje sanitario integral.

Como ya se ha comentado, la prevalencia de enfermedad renal crónica esta aumentando en las últimas décadas y ha sido asociada a la obesidad<sup>69</sup>. En la muestra analizada se detectaron por medio del cribaje de microalbuminuria, dos casos (2,5%) de adolescentes con obesidad mórbida co alteración del estado renal, uno con microalbuminuria y otro con macroalbuminuria. Si bien fueron solo dos casos, se observó asociación entre la albuminuria y el incremento del IMC. Su importancia radica en que la presencia de ambas situaciones<sup>58</sup>, están asociadas a otros factores de riesgo como hipertensión arterial, insulino-resistencia, dislipemia y estado proinflamatorio<sup>57</sup>, los cuales incrementarían a su vez el riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica<sup>57,62,63</sup> y enfermedad cardiovascular.

Por ultimo, si bien existe falta de conocimientos precisos acerca del desarrollo de las complicaciones ortopédicas relacionadas con la obesidad, dado que la prevalencia de alteraciones observadas en el sistema músculo-esquelético alcanzó casi al 10% de los individuos

de este estudio, sería recomendable y necesario la realización de nuevos estudios que brinden la información para comprender correctamente el impacto del aumento excesivo de peso sobre el sistema locomotor.

## **6. Conclusión:**

La alta frecuencia y severidad variable de las alteraciones asociadas a la obesidad observadas en los pacientes pediátricos de esta muestra de estudio, indica la alta repercusión que tiene esta enfermedad a nivel individual y poblacional. Dichos trastornos no siempre presentaron relación con la intensidad de obesidad alcanzada. Motivo por el cual, se destaca la importancia de realizar una adecuada y dirigida anamnesis con un examen físico detallado en todo niño o adolescente con exceso de peso con el objetivo de detectar los procesos subclínicos y clínicos asociados. Además de ser prioritario realizar la detección temprana de individuos que se encuentran en estadios iniciales de obesidad, para poder instaurar un tratamiento precoz y oportuno con el objetivo de frenar la progresión de ganancia de masa grasa corporal y prevenir el desarrollo de la gran variedad de complicaciones asociadas, mejorando la calidad de vida a corto y largo plazo.

..

## **Bibliografía:**

1. Martos-Moreno GA BV, Argente J. . Fundamentos clínico-diagnósticos y estrategias terapéuticas en la obesidad infantil. *Rev Esp Ped* 2009;65:408-22.
2. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med* 1997;337:869-73.
3. Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM, et al. Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective. *J Pediatr* 2000;136:664-72.
4. Muratova VN, Islam SS, Demerath EW, Minor VE, Neal WA. Cholesterol screening among children and their parents. *Prev Med* 2001;33:1-6.
5. Burt Solorzano CM, McCartney CR. Obesity and the pubertal transition in girls and boys. *Reproduction*;140:399-410.
6. Weltman A WJ, Hartman ML, Abbott RD, Rogol AD, Evans WS, et al. . Relationship between age, percentage body fat, fitness, and 24-hour growth hormone release in healthy young adults: effects of gender. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:543-8.
7. Heger S, Korner A, Meigen C, et al. Impact of weight status on the onset and parameters of puberty: analysis of three representative cohorts from central Europe. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008;21:865-77.
8. Argente J, Sotos JF. [Overgrowth with and without obesity: clinical and molecular principles]. *An Pediatr (Barc)* 2012;76:161 e1-28.
9. Aksglaede L, Juul A, Olsen LW, Sorensen TI. Age at puberty and the emerging obesity epidemic. *PLoS One* 2009;4:e8450.
10. Cleland WH, Mendelson CR, Simpson ER. Effects of aging and obesity on aromatase activity of human adipose cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:174-7.
11. Sorensen K, Andersson AM, Skakkebaek NE, Juul A. Serum sex hormone-binding globulin levels in healthy children and girls with precocious puberty before and during gonadotropin-releasing hormone agonist treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3189-96.
12. Shalitin S, Phillip M. Role of obesity and leptin in the pubertal process and pubertal growth--a review. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:869-74.
13. Vignolo M, Naselli A, Di Battista E, Mostert M, Aicardi G. Growth and development in simple obesity. *Eur J Pediatr* 1988;147:242-4.
14. Rosenfield RL, Lipton RB, Drum ML. Thelarche, pubarche, and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index. *Pediatrics* 2009;123:84-8.
15. Currie C, Ahluwalia N, Godeau E, Nic Gabhainn S, Due P, Currie DB. Is obesity at individual and national level associated with lower age at menarche? Evidence from 34 countries in the Health Behaviour in School-aged Children Study. *J Adolesc Health* 2012;50:621-6.
16. Bralic I, Tahirovic H, Matanic D, et al. Association of early menarche age and overweight/obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012;25:57-62.
17. M. Bueno Lozano ASC, M. Bueno Sánchez. Estudio de la maduración ósea en niños obesos aragoneses de ambos sexos. *ANALES ESPAÑOLES DE PEDIATRIA* 1996;VOL. 45 29-32.
18. Michelmores KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;51:779-86.
19. Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59:141-54.
20. Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG. Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Trends Mol Med* 2006;12:324-32.
21. Doi SA, Al-Zaid M, Towers PA, Scott CJ, Al-Shoumer KA. Ovarian steroids modulate neuroendocrine dysfunction in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2005;28:882-92.
22. Kiddy DS, Sharp PS, White DM, et al. Differences in clinical and endocrine features between obese and non-obese subjects with polycystic ovary syndrome: an analysis of 263 consecutive cases. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990;32:213-20.
23. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med*;8:41.
24. Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, San Millan JL, Escobar-Morreale HF. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Arch Intern Med* 2006;166:2081-6.
25. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod*;25:544-51.
26. Brewer CJ, Balen AH. The adverse effects of obesity on conception and implantation. *Reproduction*;140:347-64.
27. Miller K, . Androgen deficiency: effects on body composition. *Pituitary* 2009;12:116-24.
28. Voors AW, Harsha DW, Webber LS, Berenson GS. Obesity and external sexual maturation---the Bogalusa Heart Study. *Prev Med* 1981;10:50-61.

29. MacDonald AA, Herbison GP, Showell M, Farquhar CM. The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: a systematic review with meta-analysis. *Hum Reprod Update*;16:293-311.
30. Tomlinson J, Sherlock M, Hughes B, Hughes SV, Kilvington F, Bartlett W, et al. Inhibition of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity in vivo limits glucocorticoid exposure to human adipose tissue and decreases lipolysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:857-64.
31. Hillman JB, Dorn LD, Loucks TL, Berga SL. Obesity and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in adolescent girls. *Metabolism* 2012;61:341-8.
32. Zumoff B. Hormonal abnormalities in obesity. *Acta Med Scand Suppl* 1988;723:153-60.
33. Blouin K, Veilleux A, Luu-The V, Tchernof A. Androgen metabolism in adipose tissue: Recent advances. *Mol Cell Endocrinol Nutr* 2009;25:97-103.
34. Marras V, Casini MR, Pilia S, et al. Thyroid function in obese children and adolescents. *Horm Res Paediatr*;73:193-7.
35. Stichel H, l'Allemand D, Gruters A. Thyroid function and obesity in children and adolescents. *Horm Res* 2000;54:14-9.
36. Roti E, Minelli R, Salvi M. Thyroid hormone metabolism in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24 Suppl 2:S113-5.
37. Manji N, Boelaert K, Sheppard MC, Holder RL, Gough SC, Franklyn JA. Lack of association between serum TSH or free T4 and body mass index in euthyroid subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64:125-8.
38. Pinkney JH, Goodrick SJ, Katz JR, et al. Thyroid and sympathetic influences on plasma leptin in hypothyroidism and hyperthyroidism. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24 Suppl 2:S165-6.
39. Pinkney JH, Goodrick SJ, Katz J, et al. Leptin and the pituitary-thyroid axis: a comparative study in lean, obese, hypothyroid and hyperthyroid subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49:583-8.
40. Dietlein M, Kahaly G, Kobe C, Schmidt M, Derwahl KM, Schicha H. [Obesity, energy regulation and thyroid function: is borderline elevated TSH-level the cause or secondary phenomenon of obesity]. *Nuklearmedizin* 2008;47:181-7.
41. Wolters B, Lass N, Reinehr T. TSH and free triiodothyronine concentrations are associated with weight loss in a lifestyle intervention and weight regain afterwards in obese children. *Eur J Endocrinol* 2013;168:323-9.
42. Brufani C, Manco M, Nobili V, Fintini D, Barbetti F, Cappa M. Thyroid function tests in obese prepubertal children: correlations with insulin sensitivity and body fat distribution. *Horm Res Paediatr* 2012;78:100-5.
43. Rezzonico JRM, Pusiol E, Pitoia F, Niepomnische H. Introducing the thyroid gland as another victim of the insulin resistance syndrome. *Thyroid* 2008;18:461-4.
44. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006;118:1388-93.
45. Schwimmer JB, Pardee PE, Lavine JE, Blumkin AK, Cook S. Cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Circulation* 2008;118:277-83.
46. Wicklow BA, Wittmeier KD, MacIntosh AC, et al. Metabolic consequences of hepatic steatosis in overweight and obese adolescents. *Diabetes Care* 2012;35:905-10.
47. Radu C, Grigorescu M, Crisan D, Lupsor M, Constantin D, Dina L. Prevalence and associated risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in hospitalized patients. *J Gastrointest Liver Dis* 2008;17:255-60.
48. Sundaram SS, Zeitler P, Nadeau K. The metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease in children. *Curr Opin Pediatr* 2009;21:529-35.
49. Kotronen A, Yki-Jarvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:27-38.
50. Patton HM, Yates K, Unalp-Arida A, et al. Association between metabolic syndrome and liver histology among children with nonalcoholic Fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2093-102.
51. Manco M, Marcellini M, Devito R, Comparcola D, Sartorelli MR, Nobili V. Metabolic syndrome and liver histology in paediatric non-alcoholic steatohepatitis. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:381-7.
52. Fishbein MH, Miner M, Mogren C, Chalekson J. The spectrum of fatty liver in obese children and the relationship of serum aminotransferases to severity of steatosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:54-61.
53. Rashid M, Roberts EA. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:48-53.
54. Brunt EM. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*;7:195-203.
55. Shannon A, Alkhoufi N, Carter-Kent C, et al. Ultrasonographic quantitative estimation of hepatic steatosis in children With NAFLD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:190-5.
56. Alkhoufi N, Carter-Kent C, Lopez R, et al. A combination of the pediatric NAFLD fibrosis index and enhanced liver fibrosis test identifies children with fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:150-5.
57. Allcock DM, Gardner MJ, Sowers JR. Relation between Childhood Obesity and Adult Cardiovascular Risk. *Int J Pediatr Endocrinol* 2009;2009:108187.
58. Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004;140:167-74.

59. Di Bonito P SE, Forziato C, Di Fraia T, Moio N, Cavuto L, Sibilio G, Iardino MR, Di Carluccio C, Capaldo B. Glomerular filtration rate and cardiometabolic risk in an outpatient pediatric population with high prevalence of obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2013 Apr 24.
60. Sowers JR. Metabolic risk factors and renal disease. *Kidney Int* 2007;71:719-20.
61. Sowers JR, Whaley-Connell A, Hayden MR. The Role of Overweight and Obesity in the Cardiorenal Syndrome. *Cardiorenal Med* 2011;1:5-12.
62. Bakris G VJ, Ritz E, Wanner C, Stergiou G, Molitch M, Nesto R, Kaysen GA, Sowers JR. CKD Consensus Working Group: National Kidney Foundation consensus conference on cardiovascular and kidney diseases and diabetes risk: an integrated therapeutic approach to reduce events. *Kidney Int* 2010;78:726-736.
63. Hsu CY MC, Iribarren C, Darbinian J, Go AS: Body mass index and the risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006;144:21-28.
64. Di Bonito P, Sanguigno E, Forziato C, et al. Glomerular filtration rate and cardiometabolic risk in an outpatient pediatric population with high prevalence of obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2013.
65. Wuerzner G, Pruijm M, Maillard M, et al. Marked association between obesity and glomerular hyperfiltration: a cross-sectional study in an African population. *Am J Kidney Dis* 2010;56:303-12.
66. Levey AS, Kramer H. Obesity, glomerular hyperfiltration, and the surface area correction. *Am J Kidney Dis* 2010;56:255-8.
67. Bombback AS, Derebail VK, Shoham DA, et al. Sugar-sweetened soda consumption, hyperuricemia, and kidney disease. *Kidney Int* 2010;77:609-16.
68. Shoham DA, Durazo-Arvizu R, Kramer H, et al. Sugary soda consumption and albuminuria: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2004. *PLoS One* 2008;3:e3431.
69. Chang A, Van Horn L, Jacobs DR, Jr., et al. Lifestyle-Related Factors, Obesity, and Incident Microalbuminuria: The CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) Study. *Am J Kidney Dis* 2013.
70. Gordon K. Pediatric pseudotumor cerebri: descriptive epidemiology. *Can J Neurol Sci* 1997;24:219-21.
71. Dietz WH. Health consequences of obesity in youth: childhood predictors of adult disease. *Pediatrics* 1998;101:518-25.
72. Scott IU, Siatkowski RM, Eneyni M, Brodsky MC, Lam BL. Idiopathic intracranial hypertension in children and adolescents. *Am J Ophthalmol* 1997;124:253-5.
73. Genizi J, Lahat E, Zelnik N, Mahajnah M, Ravid S, Shahar E. Childhood-onset idiopathic intracranial hypertension: relation of sex and obesity. *Pediatr Neurol* 2007;36:247-9.
74. Ford ES. The epidemiology of obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:897-909; quiz 10.
75. Rodriguez MA, Winkleby MA, Ahn D, Sundquist J, Kraemer HC. Identification of population subgroups of children and adolescents with high asthma prevalence: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:269-75.
76. Mai XM, Nilsson L, Axelson O, et al. High body mass index, asthma and allergy in Swedish schoolchildren participating in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood: Phase II. *Acta Paediatr* 2003;92:1144-8.
77. Luder E, Melnik TA, DiMaio M. Association of being overweight with greater asthma symptoms in inner city black and Hispanic children. *J Pediatr* 1998;132:699-703.
78. Lugogo NL, Kraft M, Dixon AE. Does obesity produce a distinct asthma phenotype? *J Appl Physiol*;108:729-34.
79. Wing YK, Hui SH, Pak WM, et al. A controlled study of sleep related disordered breathing in obese children. *Arch Dis Child* 2003;88:1043-7.
80. Kalra M, Inge T, Garcia V, et al. Obstructive sleep apnea in extremely overweight adolescents undergoing bariatric surgery. *Obes Res* 2005;13:1175-9.
81. Rhodes SK, Shimoda KC, Waid LR, et al. Neurocognitive deficits in morbidly obese children with obstructive sleep apnea. *J Pediatr* 1995;127:741-4.
82. Chay OM, Goh A, Abisheganaden J, et al. Obstructive sleep apnea syndrome in obese Singapore children. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:284-90.
83. Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2002;109:704-12.
84. Marcus CL, Curtis S, Koerner CB, Joffe A, Serwint JR, Loughlin GM. Evaluation of pulmonary function and polysomnography in obese children and adolescents. *Pediatr Pulmonol* 1996;21:176-83.
85. Wearing SC, Hennig EM, Byrne NM, Steele JR, Hills AP. The impact of childhood obesity on musculoskeletal form. *Obes Rev* 2006;7:209-18.
86. Chan G, Chen CT. Musculoskeletal effects of obesity. *Curr Opin Pediatr* 2009;21:65-70.
87. Manoff EM, Banffy MB, Winell JJ. Relationship between Body Mass Index and slipped capital femoral epiphysis. *J Pediatr Orthop* 2005;25:744-6.
88. Taylor ED, Theim KR, Mirch MC, et al. Orthopedic complications of overweight in children and adolescents. *Pediatrics* 2006;117:2167-74.
89. Dietz WH, Jr., Gross WL, Kirkpatrick JA, Jr. Blount disease (tibia vara): another skeletal disorder associated with childhood obesity. *J Pediatr* 1982;101:735-7.



90. Guida B NM, Perrino NR, Lacceti R, Trio R, Labella S, et al. The impact of obesity on skin disease and epidermal permeability barrier status. *J EADV* 2010;24:191-5.
91. Wenczl E. Skin manifestations, treatment and rehabilitation in overweight and obesity. *Orv Hetil* 2009;150:1731-8.
92. Garcia Hidalgo L. Dermatological complications of obesity. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:497-506.
93. Jabbour S. Cutaneous manifestations of endocrine disorders: a guide for dermatologists. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:315-3.
94. Nguyen TT, Keil MF, Russell DL, et al. Relation of acanthosis nigricans to hyperinsulinemia and insulin sensitivity in overweight African American and white children. *J Pediatr* 2001;138:474-80.
95. Stoddart ML, Blevins KS, Lee ET, Wang W, Blackett PR. Association of acanthosis nigricans with hyperinsulinemia compared with other selected risk factors for type 2 diabetes in Cherokee Indians: the Cherokee Diabetes Study. *Diabetes Care* 2002;25:1009-14.
96. Yosipovitch G, DeVore A, Dawn A. Obesity and the skin: skin physiology and skin manifestations of obesity. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:901-16; quiz 17-20.
97. Guran T, Turan S, Akcay T, Bereket A. Significance of acanthosis nigricans in childhood obesity. *J Paediatr Child Health* 2008;44:338-41.
98. Schwimmer JB, Burwinkle TM, Varni JW. Health-related quality of life of severely obese children and adolescents. *JAMA* 2003;289:1813-9.
99. Erickson SJ, Robinson TN, Haydel KF, Killen JD. Are overweight children unhappy?: Body mass index, depressive symptoms, and overweight concerns in elementary school children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:931-5.
100. Strauss RS, Pollack HA. Social marginalization of overweight children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:746-52.
101. Strauss RS. Childhood obesity and self-esteem. *Pediatrics* 2000;105:e15.
102. Mustillo S, Worthman C, Erkanli A, Keeler G, Angold A, Costello EJ. Obesity and psychiatric disorder: developmental trajectories. *Pediatrics* 2003;111:851-9.
103. Richardson LP, Davis R, Poulton R, et al. A longitudinal evaluation of adolescent depression and adult obesity. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:739-45.
104. Grilo CM, Masheb RM, Brody M, Toth C, Burke-Martindale CH, Rothschild BS. Childhood maltreatment in extremely obese male and female bariatric surgery candidates. *Obes Res* 2005;13:123-30.
105. Gustafson TB, Sarwer DB. Childhood sexual abuse and obesity. *Obes Rev* 2004;5:129-35.
106. Pierce JW, Wardle J. Cause and effect beliefs and self-esteem of overweight children. *J Child Psychol Psychiatry* 1997;38:645-50.
107. M. Hernandez JC, J. L. Narvaiza, j. m. Rincon, I. Ruiz, E. Sanchez, b. Sobradillo y A. Zurimendi curvas y tablas de crecimiento. Instituto sobre crecimiento y desarrollo. Fundación F. Orbeagozo. Madrid: editorial Garsi 1988.
108. Antonio Carrascosa JMF, Angel Ferrández, Juan Pedro López-Siguero, Diego López, Elena Sánchez y Grupo Colaborador. Estudios españoles de crecimiento 2010.: <http://www.estudiosdecrecimiento.es/estudio-transversal-publicaciones.html>.
109. <http://www.who.int/growthref/en/>.
110. Marshall W TJ. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44:291-303.
111. Marshall W TJ. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1969;44:291-303.
112. Fraser A, Longnecker MP, Lawlor DA. Prevalence of elevated alanine aminotransferase among US adolescents and associated factors: NHANES 1999-2004. *Gastroenterology* 2007;133:1814-20.
113. Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J Pediatr* 2000;136:727-33.
114. Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, et al. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288:E462-8.
115. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004;40:1387-95.
116. Thamer C, Tschritter O, Haap M, et al. Elevated serum GGT concentrations predict reduced insulin sensitivity and increased intrahepatic lipids. *Horm Metab Res* 2005;37:246-51.
117. Barlow SE. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics* 2007;120 Suppl 4:S164-92.
118. Franzese A, Vajro P, Argenziano A, et al. Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci* 1997;42:1428-32.
119. Mazhar SM, Shieh-morteza M, Sirlin CB. Noninvasive assessment of hepatic steatosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:135-40.
120. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:745-50.

121. Hamaguchi M, Kojima T, Itoh Y, et al. The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2708-15.
122. Dasarathy S, Dasarathy J, Khiyami A, Joseph R, Lopez R, McCullough AJ. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study. *J Hepatol* 2009;51:1061-7.
123. Chiloiro M, Riezzo G, Chiarappa S, et al. Relationship among fatty liver, adipose tissue distribution and metabolic profile in moderately obese children: an ultrasonographic study. *Curr Pharm Des* 2008;14:2693-8.
124. Association. AD. Standards of Medical Care in Diabetes - 2008. *Diabetes Care* 2008;31:S12-54.
125. Parsons M ND, Pugia M, Newall RG, Price CP. . Perfomance of a reagent strip device for quantitation of the urine albumin: Creatinine ratio in a point of care setting. . *Clinical Nephrology* 1999;51:220-7.
126. Schultz CJ K-BT, Dalton RN, Carroll TA, Stration I, Gale E, et al. . Microalbuminuria prevalence varies with age, sex and puberty in children with type 1 diabetes from diagnosis in a longitudinal study. *Diabetes Care* 1999;22:495-502.
127. Hahler B. An overview of dermatological conditions commonly associated with the obese patient. . *Ostomy Wound Manage* 2006;52:34-6.
128. Unger R, Kreeger L, Christoffel KK. Childhood obesity. Medical and familial correlates and age of onset. *Clin Pediatr (Phila)* 1990;29:368-73.
129. Chen Y, Rennie D, Cormier Y, Dosman J. Sex specificity of asthma associated with objectively measured body mass index and waist circumference: the Humboldt study. *Chest* 2005;128:3048-54.
130. Vazquez Nava F, Saldivar Gonzalez AH, Martinez Perales G, Lin Ochoa D, Barrientos Gomez MC, Vazquez Rodriguez EM, et al. Associations between family history of allergy, exposure to tobacco smoke, active smoking, obesity, and asthma in adolescents. *Arch Bronconeumol* 2006;42:621-6.
131. Sin D, Sutherland, ER. . Obesity and the lung: 4. Obesity and asthma. *Thorax*. 2008;63:1018-23.
132. Weaver J. Classical endocrine diseases causing obesity *Front Horm Res* 2008 36:212-28.
133. Kozłowska L, Rosołowska-Huszcz D. Leptin, thyrotropin, and thyroid hormones in obese/overweight women before and after two levels of energy deficit. *Endocrine* 2004;24:147-53.
134. Bhowmick SK, Dasari G, Levens KL, Rettig KR. The prevalence of elevated serum thyroid-stimulating hormone in childhood/adolescent obesity and of autoimmune thyroid diseases in a subgroup. *J Natl Med Assoc* 2007;99:773-6.

## Análisis de los factores de riesgo cardiovasculares asociados a la obesidad infanto-juvenil:

- a. Alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado
- b. Alteraciones en el metabolismo lipídico
- c. Incremento de la tensión arterial
- d. Identificación de los niños y adolescentes obesos con estado metabólico de bajo o alto riesgo cardiovascular. Una aproximación al Síndrome Metabólico

**Introducción:** La prevalencia y magnitud de la epidemia de obesidad infanto-juvenil es un problema sanitario creciente y de primer orden ya que conlleva el riesgo de aparición de alteraciones metabólicas en la infancia propias de la edad adulta, con efectos tempranos y tardíos devastadores sobre la expectativa de vida.

**Objetivos:** Análisis descriptivo comparativo de los efectos de la obesidad sobre marcadores metabólicos de riesgo cardiovascular en una muestra de niños y adolescentes obesos, describiendo y analizando las posibles relaciones y asociaciones entre los parámetros metabólicos y clínicos.

**Sujetos y método:** Estudio casos-control realizado en 170 individuos (89 mujeres /81 varones) entre 3 y 17 años de edad con diagnóstico de obesidad según criterios definidos en el capítulo 2. El grupo control constó de 23 niños sanos no obesos. Se realizó examen físico con evaluación antropométrica y de tensión arterial (TA). Valoración bioquímica de parámetros glucídicos (basal y prueba de tolerancia oral a la glucosa [PTGO] [n=123]) y del perfil lipídico. Se clasificaron a los pacientes obesos según el estado metabólico de bajo o alto riesgo de padecer enfermedad cardiovascular o diabetes en función de la presencia de 3 o más criterios clínicos (obesidad, hipertensión arterial [HTA]) y/o bioquímicos (alteración glucídica y/o lipídica). El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS v17. Una  $p < 0,05$  se consideró significativa. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital. Se firmó consentimiento informado.

**Resultados:** 1) Las concentraciones de parámetros glucídicos basales y los índices glucémicos (glucosa, insulina, HbA1C, HOMA-IR y QUICKI) fueron estadísticamente superiores en obesos respecto al grupo control ( $p < 0,05$  para todas las variables). La prevalencia de alteraciones glucídicas en obesos fue del 45% (n=76) (42% hiperinsulinemia, 40% disminución del QUICKI, 35% insulino-resistencia [IR], 15% estado pre-diabético, 8% intolerancia a la glucosa, 7% hiperglucemia, 1% diabetes). El grupo control no presentó alteraciones glucídicas. En los obesos se observaron correlaciones positivas significativas entre SDS-IMC con la insulina basal ( $r: 0,220$ ;  $p < 0,01$ ) e índices glucídicos (HOMA-IR [ $r: 0,221$ ;  $p < 0,01$ ], QUICKI [ $r: 0,212$ ;  $p < 0,01$ ]). Las elevaciones de glucosa e insulina post-PTGO se asociaron con el grado de obesidad ( $p < 0,05$ ). Se observaron correlaciones significativas positivas entre glucemia e insulina post-PTGO con el SDS-IMC [ $r: 0,293$ ;  $p < 0,005$  y  $r: 0,282$ ;  $p < 0,001$ ], insulina basal [ $r: 0,373$ ;  $p < 0,001$  y  $r: 0,633$ ;  $p < 0,001$ ] y HOMA-IR [ $r: 0,432$ ;  $p < 0,001$  y  $r: 0,621$ ;  $p < 0,001$ ].

2) La prevalencia de alteraciones lipídicas en los obesos fue del 75% (n=121) (48% disminución del HDL, 37% aumento de Lipoproteína[a], 16% aumento del LDL, 12% elevación de TG, 12% hipercolesterolemia). Existió asociación entre obesidad y disminución del HDL ( $p < 0,005$ , OR:7,5, IC95%: 1,6-34) al compararse con el grupo control. EL HDL disminuido se asoció a mayor grado de obesidad ( $p < 0,05$ ), IR ( $p = 0,01$ ) y elevación de TG ( $p < 0,05$ ). Se observaron correlaciones negativas entre HDL con SDS-IMC ( $r: -0,216$ ;  $p < 0,01$ ), edad ( $r: -0,221$ ;  $p = 0,005$ ), TG ( $r: -0,272$ ;  $p < 0,001$ ), insulina basal ( $r: -0,309$ ;  $p < 0,001$ ) y HOMA-IR ( $r: -0,316$ ;  $p < 0,001$ ). La regresión lineal (RL) mostró asociación significativa del HDL con TG y HOMA-IR. La elevación de TG se observó sólo en obesos y se asoció con hiperinsulinismo ( $p < 0,05$ ) e IR ( $p < 0,01$ ). Existieron correlaciones positivas significativas entre TG con IMC ( $r: 0,154$ ;  $p < 0,05$ ), insulina basal ( $r: 0,374$ ;  $p < 0,05$ ) y HOMA-IR ( $r: 0,354$ ;  $p < 0,001$ ). La RL mostró asociación significativa de TG con HOMA-IR. La lipoproteína(a) y el LDL no mostraron asociaciones significativas.

3) El 38% (n=62) de los obesos presentó HTA con predominio de afectación de la TA sistólica (TAS). Existieron correlaciones significativas positivas entre valores de TAS y TA diastólica (TAD) con edad ( $r: 0,259$ ;  $p < 0,01$ -  $r: 0,371$ ;  $p < 0,001$ ), IMC ( $r: 0,278$ ;  $p < 0,001$ - $r: 0,369$ ;  $p < 0,001$ ) e insulina post-PTGO (c/TAS  $r: 0,240$ ;  $p < 0,05$ ) y correlaciones negativas de TAS con HDL ( $r: -0,173$ ;  $p < 0,05$ ) y adiponectina ( $r: -0,239$ ;  $p < 0,05$ ) y de TAD con HDL ( $r: -0,172$ ;  $p < 0,05$ ). No se encontraron asociaciones entre estados de normotensión e HTA con otros factores de riesgo.

4) El 29% de los obesos presentaron un estado metabólico de alto riesgo cardiovascular. Los criterios prevalentes fueron obesidad (100%), disminución del HDL (90%) e HTA (72%). Estos pacientes presentaron mayor grado de obesidad que aquellos con bajo riesgo. Los varones en estadio puberal V de Tanner mostraron mayor probabilidad de tener un estado metabólico de alto riesgo.

**Conclusiones:** Los niños y adolescentes obesos presentaron alta prevalencia de alteraciones glucídicas, lipídicas y de HTA. El incremento del SDS-IMC mostró asociación con el aumento de parámetros glucídicos basales y post-PTGO, y con la disminución del HDL. El aumento de HOMA-IR se asoció con la disminución del HDL y aumento de TG. La HTA presentó asociación con la disminución de factores protectores tales como HDL y adiponectina. La prevalencia del estado metabólico de alto riesgo cardiovascular en obesos fue elevada, siendo los criterios más prevalentes la obesidad, la disminución de HDL y la HTA.

## 1. Introducción:

La obesidad infanto-juvenil, y especialmente si su distribución es abdominal, confiere un aumento del riesgo de morbi-mortalidad en la vida adulta asociada a enfermedad cardiovascular<sup>1</sup>, diabetes, cáncer y sus posibles complicaciones. Según estudios epidemiológicos, la morbi-mortalidad<sup>2</sup> comienza a aumentar en los adultos cuando el Índice de Masa Corporal (IMC) supera los 25 kg/m<sup>2</sup>. La evaluación de este riesgo debe realizarse en el contexto global de la historia clínica del paciente. En el caso de los adultos existen guías que ayudan a determinar la situación individual y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica<sup>3</sup>. En el año 1988 Reaven describió una relación entre factores de riesgo cardiovascular a la que denominó *Síndrome X*, donde la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensadora desempeñaban un papel primordial<sup>4,5</sup>. Actualmente el Síndrome Metabólico (SM) define a un conjunto de factores asociados a la obesidad abdominal, que incluyen dificultad en la utilización de la glucosa debida a insulino-resistencia (IR), dislipemia aterogénica e hipertensión arterial (HTA). De esta forma el SM permite identificar a individuos con mayor riesgo de padecer enfermedad cardiovascular (ECV) que la población general. Estudios demuestran que sujetos con SM multiplican el riesgo de desarrollar una enfermedad arteriosclerótica-cardiovascular, aumentan 2 a 3 veces la posibilidad de sufrir ataque cardíaco<sup>6</sup>, incrementan hasta 5 veces la posibilidad de desarrollar diabetes tipo 2 (DMT2)<sup>7-9</sup>, y elevan el riesgo de mortalidad por todas las causas 1,5 veces<sup>10</sup>. El problema en la práctica clínica radica en la falta de unificación en la definición de SM en el adulto, dificultando el diagnóstico e identificación del paciente de riesgo. Las grandes asociaciones han publicado definiciones de SM, como se observan en la realizadas por la OMS<sup>11</sup>, en el Tercer Informe del "National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment on High Blood Cholesterol in Adults (ATPIII)"<sup>12</sup> y en los criterios establecidos por la Federación Internacional de Diabetes (IDF)<sup>13</sup> (tabla 1). En tales definiciones no solo varían los criterios mayores entre los diferentes consensos, sino que además, un mismo criterio puede tener diferentes puntos de corte, provocando que determinados individuos cumplan criterios diagnósticos para una definición pero no para otras.

La extensión de la epidemia de obesidad a la población infanto-juvenil ha supuesto la aparición en pediatría de problemas de salud asociados a la obesidad propios de la edad adulta<sup>14</sup>, tales como el SM<sup>15</sup>, cuya prevalencia según estudios publicados, aumenta acorde al incremento e intensidad de la obesidad<sup>14,16-20</sup>, creando una plataforma metabólica propicia para el desarrollo de enfermedad metabólica y cardiovascular (ECV) del adulto<sup>21-23</sup>. Como en los adultos, en la población infanto-juvenil la definición del SM está sujeta a discusión (tabla 2), provocando una prevalencia variable de este síndrome del 3-4%<sup>24</sup> al 14%<sup>25</sup>, que aumenta drásticamente hasta un 30-35%, cuando la población de estudio padece obesidad<sup>19</sup>.

**Tabla 1: Definición del SM según los criterios de la OMS, ATPIII e IDF para adultos.**

OMS <sup>11</sup>	ATPIII <sup>12</sup>	IDF <sup>13</sup>
Presencia de DMT2, AGA, IGT o RI (clamp).		Presencia de obesidad central (en población europea): Varones: PC ≥ 94 cm. Mujeres: PC ≥ 80 cm.
<b>Junto a dos o más de los siguientes criterios:</b>	<b>Tres o más de los siguientes cinco criterios:</b>	<b>Junto a dos o más de los siguientes criterios:</b>
1. Índice cintura/cadera: Varones: > 0,90. Mujeres: > 0,85.	1. Obesidad central: Varones: PC ≥ 102 cm. Mujeres: PC ≥ 88 cm.	1. TG ≥ 150 mg/dL (1,7 mmol/L) - O tto de hipertrigliceridemia.
2. TG ≥ 150 mg/dL (1,7 mmol/L) y/o HDL Varones: <40 mg/dL (1,03 mmol/L). Mujeres: <50 mg/dL (1,29mmol/L).	2. TG ≥ 150 mg/dL (1,7 mmol/L) 3. HDL Varones: <40 mg/dL (1,03 mmol/L). Mujeres: <50 mg/dL (1,29mmol/L).	2. HDL Varones: <40 mg/dL (1,03 mmol/L). Mujeres: <50 mg/dL (1,29mmol/L). - O tto específico de ↓HDL.
3. Tensión Arterial aumentada Sistólica ≥ 140 mmHg y/o Diastólica ≥ 90 mmHg.	4. Tensión Arterial aumentada Sistólica ≥ 130 mmHg y/o Diastólica ≥ 85 mmHg. - O tto antihipertensivo.	3. Tensión Arterial aumentada Sistólica ≥ 130 mmHg y/o Diastólica ≥ 85 mmHg. - O tto antihipertensivo.
	5. Glucosa en ayunas: ≥ 100 mg/dL (5,6 mmol/L).	4. Glucosa en ayunas: ≥ 100 mg/dL (5,6 mmol/L) <sup>a</sup> o diagnóstico previo de DM.
4. Albuminuria > 20 µg/min o índice alb/creatinina >30 mg/g.		

TG: triglicéridos. HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. PC: perímetro cintura. DMT2: diabetes mellitus tipo 2. AGA: alteración de la glucosa basal o en ayunas, IGT: intolerancia a la glucosa en la prueba de tolerancia a la glucosa (PTGO). <sup>a</sup> Si la glucemia es > a 100 mg/l se recomienda PTGO, aunque no es necesaria para el diagnóstico de SM. Tto: tratamiento.

**Tabla 2: Definiciones de SM en pediatría. Cada una debe cumplir tres o más de los siguientes criterios.**

	Cook et al. <i>Arch Pediatr Adolesc Med</i> , 2003 <sup>26</sup>	de Ferranti et al. <i>Circulation</i> , 2004 <sup>27</sup>	Cruz et al. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> , 2004 <sup>20</sup>	Weiss et al. <i>N Engl J Med</i> , 2004 <sup>17</sup>	Ford et al. <i>Diabetes Care</i> , 2005 <sup>28</sup>
<b>1</b>	Glucosa basal ≥100 mg/dL	Glucosa basal ≥110 mg/dL	Intolerancia a la glucosa (ADA)	Intolerancia a la glucosa (ADA)	Glucosa basal ≥110 mg/dL*
<b>2</b>	PC ≥ Pc90 (para edad y sexo, NHANES III)	PC > Pc75	PC ≥ P90 (para edad y sexo, NHANES III)	SDS-IMC ≥ 2 (para edad y sexo)	PC ≥ P90 (para edad y sexo, NHANES III)
<b>3</b>	TG ≥ 110 mg/dL (NCEP)	TG ≥ 100 mg/dL (1,1 mmol/L)	TG ≥ Pc90 (para edad y sexo NHANES III)	TG > Pc95 (para edad, sexo y raza NGHS)	TG ≥ 110 mg/dL (NCEP)
<b>4</b>	HDL < 40 mg/dL (NCEP)	HDL < 50 mg/dL (<1.3 mmol/L)	HDL ≤ Pc10 (para edad y sexo NHANES III)	HDL < Pc5 (para edad, sexo y raza NGHS)	HDL ≤ 40 mg/dL (NCEP)
<b>5</b>	TA ≥ Pc90 (para edad, sexo y talla, NHBPEP)	TA ≥ Pc90	TA ≥ Pc90 (para edad, sexo y talla, NHBPEP)	TA ≥ Pc95 (para edad, sexo y talla, NHBPEP)	TA ≥ Pc90 (para edad, sexo y talla, NHBPEP)

PC: perímetro cintura, Pc: percentil, TG: triglicéridos, HDL: colesterol unido a HDL, TA: tensión arterial. ADA: American Diabetes Association. NHANES III: National Health and Nutrition Examination Survey. NCEP: National Cholesterol Education Program. NHBPEP: National High Blood Pressure Education Program. NHLB: Growth and Health Study. \* Análisis adicional ≥100 mg/dL.

Las dificultades para concretar una definición globalmente aceptada de SM en pediatría se debe a falta de consenso sobre valores normativos universales de los componentes del SM, variabilidad en parámetros según edad y etnia, ausencia del rango de normalidad estandarizado de insulina basal en la infancia y a la IR fisiológica y transitoria presente en la pubertad<sup>29</sup>. Basado en el consenso de SM en adultos de la IDF<sup>13</sup> y en estudios previos sobre SM en edad pediátrica, el grupo de consenso de la IDF ha propuesto una definición de SM en la infancia y adolescencia de fácil aplicación clínica<sup>30</sup>, que requiere la presencia de obesidad central y como mínimo dos de los criterios restantes para dicho diagnóstico. De acuerdo a estos criterios no se puede realizar diagnóstico de SM en los menores de 6 años ni se recomienda etiquetar de tal forma a los niños menores de 10 años, aunque en este último grupo etario la IDF sugiere un seguimiento estricto en función de los antecedentes y existencia de factores de riesgo (tabla 3).

**Tabla 3: Definición de SM pediátrico según los criterios del IDF<sup>30</sup>.**

Edad	Obesidad (PC)	TG	HDL	TA	Glucemia
6<10	≥ Pc90	No se puede diagnosticar SM, pero se debe realizar seguimiento si hay historia familiar de SM, DMT2, dislipemia, enfermedad cardiovascular, HTA y/o obesidad.			
10<16	≥ Pc90 o criterio de adulto si es menor	≥150 mg/dL (≥1,7 mmol/L)	<40 mg/dL (<1,03 mol/L)	TAS>130 y/o TAD>85mmHg.	≥100 mg/dL* (≥5,6 mmol/L)
>16 (adulto)	Varones ≥94 cm Mujeres ≥80 cm	≥150 mg/dL (≥1,7 mmol/L)	Varones <40 mg/dL o tto. Mujeres <50 mg/dL o tto.	TAS>130 y/o TAD>85mmHg. O tto anti HTA	≥100 mg/dL* (≥5,6 mmol/L) o DMT 2

PC: perímetro cintura. Pc: percentil. TG: triglicéridos. HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. TA: tensión arterial. TAS tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica. DMT2: diabetes mellitus. \*Si la glucemia basal es ≥5,6 mmol/L se recomienda hacer Sobrecarga Oral de Glucosa.

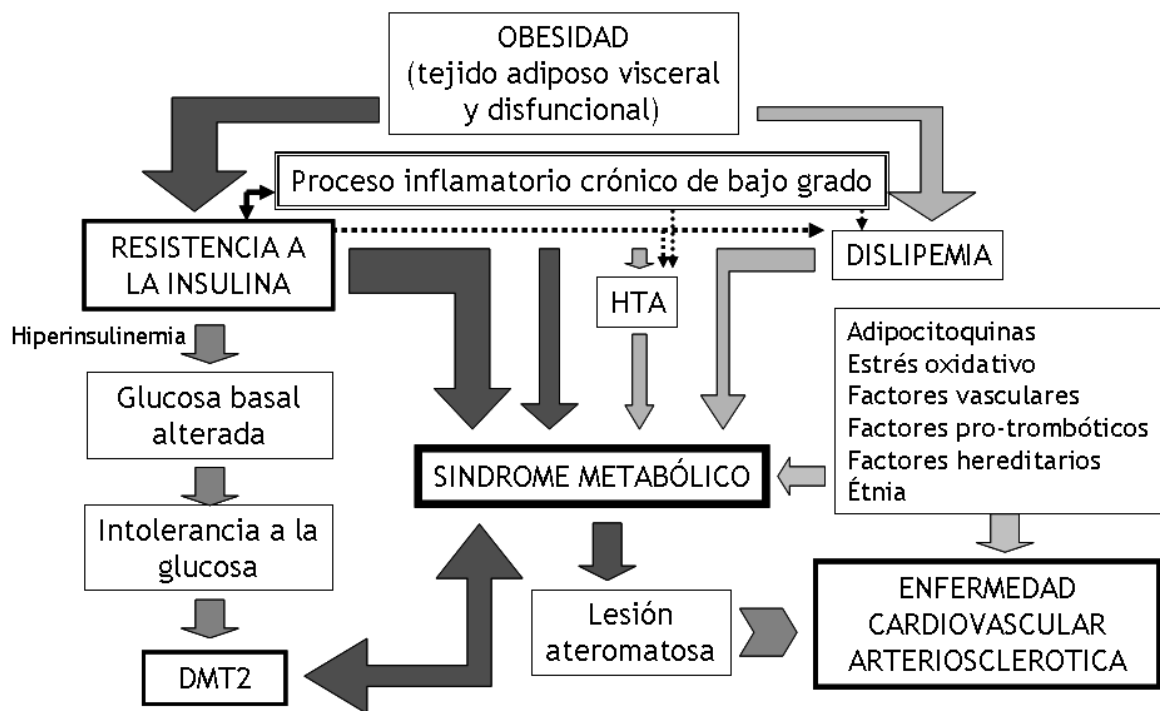
Más allá de la definición de SM empleada, puede concluirse que la identificación y diagnóstico precoz de alteraciones en los componentes de riesgo cardio-metabólico, tendrán una importancia fundamental en la población infanto-juvenil para poder realizar una intervención temprana que controle su evolución a enfermedades cardiovasculares y/o diabetes en la vida adulta temprana<sup>14,31</sup>.

### **Etiopatogenia del Síndrome Metabólico.**

La etiopatogenia del SM es compleja y no del todo conocida, pero el fenotipo de IR<sup>32</sup> y obesidad abdominal parecen ser parte de los ejes centrales de este síndrome<sup>17</sup>. Inicialmente se había postulado a la IR como un mecanismo de adaptación durante la evolución humana, ya que la primera hipótesis se basaba en la teoría del gen ahorrador<sup>33</sup> y en el ayuno como motor evolutivo. Actualmente ésta hipótesis podría quedar superada, pues el paradigma actual describe una interacción entre el sistema metabólico<sup>34,35</sup> e inmunológico<sup>35-37</sup>, resultando en una co-evolución de ambos sistemas, promovida por las presiones evolutivas desencadenadas por el ayuno, infección y tipo de ingesta.

La insulina, hormona anabólica, disminuye la glucemia reduciendo la gluconeogénesis y glucogenólisis hepática, facilitando la entrada de glucosa en el interior del músculo estriado y del adipocito, donde estimulará la transformación de glucosa en dos formas de almacenamiento: glucógeno (tejido muscular e hígado) y triglicéridos (tejido adiposo). De esta forma, la insulina también controla el metabolismo lipídico, al regular el contenido de grasa dentro de la célula adiposa y del hepatocito, aumentando la captación y síntesis de triglicéridos (TG) y disminuyendo la lipólisis<sup>38</sup>. La IR ocurre principalmente en sujetos obesos que presentan una respuesta defectuosa o anormal a la acción de insulina sobre el metabolismo de hidratos de carbono y lípidos en los tejidos insulino-sensibles<sup>39</sup>. Sin embargo, la IR parece ser necesaria, pero no suficiente, para el desarrollo del SM, dado que no todos los pacientes con IR presentarán este síndrome<sup>40</sup>. En este proceso estarían implicados otros factores que no se incluyen en los criterios diagnósticos clásicos del SM, tales como factores inflamatorios, adipocitoquinas, estrés oxidativo, factores vasculares, factores pro-trombóticos, factores hereditarios y étnicos<sup>41,42</sup>. Esta interacción multifactorial induciría al desarrollo del SM suponiendo un incremento adicional del riesgo cardio-metabólico (figura 1).

**Figura 1: Componentes del SM.**





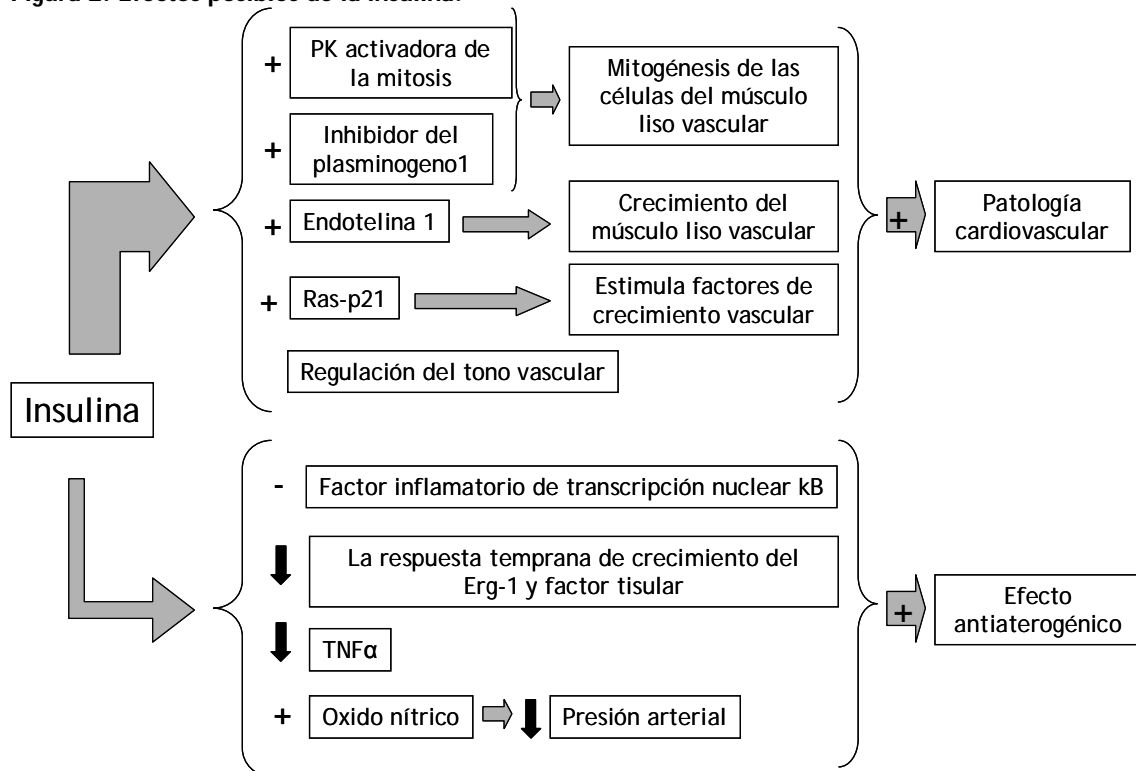
## Factores metabólicos tempranos de riesgo cardiovascular asociados a la obesidad infanto-juvenil:

### - Alteración del Metabolismo de los Hidratos de Carbono: Resistencia a la Insulina (IR), hiperinsulinemia, Intolerancia a la Glucosa y Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT):

La alteración de la sensibilidad a la insulina es una de las alteraciones metabólicas más comunes presentes en la obesidad<sup>43</sup>, especialmente en la obesidad de tipo central<sup>44,45</sup>. Esta alteración constituiría uno de los pilares fisiopatológicos básicos en el desarrollo del SM<sup>41</sup>. Las consecuencias e interacciones de la IR se aprecian en varios niveles y procesos metabólicos, como son la hiperinsulinemia, la intolerancia a la glucosa, la hiperglicemia, la dislipidemia aterogénica, el estado inflamatorio crónico de bajo grado, la hipertensión arterial, la esteatosis hepática y la enfermedad renal.

La hiperinsulinemia en ayunas, consecuencia y marcador de IR, ha sido asociada con la aterosclerosis y morbilidad cardiovascular<sup>46,47</sup>, ya que existe evidencia que sugiere a la insulina como posible promotora del desarrollo de la patología cardiovascular<sup>48-51</sup>. Sin embargo, también se ha demostrado que en determinadas situaciones la insulina podría comportarse como un factor anti-aterogénico<sup>52-55</sup>. Probablemente la función de esta hormona dependerá de la duración y amplitud de la estimulación que ejerza sobre los órganos sensibles<sup>41</sup> (figura 2).

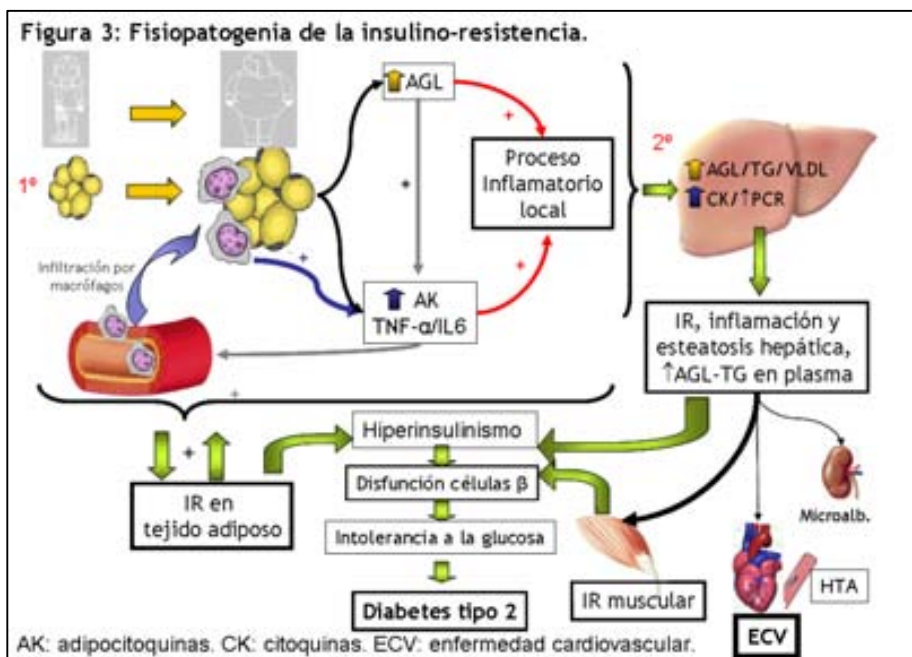
Figura 2: Efectos posibles de la insulina.



PK: proteína-quinasa. "+" efecto estimulante. "-" efecto inhibitorio.

En los pacientes obesos la primera etapa de la fisiopatogénesis de la IR se produciría a nivel del tejido adiposo. Esto sería consecuencia del acumulo de ácidos grasos libres (AGL) en las células adiposas aumentadas de tamaño, del proceso inflamatorio local con aumento de producción de adipocitoquinas<sup>56</sup> (principalmente el factor de necrosis tumoral alfa [TNF- $\alpha$ ]<sup>57</sup>) y de la infiltración del tejido adiposo por macrófagos circulantes. Se ha propuesto que en los adipocitos hipertróficos e hiperplásicos, los AGL y el TNF- $\alpha$  interferirían con el normal funcionamiento de las señales en cascada de la insulina<sup>39</sup>, provocando IR local que dará lugar a un incremento de la lipólisis de TG con la consiguiente liberación de AGL al sistema porta<sup>39,58</sup>.

En una segunda etapa, los AGL se depositaran en los órganos sensibles a la acción de la insulina produciendo lipotoxicidad e IR a nivel hepático, alterando el metabolismo glucídico y lipídico a este nivel. La IR interferirá con el transportador de glucosa disminuyendo la captación de la misma<sup>59-62</sup>, induciendo la disminución de la capacidad de la insulina de supresión de la producción de glucosa<sup>59</sup>, aumentando la glucemia basal<sup>61,63</sup>, e incrementando la exportación de AGL al músculo<sup>64</sup>, lo que finalmente producirá la IR a nivel muscular. Bajo estas condiciones y con el fin de mantener normales los valores de glucemia, el páncreas incrementará la producción de insulina por las células  $\beta$  (hiperinsulinemia compensadora secundaria)<sup>65,66</sup>. El hígado se transformará en una "fábrica productora de grasa", generando una mayor elevación de triglicéridos (hipertrigliceridemia) e incremento del acumulo de ácidos grasos, creando un círculo vicioso que empeorará la IR inicial. En una fase más avanzada, la secreción de insulina por las células  $\beta$  pancreáticas puede deteriorarse y/o ser insuficiente para mantener los niveles de glucemia dentro del rango de la normalidad<sup>16</sup>. La American Diabetes Association (ADA) y la World Health Organization reconocen a este fenotipo intermedio como un estado "pre-diabético", conformado por los sujetos con niveles de glucosa basal alterada y/o la intolerancia a la glucosa, con un mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (DMT2)<sup>67</sup>. Finalmente,



en un porcentaje de niños y adultos, estos estadios de transición, podrán progresar a DMT2, consecuencia del deterioro gradual de la respuesta de la insulina al estímulo de la glucosa, mas que un efecto todo o nada<sup>68-70</sup>. La DMT2 está caracterizada por un estado de

hiperglicemia, resultado de la resistencia a la acción de la insulina en el hígado y músculo, y está asociada a un desarrollo acelerado de enfermedad vascular (fig. 3).

El grado de IR que pueden desarrollar los pacientes obesos es diferente entre sí y no todos evolucionarán a una DMT2. Los factores que determinarán que unos individuos tengan más propensión que otros a desarrollar esta enfermedad no son bien conocidos. Existen algunos estudios epidemiológicos que proponen a estas dos alteraciones como dos categorías diferentes de individuos y que sólo unos pocos sujetos podrían presentar ambas situaciones<sup>71</sup>. Otros trabajos sugieren que pacientes obesos con una tolerancia normal a la glucosa inicial, que posteriormente progresaron a una intolerancia o DMT2, tendrían un defecto primario en la función de las células  $\beta$  pancreáticas<sup>72</sup>, que se iría agravando a medida que progresase la disminución a la sensibilidad a la insulina, contribuyendo al empeoramiento de la intolerancia de la glucosa<sup>73</sup>. Además, esta progresión sería más rápida en los niños obesos que en los adultos, lo que sugiere un deterioro de las células  $\beta$  más acelerado en esta población<sup>74</sup>. La predisposición genética jugaría un rol importante en este proceso<sup>75</sup>, como lo indica la importante tendencia familiar. La incidencia de DMT2 es mayor en niños y adolescentes pertenecientes a determinadas etnias como afro-americanos o hispanos<sup>76</sup>. La prevalencia de intolerancia a la glucosa en los Estados Unidos se estima en un 15%, y la prevalencia de DMT2 en un 5%<sup>16</sup>, esta prevalencia es unas 10 veces menor en Europa<sup>77</sup>. La ADA ha establecido criterios para diagnosticar los diversos estadios de intolerancia a la glucosa y DMT2 (tabla 4)<sup>67</sup>, proponiendo tres estadios: glucosa basal alterada, intolerancia a la glucosa y DMT2 como componentes del SM.

**Tabla 4: Criterios de la ADA para el diagnóstico de tolerancia a la glucosa alterada de DMT2<sup>67,80</sup>.**

Glucosa	Normal	Tolerancia alterada o Intolerancia	DMT2
<b>Ayunas</b>	< 100 mg/dL	100-125 mg/dL *	≥126 mg/dL
<b>PTGO</b>	60-139 mg/dL	140-199 mg/dL** (a las 2 horas)	≥200 mg/dL (a las 2 horas)
<b>CASUAL</b>	-	-	≥200 mg/dL + clínica***

\*Glucosa en ayunas alterada. \*\*Intolerancia a la glucosa. \*\*\*Poliuria, polidipsia. PTGO: prueba de tolerancia a la sobrecarga oral de glucosa.

Desde el punto de vista clínico dermatológico, la alteración cutánea que más frecuentemente ha sido asociada a la IR, aun en ausencia de obesidad, es la acantosis nigricans (AN), que se caracteriza por la presencia de zonas de hiperqueratosis e hiperpigmentación cutánea a nivel de axilas, cuello y otras zonas de pliegue cutáneo, pudiendo estar presente entre un 10 a un 60% de la población pediátrica obesa según la etnia<sup>78,79</sup>.

Una vez que un individuo joven, desarrolla la DMT2, ésta suele presentar un comienzo asintomático, con leve a moderada hiperglicemia en la adolescencia, combinada con obesidad y otros componentes del SM. Dado que la DMT2 en el niño y adolescente es un fenómeno reciente y paralelo a la epidemia de obesidad, se requerirán estudios longitudinales para valorar su evolución. Actualmente la identificación precoz de alteración del metabolismo glucídico en

individuos obesos permitirá instaurar la terapéutica adecuada con el fin de disminuir la progresión a una DMT2 y sus posibles complicaciones.

**- Alteración en el Metabolismo Lipídico:**

La alteración del metabolismo lipídico o dislipemia es una alteración genética o adquirida que puede afectar tanto a los niveles absolutos como a la proporción relativa de cada una de las lipoproteínas, que podrán influir por sí solas o por interacción con otros factores de riesgo cardiovascular en el desarrollo de la aterogénesis acelerada con enfermedad coronaria precoz y enfermedad vascular periférica. Debido a que los lípidos neutros (triglicéridos [TG] y ésteres de colesterol [EC]) son insolubles en agua, para su transporte en sangre es obligatoria la formación de lipoproteínas (quilomicrones [QM], colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad [VLDL], colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad [LDL], colesterol unido a lipoproteínas de densidad intermedia [IDL] y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad [HDL]). En la tabla 5 se exponen valores de referencia del perfil lipídico para niños y adolescentes recomendados por la Academia Americana de Pediatría (AAP)<sup>81</sup>, por The National Cholesterol Education Panel (NCEP)<sup>82</sup>, y los puntos de corte que se ajustan a la definición de síndrome metabólico según el IDF.

**Tabla 5: Valores de referencia del perfil lipídico.**

	<b>Aceptable</b>	<b>Borderline</b>	<b>Elevado</b>
<b>Colesterol total</b>	<170 mg/dL	170-199 mg/dL	≥200 mg/dL
<b>LDL</b>	<110 mg/dL	110-129 mg/dL	≥130 mg/dL
<b>HDL</b>	≥40 mg/dL	-	<40 mg/dL**
<b>TG</b>	<150 mg/dL	-	≥150 mg/dL**

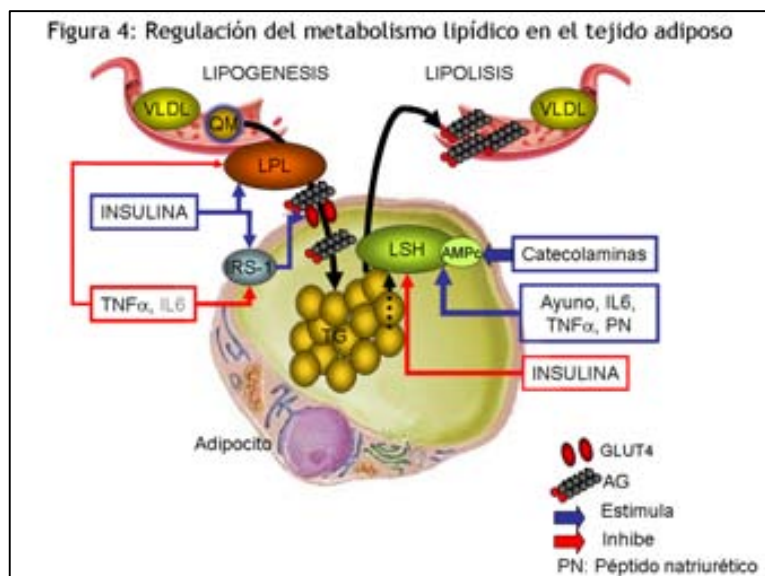
Definición según NCEP, \*\*puntos de corte para SM pediátrico según criterios del IDF<sup>30</sup>.

El colesterol del organismo tiene dos orígenes: uno endógeno procedente de la síntesis de novo y otro exógeno procedente de la dieta y que es digerido y absorbido en el intestino. La cantidad de lípidos absorbidos tiene una variabilidad interindividual (30-70%) y está regulada por la familia de transportadores ABC<sup>83-85</sup>, ácidos biliares y numerosos genes (transportadores y enzimas), de los cuales varios son desconocidos<sup>86</sup>. Una vez que los lípidos neutros son absorbidos por el enterocito, los TG y el CE son transferidos por la enzima colesterol aciltransferasa [ACAT] a la apolipoproteína B48, para poder ser transportados desde los enterocitos del intestino delgado a la circulación linfática y general por medio de los QM. Dichas lipoproteínas descargarán los TG principalmente en el tejido adiposo y músculo esquelético por medio de la enzima lipoproteinlipasa (LPL). La LPL, cuya forma activa se encuentra en la pared de los capilares, hidroliza a los TG transportados por QM y VLDL, liberando los tres ácidos grasos (AG) esterificados al glicerol, permitiendo y regulando su entrada al interior del tejido adiposo, músculo y otros tejidos periféricos. En estos tejidos, los AG serán re-esterificados y almacenados como TG para ser utilizados para la obtención de energía y/o re-exportados en forma de lipoproteínas<sup>87</sup>. Los QM remanentes, pobres en TG y más ricos en colesterol y ApoE, serán reconocidos, internalizados y degradados por el hígado, quien también captará los lípidos

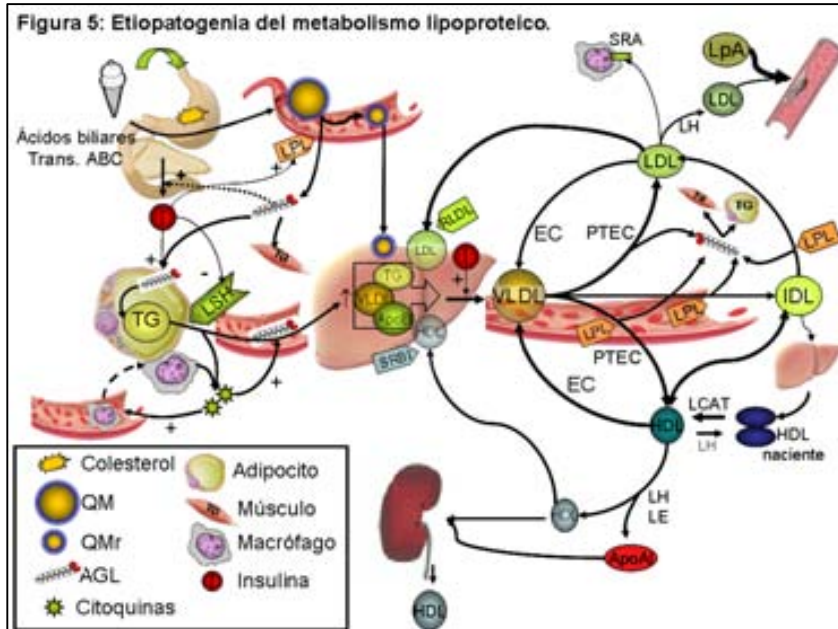
provenientes del tejido adiposo y músculo, transportados en los LDL y HDL. Asimismo, en este órgano se producirá la síntesis endógena de colesterol (20%)<sup>88</sup> a partir de acetil-CoA, en una ruta cuya enzima limitante es la HMG-CoA reductasa (HMG-CoAR). Esta enzima presenta una regulación muy compleja a nivel transcripcional modulada por los niveles de colesterol intracelular<sup>89,90</sup> y a nivel post-transcripcional por degradación enzimática<sup>91</sup>; también se ha sugerido que la insulina segregada post-ingesta probablemente sea una de las responsables de su estimulación circadiana a nivel transcripcional<sup>92</sup>. El colesterol en sangre está regulado por el nivel del colesterol intracelular, siendo el equilibrio entre los compartimientos hepáticos de colesterol libre y esterificado clave para esta regulación, el cual es mantenido gracias a la actividad coordinada de la acilcoenzima A (ACAT) y de la colesterol ester hidrolasa (CEH)<sup>93</sup>. La ACAT esterifica el colesterol libre intracelular con un AG, la CEH libera el colesterol esterificado cuando la célula así lo requiere<sup>93</sup>. Existen dos sub-tipos de ACAT, la ACAT1 implicada en la prevención del exceso de colesterol en membranas celulares, y la ACAT2 implicada en la síntesis y secreción hepática de lipoproteínas y en la absorción del colesterol en el intestino<sup>93</sup>, siendo el colesterol presente en el retículo endoplasmático y el colesterol esterificado del citosol responsables de su regulación<sup>94</sup>. La CEH parece tener una regulación tanto a nivel transcripcional como post-transcripcional<sup>95</sup>. Cuando aumenta el colesterol libre en el hepatocito la célula debe activar procesos fisiológicos para evitar la toxicidad que provoca el colesterol libre. Por lo que disminuye la síntesis de colesterol endógeno por inhibición de la HMG-CoAR<sup>96</sup>; disminuye la expresión del receptor para LDL (RLDL) en la membrana plasmática dando lugar a una menor captación del colesterol exógeno, incrementando el LDL en sangre; aumenta la actividad de la ACAT y disminuye la actividad de la CEH formando gotículas de grasa, aumentando la excreción de colesterol a la bilis. Del mismo modo que en el hepatocito, en las células periféricas también se inhibe la síntesis endógena del colesterol, disminuye la expresión de RLDL y se activa el transporte reverso del colesterol, favoreciendo la salida del colesterol celular a las HDL para dirigirse al hígado donde será captado. Por otra parte, el hepatocito sintetiza y secreta a sangre VLDL, lipoproteína que transporta gran cantidad de TG endógeno y colesterol, y que se metabolizará primero a IDL y luego a LDL mediante la acción de la LPL, enzima limitante de la disponibilidad de AG y glicerol para su captación por diferentes tejidos (tejido muscular, adiposo, glándula mamaria, pulmón, etc.) y que cuya expresión en hígado podría estar relacionada la esteatosis hepática<sup>97</sup>. Las LDL resultantes transportan dos terceras partes del colesterol circulante en plasma y son las principales proveedoras de colesterol al hígado y demás tejidos mediante un receptor de ApoB100 y ApoE (RLDL)<sup>98,99</sup>. Estos receptores regulan la captación por endocitosis del colesterol exógeno y evita la acumulación tóxica intracelular de colesterol libre. Las HDL, lipoproteínas de menor tamaño y mayor densidad, se producen principalmente en hígado, mucosa intestinal o pueden ser el producto de la degradación de las VLDL o QM mediante la LPL. Las HDL pobres en lípidos, captan colesterol libre y fosfolípidos de las células hepáticas y extrahepáticas mediante el receptor scavenger clase B, tipo 1 (SRBI)<sup>100</sup>, y de las lipoproteínas que contienen ApoB. La captación de lípidos contenidos en las HDL por el hígado y células periféricas se produce por mecanismos directos

(captación selectiva de lípidos mediante el SRBI<sup>100</sup> y captación de la molécula completa mediante receptores de ApoE o de ApoA1) e indirectos (la proteína transportadora de esteres de colesterol [PTEC] intercambia colesterol esterificado desde las HDL por TG de las VLDL, IDL y LDL). Los EC transferidos al resto de lipoproteínas son captados por el hígado mediante el receptor para LDL (RLDL). Los TG y fosfolípidos de las HDL son hidrolizados por la LH (lipasa hepática) y la LE (lipasa endotelial) respectivamente, liberándose ApoA1 pobre en lípidos, por lo que puede captar colesterol de las células en el intersticio o ser catabolizada por el riñón<sup>101</sup>. El mecanismo por el cual las células periféricas sobrecargadas de colesterol se liberan del mismo, es mediante el HDL que transportará el colesterol hacia hígado, es lo que se denomina “transporte reverso de colesterol”.

>>Para llevar a cabo su clásico rol de reservorio de energía, el tejido adiposo almacena TG<sup>87</sup> en forma de pequeñas gotas lipídicas, los cuales son esterificados a partir de los AG y glicerol provenientes de la dieta, transportados por los QM<sup>102</sup> y liberados de los mismos por medio de la LPL presente en los capilares de este tejido. La acumulación de grasa intracelular está determinada por el balance entre la lipogénesis (síntesis de lípidos) y la lipólisis (degradación de lípidos). La insulina es el principal regulador anabólico del contenido de grasa dentro del adipocito, aumentando la captación de AG y síntesis de TG mediante la activación de la LPL. La lipólisis está regulada por el sistema nervioso y hormonal, a través de catecolaminas y la acción coordinada de numerosas enzimas. El paso limitante de la lipólisis está controlado por la lipasa sensible a hormonas (LSH), la cual es estimulada por receptores adrenérgicos vía AC-AMPC-PKA, regulada por la disponibilidad de los TG en el citosol<sup>103</sup> e inhibida fisiológicamente por la insulina<sup>104</sup>. Otros mecanismos de regulación de la lipólisis estarían dados por la interleucina-6 (IL6) y los péptidos natriuréticos. La IL6 es una citocina pluripotente que disminuye la actividad de la LPL y la disponibilidad de TG circulantes a los adipocitos<sup>105</sup>; los péptidos natriuréticos (PN) tienen un potente estímulo sobre la lipólisis dentro del adipocito mediante receptores específicos vía GC-GMPC-PKG<sup>106</sup>. La lipólisis se produce dentro los adipocitos durante los periodos de ayuno y/o estrés asegurando un suficiente suministro de energía mediante la hidrolización y liberación de los tres AG esterificados al glicerol, que proporcionarían el 95% de la energía disponible en los TG (figura 4). Los AG libres pueden circular en sangre unidos a la albúmina sérica<sup>107</sup> y ser metabolizados mediante la



$\beta$ -oxidación y cetogénesis, mientras que el glicerol será utilizado en la vía gluconeogénica hepática<sup>108</sup>; los AG y el glicerol también pueden ser re-captados por el adipocito para re-esterificarse nuevamente a TG. En la figura 5 se esquematiza la etiopatogenia que del metabolismo lipoproteico.



Etiopatogenia de la dislipemia: es posible que debido a la hiperinsulinemia, la IR, y las citoquinas producidas en el tejido adiposo por adipocitos y macrófagos, se incremente el pasaje de ácidos grasos libres (AGL) desde los adipocitos al hígado a través de la circulación portal; contribuyendo al desarrollo de IR a nivel hepático y muscular, a la disfunción endotelial y al aumento la producción de triglicéridos (TG), Apolipoproteína B (apoB), y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) por el hígado. Los TG de las VLDL serán intercambiados por ésteres

de colesterol (EC) de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) mediante la proteína transportadora de ésteres de colesterol (PTEC), produciendo LDL y HDL reducidos en EC. Los TG y fosfolípidos en el centro de las LDL y HDL serán hidrolizados por lipasas hepáticas (LH) y lipasas endoteliales (LE), produciendo LDL pequeñas y aterogénicas y disminuyendo el HDL que podría ser excretado por el riñón. IDL = lipoproteínas de densidad intermedia; IR = insulino-resistencia; LCAT = lecitin-colesterol aciltransferasa; LPL = lipoproteinlipasa. OM = quilomicrones; QMr =quilomicrones remanentes. Trans. ABC=transportadores ABC. LpA = lipoproteína (a). RLDL = receptor de LDL. SRBI = receptor scavenger clase B, tipo 1.

Cuando la regulación de la lipólisis y liberación de AG no esterificados (AGNE) falla, no sólo se ve afectada la compensación energética sino que puede haber un exceso de AGNE liberados, los cuales se han encontrado fuertemente relacionados con disturbios metabólicos tales como dislipemias, IR, DMT<sup>109</sup>, SM<sup>110</sup> y riesgo CV<sup>111</sup>. Se ha demostrado que un aumento de cinco veces el nivel de los AG Libres (AGL) en plasma, causa un incremento en la concentración de insulina de 100 veces mayor<sup>112,113</sup> sugiriendo el posible rol de los AGL en la inducción de la IR al interferir con la cascada de acción de la insulina en sus tejidos diana y bloquear el efecto de la insulina sobre los transportadores de glucosa GLUT-4, disminuyendo el transporte efectivo de glucosa al interior de la célula<sup>114</sup>. También se ha observado que los obesos mórbidos presentan mayores niveles de TG y AGNE, tanto en plasma como en hígado, consecuencia de un incremento de la actividad de la LSH<sup>115</sup>, situación que estimularía la condición característica del hígado graso no alcohólico en estos pacientes<sup>116,117</sup>. La sobreoferta de AGL que traspasan el filtro hepático se distribuye y depositan en otros tejidos, en especial en el músculo esquelético, donde se ha comprobado que su acumulación está relacionada con la disminución de la sensibilidad periférica a la insulina<sup>118,119</sup>. La IR contribuiría a la perpetuación de la hipertrigliceridemia al estimular el incremento del flujo de TG desde los adipocitos al hígado, debido a una disminución de la supresión por la insulina de la LSH y a una menor activación de la LPL<sup>120</sup>. En ratas, se ha



observado que la hiperinsulinemia estimula la síntesis de TG, los que a su vez incrementan la producción de VLDL por incremento de la transcripción de genes que codifican para enzimas lipogénicas en el hígado<sup>121,122</sup>. Lo que no está claro es si la IR induce la dislipemia<sup>17</sup>, o si ambas están asociadas en una misma vía aun desconocida.

El papel que tienen las concentraciones sanguíneas elevadas de lípidos en el proceso aterosclerótico está establecido, existiendo además otros factores de riesgo endógenos y exógenos que influyen en el desarrollo de esta enfermedad. Este proceso comenzaría en la infancia, progresando lentamente durante la adolescencia, hasta llegar a desarrollar enfermedades cardiovasculares en el adulto joven. El estudio Bogalusa<sup>123</sup>, entre otros, ha demostrado que las alteraciones lipídicas que frecuentemente presentan los niños y adultos obesos está caracterizada básicamente por un perfil aterogénico que consiste en la co-existencia de un aumento en las concentraciones de TG<sup>124</sup>, colesterol sérico total (CT) y LDL junto con reducción de HDL, notificándose una prevalencia de estas alteraciones hasta en un 30% de niños y adolescentes con obesidad. Diversas publicaciones han asociado la obesidad infantil abdominal con alteraciones lipídicas e IR<sup>123,124</sup>, demostrándose que la elevación de TG y disminución del HDL podrían ser un indicador temprano de IR<sup>125</sup>, que expresados como un ratio tendrían una sensibilidad del 64% y un valor predictivo del 67%<sup>126</sup>. También se ha demostrado que las alteraciones lipídicas son indicadores precoces de riesgo cardiovascular y han sido seleccionadas como parte de los criterios diagnósticos del SM<sup>17</sup>. Por otra parte se ha observado en algunos estudios que la relación entre el HDL y TG con el SDS-IMC podría ser curvilínea, sugiriendo que pequeños cambios en el SDS-IMC podrían tener un impacto importante y desfavorable sobre el perfil lipídico<sup>18</sup>.

En la actualidad se han identificado otros factores que también pueden iniciar o contribuir al desarrollo de la aterosclerosis, entre los que se encuentra la lipoproteína(a) [Lp(a)], la cual se ha sugerido como marcador de riesgo adicional<sup>127</sup>. La Lp(a) es una lipoproteína plasmática de baja densidad rica en colesterol constituida por dos componentes. El primer componente comparte propiedades con la LDL y está unido mediante un puente disulfuro a la otra fracción, la apolipoproteína a [apo(a)]<sup>128,129</sup>. La apo(a) es una glicoproteína transportadora adicional, homóloga estructuralmente al plasminógeno<sup>130,131</sup>, siendo ésta la diferencia esencial entre la Lp(a) y las LDL. La gran heterogeneidad de las isoformas de la Lp(a) depende del tamaño del dominio Kringle de la apo(a). Wang et al<sup>132</sup> hallaron una correlación significativa entre los niveles de Lp(a)/isoforma apo(a) entre niños y el progenitor que más se asemeje a su descendencia. El 90% de la concentración plasmática de Lp(a) estaría determinada genéticamente, siendo detectable desde el nacimiento y presentando pocas variaciones a lo largo de la vida. El 10% restante de Lp(a) dependería de situaciones de estrés agudo y/o factores ambientales tales como el ejercicio, la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados o trans y de determinados medicamentos (Ej. ácido nicotínico)<sup>133</sup>. La Lp(a) y la apo(a) han sido identificadas en lesiones ateroscleróticas. Estudios epidemiológicos y experimentales brindan evidencia que concentraciones elevadas de Lp(a) pueden contribuir al desarrollo de la enfermedad



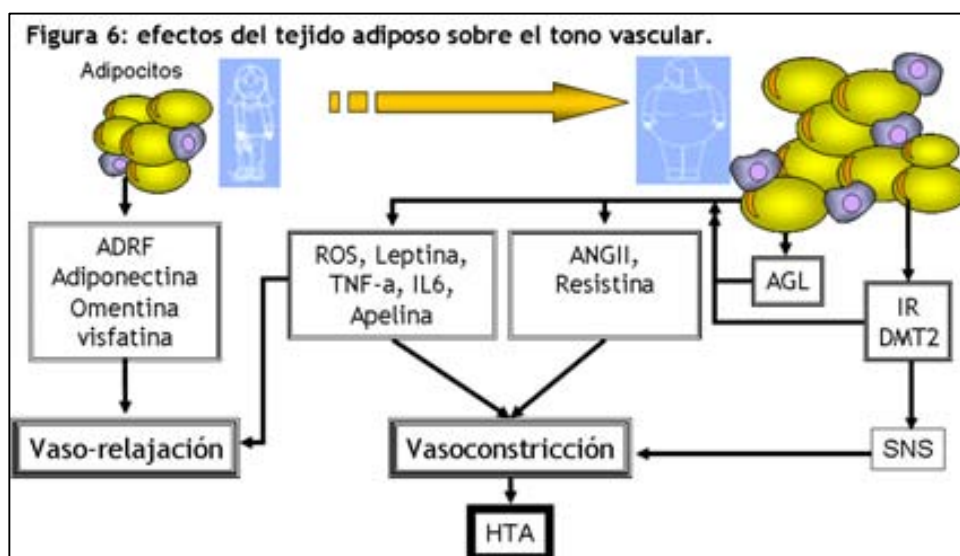
aterotrombótica al promover la aterogénesis por mecanismos similares a la LDL, y a la trombosis mediante mecanismos similares al plasminógeno, pues debido a la similitud entre ambos, compite con él para unirse a la fibrina y a las proteínas de las membranas celulares interfiriendo con la función normal del plasminógeno, inhibiendo la fibrinólisis y promoviendo la trombogénesis<sup>134,135</sup>. Los niveles de Lp(a) también se han observado elevados en niños con obesidad, diabetes, enfermedad renal e hipercolesterolemia. Diversos estudios asocian a la Lp(a) con un riesgo aumentado de padecer enfermedad vascular coronaria y cerebral<sup>136-139</sup>, incluso en presencia de concentraciones normales de CT y TG<sup>140-142</sup>. Se ha demostrado que este riesgo es mayor conforme aumenta su concentración en plasma, siendo evidente por encima de 30 mg/dL y multiplicando el riesgo entre 2 y 3 veces más cuando excede los 50 mg/dL<sup>143</sup>.

#### **- Aumento de la Tensión Arterial:**

Existen estudios que demuestran la asociación entre la obesidad infantil y el incremento de la tensión arterial (TA), donde se ha demostrado que los niños obesos tienen un riesgo tres veces mayor de presentar hipertensión arterial (HTA)<sup>144</sup> con respecto a aquellos que no lo son. El perfil más característico es la HTA sistólica en una primera fase, la cual está elevada en aproximadamente un 13% de niños con sobrepeso, acompañada de una fase posterior de HTA diastólica, que se ha observado en un 9% de este grupo de pacientes<sup>145</sup>. La HTA es uno de los componentes básicos del SM<sup>6</sup>. Diversos estudios han demostrado una relación significativa entre la insulinemia e IR que presentan estos niños, con la HTA<sup>146</sup> futura que tendrán en la adolescencia<sup>147</sup> y posterior desarrollo de enfermedad coronaria<sup>148</sup>. El efecto de la hiperinsulinemia sobre la TA podría deberse al efecto de la insulina sobre la actividad del sistema nervioso simpático, aumento de la reabsorción renal de sodio, modificaciones en el transporte renal de sodio, hiperplasia de las células musculares lisas vasculares e influir sobre el SRAA contribuyendo a una disfunción vascular<sup>149</sup>, para que esto no suceda y garantizar las acciones vasodilatadoras de la insulina la integridad de la vía de señalización de la misma debe estar íntegra. También existen datos que relacionan la IR y a las adipocitoquinas con la fisiopatología de la HTA, ya que la HTA aparecería en los sujetos obesos consecuencia del aumento de adipocitoquinas pro-inflamatorias y disminución de la producción de adipocitoquinas anti-inflamatorias y vaso-relajantes (adiponectina, adipocyte-derived relaxing factor [ADRF]<sup>150</sup>, omentina y visfatina), por los adipocitos disfuncionantes. Las adipocitoquinas pro-inflamatorias, entre las que se encuentran el angiotensinógeno (AGE), angiotensina II (AGTII), el PAI-1 y resistina, presentarían una actividad VC parácrina y endocrina sobre el tono vascular. La leptina<sup>151</sup>, el TNF- $\alpha$ , la IL6 y las especies reactivas del oxígeno (ROS) podrían tener, bajo condiciones normales actividad tanto vasoconstrictora (VC) como vaso-relajante. Una desregulación en la síntesis de estas adipocitoquinas podría ser la base de las alteraciones vasculares asociadas a la obesidad que promueven la ECV<sup>152</sup>. La leptina incrementada en la obesidad<sup>153</sup>, jugaría un papel importante en el desarrollo de la HTA en los obesos, al estar relacionada con la disfunción endotelial<sup>154</sup> por incremento de la endotelina-1, molécula que de gran poder VC<sup>155</sup>, e influir negativamente sobre la producción de óxido nítrico (ON), un potente

vasodilatador de las arterias<sup>156,157</sup>. También estaría relacionada con la activación del sistema nervioso simpático<sup>158,159</sup> y la natriuresis específicamente a nivel renal, conduciendo a la retención de sodio y a la VC sistémica, conllevando a la elevación de la TA<sup>160,161</sup>, situación que estaría reforzada por el hiperinsulinismo y la IR. La leptina también tendría un rol en la inducción de la angiogénesis<sup>162</sup>, además de estimular junto con el SSRA el crecimiento del músculo liso vascular<sup>163-165</sup>, contribuyendo al incremento de la resistencia periférica vascular<sup>166</sup>. Por otro parte estimularía la liberación de adipocinas pro-inflamatorias exacerbando no sólo la elevación de la TA, sino también el proceso inflamatorio<sup>167</sup>. El TNF- $\alpha$  es un potente vasodilatador (VD) y VC, que en los obesos induciría VC por incremento de los niveles de la endotelina-1<sup>168</sup> y AGT<sup>169</sup>. El TNF- $\alpha$  también se ha asociado con la HTA en los obesos al estimular la producción de endotelina 1<sup>170,171</sup> y AGE<sup>169</sup> e inducir la producción de ROS resultando en una disfunción endotelial relacionada con desórdenes tales como HTA, aterosclerosis y DMT2<sup>172</sup>. La IL6 se ha relacionado con la HTA<sup>173</sup> por estimular el sistema nervioso central y simpático<sup>174,175</sup>, contribuir al aumento de colágeno en la pared vascular, inducir la síntesis de fibrinógeno<sup>176</sup> y la proliferación de células musculares lisas<sup>177</sup>, aumentar la concentración de AGEI<sup>178</sup> con inducción de la producción de ROS<sup>179</sup>, por lo que se la ha sugerido como posible marcador de disfunción endotelial<sup>180</sup>. A su vez la IL6 inhibe la expresión genética in Vitro de adiponectina<sup>181</sup>, lo cual podría exacerbar la relación obesidad-HTA. La adiponectina es considerada como una adipocina anti-inflamatoria y anti-oxidante que protege contra la ECV<sup>182</sup>; se la ha correlacionado con la vaso-relajación<sup>183</sup> y el incremento de ON en murinos<sup>184-186</sup> inhibiendo la agregación plaquetaria, la adhesión leucocitaria al endotelio celular y la proliferación del músculo liso, protegiendo contra la disfunción endotelial<sup>182</sup>. Por otro lado se ha demostrado que la hipoadiponectinemia causaría disfunción endotelial por incremento de la producción del anión superóxido<sup>187</sup>, sugiriéndose que los niveles bajos de adiponectina podrían ser un predictor de aterosclerosis en pacientes obesos<sup>188</sup>, aunque la relación de la HTA con la disminución de adiponectina es controversial<sup>189,190</sup>. En sujetos obesos los niveles renina están elevados, al igual que la actividad de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y los niveles de AGE. El AGE es producido en gran medida

por el tejido adiposo<sup>191</sup>, el cual también posee todas las enzimas necesarias para producir AGTII<sup>192</sup>, por lo que se ha sugerido la existencia de un sistema



renina-angiotensina local. Esto implicaría un aumento de la cantidad de AGTII<sup>193</sup> en el organismo, molécula con gran poder VC<sup>178</sup> que contribuye al aumento de la TA<sup>194</sup> y que induce un incremento de la aldosterona lo que conlleva a un aumento de la reabsorción renal de sodio<sup>195,196,197</sup>, con el consecuente efecto hipertensor<sup>194,198,199</sup>. La AGTII también podría afectar a las señales intracelulares de la insulina, de forma similar al TNF- $\alpha$  y a los AGL, produciendo una disminución de la captación de glucosa<sup>200</sup>. así la AGTII junto con el TNF- $\alpha$ , la glucosa y los AGL aumentarían la producción de PAI-1 por el hígado, que sumándose a la superproducción de PAI-1 por el tejido adiposo<sup>201</sup>, impediría que se produzca la fibrinólisis conduciendo a una acumulación excesiva de fibrina y estimulando la progresión y desestabilización de lesiones ateroscleróticas<sup>202,203</sup> (fig. 6).

Por todo lo expuesto y debido al riesgo que presentan los pacientes con un alto IMC de presentar HTA, la TA debe ser valorada correctamente en las visitas médicas en los individuos con sobrepeso y obesidad, confrontando con las tablas adecuadas que definen el aumento de TA según sexo, edad y altura.

#### **Factores de Riesgo relacionados con el desarrollo de Enfermedad Cardiovascular:**

La etiopatogenia de la ECV aterogénica (infarto de miocardio, angina, cerebrovascular y vascular periférica) aún no está totalmente dilucidada, pero se sabe que es el producto de una serie de "factores de riesgo" (FR). El término FR implica una serie de circunstancias biológicas que identifican a las personas con riesgo de padecer ECV no debido a la causalidad<sup>204</sup>. Tras la publicación del primer informe del estudio Framingham<sup>205</sup>, se han ido identificado una serie de estos FR de ECV, los cuales pueden ser valorados en la población adulta por diferentes sistemas de estimación de riesgo basados en el sistema Framingham o el SCORE<sup>206,207</sup>. El IMC es un predictor de riesgo de ECV tanto en niños, adolescentes<sup>208,209</sup> como en adultos, y se ha demostrado que el mismo podría llegar a ser casi exponencial a partir de un IMC  $\geq 27$ . Pero la obesidad per-se no es un marcador suficiente para identificar a estos individuos de riesgo de ECV. Entre los FR clásicos se encuentra la IR, uno de los ejes principales en la etiopatogenia de la cascada metabólica y del estado inflamatorio de bajo , que aumentarán el riesgo de ECV, como se ha demostrado en el estudio Bogalusa Heart con la fuerte correlación existente entre la insulina basal y el desarrollo de ECV en niños y adultos jóvenes<sup>148</sup>. Otros FR son el aumento del CT, LDL y TG, la disminución del HDL, la presencia de DMT y/o HTA, el sedentarismo, historia familiar de arteriosclerosis, aumento de la edad y sexo masculino. Todos estos factores, salvo los tres últimos, son modificables por lo que los esfuerzos en salud pública deben estar dirigidos a subsanarlos para disminuir la morbi-mortalidad asociada. La historia familiar debe ser investigada profundamente debido a la heredabilidad de los FR de la ECV<sup>210,211</sup>. Los cambios socioeconómicos que han ocurrido en el mundo en los últimos años (hábitos alimentarios, estilo de vida, etc.) han provocado que los FR de ECV comiencen a gestarse en la infancia y que la ECV se haya generalizado en todos los estratos sociales y países, debido a que la persistencia de la

obesidad y de sus alteraciones en la edad adulta incrementan de forma significativa el riesgo de presentar ECV degenerativa precoz, determinando una menor esperanza de vida.

## 2. **Objetivos:**

- *Análisis descriptivo general de medidas antropométricas de los niños y adolescentes del grupo control y del grupo de obesos de la muestra de estudio.*
- *Análisis de las alteraciones en el metabolismo de los Hidratos de Carbono:*
  - Análisis descriptivo y comparativo de las concentraciones plasmáticas de marcadores del metabolismo hidrocarbonado entre el grupo control y obesos. Valoración de las posibles asociaciones entre la presencia de obesidad y las variables analizadas.
  - Valoración de las posibles asociaciones entre marcadores del metabolismo hidrocarbonado y grados progresivos de obesidad, género y estadio de puberal.
  - Determinación de la prevalencia de la glucemia basal alterada e hiperinsulinemia en niños y adolescentes obesos y su relación con otras variables analizadas.
  - Valoración de la prevalencia de insulino-resistencia según el HOMA-IR en los niños y adolescentes obesos de la muestra de estudio. Comparación y análisis de las posibles asociaciones con marcadores clínicos y bioquímicos de alteración del metabolismo hidrocarbonado, en función de intervalos crecientes del HOMA-IR y la presencia de insulino-resistencia.
  - Análisis de la prevalencia de alteraciones de los índices QUICKI, insulínogénico y cociente G/I en la muestra de obesos y su relación con otros marcadores antropométricos y glucídicos.
  - Valoración de la prevalencia de niños y adolescentes obesos con intolerancia a la glucosa o diabetes diagnosticados mediante la prueba de sobrecarga oral de glucosa y análisis de su posible relación con variables antropométricas y marcadores glucídicos.
  - Determinación de la prevalencia del estado pre-diabético en la muestra infanto-juvenil obesa y su relación con la insulino-resistencia.
  - Estimación de las fuerzas de asociación (correlaciones) entre marcadores antropométricos y variables glucídicas. Análisis de posibles modelos validos que explicasen las variables dependientes o respuestas.
  - Valoración de la presencia de acantosis nigricans como signo clínico dermatológico orientativo de alteraciones glucídicas en los niños y adolescentes obesos.

- Estimación de la prevalencia de alteraciones glucídicas en pacientes con diagnóstico de "sobrepeso" y no de obesidad, según la aplicación de determinadas gráficas de crecimiento y criterios diagnósticos.
- *Análisis de las alteraciones del perfil lipídico:*
  - Análisis descriptivo y comparativo de las concentraciones plasmáticas del perfil lipídico entre el grupo control y obesos. Valoración de las posibles relaciones entre la obesidad y las variables analizadas.
  - Estudio de las posibles relaciones entre los grados progresivos de obesidad y las concentraciones de marcadores lipídicos.
  - Determinación de la prevalencia de alteraciones lipídicas según los puntos de corte establecidos, entre individuos del grupo control y obesos. Valoración de los parámetros más afectados.
  - Análisis descriptivo y comparativo de cada uno de los marcadores lipídicos en los pacientes obesos en función de sus concentraciones y prevalencia de sus alteraciones, respecto otras variables lipídicas, antropométricas y glucídicas; con el fin de detectar posibles relaciones y asociaciones significativas.
  - Estimación de las fuerzas de asociación (correlaciones) entre variables lipídicas, glucídicas y marcadores antropométricos. Análisis de los posibles modelos válidos que explicasen las variables dependientes.
  - Estimación de la prevalencia de los diferentes tipos de dislipemia en pacientes con diagnóstico de "sobrepeso" y no de obesidad, según la aplicación de determinadas gráficas de crecimiento y criterios diagnósticos.
- *Determinación de la prevalencia de hipertensión arterial:*
  - Determinación de la prevalencia en los niños y adolescentes obesos del estado de normotensión, pre-hipertensión (pre-HTA) e hipertensión (HTA).
  - Valoración del efecto de los diferentes grados de obesidad sobre la elevación de la tensión arterial diastólica (TAD) y sistólica (TAS).
  - Estimación de la Influencia de la obesidad, género y estadio puberal sobre la prevalencia de la HTA.
  - Valoración de posibles asociaciones entre marcadores glucídicos, lipídicos y pro-inflamatorios y elevación de TA.
  - Valoración de la prevalencia del estado de TA según la presencia de las alteraciones glucídicas, lipídicas y proinflamatorias.

- Estimación de las fuerzas de asociación (correlaciones) entre la TAS y TAD y marcadores antropométricos, metabólicos y proinflamatorios. Determinación de variables validas que explicasen el incremento de la TAS y TAD.
- Estimación de la prevalencia de pre-HTA e HTA en pacientes con diagnostico de “sobrepeso” y no de obesidad, según la aplicación de determinadas gráficas de crecimiento y criterios diagnósticos.
- *Identificación de niños y adolescentes obesos con estado metabólico de bajo o alto riesgo cardiovascular según los criterios determinados en el punto 3.3.7, como aproximación al Síndrome metabólico en la edad pediátrica:*
  - Determinación de la prevalencia de un estado metabólico de alto riesgo cardiovascular en los niños y adolescentes obesos.
  - Valoración del efecto del grado de obesidad sobre la prevalencia del estado metabólico de alto riesgo.
  - Estimación de la Influencia del estadio puberal sobre el estado metabólico de alto riesgo.
  - Análisis de las posibles relaciones entre los parámetros clínicos, glucídicos, lipídicos y proinflamatorios con el estado metabólico de riesgo cardiovascular.
  - Valoración de la prevalencia de alteraciones de parámetros clínicos, marcadores glucídicos y lipídicos según el estado metabólico de alto riesgo.
  - Determinación de las variables validas que explicasen el estado metabólico de alto riesgo.
  - Estimación de la prevalencia del estado metabólico de alto riesgo en pacientes con diagnostico de “sobrepeso” y no de obesidad, según la aplicación de determinadas gráficas de crecimiento y criterios diagnósticos.

### **3. Material y métodos:**

#### **3.1. Población y metodología.**

##### **3.1.1. Diseño:**

Estudio casos - control.

##### **3.1.2. Procedimiento:**

Para seleccionar a los pacientes con obesidad se valoró el percentil correspondiente para la talla, peso, IMC y SDS-IMC (ajustado para sexo y edad) según las tablas de crecimiento de Hernández 1988<sup>212</sup>. Escogidos los pacientes y sus responsables legales (padre o tutor), se les explicó las características del estudio y se les ofreció participación en el mismo. Posteriormente

se firmó el consentimiento informado escrito. En la consulta de la Unidad de Endocrinología Infantil y Nutrición del Hospital Germans Trias i Pujol se les realizó una anamnesis profunda, examen físico completo y mediciones antropométricas. Posteriormente y una vez incluidos los niños y adolescentes obesos en la muestra de estudio, se realizaron las pruebas complementarias correspondientes. Se determinó el grupo control con la recopilación de datos y analítica correspondiente. Se realizó la recogida de datos clínicos y bioquímicos en una base de datos. Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico SPSS.17 con posterior exposición de los resultados y discusión.

### **3.1.3. Sujetos de estudio:**

Participaron en el estudio niños y adolescentes entre 3 y 17 años de edad con diagnóstico clínico de obesidad. Todos cumplieron los criterios de inclusión definidos en el punto 3.2.1a. Los sujetos incluidos en el estudio fueron reclutados entre abril del 2004 y noviembre del 2005, en las Consultas Externas de la Unidad de Endocrinología y Nutrición del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona. Estos pacientes acudieron a la Unidad derivados por médicos pediatras de atención primaria, y fueron evaluados en la visita clínica de endocrinología, donde se realizó sistemáticamente la anamnesis detallada, el examen físico con valoración de peso, talla y medición de tensión arterial. Se excluyeron del análisis a los individuos que presentaron los criterios de exclusión detallados en el punto 3.2.2a. Subgrupos de pacientes obesos de la muestra inicial de estudio, fueron tomadas al azar para realizarse estudios complementarios determinados. El grupo control estuvo integrado por niños sanos entre 3 y 20 años, que cumplieron los criterios de inclusión para el grupo control (punto 3.2.1b) con un peso dentro de la normalidad y que acudieron al Servicio de Pediatría con el fin de realizarse analíticas pre-quirúrgicas de cirugías menores programadas, excluyéndose del análisis a los individuos que presentaron los criterios de exclusión detallados en el punto 3.2.2b. Se implicó al personal médico y de enfermería de la Unidad de Endocrinología Pediátrica y Nutrición. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Germans Trias i Pujol. A todos los pacientes que participaron en el estudio se les otorgó previamente un consentimiento informado, que debió ser autorizado en niños menores por los padres o tutores, y en niños mayores, tanto por los tutores como por ellos mismos. Conformándose así ambos grupos de estudio.

### **3.1.4. Análisis estadísticos:**

Los datos de la muestra estudiada fueron analizados utilizando la estadística descriptiva. Los resultados cuantitativos se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar (DE), mediana, mínimos y máximos. Las variables cualitativas o dicotómicas fueron expresadas como porcentajes. Se examinó mediante curvas de Gauss y la prueba de Kolmogorov-Smirnov la distribución de las variables continuas para determinar su normalidad. Se realizaron las transformaciones logarítmicas para normalizar la distribución de las variables no gaussianas que

lo requiriesen para el análisis. La prueba de Chi cuadrado ( $\chi^2$ ) y/o corrección de Yates y de Fisher fueron utilizadas según el tamaño y característica de las variables cualitativas para la comparación de proporciones y estudio de las relaciones entre las mismas. Las comparaciones entre dos variables cuantitativas se realizaron mediante pruebas paramétricas y no paramétricas, T de Student y U de Mann-Whitney respectivamente, dependiendo de las características de la distribución y tamaño de las variables. Para comparar 3 o más variables de pequeño tamaño o distribución no gaussiana se utilizó la prueba no paramétrica H de Kruskal-Wallis. Para estimar correlaciones entre parámetros se utilizó el coeficiente de correlación de Rho de Spearman. Se realizó la regresión logística para modelar la probabilidad de eventos dicotómicos y la regresión lineal múltiple para estudiar la posible relación y dependencia entre variables independientes y otra dependiente, que fueron significativamente relacionadas por pasos previos, realizándose en los casos que fuera necesario la transformación logarítmica previa para obtener una distribución normal de la variable en estudio. El nivel de significancia se estimó en  $p < ,05$ . Todos los análisis estadísticos fueron realizados utilizando el software SPSS versión 17.

### **3.2. Criterios de selección.**

#### **3.2.1a. Criterios de inclusión de sujetos obesos de estudio:**

- Niños y adolescentes obesos: definidos como tales a aquellos sujetos que excedieron el Pc97 de IMC y/o z-score del IMC (SDS-IMC)  $\geq 2$  en las Tablas de Crecimiento de Hernández et al (Instituto de Investigación sobre crecimiento y desarrollo. Fundación F. Orbegozo) ajustado para sexo y edad<sup>212</sup>.
- Edad de los individuos de la muestra: entre 3 y 17 años.

#### **3.2.1b. Criterios de inclusión de sujetos en el grupo control:**

- Niños y adolescentes sanos con percentilos de IMC inferior al Pc85 y/o SDS-IMC  $< 2$  según Tablas de Crecimiento de Hernández, ajustado para sexo y edad<sup>212</sup>, que acudieron al Servicio de Pediatría con el fin de realizarse analíticas pre-quirúrgicas de cirugías menores programadas.
- Edad de los individuos del grupo control: 3 y 20 años.

#### **3.2.2a. Criterios de exclusión de sujetos obesos del estudio:**

- Uso de medicación que alterase la presión sanguínea, niveles de glucemia o perfil lipídico.
- Enfermedades crónicas o hereditarias que presenten como complicación obesidad.
- Infecciones o procesos inflamatorios agudos recientes.
- Fallo en el manejo de la muestra al realizarse las pruebas de laboratorio y/o medición de tensión arterial.



### 3.2.2b. Criterios de exclusión de sujetos del grupo control:

- Sospecha de una probable patología orgánica durante la exploración física, infecciones o procesos inflamatorios agudos recientes.
- No acudir a la toma de muestra sanguínea para las determinaciones bioquímicas.
- Fallo en la toma de la muestra al realizarse las pruebas de laboratorio.

### 3.2.3. Criterios de evaluación:

- Anamnesis profunda y detallada en los pacientes obesos. Examen físico completo. Incluida medición de la presión arterial, determinación del estadio puberal de Tanner<sup>213-215</sup> y valoración de la presencia de acantosis nigricans en cuello, axilas y región inguinal en los pacientes obesos.
- Valoración en el grupo de obesos de la presencia y grado de obesidad según el percentil del IMC y SDS-IMC en las tablas de referencia de Hernández y col<sup>212</sup>.
- Valoración del IMC y SDS-IMC de los sujetos del grupo control según las tablas de referencia de Hernández y col<sup>212</sup>.
- Determinaciones en el grupo control y en el grupo de obesos de las concentraciones plasmáticas basales en sangre venosa luego de 8-12hs de ayuno, entre las 9:00 y 9:30 AM de los siguientes parámetros:
  - Marcadores del metabolismo de hidratos de carbono\*: glucemia e insulina basal, glicohemoglobina (HbA1c) y PTGO (solo en los sujetos obesos).
  - Componentes del perfil lipídico\*: CT, LDL, HDL, TG, Lp(a).
  - Marcadores proinflamatorios: PCR, TNF- $\alpha$ , adiponectina, Papp-a.

\*Recomendado por el Comité de Expertos<sup>216</sup> para realizarse en niños con un IMC mayor al Pc85 si hay factores de riesgo o edad mayor a 10 años.

- Cálculos de los índices matemáticos a partir de concentraciones plasmáticas basales de marcadores glucídicos:
  - Índice HOMA-IR, QUICKI, Índice insulínogénico, cociente G/I.
- Análisis estadístico de las variables estudiadas.
- Clasificación y análisis de los pacientes obesos en grupos según el estado metabólico de riesgo cardiovascular siguiendo los criterios establecidos en el punto 3.3.7.
- Valoración de la presencia de sobrepeso u obesidad en la población estudiada, según los criterios de las diferentes curvas de crecimiento aplicadas ajustado para edad y sexo: curvas de crecimiento de Carrascosa y col. del año 2004 y 2008<sup>217</sup>, Estudio Español de crecimiento de Carrascosa 2010<sup>218</sup> y las tablas de la Task Force<sup>219</sup>.

- Análisis de la prevalencia de alteraciones clínicas y metabólicas en los pacientes con sobrepeso u obesidad según criterios de cada tabla de crecimiento utilizada.

### **3.3. Definiciones y técnicas.**

#### **3.3.1. Parámetros antropométricos.**

##### **3.3.1.1. Mediciones de Peso y talla:**

Cada una de las mediciones antropométricas fue realizada por un único personal hospitalario entrenado, para evitar la variación inter-observador y siguiendo procedimientos estandarizados por la mañana, en decúbito-supino, con ropa liviana y sin zapatos ni calcetines. El peso corporal fue medido mediante una báscula Pespersion, con un rango de lectura de 0 a 150 Kg. y con un rango de precisión de 100gr. La talla fue tomada con un tallímetro rígido de 60 a 210 cm. con un rango de precisión de 0,1 cm. Se midieron a los niños descalzos, con los pies juntos, piernas extendidas, glúteos y región escapular apoyada en el tallímetro, la cabeza paralela al suelo y el eje visual horizontal, con la barra horizontal del tallímetro apoyada sobre el cuero cabelludo.

##### **3.3.1.2. Índice de masa corporal (IMC) o Índice de Quetelet:**

$$\text{IMC} = \text{peso (Kg)}/\text{talla}^2 \text{ (metros)}$$

##### **3.3.1.3. Z-score del IMC (SDS-IMC) o puntuación Z:**

El SDS-IMC permite conocer el múltiplo o fracción de desviaciones estándar (DE) que un sujeto se separa de la media:

$$\text{SDS-IMC} = \frac{\text{IMC}-\text{IMC}}{\text{DE}}$$

La media y el SDS-IMC ajustados para edad y sexo se obtuvieron de las gráficas de referencia analizadas.

##### **3.3.2a. Estándares de referencias utilizados y criterios de diagnóstico nutricional:**

El diagnóstico de obesidad fue definido de acuerdo a las recomendaciones de diferentes criterios:

- Estudio de Crecimiento Longitudinal realizado en Bilbao por Hernández (1978-88)<sup>212</sup>, Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo de la Fundación F. Orbegozo. En el cual se ha considerado obesidad a un IMC mayor al Pc97 y/o SDS-IMC  $\geq 2$ , ajustado para sexo y edad.
- Estudio Transversal de Crecimiento realizado en Barcelona por Carrascosa y col. en el 2004<sup>220</sup>. El punto de corte para definir obesidad en estas tablas ha sido establecido para un valor de SDS-IMC  $\geq 2$ , ajustado para edad y sexo.
- Estudio Transversal Español de Crecimiento realizado por Carrascosa y col. en el 2008<sup>217</sup>. El sobrepeso ha sido determinado por valores de IMC entre los Pc80/Pc85

(mujeres/hombres) y el Pc97 y la obesidad por valores de IMC mayores al Pc97 y/o SDS-IMC  $\geq 2$ , ajustado para sexo y edad.

- Estudio Transversal Español de Crecimiento 2010 realizados por Antonio Carrascosa, José Manuel Fernández, Ángel Ferrández, Juan Pedro López-Siguero, Diego López, Elena Sánchez y Grupo Colaborador<sup>218</sup>: siguiendo los criterios sugeridos por la OMS se aplica en este estudio como definición para sobrepeso a los valores de IMC entre los Pc75/Pc80 al Pc90/95 (hombres/mujeres) y para obesidad a valores de IMC superiores al Pc90/95 (hombres/mujeres)<sup>221</sup>.
- The International Obesity Task Force (IOTF)<sup>219</sup>. Se define al al sobrepeso y obesidad según la recomendación de la Task Force, extrapolando el IMC correspondiente a los valores 25 y 30 Kg/m<sup>2</sup> en adultos, a las gráficas de IMC infanto-juveniles para sobrepeso y obesidad respectivamente.

### **3.3.2b. Clasificación del grado de obesidad según el valor del SDS-IMC de las Gráficas de Crecimiento de Hernández<sup>212</sup>:**

- Obesidad leve: SDS-IMC  $\geq 2$  a  $< 3$ .
- Obesidad moderada: SDS-IMC = 3 a 4.
- Obesidad severa: SDS-IMC  $> 4$ .

### **3.3.3. Estadio puberal:**

El desarrollo puberal fue determinado de acuerdo a los estadios de Tanner<sup>214,215</sup> y re-categorizado en cuatro grupos: estadio I (preescolares), estadio II-III, estadios IV y estadio V (postpuberales).

### **3.3.4. Estudio del metabolismo de hidratos de carbono:**

Debido a la importancia de las alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado, incluyendo la insulino-resistencia (IR), como factores de riesgo metabólico y cardiovascular. Es necesario poder cuantificar la acción, secreción y disposición de insulina y su efecto sobre la glucemia in vivo. Esto no es tan sencillo debido a que la determinación de insulina en la pediatría no está estandarizada. El gold Standard para la medir la IR es el clamp euglucémico-hiperinsulinémico<sup>222</sup>, técnica laboriosa y costosa que requiere ingreso hospitalario. En pediatría, los índices más utilizados y validados para estimar la secreción y sensibilidad de la insulina a partir de muestras de glucemia e insulina en ayunas son el índice HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance Index) y el índice QUICKI (Quantitative Insulina Sensitivity Check Index)<sup>223-226</sup>. Existiendo además otros índices que orientan sobre dicha situación tales como el cociente glucosa/insulina (C.G/I) y el índice insulinogénico (I.I.). Los puntos de corte de estos índices se han establecido en base a diferentes estudios publicados, teniéndose en cuenta que al igual que sucede con otros marcadores en pediatría, no hay actualmente valores de

referencia determinados universalmente. La prueba de tolerancia oral a la glucosa, si bien es un estudio más complejo, aporta datos significativos acerca del metabolismo hidrocarbonado.

Los parámetros y puntos de corte utilizados en este estudio para la valoración de posibles alteraciones en el metabolismo glucídico han sido:

**Glucosa en ayunas:** Según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA)<sup>80,227</sup> se ha asumido como *glucosa en ayunas alterada* (hiperglucemia) al valor de glucemia basal situado entre 100 y 125 mg/dL (5,5 y 6,9 mmol/L), existiendo la sospecha de *diabetes* cuando el valor de glucosa basal supera a los 125 mg/dL ( $\geq 7$ mmol/L). La glucosa fue determinada mediante la técnica Hexokinase con un analizador Advia 2400 Chemistry Systems.

**Insulinemia en ayunas:** Es un indicador de la secreción insulínica de las células  $\beta$ <sup>226</sup> y criterio de IR. A mayor nivel de insulina basal, mayor resistencia a la misma. Tiene el inconveniente de ser muy variable, no presentar punto de corte estandarizado y variar según el estadio puberal. Por lo que Goran y Gower establecieron puntos de corte dependiendo del estadio puberal para valorar la presencia de hiperinsulinemia <sup>228</sup>, los cuales han sido utilizados en este estudio:

- Prepubertad (Tanner 1):  $\geq 15$   $\mu$ U/mL.
- Pubertad (Tanner 2-4):  $\geq 30$   $\mu$ U/mL.
- Pospubertad (Tanner 5):  $\geq 20$   $\mu$ U/mL.

La insulina fue determinada mediante el kit Immulite® 2000 Insulin Chemiluminescent Enzyme Immunoassay DPC, Los Angeles, CA, USA.

**Glico-hemoglobina o hemoglobina glucosilada (HbA1c):** Es un excelente predictor de diabetes en niños obesos con IR<sup>229</sup>, considerándose patológico cuando su valor supera al 5,1%. Se utilizó el método de Determinación Cuantitativa de Glicohemoglobina en la Sangre, Cat. No. GH-110.

**Índice HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance Index):** El HOMA-IR es un modelo basado en datos fisiológicos obtenidos de experimentos y formulaciones matemáticas que describen las relaciones entre la glucosa y la insulina en ayunas. Es utilizado para dar una estimación de la IR y de la función de las células  $\beta$  <sup>223,230</sup>. Sin embargo como todos los modelos, los resultados deben ser interpretados cuidadosamente<sup>231</sup>.

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Insulina basal } (\mu\text{U/mL}) \times \text{Glucemia basal (mmol/L)}}{22,5}$$

Los puntos de corte del HOMA-IR más utilizados en base a estudios estadísticos para definir IR son:

- HOMA-IR  $\geq 3$ : según estudio reciente realizado en la población española<sup>232</sup>.
- HOMA-IR  $\geq 3,5$ : valor ampliamente utilizado en varios estudios<sup>233,234</sup>.

- HOMA-IR  $\geq 3,8$  valor propuesto por la OMS y uno de los más altos reflejados en la literatura, muy restrictivo a la hora de diagnosticar un estado mórbido como la IR.

Si bien, como en las variables enunciadas, no hay un punto de corte de HOMA-IR universal establecido para la definición de IR en pediatría, en este estudio se ha considerado como valor patológico y marcador de IR al valor de HOMA-IR igual o superior a 3,8 por las condiciones antes descritas.

### **Índice QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index):**

El cálculo del Índice QUICKI es utilizado para valorar de la sensibilidad a la insulina<sup>224,226</sup>. Es muy similar al HOMA-IR, excepto que el QUICKI usa una transformación logarítmica del producto de la insulina por la glucosa basal<sup>231</sup>:

$$\text{QUICKI} = \frac{1}{\log \text{ insulina basal}(\mu\text{U/mL}) + \log \text{ glucemia basal}(\text{mg/dL})} = \frac{1}{\log(\text{insulina} \times \text{glucosa basal})}$$

Si bien, tampoco existen valores del Índice QUICKI estandarizados, según estudios epidemiológicos se considera a un índice QUICKI normal cuando es superior a 0,32.

### **Cociente glucosa/insulina (C.G/I):**

Legro et al. determinaron que el C.G/I se correlacionaba fuertemente con la sensibilidad a la insulina<sup>235</sup>. El estudio de Dimartino-Nardi determinó que un valor inferior a 7 identificaba a niños con IR<sup>236</sup>. Sin embargo el valor del punto de corte en la literatura varía entre 3 a 7. Debiendo tenerse en cuenta que es un método que ha recibido críticas y cuya principal argumentación en contra ha sido que, fisiopatológicamente, a medida que aumenta la resistencia a la insulina también aumenta la glucemia basal.

Se calcula según la siguiente formula:

$$\text{Cociente G/I} = \frac{\text{Glucosa basal (mg/dL)}}{\text{Insulina basal } (\mu\text{U/mL})}$$

En este estudio se ha establecido al punto de corte del C.G/I en ayunas a un valor igual o inferior a 4,5, como sugestivo de insulino-resistencia<sup>235,237</sup>.

### **Índice Insulinogénico (I.I.):**

Este índice refleja la secreción de insulina y/o función de las células  $\beta$ <sup>226</sup> y se calcula según la siguiente formula:

$$\text{Índice Insulinogénico} = \frac{\text{Insulina basal } (\mu\text{U/mL})}{\text{Glucosa basal (mg/dL)}}$$

### **Prueba de sobrecarga oral de glucosa (PTGO):**

Esta prueba se realizó en los pacientes obesos tras un ayuno de 12 horas, luego de mantenerse una dieta rica en hidratos de carbono los días previos. La PTGO consistió en la administración de una ingesta de glucosa de 1,75 gr/kg (dosis máxima de 75 gr), previa toma de muestra de sangre periférica en ayunas de glucosa e insulina y una segunda toma de muestra a los 120 minutos de la consumición. Durante las dos horas de duración de la prueba los pacientes se mantuvieron en reposo. Se asumió, según los criterios de la ADA, como intolerancia a la glucosa a los valores de glucemia a los 120 minutos entre 140 mg/dL (7,8 mmol/L) y 199 mg/dL (11 mmol/L); sospechándose firmemente de DMT sí el nivel post-pradial de glucemia a los 120 minutos, fuese igual o superior a 200 mg/dL (11,1 mmol/L)<sup>80,238</sup>.

### **Estado “pre-diabético”:**

Se refiere a un fenotipo intermedio reconocido por la American Diabetes Association (ADA) y la World Health Organization reconocen<sup>67</sup> y conformado por aquellos individuos con niveles de glucemia basal alterada y/o la intolerancia a la glucosa, por lo que presentarían un relativo alto riesgo de desarrollar con el tiempo una DMT2,

### **3.3.5. Estudio del perfil lipídico:**

El perfil lipídico en ayunas se midió en los niños obesos y en el grupo control. Las técnicas utilizadas fueron:

- *Concentración sérica de Colesterol:* Advia 2400 Chemistry systems. Método Enzimático.
- *Concentración sérica de TG:* Advia 2400 Chemistry systems. Método GPO, Trinder without serum blank.
- *Concentración sérica de HDL:* Advia 2400 Chemistry systems. Método Cinético, Elimination/catalase.
- *Calculó del LDL:* según la fórmula de Friedewald [LDL (mg/dL) = CT - (HDL + TG/5)].

Se utilizaron como criterio de alteraciones lipídicas a los puntos de corte correspondientes a valores absolutos de las concentraciones plasmáticas ya establecidos por la IDF<sup>30</sup>, la NCEP<sup>82</sup>, la AAP<sup>81</sup> y/o demás estudios publicados sobre SM, ajustados para edad y sexo:

- CT  $\geq$  200 mg/dL<sup>123,239</sup>.
- TG  $\geq$  110 mg/dL<sup>19,28</sup> para menores de 10 años.  
TG  $\geq$  150 mg/dL a partir de los 10 años de edad<sup>30</sup>.
- HDL  $<$  40 mg/dL<sup>19</sup> para varones de todas las edades y para mujeres menores de 16 años.  
HDL  $<$  50 mg/dL para mujeres a partir de los 16 años<sup>30</sup>.
- LDL  $\geq$  130 mg/dL<sup>81</sup>.

- $Lp(a) \geq 30 \text{ mg/dL}$ <sup>143</sup>.

Se definió a la dislipemia como el aumento de las concentraciones por encima de los valores establecidos en al menos uno de los marcadores del perfil lipídico: CT, LDL, TG, o de Lp(a) y/o a la disminución del HDL por debajo del nivel señalado. Dislipemia combinada definió a la situación en la que existiesen alteraciones en más de una de estas variables.

### 3.3.6. El tejido adiposo como órgano secretor de adipoquinas:

En el capítulo 5 se detallan las características de los 4 marcadores asociados a la cascada inflamatoria y examinados en este estudio.

### 3.3.7. Tensión arterial (TA):

Para la valoración de la TA, los niños y adolescentes obesos que formaron parte de este estudio fueron evaluados tres veces con intervalos de 5 minutos, luego de 10 minutos de reposo en posición sentada, con el brazo apoyado y la arteria sobre la cual se efectuó la medición a la altura del corazón. Las mediciones también se realizaron en las siguientes dos visitas. Se utilizó el método paliatorio/auscultatorio<sup>244</sup> y tensiómetros mercuriales Hang. El uso del manguito adecuado fue fundamental para la medición correcta de la TA. La cámara de aire del manguito cubrió dos tercios de la parte del brazo, rodeándolo por completo. Una vez medida la presión arterial, se comparó el promedio de las tres valoraciones con las tablas del Cuarto Informe sobre diagnóstico de la Hipertensión en niños y adolescentes, del Instituto nacional de Salud de los EE.UU.<sup>244</sup>, clasificándose al paciente pediátrico según las siguientes categorías:

- *Normotenso*: cuando el promedio de tres o más lecturas de TA fue inferior al Pc90 para TAS y/o TAD, según edad, talla y género.
- *Pre-hipertenso (pre-HTA)*: cuando el promedio de tres o más lecturas de TA encontró entre los  $Pc \geq 90$  y  $Pc < 95$  para TAS y/o TAD, según edad, género y talla. En adolescentes y adultos se consideró al individuo como preHTA a la presencia de  $TAS \geq 120 \text{ mmHg}$  y/o  $TAD \geq 80 \text{ mmHg}$ .
- *Hipertenso (HTA)*: cuando el promedio de tres o más lecturas de TA fue igual o superior al Pc95 para TAS y/o TAD, ajustado a edad, género y talla.

Para utilizar las tablas del Cuarto Informe sobre Diagnóstico de la Hipertensión en niños y adolescentes del Instituto nacional de Salud de los EE.UU.<sup>244</sup>, el percentil de talla se determinó aplicando las tablas de crecimiento de la CDC ([www.cdc.gov/growthcharts](http://www.cdc.gov/growthcharts)).

### 3.3.8. Criterios de clasificación del estado metabólico de riesgo cardiovascular en los niños y adolescentes obesos de la muestra de estudio. Una aproximación al Síndrome metabólico:

Debido a la falta de consenso sobre la definición de SM en pediatría, en este estudio se han clasificado a los niños y adolescentes de la muestra según presentasen un estado metabólico de

bajo o alto riesgo cardiovascular. Los individuos de alto riesgo fueron aquellos que cumplieron tres o más de los siguientes criterios clínicos y/o bioquímicos predictores de SM según el Consenso de la IDF<sup>30</sup> y otros estudios poblacionales sobre SM en pediatría:

- *Obesidad según Marcadores antropométricos:*

- IMC > Pc97 o SDS-IMC  $\geq 2$  para edad y sexo de las Gráficas de Hernández 1988. Utilizándose como criterio de obesidad al IMC y/o SDS-IMC y no al perímetro de cintura abdominal debido a la falta de tablas estandarizadas de este parámetro en el momento en el que se inició este estudio y en la mayor dificultad de su medición<sup>245,246</sup>. La utilización del IMC como criterio diagnóstico ha sido propuesta por ser de más fácil realización y es el método recomendado por la CDC y comités de Expertos<sup>216</sup>.

- *Alteración del metabolismo de la glucosa:*

Se ha considerado como un criterio diagnóstico a la presencia de uno o más de los siguientes ítems:

- Alteración de la glucemia basal: glucemia entre 100 y 125 mg/dL.
- PTGO: intolerancia a la glucosa: glucemia a los 120 minutos de iniciada la PTGO entre 140 mg/dL y 199 mg/dL.
- DMT2: glucemia basal > 125 mg/dL. Glucemia a los 120 minutos (PTOG)  $\geq 200$  mg/dL.

- *Alteración del perfil lipídico:*

A cada uno de los siguientes ítems se los ha considerado como criterios diagnósticos independientes:

- HDL < 40 mg/ dL para ambos sexos<sup>19</sup>.  
HDL < 50 mg/dL para mujeres a partir de los 16 años<sup>30</sup>.
- TG  $\geq 110$  mg/ dL para menores de 10 años<sup>19,28</sup>.  
TG  $\geq 150$  mg/dL a partir de los 10 años de edad<sup>30</sup>.

- *Aumento de la Presión Arterial:*

Se ha considerado criterio diagnóstico a la presencia de HTA, sin tomarse en cuenta aquellos niños en estado pre-hipertensivo.

- HTA: al promedio de cifras en tres o más lecturas de TA  $\geq$  al Pc95 para TAS y/o TAD, ajustado a edad, género y talla.

- ❖ *Insulino-resistencia:* si bien la IR (HOMA-IR $\geq 3,8$ ) no forma parte de los criterios diagnósticos del estado metabólico de riesgo según diferentes organizaciones; se ha



analizado cual ha sido su relación con el estado de alto riesgo, ya que la IR es uno de los pilares fisiopatológicos propuestos e del SM.

- ❖ *Adipoquinas y estado inflamatorio sistémico de bajo grado*: la alteración de los marcadores proinflamatorios no se incluyen dentro de los criterios clásicos para determinar a un individuos con un estado metabólico de bajo o alto riesgo debido en parte, a que no existen puntos de corte establecidos para los mismos, por lo que se ha analizado el comportamiento de estas variables según el estado de riesgo metabólico para valorar posibles asociaciones. Dentro de este grupo se ha incluido a la papp-a.

#### 4. **Resultados:**

##### **Análisis descriptivo general del grupo control y del grupo de niños y adolescentes obesos de la muestra de estudio:**

Se estudiaron un total de 170 (mujeres 89/varones 81) niños y adolescentes obesos (SDS-IMC  $\geq 2$  y/o IMC  $> Pc97^{247}$ ) entre 3 y 17 años. Todos cumplieron los criterios de inclusión enumerados en el punto 3.2.1. El grupo control estuvo conformado por 23 sujetos sanos con percentilos de SDS-IMC dentro de la normalidad, con una edad entre 3 y 20 años. Se compararon las variables antropométricas entre el grupo control y el grupo de obesos. Al grupo de obesos se lo sub-dividió en tres grupos progresivos según el grado de obesidad (tablas de IMC de Hernández<sup>212</sup>). Existiendo diferencias significativas entre obesos y controles en el IMC (p,000) y SDS-IMC (p,000), pero no la edad, (p>,05). En la muestra de obesos el 6% presentó obesidad leve, el 23% obesidad moderada y el 71% obesidad severa. Con respecto al género, el porcentaje de mujeres fue mayor en el grupo de individuos con obesidad leve, invirtiéndose esta tendencia en los niños con obesidad severa, cuya mayoría fueron del sexo masculino, el test de  $\chi^2$  fue significativo (p<,05)(tabla 1).

**Tabla 1: Características antropométricas de los grupos de estudio.**

<b>Variab</b> les	<b>Controles</b>	<b>Obesos Leves</b>	<b>Obesos moderados</b>	<b>Obesos severos</b>	<b>Obesos totales</b>	<b>P* <math>\chi^2(p)</math>**</b>
<b>N (%)</b>	23	10 (6%)	39 (23%)	121 (71%)	170	np
<b>Edad (años)</b>	11 ( $\pm 7$ )	13 ( $\pm 2$ )	11 ( $\pm 3$ )	11 ( $\pm 3$ )	11 ( $\pm 7$ )	>,05
<b>Sexo</b>						
<b>Femenino n (%)</b>	9 (40%)	9 (90%)	23 (60%)	57 (47%)	89 (52%)	<b>7,8</b>
<b>Masculino n (%)</b>	14 (60%)	1 (10%)	16 (40%)	64 (53%)	81 (48%)	<b>(&lt;,05)**</b>
<b>IMC</b>	18 ( $\pm 2,6$ ) 16 (15-22)	26 ( $\pm 1$ ) 27 (25-28)	28 ( $\pm 2,7$ ) 28 (21-34)	33 ( $\pm 5$ ) 32 (23-48)	31 ( $\pm 5$ ) 31 (21-48)	<b>,000</b>
<b>SDS-IMC</b>	-0,2 ( $\pm 0,6$ ) -0,2 (-1-1)	2,6 ( $\pm 0,2$ ) 2,7 (2,1-2,8)	3,5 ( $\pm 0,3$ ) 3,5 (3-3,97)	5,8 ( $\pm 1,6$ ) 5,4 (4-12,8)	5,1 ( $\pm 1,7$ ) 4,7 (2,1-12,8)	<b>,000</b>

El IMC y SDS-IMC están expresados en media ( $\pm$ DE) y mediana (mínimo-máximo). La edad está expresada en en media ( $\pm$ DE). \*p: valora las diferencias significativas entre el grupo control y obesos según las pruebas de U de Mann-Whitney. \*\* $\chi^2(p)$ : Comparación de la prevalencia del género según el grado de obesidad: Obesidad leve: SDS-IMC  $\geq 2$  a  $< 3$ . Obesidad moderada: SDS-IMC = 3 a 4. Obesidad severa: SDS-IMC  $> 4$ . En negrilla las diferencias significativas (p<,05). SDS-IMC: expresión como Z-score del IMC de las gráficas de Hernández.

#### 4.1. Alteraciones en el metabolismo de los Hidratos de Carbono:

Para valorar las alteraciones en el metabolismo de hidratos de carbono se analizaron los datos de 170 niños obesos y de 23 sujetos sanos pertenecientes al grupo control. La falta de valoración de algunas de variables se debió a errores en la extracción o contrariedades de laboratorio. Como variables dependientes se consideraron a la presencia de alteraciones en el perfil glucídico de acuerdo con los criterios mencionados previamente y como variable independiente a la existencia de obesidad. Se realizó el estudio estadístico descriptivo: frecuencia, porcentaje, tendencia central, dispersión de los marcadores glucídicos y el análisis de distribución de estas variables (gráfico 4.1.1a). Se compararon los niveles de los marcadores del metabolismo de los hidratos de carbono entre el grupo control y el grupo de obesos (Prueba U de Mann-Whitney), observándose que las concentraciones de glucemia basal, insulina, HbA1c, índice HOMA-IR e índice insulinogénico fueron significativamente mayores en el grupo de obesos, mientras que los niveles del índice QUICKI y del cociente G/I fueron estadísticamente inferiores en los niños obesos que en los no obesos. Se subdividió a la muestra de obesos en tres subgrupos progresivos según el grado de obesidad, realizándose el análisis descriptivo y comparativo. Los niveles de glucosa e insulina basal, HOMA-IR e índice insulinogénico presentaron una tendencia ascendente no significativa acorde al incremento del grado de obesidad ( $p > .05$ ); mientras que los índices QUICKI y cociente G/I, utilizados para valorar la sensibilidad a la insulina, mostraron una tendencia descendente no significativa con respecto al aumento progresivo del IMC ( $p > .05$ ) (pruebas H de Kruskal-Wallis y U de Mann-Whitney). La HbA1c no presentó una tendencia definida entre los distintos grados de obesidad (tabla 4.1.1 y gráficos 4.1.1b).

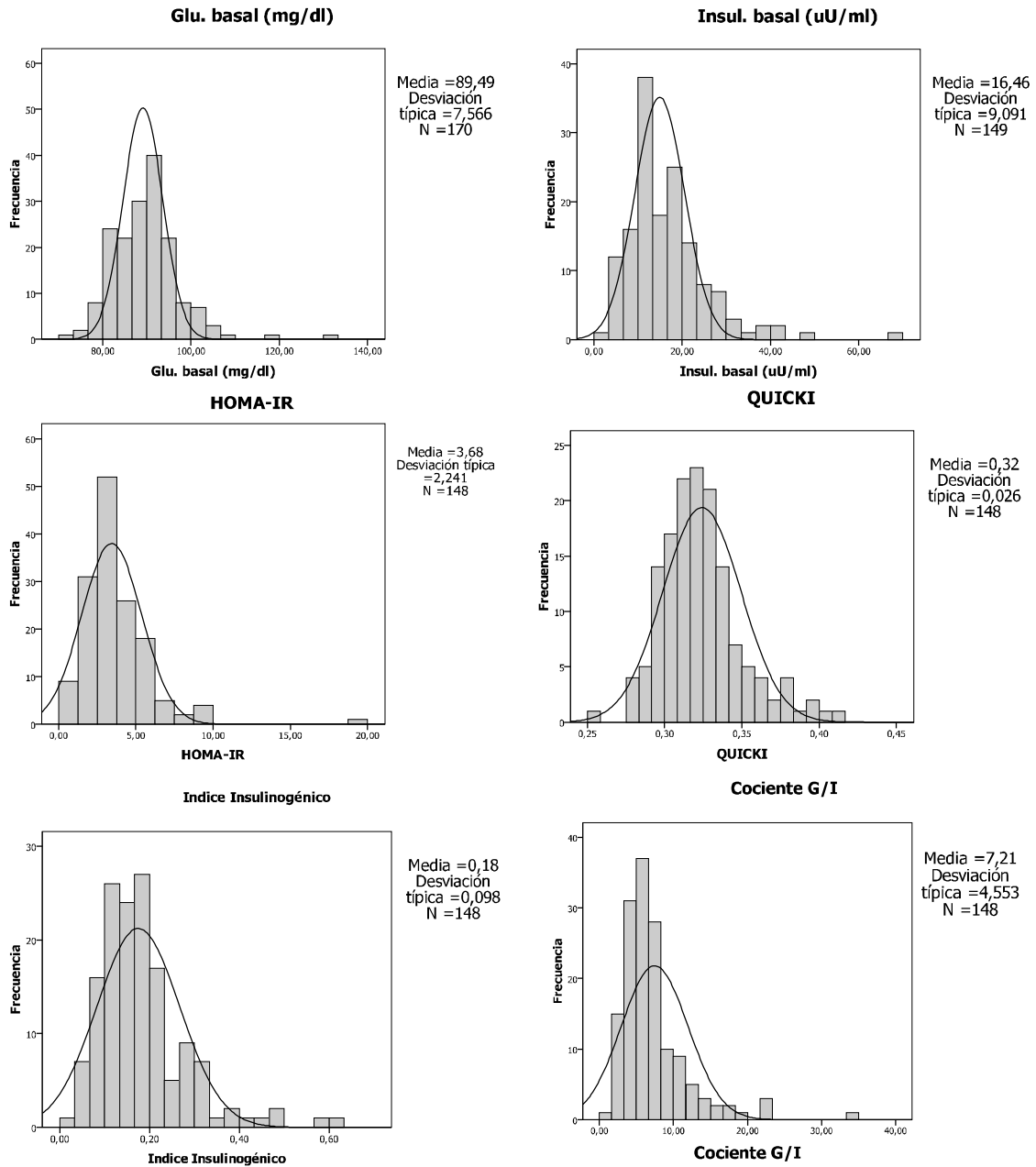
**Tabla 4.1.1: Estudio descriptivo y comparativo de los marcadores glucídicos entre grupos de individuos no obesos y obesos, incluyéndose subgrupos con diferentes grados de obesidad.**

Variables	Controles (n=20-23)	Obesos leves (n=4-10)	Obesos moderados (n=21-39)	Obesos severos (n=69-121)	Obesos totales (n=94-170)	P*
<b>Glucosa basal</b> (mg/dL)	<b>83 (±8,6)</b> <b>83 (65-99)</b>	87 (±7) 87 (78-103)	89 (±7) 88 (76-105)	89 (±8) 89 (72-133)	<b>89 (±7)</b> <b>88 (72-133)</b>	<b>,01</b>
<b>Insulina basal</b> (µU/mL)	<b>6,2 (±3)</b> <b>5,7 (2-14)</b>	12 (±5) 13 (5-22)	15 (±6) 13 (6-28)	17 (±10) 15 (3-67)	<b>16 (±9)</b> <b>15 (3-67)</b>	<b>,000</b>
<b>HbA1c</b>	<b>4,4 (±0,4)</b> <b>4,5 (3,8-5)</b>	4,7 (±0,3) 4,8 (4-5)	4,7 (±0,3) 4,7 (4,2-5,4)	4,6 (±0,4) 4,6 (3,6-6)	<b>4,6 (±0,4)</b> <b>4,6 (3-6)</b>	<b>&lt;,05</b>
<b>HOMA-IR</b>	<b>1,3 (±0,7)</b> <b>1,2 (0,4-3,5)</b>	2,6 (±1,1) 2,7 (1-4,5)	3,2 (±1,3) 3 (0,6-6,1)	3,9 (±2,5) 3,3 (0,8-19)	<b>3,7 (±2,2)</b> <b>3,3 (0,7-19)</b>	<b>,000</b>
<b>Indice QUICKI</b>	<b>0,37 (±0,03)</b> <b>0,37</b> <b>(0,32-0,45)</b>	0,34 (±0,02) 0,33 (0,31-0,39)	0,32 (±0,02) 0,32 (0,29-0,4)	0,32 (±0,02) 0,32 (0,26-0,4)	<b>0,32 (±0,03)</b> <b>0,32</b> <b>(0,26-0,4)</b>	<b>,000</b>
<b>Indice Insulinogénico</b>	<b>0,07 (±0,03)</b> <b>0,07</b> <b>(0,02-0,1)</b>	0,14 (±0,06) 0,14 (0,06-0,27)	0,15 (±0,07) 0,14 (0,04-0,32)	0,19 (±0,1) 0,1 (0,03-0,6)	<b>0,18 (±0,1)</b> <b>0,16</b> <b>(0,03-0,6)</b>	<b>,000</b>
<b>Cociente G/I</b>	<b>16 (±9)</b> <b>13 (7-43)</b>	8,7 (±4,2) 6,9 (3,7-16)	7,6 (±4,6) 6,5 (3-23)	6,9 (±4,5) 5,6 (1-34)	<b>7 (±4,5)</b> <b>6 (1,6-34)</b>	<b>,000</b>

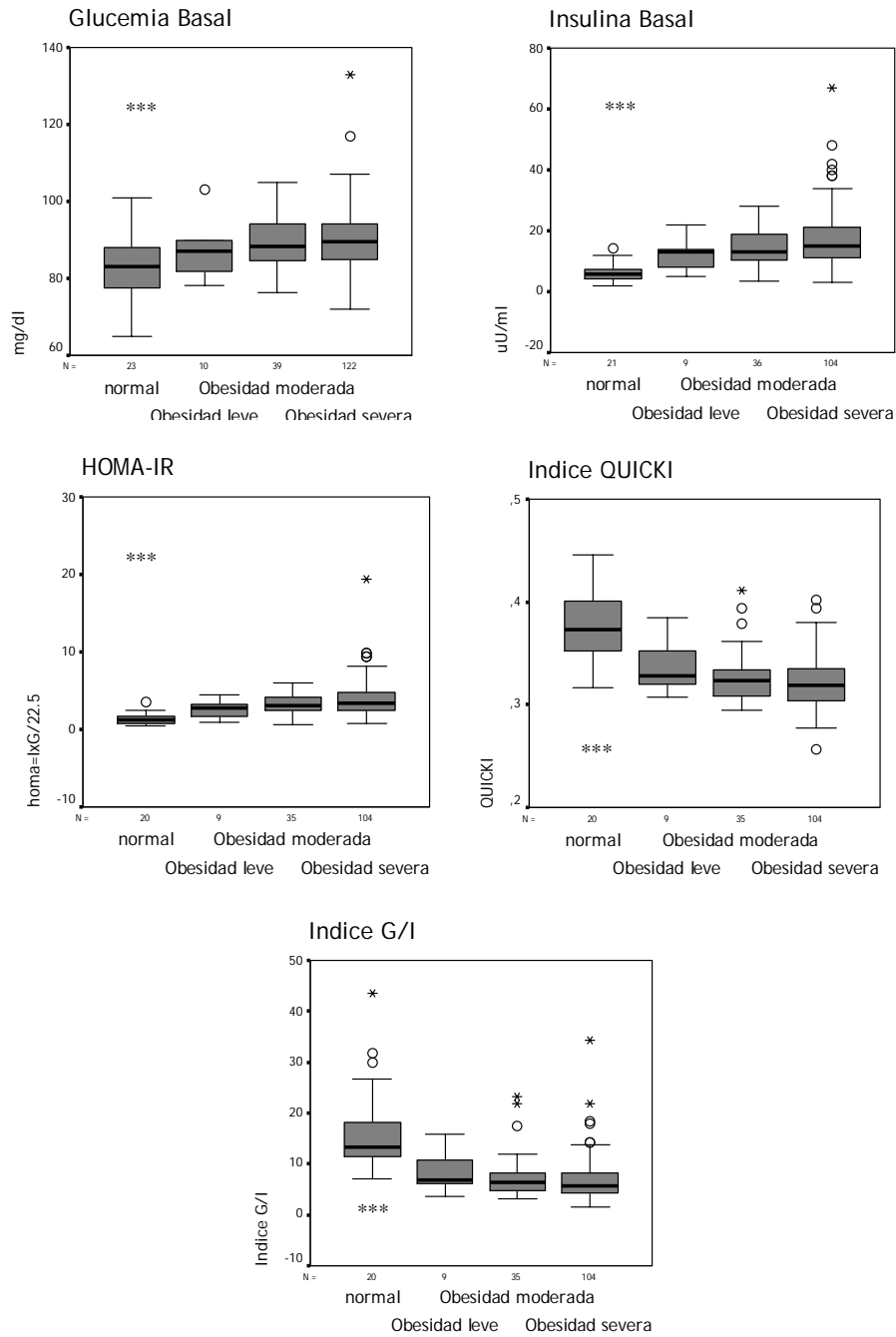
Los valores de las variables están expresados en media (±DE) y mediana (mínimo-máximo). Obesidad leve: SDS-IMC  $\geq 2$  a  $< 3$ . Obesidad moderada: SDS-IMC = 3 a 4. Obesidad severa: SDS-IMC  $> 4$ . \*Valores que presentaron diferencias significativas entre los diferentes grados de obesidad (pruebas H de Kruskal-Wallis y U de Mann-Whitney). \*p valora las diferencias entre el grupo de obesos (totales) y el grupo control (U de

Mann-Whitney). En negrilla las diferencias significativas ( $p < ,05$ ). La “n” en los diferentes grupos de grados de obesidad varia dependiendo de la variable analizada.

**Gráficos 4.1.1a: Distribución de las concentraciones de los marcadores glucídicos en la muestra de pacientes obesos.**



**Diagramas de caja 4.1.1b: Marcadores e índices del metabolismo glucídico según los progresivos grados de obesidad.**



“Normal”: se consideran a los sujetos del grupo control con un IMC < Pc85, y/o SDS-IMC < 2. \*\*\*Diferencias significativas entre grupo control y obesos.

Se valoró la prevalencia de alteraciones en los marcadores del metabolismo de los hidratos de carbono en el grupo control y en los obesos de acuerdo a los puntos de corte previamente establecidos. El grupo control no presentó alteraciones en ninguna de las variables. En los obesos, el porcentaje de alteraciones glucídicas no fue estable, siendo el índice QUICKI el parámetro más afectado (40% de la muestra). El 35% de los obesos cumplió criterios de IR según el punto de corte establecido para el HOMA-IR. El cociente G/I sugirió una disminución en la sensibilidad insulínica en el 25% de los casos y la insulina basal insinuó una hiperinsulinemia en el 25% de la muestra. La variable más estable fue la glucemia basal, encontrándose elevada sólo

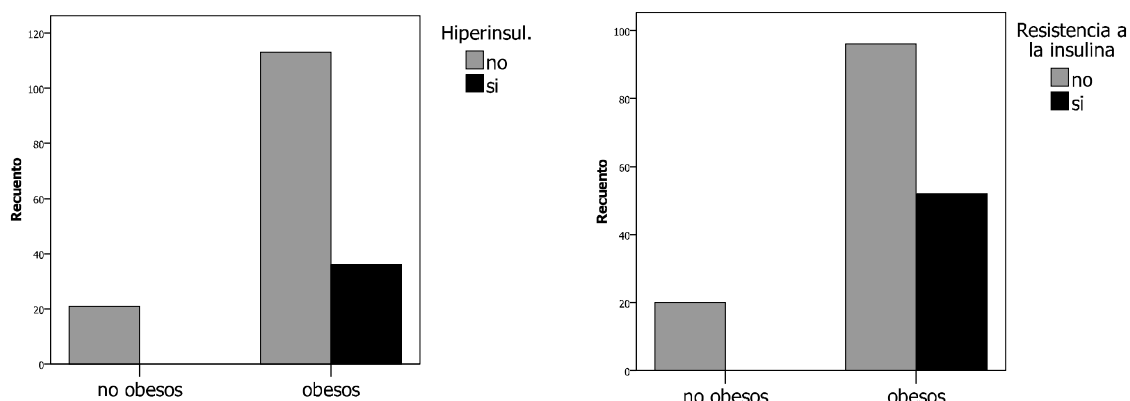
en el 8% de los obesos. Al realizarse el test de  $\chi^2$  de Pearson entre el grupo control y obesos (corrección por continuidad y el exacto de Fisher para aquellas situaciones en que los valores esperados fueran inferiores a 5), las diferencias fueron estadísticamente significativas en todas las variables, a excepción de la glucemia basal que presentó un test de  $\chi^2$  con una significación bilateral  $>,05$ . No se determinó del odds ratio (OR) para las alteraciones glucídicas en función de la obesidad debido a que el grupo control no presentó estas alteraciones (n=0) (tabla y gráficos 4.1.2).

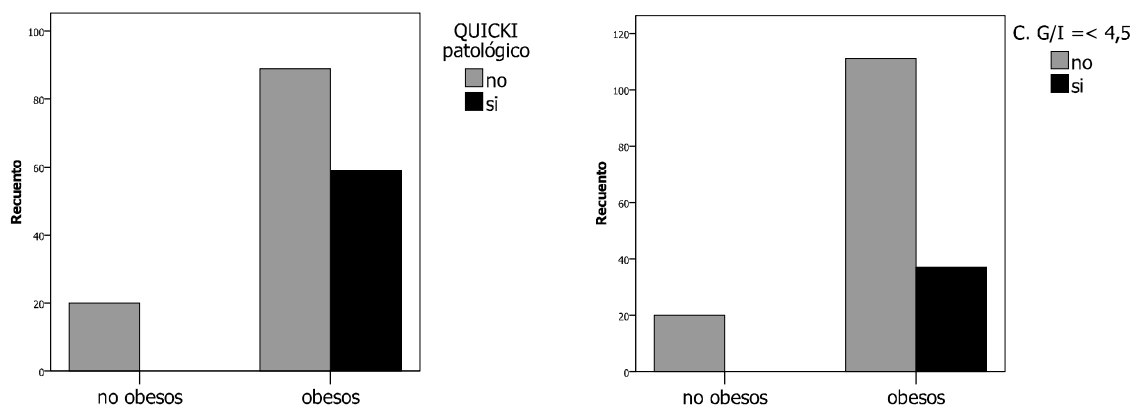
**Tabla de contingencia 4.1.2: Prueba de  $\chi^2$  de Pearson. Comparación de la prevalencia de alteraciones glucídicas basales entre el grupo control y obesos.**

		Control n (%)	Obesos n (%)	$\chi^2$ (p) CC Yates (p)*	OR (IC 95%)
<b>Aumento de glucemia basal</b> (glucemia > 100 mg/dL)	No	23 (100%)	157 (92%)	1,886 (>,05)	
	Si	0 (0%)	13 (8%)**	0,8 (>,05)*	***
<b>Elevación de insulina basal</b> según estadio de Tanner.	No	21 (100%)	113 (75%)	<b>6,437 (&lt;,01)</b>	
	Si	0 (0%)	36 (25%)	<b>5,071 (&lt;,01) *</b>	***
<b>Elevación del HOMA-IR</b> (HOMA-IR $\geq$ 3,8)	No	20 (100%)	96 (65%)	<b>10,177 (,001)</b>	
	Si	0 (0%)	52 (35%)	8,599(,000)	***
<b>Disminución del índice QUICKI</b> (QUICKI $\leq$ 0,32)	No	20 (100%)	89 (60%)	<b>12,289 (,000)</b>	
	Si	0 (0%)	59 (40%)	10,601(,000)	***
<b>Disminución del cociente G/I</b> (G/I $\leq$ 4,5)	No	20 (100%)	111 (75%)	<b>6,4 (&lt;,05) *</b>	
	Si	0 (0)	37 (25%)	<b>5,039 (&lt;,05)</b>	***

CC Yates (p)\*: corrección de continuidad de Yates y test de Fisher utilizado en los casos en que las frecuencias esperadas son menores a 5. En negrita las diferencias o valores significativos ( $p < ,05$ ). OR: odds ratio. IC 95%: intervalo de confianza de un 95%. Los porcentajes están en función de las columnas. \*\*\*no fue posible realizar el calculo de OR por contener 0 casos en alguna de las casillas imposibilitando el calculo matemático.

**Gráficos de barras 4.1.2. Recuento de las alteraciones glucídicas basales con diferencias significativas entre los grupo control y obesos.**





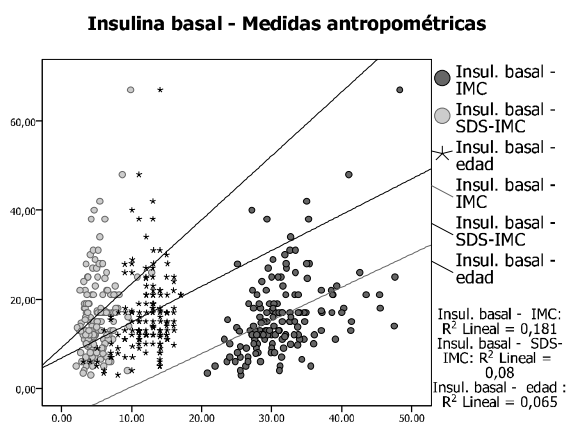
La matriz de correlaciones entre variables glucídicas y marcadores antropométricos en los individuos obesos, mostró correlaciones positivas significativas entre los valores de insulina basal, HOMA-IR e índice insulinogénico con el incremento de la edad, IMC y SDS-IMC; y relaciones inversas significativas entre los parámetros antropométricos, edad y los niveles del índice QUICKI y cociente G/I (tablas y gráficos 4.1.3).

**Tabla 4.1.3: Correlaciones entre variables del metabolismo de hidratos de carbono y medidas antropométricas en el grupo de obesos.**

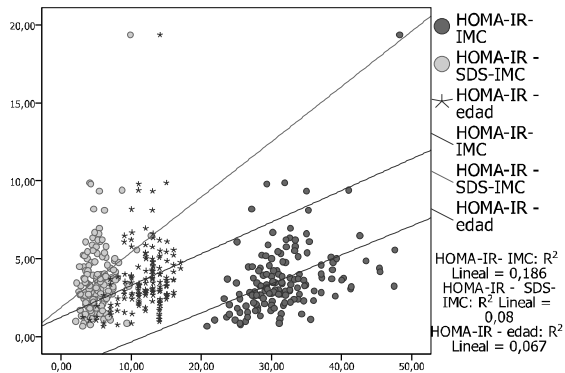
Rho de Spearman			HbA1c	Glucemia basal	Insulina basal	HOMA-IR	QUICKI	C. G/I	I.I.
			<b>SDS-IMC</b>	r	-,113	,029	<b>,220**</b>	<b>,221**</b>	<b>-,212**</b>
	p	0,1	0,7	<b>,007</b>	<b>,007</b>	<b>,01</b>	<b>,006</b>	<b>,006</b>	
<b>IMC</b>	r	-,025	,110	<b>,425**</b>	<b>,441**</b>	<b>-,430**</b>	<b>-,435**</b>	<b>,435**</b>	
	p	0,7	0,1	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	
<b>Edad</b>	r	,055	,09	<b>,265**</b>	<b>,279**</b>	<b>-,274**</b>	<b>-,276**</b>	<b>,276**</b>	
	p	0,5	0,2	<b>,001</b>	<b>,001</b>	<b>,001</b>	<b>,001</b>	<b>,001</b>	

r: Coeficiente de correlación Rho de Spearman. En negrita las correlaciones significativas. \*La correlación es significativa al nivel ,05 (bilateral). \*\*La correlación es significativa al nivel ,01 (bilateral). I.I: índice insulinogénico. C. G/I: cociente G/I. Rh: Rho de Spearman.

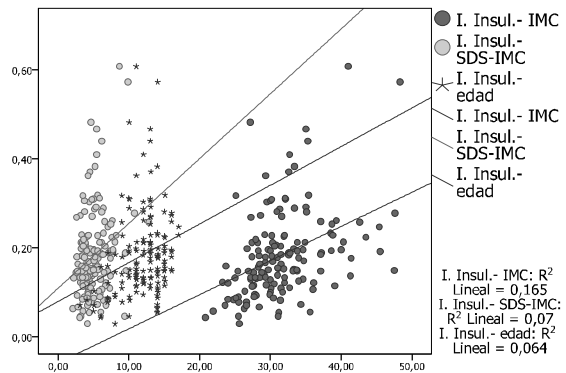
**Gráficos de dispersión 4.1.3: Correlaciones estadísticamente significativas entre las variables glucídicas y parámetros antropométricos.**



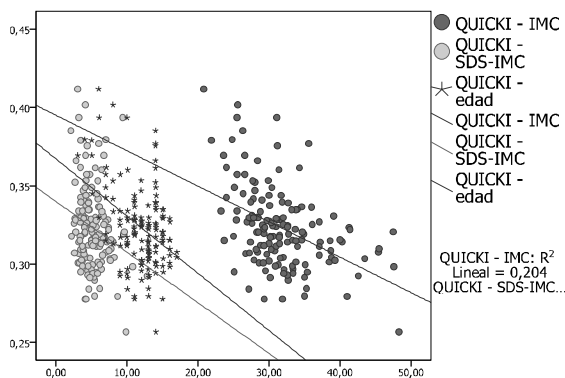
**HOMA-IR - Medidas antropométricas**



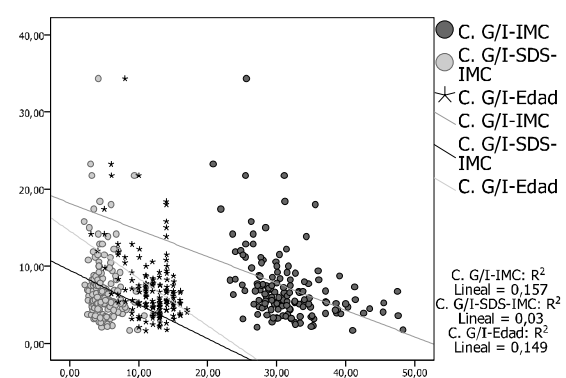
**I. Insulinogénico - Medidas antropométricas**



**QUICKI - Medidas antropométricas**



**Cociente G/I - Medidas antropométricas**



La primera variable del par de variables en los gráficos de dispersión superpuestos corresponde al eje Y, la segunda al eje X. Los gráficos de las correlaciones entre medidas antropométricas y PTGO se encuentran mas adelante.

**Prevalencia de la glucemia basal alterada en los niños y adolescentes obesos:**

La glucemia basal fue evaluada en 170 sujetos obesos, la concentración media de esta variable fue de 89 ( $\pm 7$ ) mg/dL y el rango se encontró entre 72 y 133 mg/dL, presentando una distribución no gaussiana (K-S de la muestra  $p < ,05$ ). Al compararse las concentraciones de la glucemia basal entre controles y obesos se observaron diferencias significativas entre ambos grupos, con niveles superiores en los obesos. No así al compararse esta variable entre los distintos grados de obesidad, ya que si bien la tendencia fue en ascenso acorde al incremento del grado de obesidad, las diferencias no llegaron a ser significativas (tabla y gráfico 4.1.1b). No se hallaron correlaciones significativas entre los valores de la glucemia basal y los marcadores antropométricos (tabla 4.1.3). El 92% (n=157) de los obesos presentaron niveles de glucemia basal dentro de la normalidad. En un 7,5% (n=12) de los sujetos se encontró una glucemia basal elevada sobre los valores de la normalidad (100-125 mg/dL). En un único caso (0,5%) el valor fue compatible con DMT2 ( $>125$  mg/dL), confirmándose este diagnóstico al realizarse la PTGO. No se observaron diferencias significativas en la prevalencia de la alteración de la glucemia basal entre los grupos control y obesos (tabla y gráfico 4.1.2). En 148 sujetos se realizó un análisis descriptivo y comparativo de los valores de marcadores antropométricos, insulina basal y HOMA-IR según la normalidad o alteración de la glucemia basal. Si bien los valores del HOMA-IR e

insulina basal tendieron a ser mayores en aquellos pacientes con glucemia basal elevada, estas diferencias no fueron significativas según el análisis de U de Mann-Whitney (en este análisis al paciente con DMT2 se lo incluyó dentro del grupo de sujetos con glucemia basal alterada por ser el único caso con DMT2) (tabla 4.1.4).

**Tabla 4.1.4: Antropometría y marcadores del perfil hidrocarbonado según la normalidad o alteración de la glucemia basal.**

	Glucemia basal normal (n=136)	Glucemia basal alterada (n=11)	DMT2 (n=1)	p*
<b>IMC</b>	31 (±5) 30 (20-48)	31(±7) 29 (25-48)	31	>,05*
<b>SDS-IMC</b>	5 (±1,6) 4,7 (2-10,8)	5,6 (±3) 4,5 (2-12,8)	4,1	>,05*
<b>Edad (años)</b>	11,6 (±3)	11,1 (±2)	15	>,05*
<b>Insulina basal (µU/mL)</b>	16 (±8) 15 (3-48)	21 (±18) 13 (3-67)	30	>,05*
<b>HOMA-IR</b>	3,5 (±1,7) 3,2 (0,6-9,4)	5,5 (±0,5) 5,1 (0,7-19)	9,8	>,05*

Valores de las variables están expresados en media (±DE) y mediana (mínimo-máximo). p: valora las diferencias significativas entre grupos según la prueba H de Mann-Whitney. SDS-IMC: expresión como Z-score del IMC de las gráficas de Hernández.

#### **Hiperinsulinemia:**

Se valoró la insulina basal en 149 pacientes obesos, la media de esta variable fue de 16 (±9) µU/mL y el rango se encontró entre 3 y 67 µU/mL; presentando una distribución no gaussiana (K-S de la muestra p<,05). Al compararse las concentraciones de esta variable entre controles y obesos se observaron niveles significativamente superiores en los niños obesos (tabla y gráfico 4.1.1). La tendencia de los niveles de insulina fue ascendente acorde al incrementó del grado de obesidad, pero las diferencias entre los grupos no fue significativa (tabla 4.1.1 y gráfico 4.1.2). La matriz de correlaciones mostró una asociación positiva significativa entre la insulinemia basal y el incremento de los valores antropométricos (IMC y SDS-IMC) y la edad (tabla y gráfico 4.1.3). Un 25% (n=36) de los obesos presentaron valores de insulinemia superiores a los correspondientes según su estadio puberal, existiendo diferencias significativas en la prevalencia del hiperinsulinismo entre controles y obesos (tabla y gráfico 4.1.2). Se realizó un análisis descriptivo y comparativo de los valores de los marcadores antropométricos, glucemia basal y HOMA-IR según la normalidad o alteración de la insulina basal. Las variables antropométricas y los valores del HOMA-IR fueron significativamente mayores en los obesos con hiperinsulinemia que en aquellos con insulina basal normal según el análisis U de Mann-Whitney (tabla y gráficos 4.1.5).

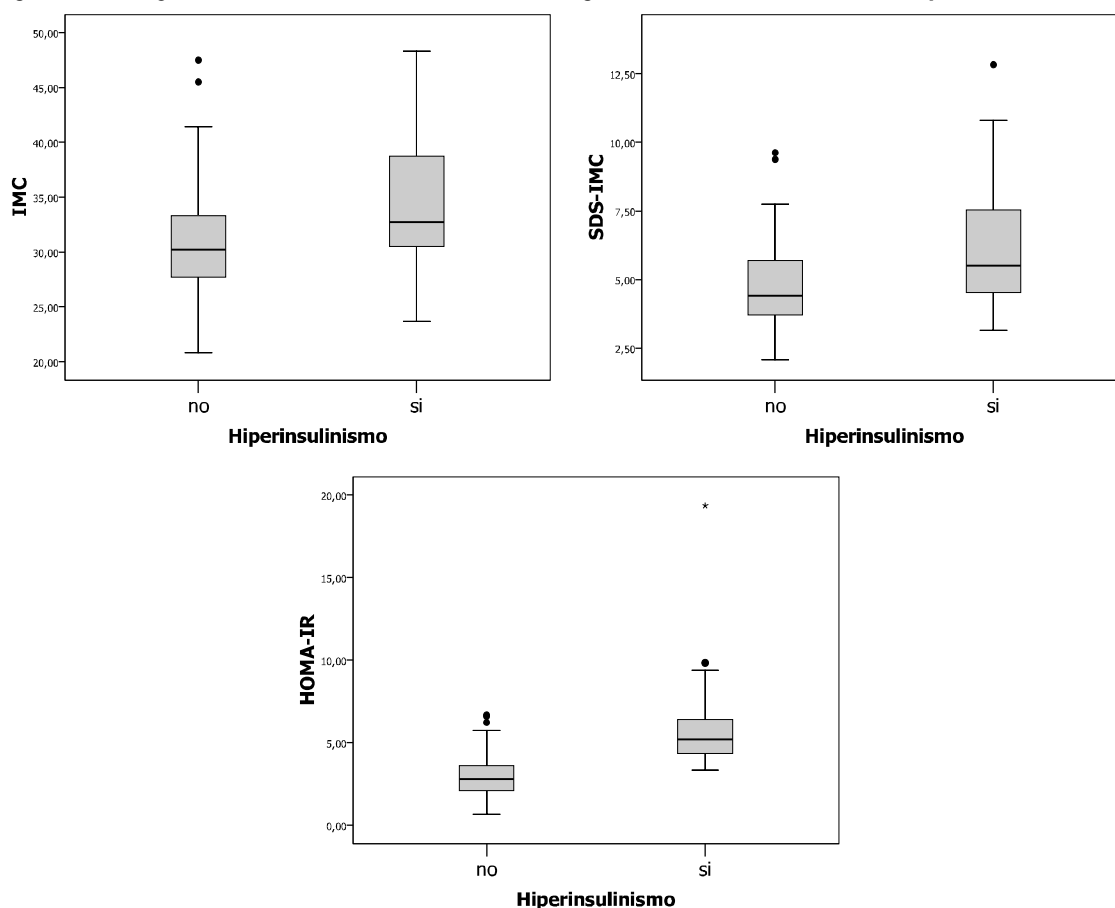


**Tabla 4.1.5: Antropometría y marcadores del perfil hidrocarbonado según la normalidad o alteración de la insulina basal.**

	Insulina basal normal (n=113)	Hiperinsulinemia (n=36)	p
<b>IMC</b>	31 (±5) 30 (20,8-47)	34 (±6) 33 (24-48)	<b>,000</b>
<b>SDS-IMC</b>	4,7 (±1,5) 4,4 (2,08-9,6)	6 (±2,2) 5,5 (3-12)	<b>,000</b>
<b>Edad (años)</b>	12 (±3) 13 (3-16)	12 (±3) 12 (7-17)	>,05
<b>Glucemia basal (mg/mL)</b>	89 (±6) 90 (72-106)	91 (±10) 88 (79-133)	>,05
<b>HOMA-IR</b>	2,9 (±1,3) 2,8 (0,6-6,6)	6 (±3) 5,2 (3,3-19,4)	<b>,000</b>

Los valores de las variables están expresados en media (±DE) y mediana (mínimo y máximo). p: valora las diferencias significativas entre grupos según la prueba H de Mann-Whitney. En negrita las diferencias significativas (p<,05). SDS-IMC: expresión como Z-score del IMC de las gráficas de Hernández.

**Diagramas de cajas 4.1.5: Variables con diferencias significativas en función de la Hiperinsulinemia.**



Se efectuó el estudio de regresión lineal múltiple por pasos, luego de realizarse la transformación logarítmica de las concentraciones de insulina basal. Se incorporaron como variables independientes al SDS-IMC y a la edad (ambos con probabilidad del estadístico (p[t])  $t <,05$  cumpliendo criterio de entrada), y como variable dependiente a la insulina basal(log). El análisis de varianza resultó significativo (p,000), por lo que se admitió algún tipo de asociación entre la insulina basal(log) y las variables independientes. En el modelo de regresión se observó

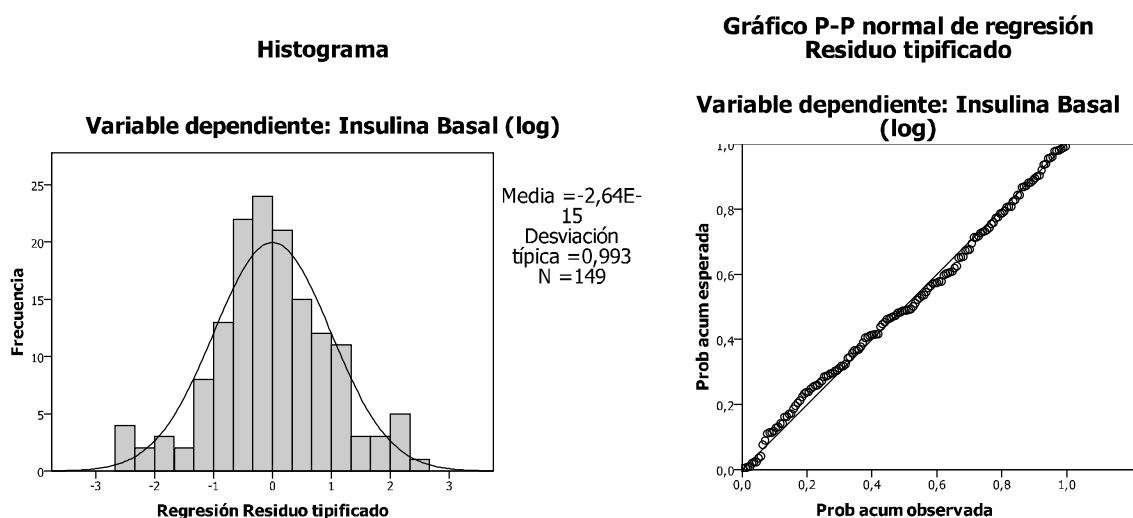
que la insulina basal(log) estaba influenciada significativamente por el SDS-IMC y la edad sin que estas presentasen una combinación lineal entre sí. El estadístico de Durbin-Watson (D-W) informó que los residuos estaban incorrelacionados (D-W:1,9). El porcentaje de reducción de incertidumbre al conocerse solo el SDS-IMC fue del 13% y con ambas variables dependientes fue del 19% (18% según la R<sup>2</sup> corregida), aceptándose el modelo con ambas variables predictoras como válido (tabla y gráficos 4.1.6).

**Tabla 4.1.6: Modelos de regresión lineal múltiple para insulina basal(log) ajustado por el SDS-IMC y la edad.**

Modelo	Variable	Resumen del modelo				ANOVA		Coeficientes		
		R	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> corregida	Durbin-Watson	F	p	B	t	p
1	Constante							1,859	10,544	,000
	Edad	,361	,131	,125		22,089	,000	,067	4,700	,000
2	Constante							1,463	7,076	,000
	Edad							,068	4,946	,000
	SDS-IMC	,440	,194	,182	1,857	17,517	,000	,075	3,374	,001

Variables predictoras: en el modelo 1: (constante), edad; en el modelo 2: (Constante), edad y SDS-IMC  
Variable dependiente: insulina basal(log).

**Gráficos 4.1.6: Análisis residuales de regresión múltiple, variable dependiente: insulina basal(log).**



**Resistencia a la insulina:**

Se determinó la insulino-resistencia en 148 pacientes obesos mediante el cálculo del HOMA-IR. La media del HOMA-IR en los obesos fue de 3,7 (±2,2) con un rango 0,7 y 19, presentando una distribución no gaussiana (K-S de la muestra p<,05) (tabla y gráfico 4.1.1). Los pacientes obesos presentaron valores de HOMA-IR estadísticamente superiores a los sujetos del grupo control (p,000), observándose una tendencia ascendente no significativa de los valores del HOMA-IR acorde al incremento progresivo de los grados de obesidad (tabla 4.1.1 y gráfico 4.1.2). El 35% de sujetos obesos cumplieron criterios de IR según el valor de corte de HOMA-IR ≥ 3,8. La prevalencia de IR en el grupo de obesos fue significativamente mayor que en el grupo control (X<sup>2</sup>=10.177, p,001) (tabla y gráfico 4.1.2). Se examinó la posible asociación entre grados

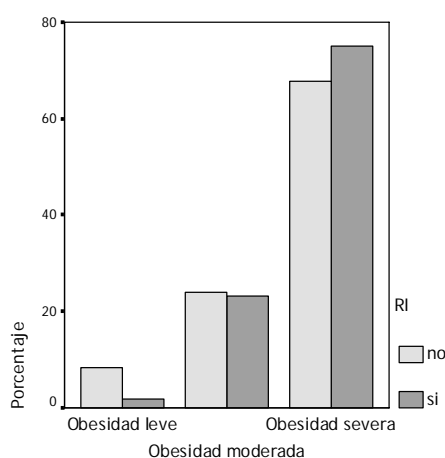
crecientes de obesidad y la presencia de IR. Observándose un ligero aumento en la prevalencia de IR al incrementarse el grado de obesidad, sin llegar a demostrarse una asociación significativa entre estas variables (el test de  $X^2$  proporcionó una  $p > ,05$ ) (tabla y gráfico 4.1.7).

**Tabla de contingencia 4.1.7.: análisis de la relación entre el grado de obesidad y presencia de IP.**

		IR (HOMA-IR $\geq 3,8$ )		$X^2$ (p) CC Yates (p) **
		No n (%)	Si n (%)	
SDS-IMC	Obesidad leve	8 (8%)	1 (2%)	2,45 (>,05) 3,003 (>,05) **
	Obesidad moderada	23 (24%)	12 (23%)	
	Obesidad severa	65 (68%)	39 (75%)	

\*\*Se realizó la CC de Yates por presentar casillas con frecuencias esperadas < 5, sin observarse una asociación significativa entre las variables.

**Gráfico de barras 4.1.7: Recuento de IR según el grado de obesidad.**



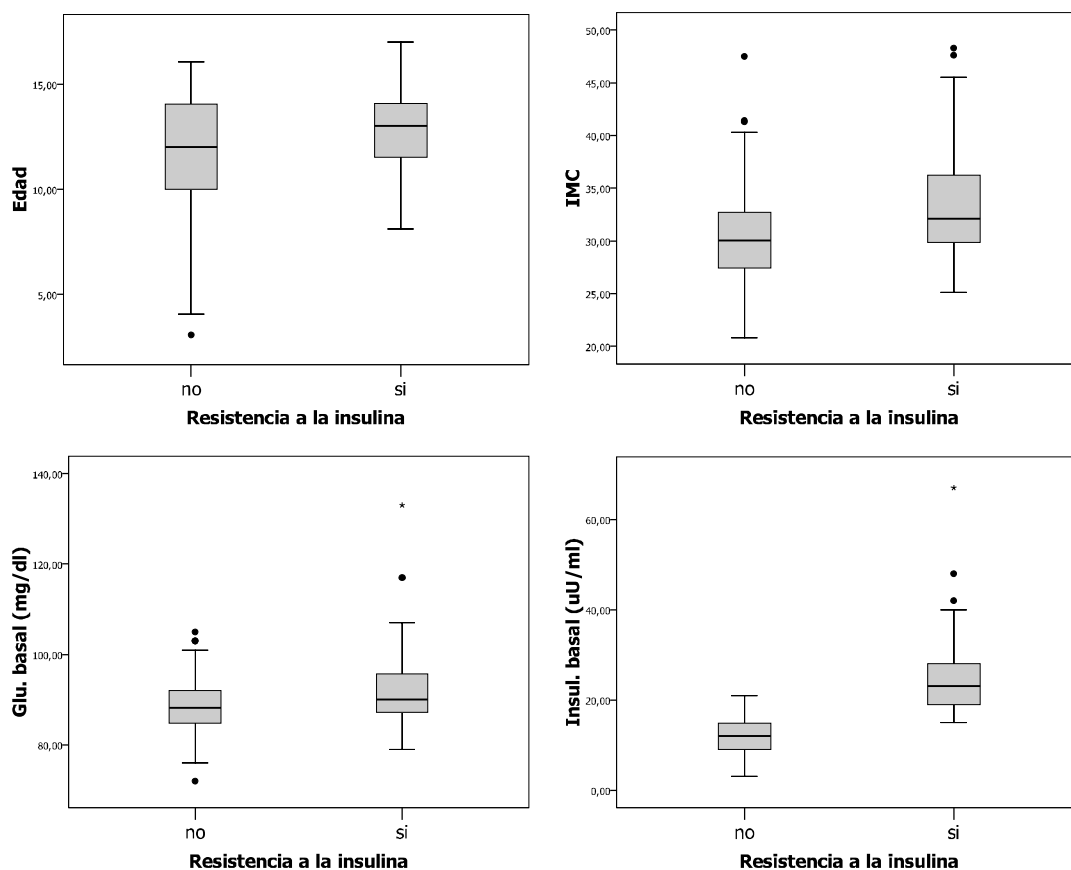
Se realizó el análisis descriptivo y comparativo de los valores de los marcadores antropométricos, glucemia e insulina basal y tipo de respuesta de la PTGO según la ausencia o presencia de IR. El IMC, edad, glucemia e insulina basal fueron significativamente superiores según el análisis de U de Mann-Whitney, en los obesos con IR que aquellos con un HOMA-IR considerado normal (tabla y gráficos 4.1.8).

**Tabla 4.1.8: Antropometría y marcadores del perfil hidrocarbonado según la presencia de IR.**

	HOMA-IR <3,8 (n=96)	HOMA-IR $\geq 3,8$ (n=52)	P*
<b>IMC</b>	30 ( $\pm 5$ ) 30 (20,8-47)	34 ( $\pm 5$ ) 32 (25-48)	<b>,000</b>
<b>SDS-IMC</b>	4,8 ( $\pm 1,6$ ) 4,5 (2,08-9,6)	5,5 ( $\pm 2$ ) 5,1 (2,6-12,8)	>,05
<b>Edad</b> (años)	11,5 ( $\pm 3$ ) 11 (3-16)	13 ( $\pm 2$ ) 13 (8-17)	<b>&lt;,05</b>
<b>Glucemia basal</b> (mg/mL)	88 ( $\pm 6$ ) 88 (72-105)	92 ( $\pm 9$ ) 90 (70-133)	<b>&lt;,05</b>
<b>Insulina basal</b> ( $\mu$ U/mL)	11,6 ( $\pm 4$ ) 12 (3-21)	25 ( $\pm 9$ ) 23 (15-67)	<b>,000</b>

Valores de las variables expresados en media ( $\pm$ DE), mediana (mínimo-máximo). \*Las comparaciones de variables cuantitativas se realizaron mediante la prueba U de Mann-Whitney. Diferencias significativas en negrilla ( $p < ,05$ ).

**Diagramas de barras y de cajas 4.1.8: variables con diferencias significativas en función de la IR.**



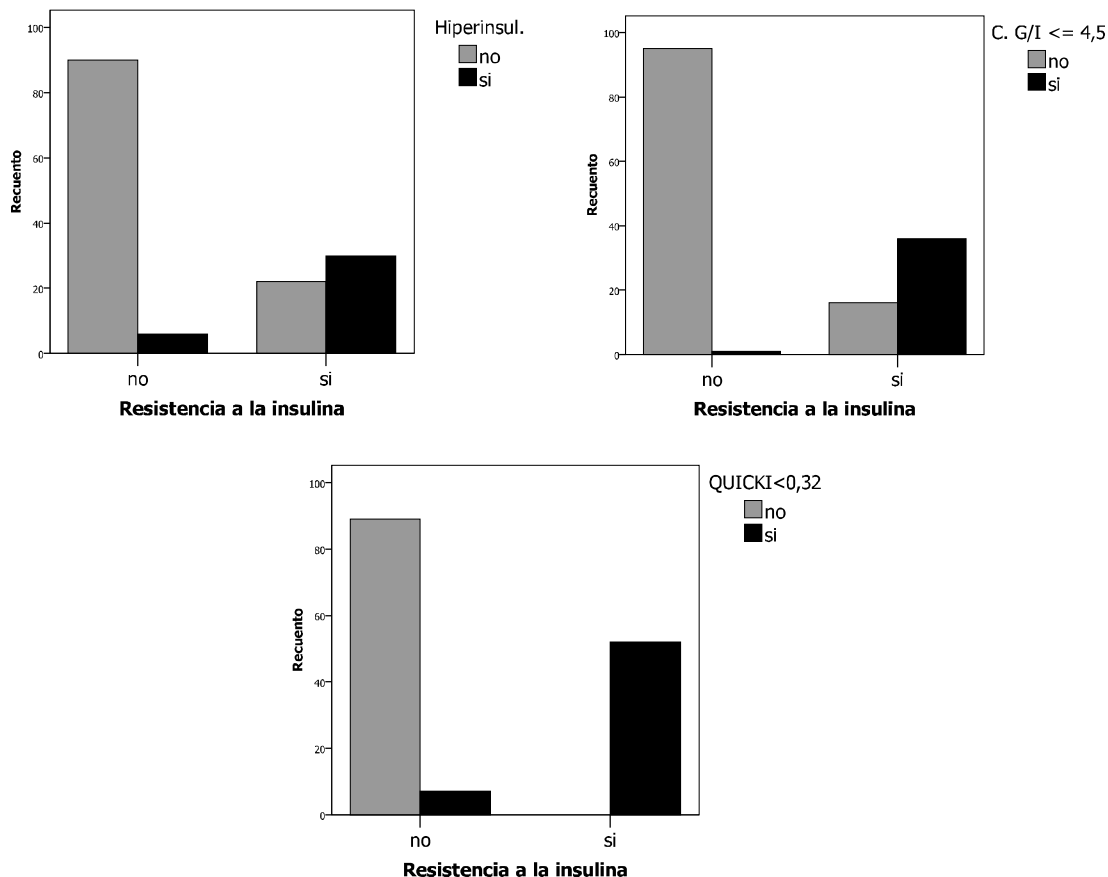
Se comparó la prevalencia de alteraciones glucídicas en los obesos con y sin IR. El 65% de los obesos presentó un HOMA-IR normal (tabla 4.1.2). Sin embargo se observaron casos de obesos sin IR según HOMA-IR, pero con alteración en otros marcadores y/o índices del perfil hidrocarbonado. El test de  $\chi^2$  entre los obesos con IR y con otras alteraciones glucídicas (corrección por continuidad y el exacto de Fisher para aquellas situaciones en que los valores esperados fueran inferiores a 5) proporcionó una significación bilateral  $<,05$  en todos los casos, exceptuando la elevación de la glucemia basal ( $p>,05$ ), observándose una asociación significativa entre los obesos con IR y aquellos que presentaron hiperinsulinemia, disminución del QUICKI y cociente G/I, el cálculo del odds ratio (OR) para IR fue significativo para hiperinsulinemia (OR:20, IC:7-55) y disminución del cociente G/I (OR:213, IC:27-1671); en todos los casos los rangos de incremento de probabilidad fueron grandes (tabla y gráficos 4.1.9).

**Tabla de contingencia 4.1.9: Prueba de  $\chi^2$  de Pearson. Prevalencia de marcadores glucídicos alterados según la IR en la muestra de obesos.**

Alteraciones en el metabolismo glucídico:		RI según HOMA-IR $\geq 3,8$		$\chi^2$ (p) CC Yates (p)*	OR (IC 95%)
		No n (%)	Si n (%)		
Glucosa basal alterada	No	90 (66%)	46 (34%)	1,266 ( $>,05$ )	1,9 (0,6-6)
	Si	6 (50%)	6 (50%)	,656* ( $>,05$ )	
Insulina basal elevada	No	90 (80%)	22 (20%)	<b>48,490 (,000)</b>	<b>20</b> <b>(7-55)</b>
	Si	6 (17%)	30 (83%)	<b>45,736 (,000)</b>	
Cociente G/I alterado	No	95 (97%)	16 (3%)	<b>83-645 (,000)</b>	<b>213</b> <b>(27-1671)</b>
	Si	1 (14%)	36 (86%)	<b>80,040 (,000)</b>	
Índice QUICKI alterado	No	89 (100%)	0 (0%)	<b>120,929(,000)</b>	***
	Si	7 (12%)	52 (88%)	<b>117,093 (,000)</b>	

CC Yates (p)\*: corrección de continuidad de Yates y test de Fisher: utilizado en los casos en que los valores esperados son menores a 5. OR: odds ratio. En negrilla las diferencias o valores significativos ( $p < ,05$ ). Los porcentajes están en función de las filas. IC: intervalo de confianza. \*\*\*no fue posible realizar el calculo de OR por contener 0 casos en alguna de las casillas.

**Gráficos de barras 4.1.9: Diferencias significativas en el recuento de alteraciones en los marcadores glucídicos según la presencia de IR en los obesos.**



Debido a la falta de consenso unificado para un valor de corte del HOMA-IR como indicador de IR, a los pacientes obesos que presentaron un HOMA-IR menor a 3,8 se los sub-dividió en tres grupos determinados por intervalos consecutivos en función de puntos de corte del HOMA-IR establecidos en distintas publicaciones (HOMA-IR:  $< 3$ ; de 3 a 3,5 y de 3,5 a  $< 3,8$ ). Luego se investigó el comportamiento de determinadas variables entre los diferentes intervalos del HOMA-IR. Se encontraron diferencias significativas según la prueba U de Mann-Whitney ( $p < ,05$ ) entre el grupo control (grupo 0) y los subgrupos de obesos separados según el valor del HOMA-IR (grupos 1-4) en el SDS-IMC, IMC y marcadores del perfil hidrocarbonado, exceptuando en la edad y HbA1c. También se encontraron diferencias significativas entre los obesos con un HOMA-IR  $< 3$  (grupo 1) y los intervalos sucesivos de HOMA-IR (grupos 2-4) en el IMC, SDS-IMC, insulina basal e índices matemáticos de IR. Entre los intervalos con un HOMA-IR  $\geq 3$  no se evidenciaron diferencias significativas en los parámetros antropométricos (IMC y SDS-IMC), edad, glucemia basal y HbA1c, pero sí se observaron diferencias significativas en los valores de la insulina basal e índices matemáticos entre los intervalos de HOMA-IR "3 a  $< 3,5$ " y HOMA-IR  $\geq 3,8$  (tabla 4.1.10-11 y gráficos 4.1.11).

**Tabla 4.1.10: Valores de variables antropométricas y del metabolismo hidrocarbonado según diferentes puntos de corte del HOMA-IR.**

	Controles (n=20-23)	HOMA-IR < 3 (n=42-65)	HOMA-IR 3 3 a < 3,5 (n=12-20)	HOMA-IR 3,5 a < 3,8 (n=7-11)	HOMA-IR ≥ 3,8 (n=32-52)
Grupo	0	1	2	3	4
<b>IMC</b>	18 (±2,6) 16 (15-22)	29 (±3,8) 29 (21-39)	32 (±5) 31 (25-47)	34 (±5) 34 (23-40)	34 (±5) 32 (25-48)
<b>SDS-IMC</b>	-0,2 (±0,6) -0,2 (-1-1)	4,6 (±1,4) 4,3 (2-9,4)	5,2 (±2) 4,9 (2,2-9,6)	5,8 (±1,6) 5,6 (3-8)	5,5 (±2) 5,2 (2-12,8)
<b>Edad (años)</b>	11 (±7)	11 (±3)	12 (±2)	12 (±3)	13 (±2)
<b>Glucosa basal (mg/dL)</b>	83 (±8) 83 (65-99)	88 (±6) 88 (72-105)	90 (±7) 90 (80-103)	88 (±5) 88 (79-99)	92 (±9) 90 (79-133)
<b>Insulina basal (µU/mL)</b>	6,2 (±3) 5,7 (2-14)	9,7 (±3) 10 (3-15)	15 (±2) 15 (12-21)	17 (±1) 17 (15-18)	25 (±9) 23 (15-67)
<b>HbA1c</b>	4,4 (±0,4) 4,5 (3,8-5)	4,6 (±0,3) 4,6 (3,8-5)	4,6 (±0,3) 4,7 (4,3-5,1)	4,7 (±0,3) 4,7 (4,3-5,1)	4,7 (±0,4) 4,7 (3-6)
<b>QUICKI</b>	0,37 (±0,03) 0,37 (0,02-14)	0,34 (±0,02) 0,33 (0,32-0,41)	0,31(±0,01) 0,32 (0,3-0,32)	0,31 (±0,01) 0,31 (0,31-0,32)	0,3 (±0,01) 0,3 (0,26-0,31)
<b>Indice Insulinogénico</b>	0,07 (±0,03) 0,07 (0,02-0,14)	0,11 (±0,03) 0,11 (0,03-0,19)	0,16 (±0,03) 0,16 (0,12-0,22)	0,19 (±0,02) 0,19 (0,15-0,23)	0,28 (±0,1) 0,26 (0,14-0,61)
<b>Cociente G/I</b>	16 (±3) 13 (7-43)	10 (±5) 8,7 (5-34)	6 (±1) 6 (4-8,6)	5 (±0,6) 5 (4-6,6)	3,9 (±1,1) 3,8 (1,6-7,1)

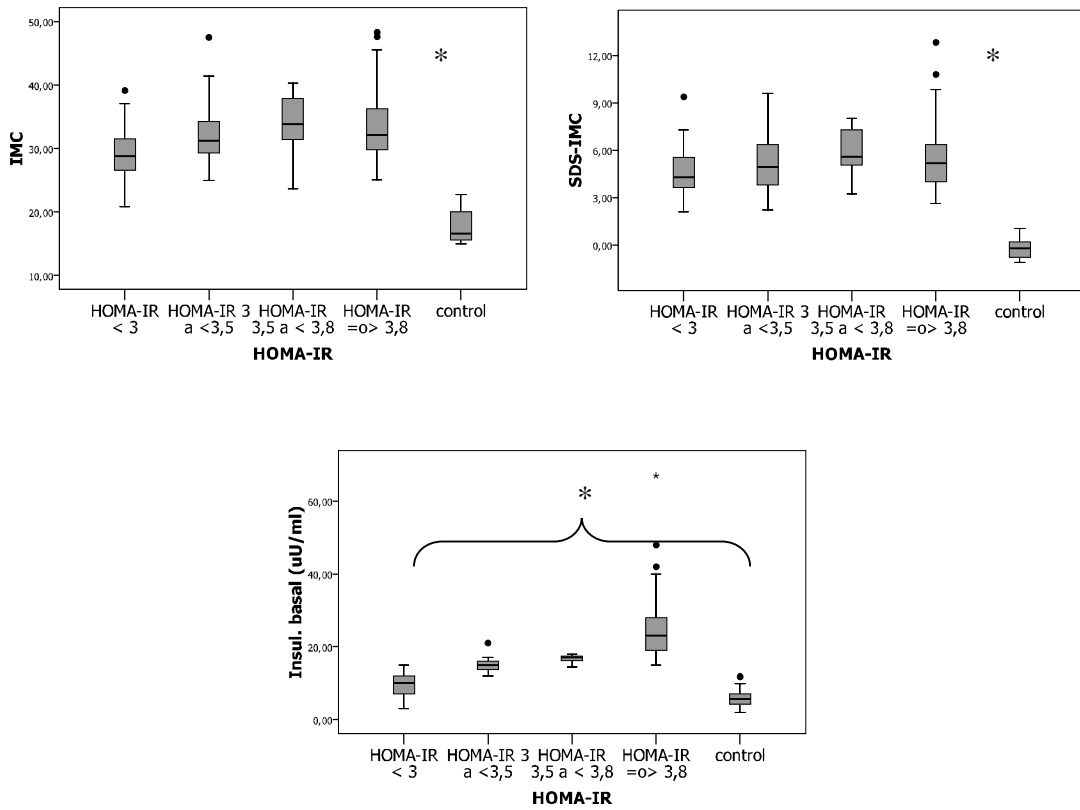
Las variables están expresadas en media (±DE) y mediana (mínimo-máximo). SDS-IMC: expresión como Z-score del IMC de las gráficas de Hernández. La "n" en los diferentes grupos varia dependiendo de la variable analizada.

**Tabla 4.1.11: Valor de "p" al realizarse las comparaciones no paramétricas de las variables entre el grupo control y los subgrupos de obesos separados por el valor del HOMA-IR (prueba de U de Mann-Whitney). Datos complementarios a la tabla 4.1.9.**

	0-1	0-2	0-3	0-4	1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
<b>IMC</b>	,000	,000	,000	,000	<,01	,005	,000	>,05	>,05	>,05
<b>SDS-IMC</b>	,000	,000	,000	,000	>,05	<,05	<,05	>,05	>,05	>,05
<b>Edad (años)</b>	>,05	>,05	>,05	>,05	>,05	>,05	<,01	>,05	>,05	>,05
<b>Glucosa basal</b>	,005	<,01	<,005	,000	>,05	>,05	<,05	>,05	>,05	>,05
<b>Insulina basal</b>	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,01	,000	>,05
<b>HbA1c</b>	>,05	>,05	>,05	<,01	>,05	>,05	>,05	>,05	>,05	>,05
<b>QUICKI</b>	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	>,05	,000	,000
<b>Indice Insulinogénico</b>	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	>,05	,000	,000
<b>Cociente G/I</b>	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	>,05	,000	,000

Grupo control = 0. Grupo obesos: 1= HOMA-IR < 3; 2= HOMA-IR 3= 3 a < 3,5; 4= HOMA-IR ≥ 3,8. En negrilla los valores que presentaron diferencias significativas (p<,05) entre el grupo control y/o los sub-grupos de obesos separados por valores progresivos del HOMA-IR según la prueba U de Mann-Whitney.

Diagramas de cajas 4.1.11: Valores de marcadores antropométricos e insulina basal según los intervalos progresivos del HOMA-IR en la muestra de obesos y grupo control.



\* indica los grupos con diferencias significativas en las variables analizadas.

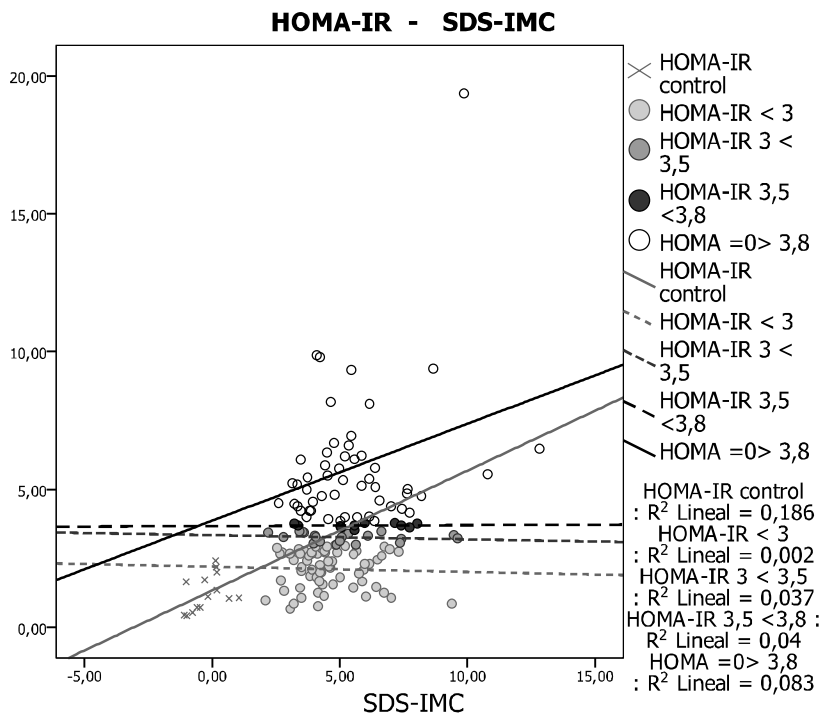
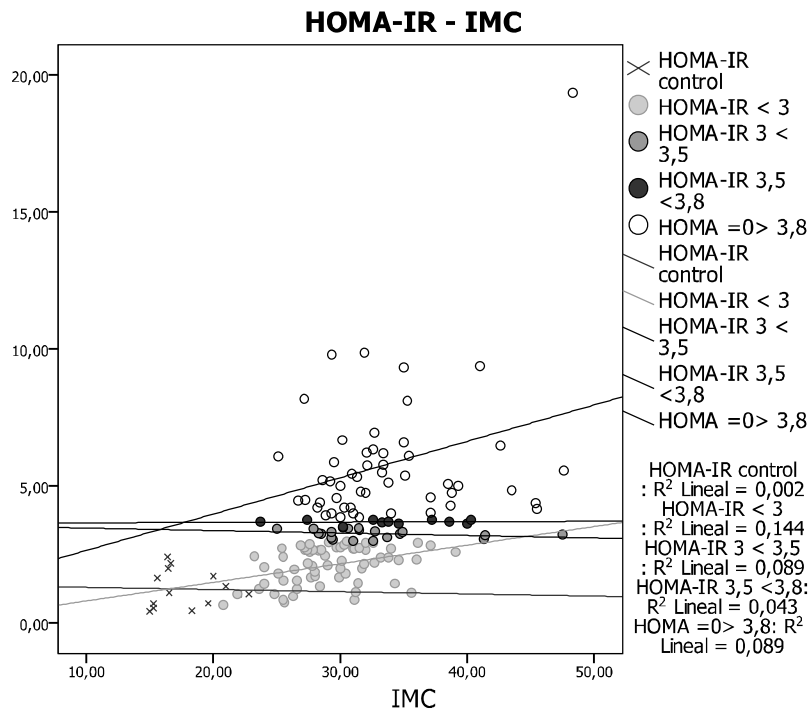
En todos los sujetos del estudio (controles + obesos) se realizó la matriz de correlaciones entre las medidas antropométricas e intervalos de valores de HOMA-IR, observándose una asociación positiva significativa entre dichas variables ( $p,000$ ). Un patrón similar se observó en la matriz de correlaciones realizada en el grupo de obesos entre los mismos parámetros (tabla y gráficos 4.1.3). Al analizarse estas correlaciones en cada uno de los grupos de obesos separados por los intervalos del HOMA-IR se mantuvo una tendencia positiva, pero no significativa ( $p>,05$ ), a excepción de los obesos con un HOMA-IR  $<3$  e IMC ( $p<,01$ ) (tabla y gráficos 4.1.12).

Tabla 4.1.12: Correlaciones entre IMC y SDS-IMC - HOMA-IR (grupo control y sub-grupos de obesos separados según por los intervalos del HOMA-IR).

			HOMA-IR*	HOMA-IR control	HOMA-IR < 3	HOMA-IR 3 < 3,5	HOMA-IR 3,5 < 3,8	HOMA-IR ≥ 3,8
Rho Spearman	IMC	r	<b>,552</b>	,204	<b>,357</b>	-,322	,078	,176
		p	<b>,000</b>	>,05	<b>&lt;,005</b>	>,05	>,05	>,05
		n	<b>162</b>	14	<b>65</b>	20	11	52
	SDS-IMC	r	<b>,375</b>	,495	,027	-,304	,161	,136
		p	<b>,000</b>	>,05	>,05	>,05	>,05	>,05
		n	<b>162</b>	14	65	20	11	52

r: Coeficiente de correlación de Spearman. \*HOMA-IR del total de casos (controles + obesos). En negrilla los valores que presentaron correlaciones significativas ( $p<,05$ ).

Gráficos de dispersión 4.1.12: IMC y SDS-IMC según el HOMA-IR en el grupo control y los intervalos del HOMA-IR en los obesos.



Correlaciones de entre el SDS-IMC y los subgrupos de obesos fraccionados según el valor del HOMA-IR. Si bien existe una correlación ascendente positiva significativa entre el SDS-IMC y el HOMA-IR del total de casos, al analizarse separadamente las correlaciones entre el SDS-IMC y HOMA-IR por sub-grupos, éstas no han sido significativas, aunque existe una tendencia positiva mas fuerte a partir del HOMA  $\geq$  3,5.

Se efectuó el estudio de regresión lineal múltiple por pasos, luego de realizarse la transformación logarítmica de las concentraciones del HOMA-IR. Se incorporaron como variables independientes al SDS-IMC y a la edad (ambas variables cumplieron criterios de entrada  $p[t] < ,05$ ) y como variable dependiente al HOMA-IR(log). El análisis de varianza resultó



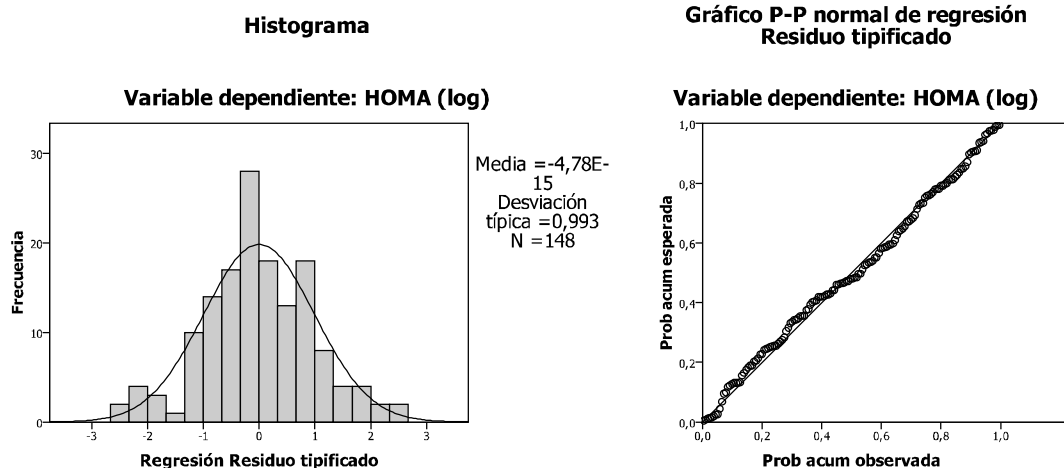
significativo ( $p,000$ ), por lo que se admitió algún tipo de asociación entre el HOMA-IR(log) y las variables independientes. En el modelo de regresión se observó que el HOMA-IR(log) estaba influenciado significativamente por la edad y el SDS-IMC sin que estas presentasen una combinación lineal entre si. El estadístico de Durbin-Watson informó que los residuos estaban incorrelacionados (D-W: 1,7). La inclusión de ambas variables explicativas en el modelo produjo un cambio en la constante que no resultó en una mejora significativa, pero se mantuvo la significancia de ambas variables independientes ( $p<05$ ). El porcentaje de reducción de incertidumbre al conocerse solo la edad fue del 15% y con ambas variables dependientes fue del 21% (20% según la  $R^2$  corregida), aceptándose el modelo con ambas variables predictoras como válido (tabla y gráficos 4.1.14a).

**Tabla 4.1.14a: Modelos de regresión lineal múltiple para el HOMA-IR(log) ajustado por el SDS-IMS y la edad.**

Modelo	Variable	Resumen del modelo				ANOVA		Coeficientes		
		R	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> corregida	Durbin-Watson	F	p	B	t	p
1	Constante							,274	1,510	,133
	Edad	,381	,146	,140		24,861	,000	,074	4,986	,000
2	Constante							-,129	-,610	,543
	Edad				1,739			,075	5,224	,000
	SDS-IMC	,456	,208	,197		19,019	,000	,077	3,377	,001

Variables predictoras: en el modelo 1: (constante), edad; en el modelo 2: (Constante), edad y SDS-IMC. Variable dependiente: HOMA-IR(log).

**Gráficos 4.1.14a: análisis residuales de regresión múltiple, variable dependiente: HOMA-IR(log).**



Se construyó un modelo de regresión logística binaria multivariante para valorar la asociación de los factores asociados a la insulino-resistencia. Incorporándose como variable dependiente a la presencia de IR según el HOMA-IR y como co-variables a la edad y SDS-IMC. Se obtuvo un modelo válido, pues fue globalmente significativo (pruebas ómnibus sobre coeficientes  $p<,05$ ). La prueba de Hosmer-Lemeshow no resultó significativa ( $p>,05$ ), implicando que el modelo fue correcto. La pertenencia de estas variables mejoró significativamente en el modelo; manteniendo su valor como variables de probabilidad de RI, siendo el OR para el incremento de una unidad de SDS-IMC de 1,2 (IC95%: 1,01-1,5), y el OR para el incremento de una unidad en la edad de 1,2 (IC95%: 1,04-1,4) (tabla 4.1.14b).

**Tabla 4.1.14b: Regresión logística. Suceso: Presencia de IR en los niños obesos.**

Variables introducidas	B	E.T.	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
					Inferior	Superior
SDS-IMC	,214	,101	,033	1,238	1,017	1,508
Edad	,184	,070	,008	1,202	1,049	1,379
Constante	-3,960	1,056	,000	,019		

**Índice QUICKI y Cociente glucosa/insulina:**

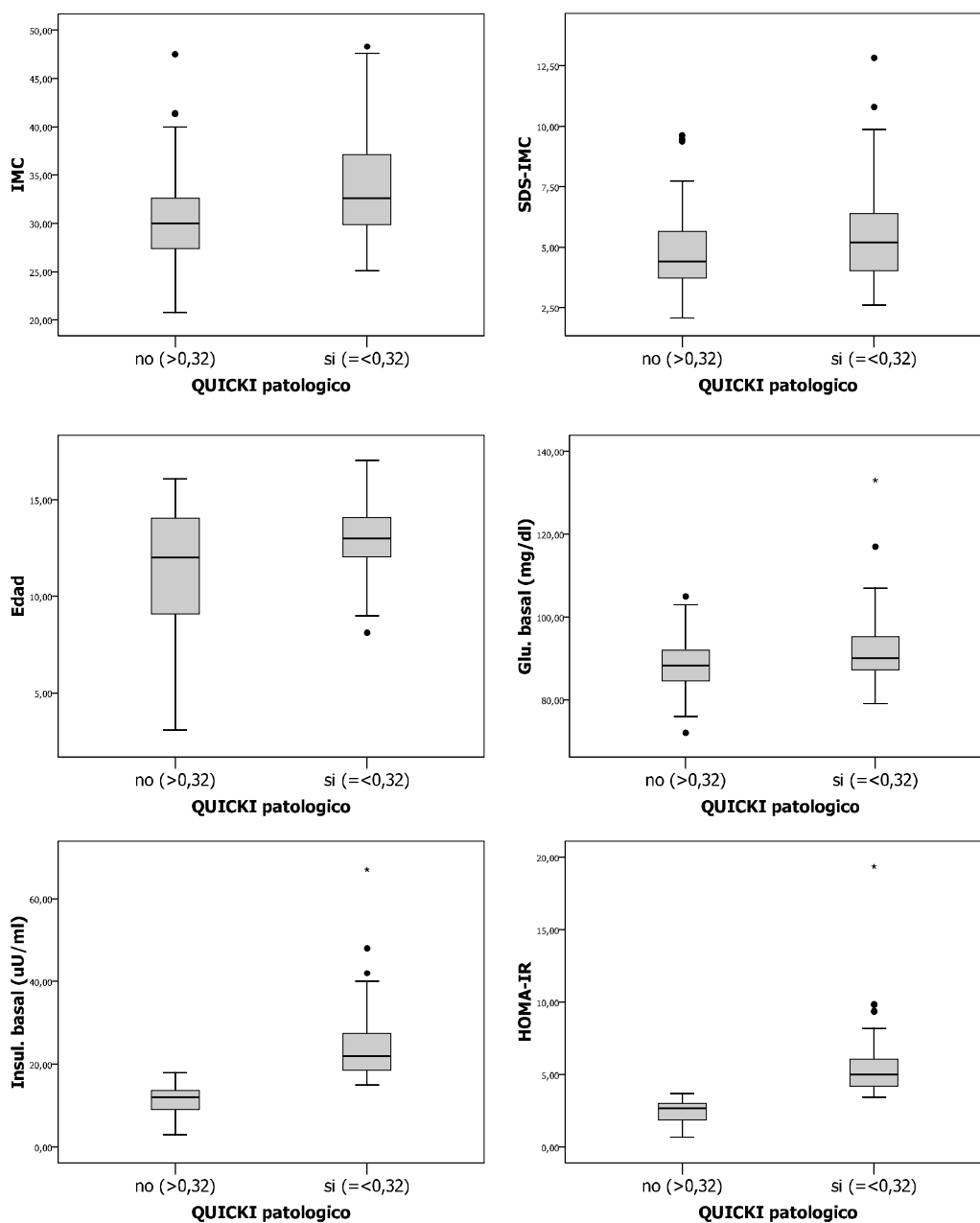
Se valoraron el índice QUICKI y Cociente glucosa/insulina (C. G/I) en 148 pacientes obesos. La media del índice QUICKI en los obesos fue de 0,32 ( $\pm$ ,03) y el rango se encontró entre 0,26 y 0,4; presentando una distribución no gaussiana (K-S de la muestra  $p < ,05$ ). La media del cociente glucemia/insulina en los obesos fue de 7 ( $\pm$ 4,5) con un rango entre 1,6 y 34; presentando una distribución no gaussiana (K-S de la muestra  $p < ,05$ ). Los valores medios de estos marcadores fueron significativamente superiores en los obesos respecto a la población control (tabla y gráfico 4.1.1). Al separarse a los obesos según los grados progresivos de obesidad, se observó una tendencia descendente no significativa de los valores de QUICKI y G/I acorde al incremento de los mismos (tabla 4.1.1 y gráfico 4.1.2). La matriz de correlaciones mostró una asociación negativa significativa entre ambos índices y el incremento de la obesidad (IMC y SDS-IMC) y la edad (tabla y gráfico 4.1.3). Un 40% ( $n=59$ ) de los obesos presentaron valores QUICKI  $\leq 0,32$ , y un 25% ( $n=37$ ) valores del cociente G/I  $\leq 4,5$ ; existiendo diferencias significativas en la prevalencia de alteraciones de estos parámetros entre el grupo control y los obesos (tabla y gráfico 4.1.2). Se realizó un análisis descriptivo y comparativo de los marcadores antropométricos, glucemia e insulina basal y HOMA-IR según la normalidad o alteración de ambos índices. Las variables antropométricas, edad y marcadores glucídicos basales fueron significativamente mayores en los obesos con QUICKI disminuido según el análisis de U de Mann-Whitney (tabla y gráficos 4.1.15a).

**Tabla 4.1.15a: Antropometría y marcadores del perfil hidrocarbonado según la normalidad o alteración del índice QUICKI.**

	QUICKI normal ( $n=89$ )	QUICKI disminuido ( $n=59$ )	<i>p</i>
IMC	30 ( $\pm$ 4,5)	34 ( $\pm$ 5)	,000
	30 (20,8-47)	33 (25-48)	
SDS-IMC	4,8 ( $\pm$ 1,6)	5,6 ( $\pm$ 2)	<,05
	4,4 (2,08-9,6)	5,2 (2,6-12,8)	
Edad (años)	11 ( $\pm$ 3)	13 ( $\pm$ 2)	<,05
	12 (3-16)	13 (8-17)	
Glucemia basal (mg/mL)	88 ( $\pm$ 7)	92 ( $\pm$ 9)	<,05
	88 (72-105)	90 (79-133)	
Insulina basal ( $\mu$ U/mL)	11 ( $\pm$ 3,6)	25 ( $\pm$ 9)	,000
	12 (3-18)	22 (15-67)	
HOMA-IR	2,4 ( $\pm$ 0,8)	5,5 ( $\pm$ 2)	,000
	2,6 (0,7-3,7)	5 (3-19)	

Los valores de las variables están expresados en media ( $\pm$ DE) y mediana (mínimo-máximo). Las comparaciones de variables cuantitativas se realizaron mediante la prueba U de Mann-Whitney. Diferencias significativas en negrilla ( $p < ,05$ ). SDS-IMC: expresión como Z-score del IMC de las gráficas de Hernández.

Diagramas de cajas 4.1.15a: Variables con diferencias significativas en función de la disminución del QUICKI.



Los obesos con Cociente G/I disminuido presentaron estadísticamente superiores de las variables antropométricas, edad e insulina basal según el análisis de Mann-Whitney (tabla y gráficos 4.1.15b).

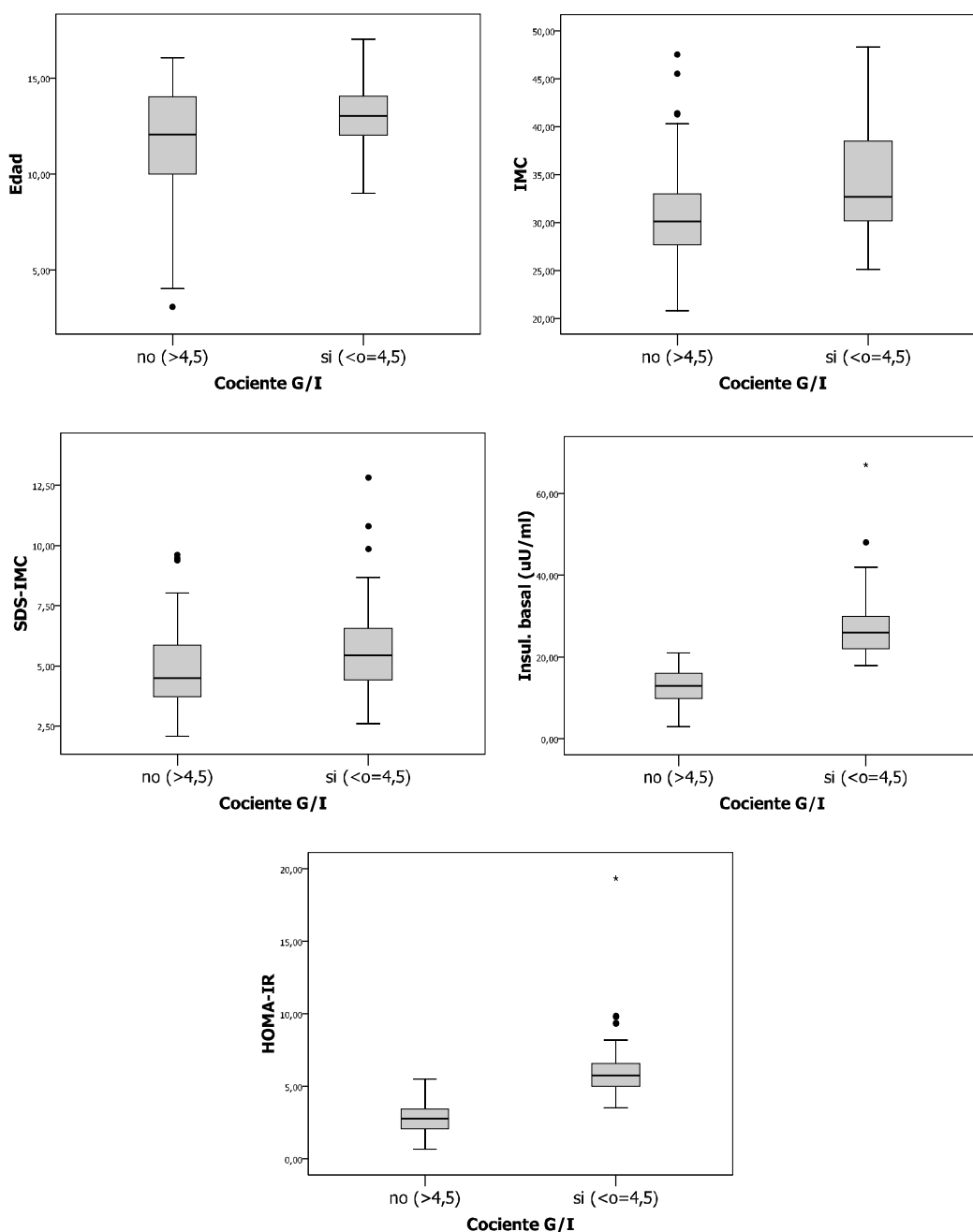
Tabla 4.1.15b: Antropometría y marcadores del perfil hidrocarbonado según la normalidad o alteración del cociente G/I.

	Cociente G/I normal (n=111)	Cociente G/I disminuido (n=37)	<i>p</i>
IMC	31 (±5) 30 (20,08-47)	35 (±6) 33 (25-48)	<b>,000</b>
SDS-IMC	4,8 (±1,6) 4,5 (2,08-9,6)	5,8 (±2) 5,4 (2,6-13)	<b>,01</b>

	Cociente G/I normal	Cociente G/I disminuido	<i>p</i>
<b>Edad</b> (años)	12 (±3) 12 (3-16)	13 (±2) 13 (9-17)	<b>,05</b>
<b>Glucemia basal</b> (mg/mL)	90 (±6,7) 90 (72-107)	90 (±10) 88 (79-133)	<b>&gt;,05</b>
<b>Insulina basal</b> (μU/mL)	12 (±4) 13 (3-21)	28 (±9) 26 (18-67)	<b>,000</b>
<b>HOMA-IR</b>	2,8 (±1) 2,7 (0,7-5,5)	6,4 (±2,7) 5,7 (3,5-19)	<b>,000</b>

Los valores de las variables están expresados en media (±DE) y mediana (mínimo-máximo). \*Las comparaciones de variables cuantitativas se realizaron mediante la prueba U de Mann-Whitney. Diferencias significativas en negrilla (*p*<,05). SDS-IMC: expresión como Z-score del IMC de las gráficas de Hernández.

**Diagramas de cajas y barras 4.1.15b: Variables con diferencias significativas en función de la disminución del Cociente G/I**



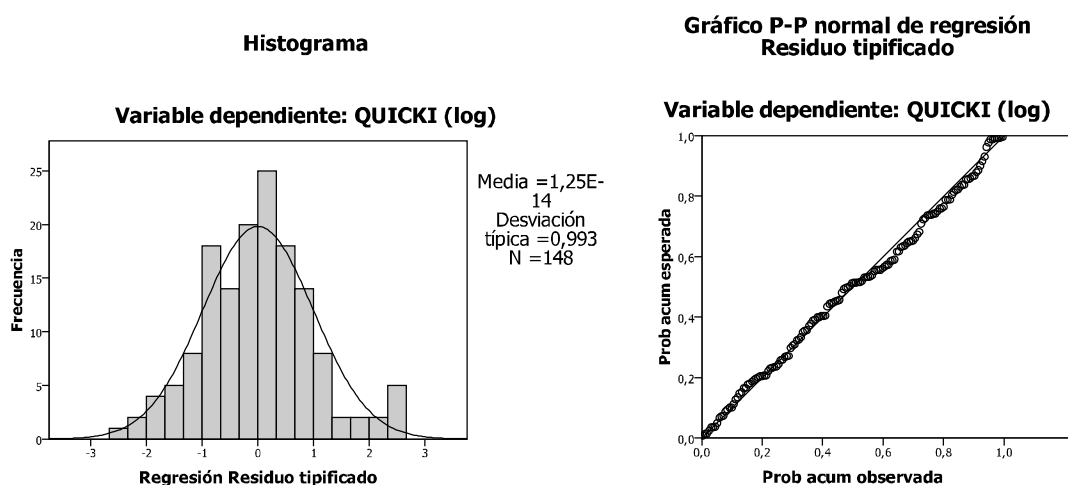
Se efectuó el estudio de regresión lineal múltiple por pasos, luego de realizarse la transformación logarítmica de los índices matemáticos QUICKI y cociente G/I. Se incorporaron de forma individualizada ambos marcadores, QUICKI(log) y G/I(log), como variables dependientes, y como variables independientes al SDS-IMC y a la edad (cumpliéndose criterio de entrada para ambas variables  $p[t] < ,05$ ). El análisis de varianza resultó significativo para ambos índices ( $p,000$ ), admitiéndose la validez de los modelos algún tipo de asociación entre las variables dependientes e independientes. En el modelo de regresión se observó que las variables respuestas, QUICKI(log) y C.G/I(log), estaban influenciadas significativamente por el SDS-IMC y la edad, sin que estas variables presentasen una combinación lineal entre sí. El estadístico de Durbin-Watson informó que los residuos estaban incorrelacionados (QUICKI(log) D-W:1,8; Cociente G/I(log) D-W:1,7). El porcentaje de reducción de incertidumbre para el QUICKI(log) al introducirse la edad fue del 15% y con ambas variables dependientes fue del 21% (20% según la  $R^2$  corregida). El porcentaje de reducción de incertidumbre para el cociente G/I(log) al conocerse solo la edad fue del 13% y con ambas variables dependientes fue del 18% (17% según la  $R^2$  corregida), aceptándose los modelos con ambas variables predictoras como válidos (tablas y gráficos 4.1.16 a-b).

**Tabla 4.1.16a: Modelo de regresión lineal múltiple para el índice QUICKI(log) ajustado por el SDS-IMC y la edad.**

Modelo	Variable	Resumen del modelo				ANOVA		Coeficientes		
		R	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> corregida	Durbin-Watson	F	p	B	t	p
1	Constante							-1,003	-38,923	,000
	Edad	,390	,152	,147		26,251	,000	-,011	-5,124	,000
2	Constante							-,949	-31,375	,000
	Edad				1,780			-,011	-5,346	,000
	SDS-IMC	,457	,209	,198		19,149	,000	-,010	-3,219	,002

Variables predictoras: en el modelo 1: (constante), Edad; en el modelo 2: (Constante), edad y SDS-IMC  
Variable dependiente: índice QUICKI(log).

**Gráficos 4.1.16a: Análisis residuales de regresión múltiple, variable dependiente: índice QUICKI(log).**

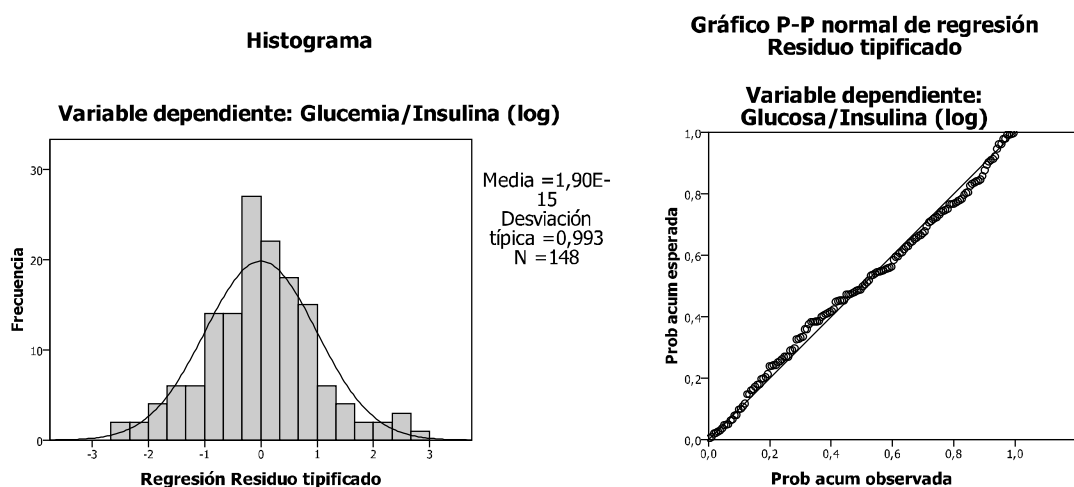


**Tabla 4.1.16b: Modelo de regresión lineal múltiple para el cociente G/I(log) ajustado por el SDS-IMC y la edad.**

Modelo	Variable	Resumen del modelo				ANOVA		Coeficientes		
		R	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> corregida	Durbin-Watson	F	p	B	t	p
1	Constante							2,613	14,894	,000
	Edad	,356	,127	,121		21,172	,000	-,066	-4,601	,000
2	Constante							2,986	14,511	,000
	Edad				1,703	16,445	,000	-,067	-4,807	,000
	SDS-IMC	,430	,185	,174				-,071	-3,219	,002

Variables predictoras: en el modelo 1: (constante), edad; en el modelo 2: (Constante), edad y SDS-IMC  
Variable dependiente: cociente G/I(log).

**Gráficos 4.1.16b: Análisis residuales de regresión múltiple, variable dependiente: cociente G/I(log).**



**Índice insulinogénico:**

Se valoró el índice insulinogénico (I.I) en 148 pacientes obesos. La media del I.I en los obesos fue de 0,18 (±0,1) con un rango entre 0,03 y 0,6; presentando una distribución no gaussiana (K-S de la muestra p<,05). El valor de este índice fue significativamente superior en los obesos respecto a la población control (tabla y gráfico 4.1.1). Al separarse a los obesos según los grados progresivos de obesidad se observó una tendencia ascendente no significativa de los valores del I.I acorde al incrementó de los mismos (tabla 4.1.1 y gráfico 4.1.2). La matriz de correlaciones mostró una asociación positiva significativa entre el I.I y el incremento de la obesidad (IMC y SDS-IMC) y la edad (tabla y gráfico 4.1.3).

Se efectuó el estudio de regresión lineal múltiple por pasos, luego de realizarse la transformación logarítmica de las concentraciones del I.I. Se incorporaron como variables independientes al SDS-IMC y a la edad (ambas variables cumplieron criterios de entrada p[t]<,05) y como variable dependiente al I.I(log). El análisis de varianza resultó significativo (p,000), por lo que se admitió algún tipo de asociación entre el I.I(log) y las variables independientes. En el modelo de regresión se observó que el I.I(log) estaba influenciado significativamente por la edad y el SDS-IMC sin que estas presentasen una combinación lineal

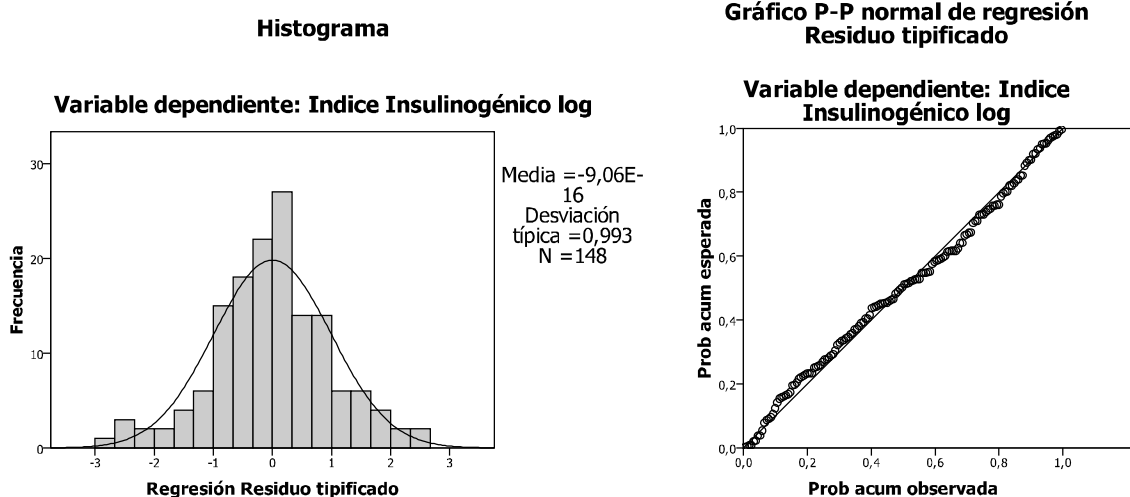
entre si. El estadístico de Durbin-Watson informó que los residuos estaban incorrelacionados (D-W: 1,01). El porcentaje de reducción de incertidumbre al conocerse solo la edad fue del 13% y con ambas variables dependientes fue del 19% (17% según la R<sup>2</sup> corregida) aceptándose el modelo con ambas variables predictoras como válido (tabla y gráficos 4.1.17).

**Tabla 4.1.17: Modelo de regresión lineal múltiple para el I.I(log) ajustado por el SDS-IMC y la edad.**

Modelo	Variable	Resumen del modelo				ANOVA		Coeficientes		
		R	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> corregida	Durbin-Watson	F	p	B	t	p
1	Constante							-2,613	-14,894	,000
	Edad	,356	,127	,121		21,172	,000	,066	4,601	,000
2	Constante							-2,986	-14,511	,000
	Edad							,067	4,807	,000
	SDS-IMC	,430	,185	,174	1,011	16,445	,000	,071	3,219	,002

Variables predictoras: en el modelo 1: (constante), edad; en el modelo 2: (Constante), edad y SDS-IMC  
Variable dependiente: I.I(log).

**Gráficos 4.1.17: Análisis residuales de regresión múltiple, variable dependiente: I.I(log).**



### **Perfil hidrocarbonado y pubertad:**

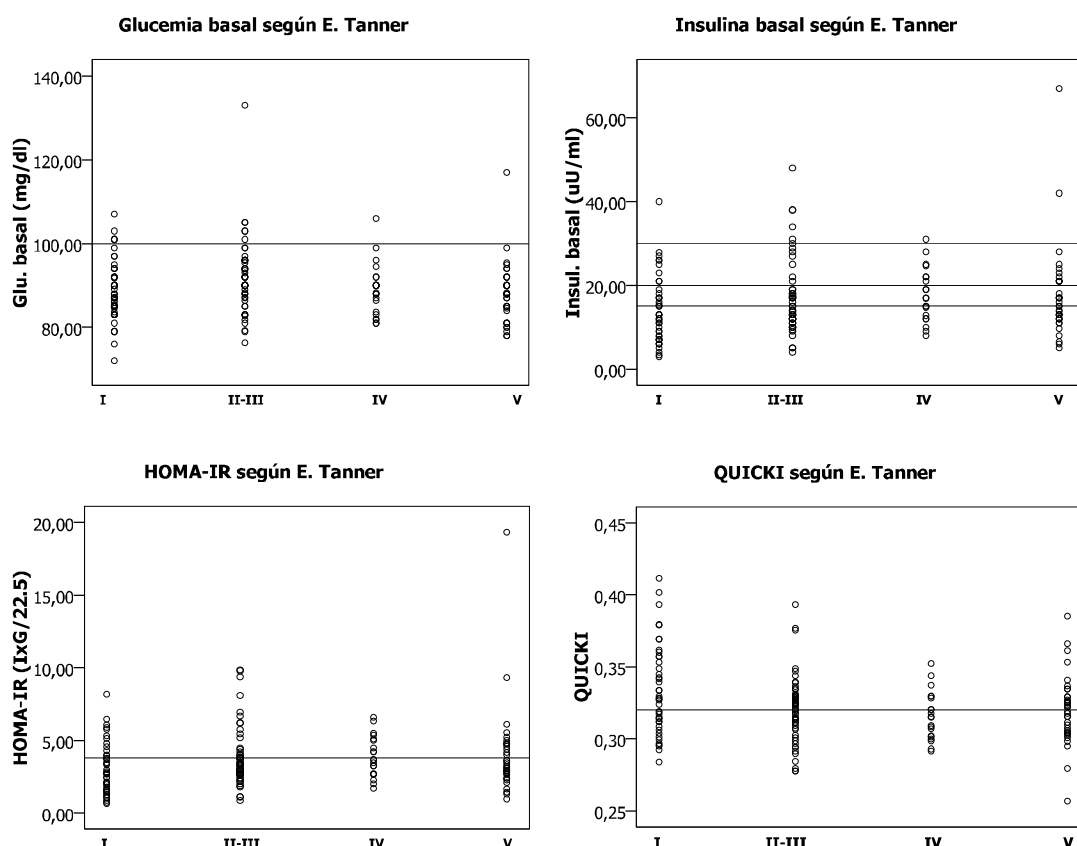
Se realizó un análisis descriptivo y comparativo de los marcadores glucídicos según los estadios puberales de Tanner en 167 niños y adolescentes obesos, teniéndose en cuenta la insulino-resistencia fisiológica propia de la pubertad. Se observaron mayores concentraciones de glucemia basal en los estadios II-III; de insulina basal y HOMA-IR en el estadio IV, y valores mínimos de QUICKI en el estadio IV. Las diferencias significativas según la prueba U de Mann-Whitney, se encontraron en la glucosa basal entre los estadios I/II-III y II-III/V (p,01), en la insulina basal entre los estadios II-III/IV (p,05), en el HOMA entre los estadios II-III/IV (p,05), y en el QUIKI basal entre I/II-III/IV y II-III/V (p,05). En las demás variables no se observaron diferencias. Al realizarse la prueba H de Kruskal-Wallis las diferencias significativas solo se apreciaron en la glucemia basal (tabla 4.1.18). En los gráficos 4.1.18 se observa la dispersión de las variables analizadas en los distintos estadios de Tanner y sus respectivos puntos de corte.

Tabla 4.1.18: Tabla descriptiva y comparativa de los marcadores del perfil hidrocarbonado según los estadios puberales de Tanner en los pacientes obesos.

Estadio puberal	n	Glucemia basal (mg/dL)	Insulina basal ( $\mu$ U/mL)	HOMA-IR	QUICKI
I	42-55	88 ( $\pm 7$ )	14 ( $\pm 8$ )	3 ( $\pm 1,8$ )	0,33 ( $\pm 0,03$ )
		87 (72-107)	12,5 (3-40)	2,7 (0,7-8,2)	0,32 (0,28-0,41)
II-III	52-54	92 ( $\pm 8$ )	17 ( $\pm 9$ )	3,8 ( $\pm 2$ )	0,32 ( $\pm 0,02$ )
		91 (76-133)	14,5 (4-48)	3,2 (0,8-9,9)	0,32 (0,28-0,39)
IV	20-22	89 ( $\pm 6$ )	18 ( $\pm 6$ )	3,9 ( $\pm 1,4$ )	0,31 ( $\pm 0,01$ )
		89 (81-106)	17 (8-31)	3,7 (1,7-6,6)	0,31 (0,29-0,35)
V	34-36	88 ( $\pm 7$ )	18 ( $\pm 11$ )	4 ( $\pm 3$ )	0,32 ( $\pm 0,24$ )
		88 (78-117)	15 (5-67)	3,2 (0,98-19)	0,32 (0,26-0,39)
KW (p)	np	<,05	>,05	>,05	>,05

Los valores de las variables están expresan en media ( $\pm$ DE) y mediana (mínimo-máximo). KW: Prueba H de Krusal-Wallis. En negrillas se indican las diferencias significativas según la prueba de U de Mann-Whitney. La "n" varía dependiendo de la variable analizada.

Gráficos de dispersión 4.1.18: Comparativa de los marcadores del perfil hidrocarbonado respecto a los estadios de Tanner.



Las líneas de referencia del eje Y representan los puntos de corte de las variables definidas como límite de la normalidad. En el caso de la insulina varía según el estadio puberal: Prepubertad (Tanner 1):  $\geq 15 \mu$ U/ml, Pubertad (Tanner 2-4):  $\geq 30 \mu$ U/ml, Pospubertad (Tanner 5):  $\geq 20 \mu$ U/ml. En el gráfico de insulina basal se indica como varía el punto de corte de la insulina en función del estadio puberal.

Al compararse la prevalencia de las alteraciones glucídicas entre los estadios puberales mediante el test de  $\chi^2$ , se encontró una asociación significativa entre los estadios puberales y el hiperinsulinismo, siendo los niños prepuberales (estadio I) los que presentaron mayor prevalencia de aumento de insulina, debiendo tenerse en cuenta que los puntos de corte en esta



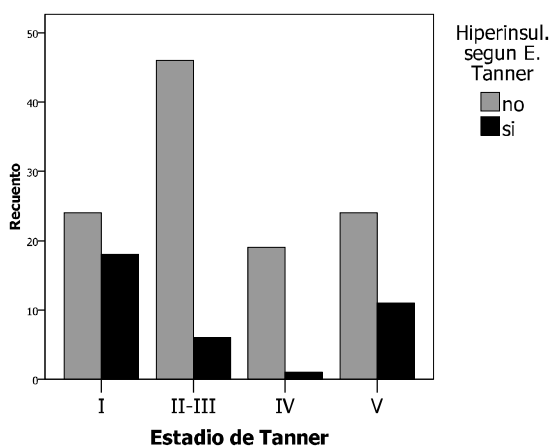
variable fueron ajustados al hiperinsulinismo fisiológico presente durante la pubertad (tabla y gráfico 4.1.19).

**Tabla de contingencia 4.1.19: Prueba de  $\chi^2$  de Pearson. Marcadores del metabolismo hidrocarbonado \*Estadio de Tanner.**

			Estadio de Tanner				$\chi^2$ <i>p</i>
			I	II-III	IV	V	
<b>Glucemia basal alterada</b>	<b>Normal</b>	<b>n (%)</b>	50 (32%)	48 (31%)	21 (14%)	35 (23%)	2,542 <sup>a</sup>
	<b>Alterada</b>	<b>n (%)</b>	5 (38%)	6 (46%)**	1 (8%)	1 (8%)	>,05
<b>Hiperinsulinismo según Tanner</b>	<b>No</b>	<b>n (%)</b>	24 (21%)	46 (41%)	19 (17%)	24 (21%)	<b>17,550<sup>a</sup></b>
	<b>Si</b>	<b>n (%)</b>	18 (50%)	6 (17%)	1 (3%)	11 (30%)	<b>,001*</b>
<b>Resistencia a la insulina</b>	<b>No</b>	<b>n (%)</b>	30 (31%)	34 (35%)	11 (12%)	21 (22%)	1,798
	<b>Si</b>	<b>n (%)</b>	12 (23%)	18 (35%)	9 (17%)	13 (25%)	>,05
<b>QUICKI patológico</b>	<b>No</b>	<b>n (%)</b>	28 (31%)	30 (34%)	10 (11%)	21 (24%)	1,771
	<b>Si</b>	<b>n (%)</b>	14 (24%)	22 (37%)	10 (17%)	13 (22%)	>,05

<sup>a</sup>Más de una casilla tiene una frecuencia esperada inferior a 5, por lo que los resultados de Chi-cuadrado pueden no ser válidos. \*El estadístico de  $\chi^2$  es significativo si  $p < ,05$ , indicado en negrilla. \*\*En la glucemia basal alterada se incluye un paciente que presentó DMT2.

**Gráfico de barras 4.1.19: Hiperinsulinismo según los estadios de Tanner.**



**Detección de Intolerancia a la glucosa o diabetes mediante la PTGO:**

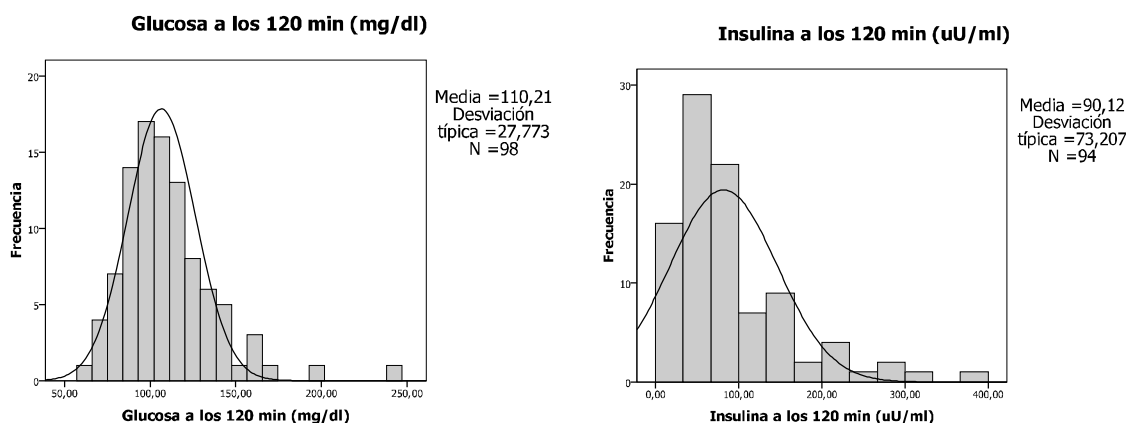
La PTGO se realizó en 123 pacientes tomados al azar del grupo inicial de obesos. La media de la glucosa a los 120´de la PTGO fue de 110 ( $\pm 28$ ) mg/dL, con un rango entre 61 y 246 mg/dL y una distribución gaussiana (K-S de la muestra  $p > ,05$ ). La media de la insulina a los 120´de la PTGO fue de 90 ( $\pm 73$ )  $\mu$ U/mL con un rango entre 10 y 399  $\mu$ U/mL y una distribución no gaussiana (K-S de la muestra  $p < ,05$ ) (tabla y gráfico 4.1.19). Al compararse las concentraciones de glucemia e insulina a los 120´de la PTGO entre los grados progresivos de obesidad, se observaron tendencias ascendentes significativas en ambas variables acorde al incremento del grado de obesidad. Los valores basales de glucemia e insulina no presentaron diferencias significativas entre los diferentes grados de obesidad, sin embargo a los 120 minutos de realizada la PTGO, ambas variables mostraron un incremento significativo de sus valores acorde al incremento de los grados de obesidad ( $p < ,01$  y  $p < ,05$  respectivamente). El análisis se realizó mediante las pruebas de U de Mann-Whitney y H de Kruskal-Wallis (tabla y gráficos 4.1.20).

**Tabla 4.1.20: Niveles medios de la glucosa e insulina basal y a los 120´ de la PTGO.**

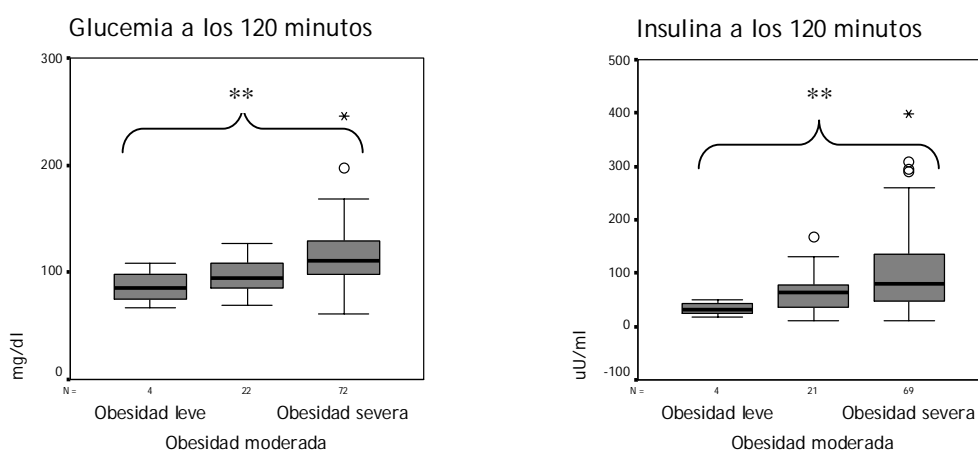
Variables	Obesos leves (n=6)	Obesos moderados (n=28)	Obesos severos (n=89)	Obesos totales (n=123)	P* (KW)
<b>Glucosa basal</b> (mg/dL)	86 (±4) 87 (79-90)	89 (±6) 90 (76-103)	90 (±8) 90 (72-133)	90 (±8) 88 (72-133)	>,05
<b>Glucosa 120x´ PTGO</b> (mg/dL)	<b>86 (±17)</b> <b>85 (66-108)</b>	<b>97 8±15)</b> <b>94 (69-127)</b>	<b>115 (±29)</b> <b>110 (61-246)</b>	<b>110 (±28)</b> <b>106 (61-246)</b>	<,01
<b>Insulina basal</b> (µU/mL)	11 (±6) 10 (5-22)	15 (±6) 13 (6-28)	17 (±10) 15 (3-67)	16 (±9) 15 (3-67)	>,05
<b>Insulina 120x´ PTGO</b> (µU/mL)	<b>33 (±14)</b> <b>32 (18-41)</b>	<b>62 (±38)</b> <b>65 (11-167)</b>	<b>101 (±79)</b> <b>81 (10-399)</b>	<b>90 (±73)</b> 72 (10-399)	<,05

Los valores de las variables están expresados en media (±DE) y mediana (mínimo y máximo). Obesidad leve: SDS-IMC ≥2 a <3. Obesidad moderada: SDS-IMC = 3 a 4. Obesidad severa: SDS-IMC >4. En negrilla se indican las diferencias significativas (prueba U de Mann-Whitney). \*p (KW): prueba U de Kruskal-Wallis entre los diferentes grados de obesidad. SDS-IMC: expresión como Z-score del IMC de las gráficas de Hernández.

**Gráficos 4.1.20a: Distribución de las concentraciones de los marcadores glucídicos a los 120´(PTGO) en la muestra de pacientes obesos.**

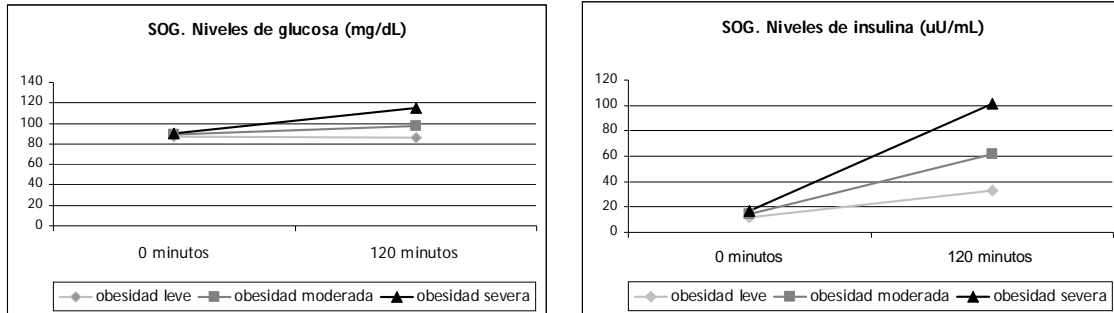


**Diagramas de cajas 4.1.20b: Insulina y glucemia a los 120´(PTGO) según los progresivos grados de obesidad.**



\*\* Diferencias significativas entre los distintos grados de obesidad.

**Gráficos 4.1.20c: Niveles medios de la glucosa e insulina obtenidos en la PTGO.**



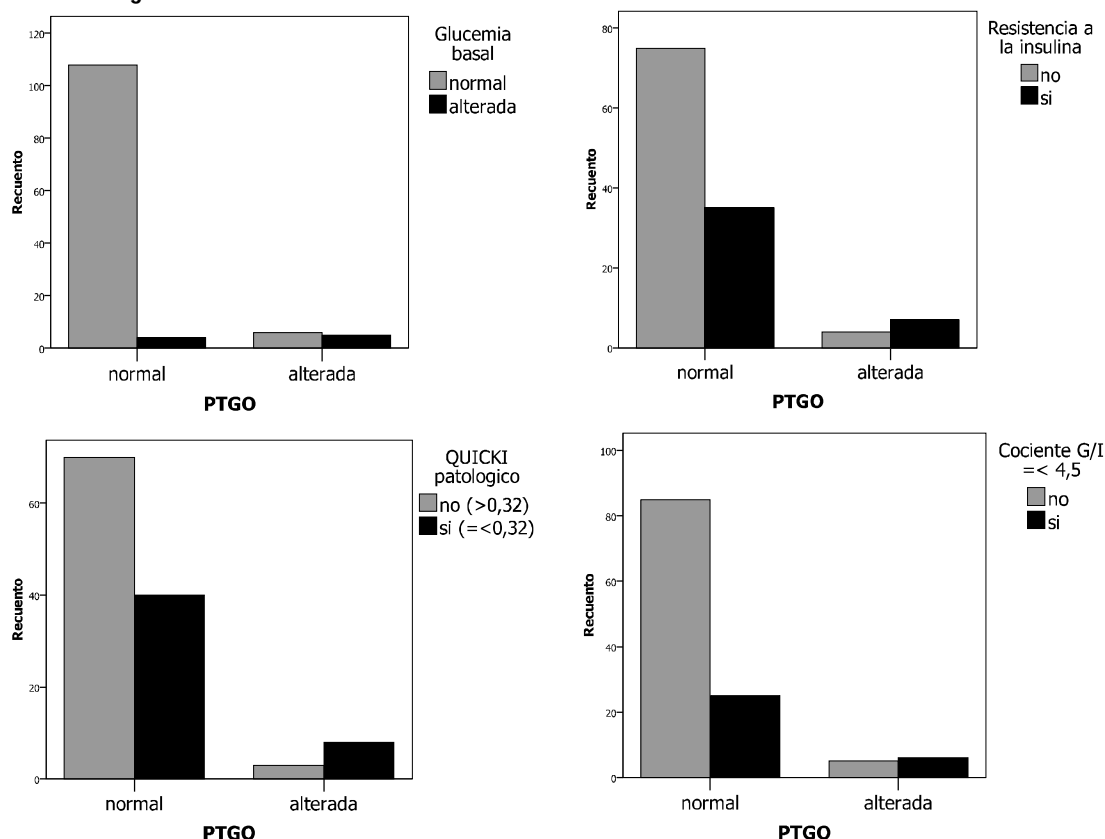
Por convención, una respuesta a la PTGO normal, se asume como aquella que presenta valores de glucemia a las dos horas de la ingesta de glucosa entre 60 y 139 mg/dL. El 91 % (n=112) de los pacientes obesos evaluados presentaron una respuesta a la PTGO normal. Sin embargo en estos pacientes obesos sin alteraciones aparentes del metabolismo hidrocarbonado según la PTGO, se observaron marcadores basales alterados. En un 4% (n=4) de estos pacientes la glucemia basal estuvo elevada, en un 24% se cumplieron criterios de hiperinsulinemia, en un 32% de los casos se cumplieron criterios para IR según el HOMA-IR y en un 36% de los sujetos se observó un QUICKI disminuido. El 8% (n=10) de los obesos estudiados presentaron una PTGO alterada con valores compatibles con intolerancia a la glucosa, sin embargo un 60% (n=6) de estos sujetos presentaron glucemia e insulina basales normales, en un 50% (n=5) el cociente fue G/I normal, en un 40% (n=4) no cumplieron criterios de insulino-resistencia y en un 30% (n=3) el QUICKI presentó valores normales. Un único paciente (1%) cumplió criterios de DMT2 según la glucemia basal, la PTGO y HbA1c; en este caso el HOMA-IR, el QUICKI y el cociente G/I también se observaron alterados. Se compararon los porcentajes de las respuestas de la PTGO normal o alterada (intolerancia + DMT2), con las alteraciones en marcadores e índices matemáticos basales del metabolismo glucídico. Al realizarse el test de  $\chi^2$ , se observó una asociación estadísticamente significativa entre la PTGO alterada y la elevación de la glucemia basal, la prevalencia de insulino-resistencia, la disminución del QUICKI y del cociente G/I, mientras que para la hiperinsulinemia no se observó asociación con la respuesta de la PTGO. Se determinó el OR para las concentraciones elevadas de glucemia e índices matemáticos basales, de acuerdo al tipo de respuesta de la PTGO. Observándose un OR significativo para la PTGO alterada respecto a la elevación de la glucemia basal (OR:22, IC:4-106), insulino-resistencia (OR:3,7, IC: 1,03-13), disminución del índice QUICKI (OR:4,7; IC:1,2-18) y disminución del Cociente G/I (OR:4,7; IC:1,2-18), en todos los casos los rangos de incremento de probabilidad fueron amplios (tabla y gráficos 4.1.21).

Tabla de contingencia 4.1.21: Prueba de  $\chi^2$  de Pearson. Prevalencia de la alteración de marcadores del metabolismo hidrocarbonado según la PTGO.

Alteración del metabolismo hidrocarbonado según las variables:		PTGO			$\chi^2$ (p)* CC Yates (p)**	OR* (IC 95%)
		NORMAL	ALTERADA**			
			Intolerancia a la glucosa n (%)	DBT n (%)		
<b>Glucosa basal alterada</b>	No Si	108 (96%) 4 (4%)	6 (60%) 4 (40%)	0 (0%) 1 (100%)	<b>25,909* (&lt;,000)</b> <b>20,101 (&lt;,000)</b>	<b>22</b> <b>(4-106)</b>
<b>Hiperinsulinemia</b>	No Si	84 (76%) 26 (24%)	6 (60%) 4 (40%)	0 (0%) 1 (100%)	2,498* (0,1) 1,484 (0,1)	2,6 (0,7-9)
<b>Resistencia a la insulina</b>	No Si	75 (68%) 35 (32%)	4 (40%) 6 (60%)	0 (0%) 1 (100%)	<b>4,467* (&lt;,05)</b> <b>3,174 (&lt;,05)</b>	<b>3,7</b> <b>(1,03-13)</b>
<b>Índice QUICKI alterado</b>	No Si	70 (64%) 40 (36%)	3 (30%) 7 (70%)	0 (0%) 1 (100%)	<b>5,525* (&lt;,05)</b> <b>4,110 (&lt;,05)</b>	<b>4,7</b> <b>(1,1-18)</b>
<b>Cociente G/I alterado</b>	No Si	85 (75%) 25 (25%)	5 (50%) 5 (50%)	0 (0%) 1 (100%)	<b>5,313* (&lt;,05)</b> <b>3,774 (&lt;,05)</b>	<b>4</b> <b>(1,1-14)</b>

\*El análisis de  $\chi^2$  se realizó entre los grupos con PTGO normal o alterada (intolerancia a la glucosa + 1 caso de DMT2). \*\*CC Yates (p): corrección de continuidad de Yates y test de Fisher: utilizado en los casos en que los valores esperados son menores a 5. OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza. En negrita las diferencias o valores significativos ( $p < ,05$ ). Los porcentajes están en función de las columnas.

Gráficos de barras 4.1.21: Diferencias significativas en el recuento de alteraciones en los marcadores glucídicos según la PTGO.



Según los resultados obtenidos, se analizó la prevalencia del llamado "estado pre-diabético" en 127 niños y adolescentes obesos, incluyéndose bajo esta definición a los obesos con glucemia basal alterada y/o intolerancia a la glucosa, observándose que un 15% (n=19) de los obesos se encontraron en este estado, mientras que un 85% (n=108) no presentó esta alteración. En 124 individuos se analizó la posible relación del estado pre-diabético con la presencia de insulino-

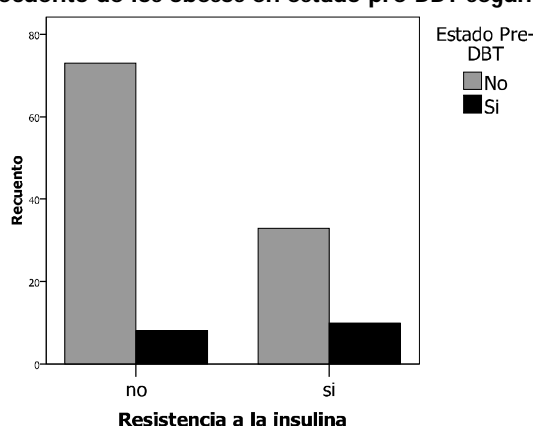
resistencia, sin tomarse en cuenta el único paciente con DBT2. Se observó una asociación significativa y aumento de probabilidad en los pacientes con insulino-resistencia de presentar una respuesta alterada a la PTGO, teniéndose en cuenta que un porcentaje de sujetos con IR presentaron una PTGO normal, y viceversa (tabla y gráfico 4.1.22).

**Tabla de contingencia 4.1.22: Prueba de  $\chi^2$ . Prevalencia del Estado pre-DBT según la IR.**

		Estado pre-diabético		$\chi^2$ (p)*	OR* (IC 95%)
		No N=106	Si N=18		
<b>Insulino-resistencia</b>	<b>No n (%)</b>	73 (90%)	8 (10%)	<b>4,052 (&lt;,05)</b>	<b>2.8</b> <b>(1,001-7,6)</b>
	<b>Si n (%)</b>	33 (78%)	10 (22%)		

En negrita las diferencias significativas según la test de  $\chi^2$  (p<,05). OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza. Los porcentajes están en función de las filas.

**Gráfico de barras 4.1.22: Recuento de los obesos en estado pre-DBT según la presencia de IR.**



Se realizó el análisis descriptivo y comparativo (prueba U de Mann-Whitney) de las medidas antropométricas (IMC y SDS-IMC) y concentraciones de marcadores e índices basales del metabolismo hidrocarbonado entre los sujetos con PTGO normal y con PTGO compatible con intolerancia a la glucosa. Al paciente con diabetes por ser un caso único con valores claramente alterados, no se lo incluyó en este análisis. El IMC, los valores de glucemia e insulina basal, HOMA-IR y HbA1c fueron significativamente superiores en los obesos con intolerancia a la glucosa; mientras que el índice QUICKI presento valores estadísticamente inferiores en los sujetos con alteración de la PTGO (p<,05 en todos los casos). Las diferencias no fueron significativas (p>,05) en el SDS-IMC, edad, valores del índice insulinogénico ni del cociente G/I (tablas y gráficos 4.1.23).

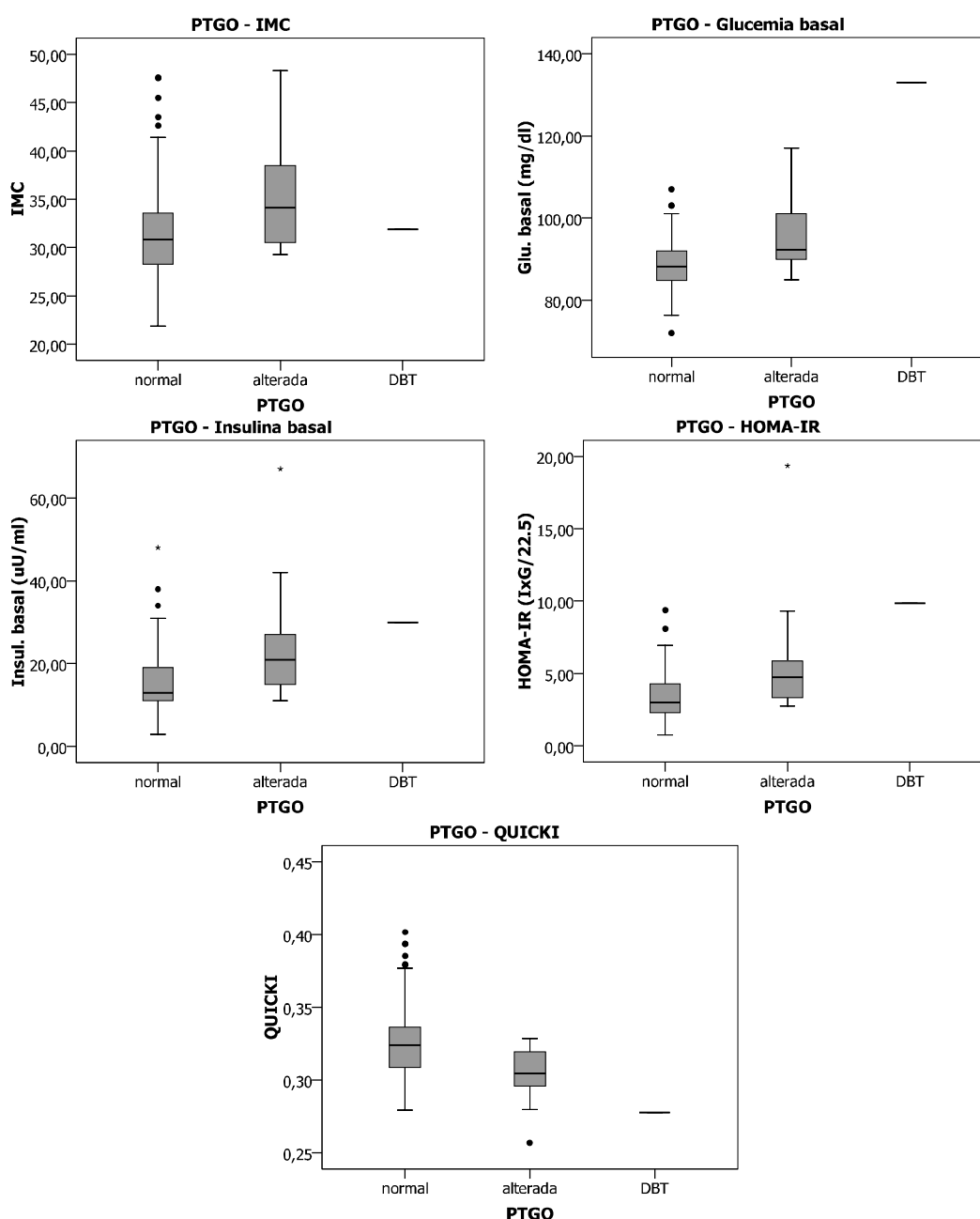
**Tablas 4.1.23: Comparación de medidas antropométricas y concentraciones de marcadores basales e índices glucídicos según la respuesta a la PTGO.**

PTGO	n (%) Sexo(M/V)	SDS-IMC	IMC	Edad (años)	Glucosa basal (mg/dL)	Insulina basal ( $\mu$ U/mL)
<b>Normal</b>	87 (88,5%)	5,2 ( $\pm$ 2)	<b>31,8 (<math>\pm</math>5)</b>	12 ( $\pm$ 3)	<b>89 (<math>\pm</math>6,5)</b>	<b>15,6 (<math>\pm</math>8)</b>
	41/46	4,5 (2-12,8)	<b>31 (22-48)</b>		<b>90 (72-107)</b>	<b>14 (3-48)</b>
<b>Intolerancia a la glucosa</b>	10 (10,5%)	5,9 ( $\pm$ 1,7)	<b>36 (<math>\pm</math>6)</b>	13 ( $\pm$ 2)	<b>96 (<math>\pm</math>10)</b>	<b>25 (<math>\pm</math>17)</b>
	5/5	5,7 (4-9,8)	<b>34 (29-48)</b>		<b>92 (85-117)</b>	<b>21 (11-67)</b>
<b>DMT2</b>	1 (1%)	4,1	31	15	133	30
<b>Total</b>	98 (100%)	5,3 ( $\pm$ 1,9)	32 ( $\pm$ 5)	12 ( $\pm$ 3)	90 ( $\pm$ 10)	16,8 ( $\pm$ 9,6)
	46/52	4,8 (2-12)	31 (22-48)		90 (72-133)	15 (3-67)

PTGO	HbA1c	HOMA-IR	QUICKI	I.insulino-génico	G/I
<b>Normal</b>	4,6 ( $\pm$ 0,4)	3,4 ( $\pm$ 1,6)	0,32 ( $\pm$ 0,02)	0,17 ( $\pm$ 0,1)	7,5 ( $\pm$ 5)
<b>Intolerancia a la glucosa</b>	4,6 (3,6-5,5)	3 (0,8-9,4)	0,32 (0,28-0,39)	0,15 (0,03-0,6)	6,6 (1,6-34)
<b>DMT2</b>	4,8 ( $\pm$ 0,4)	6,2 ( $\pm$ 5)	0,30 ( $\pm$ 0,02)	0,26 $\pm$ 0,15	4,9 ( $\pm$ 2,4)
	4,8 (4-5,7)	4,7 (2,7-19)	0,3 (0,26-0,33)	0,21 (0,11-0,6)	4,6 (1,7-9,1)
<b>Total</b>	6	9,8	0,27	0,22	4,3
	4,6 ( $\pm$ 0,4)	3,8 ( $\pm$ 2,4)	0,32 ( $\pm$ 0,03)	0,18 ( $\pm$ 0,1)	7,2 ( $\pm$ 5)
	4,6 (3,6-6)	3,2 (0,7-19)	0,32 (0,26-0,4)	0,16 (0,03-0,6)	6 (1,6-34)

Los valores de las variables están expresados en media ( $\pm$ DE) y mediana (mínimo-máximo). M: mujeres, V: varones. En negrilla se indican las diferencias significativas según la prueba U de Mann-Whitney, entre los pacientes con una respuesta a la PTGO normal e intolerancia a la glucosa ( $p < .05$ ). SDS-IMC: expresión como Z-score del IMC de las gráficas de Hernández.

**Diagramas de cajas 4.1.23: Valores de medidas antropométricas y marcadores del perfil hidrocarbonado con diferencias significativas según la respuesta a la PTGO.**



En todos los casos las diferencias han sido significativas entre la PTGO normal y la intolerancia a la glucosa.

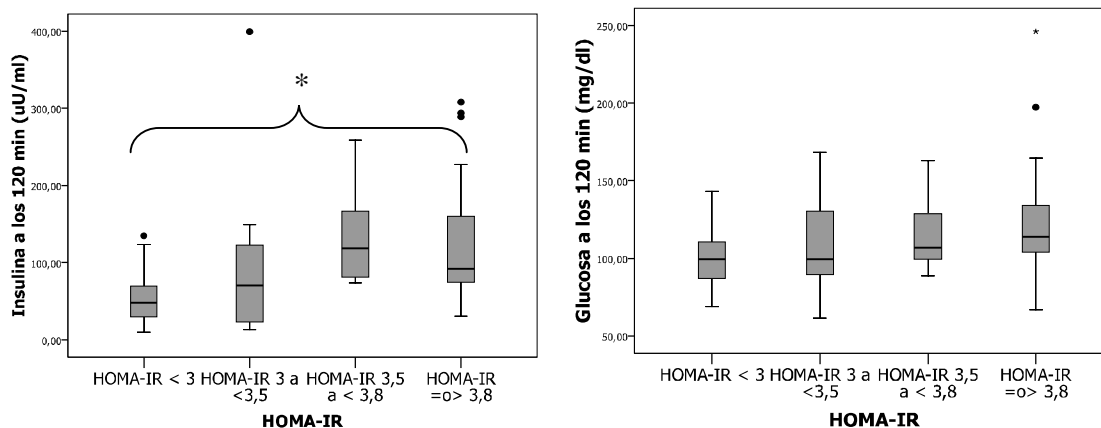
Para valorar la posible relación del incremento de la resistencia a la insulina y la respuesta a la prueba de sobrecarga de glucosa, se compararon las concentraciones de glucemia e insulina a los 120´ de la PTGO entre grupos definidos por intervalos crecientes del HOMA-IR. La prueba H de Kruskal-Wallis fue significativa para ambas variables en función de los intervalos de HOMA-IR. Se observó una tendencia creciente en los niveles de ambas variables acorde el incremento del valor del HOMA-IR, a excepción de la insulina a los 120´ para un HOMA-IR  $\geq 3,8$ . Según la prueba U de Mann-Whitney las diferencias fueron significativas en el caso de la glucemia a los 120´, entre los sujetos con un HOMA-IR  $<3$  y aquellos con un HOMA-IR  $\geq 3,8$ . La insulina a los 120´ presentó diferencias significativas entre los individuos con un HOMA-IR  $<3$  y los demás intervalos, según la prueba de Kruskal-Wallis las diferencias entre todos los intervalos fueron significativas para ambos marcadores (tabla y gráficos 4.1.24a).

**Tabla 4.1.24a: Valores de glucemia e insulina a los 120´(PTGO) en los obesos según los intervalos del HOMA-IR.**

	HOMA-IR < 3	HOMA-IR 3 a <3,5	HOMA-IR 3,5 a < 3,8	HOMA-IR $\geq 3,8$	(p)*
<b>Glucosa 120´ PTGO</b> (mg/dL)	<b>100 (<math>\pm 17</math>)</b> <b>99 (69-143)</b>	109 ( $\pm 29$ ) 99 (61-168)	116 ( $\pm 25$ ) 106 (88-162)	<b>120 (<math>\pm 34</math>)</b> <b>114 (66-246)</b>	<b>&lt;,05</b>
<b>Insulina 120´ PTGO</b> ( $\mu$ U/mL)	<b>54 (<math>\pm 31</math>)</b> <b>48 (10-135)</b>	<b>95 (<math>\pm 106</math>)</b> <b>70 (13-399)</b>	<b>136 (<math>\pm 70</math>)</b> <b>119 (74-259)</b>	<b>124 (<math>\pm 78</math>)</b> <b>92 (31-308)</b>	<b>,000</b>

Los valores de las variables están expresados en media ( $\pm$ DE) y mediana (mínimo-máximo). En negrilla las diferencias significativas entre pares de intervalos del HOMA-IR, según la prueba U de Mann-Whitney. \*Comparación entre los intervalos de HOMA-IR según la prueba H de Kruskal-Wallis.

**Diagramas de cajas 4.1.24a: Valores de la glucemia e insulina a los 120´(PTGO) en los obesos según el HOMA-IR.**



Se valoró la sensibilidad de los diferentes intervalos de HOMA-IR en los sujetos obesos, para detectar aquellos pacientes que presentasen estadios incipientes o avanzados de alteración del metabolismo hidrogenado según los resultados de la PTGO (intolerancia a la glucosa o DMT2). A partir de un HOMA-IR igual o mayor a 3,8 se incrementó el número de sujetos con intolerancia a la glucosa, encontrándose el único paciente con DBT2. Sin embargo, el 40% (n=4) de los niños que cumplieron criterios de intolerancia a la glucosa, presentaron un HOMA-IR menor a 3,8 con una distribución homogénea entre los diferentes intervalos. Al realizarse el test de  $\chi^2$  entre los

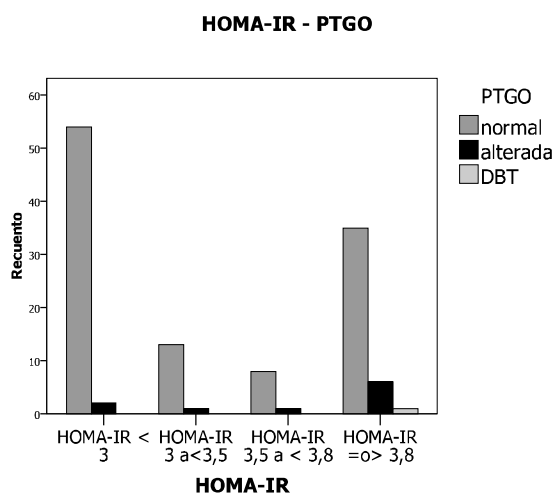
diferentes intervalos del HOMA-IR y los resultados de la PTGO, éste no fue significativo (tablas y gráfico 4.1.24b). Sin embargo al valorarse solo el punto de corte del HOMA-IR en 3,8, la relación entre insulino-resistencia y la alteración de la PTGO si fue significativa (tabla 4.1.21).

**Tabla de contingencia 4.1.24b: Prevalencia de la respuesta de la PTGO \* según el HOMA-IR.**

		HOMA-IR < 3	HOMA-IR 3 a <3,5	HOMA-IR 3,5 a < 3,8	HOMA-IR ≥ 3,8	Total	X <sup>2</sup> (p)
PTGO	Normal	n(%) 54 (49%)	13 (12%)	8 (7%)	35 (32%)	110 (100%)	5,788 <sup>a</sup> (>,05)
	Intolerancia	n(%) 2 (20%)	1 (10%)	1 (10%)	6 (60%)	10 (100%)	
	DMT2	n(%) 0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)	
<b>Total</b>		42	14	9	42		

<sup>a</sup>Más de una casilla presentó una frecuencia esperada inferior a 5. Los porcentajes están en función de las respuestas a la PTGO.

**Gráfico de barras 4.1.24b: Resultados de la PTGO según el HOMA-IR.**



Debido a la alta variabilidad en la respuesta normal a la PTGO que mostraron los pacientes obesos, se separaron a los niños obesos con glucemia normal a los 120´ (<139 mg/dL), en tres grupos sucesivos según el valor de la misma (glucemia <100 mg/dL, de 100 a 119 mg/dL y de 120 a 139 mg/dL), comparándose las concentraciones e índices de los marcadores hidrocarbonados mediante la prueba U de Mann-Whitney. Los sujetos con glucemias a los 120´ (PTGO) menores a 100 mg/dL, mostraron diferencias significativas respecto a los dos grupos con glucemias superiores en todas las variables (p<,005), exceptuando en la edad y glucemia basal. En el caso del SDS-IMC la tendencia fue ascendente respecto al incremento de la glucemia, con diferencias significativas entre los sujetos con glucemias < 100mg/dL y aquellos con glucemias de 120 a 139 mg/dL. Entre los pacientes con glucemias de 100 a 119 mg/dL y aquellos con glucemias de 120 a 139 mg/dL, solo se encontraron diferencias significativas en la insulina a los 120´ de la PTGO (p<,005) (tabla y gráficos 4.1.25).

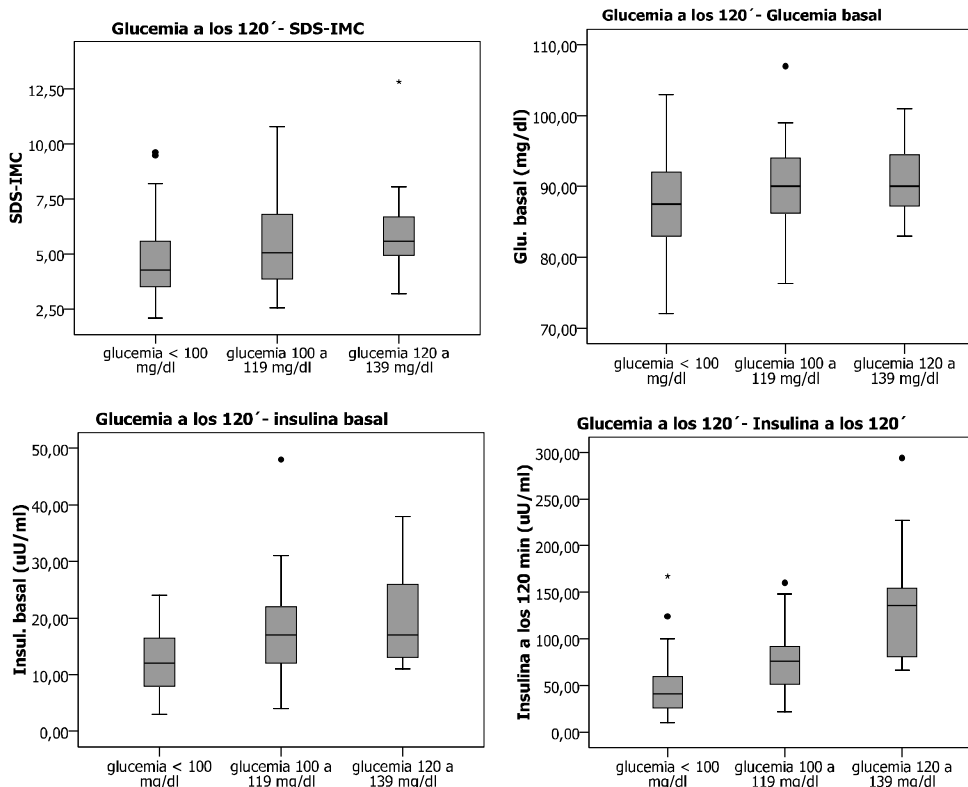


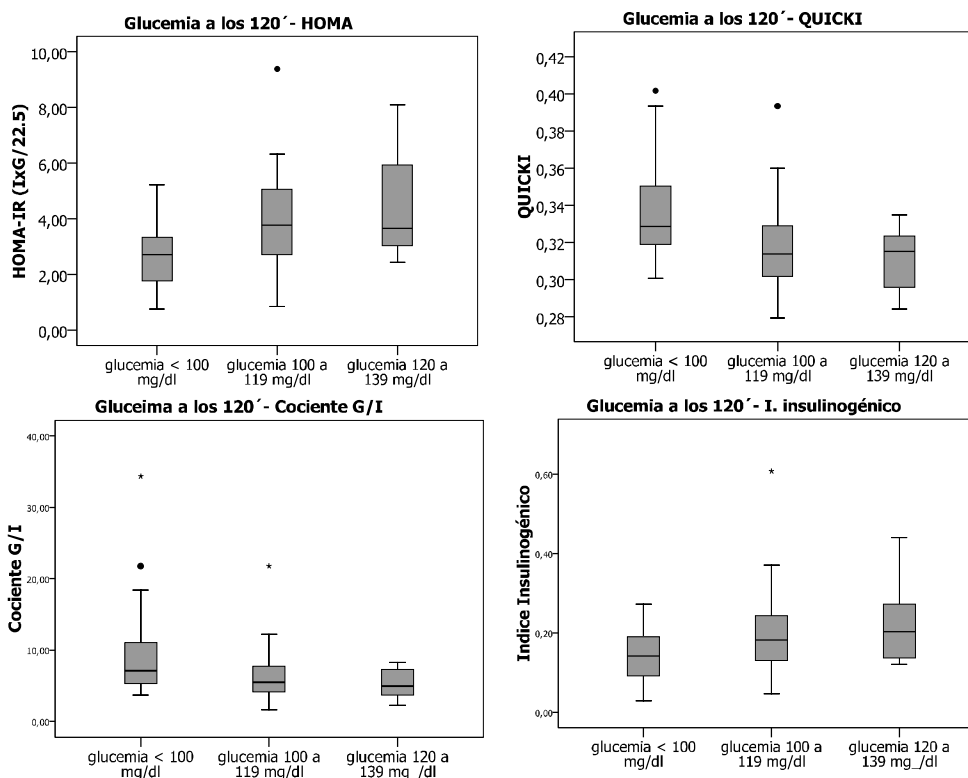
Tabla 4.1.25: Comparación de los valores de las variables antropométricas y marcadores glucídicos según valores de glucemia a los 120´ de la PTGO.

Variables	Glucemia a los 120´ <100 mg/dL (n=40)	Glucemia a los 120´ 100 a 119 mg/dL (n=32)	Glucemia a los 120´ 120 a 139 mg/dL (n=15)
<b>IMC</b>	<b>30 (±5)*</b> <b>28 (21-47)</b>	32 (±5) 31 (26-47)	34 (±4,7) 33 (23-42)
<b>SDS-IMC</b>	<b>4,7 (±1,7)*</b> <b>4,3 (2,1-9,6)</b>	5,4 (±2) 5 (2,5-10,8)	6,1 (±2,2) 5,5 (3-12,8)
<b>Edad (años)</b>	11,4 (±3)	12 (±2)	12 (±2)
<b>Glucosa basal (mg/dL)</b>	87 (±6) 87 (72-103)	90 (±6) 90 (76-107)	91 (±6) 90 (83-101)
<b>Insulina basal (µU/mL)</b>	<b>12 (±5)*</b> <b>12 (3-24)</b>	17 (±8) 17 (4-48)	19 (±8) 17 (11-38)
<b>Insulina 120x´ PTGO (µU/mL)</b>	<b>48 (±33)*</b> <b>41 (10-167)</b>	<b>77 (±35)**</b> <b>76 (22-160)</b>	<b>137 (±65)**</b> <b>135 (66-294)</b>
<b>HOMA-IR</b>	<b>2,6 (±1,2)*</b> <b>2,7 (0,7-5,2)</b>	3,8 (±1,7) 3,7 (0,8-9,4)	4,4 (±1,8) 3,6 (2,4-8)
<b>QUICKI</b>	<b>0,33 (±0,26)*</b> <b>0,32 (0,3-0,4)</b>	0,31 (±0,02) 0,31 (0,28-0,39)	0,31 (±0,02) 0,31 (0,28-0,33)
<b>Indice Insulinogénico</b>	<b>0,14 (±0,06)*</b> <b>0,14 (0,03-0,27)</b>	0,19 (±0,1) 0,18 (0,05-0,6)	0,22 (±0,1) 0,2 (0,12-0,44)
<b>Cociente G/I</b>	<b>9 (±6)*</b> <b>7 (3-34)</b>	6,5 (±3,8) 5,5 (1,6-21)	5,4 (±2) 4,9 (2,2-8,2)

Los valores de las variables están expresados en media (±DE) y mediana (mínimo-máximo). Prueba U de Mann-Whitney: en negrilla se indican variables con diferencias significativas (p<,05). \*Indica las diferencias significativas entre los pacientes con una glucemia <100 mg/dL y los otros dos grupos (p<,05). \*\*indican las diferencias significativas entre los pacientes con glucemia 100 a 119 mg/dL y glucemia 120 a 139 mg/dL. SDS-IMC: expresión como Z-score del IMC de las gráficas de Hernández.

Diagramas de cajas 4.1.25: Valores de las variables antropométricas y marcadores del perfil glucídico según el resultado de la glucemia a los 120´de realizada la PTGO.





En las gráficas se muestran las variables con diferencias significativas según la glucemia a los 120' de la PTGO.

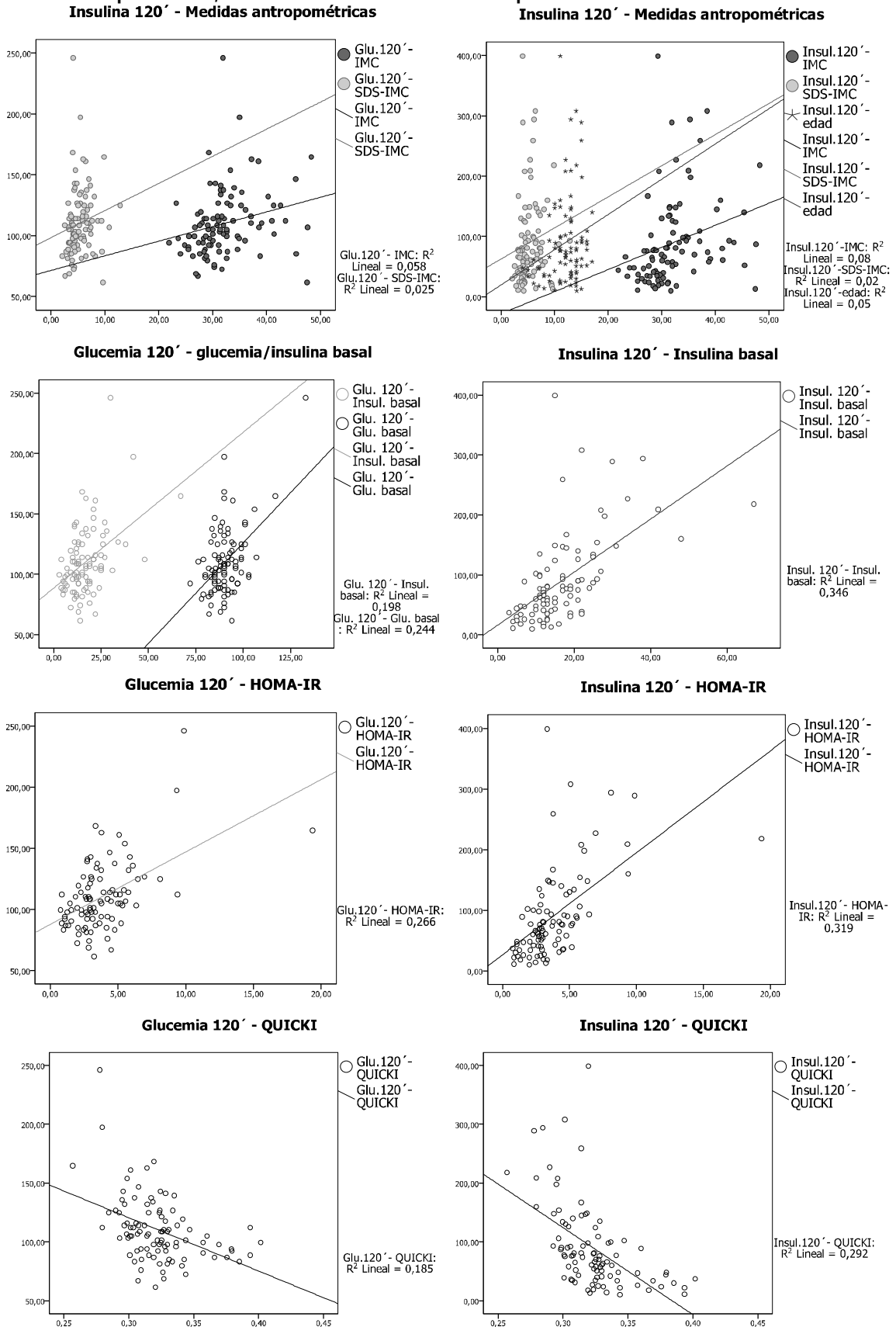
Se realizó La matriz de correlaciones entre la glucemia e insulina a los 120'(PTGO) y las variables antropométricas, marcadores e índices basales del perfil hidrocarbonado, que mostró asociaciones estadísticamente significativas positivas y negativas entre varias variables. La glucemia a los 120'(PTGO) presentó relaciones positivas significativas con las concentraciones de glucemia a los 120'y el IMC, SDS-IMC, niveles de glucemia e insulina basal e índices basales de IR (HOMA-IR e Índice insulinogénico); y relación inversamente significativas con los índices de sensibilidad a la insulina (QUICKI y cociente G/I). Mientras que la insulina a los 120'(PTGO) presentó correlaciones positivas significativas con las medidas antropométricas (IMC y SDS-IMC), niveles de insulina basal e índices matemáticos de IR (HOMA-IR e Índice insulinogénico); y correlaciones negativas significativas con los índices de sensibilidad a la insulina (QUICKI e cociente G/I) (tabla y gráficos 4.1.26).

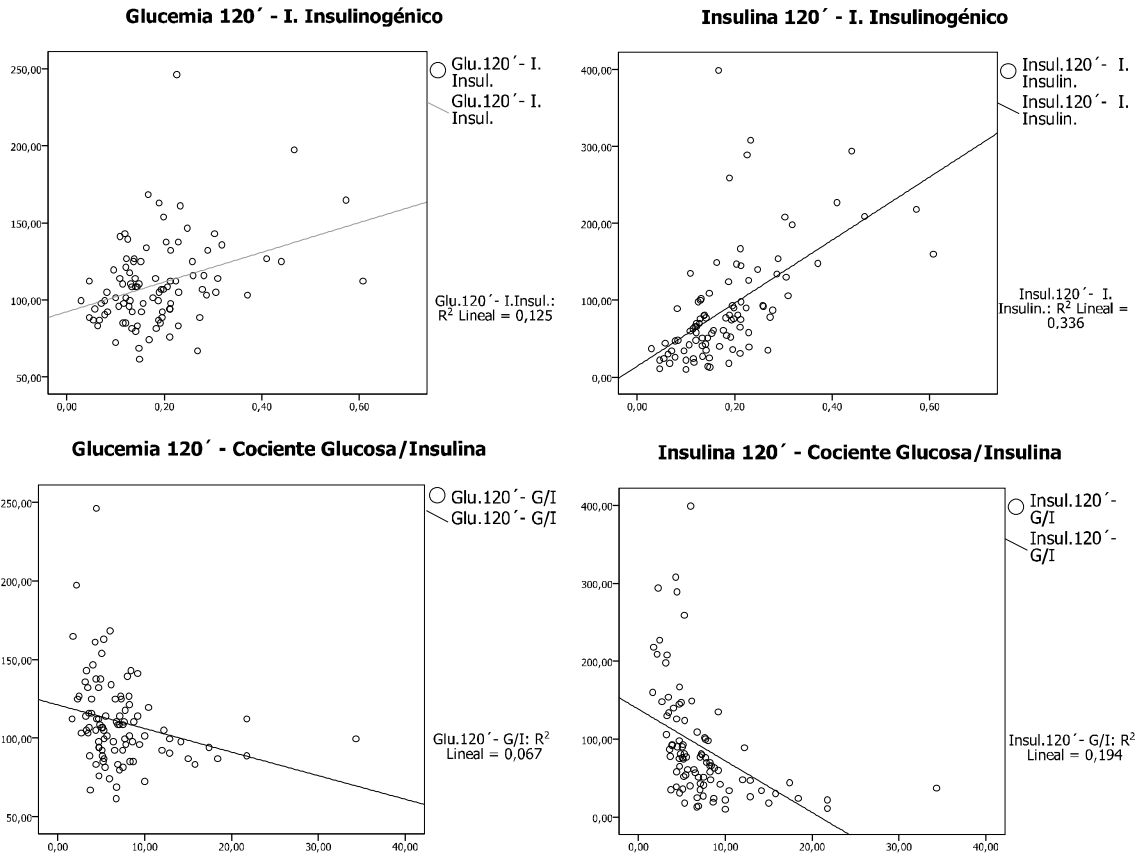
**Tabla de Correlaciones 4.1.26: Glucosa e insulina a los 120'(PTGO) \* Medidas antropométricas, marcadores e índices basales del perfil hidrocarbonado.**

		Glu. a los 120'	Ins. a los 120'	Edad	IMC	SDS-IMC	HbAc1	Glucosa basal	Insulina basal	HOM A-IR	Índice QUICKI	I. I	C. G/I
Rho de Spearman	Glucosa a los 120'	r 1,000	,713**	,089	,364**	,293**	,186	,296**	,373**	,432**	-,425**	,322**	-,32
		p .	,000	>,05	,000	<,005	>,05	<,005	,000	,000	,000	,001	,001
Rho de Spearman	Insulina a los 120'	r ,713**	1,000	,221*	,463**	,282**	,204	-,100	,633**	,621**	-,618**	,650**	-,65**
		p ,000	.	<,05	,000	<,01	>,05	>,05	,000	,000	,000	,000	,000

En negrita las correlaciones significativas ( $p < 0,05$ ). I.I: índice insulinogénico. C.G/I: cociente glucosa/insulina. r: coeficiente de correlación de Pearson.

**Gráficos de dispersión 4.1.26: Correlaciones significativas: Glucosa e insulina a los 120' (PTGO) \* Medidas antropométricas, marcadores e índices basales del perfil hidrocarbonado.**





La primera variable del par de variables en los gráficos de dispersión simples y superpuestos corresponde al eje Y, la segunda al eje X.

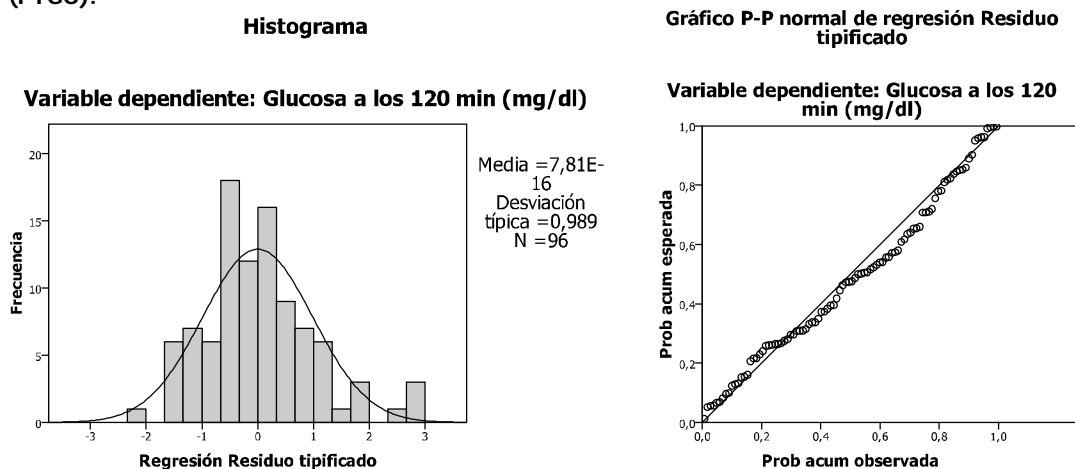
Se efectuó el estudio de regresión lineal múltiple por pasos de forma individualizada para las variables dependientes glucemia e insulina a los 120 minutos, luego de realizarse la transformación logarítmica de las concentraciones de insulina a los 120 minutos. En el caso de la glucemia a los 120' como variable dependiente, se incorporaron como variables independientes al SDS-IMC y a la glucosa e insulina basal. La variable SDS-IMC fue eliminada del análisis de regresión por presentar una probabilidad del estadístico t no significativa ( $p[t] > 0,1$ ), mientras que las introducidas fueron la glucosa e insulina basal ( $p[t] < 0,05$ ). El análisis de varianza resultó significativo ( $p,000$ ) en ambos modelos, por lo que se admitió la validez de los modelos y algún tipo de asociación entre la glucemia a los 120' y las variables independientes, glucemia e insulina basales. En el modelo de regresión se observó que la glucemia a los 120' estaba influenciada significativamente por ambas variables explicativas sin que estas presentasen una combinación lineal entre sí. El estadístico de Durbin-Watson informó que los residuos estaban incorrelacionados (D-W: 1,8). El porcentaje de reducción de incertidumbre al conocerse solo la glucemia basal fue del 24% y con ambas variables dependientes fue del 37% (35% según la  $R^2$  corregida) (tabla y gráficos 4.1.27a).

**Tabla 4.1.27a: Modelos de regresión lineal múltiple para la glucemia a los 120´ (PTGO) ajustado por la glucosa e insulina basal.**

Modelo	Variable	Resumen del modelo				ANOVA		Coeficientes		
		R	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> corregida	Durbin-Watson	F	p	B	t	p
1	Constante							-40,517	-1,476	,143
	Glu. basal	,494	,244	,236		30,421	,000	1,665	5,516	,000
2	Constante							-36,078	-1,429	,156
	Glu. basal							1,422	5,023	,000
	Ins. basal	,607	,369	,355	1,795	27,174	,000	1,044	4,280	,000

Variables predictoras: en el modelo 1: (constante), glucemia basal; en el modelo 2: (Constante), glucemia e insulina basal. Variable dependiente: glucemia a los 120´.

**Gráficos 4.1.27a: Análisis residuales de regresión múltiple, variable dependiente: glucemia a los 120´ (PTGO).**



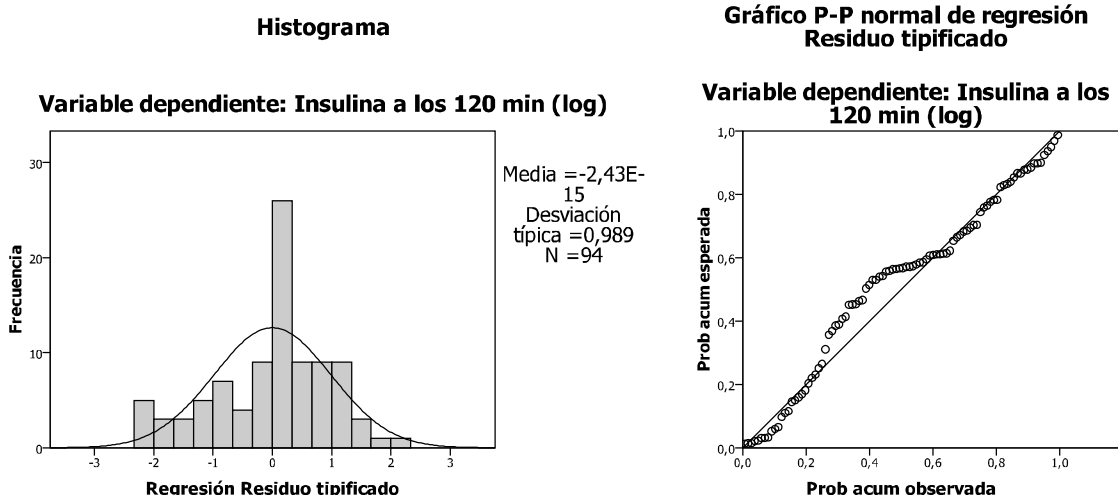
Para la variable dependiente insulina a los 120´ (log), las variables independientes incorporadas fueron el SDS-IMC, la edad, la insulina basal y la glucemia a los 120´. La variable SDS-IMC y edad fueron eliminadas del análisis de regresión por presentar una  $p[t] > 0,1$ , mientras que las introducidas fueron la insulina basal y la glucemia a los 120´ ( $p[t] < 0,05$ ). El análisis de varianza resultó significativo ( $p,000$ ), por lo que se admitió algún tipo de asociación entre la insulina a los 120´ (PTGO) y las variables independientes, insulina basal y glucemia a los 120´. En el modelo de regresión se observó que la variable respuesta estaba influenciada significativamente por ambas variables explicativas sin que estas presentasen una combinación lineal entre sí. El estadístico de Durbin-Watson informó que los residuos estaban incorrelacionados (D-W: 2,2). El porcentaje de reducción de incertidumbre al conocerse solo la glucemia basal fue del 50% y con ambas variables dependientes fue del 60% (59% según la  $R^2$  corregida) (tabla y gráficos 4.1.27b).

**Tabla 4.1.27b: Modelos de regresión lineal múltiple para la insulina a los 120´ (log) ajustado por la insulina basal y glucemia a los 120´ (PTGO).**

Modelo	Variable	Resumen del modelo				ANOVA		Coeficientes		
		R	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> correg.	Durbin Watson	F	p	B	t	p
1	Constante							2,036	8,718	,000
	Glu. 120´	,708	,501	,495		92,283	,000	,020	9,606	,000
2	Constante							2,040	9,713	,000
	Glu. 120´							,015	7,430	,000
	Insul. basal	,775	,601	,592	2,182	68,400	,000	,029	4,767	,000

VARIABLES predictoras: en el modelo 1: (constante), glucemia a los 120´; en el modelo 2: (Constante), glucemia a los 120´ e insulina basal. Variable dependiente: insulina a los 120´ (log).

Gráficos 4.1.27b: Análisis residuales de regresión múltiple, variable dependiente: insulina 120´ (log).



**Relación entre alteración hidrocarbonada y acantosis nigricans:**

Se valoró la presencia de acantosis nigricans (AN) como posible predictor clínico-dermatológico de alteración del metabolismo de hidratos de carbono en 164 niños y adolescentes obesos. Un 41% (n=67) de los sujetos obesos presentaron este signo. Se compararon las variables antropométricas y concentraciones de los marcadores del metabolismo hidrocarbonado entre los pacientes con y sin AN mediante la prueba U de Mann-Whitney. Los sujetos con AN presentaron mayor obesidad (SDS-IMS e IMC), aumento significativo de los niveles de insulina basal y HOMA-IR, y una disminución significativa del índice QUICKI, que los pacientes que no presentaron AN (p<,05). Sin embargo al examinarse la posible asociación y probabilidad mediante el test de X<sup>2</sup> y OR de la prevalencia de las alteraciones glucídicas ante la presencia de AN, sólo se encontró una asociación significativa entre la AN y la disminución del cociente G/I (p<,05; OR:2,3; IC95%:1,08-5) (tabla y gráficos 4.1.28).

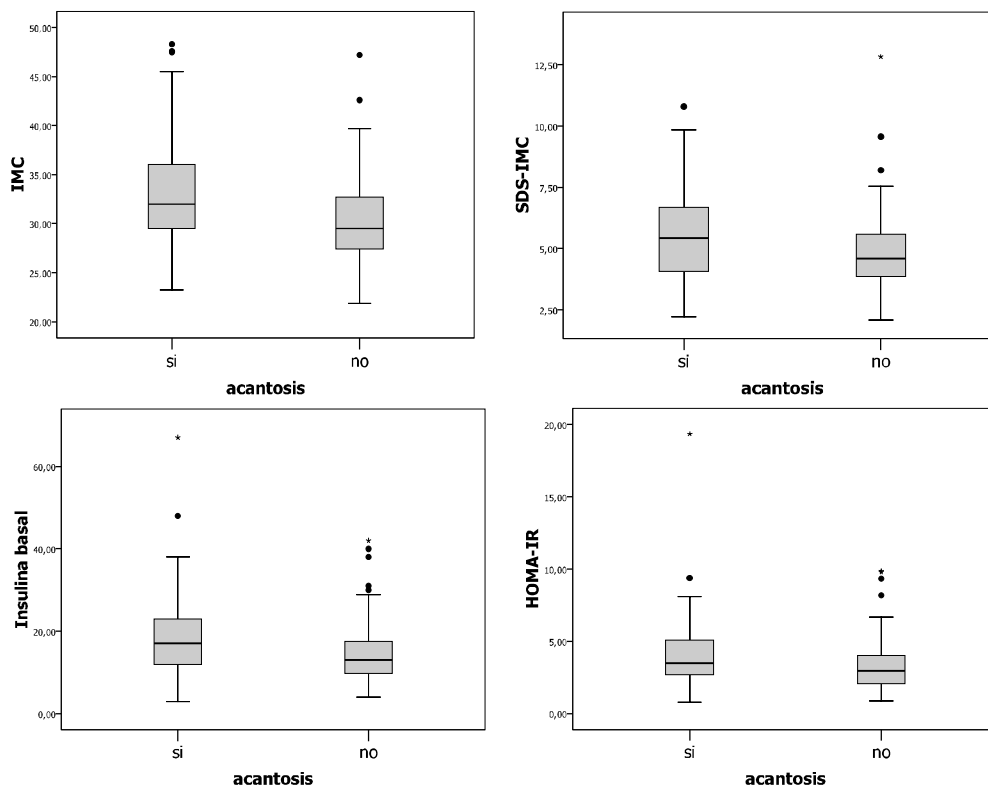
Tabla de contingencia - Prueba de X<sup>2</sup> de Pearson 4.1.28: Comparación de los valores y presencia de alteraciones de las variables antropométricas y glucídicas según la presencia de acantosis nigricans en la muestra de obesos.

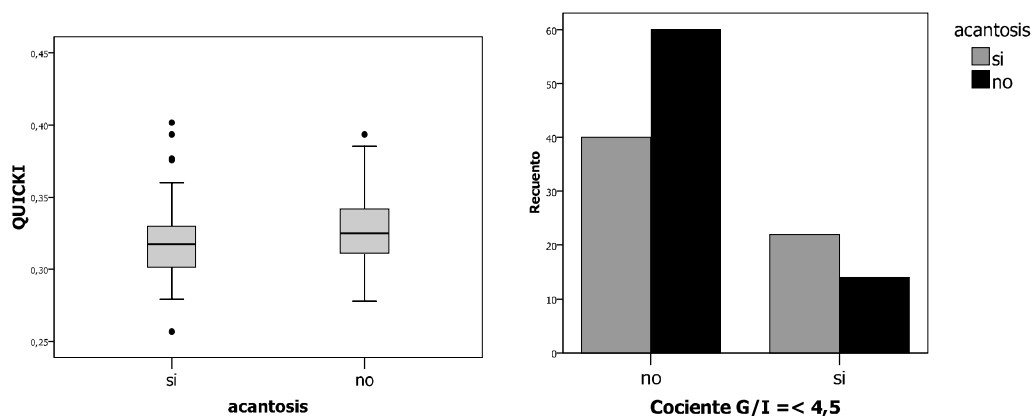
	Acantosis nigricans			X <sup>2</sup> (p) CC Yates (p)	OR (IC 95%)
	NO	SI	p		
n (%)	97 (59%)	67 (41%)	np		
Edad (años)	11,3 (±3) 12 (3-17)	12,3 (±2) 13 (6-17)	<,05		
IMC	30,2 (±4,2) 29 (22-47)	33,3(±5,8) 32 (23-48)	,000		
SDS-IMC	4,8 (±1,5) 4,6 (2-12,8)	5,6 (±1,9) 5,4 (2,2-10,8)	<,05		
Glucemia basal (mg/dL)	89 (±8) 88 (72-133)	90 (±6) 90 (79-117)	>0,05		
Elevación de la glucemia basal	No n (%)	78 (90%)	61 (94%)	0,836 (>,05)	0,5
	Si n (%)	9 (10%)	4 (6%)	0,386 (>,05)	(0,1-1,9)

		Acantosis nigricans				
		NO	SI	p	X <sup>2</sup> (p) CC Yates (p)	OR (IC 95%)
Insulina basal (μU/mL)		15,1 (±8) 13 (4-42)	18,3 (±10) 17 (3-67)	<b>&lt;,05</b>		
Hiperinsulinemia	No n (%)	60 (80%)	43 (69%)		2,061 (>,05)	1,7
	Si n (%)	15 (20%)	19 (31%)	1,530 (>,05)	(0,8-3,8)	
HOMA-IR		3,4 (±2) 2,9 (,85-9,9)	4,1(±2,6) 3,5 (,76-19)	<b>&lt;,05</b>		
Insulino- resistencia	No n (%)	53 (72%)	35 (56%)		3,399 (>,05)	1,9
	Si n (%)	21 (28%)	27 (44%)	2,768(>,05)	(0,9-3,9)	
QUICKI		,33 (±0,02) ,32 (,28-,39)	,32(±,0,02) ,32 (,26-,4)	<b>&lt;,05</b>		
Disminución del QUICKI	No n (%)	49 (66%)	32 (52%)		2,987 (>,05)	1,8
	Si n (%)	25 (34%)	30 (48%)	2,411 (>,05)	(0,9-3,7)	
Cociente G/I		7,5 (±3,4) 6,7(2 -21,7)	6,9 (±5,2) 5,3 (1,6-34,3)	<b>&gt;,05</b>		
Disminución del C. G/I	No n (%)	60 (81%)	40 (64%)		<b>4,756 (&lt;,05)</b>	<b>2,3</b>
	Si n (%)	14 (19%)	22 (36%)	<b>3,943 (&lt;,05)</b>	<b>(1,08-5)</b>	
PTGO	Normal	54 (90%)	53 (91%)		,06 (>,05)	0,8
	Intolerancia	5 (8%)	5 (9%)		,06 (>,05)	(0,2-2-9)
	DMT2	1 (2%)	0			

Los valores de las variables cuantitativas se expresan en porcentajes o en media (±DE) y mediana (mínimo-máximo), y la comparación de dichas variables se realizó mediante la prueba U de Mann-Whitney. El test de X<sup>2</sup> valoró la PTGO normal versus PTGO alterada (intolerancia a la glucosa + 1 caso de DMT2). OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza. Los porcentajes están en función de las columnas. En negrita las diferencias o valores significativos (p<,05). SDS-IMC: expresión como Z-score del IMC de las gráficas de Hernández.

**Diagramas de cajas y barras 4.1.28: Variables con diferencias significativas según la ausencia o presencia de acantosis nigricans. Cociente G/I según la ausencia o presencia de acantosis nigricans.**





**Alteraciones en el metabolismo de hidratos de carbono y tablas de crecimiento:**

El 100% de los pacientes incluidos en este estudio cumplieron criterios de obesidad según las tablas de crecimiento de Hernández<sup>247</sup> (IMC>Pc97 y/o SDS-IMC≥2) y el criterio establecido para el Estudio Español de Carrascosa 2010<sup>218</sup>. Sin embargo, entre un 5 y 19% niños en los que se valoró el metabolismo de los hidratos de carbono, cumplieron criterios para sobrepeso y no para obesidad según otras tablas de crecimiento regionales, nacionales o internacionales actuales, tales como las de Carrascosa del 2004<sup>220</sup> y 2008<sup>217</sup> y de la Task Force<sup>219</sup> (sobrepeso para las tablas Carrascosa: IMC: Pc80-85 al Pc97 para edad y sexo. Sobrepeso para las tablas de la Task Force: extrapolación del IMC=25-30<sup>219</sup>). Se analizó sí estos niños “no obesos”, pero sí con “sobrepeso”, según las citadas tablas, presentaban alteraciones glucídicas y cual era su prevalencia. Hasta un 11% de los niños con “sobrepeso”, según la tabla de crecimiento utilizada, presentaron elevación de la glucemia basal sobre el límite de la normalidad, un 18% hiperinsulinemia y un 54% cumplieron criterios para insulino-resistencia según el HOMA-IR y el índice QUICKI. Todos los pacientes que presentaron intolerancia a la glucosa o DMT2 cumplieron criterios de obesidad, cualquiera sea la tabla utilizada (tablas y gráficos 4.1.29).

**Tablas 4.1.29: Prevalencia de alteraciones del perfil hidrocarbonado según diferentes tablas de crecimiento.**

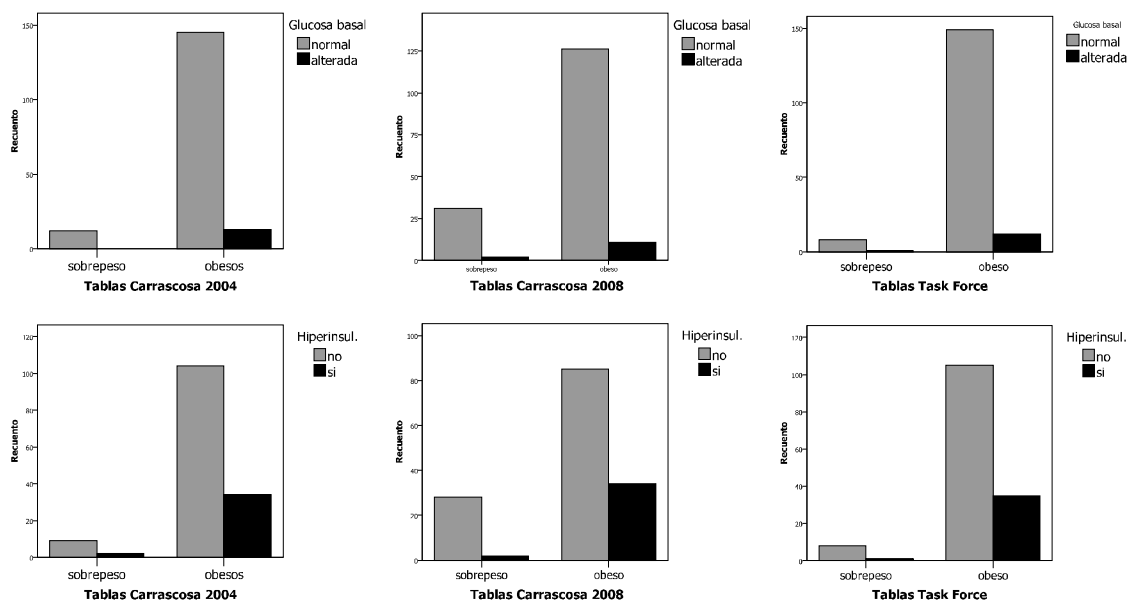
		Alteración en la glucemia basal		Alteración en la insulina basal		Resultado de la PTGO		
		NO n (%)	SI n (%)	NO n (%)	SI n (%)	Normal n (%)	intolerancia n (%)	DMT2 n (%)
Hernánd. Carr 10	<b>Sobrepeso</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	<b>Obeso</b>	157 (92%)	13 (8%)	113 (76%)	36 (24%)	112 (91%)	10 (8%)	1 (1%)
Carr 04	<b>Sobrepeso</b>	12 (100%)	0 (0%)	9 (82%)	2 (18%)	10 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
	<b>Obeso</b>	145 (92%)	13 (8%)	104 (75%)	34 (25%)	102 (90%)	10 (9%)	1 (1%)
Carr 08	<b>Sobrepeso</b>	31 (94%)	2 (6%)	28 (93%)	2 (7%)	23 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
	<b>Obeso</b>	126 (92%)	11 (8%)	85 (71%)	34 (29%)	89 (89%)	10 (10%)	1 (1%)

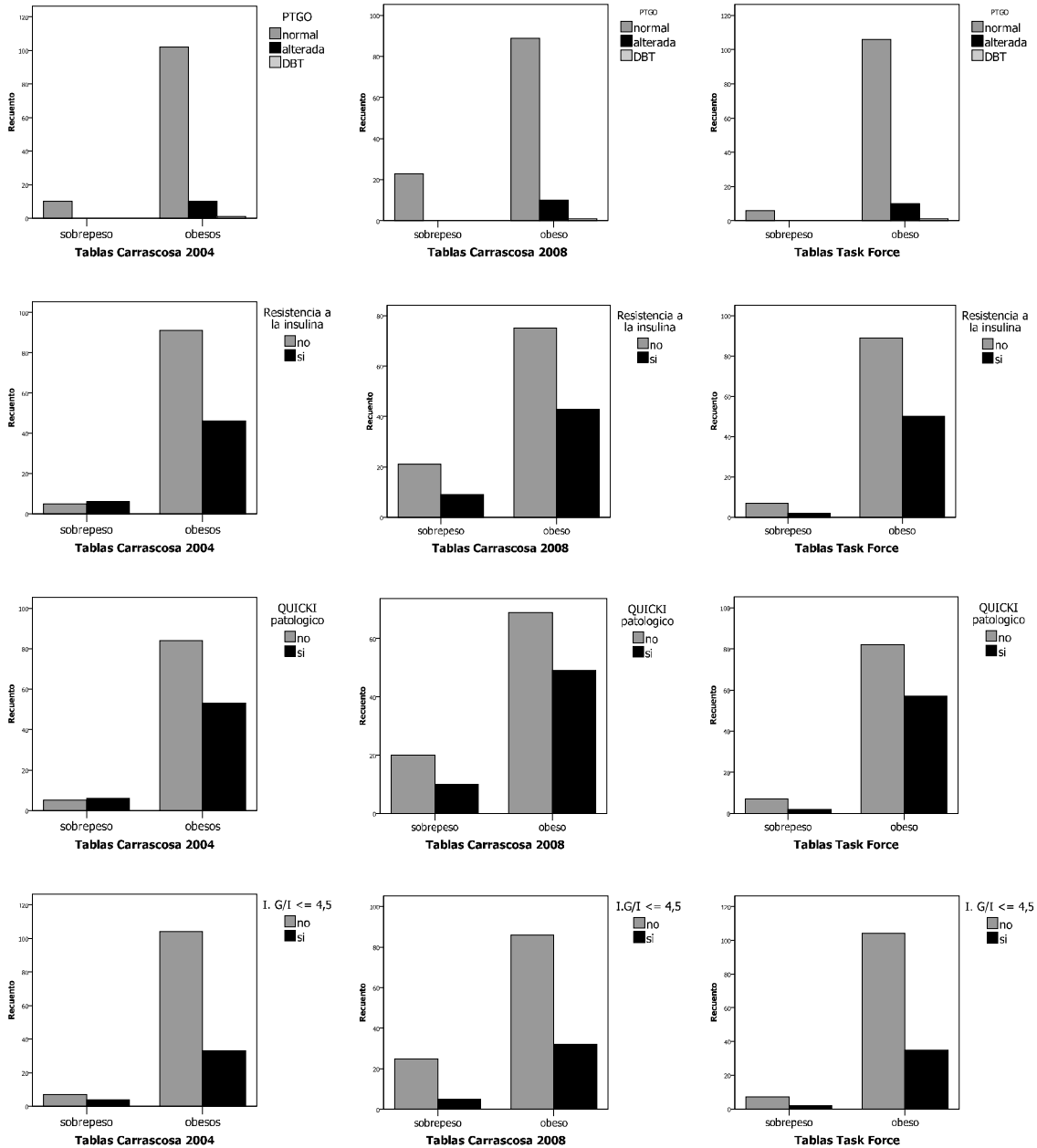


		Alteración en la glucemia basal		Alteración en la insulina basal		Resultado de la PTGO		
		NO n (%)	SI n (%)	NO n (%)	SI n (%)	Normal n (%)	Intol. n (%)	DMT2 n (%)
T. Force	Sobrepeso	8 (89%)	1 (11%)	8 (89%)	1 (11%)	6 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
	Obeso	149 (93%)	12 (7%)	105 (75%)	35 (25%)	106 (91%)	10 (8%)	1 (1%)

		Alteración en el índice HOMA-IR		Alteración en el índice QUICKI		Alteración en el cociente G/I	
		NO n (%)	SI n (%)	NO n (%)	SI n (%)	NO n (%)	SI n (%)
Hernánd. Carr 10	Sobrepeso	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Obeso	96 (65%)	52 (35%)	89 (60%)	59 (40%)	111 (75%)	37 (25%)
Carr 04	Sobrepeso	5 (46%)	6 (54%)	5 (46%)	6 (54%)	7 (64%)	4 (36%)
	Obeso	91 (66%)	46 (34%)	84 (61%)	53 (39%)	104 (76%)	33 (24%)
Carr 08	Sobrepeso	21 (70%)	9 (30%)	20 (67%)	10 (33%)	25 (83%)	5 (17%)
	Obeso	75 (64%)	43 (36%)	69 (59%)	49 (41%)	86 (73%)	32 (27%)
T. Forcé	Sobrepeso	7 (78%)	2 (22%)	7 (78%)	2 (22%)	7 (78%)	2 (22%)
	Obeso	89 (64%)	50 (36%)	82 (59%)	57 (41%)	104 (75%)	35 (25%)

Gráficos de barras 4.1.29: Recuento de individuos con alteraciones en el perfil hidrocarbonado según las diferentes tablas de crecimiento.





#### 4.2. Alteraciones en el perfil lipídico:

Para valorar las alteraciones en el perfil lipídico o dislipemia, se analizaron los datos de 170 niños obesos y de 23 sujetos sanos pertenecientes al grupo control. La pérdida de algunas de variables se debió a errores en la extracción o contrariedades de laboratorio. Como variable dependiente se consideró a la presencia de alteraciones en el perfil lipídico de acuerdo con los criterios mencionados previamente y como variable independiente a la existencia de obesidad. Se realizó el estudio estadístico descriptivo: frecuencia, porcentaje, tendencia central, dispersión de los marcadores glucídicos y el análisis de distribución de las variables (gráfico y tabla 4.2.1). Se compararon las concentraciones de los marcadores lipídicos entre el grupo control y los obesos (Prueba U de Mann-Whitney). El promedio de la concentración sérica de TG

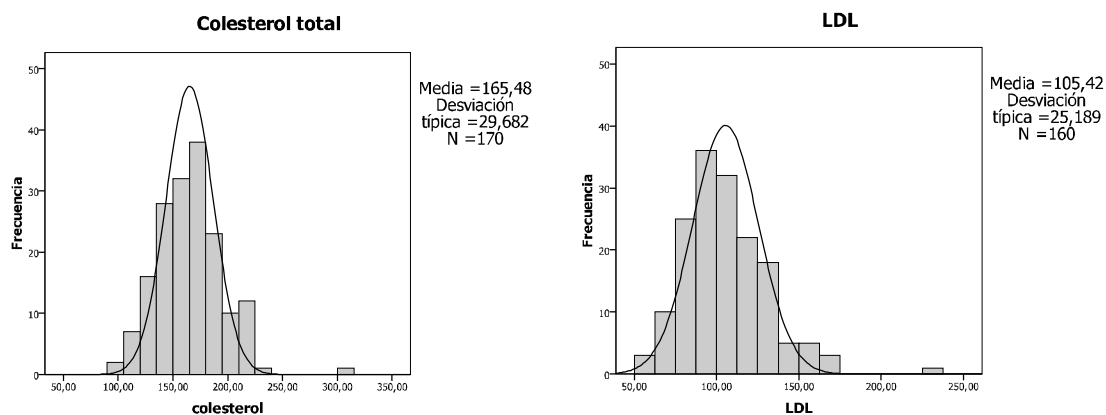
fue significativamente superior en niños con obesidad ( $p < ,001$ ), mientras que la concentración de HDL fue significativamente inferior en los obesos que en los no obesos ( $< ,001$ ); sin observarse diferencias entre ambos grupos en la concentración de LDL, CT, ni Lp(a). Se subdividió a la muestra de obesos en subgrupos progresivos según el grado de obesidad, realizándose el análisis descriptivo y comparativo, los niveles de TG presentaron una tendencia ascendente acorde al incremento del grado de obesidad y los valores de HDL una tendencia descendente. El resto de variables no presentaron una tendencia definida según el grado de obesidad. Se analizaron las posibles diferencias del HDL y TG entre los crecientes grados de obesidad mediante las pruebas H de Kruskal-Wallis y U de Mann-Whitney, encontrándose únicamente diferencias significativas en descenso en el HDL entre los obesos leves-moderados y los severos ( $p < ,005$ ) (tabla y gráficos 4.2.1a-b).

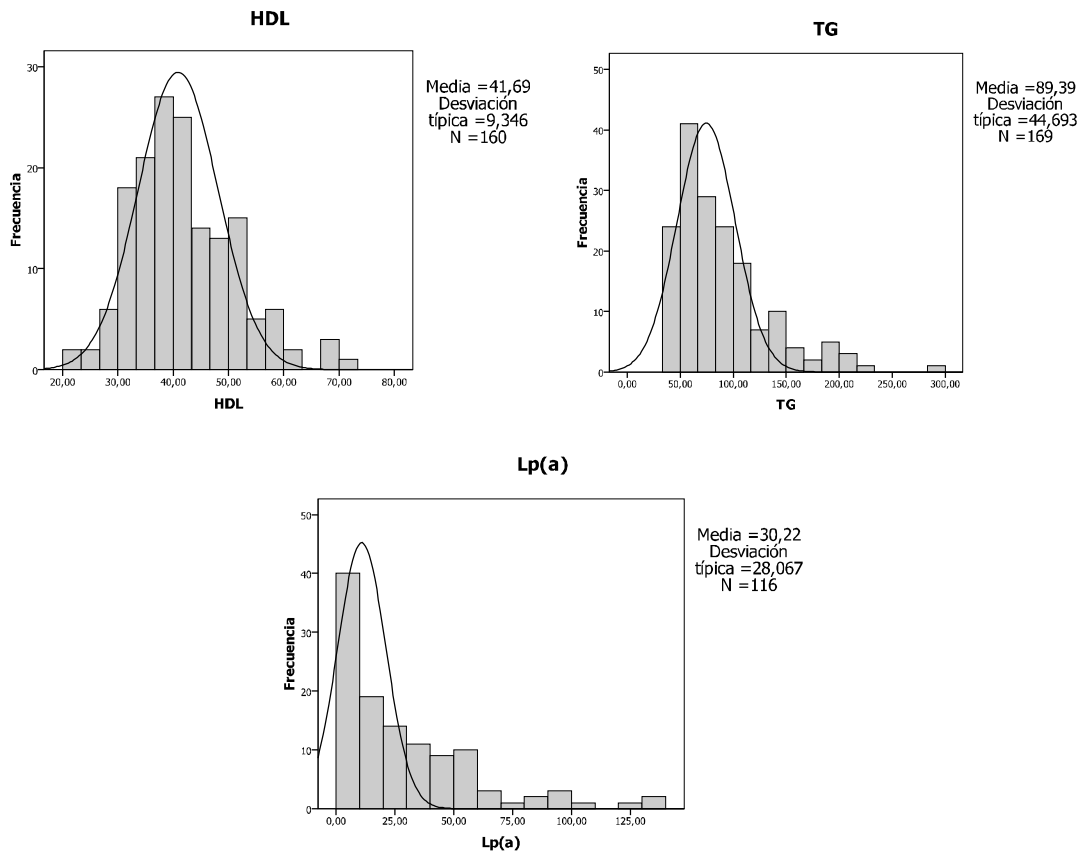
**Tabla 4.2.1: Análisis descriptivo y comparativo de las concentraciones plasmáticas del perfil lipídico en niños y adolescentes no obesos (grupo control) y obesos (divididos en grados progresivos de obesidad).**

Variables	Controles (n=24)	Obesos leves (n=7-10)	Obesos moderados (n= 28-39)	Obesos severos (n=81-121 )	Obesos Totales (n=116-170)	p
<b>CT</b> (mg/dL)	163 ( $\pm 27$ ) 164 (85-205)	163 ( $\pm 35$ ) 164 (93-224)	168 ( $\pm 33$ ) 164 (112-302)	164 ( $\pm 28$ ) 165 (104-232)	165 ( $\pm 29$ ) 164 (93-302)	$> ,05$
<b>LDL</b> (mg/dL)	98 ( $\pm 22$ ) 97 (40-145)	100 ( $\pm 35$ ) 96 (51-163)	107 ( $\pm 75$ ) 98 (75-231)	105 ( $\pm 24$ ) 103 (55-167)	105 ( $\pm 25$ ) 102 (51-231)	$> ,05$
<b>HDL</b> (mg/dL)	<b>52 (<math>\pm 10</math>)</b> <b>50 (37-72)</b>	<b>43 (<math>\pm 10</math>)*</b> <b>39 (34-60)</b>	45 ( $\pm 8$ )* 45 (31-73)	<b>40 (<math>\pm 9</math>)*</b> <b>39 (20-68)</b>	<b>41,6 (<math>\pm 9</math>)</b> <b>40 (20-73)</b>	<b>,000</b>
<b>TG</b> (mg/dL)	<b>58 (<math>\pm 21</math>)</b> <b>53 (35-123)</b>	82 ( $\pm 51$ ) 88 (35-201)	84 ( $\pm 41$ ) 61 (35-196)	92 ( $\pm 45$ ) 79 (35-289)	<b>89 (<math>\pm 44</math>)</b> <b>79 (35-289)</b>	<b>,000</b>
<b>Lp(a)</b> (mg/dL)	22 ( $\pm 18$ ) 13 (9-68)	21 ( $\pm 22$ ) 15 (9-72)	35 ( $\pm 32$ ) 32 (9-131)	29 ( $\pm 27$ ) 18 (9-124)	30 ( $\pm 28$ ) 18 (9-131)	$> ,05$

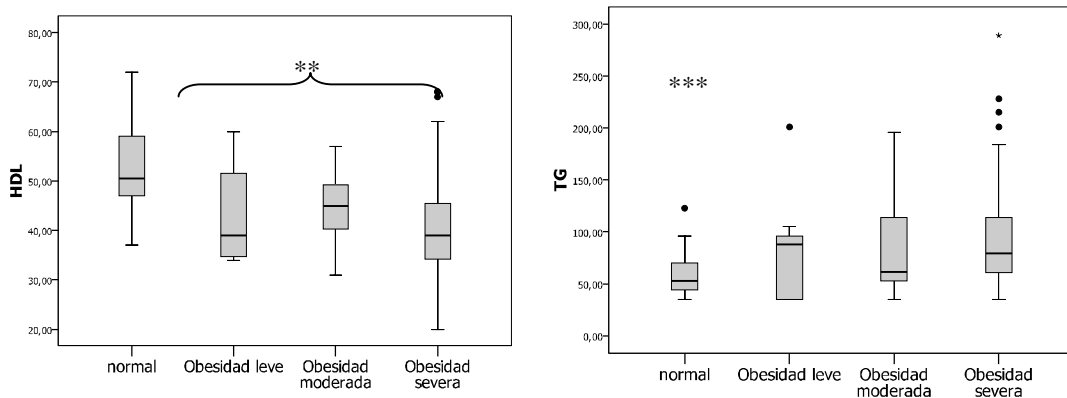
Los valores de las variables se expresan en media ( $\pm$ DE) y mediana (mínimo-máximo). Obesidad leve: SDS-IMC  $\geq 2$  a  $< 3$ . Obesidad moderada: SDS-IMC = 3 a 4. Obesidad severa: SDS-IMC  $> 4$ . La "n" en los diferentes grupos de grados de obesidad varió dependiendo de la variable analizada. Columna p\* valora las diferencias significativas entre el grupo de obesos (totales) y el grupo control (U de Mann-Whitney). \*Valores que presentaron diferencias significativas entre los diferentes grados de obesidad (H de Kruskal-Wallis y U de Mann-Whitney). En negrilla las diferencias significativas ( $p < ,05$ ).

**Gráficos 4.2.1a: Distribución de los marcadores lipídicos en la muestra de pacientes obesos.**





**Diagramas de cajas 4.2.1b: Marcadores lipídicos con diferencias significativas entre el grupo control y/o los progresivos grados de obesidad.**



“Normal”: se consideran a los sujetos del grupo control con un IMC < Pc 85, y/o SDS-IMC < 2. \*\* Diferencias significativas entre los distintos grados de obesidad. \*\*\*Diferencias significativas entre grupo control y obesos.

Se analizó la prevalencia de alteraciones lipídicas en el grupo control y en la muestra de obesos de acuerdo a los puntos de corte previamente establecidos como criterios diagnósticos. El grupo control presentó un bajo porcentaje de alteraciones en los marcadores lipídicos a excepción de los TG, los cuales se encontraron dentro de los parámetros de normalidad en todos los sujetos sanos. En los obesos, la prevalencia de alteraciones en las diferentes variables no fue estable, un 75% de los obesos cumplieron criterios de dislipemia, un 36% de dislipemia combinada, siendo la disminución del HDL la variable más afectada (48%). Al realizarse el test de  $\chi^2$  entre el grupo control y obesos, se apreciaron diferencias en todas las variables, siendo significativas en

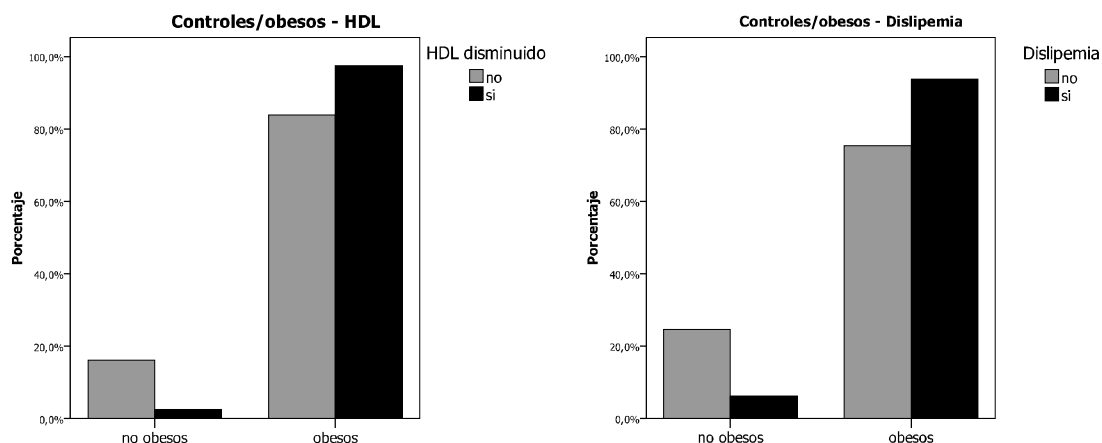
el caso del HDL y en la presencia de dislipemia ( $p < ,05$ ). Además se calculó la corrección por continuidad y el exacto de Fisher en los casos que fuese necesario, que de modo concordante, proporcionaron significación estadística en estos marcadores. Según la presencia o ausencia de obesidad se determinó el OR para las concentraciones elevadas de CT, LDL y TG disminución de HDL y/o dislipemias, observándose un OR significativo en el caso del HDL (OR:7,5; IC95%1,6-34) y la presencia de dislipemia (OR:5; IC95%:1,9-13), ambas con un rango de incremento de probabilidad amplio (tabla y gráficos 4.2.2).

**Tabla de contingencia 4.2.2: Prueba de  $\chi^2$  de Pearson. Comparación de la prevalencia de alteraciones lipídicas entre los grupos control y obesos.**

		Control n (%)	Obesos n (%)	$\chi^2$ (p) CC Yates (p)	OR (IC 95%)
<b>Aumento del CT</b> (CT $\geq$ 200 mg/dL)	No	21 (88%)	148 (88%)	0,004 (>,05)	1,03
	Si	3 (12%)	22 (12%)	0 (>,05)*	(0,28-3,7)
<b>Aumento del LDL</b> (LDL $\geq$ 130 mg/dL)	No	16 (89%)	134 (84%)	0,322 (>,05)	1,5
	Si	2 (11%)	26 (16%)	0,051 (>,05)*	(0,3-7)
<b>Disminución del HDL</b> (HDL<40 mg/dL para ambos sexos y HDL<50 mg/dL para mujeres > 16 años)	No	16 (89%)	83 (52%)	<b>8,980 (&lt;,005)</b>	<b>7,5</b>
	Si	2 (11%)	77 (48%)	<b>7,543 (&lt;,005)</b>	<b>(1,6-34)</b>
<b>Aumento de TG</b> (TG $\geq$ 110 mg/dL < 10 años; TG $\geq$ 150 mg/dL > 10 años)	No	24 (100%)	148 (88%)	3,346 (>,05)	***
	Si	0 (0%)	21 (12%)	2,188 (>,05)*	
<b>Aumento de Lp(a)</b> (Lp(a) $\geq$ 30 mg/dL)	No	18 (75%)	73 (63%)	1,273 (>,05)	1,7
	Si	6 (25%)	43 (37%)	0,798 (>,05)	(0,6-4,8)
<b>Dislipidemia</b> ( $\geq$ de 1 valor anormal: CT, LDL, HDL, TG o Lp(a)).	No	13 (62%)	40 (25%)	<b>12,361 (,000)</b>	<b>5</b>
	Si	8 (38%)	121 (75%)	<b>10,631 (,001)</b>	<b>(1,9-13)</b>
<b>Dislipemia combinada</b> ( $\geq$ de 2 valores anormales: CT, LDL, HDL, TG y/o Lp(a)).	No	15 (83%)	90 (64%)	2,596 (>,05)	2,8
	Si	3 (17%)	50 (36%)	1,812 (>,05)	(0,7-10)

CC Yates (p)\*: corrección de continuidad de Yates y test de Fisher: utilizado en los casos en que los valores esperados son menores a 5. En negrita las diferencias y valores significativos ( $p < ,05$ ). OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza). Los porcentajes están en función de las columnas. \*\*\*No es posible realizar el calculo de OR por contener 0 casos en alguna de las casillas.

**Gráficos de barras 4.2.2: Marcadores lipídicos con diferencias significativas entre grupos control y obesos.**



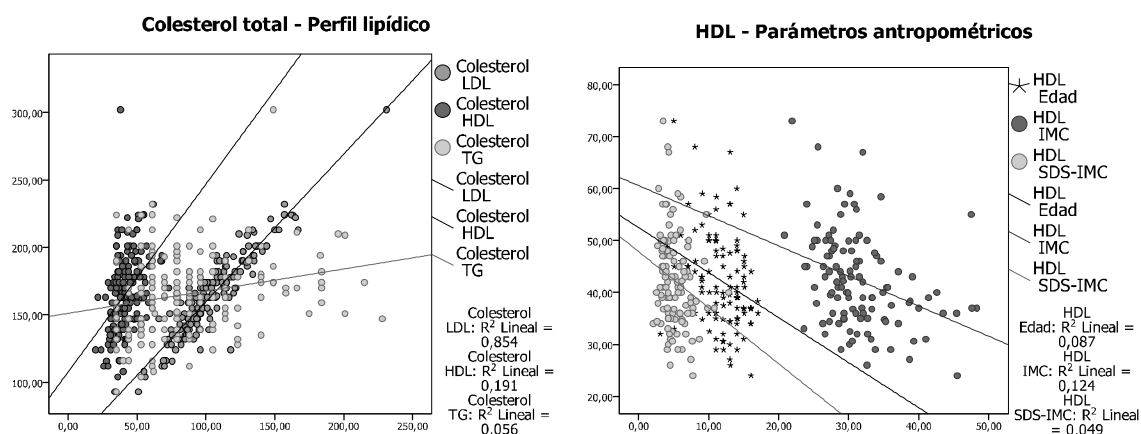
Se realizó la matriz de correlaciones y cálculo del coeficiente de correlación en los pacientes obesos entre las variables del perfil lipídico y los parámetros antropométricos y glucídicos. Encontrándose correlaciones estadísticamente significativas positivas y negativas entre varias variables. Se observaron correlaciones positivas significativas entre los niveles de CT y los niveles de LDL y TG y una correlación negativa con el HDL. Las concentraciones de LDL se correlacionaron de forma ascendente y significativa con el HDL. El HDL presentó relaciones descendentes significativas con marcadores antropométricos, edad, TG, insulina basal y HOMA-IR. Los TG mostraron correlaciones ascendentes significativas con el IMC, insulina basal y HOMA-IR. No se encontraron correlaciones entre la Lp(a) y las variables analizadas (tabla y gráficos 4.2.3).

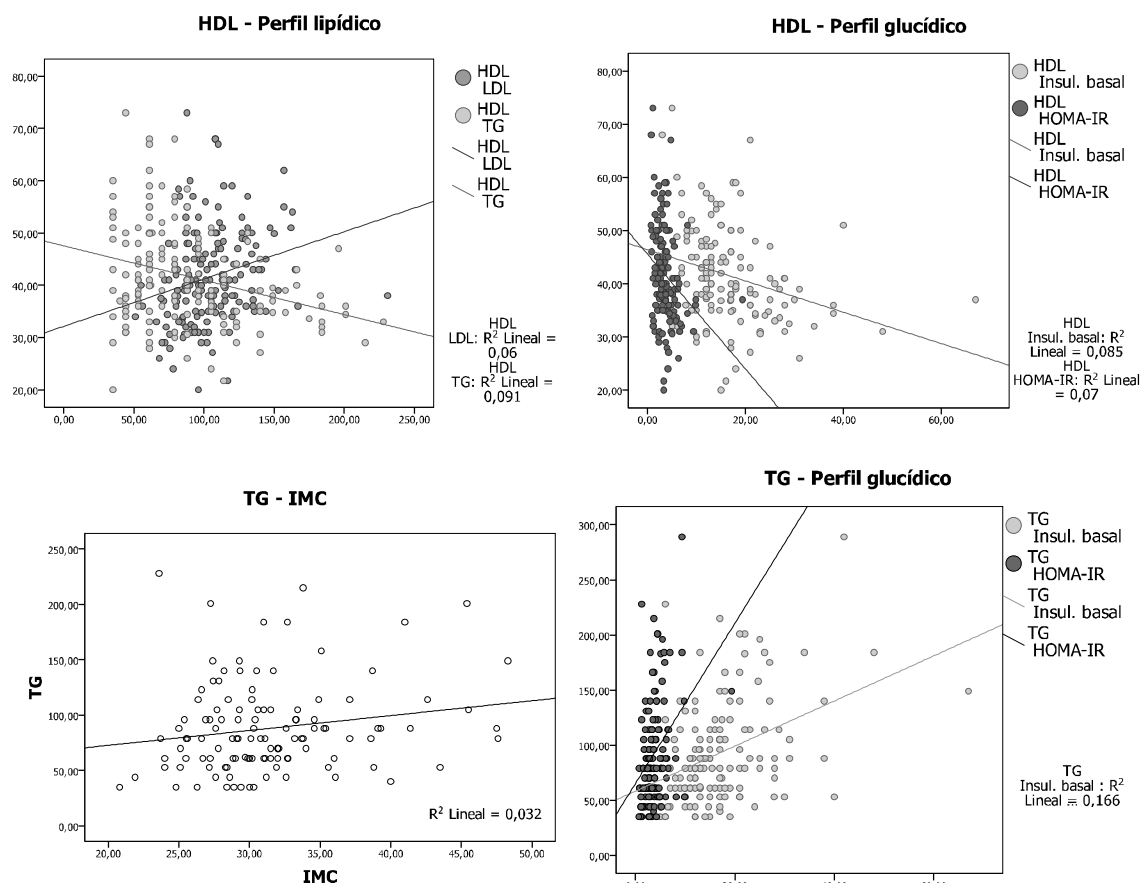
**Tabla 4.2.3. Correlaciones entre variables lipídicas y medidas antropométricas, marcadores lipídicos y glucídicos.**

		IMC	SDS-IMC	Edad	CT	LDL	HDL	TG	Lp(a)	Insulina basal	HOMA-IR	
Rho de Spearman	CT	r	-,134	-,099	-,117	1,000	<b>,906**</b>	<b>,487**</b>	<b>,270**</b>	,035	-,114	-,132
		p	,081	,201	,127	.	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	,709	,168	,110
	LDL	r	-,120	-,078	-,084	<b>,906**</b>	1,000	<b>,311**</b>	,073	,078	-,139	-,160
		p	,130	,326	,293	<b>,000</b>	.	<b>,000</b>	,358	,412	,100	,058
	HDL	r	<b>-,313**</b>	<b>-,216**</b>	<b>-,221**</b>	<b>,487**</b>	<b>,311**</b>	1,000	<b>-,272**</b>	,108	<b>-,309**</b>	<b>-,316**</b>
		p	<b>,000</b>	<b>&lt;,01</b>	<b>,005</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	.	<b>,000</b>	<b>&gt;,05</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>
	TG	r	<b>,154*</b>	,075	,043	<b>,270**</b>	,073	<b>-,272**</b>	1,000	-,083	<b>,374**</b>	<b>,354**</b>
		p	<b>&lt;,05</b>	<b>&gt;,05</b>	<b>&gt;,05</b>	<b>,000</b>	<b>&gt;,05</b>	<b>,000</b>	.	<b>&gt;,05</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>
	Lp(a)	r	-,088	-,062	-,133	,035	,078	,108	-,083	1,000	-,116	-,117
		p	<b>&gt;,05</b>	<b>&gt;,05</b>	<b>&gt;,05</b>	<b>&gt;,05</b>	<b>&gt;,05</b>	<b>&gt;,05</b>	<b>&gt;,05</b>	.	<b>&gt;,05</b>	<b>&gt;,05</b>

r: Coeficiente de correlación Rho de Spearman. \* La correlación es significativa al nivel ,05 (bilateral). \*\* La correlación es significativa al nivel ,01 (bilateral). En negrita las correlaciones significativas ( $p < ,05$ ). I.I: índice insulinogénico. I. G/I: índice G/I. Rh: Rho de Spearman.

**Gráficos de dispersión 4.2.3: Correlaciones significativas entre variables lipídicas y medidas antropométricas, marcadores lipídicos y glucídicos.**





La primera variable del par de variables en los gráficos de dispersión superpuestos corresponde al eje Y (dependiente), la segunda al eje X (independiente).

Se construyó un modelo de regresión logística binaria multivariante para valorar la asociación de los factores de riesgo a la dislipemia. Incorporándose como variable dependiente a la presencia de dislipemia y como co-variables a la edad, IMC y HOMA-IR. No se obtuvo un modelo válido, pues no fue globalmente significativo (pruebas ómnibus sobre coeficientes  $p > ,05$ ). La prueba de Hosmer-Lemeshow no resultó significativa ( $p > ,05$ ), implicando que el modelo fue correcto. El OR fue superior a 1 en algunas variables, pero el intervalo de confianza contuvo a la unidad en todos los casos, por lo que la pertenencia de estas variables no modificó su significado en el modelo; perdiendo su valor como variables de probabilidad de dislipemia (tabla 4.2.4).

**Tabla 4.2.4: regresión logística. Suceso: presencia de dislipemia en los niños y adolescentes obesos.**

Variables introducidas	B	E. T.	Sig.	Exp(B)	I. C. 95% para EXP(B)	
					Inferior	Superior
Edad	-,015	,085	,858	,985	,833	1,164
IMC	,057	,057	,312	1,059	,948	1,184
IR	,169	,133	,204	1,184	,912	1,537
Constante	-,986	1,364	,470	,373		

### ***Aumento del Colesterol total:***

Las concentraciones del colesterol total (CT) se midieron en 170 sujetos obesos, la media de esta variable fue de 165 ( $\pm 29$ ) mg/dL y el rango se encontró entre 93 y 302 mg/dL, presentando una distribución gaussiana (K-S de la muestra  $p > ,05$ ). Al compararse las concentraciones del CT entre los grupos control y obesos se observaron niveles ligeramente superiores, pero no significativos, en los niños obesos ( $p > ,05$ ) (tabla y gráfico 4.2.1). No se observó una tendencia definida entre los valores del CT y los grados progresivos de obesidad (tabla 4.2.1). La matriz de correlaciones mostró una asociación positiva significativa entre los niveles de CT con los niveles de LDL, HDL y TG (tabla y gráficos 4.2.3). Un 12% de los obesos presentaron valores de CT superiores a la normalidad, sin encontrarse diferencias significativas con la población control ( $p > ,05$ ) (tabla 4.2.2).

### ***Incremento del colesterol LDL:***

El colesterol LDL se valoró en 160 niños y adolescentes obesos, la media de este parámetro fue de 105 ( $\pm 25$ ) mg/dL y el rango se encontró entre 51 y 231 mg/dL, la distribución fue normal (K-S de la muestra  $p > ,05$ ). Al compararse las concentraciones de LDL entre los grupo control y obesos, se observaron niveles superiores del LDL no significativos en los niños obesos ( $p > ,05$ ) (tabla y gráfico 4.2.1). No se observó una tendencia definida entre los valores del CT y los grados progresivos de obesidad (tabla 4.2.1). La matriz de correlaciones mostró una asociación ascendente significativa entre el LDL y las concentraciones de HDL y CT (tabla y gráficos 4.2.3). El promedio de pacientes obesos con valores elevados de LDL sobre el punto de corte fue del 16%, mayor que en el grupo control, pero sin llegar a observarse una asociación significativa entre la obesidad y la hiperlipidemias ( $p > ,05$ ) (tabla 4.2.2).

### ***Disminución del colesterol HDL:***

Los niveles de HDL se midieron en 160 niños obesos, la media de esta variable fue de 41,6 ( $\pm 9$ ) mg/dL, con un rango entre 20 y 73 mg/dL y una distribución gaussiana (K-S de la muestra  $p > ,05$ ) (tabla y gráfico 4.2.1). Al compararse las concentraciones de HDL entre el grupo control y obesos se observaron niveles estadísticamente inferiores de esta variable en los niños obesos ( $p < ,000$ ) (tabla y gráfico 4.1.1). La tendencia de los niveles de HDL fue descendente acorde al incremento de los grados progresivos de obesidad, siendo la única variable del perfil lipídico que presentó diferencias significativas en los niveles plasmáticos entre los sujetos con obesidad leve-moderada y aquellos con obesidad severa (tabla y gráfico 4.2.1). La matriz de correlaciones mostró asociaciones negativas significativas entre el HDL y marcadores antropométricos (IMC y SDS-IMC), edad, CT, TG, insulina basal y HOMA-IR (tabla y gráficos 4.2.3). El 48% ( $n=77$ ) de los niños obesos presentaron valores de riesgo metabólico según los puntos de corte establecidos para el HDL; la prevalencia de la disminución del HDL fue significativamente superior en los obesos respecto al grupo control (tabla y gráficos 4.2.2). Se realizó un análisis descriptivo y comparativo de las variables asociadas a riesgo metabólico entre los niños y adolescentes obesos



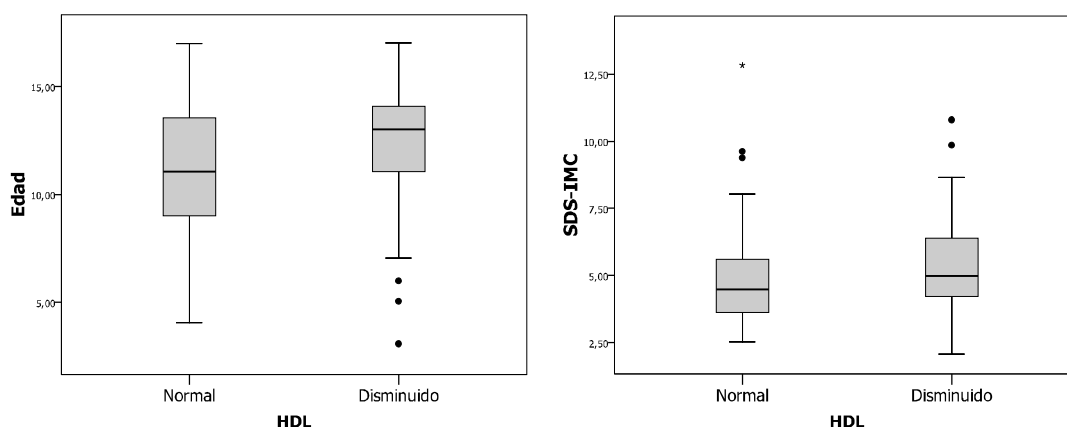
con y sin disminución patológica del HDL. Los obesos con HDL disminuido presentaron mayor obesidad (IMC y SDS-IMC), mayor concentración de TG, de insulina basal y del HOMA-IR y una disminución en el LDL (Prueba U de Mann-Whitney). Observándose diferencias significativas ( $p < ,05$ ) en todos los parámetros analizados a excepción de la Lp(a) (tabla y gráficos 4.2.5).

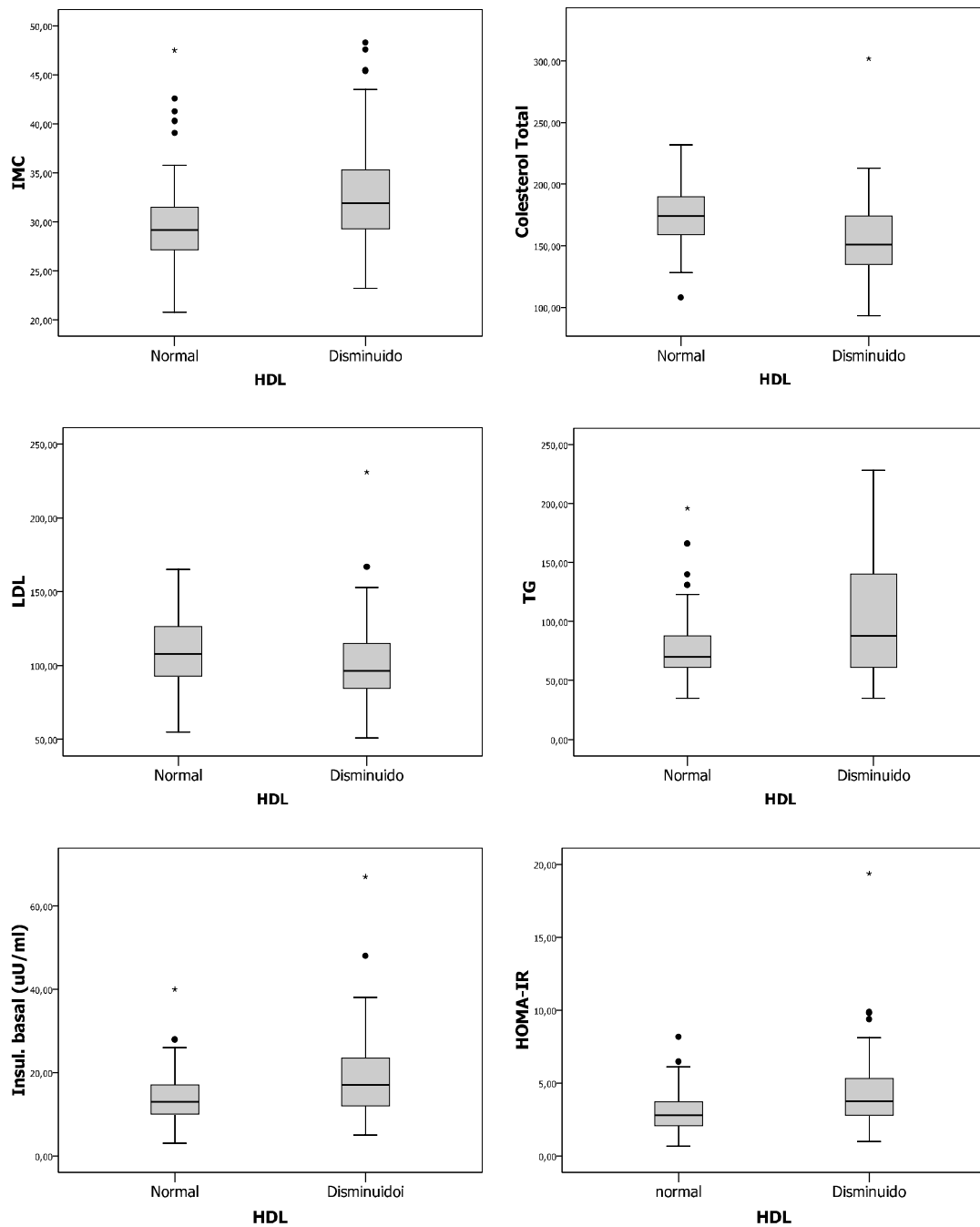
**Tabla 4.2.5: Comparación de los valores de variables asociadas a riesgo metabólico en niños y adolescentes obesos con y sin disminución del HDL.**

	HDL normal* (n=73-83)	HDL disminuido (n=68-77)	<i>p</i>
<b>Relación M/V</b>	48/38	40/37	<b><i>np</i></b>
<b>Edad (años)</b>	10,9 ( $\pm 3$ )	12,6 ( $\pm 2,6$ )	<b>,001</b>
<b>IMC</b>	29,8 ( $\pm 4,5$ ) 29 (20,8-47,5)	32,7 ( $\pm 5,3$ ) 32 (23-48)	<b>,000</b>
<b>SDS-IMC</b>	4,8 ( $\pm 1,7$ ) 4,5 (2,5-12,8)	5,3 ( $\pm 1,7$ ) 5 (2-10,8)	<b>&lt;,05</b>
<b>CT (mg/dL)</b>	174 ( $\pm 25$ ) 174 (108-232)	155 ( $\pm 31$ ) 151 (93-302)	<b>,000</b>
<b>LDL (mg/dL)</b>	110 ( $\pm 23$ ) 108 (55-165)	100 ( $\pm 26$ ) 96 (51-231)	<b>&lt;,005</b>
<b>TG (mg/dL)</b>	77 ( $\pm 31$ ) 70 (35-196)	101 ( $\pm 50$ ) 88 (35-228)	<b>&lt;,01</b>
<b>Lp(a) (mg/dL)</b>	31,6 ( $\pm 26$ ) 23 (9-131)	30 ( $\pm 30,8$ ) 12 (9-124)	<b>&gt;,05</b>
<b>Insulina (uU/mL)</b>	13,7 ( $\pm 6,5$ ) 13 (3-40)	19,1 ( $\pm 10$ ) 10,4 (5-67)	<b>,000</b>
<b>HOMA-IR</b>	3 ( $\pm 1,4$ ) 2,8 (0,66-8,2)	4,3 ( $\pm 2,7$ ) 3,8 (0,98-19)	<b>,000</b>

Los valores de las variables están expresados en media ( $\pm$ DE) y mediana (mínimo-máximo). \*Los puntos de corte para el HDL han sido establecidos previamente. En negrita las diferencias significativas ( $p < ,05$ ) según U de Mann-Whitney. M/V: mujer/varón. Lp(a): n=61 (c/HDL normal), n=51 (c/HDL disminuido). SDS-IMC: expresión como Z-score del IMC de las gráficas de Hernández.

**Diagramas de cajas 4.2.5: Marcadores antropométricos, lipídicos y glucídicos con diferencias significativas según la normalidad o disminución del HDL en pacientes obesos.**





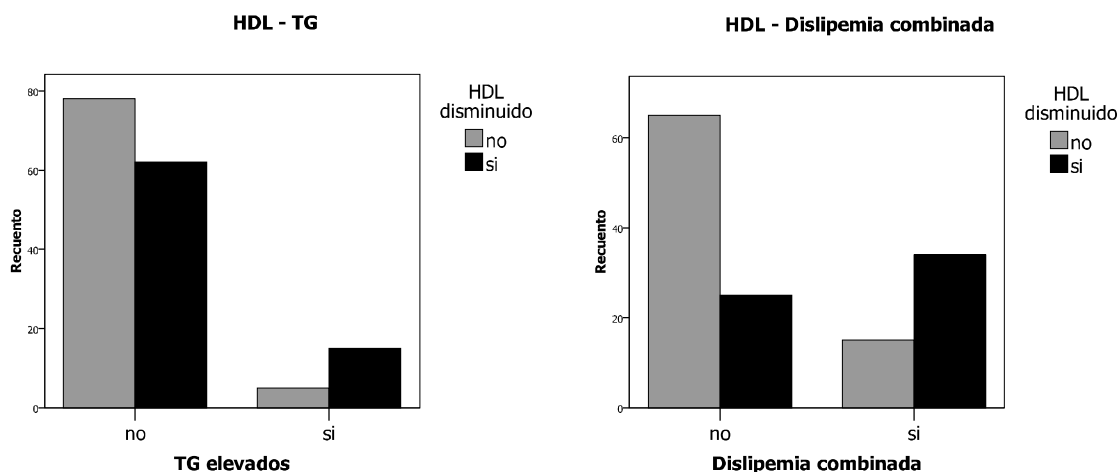
Se analizaron las posibles asociaciones mediante el test de  $\chi^2$ , entre la prevalencia de niños obesos con HDL normal o disminuido y el porcentaje de alteraciones en las distintas variables analizadas. Encontrándose relaciones significativas entre la disminución del HDL e hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia, insulino-resistencia, presencia de dislipemia y dislipemia combinada. Se determinó el odds ratio para la disminución del HDL según alteraciones en estas variables, observándose un OR significativo en aquellos pacientes con HDL disminuido e hipertrigliceridemia, hiperinsulinismo, insulino-resistencia y dislipemia combinada, con rango de incremento de probabilidad amplio en todos los casos (tabla y gráficos 4.2.6).

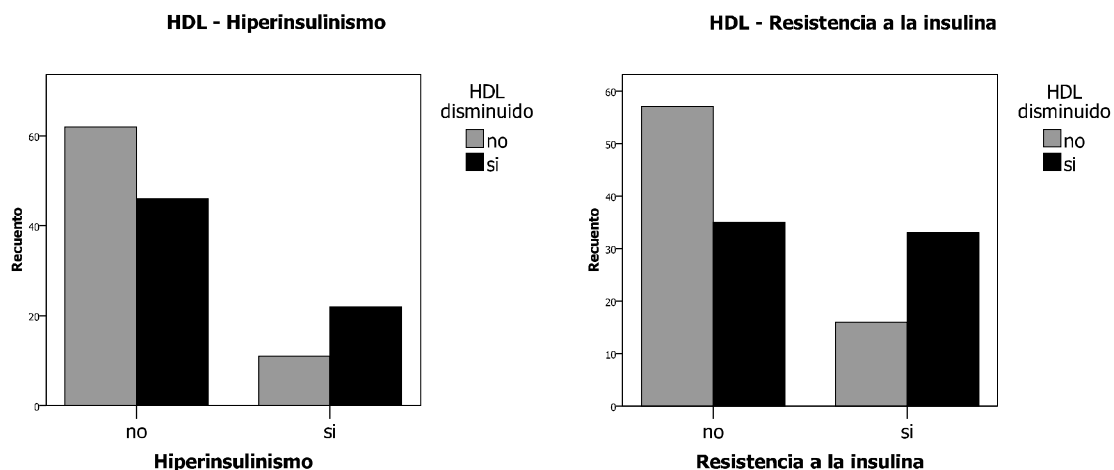
Tabla de contingencia 4.2.6: Prueba de  $\chi^2$  de Pearson. Relación de la prevalencia de la disminución del HDL y alteraciones en marcadores de riesgo metabólico en niños y adolescentes obesos.

		HDL normal n (%)	HDL disminuido n (%)	$\chi^2$ (p)	OR (IC 95%)
<b>Grado de obesidad</b> (según DE-IMC)	Leve	4 (50%)	4 (50%)	<b>10,030<sup>a</sup></b> ( <b>&lt;,01</b> )	np
	Moderada	27 (75%)	9 (25%)		
	Severa	52 (45%)	64 (55%)		
<b>Aumento del CT</b> (CT $\geq$ 200 mg/dL)	No	69 (50%)	70 (50%)	2,119 <sup>a</sup>	0,5
	Si	14 (67%)	7 (33%)	(>,05)	(0,1-1,3)
<b>Aumento del LDL</b> (LDL $\geq$ 130 mg/dL)	No	66 (49%)	68 (51%)	2,270 <sup>a</sup>	0,5
	Si	17 (65%)	9 (35%)	(>,05)	(0,2-1,2)
<b>Hipertrigliceridemia</b> (TG $\geq$ 110 mg/dL < 10 años; TG $\geq$ 150 mg/dL > 10 años)	No	78 (56%)	62 (44%)	<b>6,613<sup>a</sup></b> ( <b>&lt;,05</b> )	<b>3,7</b> ( <b>1,3-10,9</b> )
	Si	5 (25%)	15 (75%)		
<b>Aumento de Lp(a)</b> (Lp(a)>30 mg/dL)	No	34 (49%)	35 (51%)	1,951 <sup>a</sup>	0,5
	Si	27 (63%)	16 (37%)	(>,05)	(0,2-1,2)
<b>Hiperinsulinemia</b> (Prepubertad $\geq$ 15 $\mu$ U/mL, Pubertad $\geq$ 30 $\mu$ U/mL, Postpubertad $\geq$ 20 $\mu$ U/mL)	No	62 (57%)	46 (43%)	<b>5,867<sup>a</sup></b> ( <b>&lt;,005</b> )	<b>2,7</b> ( <b>1,1-6,1</b> )
	Si	11 (33%)	22 (67%)		
<b>Insulino-resistencia</b> (HOMA $\geq$ 3,8)	No	57 (62%)	35 (38%)	<b>10,995<sup>a</sup></b> ( <b>,01</b> )	<b>3,3</b> ( <b>1,6-8,9</b> )
	Si	16 (33%)	33 (67%)		
<b>Dislipidemia</b> ( $\geq$ de 1 valor anormal: CT, LDL, HDL, TG o Lp(a)).	No	40 (48%)	43 (52%)	<b>49,478<sup>a</sup></b> ( <b>,000</b> )	***
	Si	0 (0%)	77 (100%)		
<b>Dislipidemia combinada</b> ( $\geq$ de 2 valores anormales: CT, LDL, HDL, TG y/o Lp(a)).	No	65 (72%)	25 (28%)	<b>22,486</b> ( <b>,000</b> )	<b>5,8</b> ( <b>2,7-12,6</b> )
	Si	15 (31%)	34 (69%)		

Obesidad leve: SDS-IMC  $\geq$ 2 a <3. Obesidad moderada: SDS-IMC = 3 a 4. Obesidad severa: SDS-IMC >4. En negrita las diferencias o valores significativos ( $p<,05$ ). a. 0 casillas tienen una frecuencia esperada inferior a 5. Los porcentajes están en función de las filas. \*\*\*no es posible realizar el calculo de OR por contener 0 casos en alguna de las casillas.

Gráficos de barras 4.2.6: Diferencias significativas en el recuento de marcadores metabólicos entre obesos con y sin disminución del HDL.





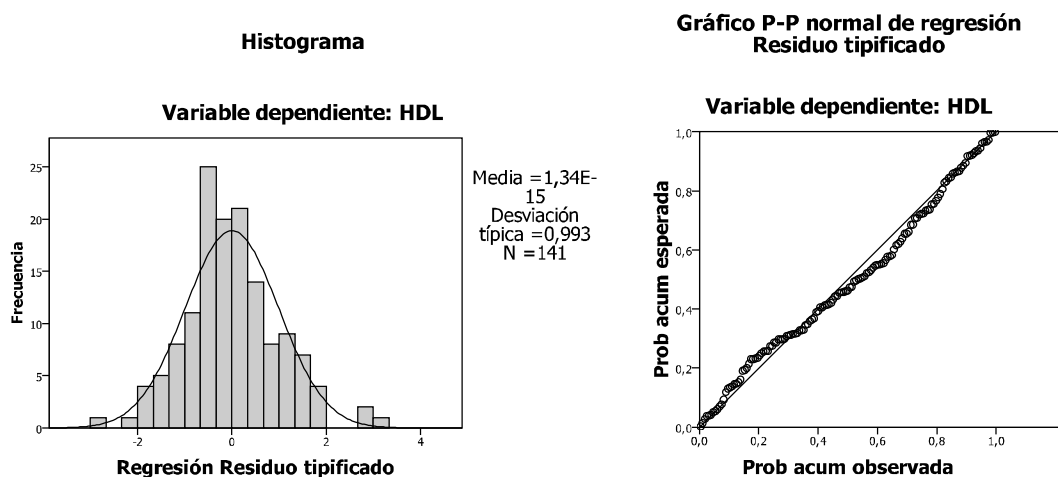
Se efectuó el estudio de regresión lineal múltiple por pasos para el HDL como variable dependiente, las variables explicativas introducidas fueron TG y HOMA-IR ( $p[t] < ,05$ ), la variable SDS-IMC fue eliminada del análisis por presentar una  $p[t]$  no significativa ( $p[t] > 0,1$ ). El análisis de varianza resultó significativo ( $p,000$ ), admitiéndose la validez de los modelos y algún tipo de asociación entre el HDL y las variables independientes. En el modelo de regresión se observó que la variable respuesta (HDL) estaba influenciada significativamente por las variables explicativas introducidas sin que estas presentasen una combinación lineal entre si. El estadístico de Durbin-Watson informó que los residuos estaban incorrelacionados (D-W: 0,9). El porcentaje de reducción de incertidumbre para el HDL al introducirse solo los TG fue del 10%, con TG y HOMA-IR fue del 13% (12% según la  $R^2$  corregida) (tabla y gráficos 4.2.7).

**Tabla 4.2.7: Modelo de regresión lineal múltiple para HDL ajustado para TG y HOMA-IR como variables predictoras.**

Modelo	Variable	Resumen del modelo				ANOVA		Coeficientes		
		R	$R^2$	$R^2$ corregida	Durbin-Watson	F	p	B	t	p
1	(Constante)							47,662	28,105	,000
	TG	,318	,101	,095		15,690	,000	-,067	-3,961	,000
2	(Constante)							57,890	17,483	,000
	TG							-,066	-4,049	,000
	HOMA-IR	,363	,132	,119	0,9	10,473	,000	-,863	-3,548	,001

Variables predictoras: en el modelo 1: (constante), TG; en el modelo 2: (Constante), TG, HOMA-IR. Variable dependiente: HDL.

**Gráficos 4.2.7: Análisis residuales de regresión múltiple, variable dependiente: HDL.**



### **Hipertrigliceridemia:**

Las concentraciones de TG se valoraron en 169 niños, la media fue de 89 ( $\pm 44$ ) mg/dL con un rango entre 35 y 289 mg/dL, con tendencia a la acumulación hacia los valores inferiores y distribución no gaussiana (K-S de la muestra  $p < ,05$ ) (tabla y gráfico 4.2.1). Al compararse las concentraciones de los TG entre obesos y controles, se observaron valores estadísticamente superiores en los niños obesos ( $p,000$ ) (tabla y gráfico 4.1.1). Los niveles de TG presentaron una tendencia ascendente no significativa acorde al incrementó de los grados progresivos de obesidad (tabla y gráfico 4.2.1). La matriz de correlaciones mostró asociaciones positivas significativas entre los TG y el IMC, CT, insulina basal y HOMA-IR y una correlación negativa significativa con el HDL (tabla y gráficos 4.2.3). El 12% ( $n=21$ ) de los niños obesos presentaron valores de TG considerados de riesgo metabólico según los puntos de corte establecidos, esta prevalencia fue significativamente superior en los obesos con respecto al grupo control (tabla y gráficos 4.2.2). Se realizó un análisis descriptivo y comparativo de los valores de variables asociadas a riesgo metabólico entre los niños y adolescentes obesos con y sin hipertrigliceridemia (Prueba U de Mann-Whitney), observándose diferencias significativas en varias variables, los obesos con hipertrigliceridemia presentaron mayor obesidad (SDS-IMC), disminución de los valores HDL, aumento de los niveles de insulina basal y del HOMA-IR. No se observó relación con la Lp(a) (tabla y gráficos 4.2.8).

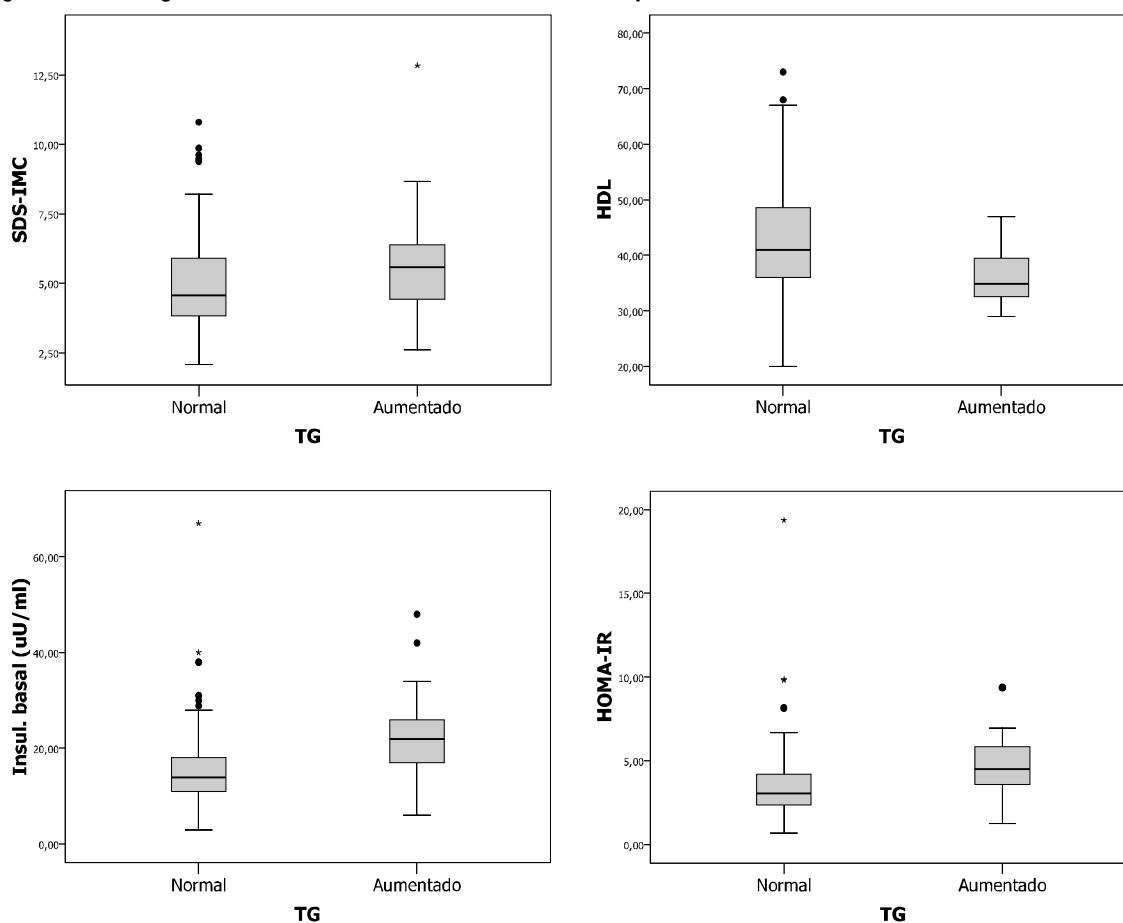
**Tabla 4.2.8: Comparación de los valores de variables asociadas a riesgo metabólico en niños y adolescentes obesos con y sin aumento de los TG.**

	<b>TG normales (n=127-148)</b>	<b>TG elevados* (n=19-21)</b>	<b>p</b>
<b>Relación M/V</b>	76/73	13/8	np
<b>Edad (años)</b>	11 ( $\pm 3$ )	10 ( $\pm 3,3$ )	$>,05$
<b>IMC</b>	30,9 ( $\pm 4,9$ ) 30,2 (20,8-48,3)	32,8 ( $\pm 5,9$ ) 32 (23,6-45,4)	$>,05$
<b>SDS-IMC</b>	4,9 ( $\pm 1,6$ ) 4,6 (2,08-10,8)	5,8 ( $\pm 2,1$ ) 5,6 (2,6-12,8)	$<,05$
<b>CT (mg/dL)</b>	165 ( $\pm 30$ ) 163 (93-302)	172 ( $\pm 24$ ) 170 (128-213)	$>,05$

	TG normales (n=127-148)	TG elevados* (n=19-21)	p
<b>LDL</b> (mg/dL)	106 (±26) 103 (51-231)	98 (±19) 98 (66-135)	>,05
<b>HDL</b> (mg/dL)	43 (±9) 41 (20-73)	36 (±4,9) 35 (29-47)	<b>,001</b>
<b>Lp(a)</b> (mg/dL)	30 (±27) 17 (9-131)	31 (±34) 28 (9-124)	>,05
<b>Insulina</b> (uU/mL)	15,6 (±8) 14 (3-67)	22,3 (±11) 22 (6-48)	<b>&lt;,005</b>
<b>HOMA-IR</b>	3,5 (±2,2) 3 (0,66-19,36)	4,78 (±2,3) 4,5 (1,25-9,39)	<b>,005</b>

Los valores de las variables están expresados en media (±DE) y mediana (mínimo-máximo). \*Los puntos de corte de TG han sido establecidos previamente. En negrita se indican las diferencias significativas (p<,05) según U de Mann-Whitney. M/V: mujer/varón. Lp(a): n=105 (c/TG normal), n=11 (c/TG aumentado). SDS-IMC: expresión como Z-score del IMC de las gráficas de Hernández.

**Diagramas de cajas 4.2.8: Marcadores antropométricos, lipídicos y glucídicos con diferencias significativas según la normalidad o incremento de TG en pacientes obesos.**



Se analizaron las posibles asociaciones mediante el test de  $\chi^2$ , entre los grupos de niños obesos con niveles de TG normales o elevados y la presencia de alteraciones en las distintas variables analizadas (según los puntos de corte establecidos). Observándose relaciones significativas entre el aumento de TG y disminución de HDL, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina y la presencia de dislipemia y dislipemia combinada. Se calculó la corrección por continuidad y el exacto de Fisher para aquellas situaciones en que los valores esperados fueran inferiores a 5, que

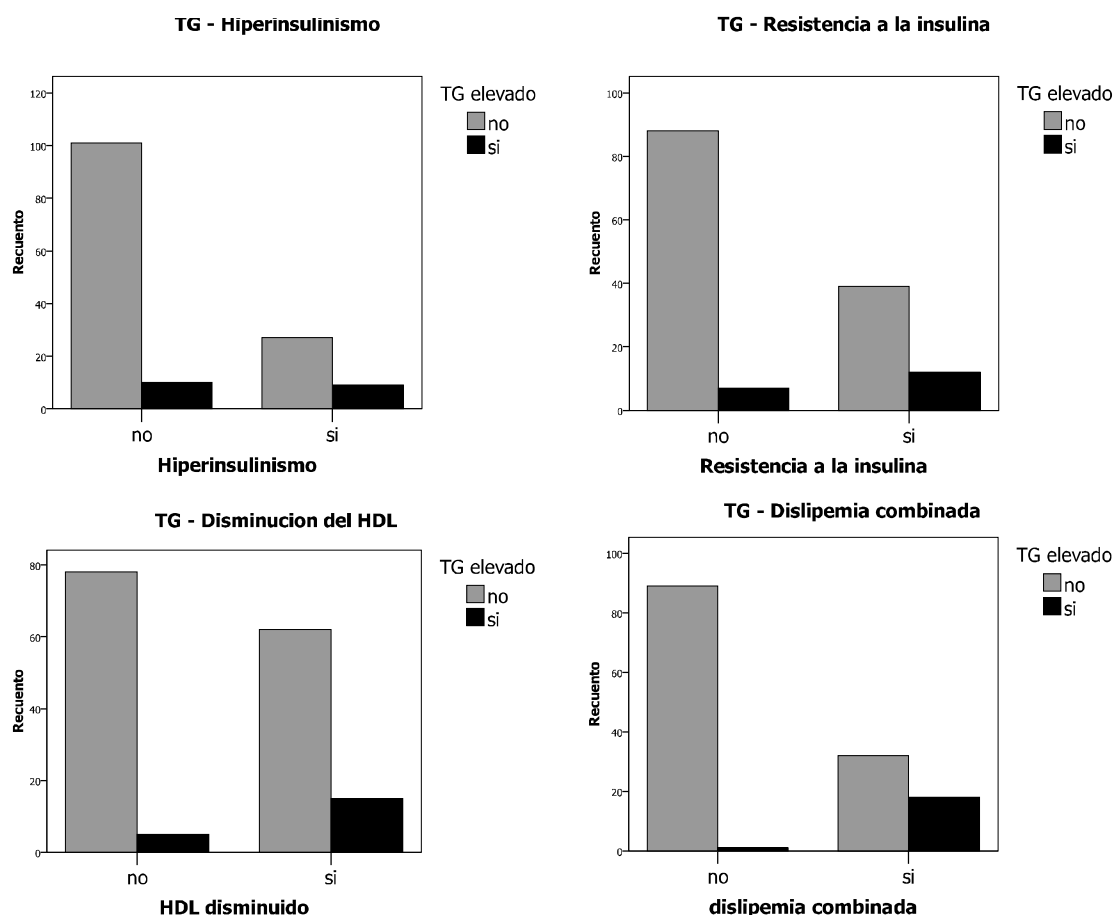
de modo concordante, proporcionó significación estadística entre hipertrigliceridemia e hiperinsulinemia. Se determinó el odds ratio para la presencia de hipertrigliceridemia según alteraciones en el LDL, disminución de HDL, presencia de dislipemia combinada, hiperinsulinemia e insulino-resistencia, observándose un OR significativo para la disminución de HDL, hiperinsulinemia, insulino-resistencia y dislipemias (tabla y gráficos 4.2.9).

**Tabla de contingencia 4.2.9: Prueba de  $\chi^2$ . Comparación de la prevalencia de alteraciones en marcadores de riesgo metabólico según la presencia de hipertrigliceridemia en niños y adolescentes obesos.**

		TG normales n (%)	TG aumentados n (%)	$\chi^2$ (p) CC Yates (p)	OR (IC 95%)
<b>Grado de obesidad</b> (según DE-IMC)	<b>Leve</b>	9 (90%)	1 (10%)	2,513 (>,05)	np
	<b>Moderada</b>	36 (95%)	2 (5%)		
	<b>Severa</b>	103 (85%)	18 (15%)		
<b>Aumento del CT</b> (CT $\geq$ 200 mg/dL)	<b>No</b>	130 (89%)	16 (11%)	2,421 (>,05)	2,4
	<b>Si</b>	17 (77%)	5 (23%)	1,465 (>,05)*	(0,8-7,4)
<b>Aumento del LDL</b> (LDL $\geq$ 130 mg/dL)	<b>No</b>	116 (87%)	18 (13%)	0,656 (>,05)	0,5
	<b>Si</b>	24 (92%)	2 (8%)	0,225 (>,05)*	(0,1-2,5)
<b>Disminución de HDL</b> (HDL<40 mg/dL para ambos sexos y HDL<50 mg/dL para mujeres > 16 años)	<b>No</b>	78 (94%)	5 (6%)	<b>6,613 (,01)</b>	<b>3,7</b> <b>(1,3-10,7)</b>
	<b>Si</b>	62 (80%)	15 (20%)	5,440 (<,05)	
<b>Aumento de Lp(a)</b> (Lp(a)>30 mg/dL)	<b>No</b>	65 (89%)	8 (11%)	0,500 (>,05)	0,6
	<b>Si</b>	40 (93%)	3 (7%)	0,144 (>,05)*	(0,1-2,4)
<b>Hiperinsulinemia</b> (Prepubertad $\geq$ 15 $\mu$ U/mL, Pubertad $\geq$ 30 $\mu$ U/mL, Postpubertad $\geq$ 20 $\mu$ U/mL)	<b>No</b>	101 (91%)	10 (9%)	<b>6,176 (&lt;,05)*</b>	<b>3,3</b> <b>(1,2-9,1)</b>
	<b>Si</b>	27 (75%)	9 (25%)	<b>4,837 (&lt;,05)</b>	
<b>Insulino-resistencia</b> (HOMA $\geq$ 3,8)	<b>No</b>	88 (93%)	7 (7%)	<b>7,656 (&lt;,01)</b>	<b>3,8</b> <b>(1,4-10,5)</b>
	<b>Si</b>	39 (77%)	12 (23%)	6,295 (<,01)	
<b>Dislipidemia</b> ( $\geq$ de 1 valor anormal: CT, LDL, HDL, TG o Lp(a)).	<b>No</b>	40 (100%)	0 (0%)	<b>7,983 (,005)</b>	<b>0,8</b> <b>(0,7-0,9)</b>
	<b>Si</b>	100 (83%)	21 (17%)	6,527 (<,005)	
<b>Dislipidemia combinada</b> ( $\geq$ de 2 valores anormales: CT, LDL, HDL, TG y/o Lp(a)).	<b>No</b>	89 (99%)	1 (1%)	<b>33,356 (,000)</b>	<b>50</b> <b>(6-390)</b>
	<b>Si</b>	32 (64%)	18 (36)	30,448 (,000)	

Obesidad leve: SDS-IMC  $\geq$ 2 a <3. Obesidad moderada: SDS-IMC = 3 a 4. Obesidad severa: SDS-IMC >4. Los porcentajes están en función de las filas. CC Yates (p)\*: corrección de continuidad de Yates y test de Fisher ha sido utilizado en los casos en que los valores esperados han sido inferiores a 5. En negrita las diferencias significativas (p<,05)

**Gráficos de barras 4.2.9: Diferencias significativas en el recuento de alteraciones de marcadores metabólicos entre obesos con y sin hipertrigliceridemia.**



Se efectuó el estudio de regresión lineal múltiple por pasos para los TG, luego de realizarse la transformación logarítmica de esta variable [TG(log)]. El TG(log) se introdujo como variable dependiente, las variables explicativas introducidas fueron el HOMA-IR y HDL (ambos con  $p[t] < ,05$ ), mientras que la variable IMC fue eliminada del modelo por presentar una  $p[t] > 0,1$ . El análisis de varianza resultó significativo ( $p,000$ ), admitiéndose la validez de los modelos y algún tipo de asociación entre los TG y las variables independientes. En el modelo de regresión se observó que la variable respuesta (TG) estaba influenciada significativamente por ambas variables explicativas introducidas sin que estas presentasen una combinación lineal entre si. El estadístico de Durbin-Watson informó que los residuos estaban incorrelacionados (D-W: 1,2). El porcentaje de reducción de incertidumbre para los TG(log) al conocerse el HOMA-IR fue del 10%, y al conocerse ambas variables fue del 15% (14% según la  $R^2$  corregida) (tabla y gráficos 4.2.10).

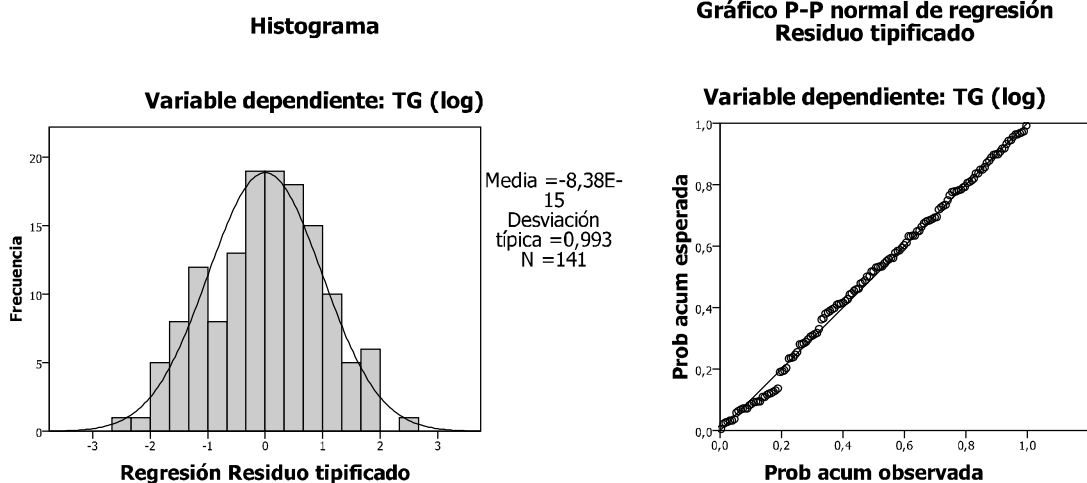
**Tabla 4.2.10: Modelo de regresión lineal múltiple para TG(log) ajustado por el HOMA-IR y HDL como variables predictoras.**

Modelo	Variable	Resumen del modelo				ANOVA		Coeficientes		
		R	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> corregida	Durbin-Watson	F	p	B	t	p
1	(Constante)							4,165	58,543	,000
	HOMA-IR	,315	,099	,093		15,320	,000	,065	3,914	,000
2	(Constante)							4,692	23,346	,000
	HOMA-IR							,053	3,127	,002
	HDL	,384	,147	,135	1,164	11,927	,000	-,012	-2,791	,006



VARIABLES predictoras: en el modelo 1: (constante), HOMA-IR. En el modelo 2: (constante), HOMA-IR, HDL.  
 Variable dependiente: TG (log).

**Gráficos 4.2.10: Análisis residuales de regresión múltiple, variable dependiente: TG(log).**



**Alteración de la Lp(a):**

Los niveles de Lp(a) se midieron en 116 sujetos obesos, presentando una concentración media fue de 30 ( $\pm 28$  mg/dL), rango entre 9 y 131 mg/dL, con tendencia a la acumulación hacia los valores inferiores en la curva y distribución no gaussiana (K-S de la muestra  $p < ,05$ ) (tabla y gráfico 4.2.1). Al compararse los valores plasmáticos de Lp(a) entre el grupo control y los obesos, los niveles de Lp(a) fueron mayores en el grupo de obesos, sin llegar a presentar una diferencia significativa, tampoco se observaron diferencias entre los grados progresivos de obesidad ( $p > ,05$ ) (tabla 4.2.1). La matriz de correlaciones no mostró correlaciones significativas entre la Lp(a) y las demás variables analizadas (tabla 4.2.3). La Lp(a) fue mayor a 30 mg/dL en el 37% de los obesos ( $n=42$ ), porcentaje superior pero no significativo al grupo control (tabla 4.2.2). Se realizó un análisis descriptivo y comparativo de las variables asociadas a riesgo metabólico entre los niños y adolescentes obesos, según la distribución por cuartiles de Lp(a) (Pruebas U de Mann-Whitney y H de Kruskal-Wallis), sin observarse tendencias definidas ni diferencias significativas en ninguna de las variables analizadas 4.2.11. El gráfico 4.2.11 muestra las barras de error que describen el comportamiento de los parámetros de la tabla 4.2.3 según los cuartiles de Lp(a).

**Tabla 4.2.11: Distribución de los valores de los parámetros asociados a riesgo metabólico según los cuartiles de Lp(a) en la muestra de obesos en estudio.**

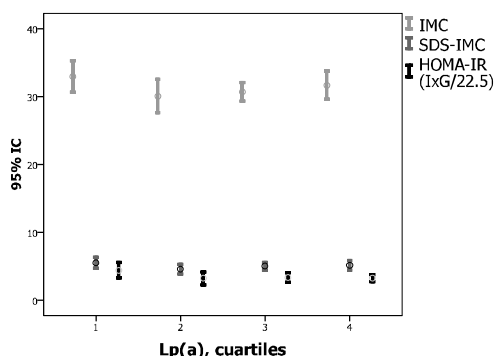
	1°Cuartil Lp(a) (n=33-36)	2°Cuartil Lp(a) (n=21-22)	3°Cuartil Lp(a) (n=29)	4°Cuartil Lp(a) (n=29)	p
<b>Relación M/V</b>	15/21	10/12	21/8	18/11	np
<b>Edad (años)</b>	12 ( $\pm 2,9$ )	12 ( $\pm 3,7$ )	10 ( $\pm 2,6$ )	12 ( $\pm 2,7$ )	$> ,05$
<b>IMC</b>	32,9 ( $\pm 6,7$ ) 31,3 (21-48)	30 ( $\pm 5,5$ ) 29 (20,8-45,5)	30,6 ( $\pm 3,5$ ) 30,2 (23,7-41)	31,4 ( $\pm 5$ ) 30 (24-47,5)	$> ,05$
<b>SDS-IMC</b>	5,5 ( $\pm 2,4$ ) 4,8 (2-12,8)	4,6 ( $\pm 1,5$ ) 4,2 (2,2-7,7)	5 ( $\pm 1,4$ ) 4,7 (3,3-9,4)	5,1 ( $\pm 1,7$ ) 5 (2,8-9,6)	$> ,05$
<b>CT (mg/dL)</b>	162 ( $\pm 29$ ) 168 (93-224)	162 ( $\pm 29$ ) 168 (108-213)	170 ( $\pm 27$ ) 170 (128-222)	166 ( $\pm 20$ ) 163 (135-221)	$> ,05$

	1°Cuartil Lp(a) (n=33-36)	2°Cuartil Lp(a) (n=21-22)	3°Cuartil Lp(a) (n=29)	4°Cuartil Lp(a) (n=29)	p
<b>LDL</b> (mg/dL)	101 (±24) 106 (51-161)	102 (±26) 105 (55-153)	106 (±23) 101 (73-165)	106 (±18) 102 (80-147)	>,05
<b>HDL</b> (mg/dL)	41 (±10) 37 (27-73)	41 (±8,5) 40 (24-57)	43 (±9) 43 (29-67)	43 (±8) 42 (29-60)	>,05
<b>TG</b> (mg/dL)	92 (±43) 88 (35-201)	87 (±42) 79 (35-225)	95 (±40) 79 (35-215)	80 (±38) 70 (35-184)	>,05
<b>HOMA-IR</b>	4,4 (±3,3) 3,6 (0,7-19)	3,2 (±2) 2,7 (0,7-9,8)	3,3 (±1,8) 3 (0,8-9,4)	3,2 (±1,4) 2,9 (0,8-7)	>,05

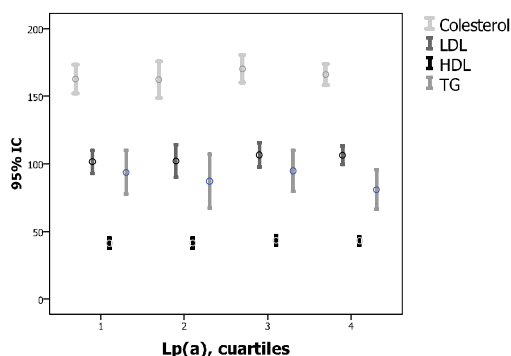
$p(Q1)=9$  mg/dL,  $p(Q2)=17,6$  mg/dL,  $p(Q3)=45$  mg/dL. Los valores de las variables están expresados en media (±DE) y mediana (mínimo-máximo). M/V: mujeres/varones. No se observaron diferencias significativas en las variables analizadas a medida que se incrementaron los cuartiles de las concentraciones de Lp(a) según las pruebas de H de Kruskal-Wallis y U de Mann-Whitney. SDS-IMC: expresión como Z-score del IMC de las gráficas de Hernández.

#### Barras de error 4.2.11: Distribución de marcadores antropométricos, HOMA-IR y variables lipídicas según cuartiles de Lp(a).

Distribución de marcadores antropométricos HOMA-IR según cuartiles Lp(A)



Distribución de marcadores lipídicos según cuartiles Lp (A)



Se construyó un modelo de regresión logística binaria multivariante para valorar la asociación de posibles factores al incremento de la Lp(a) (>30mg/dL). Incorporándose como variable dependiente al aumento de Lp(a) y como co-variables a la edad, SDS-IMC, marcadores lipídicos y glucídicos. No se obtuvo un modelo válido, pues éste no fue globalmente significativo (pruebas ómnibus sobre coeficientes  $p >,05$ ). La prueba de Hosmer-Lemeshow resultó significativa ( $p <,05$ ), implicando que el modelo no fue correcto. El OR fue superior a 1 en algunas variables, pero el intervalo de confianza contuvo a la unidad en todos los casos; por lo que la pertenencia de estas variables no mejoró el significado en el modelo; perdiendo su valor como posibles variables de probabilidad de incremento de la Lp(a) (tabla 4.2.12).

Tabla 4.2.12: regresión logística. Suceso: presencia de Lp(a)>30 mg/dL. en los niños obesos.

Variables introducidas	B	E. T.	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
					Inferior	Superior
SDS-IMC	,052	,057	,360	1,053	,942	1,178
Edad	,002	,098	,984	1,002	,827	1,214
LDL	,013	,009	,123	1,014	,996	1,031
HDL	,013	,026	,605	1,013	,964	1,065
TG	-,002	,006	,781	,998	,987	1,010
HOMA-IR	-,105	,111	,342	,900	,724	1,119
Constante	-2,663	1,779	,134	,070		

**Alteración en el metabolismo lipídico y tablas de crecimiento:**

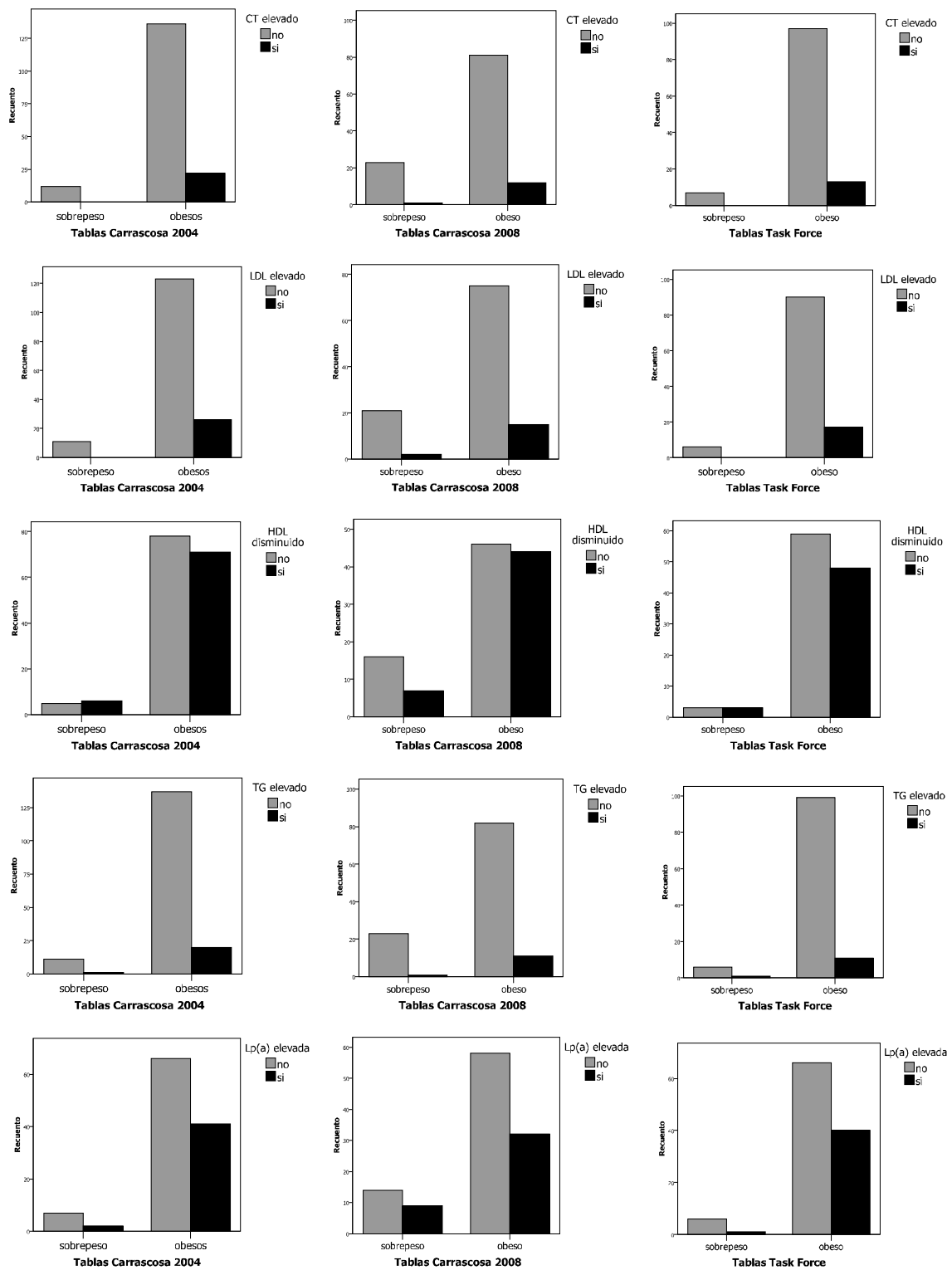
El 100% de los pacientes obesos cumplieron criterios de obesidad según criterios de las tablas de crecimiento de Hernández<sup>247</sup> y criterio aplicados al Estudio Español de Carrascosa 2010<sup>218</sup>. Sin embargo, no todos los niños cumplieron criterios de "obesidad" al utilizar otras tablas de crecimiento. Entre el 5 y 19% de los niños en los que se analizó el perfil lipídico, cumplieron criterios de "sobrepeso" por lo que se analizó si presentaban alteraciones lipídicas y cual era su prevalencia, observándose que mas del 76% de los niños con "sobrepeso", según determinadas graficas cumplieron criterios de dislipemia, siendo la variable mas afectada la disminución del HDL (54%) seguida por la elevación de la Lp(a) (39%) (tablas y gráficos 4.2.13).

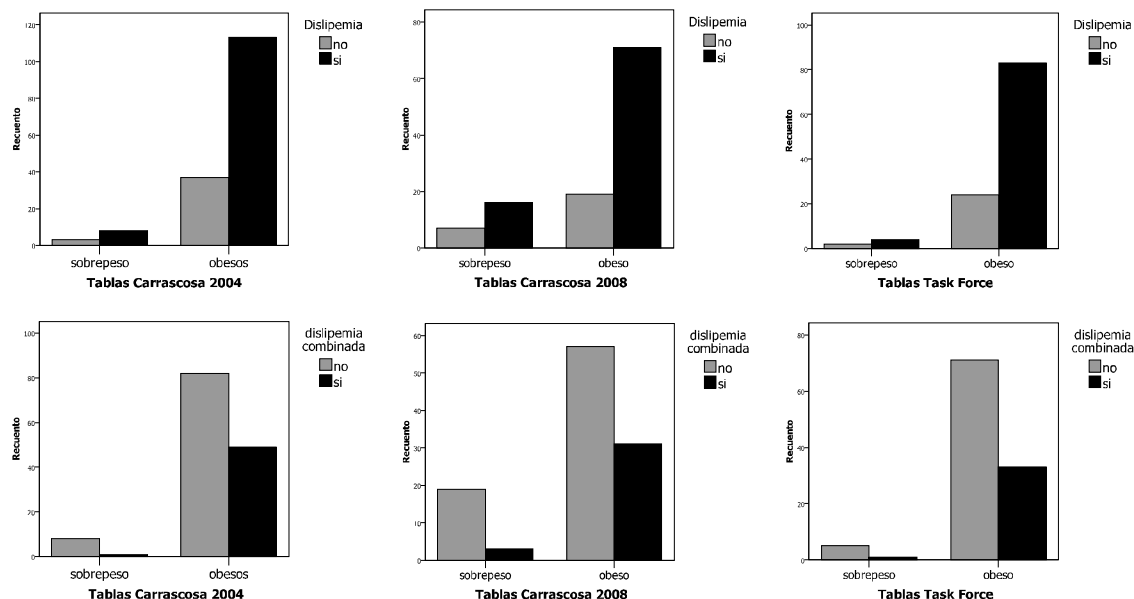
**Tablas 4.2.13: Prevalencia de alteraciones del perfil lipídico según diferentes tablas de crecimiento.**

		Colesterol elevado		LDL elevado		HDL disminuido	
		No n (%)	Si n (%)	No n (%)	Si n (%)	No n (%)	Si n (%)
Hernánd Carr 10	Sobrepeso	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Obeso	148 (87%)	22 (13%)	134 (84%)	26 (16%)	83 (52%)	77 (48%)
Carr 04	Sobrepeso	12 (100%)	0 (0%)	11 (100%)	0 (0%)	5 (46%)	6 (54%)
	Obeso	136 (86%)	22 (14%)	123 (83%)	26 (17%)	78 (52%)	71 (48%)
Carr 08	Sobrepeso	31 (94%)	2 (6%)	26 (90%)	3 (10%)	17 (59%)	12 (41%)
	Obeso	117 (85%)	20 (15%)	108 (82%)	23 (18%)	66 (50%)	65 (50%)
T. Force	Sobrepeso	8 (89%)	1 (11%)	7 (88%)	1 (12%)	4 (50%)	4 (50%)
	Obeso	140 (87%)	21 (13%)	127 (84%)	25 (16%)	79 (52%)	73 (48%)

		TG elevados		Lp(a) elevado		Dislipemia		Dislipemia combinada	
		No n (%)	Si n (%)	No n (%)	Si n (%)	No n (%)	Si n (%)	No n (%)	Si n (%)
Hernánd Carr 10	Sobrepeso	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Obeso	148 (88%)	21 (12%)	73 (63%)	43 (37%)	40 (25%)	121 (75%)	90 (64%)	50 (36%)
Carr 04	Sobrepeso	11 (92%)	1 (8%)	7 (78%)	2 (22%)	3 (27%)	8 (73%)	8 (89%)	1 (11%)
	Obeso	137 (87%)	20 (13%)	66 (62%)	41 (38%)	37 (25%)	113 (75%)	82 (63%)	49 (37%)
Carr 08	Sobrepeso	30 (94%)	2 (6%)	14 (61%)	9 (39%)	7 (24%)	22 (76%)	19 (79%)	5 (21%)
	Obeso	118 (86%)	19 (14%)	59 (63%)	34 (37%)	33 (25%)	99 (75%)	71 (61%)	45 (39%)
T. Force	Sobrepeso	8 (89%)	1 (9%)	6 (86%)	1 (14%)	2 (25%)	6 (75%)	5 (71%)	2 (29%)
	Obeso	140 (88%)	20 (12%)	67 (62%)	42 (38%)	38 (25%)	115 (75%)	85 (64%)	48 (36%)

Gráficos de barras 4.2.13: Recuento de individuos con alteraciones en el perfil lipídico según diferentes tablas de crecimiento.





### 4.3. Incremento de la Tensión arterial:

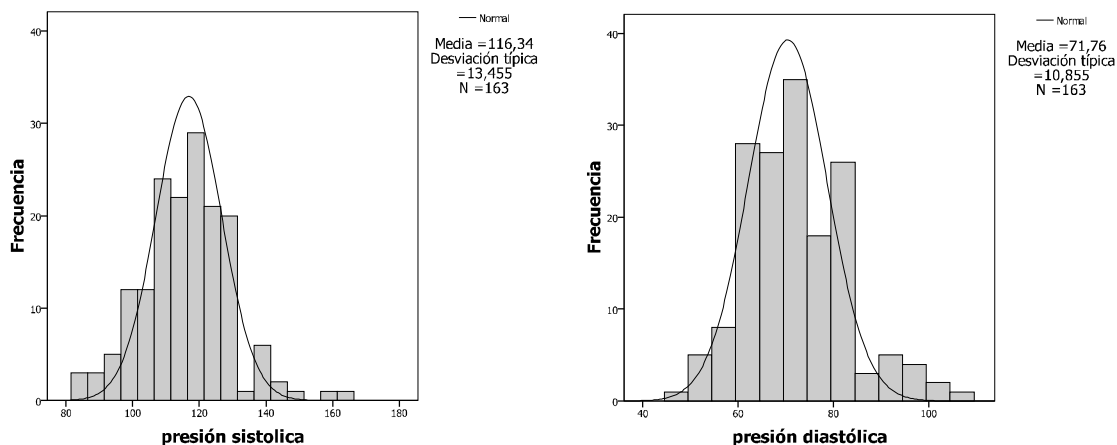
Para valorar las posibles alteraciones en la tensión arterial (TA) presentes en la muestra de estudio, se realizó la medición de la misma en 163 niños y adolescentes obesos (87 mujeres/ 76 varones) según el protocolo previamente establecido. La pérdida de algún dato en el análisis se debió a errores o dificultades en la medición de la tensión arterial. Como variable dependiente se consideró a presencia de pre-hipertensión (pre-HTA) o hipertensión arterial (HTA) sistólica y/o diastólica, de acuerdo a los criterios mencionados y como variable independiente a la presencia de obesidad según las tablas de crecimiento de Hernández ajustado para edad y sexo. Se subdividió a la muestra de obesos en subgrupos progresivos según el grado de obesidad y se realizó el estudio estadístico descriptivo y comparativo entre los subgrupos: frecuencia, porcentaje, tendencia central dispersión y distribución de la presión arterial diastólica y sistólica y características antropométricas. La tensión arterial sistólica (TAS) se midió en 163 niños y adolescentes obesos, la media fue de 116 ( $\pm 13$ ) mmHg, con un rango entre 84 y 165 mmHg y una distribución gaussiana (K-S de la muestra  $p > .05$ ). La tensión arterial diastólica (TAD) se midió en 163 niños y adolescentes obesos, la media fue de 78 ( $\pm 12$ ) mmHg, con un rango entre 59 y 106 mmHg y una distribución gaussiana (K-S de la muestra  $p > .05$ ) (tabla y gráfico 4.4.1). Se compararon mediante la prueba H de Kruskal-Wallis, las posibles diferencias de la TAS y TAD entre los distintos grados de obesidad, y se valoró posible asociación de la presencia de pre-HTA e HTA con los subgrupos mencionados (test de  $\chi^2$ ). Si bien la TAS presentó una tendencia ascendente acorde al incremento de los grados progresivos de obesidad, no se encontraron diferencias significativas en la TAS ni TAD entre diferentes grupos, ni asociaciones significativas entre los progresivos grados de obesidad y la prevalencia de pre-HTA o HTA ( $p > .05$ ) (tabla 4.3.1).

**Tabla 4.3.1: Estudio descriptivo y comparativo de la TAS y TAD según los grados sucesivos de obesidad.**

Variables	Obesos leves (n=9)	Obesos moderados (n=38)	Obesos severos (n=116)	KW* X <sup>2</sup> (p)**	Obesos totales (n=163)
<b>P. Diastólica</b>					
Media (±DE)	71 (±7)	69 (±10)	73 (±11)	2,132	72 (±10)
Mediana (min-max)	73 (60-80)	69 (51-95)	71 (47-106)	(>,05)	71 (47-106)
<b>Normal</b> n (%)	7 (78%)	27 (71%)	74 (64%)	2,320** (>,05)	108 (66%)
<b>PRE-HTA</b> n (%)	2 (22%)	6 (16%)	23 (20%)		31 (19%)
<b>HTA</b> n (%)	0 (0%)	5 (13%)	19 (16%)		24 (15%)
<b>P. Sistólica</b>					
Media (±DE)	112 (±10)	116 (±13)	117 (±14)	1,189	116 (±13)
Mediana (min-max)	111 (96-125)	114 (95-165)	117 (84-160)	(>,05)	117 (84-165)
<b>Normal</b> n (%)	7 (78%)	21 (55%)	63 (54%)	3,413** (>0,05)	91 (56%)
<b>PRE-HTA</b> n (%)	1 (11%)	3 (8%)	17 (15%)		21 (13%)
<b>HTA</b> n (%)	1 (1%)	14 (37%)	36 (31%)		51 (31%)
<b>Presión arterial</b>					
<b>Normal</b> n (%)	5 (56%)	16 (42%)	52 (45%)	5,312** (>,05)	73 (45%)
<b>PRE-HTA</b> n (%)	3 (33%)	4 (11%)	21 (18%)		28 (17%)
<b>HTA</b> n (%)	1 (11%)	18 (47%)	43 (37%)		62 (38%)

Obesidad leve: SDS-IMC  $\geq 2$  a  $< 3$ . Obesidad moderada: SDS-IMC = 3 a 4. Obesidad severa: SDS-IMC  $> 4$ . SDS-IMC: expresión como Z-score del IMC de las gráficas de Hernández. Estadísticos de contraste: \*KW o \*\*X<sup>2</sup> (p): prueba H de Kruskal-Wallis utilizado en las comparaciones cuantitativas entre 3 variables o test de X<sup>2</sup> utilizado para las comparaciones cualitativas. Variable de agrupación: grado de obesidad. \*\* Una casilla o más presentaron una frecuencia esperada inferior a 5.

**Gráficos 4.2.1: Distribución de la TAS y TAD en la muestra de sujetos obesos estudiados.**



Se subdividió a la muestra de obesos en grupos progresivos según el grado de TA (normo-tensión, pre-HTA e HTA), realizándose el estudio estadístico descriptivo: frecuencia, porcentaje, tendencia central dispersión y distribución de la TAS, TAD, características antropométricas y clínicas y el análisis comparativo entre los mismos. Los datos se muestran en la tabla y gráficos 4.1.2. Un 13% (n=21) de los obesos presentaron valores de TAS compatibles con pre-HTA sistólica y un 31% (n=51) cumpliendo criterios de HTA sistólica. Un 19% (n=31) de los obesos presentaron valores de TAD compatibles con pre-HTA diastólica y un 15% (n=24) cumpliendo criterios de HTA diastólica. Estos datos supusieron que más de un 50% de los obesos presentasen alguna alteración en la TA, correspondiendo un 17% a cifras compatibles con pre-HTA y un 38% con HTA. En la tabla 4.4.2 se comparan mediante la pruebas H de Kruskal-Wallis y U de Mann-

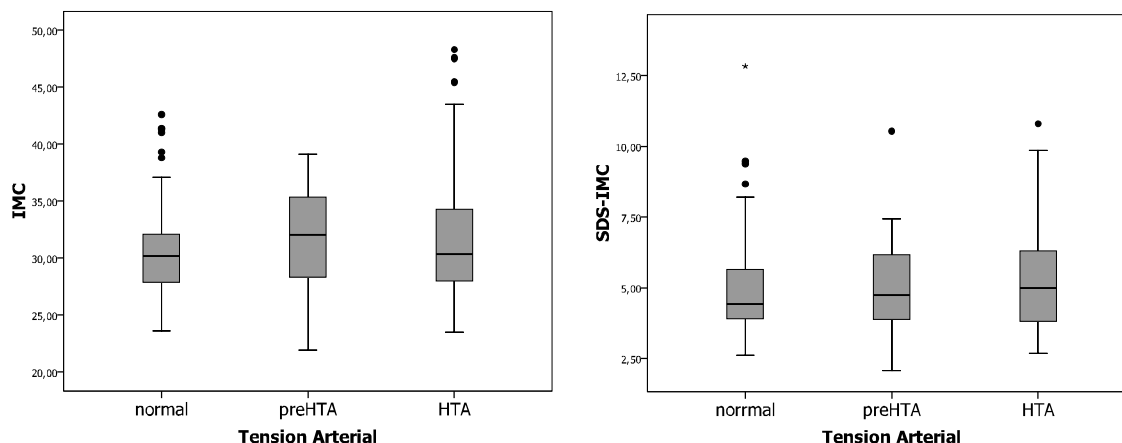
Whitney, las posibles diferencias en las variables antropométricas y clínicas (género y estadio puberal), entre los obesos con TA normal, Pre-HTA e HTA. Encontrándose diferencias significativas en los valores de TAS y TAD entre los tres sub-grupos de obesos como era de esperarse por ser variables de separación. En las medidas antropométricas, pese a existir una tendencia ascendente en el IMC y SDS-IMC acorde al grado de elevación de la TA, no se encontraron diferencias significativas. De forma concordante al realizarse el test de  $\chi^2$ , éste proporcionó una significación bilateral  $>,05$  (gráfico 4.3.2). La edad no mostró ningún patrón en particular respecto al incremento de la TA. Al analizarse la distribución del género ajustado para el estadio puberal y grado de alteración de la TA, se observó que el 14% de los varones y el 20% de las niñas pre-puberales presentaron valores de pre-HTA y el 31% de los varones y 50% de las niñas pre-puberales presentaron valores de HTA. Se encontraron cifras anormalmente altas de TA (pre-HTA e HTA) en el 55% de los pre-puberales, 56% de los puberales y 50% de los post-puberales (ambos géneros). Al valorarse por género, la prevalencia de pre-HTA e HTA según el estadio puberal para los varones fue del 14% y 31% respectivamente en los varones pre-puberales, 30,5% y 30,5% en los varones puberales y 11% y 67% para varones post-puberales. Con respecto a las mujeres la prevalencia de pre-HTA e HTA fue del 20% y 50% respectivamente para niñas pre-puberales, 6% y 44% para niñas puberales y 17% y 24% para mujeres post-puberales. Sin observarse asociaciones entre el género, estadio puberal y alteración de la TA (test de  $\chi^2$ : 0,402,  $p>,05$ ) (tabla 4.3.4).

**Tabla 4.3.2: Análisis descriptivo y comparativo de la TAD, TAS, marcadores antropométricos y clínicos en obesos según el grado de alteración de la TA: normo-tenso, pre-HTA o HTA.**

		TA en el grupo total de obesos	Obesos con TA normal	Obesos con Pre-HTA	Obesos con HTA	KW* $\chi^2$ (p)**
<b>N (%)</b>		163 (100%)	73 (45%)	28 (17%)	62 (38%)	np
<b>TAS (mmHg)</b>		116 ( $\pm$ 13) 117 (84-165)	107 ( $\pm$ 9) 108 (84-120)	116 ( $\pm$ 8) 119 (100-131)	127 ( $\pm$ 11) 126 (100-165)	<b>89,386</b> <b>(,000)</b>
<b>TAD (mmHg)</b>		72 ( $\pm$ 10) 71 (47-106)	65 ( $\pm$ 7) 65 (47-80)	75 ( $\pm$ 6) 77,5 (55-81)	78 ( $\pm$ 12) 79 (59-106)	<b>56,556</b> <b>(,000)</b>
<b>IMC</b>		31,5 ( $\pm$ 5) 31 (21,9-48)	30,7 ( $\pm$ 4) 30,2 (23-43)	31,6 ( $\pm$ 4,8) 32 (22-39)	32 ( $\pm$ 6) 30,4 (23-48)	1,985 ( $>,05$ )
<b>SDS-IMC</b>		(5,1( $\pm$ 1,8) 4,6 (2,08-12,8)	5 ( $\pm$ 1,8) 4,4 (2,6-12,8)	5 ( $\pm$ 1,8) 4,7 (2,08-10,5)	5,3 ( $\pm$ 1,8) 5 (2,7-10,8)	1,158 ( $>,05$ )
<b>Sexo</b>	<b>M n (%)</b>	87(53%)	41 (47%)	11 (13%)	35 (40%)	2,698** ( $>,05$ )
	<b>V n (%)</b>	76 (47%)	32 (42%)	17 (22%)	27 (36%)	
<b>Edad (años)</b> Media ( $\pm$ DE)		12 ( $\pm$ 3)	11, 7 ( $\pm$ 3)	12 ( $\pm$ 3)	11,7 ( $\pm$ 3)	2,079 ( $>,05$ )
<b>Estadio puberal***</b>						
<b>Pre-púberes</b>	n (%)	49 (31%)	22 (45%)	8 (16%)	19 (39%)	$\chi^2$ ,402** ( $>,05$ )
	<b>M n (%)</b>	20 (24%)	6 (30%)	4 (20%)	10 (50%)	
	<b>V n (%)</b>	29 (39%)	16 (55%)	4 (14%)	9 (31%)	
<b>Puberal es</b>	n (%)	72 (45%)	32 (44%)	13 (18%)	27 (38%)	
	<b>M n (%)</b>	36(42%)	18 (50%)	2 (6%)	16 (44%)	
	<b>V n (%)</b>	36 (49%)	14 (39%)	11 (30,5%)	11 (30,5%)	
<b>Pospúb eres</b>	n (%)	38 (24%)	19 (50%)	6 (16%)	13 (34%)	
	<b>M n (%)</b>	29 (34%)	17 (59%)	5 (17%)	7 (24%)	
	<b>V n (%)</b>	9 (12%)	2 (22%)	1 (11%)	6 (67%)	

Los valores plasmáticos de las variables están expresados en media ( $\pm$ DE) y mediana (mínimo-máximo). \*KW o  $\chi^2$  (p): prueba de H de Kruskal-Wallis utilizado en las comparaciones cuantitativas entre 3 variables o test de  $\chi^2$  utilizado para las comparaciones cualitativas. Variable de agrupación: TA. \*\*0 casillas tienen una frecuencia esperada inferior a 5. En negrilla los valores significativos ( $p < ,05$ ). Estadio puberal: Pre-púberes (Tanner 1), Puberales (Tanner 2-4), Pos-puberales (Tanner 5); \*\*\*4 casos perdidos. M/V mujeres/varones. SDS-IMC: expresión como Z-score del IMC de las gráficas de Hernández.

**Diagramas de cajas 4.3.2: Para las variables antropométricas según el grado de alteración de la TA.**



Se realizó el cálculo del coeficiente de correlaciones en los pacientes obesos entre las TAS y TAD, parámetros antropométricos, metabólicos y pro-inflamatorios. La matriz de correlaciones mostró correlaciones significativas positivas entre la TAS y la TAD ( $p < ,000$ ), edad ( $p < ,000$ ), IMC ( $p < ,000$ ) e insulina a los 120´ (PTGO) ( $p < ,05$ ), y correlaciones descendentes significativas entre la TAS y el HDL ( $p < ,05$ ) y adiponectina ( $p < ,05$ ). La matriz de correlaciones de la TAD presentó el mismo tipo de correlaciones a excepción de la insulina a los 120 y adiponectina que no presentaron correlaciones significativas (tabla y gráficos 4.3.3).

**Tabla de Correlaciones 4.3.3: TA\* Medidas antropométricas, marcadores metabólicos y pro-inflamatorios.**

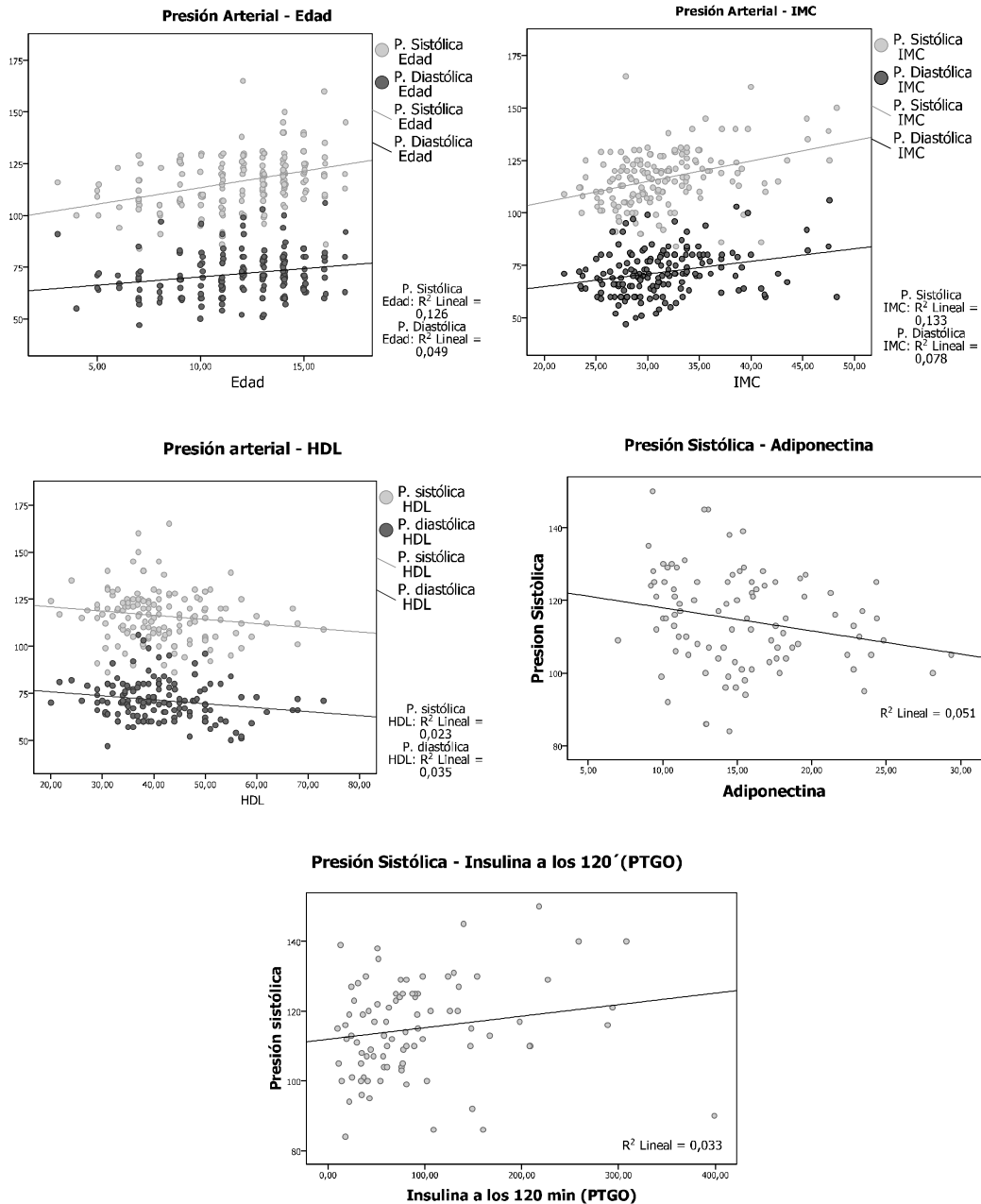
		PS	PD	Edad	IMC	SDS-IMC	Glu. basal	Insul. basal	HOMA	Glu. 120´	Insul. 120´	
Rho Spearman	Presión Sistólica	r	1,000	<b>,495**</b>	<b>,371**</b>	<b>,369**</b>	,135	,087	,149	,142	,148	<b>,240´</b>
		p	.	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	>,05	>,05	>,05	>,05	>,05	<,05
		N	163	<b>163</b>	<b>163</b>	<b>163</b>	163	152	137	136	91	<b>88</b>
	Presión Diastólica	r	<b>,495**</b>	1,000	<b>,259**</b>	<b>,278**</b>	,140	,150	,002	,020	-,035	,068
		p	<b>,000</b>	.	<b>,001</b>	<b>,000</b>	>,05	>,05	>,05	>,05	>,05	>,05
		N	<b>163</b>	163	<b>163</b>	<b>163</b>	163	152	137	136	91	88

		LDL	HDL	TG	Lp(a)	TNF- $\alpha$	Adipo.	PCR	Papp-a	
Rho de Spearman	Presión Sistólica	r	,000	<b>-,172´</b>	,057	-,014	,001	<b>-,239´</b>	,066	,035
		p	>,05	<,05	>,05	>,05	>,05	<,05	>,05	>,05
		N	143	<b>143</b>	151	109	97	<b>95</b>	104	92
	Presión Diastólica	r	-,154	<b>-,173´</b>	-,018	,020	,188	<b>-,153</b>	,016	-,002
		p	>,05	<,05	>,05	>,05	>,05	>,05	>,05	>,05
		N	143	<b>143</b>	151	109	97	<b>95</b>	104	92

r: Coeficiente de correlación Rho de Spearman. \* La correlación es significativa al nivel ,05 (bilateral). \*\* La correlación es significativa al nivel ,01 (bilateral). En negrilla las correlaciones significativas ( $p < ,05$ ).



**Gráficos de dispersión 4.3.3: Correlaciones significativas entre la TA y Medidas antropométricas, metabólicas y pro-inflamatorias.**



La primera variable del par de variables especificada en el título de cada gráfico de dispersión superpuesto corresponde al eje Y (dependiente), la segunda al eje X (independiente).

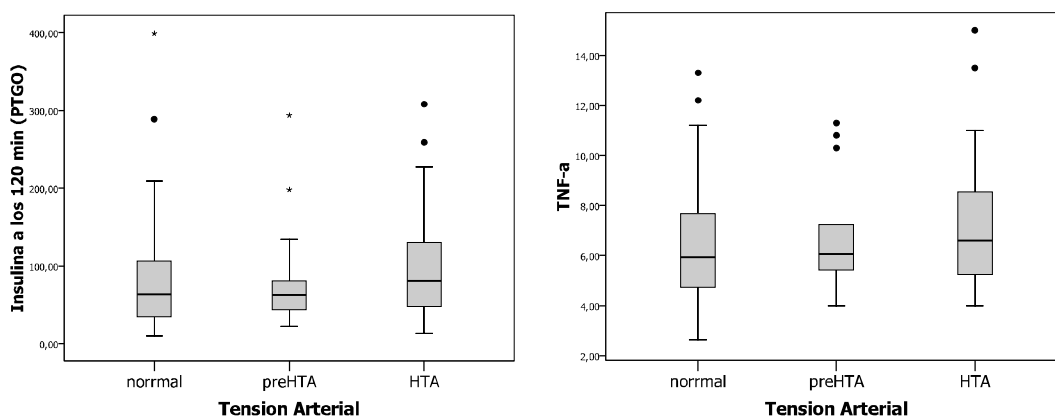
Se analizaron las posibles asociaciones entre el grado de alteración de la TA en los niños y adolescentes obesos de la muestra y las concentraciones plasmáticas de componentes de riesgo metabólico. Se observó una tendencia positiva no significativa acorde al incremento de TA en las concentraciones de insulina a los 120' (PTGO) y TNF- $\alpha$ , y una tendencia descendente no significativa en la adiponectina, sin encontrarse diferencias significativas mediante las pruebas H de Kruskal Wallis y U de Mann-Whitney (tabla y gráfico 4.3.4).

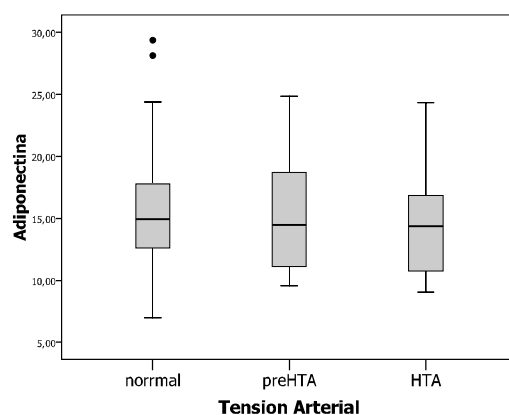
**Tabla 4.3.4: Distribución y comparación de los componentes de riesgo metabólico según el grado de alteración de la TA en niños y adolescentes obesos.**

	TA			KW (p)
	Normal (n=45-71)	Pre-HTA (n=13-26)	HTA (29-56)	
<b>Glucemia basal</b> (mg/dL)	89 (±8) 88 (76-133)	89 (±7) 88 (76-103)	91 (±7) 90 (78-117)	>,05
<b>Insulina basal</b> (μU/mL)	16 (±9) 13 (3-48)	15 (±8) 13 (5-38)	17 (±10) 17 (5-67)	>,05
<b>HOMA-IR</b>	3,7 (±2,1) 3 (0,8-9,9)	3,4 (±1,7) 3 (0,98-8)	3,9 (±2,7) 3,5 (1,1-19,4)	>,05
<b>Glucemia a los 120´ (PTGO)</b> (mg/dL)	112 (±32) 108 (67-246)	107 (±17) 108 (81-136)	110 (±27) 105 (61-164)	>,05
<b>Insulina a los 120´ (PTGO)</b> (μU/mL)	87 (±76) 63 (10-399)	88 (±79) 63 (22-294)	100 (±73) 81 (13-308)	>,05
<b>LDL</b> (mg/dL)	107 (±28) 103 (55-231)	101 (±22) 97 (51-150)	105 (±23) 105 (56-157)	>,05
<b>HDL</b> (mg/dL)	43 (±9) 41 (26-68)	39 (±12) 37 (20-73)	41 (±8) 40 (24-62)	>,05
<b>TG</b> (mg/dL)	90 (±48) 79 (35-289)	80 (±38) 79 (35-184)	94 (±44) 83 (35-215)	>,05
<b>Lp(a)</b> (mg/dL)	31 (±27) 16 (9-131)	22 (±26) 9 (9-104)	34 (±32) 24 (9-130)	>,05
<b>TNF-α</b> (pg/mL)	6,4 (±2,2) 6 (2,6-13)	6,8 (±2,3) 6 (4-11)	7,1 (±2,5) 6,6 (4-15)	>,05
<b>Adiponectina</b> (μg/mL)	16 (±5) 15 (7-29)	15 (±4,4) 14 (10-25)	14 (±4,5) 14 (9-24)	>,05
<b>PCR</b> (mg/L)	2,4 (±2,3) 1,4 (0,05-9,5)	3,8 (±3) 3 (0,21-8,7)	2,9 (±2,4) 2,1 (0,3-9,9)	>,05
<b>Papp-a</b> (mUI/L)	1,1 (±0,8) 0,9 (0,02-3,8)	1,2 (±1) 1,1 (0,01-3,7)	1 (±0,7) 1 (0,08-2,8)	>,05

Los valores plasmáticos de las variables están expresados en media (±DE) y mediana (mínimo-máximo). No se encontraron diferencias significativas (p<,05) en ninguna de las variables analizadas mediante las pruebas H de Kruskal-Wallis y U de Mann-Whitney. La "n" varió en función de la variable analizada. PTGO (n) normo-tenso=47, pre-HTA=13, HTA=31. SDS-IMC: expresión como Z-score del IMC de las gráficas de Hernández.

**Diagramas de cajas 4.3.4: Tendencias de las concentraciones de componentes de riesgo metabólico según el grado de alteración de la TA en los niños y adolescentes obesos.**





Se valoró la posible asociación entre la prevalencia de alteraciones de los componentes de riesgo metabólico y los grados progresivos de alteración de la TA en los sujetos obesos, de acuerdo a los puntos de corte previamente establecidos como criterio diagnóstico. Los grupos de obesos normo-tensos, pre-hipertensos e hipertensos presentaron una prevalencia variable de alteraciones en los marcadores analizados, siendo la elevación de la PCR $\geq$ 1mg/L y la disminución del HDL las variables más afectadas. Al realizarse el test de  $\chi^2$  entre las variables analizadas y los grupos separados según la TA, no se encontraron diferencias significativas. Además se calculó la corrección por continuidad y el exacto de Fisher en los casos que fuese necesario, que de modo concordante, demostraron la falta de significación estadística en estos marcadores. Se determinó el OR entre los obesos normo-tensos e hipertensos para las concentraciones plasmáticas analizadas, observándose un OR no significativo en todas las variables (tabla y gráfico 4.3.5).

**Tabla de contingencia 4.3.5: Prueba de  $\chi^2$  de Pearson. Comparación entre la prevalencia de alteraciones metabólicas y pro-inflamatorias según la el grado de alteración de la TA en niños y adolescentes obesos.**

		<b>Obesos Normo-tensos</b> n (%)	<b>Obesos Pre-HTA</b> n (%)	<b>Obesos HTA</b> n (%)	$\chi^2(p)^*$	$\chi^2(p)^{**}$ CC Yates (p) <sup>a</sup>	<b>OR**</b> (IC95%)																																																								
<b>Elevación de glucemia basal</b> (glucemia > 100 mg/dL)	No	63 (90%)	25 (96%)	51 (91%)	,934 <sup>a</sup> (>,05)	0,041(>,05) ,000 (>,05)	0,8 (0,2-3)																																																								
	Si	7 (10%)	1(4%)	5 (%9)				<b>Hiperinsulinismo</b> (elevación de insulina basal según E. de Tanner)	No	47 (71%)	18 (78%)	38 (79%)	1,083 (>,05)	0,927(>,05) 0,555(>,05)	0,6 (0,2-1,5)	Si	19 (29%)	5 (22%)	10 (21%)	<b>Insulino-Resistencia</b> (HOMA $\geq$ 3,8)	No	43 (66%)	16 (70%)	31 (65%)	,172 (>,05)	,003(>,05) ,000(>,05)	1 (0,5-2)	Si	22 (34%)	7 (30%)	17 (35%)	<b>Respuesta a la PTGO</b>	Nor	53 (91%)	16(100%)	35 (85%)	2,970 <sup>a</sup> (>,05)	,879(>,05) <sup>a</sup> ,376(>,05)	1,8 <sup>a</sup> (0,5-6)	Alt.	5 (9%)	0 (0%)	6 (15%)	<b>Aumento del LDL</b> (LDL $\geq$ 130 mg/dL)	No	56 (84%)	22 (88%)	42 (82%)	,407 <sup>a</sup> (>,05)	,031(>,05) ,000(>,05)	1 (0,4-3)	Si	11 (16%)	3 (12%)	9 (18%)	<b>Disminución del HDL</b> (HDL<40 mg/dL para ambos sexos y HDL<50 mg/dL para mujeres > 16 años)	No	35 (52%)	11 (44%)	26 (51%)	,507 (>,05)	,018(>,05) ,000(>,05)	1 (0,5-2)
<b>Hiperinsulinismo</b> (elevación de insulina basal según E. de Tanner)	No	47 (71%)	18 (78%)	38 (79%)	1,083 (>,05)	0,927(>,05) 0,555(>,05)	0,6 (0,2-1,5)																																																								
	Si	19 (29%)	5 (22%)	10 (21%)				<b>Insulino-Resistencia</b> (HOMA $\geq$ 3,8)	No	43 (66%)	16 (70%)	31 (65%)	,172 (>,05)	,003(>,05) ,000(>,05)	1 (0,5-2)	Si	22 (34%)	7 (30%)	17 (35%)	<b>Respuesta a la PTGO</b>	Nor	53 (91%)	16(100%)	35 (85%)	2,970 <sup>a</sup> (>,05)	,879(>,05) <sup>a</sup> ,376(>,05)	1,8 <sup>a</sup> (0,5-6)	Alt.	5 (9%)	0 (0%)	6 (15%)	<b>Aumento del LDL</b> (LDL $\geq$ 130 mg/dL)	No	56 (84%)	22 (88%)	42 (82%)	,407 <sup>a</sup> (>,05)	,031(>,05) ,000(>,05)	1 (0,4-3)	Si	11 (16%)	3 (12%)	9 (18%)	<b>Disminución del HDL</b> (HDL<40 mg/dL para ambos sexos y HDL<50 mg/dL para mujeres > 16 años)	No	35 (52%)	11 (44%)	26 (51%)	,507 (>,05)	,018(>,05) ,000(>,05)	1 (0,5-2)	Si	32 (48%)	14 (56%)	25 (49%)								
<b>Insulino-Resistencia</b> (HOMA $\geq$ 3,8)	No	43 (66%)	16 (70%)	31 (65%)	,172 (>,05)	,003(>,05) ,000(>,05)	1 (0,5-2)																																																								
	Si	22 (34%)	7 (30%)	17 (35%)				<b>Respuesta a la PTGO</b>	Nor	53 (91%)	16(100%)	35 (85%)	2,970 <sup>a</sup> (>,05)	,879(>,05) <sup>a</sup> ,376(>,05)	1,8 <sup>a</sup> (0,5-6)	Alt.	5 (9%)	0 (0%)	6 (15%)	<b>Aumento del LDL</b> (LDL $\geq$ 130 mg/dL)	No	56 (84%)	22 (88%)	42 (82%)	,407 <sup>a</sup> (>,05)	,031(>,05) ,000(>,05)	1 (0,4-3)	Si	11 (16%)	3 (12%)	9 (18%)	<b>Disminución del HDL</b> (HDL<40 mg/dL para ambos sexos y HDL<50 mg/dL para mujeres > 16 años)	No	35 (52%)	11 (44%)	26 (51%)	,507 (>,05)	,018(>,05) ,000(>,05)	1 (0,5-2)	Si	32 (48%)	14 (56%)	25 (49%)																				
<b>Respuesta a la PTGO</b>	Nor	53 (91%)	16(100%)	35 (85%)	2,970 <sup>a</sup> (>,05)	,879(>,05) <sup>a</sup> ,376(>,05)	1,8 <sup>a</sup> (0,5-6)																																																								
	Alt.	5 (9%)	0 (0%)	6 (15%)				<b>Aumento del LDL</b> (LDL $\geq$ 130 mg/dL)	No	56 (84%)	22 (88%)	42 (82%)	,407 <sup>a</sup> (>,05)	,031(>,05) ,000(>,05)	1 (0,4-3)	Si	11 (16%)	3 (12%)	9 (18%)	<b>Disminución del HDL</b> (HDL<40 mg/dL para ambos sexos y HDL<50 mg/dL para mujeres > 16 años)	No	35 (52%)	11 (44%)	26 (51%)	,507 (>,05)	,018(>,05) ,000(>,05)	1 (0,5-2)	Si	32 (48%)	14 (56%)	25 (49%)																																
<b>Aumento del LDL</b> (LDL $\geq$ 130 mg/dL)	No	56 (84%)	22 (88%)	42 (82%)	,407 <sup>a</sup> (>,05)	,031(>,05) ,000(>,05)	1 (0,4-3)																																																								
	Si	11 (16%)	3 (12%)	9 (18%)				<b>Disminución del HDL</b> (HDL<40 mg/dL para ambos sexos y HDL<50 mg/dL para mujeres > 16 años)	No	35 (52%)	11 (44%)	26 (51%)	,507 (>,05)	,018(>,05) ,000(>,05)	1 (0,5-2)	Si	32 (48%)	14 (56%)	25 (49%)																																												
<b>Disminución del HDL</b> (HDL<40 mg/dL para ambos sexos y HDL<50 mg/dL para mujeres > 16 años)	No	35 (52%)	11 (44%)	26 (51%)	,507 (>,05)	,018(>,05) ,000(>,05)	1 (0,5-2)																																																								
	Si	32 (48%)	14 (56%)	25 (49%)																																																											

		Obesos Normo- tensos n (%)	Obesos Pre- HTA n (%)	Obesos HTA n (%)	$\chi^2(p)^*$	$\chi^2(p)^{**}$ CC Yates (p) <sup>a</sup>	OR <sup>**</sup> (IC95%)
<b>Aumento de TG</b> (TG $\geq$ 110 mg/dL < 10 años; TG $\geq$ 150 mg/dL > 10 años)	No	63 (89%)	24 (92%)	45 (83%)	1,496* (>,05)	,761(>,05) ,371(>,05)	1,5 (0,5-4)
	Si	8 (11%)	2 (8%)	9 (17%)			
<b>Aumento de Lp(a)</b> (Lp(a) $\geq$ 30 mg/dL)	No	33 (60%)	12 (75%)	23 (60%)	1,274 (>,05)	,003(>,05) ,000(>,05)	0,9 (0,4-2)
	Si	22 (40%)	4 (25%)	15 (39%)			
<b>Dislipidemia</b> (1 o + determinación anormal: CT, LDL, HDL, TG o Lp(a).	No	13 (19%)	7 (28%)	14 (28%)	1,445 (>,05)	1,154(>,05) ,728(>,05)	0,6 (0,2-1,4)
	Si	55 (81%)	18 (72%)	37 (72%)			
<b>Dislipidemia combinada</b> (2 o + determinaciones anormales: CT, LDL, HDL, TG y/o Lp(a).	No	40 (64%)	14 (74%)	26 (58%)	1,463 (>,05)	,361(>,05) ,160(>,05)	1,3 (0,6-3)
	Si	23 (36%)	5 (26%)	19 (42%)			
<b>Elevación de PCR <math>\geq</math> 1mg/L</b>	No	19 (36%)	4 (27%)	9 (25%)	1,323 <sup>a</sup> (>,05)	1,170(>,05) ,721(>,05)	1,7 (0,6-4)
	Si	34 (64%)	11(73%)	27 (75%)			
<b>Elevación de PCR &gt; 4mg/L</b>	No	44 (83%)	8 (53%)	25 (69%)	5,964 <sup>a</sup> (>,05)	2,267(>,05) 1,555(>,05)	2 (0,7-6)
	Si	9 (17%)	7 (47%)	11 (31%)			

\* $\chi^2(p)$  calculado entre los 3 grupos de TA y CC Yates (p): corrección de continuidad de Yates y test de Fisher utilizado en los casos en que los valores esperados fueran menores a 5. \*\* $\chi^2(p)$  y OR (IC95%): calculado entre los sujetos normo-tensos e hipertensos. Respuesta a la PTGO Nor.: normal, alt.: alterada (intolerancia + DMT2). Los porcentajes están en función de las columnas.

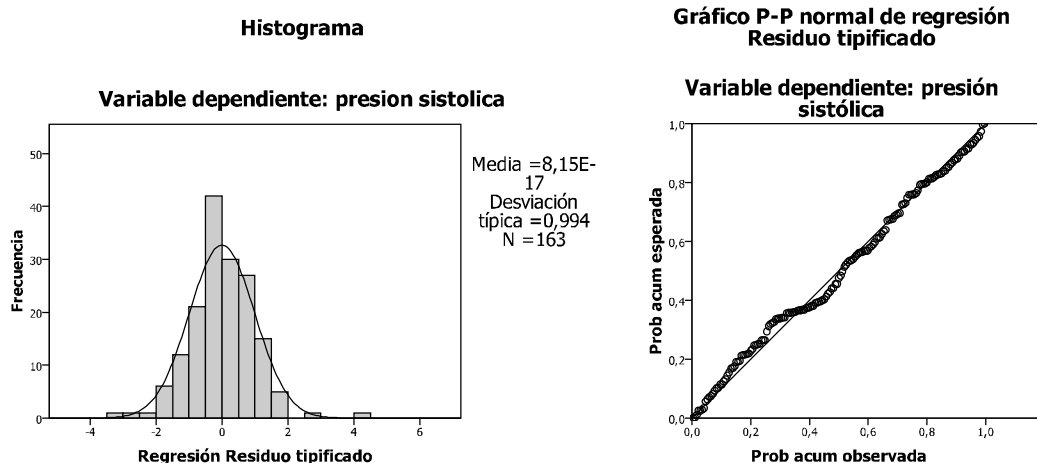
Se efectuó el estudio de regresión lineal de forma individualizada para la TAS y TAD como variables dependientes. Para la TAS, se introdujeron las variables explicativas IMC y edad ( $p[t]<,05$ ). Las variables insulina a los 120' (PTGO), HDL y adiponectina fueron eliminadas del análisis por presentar una  $p[t]$  no significativa ( $p[t]>,0,1$ ). El análisis de varianza resultó significativo ( $p<,000$ ), admitiéndose la validez del modelo y algún tipo de asociación entre la TAS y las variables independientes IMC y edad. El estadístico de Durbin-Watson informó que los residuos estaban incorrelacionados (D-W: 1,8). El porcentaje de reducción de incertidumbre para la presión sistólica al conocerse el IMC fue del 13% y al conocerse ambas variables fue del 17% (16% según la  $R^2$  corregida) (tablas y gráficos 4.3.6).

**Tabla 4.3.6: Modelo de regresión lineal múltiple para la TAS ajustado al IMC y edad como variables predictoras.**

Modelo	Variable	Resumen del modelo				ANOVA		Coeficientes		
		R	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> corregida	Durbin- Watson	F	p	B	t	p
1	(Constante)							85,698	13,727	,000
	IMC	,365	,133	,128		24,701	,000	,974	4,970	,000
2	(Constante)							84,411	13,699	,000
	IMC							,638	2,729	,007
	Edad	,408	,166	,156	1,848	15,963	,000	,997	2,529	,012

Variables predictoras en el modelo 1: (constante), IMC. En el modelo 2: (constante), IMC, edad. Variable dependiente: TAS.

Gráficos 4.3.6a: Análisis residuales de regresión múltiple, variable dependiente: TAS.



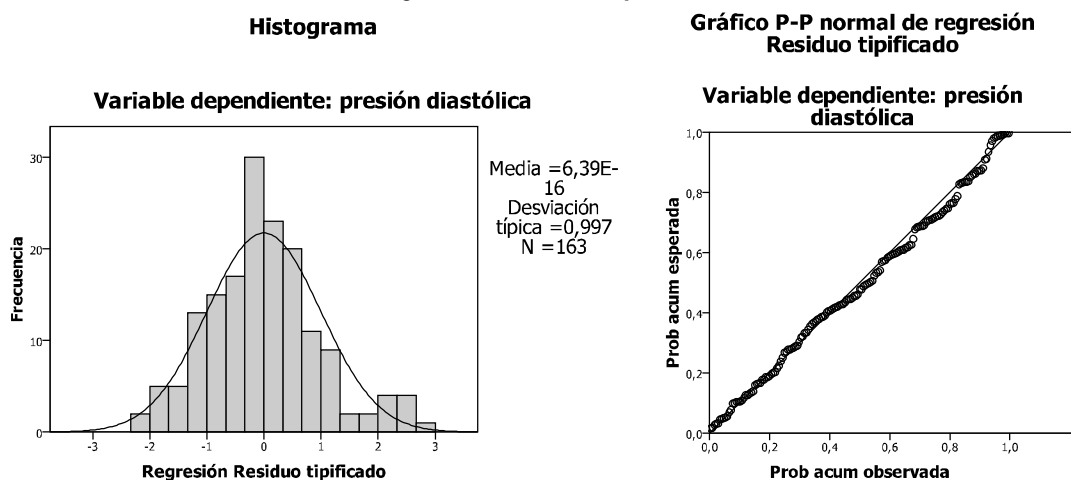
Para la variable dependiente TAD, la variable explicativa introducida fue IMC ( $p[t] < ,05$ ). Las variables edad y HDL fueron eliminadas del análisis por presentar una  $p[t]$  no significativa ( $p[t] > 0,1$ ). El análisis de varianza resultó significativo ( $p,000$ ), admitiéndose la validez del modelo y algún tipo de asociación entre la TAD y el IMC. El estadístico de Durbin-Watson informó que los residuos estaban incorrelacionados (D-W: 1,8). El porcentaje de reducción de incertidumbre para la TAD al conocerse el IMC fue del 8% (7% según la  $R^2$  corregida) (tablas 4.3.7).

Tabla 4.3.7: Modelo de regresión lineal para la TAD ajustado al IMC como variable predictora.

Modelo	Variable	Resumen del modelo				ANOVA		Coeficientes		
		R	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> corregida	Durbin-Watson	F	p	B	t	p
1	Constante							52,861	10,177	,000
	IMC	,279	,078	,072	1,752	13,577	,000	,601	3,685	,000

Variable predictora en el modelo 1: (constante), IMC. Variable dependiente: TAD.

Gráficos 4.3.7: análisis residuales de regresión, variable dependiente: TAD.



Se construyó un modelo de regresión logística binaria multivariante para valorar la independencia de factores asociados a HTA en la muestra de obesos. Incorporándose como variable dependiente a la HTA y como co-variables a la edad, IMC, insulina a los 120´(PTGO),

HDL y adiponectina. El OR fue superior a 1 en algunas variables, pero el intervalo de confianza contuvo a la unidad en todos los casos; por lo que la pertenencia de estas variables no mejoró el significado en el modelo, perdiendo su valor como posibles variables de probabilidad de HTA (tabla 4.3.8).

**Tabla 4.3.8: Regresión logística. Suceso: presencia de HTA en los niños obesos.**

Variables introducidas <sup>a</sup>	B	E. T.	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
					Inferior	Superior
IMC	,115	,060	,055	1,122	,998	1,263
Edad	,037	,129	,776	1,037	,806	1,335
Adiponectina	,017	,068	,806	1,017	,891	1,161
HDL	-,011	,037	,765	,989	,920	1,063
Insulina 120´	-,004	,006	,430	,996	,985	1,007
Constante	-4,404	3,153	,162	,012		

<sup>a</sup>Variables introducidas: IMC, edad, adiponectina, HDL, insulina a los 120´ (PTGO).

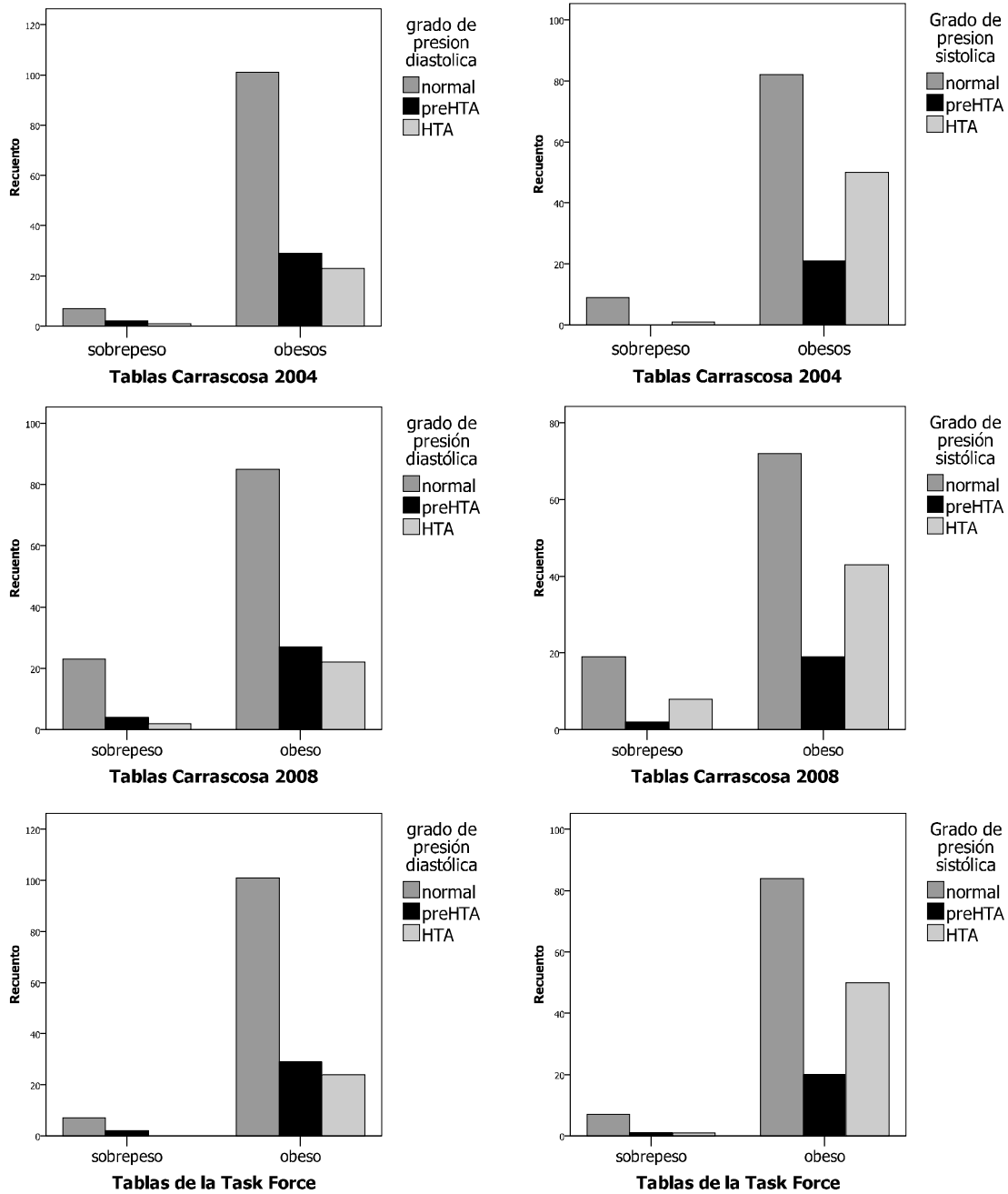
**Alteración en la tensión arterial y tablas de crecimiento:**

El 100% de los pacientes incluidos en este estudio cumplieron criterios de obesidad según las tablas de crecimiento de Hernández<sup>247</sup> y el criterio establecido para el Estudio Español de Carrascosa 2010<sup>218</sup>. Sin embargo, como ya se ha expuesto no todos estos niños mantuvieron el criterio diagnóstico de “obesidad” al utilizar diferentes tablas de crecimiento con sus puntos de corte correspondientes. En dichas tablas, entre un 6% y un 18% de estos niños a los que se les evaluó la TA, cumplieron criterios de “sobrepeso”. Se analizó si los mismos presentaban alteraciones en la TA y cual era su prevalencia. Al valorarse la TAD en estos niños y adolescentes con “sobrepeso” se observó que hasta un 22% de ellos presentaron valores de TA de pre-hipertensión y un 10% de HTA. Al evaluarse la TAS, un 11% de los niños y adolescentes con sobrepeso cumplieron criterios de pre-HTA y hasta un 28% de HTA (tabla y gráficos 4.3.9).

**Tablas 4.3.9: Prevalencia de alteraciones en la TA según diferentes tablas de crecimiento.**

		Elevación de la presión diastólica			Elevación de la presión sistólica		
		Normal n (%)	Pre-HTA n (%)	HTA n (%)	Normal n (%)	Pre-HTA n (%)	HTA n (%)
Hernández Carr 10	<b>Sobrepeso</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	<b>Obeso</b>	108 (66%)	31 (19%)	24 (15%)	91 (56%)	21 (13%)	51 (31%)
Carr 04	<b>Sobrepeso</b>	7 (70%)	2 (20%)	1 (10%)	9 (90%)	0 (0%)	1 (10%)
	<b>Obeso</b>	101 (66%)	29 (19%)	23 (15%)	82 (54%)	21 (13%)	50 (33%)
Carr 08	<b>Sobrepeso</b>	23 (79%)	4 (14%)	2 (7%)	19 (65%)	2 (7%)	8 (28%)
	<b>Obeso</b>	85 (63%)	27 (20%)	22 (16%)	72 (55%)	19 (14%)	44 (31%)
T. Force	<b>Sobrepeso</b>	7 (78%)	2 (22%)	0 (0%)	7 (78%)	1 (11%)	1 (11%)
	<b>Obeso</b>	101 (66%)	29 (19%)	24 (15%)	84 (55%)	20 (13%)	50 (32%)

**Gráficos de barras 4.4.8: Recuento de individuos con alteraciones en la TA según diferentes tablas de crecimiento.**



**4.5. Identificación del estado metabólico de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes obesos. Una aproximación al Síndrome Metabólico:**

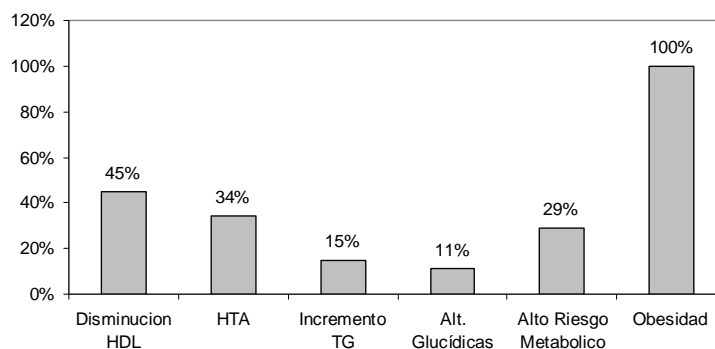
Para establecer que niños y adolescentes obesos de la muestra presentaban mayor riesgo de padecer enfermedad cardiovascular (ECV), se los clasificó de acuerdo cumplieren dos o más criterios de estado metabólico de alto riesgo, establecidos previamente en el punto 3.3.7, además de la propia obesidad, asumida como tercer criterio y presente en el 100% de los pacientes. Esto permitió detectar individuos obesos con un estado metabólico de alto riesgo y dar una aproximación de la prevalencia del síndrome metabólico en la muestra de estudio, más allá de la falta de consenso unificado para la definición exacta de este síndrome. El estado

metabólico de riesgo se evaluó en 137 niños y adolescentes obesos (74 mujeres/ 63 varones). La pérdida de datos en el análisis bioquímico, o dificultades en la medición de la presión arterial en algunos sujetos fue la causa por la que no pudieron incluirse en alguna de las dos categorías a todos los niños obesos de la muestra. Clasificados los pacientes según su estado metabólico se realizó el estudio estadístico descriptivo, comparativo y se analizó su relación con las diferentes variables antropométricas, clínicas (genero y estadio puberal) y bioquímicas. Como variable dependiente se consideró al estado metabólico y como variables independientes a la presencia de obesidad, glucemia basal alterada, intolerancia oral a la glucosa, disminución del HDL e hipertrigliceridemia. El 71% (n=96) de los niños obesos evaluados presentaron un estado de bajo riesgo. El 29% (n=40) restante cumplió criterios de alto riesgo, presentando al menos dos criterios diagnósticos positivos bioquímicos y/o clínicos (HTA), además del tercer criterio clínico correspondiente a la obesidad y presente en todos los pacientes. La prevalencia de los distintos criterios de riesgo en el total de los obesos fue disminución del HDL en el 45% de los casos, HTA en el 34%, hipertrigliceridemia en el 15% y alteraciones glucídicas (elevación de la glucemia basal y/o intolerancia a la glucosa) en el 11%. La prevalencia de estos criterios en los obesos de alto riesgo fue la disminución del HDL en el 90% de los niños, HTA en el 72%, hipertrigliceridemia en el 47% y alteraciones glucídicas en el 37% de los mismos (tabla y gráficos a-b 4.5.1).

**Tabla de contingencia 4.5.1: Prueba de  $\chi^2$  de Pearson: Comparación de la prevalencia de los criterios de estado metabólico de riesgo en los niños y adolescentes obesos de la muestra de estudio.**

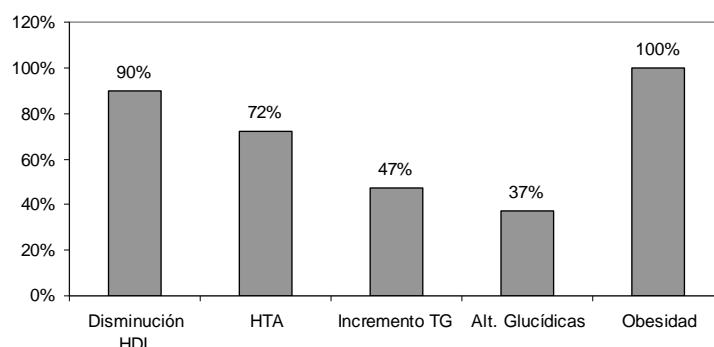
		Obesos con estado metabólico de bajo riesgo de ECV n (%)	Obesos con estado metabólico de alto riesgo de ECV n (%)	$\chi^2$ (p) CC Yates (p)*	OR (IC 95%)
<b>Obesidad</b>	No	0 (0%)	0 (0%)	Np	Np
	Si	97 (100%)	40 (100%)		
<b>Alteraciones glucídicas</b>	No	84 (95%)	19 (63%)	<b>20,804 (,000)</b>	<b>12</b>
	Si	4 (5%)	11 (37%)	<b>18,010 (,000)*</b>	<b>(3-42)</b>
<b>Elevación de TG</b>	No	96 (99%)	21 (53%)	<b>49,053 (,000)</b>	<b>87</b>
	Si	1 (1%)	19 (47%)	<b>45,396 (,000)</b>	<b>(11-685)</b>
<b>Disminución de HDL</b>	No	68 (72%)	4 (10%)	<b>41,822 (,000)</b>	<b>22</b>
	Si	27 (28%)	35 (90%)	<b>39,392 (,000)</b>	<b>(7-68)</b>
<b>HTA</b>	No	74 (80%)	11 (28%)	<b>31,618 (,000)</b>	<b>10</b>
	Si	19 (20%)	28 (72%)	<b>29,417 (,000)</b>	<b>(4-23)</b>

**Gráfico 4.5.1a: Prevalencia de los criterios de estado metabólico de riesgo evaluados en la muestra de total de obesos.**





**Gráfico 4.5.1b: Prevalencia de los criterios de estado metabólico de riesgo evaluados en los obesos con estado metabólico de alto riesgo.**



En los pacientes obesos se compararon mediante prueba de U de Mann-Whitney, las posibles diferencias en las variables antropométricas, edad y TA entre ambos estados metabólicos. Se encontraron diferencias significativas en los marcadores antropométricos (IMC y SDS-IMC) y presión arterial sistólica y diastólica ( $p < ,05$ ). Se valoró la posible asociación entre el grado de obesidad, género y estadio puberal mediante la prueba de  $\chi^2$  (corrección por continuidad de Yates y Test de Fisher en los casos que fuese necesario), observándose una asociación significativa entre los diferentes grados de obesidad y el estado metabólico, ya que el 90% de los obesos con un estado metabólico de alto riesgo presentaron obesidad severa. También presentaron asociaciones significativas el estado metabólico y el estadio puberal. Al determinarse el OR para el estado metabólico según el género y estadio puberal, se observó que en el grupo prepuber, las niñas fueron quienes presentaron mayor prevalencia de estado metabólico de alto riesgo (OR: 4,6, IC: 1,1-19). No existieron diferencias significativas de género en los estadios II-IV de Tanner (puberales). Mientras que en el grupo de obesos pospuberales los varones presentaron una prevalencia significativamente mayor de estado metabólico alto riesgo (OR: ,08; IC: ,01-,6) (tabla y gráfico 4.5.2a-b).

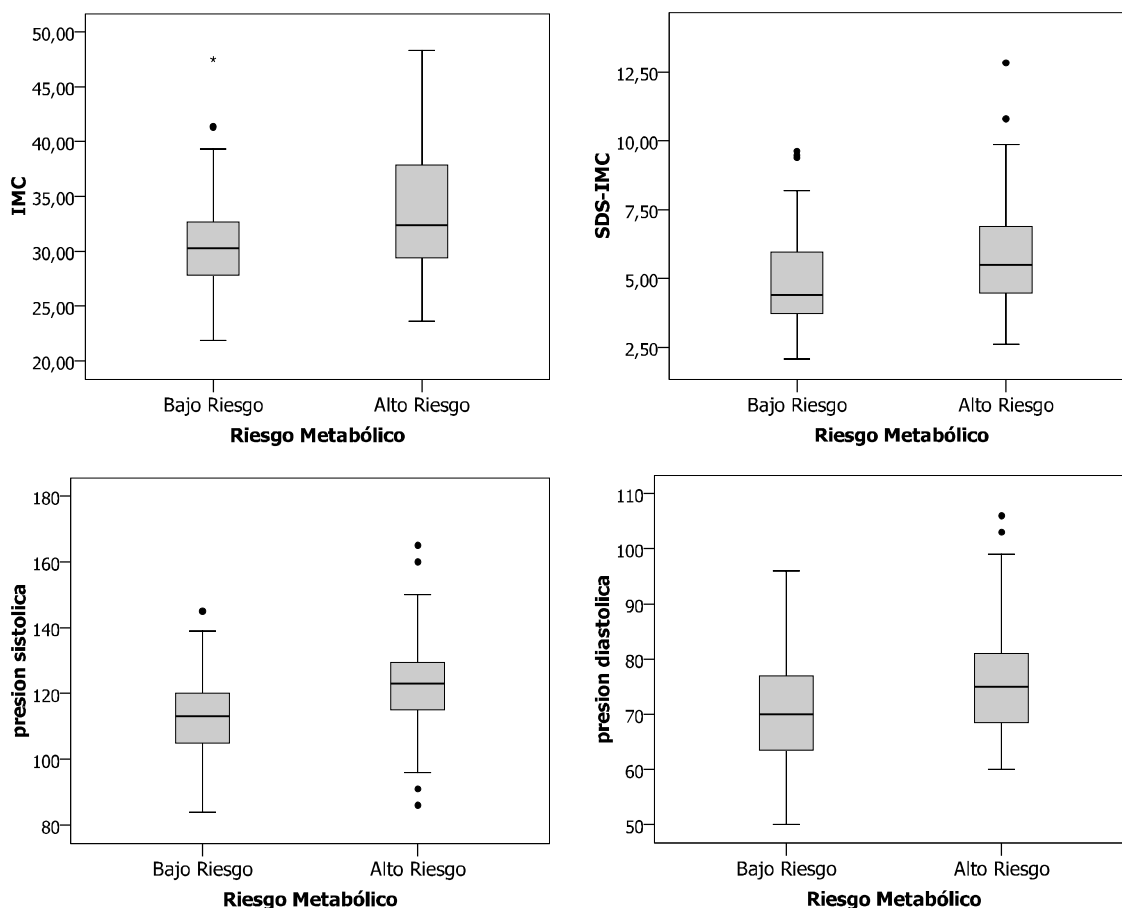
**Tabla 4.5.2: Análisis descriptivo y comparativo de diferentes variables antropométricas y clínicas según el estado metabólico de riesgo en los niños y adolescentes obesos.**

	Obesos con estado metabólico de bajo riesgo	Obesos con estado metabólico de alto riesgo	MW (p)* $\chi^2$ (p)** CC Yates (p)***	OR (IC 95%)
<b>N (%)</b>	97 (71%)	40 (29%)	<i>np</i>	<i>Np</i>
<b>IMC</b>	30 ( $\pm 4$ ) 21-47	34 ( $\pm 6$ ) 24-48	<b>,01*</b>	<i>Np</i>
<b>SDS-IMC</b>	4,8 ( $\pm 1,6$ ) 2,08-9,6	5,9 ( $\pm 2$ ) 2,6-12,8	<b>,001*</b>	<i>Np</i>
<b>Obesidad</b>				
<b>Leve</b>	6 (6%)	1 (3%)	<b>8,340 (&lt;,05)</b>	<i>Np</i>
<b>Moderada</b>	27 (28%)	3 (7%)		
<b>Severa</b>	64 (66%)	36 (90%)		
<b>Presión Sistólica</b>	112 ( $\pm 12$ ) 84-145	123 ( $\pm 16$ ) 86-165	<b>,000*</b>	<i>Np</i>
<b>Presión Diastólica</b>	69 ( $\pm 9$ ) 50-96	76 ( $\pm 11$ ) 60-106	<b>&lt;,005*</b>	<i>Np</i>
<b>Sexo</b>				
<b>M n (%)</b>	50 (52%)	24 (60%)	<i>0,815 (&gt;,05)</i> <i>,0510 (&gt;,05)</i>	<i>1,4 (0,7-3)</i>
<b>V n (%)</b>	47 (48%)	16 (40%)		

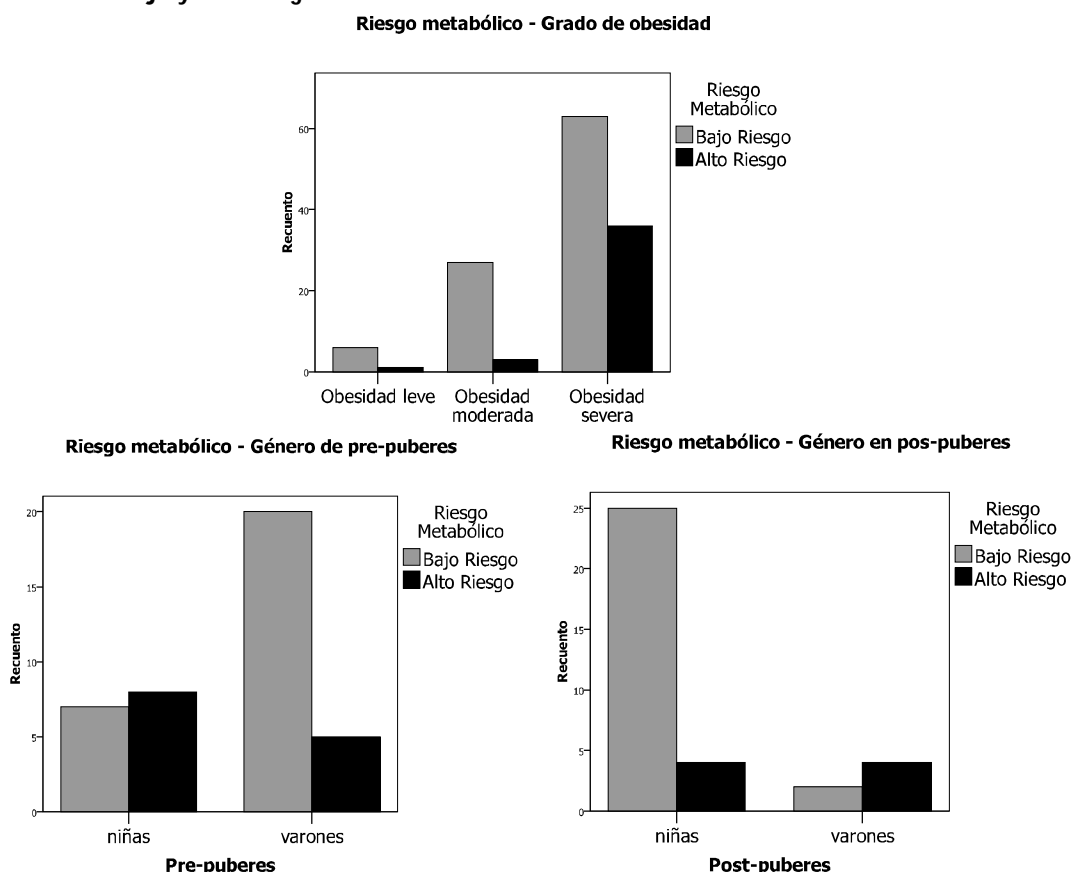
		Obesos con estado metabólico de bajo riesgo	Obesos con estado metabólico de alto riesgo	MW (p)* X <sup>2</sup> (p)** CC Yates (p)***	OR (IC 95%)
Edad (años)		11 (±3)	12 (±3)	>,05*	Np
Estadio puberal**					
Prepúberes	n (%)	27	13		
	M n (%)	7 (25%)	8 (62%)	<b>5,109 (&lt;,05)***</b>	<b>4,8</b>
	V n (%)	21 (75%)	5 (38%)	<b>3,665 (&lt;,05)</b>	<b>(1,1-19)</b>
Puberales	n (%)	42	19		
	M n (%)	18 (43%)	12 (63%)	2,157 (>,05)**	2,3
	V n (%)	24 (57%)	7 (37%)	1,421 (>,05)	(0,7-7)
Postpúberes	n (%)	27	8		
	M n (%)	25 (93%)	4 (50%)	<b>7,882 (&lt;,05)***</b>	<b>,08</b>
	V n (%)	2 (7%)	4 (50%)	<b>5,169 (&lt;,05)</b>	<b>(,01-0,6)</b>

Los valores de las variables están expresados en media (±DE) y mediana (mínimo y máximo). Estadio puberal: Prepúberes (Tanner 1), Puberales (Tanner 2-4), Postpuberales (Tanner 5). Obesidad leve: SDS-IMC ≥2 a <3. Obesidad moderada: SDS-IMC = 3 a 4. Obesidad severa: SDS-IMC >4. SDS-IMC: expresión como Z-score del IMC de las gráficas de Hernández. \* MW (p): U de Mann-Whitney para comparación de variables cuantitativas. \*\*X<sup>2</sup> (p): Prueba de X<sup>2</sup> para comparación de variables dicotómicas. \*\*\*CC Yates (p): corrección de continuidad de Yates y test de Fisher: realizado en los casos en que los valores esperados fueron < a 5. En negrilla los valores estadísticamente significativos (p<,05). M/V mujeres/varones.

**Diagramas de cajas 4.5.2a: Variables antropométricas y clínica con diferencias significativas según el estado metabólico de riesgo.**



Gráficos de barras 4.5.2b: Variables cualitativas con diferencias significativas entre obesos con estado metabólico de bajo y alto riesgo.



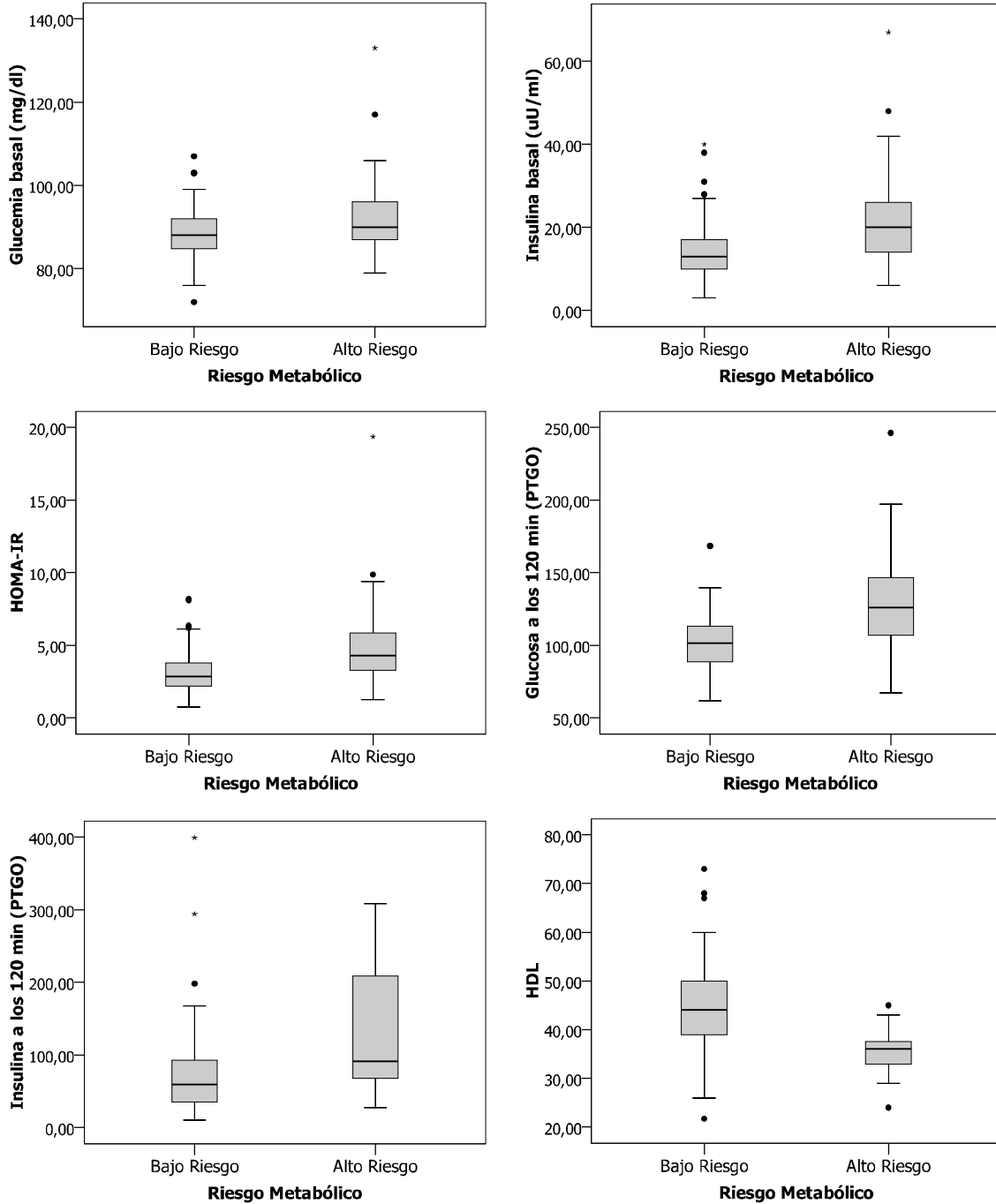
Se compararon las concentraciones de las variables bioquímicas analizadas entre ambos grupos de riesgo metabólico mediante la Prueba U de Mann-Whitney. Se observaron diferencias significativas en los marcadores del perfil glucídico, HDL y TG ( $p < ,05$ ) (tabla y gráfico 4.5.3).

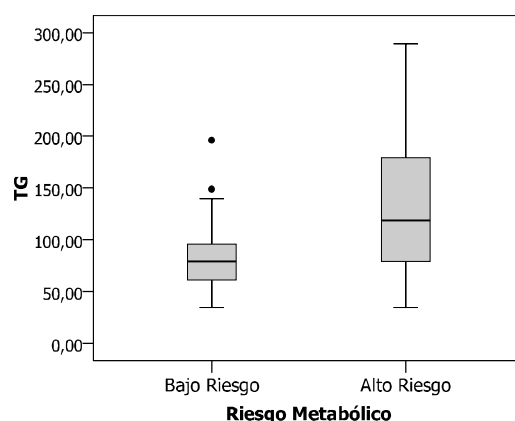
Tabla 4.5.3: Comparación de las concentraciones de variables metabólicas en niños y adolescentes obesos según el estado metabólico de riesgo.

	Obesos con estado metabólico de alto riesgo n (72-97)	Obesos con estado metabólico de alto riesgo * N (24-40)	p
Glucemia basal (mg/dL)	88 ( $\pm 6$ ) 88 (72-107)	92 ( $\pm 10$ ) 90 (79-133)	<,05
Insulina basal ( $\mu$ U/mL)	14 ( $\pm 7$ ) 13 (3-40)	21 ( $\pm 12$ ) 20 (6-67)	,000
HOMA-IR	3,1 ( $\pm 1,5$ ) 2,9 (0,7-8)	4,9 ( $\pm 3,2$ ) 4,2 (1,2-19)	,000
Glucemia a los 120´ (PTGO) (mg/dL)	102 ( $\pm 19$ ) 100 (62-168)	130 ( $\pm 38$ ) 126 (66-246)	,000
Insulina a los 120´ (PTGO) ( $\mu$ U/mL)	74 ( $\pm 64$ ) 59 (10-399)	131 ( $\pm 85$ ) 91 (27-308)	<,005
LDL (mg/dL)	105 ( $\pm 23$ ) 105 (51-165)	98 ( $\pm 23$ ) 98 (56-153)	>,05
HDL (mg/dL)	45 ( $\pm 9$ ) 44 (20-73)	35 ( $\pm 4$ ) 36 (24-45)	,000
TG (mg/dL)	78 ( $\pm 30$ ) 79 (35-196)	126 ( $\pm 60$ ) 118 (35-289)	,000
Lp(a) (mg/dL)	30 ( $\pm 27$ ) 21 (9-131)	32 ( $\pm 32$ ) 13 (9-124)	>,05

\*Los criterios de inclusión han sido establecidos previamente. En negrita las diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) según U de Mann-Whitney. M/V: mujer/varón. Los valores de las diferentes variables están indicados en media ( $\pm$ DE), mediana (mínimo-máximo). La n de los grupos varió según la variable analizada. PTGO (n): obesos bajo riesgo: 66, obesos alto riesgo: 24.

**Diagramas de cajas 4.5.3: Variables metabólicas con diferencias significativas según el estado metabólico de riesgo.**





Se valoró y comparó la prevalencia de alteraciones en los componentes del perfil lipídico, glucídicos y elevación de la PCR (detallada en capítulo 6) entre los grupos de obesos según el estado metabólico de riesgo. Los obesos con bajo riesgo presentaron menor porcentaje de alteraciones metabólicas, a excepción del incremento del LDL y Lp(a). Los obesos de alto riesgo presentaron alta prevalencia de alteraciones metabólicas. La disminución del HDL (90%) y la IR (56%) fueron los parámetros más afectados. El 100% de los obesos de alto riesgo presentaron algún tipo de alteración lipídica y el 71% dislipemia combinada. Al realizarse la comparación de la prevalencia de alteraciones entre ambos grupos mediante el test de  $\chi^2$ , se apreciaron asociaciones significativas entre los obesos con estado metabólico de alto riesgo y la alteración de la glucemia basal, IR, respuesta alterada a la PTGO, disminución del HDL, hipertrigliceridemia y dislipemias. Además se calculó la corrección por continuidad de Yates y el exacto de Fisher en los casos en que fuese necesario, que de modo concordante proporcionaron significación estadística entre estos marcadores. Se determinó el OR para alto riesgo metabólico según la elevación de la glucemia, insulino-resistencia, hipertrigliceridemia, disminución de HDL, respuesta a la PTGO anómala y dislipemia, observándose un OR significativo todos los casos (tabla y gráfico 4.5.4).

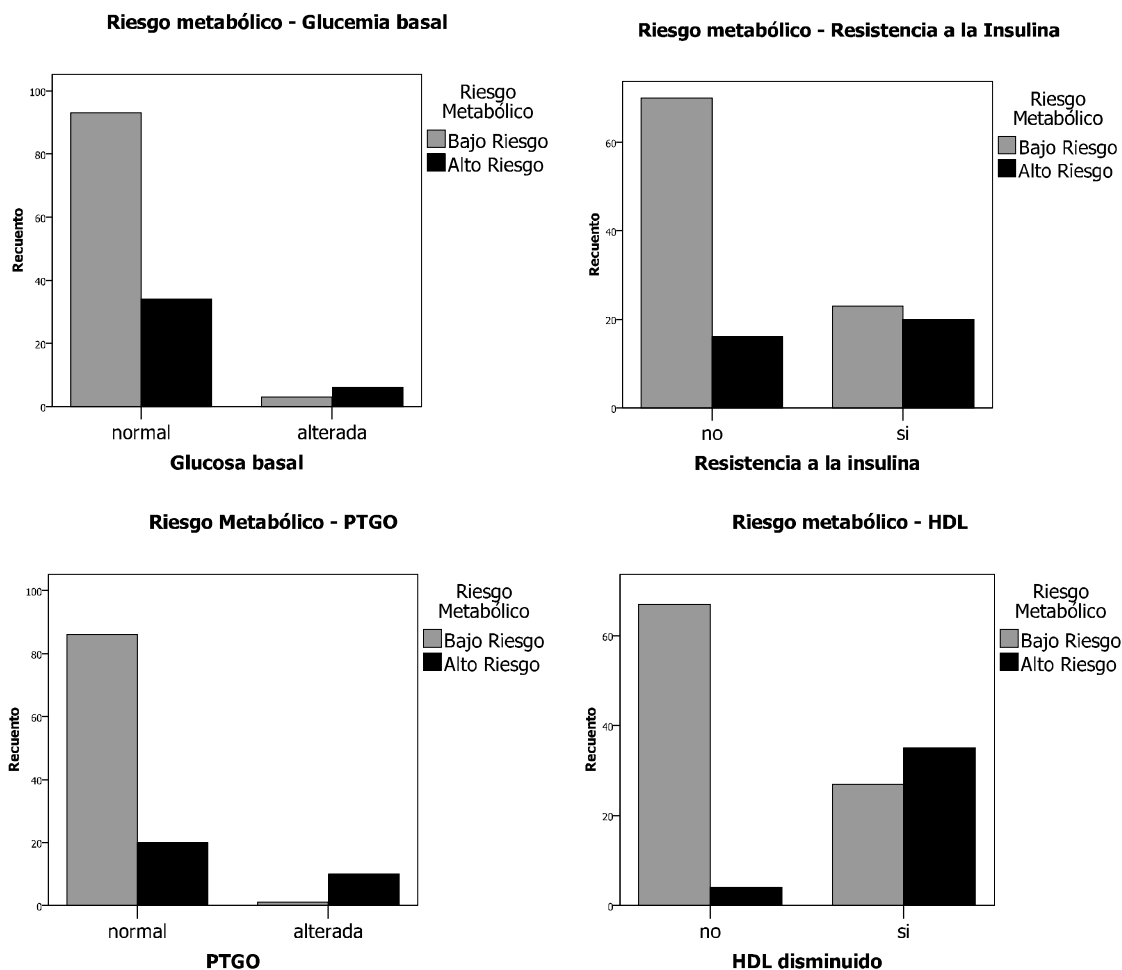
**Tabla de contingencia 4.5.4: Prueba de  $\chi^2$ : Comparación de la prevalencia de alteraciones de parámetros metabólicos según el estado metabólico de riesgo en niños y adolescentes obesos.**

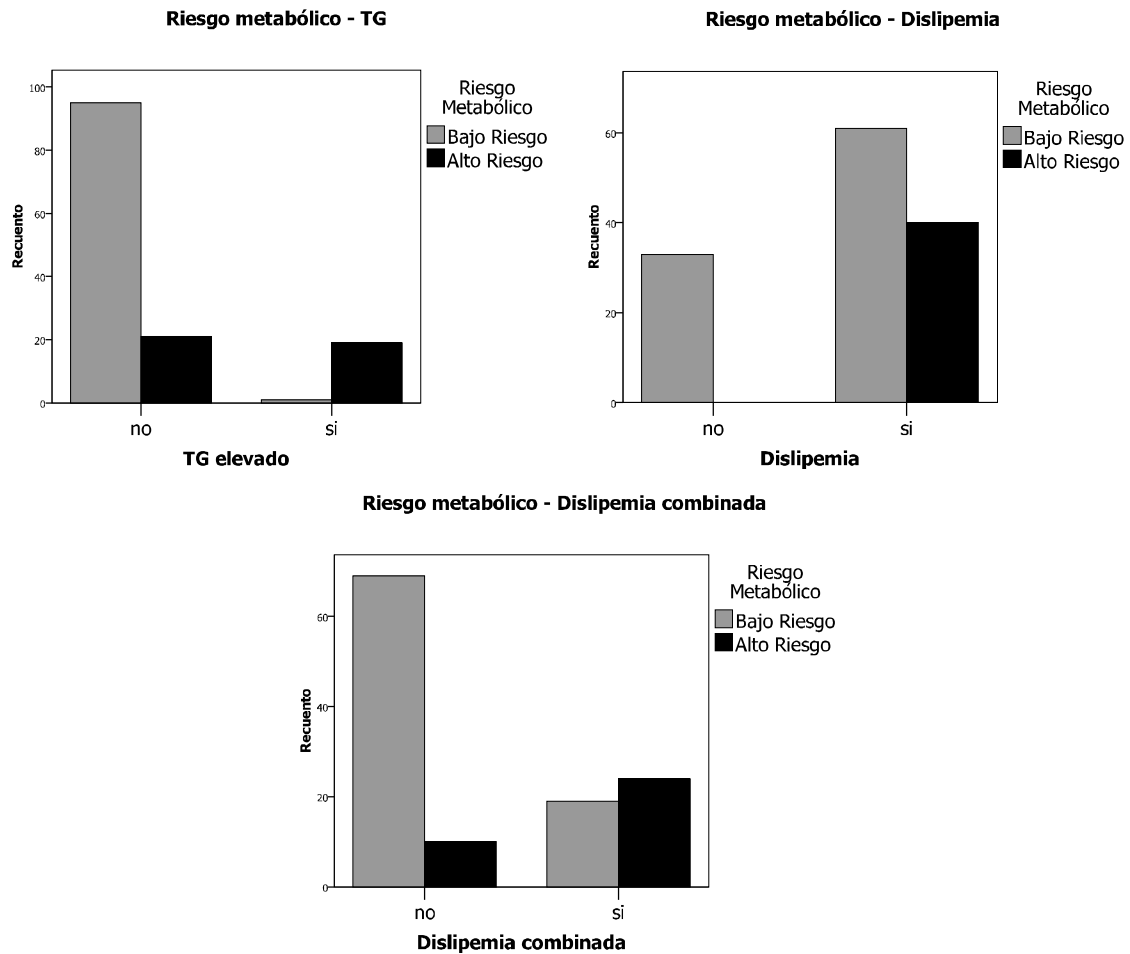
		Obesos Bajo riesgo n (%)	Obesos Alto riesgo n (%)	$\chi^2$ (p) CC Yates (p)*	OR (IC 95%)
<b>Alteración de glucemia basal</b> (glucemia > 100 mg/dL)	No	94 (97%)	34 (85%)	<b>6,543 (&lt;,05)</b>	<b>5</b>
	Si	3 (3%)	6 (15%)	<b>4,765 (&lt;,05) *</b>	<b>(1,3-23)</b>
<b>Hiperinsulinismo</b> (Elevación de insulina basal según E. de Tanner)	No	74 (80%)	23 (64%)	3,421 (>,05)	2,2
	Si	19 (20%)	13 (36%)	2,632 (>,05)	(0,9-5)
<b>Insulino-Resistencia</b> (HOMA $\geq$ 3,8)	No	70 (75%)	16 (44%)	<b>11,097 (,001)</b>	<b>4</b>
	Si	23 (25%)	20 (56%)	<b>9,733 (&lt;,005)</b>	<b>(1,7-8)</b>
<b>Respuesta a la PTGO</b>	Nor	87 (99%)	20 (67%)	<b>27,437 (,000)</b>	<b>43</b>
	Alt	1 (1%)	10 (33%)	<b>23,760 (,000) *</b>	<b>(5-360)</b>
<b>Aumento del LDL</b> (LDL $\geq$ 130 mg/dL)	No	81 (85%)	34 (87%)	,083 (>,05)	0,8
	Si	14 (15%)	5 (13%)	,000 (>,05)	(0,3-2,5)
<b>Disminución del HDL</b> (HDL < 40 mg/dL para ambos sexos y HDL < 50 mg/dL para mujeres > 16 años)	No	68 (72%)	4 (10%)	<b>41,822 (,000)</b>	<b>22</b>
	Si	27 (28%)	35 (90%)	<b>39,392 (,000)</b>	<b>(7-67)</b>

		Obesos Bajo riesgo n (%)	Obesos Alto riesgo n (%)	X <sup>2</sup> (p) CC Yates (p)*	OR (IC 95%)
<b>Aumento de TG</b> (TG ≥ 110 mg/dL < 10 años; TG ≥ 150 mg/dL > 10 años)	No	96 (99%)	21 (53%)	<b>49,053 (,000)</b>	<b>87</b> <b>(11-685)</b>
	Si	1 (1%)	19 (47%)	<b>45,396 (,000)</b>	
<b>Aumento de Lp(a)</b> (Lp(a) ≥ 30 mg/dL)	No	45 (58%)	18 (67%)	,673 (>,05)	0,6 (0,2-1,7)
	Si	33 (42%)	9 (33%)	,351 (>,05)	
<b>Dislipidemia</b> (1 o + determinación anormal: CT, LDL, HDL, TG o Lp(a)).	No	34 (36%)	0 (0%)	<b>19,135 (,000)</b>	***
	Si	61 (64%)	40 (100%)	<b>17,283 (,000)</b>	
<b>Dislipemia combinada</b> (2 o + determinaciones anormales: CT, LDL, HDL, TG y/o Lp(a)).	No	70 (79%)	10 (29%)	<b>26,233 (,000)</b>	<b>9</b> <b>(3-21)</b>
	Si	19 (21%)	24 (71%)	<b>24,112 (,000)</b>	
<b>Elevación de PCR ≥ 1mg/L</b>	No	22 (29%)	9 (36%)	0,440(>,05)	0,7 (0,3-1,8)
	Si	54 (71%)	16 (64%)	0,170 (>,05)	
<b>Elevación de PCR &gt; 4mg/L</b>	No	60 (79%)	15 (60%)	3,533 (>,05)	2,5 (0,9-6,6)
	Si	16 (21%)	10 (40%)	2,611 (>,05)	

\*CC Yates (p): corrección de continuidad de Yates y test de Fisher: utilizado en los casos en que los valores esperados son menores a 5. OR (IC 95%): odds ratio. IC: intervalo de confianza). En negrita las diferencias y valores significativos (p<0,05). Los porcentajes están en función de las columnas. PTGO: Nor.: normal, Alt.: alterada (intolerancia + DBT). \*\*\* No ha sido posible realizar el OR ya que el valor de una casilla fue 0.

**Gráficos de barras 4.5.4: Diferencias significativas en marcadores metabólicos según estado metabólico de riesgo en los obesos de la muestra de estudio.**





Se construyó un modelo de regresión logística binaria multivariante para valorar la independencia de factores asociados al estado metabólico de riesgo en la muestra de obesos. Incorporándose como variable dependiente al estado metabólico de riesgo y como co-variables glucemia basal, HDL, TG y presión diastólica. Se obtuvo un modelo valido, pues fue globalmente significativo (pruebas ómnibus sobre coeficientes  $p < ,000$ ), clasificando bien a un 87% de los individuos. La prueba de Hosmer-Lemeshow no resultó significativa ( $p > ,05$ ), implicando que el modelo fue correcto. La pertenencia de estas variables mejoró significado en el modelo, manteniendo sus valores como variables de probabilidad de alto riesgo metabólico, ya que el OR para el incremento de una unidad de glucemia basal fue de 1,2 (IC95%: 1,1-1,3), para el incremento de una unidad de TG fue de 1,02 (IC95%: 1,01-1,04), para el incremento de una unidad de presión diastólica fue de 1,08 (IC95%: 1,02-1,15) y para el incremento de una unidad HDL fue de 0,8 (IC95%: 0,7-0,9) (tabla 4.5.5).

**Tabla 4.5.5: Regresión logística. Suceso: estado metabólico de alto riesgo en los niños obesos.**

Variables introducidas	B	E. T.	Sig.	Exp(B)	I. C. 95% para EXP(B)	
					Inferior	Superior
Glucemia basal	,182	,057	,001	1,200	1,073	1,341
HDL	-,201	,051	,000	,818	,740	,904
TG	,026	,007	,000	1,027	1,012	1,041
P. diastólica	,081	,030	,007	1,085	1,023	1,150
Constante	-18,045	5,755	,002	,000		

Variable(s) introducida(s) en el paso 1: glucemia, HDL, TG, P. diastólica.

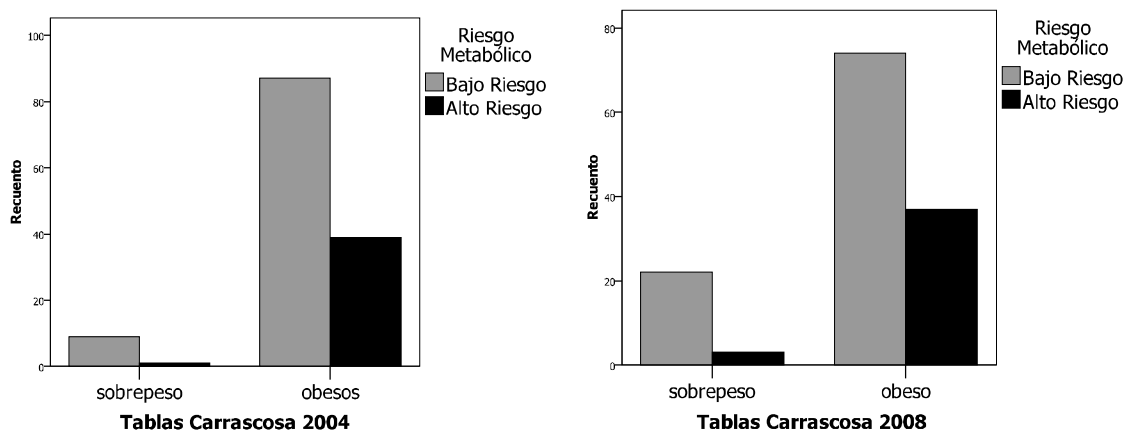
**Estado metabólico de alto riesgo y tablas de crecimiento:**

El 100% de los pacientes incluidos en este estudio cumplieron criterios de obesidad para las tablas de crecimiento de Hernández<sup>247</sup> (IMC>Pc97 y/o SDS-IMC≥2) y para el Estudio de Crecimiento Español de Carrascosa 2010<sup>218</sup>. Sin embargo, al utilizar otras tablas de crecimiento, entre el 5 y 18% de los niños y adolescentes en los que se valoró el estado metabólico de riesgo, no cumplieron criterios de "obesidad", sino de "sobrepeso". Observándose que hasta un 14% de estos niños con "sobrepeso" presentaron un estado metabólico de alto riesgo. Por otro lado, al redefinirse a estos pacientes como portadores de un sobrepeso y no como obesos según las estas tablas, perdieron uno de los criterios diagnósticos de estado metabólico de alto riesgo, disminuyendo a un 4% la prevalencia de sujetos con sobrepeso y estado metabólico alto riesgo (tabla y gráficos 4.5.6).

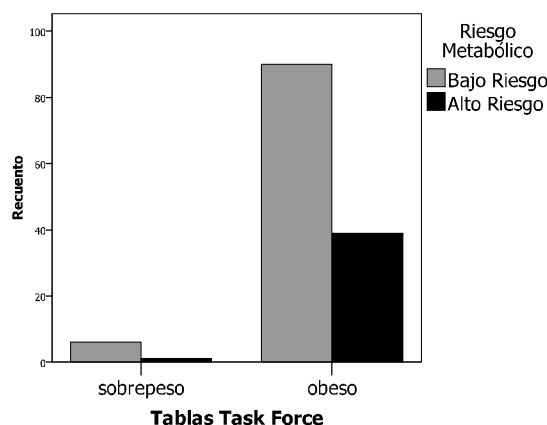
**Tablas 4.5.6: Prevalencia del estado metabólico de riesgo según criterios de diferentes tablas de crecimiento.**

		Estado metabólico de riesgo	
		Bajo n (%)	Alto n (%)
Hernández	<b>Sobrepeso</b>	0 (0%)	0 (0%)
Carrascosa 10	<b>Obeso</b>	97 (71%)	40 (29%)
Carrascosa 04	<b>Sobrepeso</b>	9 (90%)	1 (10%)
	<b>Obeso</b>	88 (69%)	39 (31%)
Carrascosa 08	<b>Sobrepeso</b>	22 (88%)	3 (12%)
	<b>Obeso</b>	75 (67%)	37 (33%)
T. Force	<b>Sobrepeso</b>	6 (86%)	1 (14%)
	<b>Obeso</b>	91 (70%)	39 (30%)

**Gráficos de barras 4.5.6: Recuento de sujetos según el estado metabólico de riesgo y diferentes tablas de crecimiento.**







## 5. Discusión:

En los últimos años, varios estudios han demostrado la asociación entre la obesidad infanto-juvenil y la alteración en marcadores tempranos de riesgo de cardio-metabólico que se asocian a patologías potencialmente graves, creando un ambiente favorable para el desarrollo de la ECV en adulto<sup>21-23</sup>, aumentando la morbi-mortalidad<sup>248</sup> y constituyendo un problema grave en la salud pública. En esta sección del estudio se analizaron las posibles asociaciones y alteraciones en marcadores metabólicos tempranos de riesgo en una muestra infanto-juvenil con obesidad y se las comparó con un grupo control, hallándose asociaciones significativas entre la obesidad y muchas de estas variables.

### **Género y grado de obesidad:**

En la muestra de estudio se observó una asociación entre el género y el grado de obesidad, siendo los individuos con obesidad leve en su mayoría mujeres y de menor edad, pero con una tendencia significativa a la inversión de género en los casos de mayor edad y de obesidad severa.

### **Alteraciones en el Metabolismo de los Hidratos de Carbono:**

Se ha sugerido que las alteraciones glucídicas asociadas a la obesidad son las que están más estrechamente relacionadas con las complicaciones metabólicas y cardiovasculares<sup>249,250</sup>. Se ha demostrado que la medición de la insulina basal y el cálculo de índices matemáticos, como el HOMA-IR, QUICKI e índice insulinogénico pueden ser utilizados con elevada fiabilidad en estudios poblacionales para la detección de alteraciones subyacentes en la sensibilidad a la insulina o IR<sup>335,351</sup>.

Los niños y adolescentes obesos de este estudio presentaron concentraciones basales de glucemia e insulina, HOMA-IR e índice insulinogénico superiores al grupo control, mientras que el índice QUICKI y cociente G/I presentaron un comportamiento inverso, sugiriendo la asociación entre la presencia de obesidad y el incremento o disminución de valores basales del perfil

hidrocarbonado que indicarían una alteración subclínica del mismo. Los pacientes obesos presentaron una elevación significativa de la concertación de glucemia basal respecto a los sujetos no obesos, observándose en el grupo de obesos una tendencia ascendente no significativa entre la elevación de esta variable y el incremento progresivo de los grados de obesidad, pero sin fuerza de asociación significativa entre los valores de glucemia basal y los valores de los parámetros antropométricos. La hiperglucemia fue la alteración menos observada del perfil hidrocarbonado en los obesos, con una prevalencia del 8%, sin demostrarse una asociación significativa entre la misma y la presencia de obesidad y/o alteraciones de otros marcadores o índices glucídicos basales, a su vez esta prevalencia de la elevación de la glucemia basal fue similar o superior a la objetivada en otros estudios realizados en poblaciones infanto-juveniles con obesidad, donde el rango varió entre el 4,5 y 8%<sup>251-253</sup>.

Dado que la glucemia basal por sí sola no nos informa sobre la capacidad del manejo metabólico de los hidratos de carbono, la medición de la insulina basal ha sido relevante en este grupo de pacientes para valorar la presencia de hiperinsulinemia y calcular los índices matemáticos que indican posibles alteraciones incipientes o moderadas en la sensibilidad a la insulina, no detectados por la glucemia y/o insulina basal de forma aislada. En los obesos, la concentración de insulina basal fue significativamente mayor que en los sujetos del grupo control, observándose una tendencia ascendente no significativa en sus niveles según el incremento de los grados de obesidad. La hiperinsulinemia, presente en un 25% de los obesos, presentó asociación significativa con la obesidad y con el incremento de los valores del HOMA-IR, debiendo tomarse en cuenta en el seguimiento clínico de estos niños, ya que varios estudios han demostrado la asociación entre la hiperinsulinemia y la ECV<sup>46-51</sup>. Concordantemente, se observó una asociación ascendente significativa entre las concentraciones de insulina basal y los valores de los marcadores antropométricos (SDS-IMC, IMC) y la edad, siendo mayor la fuerza de asociación con el IMC. Al realizarse la regresión múltiple, las variables independientes que presentaron una fuerte asociación con la insulina basal fueron el SDS-IMC y la edad; resultando en una mejoría global del modelo y sugiriendo como válidas estas relaciones de la insulina con la edad y el SDS-IMC, ya que ambas variables determinaron en un 18% la variabilidad de la insulina basal.

Se observó una relación significativa entre la presencia de obesidad en la muestra infanto-juvenil y el incremento del valor del HOMA-IR, observándose una tendencia ascendente no significativa del valor de este índice y el aumento progresivo de los grados de obesidad. La IR fue uno de los trastornos metabólicos más frecuentemente observado en los obesos, ya que uno de cada tres de estos individuos cumplió criterios para la misma según el punto de corte establecido para el HOMA-IR, mientras que ningún sujeto del grupo control presentó esta alteración, encontrándose una relación significativa entre la obesidad e IR. Este resultado concuerda con otras publicaciones donde se encontraron relaciones entre la obesidad y la IR siendo la prevalencia de la misma algo superior a los resultados de este estudio (52%<sup>43</sup>). La tendencia de la prevalencia de la IR fue creciente, pero no significativa respecto al incremento

de los progresivos grados de obesidad, mientras que la relación de la IR con el IMC, al igual que con la edad fue significativa. Las causas de la IR se evidenciaron en que estos niños obesos presentaron mayores niveles de glucemia e insulina basal debidos posiblemente a la respuesta defectuosa de la misma. Sin embargo, la hiperglucemia basal no mostró asociación significativa con la IR presente en los obesos, lo cual podría deberse a la hiperinsulinemia compensadora secundaria<sup>65,66</sup>, que sí se vió asociada a la IR presente en la muestra de obesos. Los pacientes obesos con IR mostraron una asociación significativa y una mayor probabilidad, aunque con un rango de incremento amplio, de presentar alterados otros parámetros glucídicos incluido el estado pre-DBT, como se describió en otros trabajos<sup>67</sup>, sin embargo la normalidad en el HOMA-IR, no descartó la posibilidad de que pacientes obesos presentasen otras alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono. Al analizarse el comportamiento de estas variables en el grupo de obesos separados por intervalos crecientes del HOMA-IR, se observó un ascenso progresivo en los valores antropométricos y glucemia basal, presentando diferencias significativas entre el grupo control y el grupo de obesos con un HOMA-IR menor a 3, y aquellos con valores de HOMA-IR superiores; a partir del HOMA-IR igual a 3, los valores de las variables antropométricas y glucemias se mantuvieron elevadas con una tendencia ascendente no significativa entre los intervalos progresivos del HOMA-IR. Para el caso de las concentraciones de insulina basal y otros índices glucídicos, las diferencias fueron significativamente ascendentes entre todos los sucesivos intervalos del valor del HOMA-IR. Al analizarse las posibles correlaciones en el total de individuos del estudio (controles+obesos), los marcadores antropométricos (IMC y SDS-IMC) y la edad presentaron una asociación ascendente significativa con el HOMA-IR, siendo el IMC la variable que presentó mayor fuerza de asociación. Estas asociaciones se mantuvieron al analizarse las correlaciones solo en el grupo de pacientes obesos. Al realizar el mismo análisis separando a los obesos en grupos según los intervalos del valor del HOMA-IR, si bien se mantuvieron las relaciones positivas entre ambas variables, estas no llegaron a ser significativas. Al efectuarse la regresión múltiple, las variables independientes que presentaron una fuerte asociación con el HOMA-IR fueron el SDS-IMC y la edad, resultando en una mejoría del modelo y sugiriendo como validas a estas relaciones, ya que ambas variables determinaron en un 15% la variabilidad del HOMA-IR. Según el modelo de regresión logística el incremento del SDS-IMC y la edad también fueron los factores que incrementaron la probabilidad en los niños y adolescentes obesos de presentar IR. Los resultados obtenidos por modelos regresión en otros trabajos también han encontrado a la obesidad como el mayor determinante de la variabilidad de la sensibilidad a la insulina, pero con un porcentaje de determinación por parte del incremento de peso algo mayor (55%)<sup>43,254</sup>. como ya se ha dicho el mecanismo fisiopatológico por el cual la obesidad induce la IR no está del todo esclarecido aunque bien parece ser multifactorial.

Tanto el índice QUICKI como el cociente G/I, presentaron valores significativamente inferiores en los obesos respecto al grupo control. Ambos índices mostraron una tendencia negativa no significativa según el incremento de los grados progresivos de obesidad, observándose una

correlación descendente significativa entre los valores del QUICKI y del C.G/I, y los valores de IMC, SDS-IMC y la edad, siendo el IMC quien que presentó una mayor fuerza de asociación con ambas variables. La disminución del índice QUICKI por debajo del punto de corte establecido, no se observó en ningún sujeto del grupo control, pero fue la variable glucídica más alterada en los pacientes obesos (40%); un patrón similar presentó el cociente G/I que estuvo disminuido en un 25% de los obesos, observándose una asociación significativa entre la presencia de obesidad y la disminución de ambos índices glucídicos. Los obesos con valores de índice QUICKI y/o cociente G/I bajo el punto de corte establecido presentaron mayores niveles de las medidas antropométricas y de los valores glucídicos. Al realizarse la regresión múltiple, el QUICKI y el cociente G/I presentaron una fuerte asociación con las variables independientes SDS-IMC y edad, resultando en una mejoría global del modelo y sugiriendo como válidas estas relaciones, ya que ambas variables determinaron en un 20% la variabilidad del QUICKI y un 17% la variabilidad del cociente G/I. El índice insulínico presentó valores significativamente superiores en los obesos, mostrando al igual que las demás variables, una tendencia ascendente no significativa según el incremento del grado de obesidad. Este índice mostró una asociación positiva con los parámetros antropométricos, siendo el IMC quien manifestó mayor fuerza de asociación. Al realizarse la regresión múltiple, el I.I presentó una fuerte asociación las variables independientes SDS-IMC y edad, resultando en una mejoría global del modelo y sugiriendo como válidas ambas relaciones, que determinaron en un 17% la variabilidad del I.I. Como se ha sugerido en trabajos publicados, la disminución de la sensibilidad a la insulina e incremento de la IR en la población infanto-juvenil, precedería a la aparición del SM durante la infancia<sup>255</sup>, estando asociadas con la aterosclerosis y la morbilidad CV, lo que sumado a la morbilidad asociada a la obesidad presente en los niños de este estudio, remarcan nuevamente el riesgo que los mismos presentan.

Los niveles de los marcadores basales e índices glucídicos se vieron afectados por la condición puberal, ya que algunas estas variables se incrementaron significativamente según el estadio de Tanner, observándose que los valores de las mismas fueron superiores en los obesos púberes (estadio II-IV), respecto a los pre-púberes (estadio I). La presencia de alteraciones de los parámetros glucídicos presentaron un patrón similar, siendo los individuos en estadios puberales (estadio II-IV) los que presentaron mayor prevalencia, aunque no significativa, de alteraciones de la glucemia basal, IR y disminución del QUICKI, no así de hiperinsulinemia. Lo que podría explicar estos resultados sería el ajuste de los valores de insulina, según la hiperinsulinemia fisiología que se observa durante el desarrollo puberal<sup>29</sup>.

Al realizarse la PTGO, sí bien se observó una tendencia ascendente no significativa de la glucemia e insulina basales acorde al incremento de los grados de obesidad, los incrementos en los niveles de estos dos marcadores a los 120´ (PTGO) presentaron relaciones significativas con los grados progresivos de obesidad, insinuando que los pacientes mas obesos podrían ser los mas propensos a desarrollar intolerancia a la glucosa o DMT. Un 91% de los pacientes obesos presentaron una respuesta a la PTGO normal, un 8% intolerancia a la glucosa y un 1% DBT,

indicando que en un número significativo de los niños y adolescentes obesos existió un grado moderado de alteración del metabolismo glucídico. Las prevalencias de intolerancia a la glucosa y DMT2 observadas en este estudio fueron intermedias respecto a los porcentajes de estas alteraciones comunicados por estudios recientes en Estados Unidos<sup>16</sup> y España<sup>256</sup>, donde la prevalencia de intolerancia varió entre el 25% y 20%, y de DMT2 entre un 4% y 0% respectivamente. Estos resultados fueron superiores a los resultados observados en una población de niños obesos italianos, donde el porcentaje de intolerancia a la glucosa fue del 4,5%, y el de DMT2 del 0,14%<sup>251</sup>. Por otro lado, valorando el amplio margen de la "glucemia considerada normal" a los 120´de realizada la PTGO, se observó un ascenso progresivo y significativo de los valores de las variables antropométricas y glucídicas basales acorde al incremento de los valores de la glucemia a los 120´ en aquellos pacientes que presentaron una PTGO normal. Niños y adolescentes obesos con una PTGO alterada presentaron valores superiores del IMC y de los marcadores glucídicos basales tales como la glucemia e insulina basal, HbA1c, HOMA-IR y/o disminución del índice QUICKI, que aquellos obesos con una PTGO normal. Consecuentemente se observó una asociación significativa y un incremento de la probabilidad de presentar una PTGO alterada ante la presencia de hiperglucemia basal, IR, disminución del índice QUICKI y/o del cociente G/I. El incremento de los valores del HOMA-IR en los obesos presentó relación significativa con el aumento de glucemia e insulina a los 120´de la PTGO, siendo los pacientes con IR los que mostraron mayores niveles de glucemia a los 120´ y los obesos con un HOMA-IR  $\geq 3,5$  los que presentaron mayores niveles de insulina a los 120´. Se observó una relación y probabilidad incrementada de presentar una PTGO alterada en aquellos obesos con IR, no así en los obesos con valores de HOMA-IR  $< 3,8$ . La presencia de un estado pre-DBT en los niños obesos, también se vió asociada significativamente con la presencia de IR, la cual incrementó la probabilidad de presentar este estado. Se halló una discordancia individual entre la respuesta a la PTGO y los valores de otros marcadores glucídicos basales; ya que si bien la mayoría de los pacientes con una PTGO normal presentaron valores de marcadores basales normales. Esta situación no se cumplió en el 100% de los sujetos, existiendo un número importante de obesos con hiperglucemia basal, hiperinsulinismo y/o IR y una PTGO normal, mientras que otro lado se observó un porcentaje de obesos con intolerancia a la glucosa, en los cuales sucedió un patrón inverso a lo expuesto anteriormente, pues presentaron valores de marcadores basales normales, pero con una respuesta insuficiente a la insulina ante situaciones de estímulo fisiológico, como es la PTGO, para mantener la glucemia dentro de la normalidad. Se observaron asociaciones positivas e inversas fuertemente significativas entre los marcadores antropométricos, glucemia e insulina basales e índices glucídicos, con respecto a las concentraciones de la glucemia e insulina a los 120´(PTGO). El modelo de regresión múltiple sugirió como válida a la relación de las variables predictoras, glucemia e insulina basal, con la glucemia a los 120´(PTGO) ya que ambas variables determinaron en un 35% la variabilidad de la glucemia a los 120´; y a la relación de las variables predictoras insulina basal y glucemia a los 120´(PTGO) con insulina a los 120´(PTGO), ya que ambas variables determinaron en un 59% de la variabilidad de la insulina a los 120´. Todos estos resultados sugieren que niños y adolescentes

obesos con marcadores glucídicos basales y una respuesta a la PTGO con valores dentro de la normalidad, pueden sufrir un deterioro subclínico gradual y progresivo de la respuesta a la insulina a las necesidades fisiológicas. El porcentaje de sujetos obesos con IR o alteración en otros marcadores basales pero con una respuesta a la PTGO normal apuntan una alteración incipiente en el metabolismo glucídico, en el cual existe una disminución de sensibilidad a la insulina en los tejidos insulino-sensibles, lo que dificulta el mantenimiento de niveles adecuados de glucemia con concentraciones normales de la insulina<sup>59-63</sup>, razón por la cual se produciría una hiperinsulinemia compensadora<sup>65,66</sup> suficiente para mantener un estado euglucémico durante algún tiempo pese al desarrollo de la IR, la cual puede ser el punto de partida para el desarrollo posterior de un estado pre-DBT o DMT2<sup>17,234</sup>. La intolerancia a la glucosa detectada en los pacientes obesos con alteraciones glucídicas basales sería consecuencia de una falta de respuesta apropiada a estímulos fisiológicos normales como puede ser la ingestión de glucosa o una alteración en la compensación al rápido aumento de glucosa en sangre debido al posible deterioro de la secreción de la insulina por las células  $\beta$  pancreáticas y/o a que ésta fuese insuficiente para mantener los niveles de glucemia dentro de la normalidad<sup>16</sup>. Superada la capacidad secretora de las células  $\beta$ , la DMT2 se manifestaría clínicamente<sup>72</sup>. Estos resultados también señalan que obesos con intolerancia a la glucosa presentarían un grado de IR estadísticamente superior que aquellos con una prueba de tolerancia normal, apoyando la hipótesis de que la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono sería un fenómeno transicional consecuencia de un deterioro progresivo del manejo de la glucosa por parte de la insulina, que podrá progresar en un porcentaje de individuos a una DMT2, mas que un efecto todo o nada<sup>68-70,257</sup>. Sin embargo se observaron casos que parecen presentar una evolución o presentación atípica en la alteración del metabolismo glucídico que el antes descrito, donde obesos con criterios de intolerancia a la glucosa no presentaron alteraciones de los marcadores basales ni IR, sugiriendo que existen pacientes obesos con una alteración moderada en el manejo de la glucosa postprandial, que no siempre serían detectados por los marcadores e índices glucídicos basales.

Al valorarse a la acantosis nigricans presente en un 41% de los niños y adolescentes obesos, como un posible marcador clínico dermatológico que orientase a la detección de una alteración en el metabolismo hidrocarbonado en la muestra de estudio, se observó que la presencia de este signo estaba relacionada significativamente con valores superiores en el IMC, SDS-IMC, insulina basal y HOMA-IR ( $p < 0,05$ ), y niveles inferiores del índice QUICKI ( $p < 0,05$ ), sin llegar a demostrarse una asociación significativa ni una mayor probabilidad de presentar IR y/o intolerancia a la glucosa en aquellos sujetos obesos con acantosis nigricans. Estos resultados concuerdan con la prevalencia de AN publicada en diferentes trabajos, pero en los que además, sí se ha encontrado asociación con la IR<sup>78,79</sup>.

Desde el punto de vista clínico la detección de los pacientes obesos, y en especial en aquellos con obesidad severa, con un déficit en la función de la insulina para conseguir un control adecuado de la glucemia debe ser lo mas exacta y precoz posible, ya que esta alteración es uno

de los componentes fisiopatológicos del SM y factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades graves. La falta de concordancia entre los resultados basales y post-estimulo de glucosa, demuestra que algunos pacientes obesos con alteraciones moderadas en perfil hidrocarbonado pueden no ser detectados por los marcadores e índices glucídicos basales. Razón por la cual es recomendable y necesario la realización de pruebas de estimulo fisiológico (PTGO) junto con la medición de marcadores glucídicos basales e índices matemáticos. La correcta interpretación de estos resultados, incluso aunque se encuentren dentro del rango de la normalidad, permitirán detectar aquellas alteraciones hidrocarbonadas que son potenciales factores de riesgo cardiometabólico a corta y/o larga data, mientras no se disponga de otros parámetros bioquímicos capaces de discriminar estos estados subclínicos. Por ultimo, se ha observado que según la tabla de crecimiento utilizada, existirá un porcentaje de niños y adolescentes, en los cuales el diagnóstico de sobrepeso u obesidad no seria tan preciso ni sencillo, implicando que un grupo de pacientes con "sobrepeso" presentasen alteraciones glucídicas basales debido a una falla incipiente en el metabolismo glucídico con posibilidad de desarrollar un mayor compromiso cardio-metabólico futuro, situación que debe tenerse en cuenta al determinar el diagnóstico de sobrepeso u obesidad según el método empleado, si es que de ello dependerá el screening metabólico de rutina a realizarse para el seguimiento, pronostico y tratamiento de estos individuos.

#### **Alteraciones en el metabolismo lipídico:**

Los niños y adolescentes obesos de la muestra de estudio presentaron niveles significativamente menores de HDL y mayores de TG que los individuos del grupo control, sin observarse diferencias en otros marcadores lipídicos (CT, LDL y Lp(a)). La prevalencia de alteraciones lipídicas en los niños y adolescentes obesos ha estado entre las anormalidades más frecuentes detectadas en este grupo de pacientes, concordando con los datos referidos por otras publicaciones<sup>145</sup>, presentando un perfil lipídico caracterizado principalmente por una dislipemia aterogénica, siendo el marcador mas afectado el HDL, el cual ha estado disminuido en un 48% de los obesos. Esta prevalencia se halló en un nivel intermedio respecto a los porcentajes hallados en otros países, cuyo rango ha oscilado entre un 8,8% en Alemania<sup>258</sup> hasta un 57% en zonas rurales de USA<sup>259</sup>. En este estudio, se observó una tendencia descendente significativa en los niveles del HDL acorde el incremento de los grados progresivos de obesidad, siendo los niños con obesidad severa los que presentaron menores niveles de este marcador. El segundo parámetro lipídico mas afectado fue la Lp(a), elevada en un 37% de los casos, seguido de la elevación del LDL en un 16% y de los TG en un 12%, observándose en estos últimos una tendencia ascendente no significativa en sus niveles acorde al aumento progresivo de los grados de obesidad y concordando con la prevalencia de hipertrigliceridemia descrita en otros estudios. La prevalencia de dislipemia y bajos niveles de HDL fueron las variables que mostraron una asociación significativa con la obesidad, sugiriendo la mayor posibilidad que presentan los obesos de sufrir dichas alteraciones lipídicas (OR 7,5[1,6-33], OR 5[1,9-13] respectivamente). Un hecho significativo ha sido que hasta un 75% de los infantes obesos cumplieron criterios de

dislipemia, por presentar al menos un componente del perfil lipídico alterado, mientras que el 36% presentaron dos o más alteraciones simultáneas. Se valoró la existencia de posibles asociaciones que explicasen la presencia de dislipemia mediante la regresión logística, pero el modelo según las variables introducidas (parámetros antropométricos y HOMA-IR) no fue lo suficientemente válido para que estas variables tuviesen valor estadístico de probabilidad. El tipo y frecuencia de alteraciones lipídicas halladas en este trabajo, han sido similares a los resultados descritos en otros informes<sup>123,124</sup>. Observándose correlaciones significativas entre el HDL y TG con marcadores antropométricos y glucídicos. El HDL presentó fuerzas de asociación indirectas con el IMC, SDS-IMC, edad, TG, insulinemia basal y HOMA-IR. En el caso de los TG se observaron correlaciones directas con el IMC, insulinemia basal e HOMA-IR, sugiriendo la relación existente entre el aumento de peso que presentan estos niños, la disminución de la sensibilidad a la insulina, incremento de TG y disminución del HDL, como se ha propuesto en otras publicaciones<sup>123,124</sup>. Se observó una relación significativa entre los niveles anormalmente bajos de HDL y la edad, incremento del SDS-IMC, IMC, valores de TG, insulina basal y/o HOMA-IR, junto con una asociación significativa entre la prevalencia de la alteración del HDL y la presencia de alteraciones en otros marcadores de riesgo metabólico y ECV tales como hipertrigliceridemia, hiperinsulinismo, IR y dislipemias combinadas, sugiriendo que los sujetos obesos con alteraciones en alguno de estos parámetros, presentaría mayor posibilidad de tener bajos niveles del HDL. Dato que concuerda con el hecho de que ha sido más frecuente encontrar una disminución del HDL combinada con otra alteración metabólica, que una alteración aislada del HDL, incrementando de esta forma el riesgo metabólico<sup>17</sup>. Al efectuarse la regresión múltiple, las variables independientes que presentaron una fuerte asociación con el HDL fueron los TG y el HOMA-IR, resultando en una mejoría del modelo y sugiriendo como válidas estas relaciones, ya que ambas variables determinaron un 12% de la variabilidad del HDL e indicando que los obesos con algún grado de IR tendrían mayor probabilidad de presentar una disminución del HDL asociada y apoyando la hipótesis que propone a la alteración del metabolismo lipídico como un fenómeno transicional consecuencia de un deterioro metabólico progresivo. El incremento de TG observado en los niños obesos presentó una relación significativa con los valores del SDS-IMC, HDL, insulina basal y HOMA-IR, existiendo también y una asociación significativa entre la prevalencia de hipertrigliceridemia y la presencia de hiperinsulinismo, IR, bajos niveles de HDL y dislipemias combinadas, todos marcadores de riesgo metabólico y cardiovascular; sugiriendo que los sujetos obesos con alteraciones en algún parámetro de los establecidos presentarían mayor posibilidad de tener asociada una hipertrigliceridemia. Por medio del modelo de regresión múltiple, las variables independientes que presentaron una fuerte asociación con los TG fueron el HOMA-IR y HDL, resultando en una mejoría del modelo y sugiriendo como válidas estas relaciones ya que ambas variables determinaron en un 14% la variabilidad de los valores de TG. Estos resultados indicarían que los niños obesos con algún grado de IR tendrían una mayor probabilidad de presentar asociada una hipertrigliceridemia, apoyando nuevamente la hipótesis que plantea a la alteración lipídica como un fenómeno transicional consecuencia de un deterioro metabólico progresivo. Estos resultados también



concuerdan con la hipótesis que la acumulación excesiva de grasa corporal que caracteriza a los individuos obesos se asociaría con cambios morfológicos y fisiológicos del tejido adiposo condicionando una disminución de la sensibilidad a la insulina e incremento de la lipólisis, relacionando la resistencia a la insulina y dislipemia<sup>260</sup>. La asociación independiente observada en los infantes obesos entre la IR y el incremento de las concentraciones de TG y/o disminución de los niveles de HDL, concuerda con lo referido en otras publicaciones<sup>20, 123, 124</sup>, sugiriendo que los efectos de la adiposidad sobre la dislipemia podrían estar mediados por la IR, debido probablemente a la menor activación de la LPL y disminución de la inhibición de la LSH<sup>104, 115, 120</sup> por parte de la insulina, aumentando la lipólisis dentro del adipocito con consecuente incremento de la liberación de AG a la circulación, mayor producción de TG por el hígado y disminución del HDL, influyendo probablemente en la perpetuación y/o incremento de la IR<sup>114</sup> tanto a nivel del tejido adiposo como a nivel muscular<sup>118, 119</sup>. Por lo expuesto, estas alteraciones lipídicas podrían ser indicadores de IR<sup>125</sup>, aunque sigue sin estar aclarado si la IR induce a la dislipemia o ambas alteración están asociadas en una vía en común<sup>17</sup>.

Con respecto a la Lp(a), si bien se observó una tendencia a presentar mayores niveles de éste marcador en el grupo de obesos con respecto al grupo control, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos; siendo la concentración media este marcador ligeramente superior a la hallada por otros autores españoles<sup>261, 262</sup>. La existencia de una prevalencia de Lp(a) mayor a 30 mg/dL, punto de corte de riesgo para la mayoría de los autores, se observó tanto en el grupo control como en los obesos, siendo esta frecuencia algo mayor pero no significativa en los obesos (37%), respecto al grupo control (25%) como también se observa en otras publicaciones<sup>263</sup>. Tampoco se hallaron relaciones estadísticas entre los cuartiles progresivos de Lp(a) y los niveles de otros marcadores lipídicos, valores antropométricos o marcadores glucídicos. En el caso de la muestra de obesos de este trabajo, no se encontró un modelo explicativo válido mediante la regresión logística para aquellos individuos con valores de Lp(a) superiores a 30 mg/dL, desconociéndose su valor predictivo como marcador de riesgo. Se ha descrito que los valores superiores a 30 mg/dL en presencia de otros factores, tales como la elevación del colesterol y disminución de HDL, podrían representar un marcado incremento en el riesgo de desarrollar ECV, aunque diversos estudios asocian a la Lp(a) a un riesgo incrementado de enfermedad coronaria y cerebral<sup>136-139</sup> incluso ante concentraciones normales de TG y CT<sup>140-142</sup>, señalando que este riesgo sería aun mayor cuando la Lp(a) excediese los 50 mg/dL<sup>143</sup>. Por lo tanto, según los resultados obtenidos y la bibliografía existente, en los niños obesos en los que se encontraron niveles elevados de Lp(a), debería tenerse especial atención a medida que transcurriese el tiempo por el hecho presentar, además de la propia obesidad, este posible factor de riesgo adicional de ECV<sup>127</sup>, aunque se requerirán mas estudios y en especial en la población pediátrica, para poder valorar el riesgo real que significa el aumento de este marcador y cual deberá ser la posible medida terapéutica a seguir, ya que según señalan los estudios en este tema, la concentración de Lp(a) en gran medida estaría determinada genéticamente.

Al analizarse la prevalencia de alteraciones lipídicas en los pacientes con diagnóstico border-line entre sobrepeso y obesidad, dependiendo de las tablas de crecimiento utilizadas, se observó que hasta un 76% de los niños y adolescentes con sobrepeso presentaron algún tipo de dislipemia, siendo la disminución del HDL la variable más afectada. Indicando que un porcentaje importante de infantes con diagnóstico de sobrepeso dependiendo del método empleado, podrían presentar alteraciones lipídicas aterogénicas que constituyen uno de los factores de riesgo metabólico y de ECV<sup>17,123</sup>, situación que debe tenerse en cuenta en la práctica clínica al realizar el diagnóstico del estado nutricional y determinar la forma e intensidad del seguimiento y tratamiento a seguir.

#### **Aumento de la Tensión arterial:**

La medición de la TA en niños y adolescentes según muestran diferentes estudios<sup>294</sup>, no está lo suficientemente incorporada al proceso de atención médica pediátrica, pese a formar parte del SM<sup>6</sup> y ser un factor de riesgo de ECV. Según este estudio existe una alta prevalencia de pre-HTA (17%) e HTA (38%) en los niños y adolescentes con obesidad, por lo que se vuelve relevante implementar la medición correcta de la TA como rutina en la práctica médica, en especial en los individuos con sobrepeso y obesos, para poder detectar aquellos casos de riesgo e implementar las acciones correspondientes según las necesidades y el estado del paciente. La prevalencia de HTA en esta muestra obesos se encuentra en un nivel intermedio entre los datos publicados, los cuales varían entre el 8,8% en los niños obesos en Italia a un 40% en los niños con obesidad en Hungría<sup>295</sup>. Si bien se observó según los datos de este estudio, una tendencia ascendente de los valores de la TAS respecto al incremento de los grados progresivos de obesidad, no se encontraron relaciones significativas. Existió una tendencia ascendente en el IMC y SDS-IMC respecto al incremento progresivo de las alteraciones de TA, pero sin observarse relaciones significativas entre las diferentes situaciones de normo-tensión, pre-HTA e HTA y los sucesivos grados de obesidad, género o estadio puberal. La prevalencia de la elevación de la TAS fue superior en más del doble de los casos respecto a la prevalencia de la elevación de la TAD en los obesos con HTA, estos datos concuerdan con el perfil característico observado en otros estudios, donde el incremento de la TAS se produjo en una primera fase afectando a un mayor porcentaje de sujetos, que el aumento de la TAD que sucedió en una fase posterior<sup>145</sup>. Se encontraron asociaciones fuertemente positivas entre la TAS y la edad, IMC e insulina a los 120´(PTGO), y asociaciones fuertemente negativas entre la TAS y la adiponectina y HDL. Para el caso de la TAD las correlaciones significativas fueron similares, a excepción de la insulina a los 120´ y adiponectina que no presentaron asociaciones significativas. Observándose tendencias positivas en los valores de insulina a los 120´(PTGO) y en el TNF- $\alpha$  según el grado de alteración de la TA (pre-HTA o HTA), sin encontrarse relaciones significativas entre estas variables ni entre otros parámetros metabólicos ni pro-inflamatorios. La prevalencia de alteraciones metabólicas y pro-inflamatorias en los obesos con HTA fue alta, pero sin existir relaciones significativas entre los mismos. Si bien no se encontraron relaciones entre la prevalencia y los niveles de los obesos con HTA y las variables antropométricas, las correlaciones positivas observadas entre la TAS, IMC y

la edad de esta muestra, concuerdan con lo demostrado en otras publicaciones donde las cifras de TA se incrementaron acorde al incremento de peso, la edad y adolescencia, debido probablemente a la predisposición que presentan las niñas puberales a la obesidad y a la IR fisiológica presente en ambos sexos en la pubertad, Se ha sugerido en diversos trabajos que uno de los mecanismos subyacentes del incremento de la TA estaría relacionado con la hiperinsulinemia e IR, debido a que la falta de respuesta normal a la insulina incrementaría la reabsorción renal de sodio, estimularía la actividad nerviosa simpática, modificaría el transporte iónico en la membrana celular, produciría hiperplasia de las células musculares lisas vasculares y estimularía la actividad del SRAA, contribuyendo todos estos factores a la elevación de la TA<sup>296</sup>. En este estudio las asociaciones del incremento de la TA con alteraciones del metabolismo glucídico no han sido tan claras como las referidas en otras publicaciones, observándose una correlación positiva entre el incremento de la TAS y los valores de insulina a los 120´ de realizada la PTGO, sugiriendo que no tanto los niveles de insulina en ayunas, sino los niveles de la insulina post-estimulo fisiológico estarían relacionadas con la elevación de las cifras de TAS, lo que podría deberse a una disfunción en la vía de señalización de la insulina que conduciría a una disfunción endotelial<sup>149</sup>. Se ha señalado en diversos estudios que el tejido adiposo hipertrófico, inflamado y disfuncional consecuencia de la obesidad, produce y secreta mayor cantidad de adipocitoquinas vaso-activas y menos cito quinas vaso-relajantes<sup>183</sup> y protectoras del endotelio vascular<sup>182,187,297</sup>, lo que comprometería la regulación del tono vascular en la obesidad, aunque varios de estos trabajos son controversiales<sup>298</sup>. En la muestra de obesos analizada, si bien se ha observado una prevalencia importante de niños y adolescentes obesos con pre-HTA e HTA, no se han encontrado relaciones significativas entre la prevalencia de estas alteraciones y el porcentaje de niños obesos con disminución de los niveles de adiponectina y/o la elevación de adipoquinas pro-inflamatorias como se ha propuesto en varios trabajos<sup>154,160,169,171-173,180</sup>, aunque sí se ha observado una correlación negativa entre las cifras de TAS y los valores de adiponectina, lo que podría sugerir un menor papel protector de la adiponectina sobre la función endotelial<sup>183,187</sup> y regulación de la TA, con riesgo de desarrollo de aterosclerosis y ECV<sup>362</sup>. El estudio de regresión múltiple determinó que las variables que determinaron en un 16% la variabilidad de la TAS fueron el IMC y la edad, mientras que la variable que determinó en un 7% a la TAD fue el IMC, lo que sugiere que el incremento de la obesidad sería un factor independiente asociado al incremento de la TA. Por ultimo, al valorarse la prevalencia de la HTA en niños y adolescentes con diagnóstico border-line entre sobrepeso y obesidad, dependiendo de la tabla de crecimiento utilizada, se observó que hasta el 28% de los niños con "sobrepeso" presentaron HTA por elevación de TAS y un 10% presentaron HTA por elevación de TAD, señalando nuevamente el cuidado especial que debe tenerse en la practica clínica al valorarse pacientes con sobrepeso, y no solo con obesidad, en los cuales debe realizarse la medición sistemática y correcta de la TA, ya que la elevación de la misma es un factor de riesgo presente en esta población, que debe ser diagnosticado precozmente para realizar el tratamiento y seguimiento adecuados.

## **Identificación del estado metabólico de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes obesos. Una aproximación al Síndrome metabólico en la infancia:**

El SM es la asociación de varios factores de riesgo (FR) precursores de enfermedades permanentes como la DMT2 y/o la ECV precoz<sup>299,300</sup>. Además existen factores de riesgo que deben tenerse en cuenta y que son inmodificables como la edad, sexo e historia familiar<sup>210,211</sup>. La ausencia de uniformidad de criterios para definir SM en la infancia y adolescencia justifica la amplia variabilidad de su prevalencia comunicada en la edad pediátrica, la cual puede oscilar entre el 3 y 14%<sup>24,25,32,255</sup> según la definición utilizada, siendo de un 6% cuando hay sobrepeso y alcanzando un 40% cuando existe obesidad. Debido a este amplio rango de prevalencia reportada, hace muy difícil sacar conclusiones entre las diferentes cohortes analizadas, a lo que se suma que definiciones de SM que están siendo actualmente utilizadas, como es la de la IDF, sólo definen el diagnóstico de SM para los niños mayores de 10 años sin dar datos para los menores de 6 años, por lo que su utilidad para el diagnóstico de SM en pediatría se ve limitada. De todos modos, los resultados de éste y otros trabajos demuestran una clara asociación entre la obesidad infanto-juvenil y factores de riesgo de disfunción metabólica severa y ECV. La etiopatogenia de la ECV no está totalmente dilucidada pero tras el informe del estudio Framingham<sup>205</sup>, se han ido identificando una serie de circunstancias biológicas o factores de riesgo que se sabe, intervienen en desarrollo de la enfermedad y que no son debidas a la causalidad<sup>204</sup>. Por tal motivo en este estudio se han analizado las características de pacientes obesos de la muestra de estudio según su estado metabólico de bajo o alto riesgo cardiovascular en función de los criterios presentes previamente establecidos, que no son exactamente iguales a los propuestos por el IDF para SM. Sin referirnos al SM propiamente dicho debido a que su definición en la infancia, a pesar del gran interés que despierta, está sujeta a discusión ya que los conocimientos actuales no permiten determinar claramente la relación entre los FR individuales y sus puntos de corte, su agrupación y la evolución a la enfermedad metabólica y cardiovascular.

En este estudio se observó una alta prevalencia de niños y adolescentes obesos con un estado metabólico de alto riesgo (29%). Los trabajos que han valorado la prevalencia del SM en lugar del estado de riesgo metabólico, han observado que el porcentaje en la población pediátrica obesa con SM oscila entre 10 y 40%<sup>19,301</sup> según la definición utilizada, concordando en término medio con los resultados obtenidos en este estudio. El grado de obesidad influyó significativamente en la prevalencia del estado metabólico, siendo los obesos severos los que presentaron mayor porcentaje de un estado metabólico de alto riesgo, coincidiendo con los resultados observados en otros estudios<sup>301</sup>, en los cuales un mayor IMC se relacionó con una mayor probabilidad de presentar SM<sup>5</sup>; debiendo tenerse en cuenta que si bien el IMC es un predictor de ECV en niños y adolescentes, por sí sólo no es suficiente para identificar a individuos con SM o riesgo de ECV<sup>306,209</sup>. Al valorarse la prevalencia de los criterios de riesgo en la muestra pediátrica de obesos de este estudio, se observó una disminución del HDL en el 45% de los casos, HTA en el 34%, hipertrigliceridemia en el 15% y alteraciones glucídicas en el 11%.

Una vez establecidos los pacientes obesos con estado metabólico de alto riesgo, los criterios prevalentes fueron la disminución del HDL (90%), seguido de la presencia de HTA (72%), elevación de TG (47%) y por último las alteraciones glucídicas (37%). Estos resultados coinciden parcialmente en el orden y prevalencia de criterios con respecto a otros estudios, en los cuales los componentes más afectados han sido la disminución del HDL (25%<sup>301</sup>-100%<sup>302</sup>), HTA sistólica (20%<sup>301</sup>-27%<sup>302</sup>), hipertrigliceridemia (11%<sup>301</sup>, 54%<sup>303</sup>, 69%<sup>302</sup>) y glucemia basal elevada (3%<sup>301</sup>-31%<sup>302</sup>). Con respecto al estadio puberal, las niñas prepúberes presentaron mayor prevalencia de estado de alto riesgo en comparación con los niños, invirtiéndose dicha situación al género masculino en el estadio pospuberal, siendo justamente el sexo masculino un FR de ECV no modificable. Los pacientes obesos con estado metabólico de alto riesgo presentaron niveles significativamente superiores de diferentes marcadores glucídicos basales y post estímulo (PTGO) con mayor prevalencia de alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado que los obesos de bajo riesgo. En este estudio la insulina basal fue significativamente superior en los obesos de alto riesgo, coincidiendo con los resultados obtenidos en el estudio Bogalusa Heart<sup>148</sup>, por lo que fue considerada como uno de los posibles factores de riesgo de ECV en niños y adolescentes. La IR se observó en el 56% de los obesos de alto riesgo con un OR significativo respecto a los niños obesos con estado metabólico de bajo riesgo. Si bien la IR no forma parte de los criterios diagnósticos del SM, es considerada como uno de los pilares críticos para su desarrollo y factores de riesgo clásicos de ECV, demostrándose en diferentes estudios su relación en la generación de un estado inflamatorio de bajo grado sistémico, SM<sup>255</sup> y ECV en la infancia y adolescencia.

Los niños y adolescentes obesos con estado de alto riesgo también presentaron niveles significativamente superiores de TG e inferiores de HDL, sin observarse diferencias en el LDL y Lp(a). A este perfil lipídico característico se lo ha denominado perfil aterogénico, al haberse demostrado en otros trabajos, correlaciones positivas entre el incremento de TG y la extensión de lesiones ateroscleróticas tempranas, así como una correlación negativa entre la disminución de los valores de HDL y dichas lesiones. A su vez, la alta prevalencia de dislipemias presente en los obesos de alto riesgo de este estudio, ha sido señalada por diferentes autores como otro factor de riesgo de ECV. Siendo las variables que mejor explicaron el estado metabólico de alto riesgo, manteniendo un modelo válido, las mismas han sido incluidas en los criterios diagnósticos de riesgo metabólico: hiperglucemia basal, disminución del HDL, hipertrigliceridemia y elevación de la presión diastólica.

Al analizarse la prevalencia del estado metabólico de alto riesgo en los pacientes con diagnóstico de "sobrepeso" y no con obesidad, al aplicarse criterios diagnósticos nutricionales de determinadas tablas de crecimiento, se observó que hasta un 14% de ellos cumplían criterios para un estado metabólico de alto riesgo. Pero al perder la condición de obesos, y por lo tanto uno de estos criterios, la prevalencia disminuyó a un 4%. Por tal razón, debiera tenerse en cuenta en la práctica clínica, que aquellos pacientes que presentan un diagnóstico nutricional variable entre "sobrepeso" y "obesidad" dependiendo de la tabla de crecimiento y criterios diagnósticos utilizados, requerirán la presencia de un tercer criterio diagnóstico clínico o

bioquímico, sino se los considera obesos, para ser considerados portadores de un estado metabólico de alto riesgo cardiovascular, en comparación con los dos criterios que requerirían si son diagnosticados como obesos. Realidad que se demuestra en la mayoría de estudios que abordan el tema del SM en la población pediátrica, pues según la definición de obesidad empleada, grado de la misma y criterios de SM utilizados, la prevalencia estimada de este síndrome variará entre un 3 a un 49%<sup>17,19,304,305</sup>. Destacándose según los resultados obtenidos en este estudio, que si bien el diagnóstico de la condición nutricional podrá variar el estado metabólico de riesgo individual, pudiendo repercutir en el seguimiento y tratamiento; sujetos con exceso de peso leve, como es el sobrepeso, ya pueden presentar alteraciones clínico-metabólicas. Estos resultados coinciden con los expuestos por otros trabajos en los que se ha asociado el sobrepeso con factores de riesgo de ECV y desarrollo de lesiones ateroscleróticas<sup>145</sup>. Por tal razón, individuos en los que se infra diagnosticó el exceso de peso, pero con factores de riesgo de ECV presentes, podrán presentar una evolución clínica que con el tiempo terminaría reuniendo todos los criterios del SM<sup>8,305</sup>, repercutiendo en la morbi-mortalidad a corto y largo plazo<sup>24,305</sup> por la falta de intervención adecuada.

Las limitaciones de este estudio se centran en la falta de consenso para determinar puntos de corte en variables analizadas, falta de inclusión de valores de la circunferencia de cintura, número de sujetos que conforman el grupo de estudio, pérdida de algunos datos debido a errores en toma de muestra o procesamiento en laboratorio, lo que puede provocar pérdida de poder estadístico del análisis, limitando la extensión de los resultados obtenidos a la población infanto-juvenil con obesidad, dificultando realizar conclusiones definitivas. Por tal motivo es necesaria la realización de futuros estudios longitudinales a gran escala, con el fin de esclarecer la fisiopatología de las complicaciones asociadas a la obesidad y establecer criterios estandarizados que permitan detectar la mayor cantidad posible de individuos con alto riesgo cardio-metabólico de forma precoz para implementar el seguimiento y tratamiento adecuado.

## **6. Conclusiones:**

Según los resultados obtenidos en este estudio, se concluye que los niños y adolescentes obesos presentaron mayores concentraciones de parámetros e índices glucídicos que los individuos o obesos. La prevalencia de alteraciones en los marcadores del metabolismo de los hidratos de carbono ha sido elevada en los obesos, siendo el incremento del SDS-IMC y la edad factores determinantes en la variabilidad de las variables glucídicas. La IR altamente observada en la muestra de estudio, signo de un déficit incipiente y progresivo en la acción de la insulina, ha estado asociada con alteraciones moderadas del metabolismo glucídico como es la intolerancia a la glucosa y con alteraciones del perfil lipídico como la elevación de triglicéridos y disminución del HDL.

La respuesta alterada a la PTGO observada en la obesidad, no siempre ha estado acompañada de alteraciones en los parámetros glucídicos basales, sugiriendo la necesidad de realizar en los

pacientes obesos tanto mediciones basales de los parámetros glucídicos, como una prueba de estímulo para detectar alteraciones incipientes o moderadas del metabolismo hidrocarbonado, ya que es uno de los factores de riesgo principales para el desarrollo de enfermedades cardio-metabólicas.

La concentración de HDL en los pacientes obesos fue significativamente menor que en los no obesos, mientras que los TG fueron significativamente superiores en los obesos. La presencia de algún tipo de alteración lipídica en niños y adolescentes con obesidad ha sido la alteración más frecuentemente detectada en la muestra de estudio, estando asociada al IMC y al HOMA-IR. El perfil lipídico observado en los niños obesos estudiados correspondió a un perfil aterogénico (disminución del HDL con hipertrigliceridemia), siendo un factor de riesgo de ECV y formando parte de los criterios del estado metabólico de alto riesgo y del SM. Basándose en los resultados obtenidos, la valoración del perfil lipídico en aquellos individuos cuyo IMC sobrepase el Pc85 estaría fuertemente recomendada.

Al valorarse la TA en los individuos pediátricos obesos, se observó una correlación positiva significativa entre la TAS y la edad, IMC e insulina post estímulo y una correlación negativa con la adiponectina. Para el caso de la TAD las correlaciones positivas fueron con la edad e IMC y la correlación negativa con el HDL. La edad y el IMC mostraron un modelo válido para TAS y TAD. No se encontraron asociaciones entre los estados normotensivo, preHTA y de HTA en relación a otras variables.

La prevalencia de un estado metabólico de alto riesgo según los criterios establecidos en la muestra de obesos fue del 29%. Los individuos con estado metabólico de alto riesgo de ECV presentaron mayor obesidad que aquellos con bajo riesgo. Las alteraciones más observadas en estos pacientes obesos fueron la disminución del HDL (90%) y la presencia de HTA (72%).

Según las gráficas de crecimiento utilizadas, se ha observado que tanto el sobrepeso como la obesidad infanto-juvenil pueden tener repercusiones en el metabolismo y estado de riesgo cardiovascular. Dada la alta prevalencia de alteraciones clínico-metabólicas que se ha demostrado en éste estudio, se destaca la importancia y necesidad de la identificación precoz y rutinaria en niños y adolescentes obesos de estas alteraciones con el objetivo de detectar a los individuos con un estado metabólico de alto riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas permanentes y/o ECV.

## **Bibliografia:**

1. Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:968-76.
2. Troiano RP, Frongillo EA, Jr., Sobal J, Levitsky DA. The relationship between body weight and mortality: a quantitative analysis of combined information from existing studies. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20:63-75.
3. Salas-Salvado J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B. [SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria]. *Med Clin (Barc)* 2007;128:184-96; quiz 1 p following 200.
4. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
5. Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS. Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome (syndrome X) in young adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes* 2002;51:204-9.
6. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
7. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2289-304.
8. Tapia Ceballos L, Lopez Siguero JP, Jurado Ortiz A. [Prevalence of metabolic syndrome and its components in obese children and adolescents]. *An Pediatr (Barc)* 2007;67:352-61.
9. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-62.
10. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1113-32.
11. Organization. WH. Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Geneva. 1999.
12. 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 (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
13. Federation ID. IDF Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome. 2005;http://www.idf.org/.
14. Daniels SR. The consequences of childhood overweight and obesity. *Future Child* 2006;16:47-67.
15. Goodman E, Dolan LM, Morrison JA, Daniels SR. Factor analysis of clustered cardiovascular risks in adolescence: obesity is the predominant correlate of risk among youth. *Circulation* 2005;111:1970-7.
16. Sinha R, Fisch G, Teague B, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002;346:802-10.
17. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;350:2362-74.
18. Bell LM, Byrne S, Thompson A, et al. Increasing body mass index z-score is continuously associated with complications of overweight in children, even in the healthy weight range. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:517-22.
19. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:821-7.
20. Cruz ML, Weigensberg MJ, Huang TT, Ball G, Shaibi GQ, Goran MI. The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:108-13.
21. Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: The Muscatine Study. *Circulation* 2001;104:2815-9.
22. Relationship of atherosclerosis in young men to serum lipoprotein cholesterol concentrations and smoking. A preliminary report from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *JAMA* 1990;264:3018-24.
23. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:2696-8.
24. Chen W, Bao W, Begum S, Elkasabany A, Srinivasan SR, Berenson GS. Age-related patterns of the clustering of cardiovascular risk variables of syndrome X from childhood to young adulthood in a population made up of black and white subjects: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes* 2000;49:1042-8.
25. Lambert M, Paradis G, O'Loughlin J, Delvin EE, Hanley JA, Levy E. Insulin resistance syndrome in a representative sample of children and adolescents from Quebec, Canada. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:833-41.
26. Cook S AP, Daniels S. What best predicts medical complications of obesity? BMI, waist circumference or both. *Obes Res* 2003;11 Suppl:A27-28.



27. de Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004;110:2494-7.
28. Ford ES, Ajani UA, Mokdad AH. The metabolic syndrome and concentrations of C-reactive protein among U.S. youth. *Diabetes Care* 2005;28:878-81.
29. Bloch CA, Clemons P, Sperling MA. Puberty decreases insulin sensitivity. *J Pediatr* 1987;110:481-7.
30. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007;8:299-306.
31. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Racial differences in the tracking of childhood BMI to adulthood. *Obes Res* 2005;13:928-35.
32. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-9.
33. Neel JV. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet* 1962;14:353-62.
34. Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and inflammation in an evolutionary perspective: the contribution of cytokine genotype/phenotype to thriftiness. *Diabetologia* 1999;42:1367-74.
35. Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev* 2003;24:278-301.
36. Esteve E, Ricart W, Fernandez-Real JM. Dyslipidemia and inflammation: an evolutionary conserved mechanism. *Clin Nutr* 2005;24:16-31.
37. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006;444:860-7.
38. Decsi T, Molnar D. Insulin resistance syndrome in children : pathophysiology and potential management strategies. *Paediatr Drugs* 2003;5:291-9.
39. McGarry JD. Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:7-18.
40. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999;16:442-3.
41. Steinberger J, Daniels SR, Eckel RH, et al. Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2009;119:628-47.
42. Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Prevalence of uncomplicated obesity in an Italian obese population. *Obes Res* 2005;13:1116-22.
43. Lee JM, Okumura MJ, Davis MM, Herman WH, Gurney JG. Prevalence and determinants of insulin resistance among U.S. adolescents: a population-based study. *Diabetes Care* 2006;29:2427-32.
44. Hamdy O, Porramatikul S, Al-Ozairi E. Metabolic obesity: the paradox between visceral and subcutaneous fat. *Curr Diabetes Rev* 2006;2:367-73.
45. Henkin L, Bergman RN, Bowden DW, et al. Genetic epidemiology of insulin resistance and visceral adiposity. The IRAS Family Study design and methods. *Ann Epidemiol* 2003;13:211-7.
46. Ruige JB, Assendelft WJ, Dekker JM, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM. Insulin and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Circulation* 1998;97:996-1001.
47. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996;334:952-7.
48. Begum N, Song Y, Rienzie J, Ragolia L. Vascular smooth muscle cell growth and insulin regulation of mitogen-activated protein kinase in hypertension. *Am J Physiol* 1998;275:C42-9.
49. Nagai M, Kamide K, Rakugi H, et al. Role of endothelin-1 induced by insulin in the regulation of vascular cell growth. *Am J Hypertens* 2003;16:223-8.
50. Goalstone ML, Natarajan R, Standley PR, et al. Insulin potentiates platelet-derived growth factor action in vascular smooth muscle cells. *Endocrinology* 1998;139:4067-72.
51. Vicent D, Ilany J, Kondo T, et al. The role of endothelial insulin signaling in the regulation of vascular tone and insulin resistance. *J Clin Invest* 2003;111:1373-80.
52. Dandona P, Aljada A, Mohanty P, et al. Insulin inhibits intranuclear nuclear factor kappaB and stimulates IkappaB in mononuclear cells in obese subjects: evidence for an anti-inflammatory effect? *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3257-65.
53. Aljada A, Ghanim H, Mohanty P, Kapur N, Dandona P. Insulin inhibits the pro-inflammatory transcription factor early growth response gene-1 (Egr)-1 expression in mononuclear cells (MNC) and reduces plasma tissue factor (TF) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1419-22.
54. Fraker DL, Merino MJ, Norton JA. Reversal of the toxic effects of cachectin by concurrent insulin administration. *Am J Physiol* 1989;256:E725-31.
55. Miller AW, Tulbert C, Puskar M, Busija DW. Enhanced endothelin activity prevents vasodilation to insulin in insulin resistance. *Hypertension* 2002;40:78-82.
56. Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:447-52.
57. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995;95:2409-15.

58. Arner P. Human fat cell lipolysis: biochemistry, regulation and clinical role. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005;19:471-82.
59. O'Shaughnessy IM, Myers TJ, Stepniakowski K, et al. Glucose metabolism in abdominally obese hypertensive and normotensive subjects. *Hypertension* 1995;26:186-92.
60. Roden M, Price TB, Perseghin G, et al. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J Clin Invest* 1996;97:2859-65.
61. Delarue J, Magnan C. Free fatty acids and insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10:142-8.
62. Timmers S, Schrauwen P, de Vogel J. Muscular diacylglycerol metabolism and insulin resistance. *Physiol Behav* 2008;94:242-51.
63. Galgani J, Diaz E. [Obesity and fatty acids in the etiology of insulin resistance]. *Rev Med Chil* 2000;128:1354-60.
64. Sinha R, Dufour S, Petersen KF, et al. Assessment of skeletal muscle triglyceride content by (1)H nuclear magnetic resonance spectroscopy in lean and obese adolescents: relationships to insulin sensitivity, total body fat, and central adiposity. *Diabetes* 2002;51:1022-7.
65. Reaven GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev* 1995;75:473-86.
66. Cavaghan MK, Ehrmann DA, Polonsky KS. Interactions between insulin resistance and insulin secretion in the development of glucose intolerance. *J Clin Invest* 2000;106:329-33.
67. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008;31 Suppl 1:S55-60.
68. Cali AM, Caprio S. Obesity in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:S31-6.
69. Dolan LM, Bean J, D'Alessio D, et al. Frequency of abnormal carbohydrate metabolism and diabetes in a population-based screening of adolescents. *J Pediatr* 2005;146:751-8.
70. Weiss R, Dufour S, Taksali SE, 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.
71. Meyer C, Pimenta W, Woerle HJ, et al. Different mechanisms for impaired fasting glucose and impaired postprandial glucose tolerance in humans. *Diabetes Care* 2006;29:1909-14.
72. Weiss R, Caprio S. The metabolic consequences of childhood obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005;19:405-19.
73. Cali AM, Man CD, Cobelli C, et al. Primary defects in beta-cell function further exacerbated by worsening of insulin resistance mark the development of impaired glucose tolerance in obese adolescents. *Diabetes Care* 2009;32:456-61.
74. Gungor N, Arslanian S. Progressive beta cell failure in type 2 diabetes mellitus of youth. *J Pediatr* 2004;144:656-9.
75. Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, et al. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:2220-32.
76. Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB, Jr., et al. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA* 2007;297:2716-24.
77. Invitti C, Gilardini L, Viberti G. Impaired glucose tolerance in obese children and adolescents. *N Engl J Med* 2002;347:290-2; author reply -2.
78. Nguyen TT, Keil MF, Russell DL, et al. Relation of acanthosis nigricans to hyperinsulinemia and insulin sensitivity in overweight African American and white children. *J Pediatr* 2001;138:474-80.
79. Guran T, Turan S, Akcay T, Bereket A. Significance of acanthosis nigricans in childhood obesity. *J Paediatr Child Health* 2008;44:338-41.
80. The expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2005;28 Suppl 1:S37-S42.
81. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Cholesterol in childhood. *Pediatrics* 1998;101:141-7.
82. American Academy of Pediatrics. National Cholesterol Education Program: Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1992;89:525-84.
83. Hui DY, Howles PN. Molecular mechanisms of cholesterol absorption and transport in the intestine. *Semin Cell Dev Biol* 2005;16:183-92.
84. Ory DS. Nuclear receptor signaling in the control of cholesterol homeostasis: have the orphans found a home? *Circ Res* 2004;95:660-70.
85. Chen HC. Molecular mechanisms of sterol absorption. *J Nutr* 2001;131:2603-5.
86. Wang DQ. Regulation of intestinal cholesterol absorption. *Annu Rev Physiol* 2007;69:221-48.
87. Enerback S, Gimble JM. Lipoprotein lipase gene expression: physiological regulators at the transcriptional and post-transcriptional level. *Biochim Biophys Acta* 1993;1169:107-25.
88. Dietschy JM, Turley SD, Spady DK. Role of liver in the maintenance of cholesterol and low density lipoprotein homeostasis in different animal species, including humans. *J Lipid Res* 1993;34:1637-59.
89. Horton JD, Shimomura I, Brown MS, Hammer RE, Goldstein JL, Shimano H. Activation of cholesterol synthesis in preference to fatty acid synthesis in liver and adipose tissue of transgenic mice overproducing sterol regulatory element-binding protein-2. *J Clin Invest* 1998;101:2331-9.
90. Horton JD, Shah NA, Warrington JA, et al. Combined analysis of oligonucleotide microarray data from transgenic and knockout mice identifies direct SREBP target genes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:12027-32.

91. Lasunción M. El colesterol: biosíntesis, acciones y alteraciones. *Alimentación, Nutrición y Salud* 2006; 13: 99-120.
92. Ness GC, Chambers CM. Feedback and hormonal regulation of hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase: the concept of cholesterol buffering capacity. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000;224:8-19.
93. Lee JY, Carr TP. Dietary fatty acids regulate acyl-CoA:cholesterol acyltransferase and cytosolic cholesteryl ester hydrolase in hamsters. *J Nutr* 2004;134:3239-44.
94. Chang CC, Chen J, Thomas MA, et al. Regulation and immunolocalization of acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase in mammalian cells as studied with specific antibodies. *J Biol Chem* 1995;270:29532-40.
95. Ghosh S, Natarajan R, Pandak WM, Hylemon PB, Grogan WM. Regulation of hepatic neutral cholesteryl ester hydrolase by hormones and changes in cholesterol flux. *Am J Physiol* 1998;274:G662-8.
96. Lasunción M. El colesterol: biosíntesis, acciones y alteraciones. *Alimentación, Nutrición y Salud* 2006; 13: 99-120.
97. Pardina E, Baena-Fustegueras JA, Catalan R, et al. Increased expression and activity of hepatic lipase in the liver of morbidly obese adult patients in relation to lipid content. *Obes Surg* 2009;19:894-904.
98. Krieger M. The "best" of cholesterol, the "worst" of cholesterol: a tale of two receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:4077-80.
99. Olson ME. Discovering the leader within you. *Developing leadership opportunities within every nursing role. AWHONN Lifelines* 1998;2:43-5.
100. Rigotti A, Miettinen HE, Krieger M. The role of the high-density lipoprotein receptor SR-BI in the lipid metabolism of endocrine and other tissues. *Endocr Rev* 2003;24:357-87.
101. Nofer JR, Junker R, Pulawski E, et al. High density lipoproteins induce cell cycle entry in vascular smooth muscle cells via mitogen activated protein kinase-dependent pathway. *Thromb Haemost* 2001;85:730-5.
102. Gesta S, Tseng YH, Kahn CR. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell* 2007;131:242-56.
103. Londos C, Brasaemle DL, Schultz CJ, Segrest JP, Kimmel AR. Perilipins, ADRP, and other proteins that associate with intracellular neutral lipid droplets in animal cells. *Semin Cell Dev Biol* 1999;10:51-8.
104. Zhang J, Hupfeld CJ, Taylor SS, Olefsky JM, Tsien RY. Insulin disrupts beta-adrenergic signalling to protein kinase A in adipocytes. *Nature* 2005;437:569-73.
105. Trujillo ME, Sullivan S, Harten I, Schneider SH, Greenberg AS, Fried SK. Interleukin-6 regulates human adipose tissue lipid metabolism and leptin production in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5577-82.
106. Sengenès C, Bouloumie A, Hauner H, et al. Involvement of a cGMP-dependent pathway in the natriuretic peptide-mediated hormone-sensitive lipase phosphorylation in human adipocytes. *J Biol Chem* 2003;278:48617-26.
107. Nelson DL CM. *Lehninger Principios de Bioquímica*. Ediciones Omega. Tercera Edición, Barcelona, España, . 2000:p 1152.
108. Jenkins-Kruchten AE, Bennaars-Eiden A, Ross JR, Shen WJ, Kraemer FB, Bernlohr DA. Fatty acid-binding protein-hormone-sensitive lipase interaction. Fatty acid dependence on binding. *J Biol Chem* 2003;278:47636-43.
109. Frayn KN. Obesity and metabolic disease: is adipose tissue the culprit? *Proc Nutr Soc* 2005;64:7-13.
110. Londos C, Brasaemle DL, Schultz CJ, et al. On the control of lipolysis in adipocytes. *Ann N Y Acad Sci* 1999;892:155-68.
111. Miller M, Seidler A, Moalemi A, Pearson TA. Normal triglyceride levels and coronary artery disease events: the Baltimore Coronary Observational Long-Term Study. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1252-7.
112. Feldstein AE, Werneburg NW, Canbay A, et al. Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF- $\alpha$  expression via a lysosomal pathway. *Hepatology* 2004;40:185-94.
113. Bruce KD, Cagampang FR, Argenton M, et al. Maternal high-fat feeding primes steatohepatitis in adult mice offspring, involving mitochondrial dysfunction and altered lipogenesis gene expression. *Hepatology* 2009;50:1796-808.
114. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000;106:473-81.
115. Pardina E, Lecube A, Llamas R, et al. Lipoprotein lipase but not hormone-sensitive lipase activities achieve normality after surgically induced weight loss in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2009;19:1150-8.
116. Gibbons GF, Islam K, Pease RJ. Mobilisation of triacylglycerol stores. *Biochim Biophys Acta* 2000;1483:37-57.
117. Ishii M, Yoshioka Y, Ishida W, et al. Liver fat content measured by magnetic resonance spectroscopy at 3.0 tesla independently correlates with plasminogen activator inhibitor-1 and body mass index in type 2 diabetic subjects. *Tohoku J Exp Med* 2005;206:23-30.
118. Weiss R, Taksali SE, Dufour S, et al. The "obese insulin-sensitive" adolescent: importance of adiponectin and lipid partitioning. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3731-7.
119. Thamer C, Machann J, Bachmann O, et al. Intramyocellular lipids: anthropometric determinants and relationships with maximal aerobic capacity and insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1785-91.
120. Eckel RH, Yost TJ, Jensen DR. Alterations in lipoprotein lipase in insulin resistance. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19 Suppl 1:S16-21.

121. Assimacopoulos-Jeannet F, Brichard S, Rencurel F, Cusin I, Jeanrenaud B. In vivo effects of hyperinsulinemia on lipogenic enzymes and glucose transporter expression in rat liver and adipose tissues. *Metabolism* 1995;44:228-33.
122. Kamagate A, Dong HH. FoxO1 integrates insulin signaling to VLDL production. *Cell Cycle* 2008;7:3162-70.
123. 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.
124. Esmailzadeh A, Mirmiran P, Azizi F. Clustering of metabolic abnormalities in adolescents with the hypertriglyceridemic waist phenotype. *Am J Clin Nutr* 2006;83:36-46; quiz 183-4.
125. Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002;23:201-29.
126. Laws A, Reaven GM. Evidence for an independent relationship between insulin resistance and fasting plasma HDL-cholesterol, triglyceride and insulin concentrations. *J Intern Med* 1992;231:25-30.
127. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009;302:412-23.
128. Berg K. A New Serum Type System in Man--the Lp System. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1963;59:369-82.
129. Utermann G, Weber W. Protein composition of Lp(a) lipoprotein from human plasma. *FEBS Lett* 1983;154:357-61.
130. Utermann G. The mysteries of lipoprotein(a). *Science* 1989;246:904-10.
131. Albers JJ, Marcovina SM, Lodge MS. The unique lipoprotein(a): properties and immunochemical measurement. *Clin Chem* 1990;36:2019-26.
132. Wang XL, Wilcken DE, Dudman NP. Early expression of the apolipoprotein (a) gene: relationships between infants' and their parents' serum apolipoprotein (a) levels. *Pediatrics* 1992;89:401-6.
133. AM. S. Update on lipoprotein (a). *Curr Op Lipidol* 1991; 2: 253-258.
134. Marcovina SM, Koschinsky ML. A critical evaluation of the role of Lp(a) in cardiovascular disease: can Lp(a) be useful in risk assessment? *Semin Vasc Med* 2002;2:335-44.
135. Boffa MB, Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) as a risk factor for atherosclerosis and thrombosis: mechanistic insights from animal models. *Clin Biochem* 2004;37:333-43.
136. Kostner GM, Avogaro P, Cazzolato G, Marth E, Bittolo-Bon G, Qunici GB. Lipoprotein Lp(a) and the risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1981;38:51-61.
137. Dahlen GH, Guyton JR, Attar M, Farmer JA, Kautz JA, Gotto AM, Jr. Association of levels of lipoprotein Lp(a), plasma lipids, and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. *Circulation* 1986;74:758-65.
138. Cabale Vilariño B TCM, Heres Álvarez F, González, Greck O. . . lipoproteína(a) como factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. *Rev Cubana Med* 2004;43.
139. Seed M, Ayres KL, Humphries SE, Miller GJ. Lipoprotein (a) as a predictor of myocardial infarction in middle-aged men. *Am J Med* 2001;110:22-7.
140. Lorenzatti A GLCC. Nuevos factores de riesgo cardiovascular. . *Rev Fed Arg Cardiol* 1999;28:539-44.
141. Sandkamp M, Funke H, Schulte H, Kohler E, Assmann G. Lipoprotein(a) is an independent risk factor for myocardial infarction at a young age. *Clin Chem* 1990;36:20-3.
142. Gonzalez-Requejo A, Sanchez-Bayle M, Ruiz-Jarabo C, et al. Lipoprotein(a) and cardiovascular risk factors in a cohort of 6-year-old children. The Rivas-Vaciamadrid Study. *Eur J Pediatr* 2003;162:572-5.
143. Utermann G. Lipoprotein (a). Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 7<sup>a</sup> ed New York: McGraw-Hill, 1995; 1887-1912.
144. Urbina E, Alpert B, Flynn J, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: recommendations for standard assessment: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the council on cardiovascular disease in the young and the council for high blood pressure research. *Hypertension* 2008;52:433-51.
145. Freedman DS, Khan LK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 2001;108:712-8.
146. Sinaiko AR, Gomez-Marin O, Prineas RJ. Relation of fasting insulin to blood pressure and lipids in adolescents and parents. *Hypertension* 1997;30:1554-9.
147. Taittonen L, Uhari M, Nuutinen M, Turtinen J, Pokka T, Akerblom HK. Insulin and blood pressure among healthy children. Cardiovascular risk in young Finns. *Am J Hypertens* 1996;9:194-9.
148. Bao W, Srinivasan SR, Berenson GS. Persistent elevation of plasma insulin levels is associated with increased cardiovascular risk in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *Circulation* 1996;93:54-9.
149. 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.
150. Lohn M, Dubrovska G, Lauterbach B, Luft FC, Gollasch M, Sharma AM. Periadventitial fat releases a vascular relaxing factor. *FASEB J* 2002;16:1057-63.
151. Lembo G, Vecchione C, Fratta L, et al. Leptin induces direct vasodilation through distinct endothelial mechanisms. *Diabetes* 2000;49:293-7.
152. Gustafson B. Adipose tissue, inflammation and atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2010;17:332-41.

153. Ketonen J, Shi J, Martonen E, Mervaala E. Periadventitial adipose tissue promotes endothelial dysfunction via oxidative stress in diet-induced obese C57Bl/6 mice. *Circ J* 2010;74:1479-87.
154. Leung YM, Kwan CY. Dual vascular effects of leptin via endothelium: hypothesis and perspective. *Chin J Physiol* 2008;51:1-6.
155. Quehenberger P, Exner M, Sunder-Plassmann R, et al. Leptin induces endothelin-1 in endothelial cells in vitro. *Circ Res* 2002;90:711-8.
156. Raj L. Nitric oxide in the pathogenesis of cardiac disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006;8:30-9.
157. Korda M, Kubant R, Patton S, Malinski T. Leptin-induced endothelial dysfunction in obesity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;295:H1514-21.
158. Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL, Sivitz WI. Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest* 1997;100:270-8.
159. Fruhbeck G. Pivotal role of nitric oxide in the control of blood pressure after leptin administration. *Diabetes* 1999;48:903-8.
160. Bravo PE, Morse S, Borne DM, Aguilar EA, Reisin E. Leptin and hypertension in obesity. *Vasc Health Risk Manag* 2006;2:163-9.
161. Rahmouni K, Morgan DA, Morgan GM, Mark AL, Haynes WG. Role of selective leptin resistance in diet-induced obesity hypertension. *Diabetes* 2005;54:2012-8.
162. Vona-Davis L, Rose DP. Angiogenesis, adipokines and breast cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2009;20:193-201.
163. Stout RW, Bierman EL, Ross R. Effect of insulin on the proliferation of cultured primate arterial smooth muscle cells. *Circ Res* 1975;36:319-27.
164. Egan BM. Insulin resistance and the sympathetic nervous system. *Curr Hypertens Rep* 2003;5:247-54.
165. Mancia G, Bousquet P, Elghozi JL, et al. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J Hypertens* 2007;25:909-20.
166. Zeidan A, Purdham DM, Rajapurohitam V, Javadov S, Chakrabarti S, Karmazyn M. Leptin induces vascular smooth muscle cell hypertrophy through angiotensin II- and endothelin-1-dependent mechanisms and mediates stretch-induced hypertrophy. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;315:1075-84.
167. Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J* 1998;12:57-65.
168. Wort SJ, Ito M, Chou PC, et al. Synergistic induction of endothelin-1 by tumor necrosis factor alpha and interferon gamma is due to enhanced NF-kappaB binding and histone acetylation at specific kappaB sites. *J Biol Chem* 2009;284:24297-305.
169. Brasier AR, Li J, Wimbish KA. Tumor necrosis factor activates angiotensinogen gene expression by the Rel A transactivator. *Hypertension* 1996;27:1009-17.
170. Kahaleh MB, Fan PS. Effect of cytokines on the production of endothelin by endothelial cells. *Clin Exp Rheumatol* 1997;15:163-7.
171. Kohan DE. Endothelin-1 and hypertension: from bench to bedside. *Curr Hypertens Rep* 2008;10:65-9.
172. Zhang H, Park Y, Wu J, et al. Role of TNF-alpha in vascular dysfunction. *Clin Sci (Lond)* 2009;116:219-30.
173. Lee DL, Sturgis LC, Labazi H, et al. Angiotensin II hypertension is attenuated in interleukin-6 knockout mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290:H935-40.
174. Greenwel P, Iraburu MJ, Reyes-Romero M, et al. Induction of an acute phase response in rats stimulates the expression of alpha 1(I) procollagen messenger ribonucleic acid in their livers. Possible role of interleukin-6. *Lab Invest* 1995;72:83-91.
175. Besedovsky HO, del Rey A. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocr Rev* 1996;17:64-102.
176. Takano M, Itoh N, Yayama K, Yamano M, Ohtani R, Okamoto H. Interleukin-6 as a mediator responsible for inflammation-induced increase in plasma angiotensinogen. *Biochem Pharmacol* 1993;45:201-6.
177. Klouche M, Bhakdi S, Hemmes M, Rose-John S. Novel path to activation of vascular smooth muscle cells: up-regulation of gp130 creates an autocrine activation loop by IL-6 and its soluble receptor. *J Immunol* 1999;163:4583-9.
178. 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;83:847-50.
179. Schrader LI, Kinzenbaw DA, Johnson AW, Faraci FM, Didion SP. IL-6 deficiency protects against angiotensin II induced endothelial dysfunction and hypertrophy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:2576-81.
180. Eringa EC, Bakker W, Smulders YM, Serne EH, Yudkin JS, Stehouwer CD. Regulation of vascular function and insulin sensitivity by adipose tissue: focus on perivascular adipose tissue. *Microcirculation* 2007;14:389-402.
181. Chudek J, Wiecek A. Adipose tissue, inflammation and endothelial dysfunction. *Pharmacol Rep* 2006;58 Suppl:81-8.

182. Antoniadou C, Antonopoulos AS, Tousoulis D, Stefanadis C. Adiponectin: from obesity to cardiovascular disease. *Obes Rev* 2009;10:269-79.
183. Tan KC, Xu A, Chow WS, et al. Hypoadiponectinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:765-9.
184. Greenstein AS, Khavandi K, Withers SB, et al. Local inflammation and hypoxia abolish the protective anticontractile properties of perivascular fat in obese patients. *Circulation* 2009;119:1661-70.
185. Xi W, Satoh H, Kase H, Suzuki K, Hattori Y. Stimulated HSP90 binding to eNOS and activation of the PI3-Akt pathway contribute to globular adiponectin-induced NO production: vasorelaxation in response to globular adiponectin. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;332:200-5.
186. Fesus G, Dubrovskaja G, Gorzelniak K, et al. Adiponectin is a novel humoral vasodilator. *Cardiovasc Res* 2007;75:719-27.
187. Cao Y, Tao L, Yuan Y, et al. Endothelial dysfunction in adiponectin deficiency and its mechanisms involved. *J Mol Cell Cardiol* 2009;46:413-9.
188. Shargorodsky M, Boaz M, Goldberg Y, et al. Adiponectin and vascular properties in obese patients: is it a novel biomarker of early atherosclerosis? *Int J Obes (Lond)* 2009;33:553-8.
189. Asferg C, Mogelvang R, Flyvbjerg A, et al. Leptin, not adiponectin, predicts hypertension in the Copenhagen City Heart Study. *Am J Hypertens* 2010;23:327-33.
190. Chow WS, Cheung BM, Tso AW, et al. Hypoadiponectinemia as a predictor for the development of hypertension: a 5-year prospective study. *Hypertension* 2007;49:1455-61.
191. Zhang C, Hein TW, Wang W, Kuo L. Divergent roles of angiotensin II AT1 and AT2 receptors in modulating coronary microvascular function. *Circ Res* 2003;92:322-9.
192. Engeli S, Schling P, Gorzelniak K, et al. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? *Int J Biochem Cell Biol* 2003;35:807-25.
193. Engeli S, Gorzelniak K, Kreutz R, Runkel N, Distler A, Sharma AM. Co-expression of renin-angiotensin system genes in human adipose tissue. *J Hypertens* 1999;17:555-60.
194. Massiera F, Bloch-Faure M, Ceiler D, et al. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. *FASEB J* 2001;15:2727-9.
195. Engeli S, Bohnke J, Gorzelniak K, et al. Weight loss and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Hypertension* 2005;45:356-62.
196. DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, Faloona GR, Davis PJ. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest* 1975;55:845-55.
197. Sarafidis PA, Bakris GL. The antinatriuretic effect of insulin: an unappreciated mechanism for hypertension associated with insulin resistance? *Am J Nephrol* 2007;27:44-54.
198. Ferrario CM. Role of angiotensin II in cardiovascular disease therapeutic implications of more than a century of research. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2006;7:3-14.
199. Hitomi H, Kiyomoto H, Nishiyama A. Angiotensin II and oxidative stress. *Curr Opin Cardiol* 2007;22:311-5.
200. Ran J, Hirano T, Fukui T, et al. Angiotensin II infusion decreases plasma adiponectin level via its type 1 receptor in rats: an implication for hypertension-related insulin resistance. *Metabolism* 2006;55:478-88.
201. Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;342:1792-801.
202. Aso Y. Plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 in vascular inflammation and thrombosis. *Front Biosci* 2007;12:2957-66.
203. Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, Gentile G, Reboldi G. The renin angiotensin system in the development of cardiovascular disease: role of aliskiren in risk reduction. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:971-81.
204. Hoeg JM. Evaluating coronary heart disease risk. Tiles in the mosaic. *JAMA* 1997;277:1387-90.
205. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J, 3rd. Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1961;55:33-50.
206. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
207. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743-53.
208. WHO. Consultation on obesity. Global prevalence and secular trends in obesity. In: World Health Organization, ed. *Obesity preventing and managing the global epidemic*. Geneva: WHO:1998. 17-40.
209. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998;6 Suppl 2:51S-209S.
210. Teran-Garcia M, Bouchard C. Genetics of the metabolic syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007;32:89-114.
211. Kraja AT, Hunt SC, Pankow JS, et al. An evaluation of the metabolic syndrome in the HyperGEN study. *Nutr Metab (Lond)* 2005;2:2.
212. M. Hernandez JC, J. L. Narvaiza, j. m. Rincon, I. Ruiz, E. Sanchez, b. Sobradillo y A. Zurimendi curvas y tablas de crecimiento. Instituto sobre crecimiento y desarrollo. Fundación F. Orbeagozo. Madrid: editorial Garsi 1988.

213. . TJ. 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.
214. Marshall W TJ. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44:291-303.
215. Marshall W TJ. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1969;44:291-303.
216. Barlow SE. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics* 2007;120 Suppl 4:S164-92.
217. Carrascosa Lezcano A FGJ, Fernandez Ramos C et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte II: valores de talla, peso el índice de masa corporal desde el nacimiento a la talla adulta. *An Pediatr (Barc)* 2008;68 (6):552-69.
218. Antonio Carrascosa JMF, Angel Ferrández, Juan Pedro López-Siguero, Diego López, Elena Sánchez y Grupo Colaborador. Estudios españoles de crecimiento 2010.:<http://www.estudiosdecrecimiento.es/estudio-transversal-publicaciones.html>.
219. 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.
220. Carrascosa A, Yeste D, Copil A, Gussinye M. [Secular growth changes. Weight, height and body mass index values in infant, children, adolescent and young adults from Barcelona population]. *Med Clin (Barc)* 2004;123:445-51.
221. <http://www.who.int/growthref/en/>.
222. Ferrannini E, Mari A. How to measure insulin sensitivity. *J Hypertens* 1998;16:895-906.
223. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
224. Katz A, Nambi SS, Mather K, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2402-10.
225. Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M. Glucose intolerance is predicted by the high Fasting Insulin-to-Glucose ratio. *Diabetes Metab* 2001;27:117-21.
226. Uwaifo GI, Fallon EM, Chin J, Elberg J, Parikh SJ, Yanovski JA. Indices of insulin action, disposal, and secretion derived from fasting samples and clamps in normal glucose-tolerant black and white children. *Diabetes Care* 2002;25:2081-7.
227. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007;30 Suppl 1:S42-7.
228. Goran MI, Gower BA. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes* 2001;50:2444-50.
229. Shah S, Kublaoui BM, Oden JD, White PC. Screening for type 2 diabetes in obese youth. *Pediatrics* 2009;124:573-9.
230. Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1997;20:1087-92.
231. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004;27:1487-95.
232. Tresaco B, Bueno G, Pineda I, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M. Homeostatic model assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children. *J Physiol Biochem* 2005;61:381-8.
233. Lopez-Capape M, Alonso M, Colino E, Mustieles C, Corbaton J, Barrio R. Frequency of the metabolic syndrome in obese Spanish pediatric population. *Eur J Endocrinol* 2006;155:313-9.
234. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2526-39.
235. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2694-8.
236. J. D-N. Premature adrenarche: findings in prepubertal African-American and Caribbean-Hispanic girls. *Acta Paediatr Suppl* 1999; Dec;88(433):67-72.
237. Sociedad Española de Endocrinología iP, Consensos. <http://www.seep.es/privado/download.asp?url=consenso/cap19.pdf>.
238. Association AD. Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care* 1997;20.
239. Barlow SE, Dietz WH. Obesity evaluation and treatment: Expert Committee recommendations. The Maternal and Child Health Bureau, Health Resources and Services Administration and the Department of Health and Human Services. *Pediatrics* 1998;102:E29.
240. Koenig W, Sund M, Frohlich M, et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999;99:237-42.
241. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-43.
242. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107:363-9.

243. Skinner AC, Steiner MJ, Henderson FW, Perrin EM. Multiple markers of inflammation and weight status: cross-sectional analyses throughout childhood. *Pediatrics* 2010;125:e801-9.
244. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114:555-76.
245. Uljaszek SJ, Kerr DA. Anthropometric measurement error and the assessment of nutritional status. *Br J Nutr* 1999;82:165-77.
246. Freedman DS, Kahn HS, Mei Z, et al. Relation of body mass index and waist-to-height ratio to cardiovascular disease risk factors in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr* 2007;86:33-40.
247. Hernandez M. Curvas y tablas de crecimiento. Argente, J, Carrascosa A, Garcia R, Rodriguez F *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia* 2000;2º ed. Barcelona:1441-99.
248. Speiser PW, Rudolf MC, Anhalt H, et al. Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1871-87.
249. Matthaei S, Stumvoll M, Kellner M, Haring HU. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocr Rev* 2000;21:585-618.
250. Chiarelli F, Marcovecchio ML. Insulin resistance and obesity in childhood. *Eur J Endocrinol* 2008;159 Suppl 1:S67-74.
251. Invitti C, Guzzaloni G, Gilardini L, Morabito F, Viberti G. Prevalence and concomitants of glucose intolerance in European obese children and adolescents. *Diabetes Care* 2003;26:118-24.
252. Felszeghy E, Juhasz E, Kaposzta R, Ilyes I. Alterations of glucoregulation in childhood obesity--association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008;21:847-53.
253. Ma. Guadalupe Guijarro de Armas SMM, María Merino Viveros, Paloma Iglesias Bolaños, Belén Vega Piñero, Help. Prevalencia de síndrome metabólico en una población de niños y adolescentes con obesidad. *Endocrinología y Nutrición* 2012; Volume 59, .
254. Caprio S. Insulin resistance in childhood obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15 Suppl 1:487-92.
255. Mills GW, Avery PJ, McCarthy MI, et al. Heritability estimates for beta cell function and features of the insulin resistance syndrome in UK families with an increased susceptibility to type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004;47:732-8.
256. Yeste D, Betancourth S, Gussinye M, Potau N, Carrascosa A. [Glucose intolerance in obese children and adolescents]. *Med Clin (Barc)* 2005;125:405-8.
257. Hannon TS, Rao G, Arslanian SA. Childhood obesity and type 2 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005;116:473-80.
258. Reinehr T, de Sousa G, Andler W. Longitudinal analyses among overweight, insulin resistance, and cardiovascular risk factors in children. *Obes Res* 2005;13:1824-33.
259. Davis CL, Flickinger B, Moore D, Bassali R, Domel Baxter S, Yin Z. Prevalence of cardiovascular risk factors in schoolchildren in a rural Georgia community. *Am J Med Sci* 2005;330:53-9.
260. Martin LJ, Woo JG, Daniels SR, Goodman E, Dolan LM. The relationships of adiponectin with insulin and lipids are strengthened with increasing adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4255-9.
261. Muñoz MT BV, Pozo J, González S, Argente J. . Niveles de lipoproteína (a) en niños y adolescentes: comparación entre sujetos sanos, dislipémicos y diabéticos dependientes de insulina. . *Endocrinología* 1993;40: 318-323.
262. Gómez-Gerique JA PA, López D, Álvarez LA, Blázquez E, Montoya MT et al. . Levels of lipoprotein (a) and plasma lipids in Spanish children aged from 4 to 18years. . *Acta Paediatr* 1996;85: 38-42.
263. Sáez Meabe YLB, M; Sáez de Lafuente Chivite, JP; Narváez Gofinondo, I; Vacas Rius, M; Magro López, AM; Sagastagoitia Gorostiza, JD; Molinero de Miguel, E; Iriarte Ezkurdia, JA, . Correlación de los perfiles lipoproteicos y variables antropométricas con concentraciones séricas de lipoproteína(a) en la infancia. Publicado en *An Pediatr (Barc)* 2006;64:235-8. - vol.64 núm 03.
264. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006;116:1784-92.
265. Bourlier V, Bouloumie A. Role of macrophage tissue infiltration in obesity and insulin resistance. *Diabetes Metab* 2009;35:251-60.
266. Nemet D, Wang P, Funahashi T, et al. Adipocytokines, body composition, and fitness in children. *Pediatr Res* 2003;53:148-52.
267. Bottner A, Kratzsch J, Muller G, et al. Gender differences of adiponectin levels develop during the progression of puberty and are related to serum androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4053-61.
268. Panagopoulou P, Galli-Tsinopoulou A, Fleva A, Pavlitou-Tsiontsi E, Vavatsi-Christaki N, Nousia-Arvanitakis S. Adiponectin and insulin resistance in childhood obesity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:356-62.
269. Winer JC, Zern TL, Taksali SE, et al. Adiponectin in childhood and adolescent obesity and its association with inflammatory markers and components of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4415-23.
270. Wagner A, Simon C, Oujaa M, Platat C, Schweitzer B, Arveiler D. Adiponectin is associated with lipid profile and insulin sensitivity in French adolescents. *Diabetes Metab* 2008;34:465-71.
271. Snehalatha C, Yamuna A, Ramachandran A. Plasma adiponectin does not correlate with insulin resistance and cardiometabolic variables in nondiabetic Asian Indian teenagers. *Diabetes Care* 2008;31:2374-9.



272. Arnaiz P, Acevedo M, Barja S, et al. Adiponectin levels, cardiometabolic risk factors and markers of subclinical atherosclerosis in children. *Int J Cardiol* 2010;138:138-44.
273. Kettaneh A, Heude B, Oppert JM, et al. Serum adiponectin is related to plasma high-density lipoprotein cholesterol but not to plasma insulin-concentration in healthy children: the FLVS II study. *Metabolism* 2006;55:1171-6.
274. Tsou PL, Jiang YD, Chang CC, et al. Sex-related differences between adiponectin and insulin resistance in schoolchildren. *Diabetes Care* 2004;27:308-13.
275. Nishimura R, Sano H, Matsudaira T, et al. Changes in body mass index, leptin and adiponectin in Japanese children during a three-year follow-up period: a population-based cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 2009;8:30.
276. Butte NF, Comuzzie AG, Cai G, Cole SA, Mehta NR, Bacino CA. Genetic and environmental factors influencing fasting serum adiponectin in Hispanic children. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4170-6.
277. Reinehr T, Roth C, Menke T, Andler W. Adiponectin before and after weight loss in obese children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3790-4.
278. Souki Aida GD, Vargas María Eugenia, Cimino Clara, Inciarte Paola, Matos Emily, Guédez Patricia, Prieto Delia, Mengual Edgardo, Araujo Sylvia CC. Association of adiponectin with cardiometabolic variables and insulin resistance in children and adolescents. *Revista Latinoamericana de Hipertensión* 2011;Vol. 6 - N° 2.
279. Moran A, Steffen LM, Jacobs DR, Jr., et al. Relation of C-reactive protein to insulin resistance and cardiovascular risk factors in youth. *Diabetes Care* 2005;28:1763-8.
280. Weiping Li HL, and Fusheng Gu, . CRP and TNF- $\alpha$  Induce PAPP-A Expression in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells , vol. , . *Mediators of Inflammation* 2012;vol. 2012, Article ID 697832, 9 pages, doi:10.1155/2012/697832.
281. Stulc T, Malbohan I, Malik J, Fialova L, Soukupova J, Ceska R. Increased levels of pregnancy-associated plasma protein-A in patients with hypercholesterolemia: the effect of atorvastatin treatment. *Am Heart J* 2003;146:E21.
282. Beaudoux JL, Burc L, Imbert-Bismut F, et al. Serum plasma pregnancy-associated protein A: a potential marker of echogenic carotid atherosclerotic plaques in asymptomatic hyperlipidemic subjects at high cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:e7-10.
283. Resch ZT, Chen BK, Bale LK, Oxvig C, Overgaard MT, Conover CA. Pregnancy-associated plasma protein a gene expression as a target of inflammatory cytokines. *Endocrinology* 2004;145:1124-9.
284. Resch ZT, Oxvig C, Bale LK, Conover CA. Stress-activated signaling pathways mediate the stimulation of pregnancy-associated plasma protein-A expression in cultured human fibroblasts. *Endocrinology* 2006;147:885-90.
285. Pellitero S, Reverter JL, Pizarro E, et al. Pregnancy-associated plasma protein-a levels are related to glycemic control but not to lipid profile or hemostatic parameters in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:3083-5.
286. Pellitero S, Reverter JL, Granada ML, et al. Association of the IGF1/pregnancy-associated plasma protein-A system and adipocytokine levels with the presence and the morphology of carotid plaques in type 2 diabetes mellitus patients with stable glycaemic control. *Eur J Endocrinol* 2009;160:925-32.
287. Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, et al. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1022-9.
288. Pinon P, Kaski JC. [Inflammation, atherosclerosis and cardiovascular disease risk: PAPP-A, Lp-PLA2 and cystatin C. New insights or redundant information?]. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:247-58.
289. Crea F, Andreotti F. Pregnancy associated plasma protein-A and coronary atherosclerosis: marker, friend, or foe? *Eur Heart J* 2005;26:2075-6.
290. Laterza OF, Cameron SJ, Chappell D, Sokoll LJ, Green GB. Evaluation of pregnancy-associated plasma protein A as a prognostic indicator in acute coronary syndrome patients. *Clin Chim Acta* 2004;348:163-9.
291. Lund J, Qin QP, Ilva T, et al. Circulating pregnancy-associated plasma protein a predicts outcome in patients with acute coronary syndrome but no troponin I elevation. *Circulation* 2003;108:1924-6.
292. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, Fichtlscherer S, Simoons ML, Zeiher AM. Pregnancy-associated plasma protein-A levels in patients with acute coronary syndromes: comparison with markers of systemic inflammation, platelet activation, and myocardial necrosis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:229-37.
293. Woelfle J, Roth CL, Wunsch R, Reinehr T. Pregnancy-associated plasma protein A in obese children: relationship to markers and risk factors of atherosclerosis and members of the IGF system. *Eur J Endocrinol* 2011;165:613-22.
294. Busaniche J EA. Analisis de registros de tensión arterial en pacientes de 3 a 20 años por pediatras en la historia clínica electrónica. *Arch Argent Pediatr* 2008;106:226-30.
295. Bokor S, Frelut ML, Vania A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in European obese children. *Int J Pediatr Obes* 2008;3 Suppl 2:3-8.
296. Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension* 2003;41:625-33.
297. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002;360:57-8.
298. Haffner SM. Insulin resistance, inflammation, and the prediabetic state. *Am J Cardiol* 2003;92:18J-26J.

299. Magnussen CG, Koskinen J, Chen W, et al. Pediatric metabolic syndrome predicts adulthood metabolic syndrome, subclinical atherosclerosis, and type 2 diabetes mellitus but is no better than body mass index alone: the Bogalusa Heart Study and the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation* 2010;122:1604-11.
300. Biro FM, Wien M. Childhood obesity and adult morbidities. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1499S-505S.
301. Yeste D, Carrascosa A. [Obesity-related metabolic disorders in childhood and adolescence]. *An Pediatr (Barc)* 2011;75:135 e1-9.
302. Goodman E, Daniels SR, Meigs JB, Dolan LM. Instability in the diagnosis of metabolic syndrome in adolescents. *Circulation* 2007;115:2316-22.
303. Love-Osborne KA, Nadeau KJ, Sheeder J, Fenton LZ, Zeitler P. Presence of the metabolic syndrome in obese adolescents predicts impaired glucose tolerance and nonalcoholic fatty liver disease. *J Adolesc Health* 2008;42:543-8.
304. De Ferranti SD, Osganian SK. Epidemiology of paediatric metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res* 2007;4:285-96.
305. Nelson RA, Bremer AA. Insulin resistance and metabolic syndrome in the pediatric population. *Metab Syndr Relat Disord*;8:1-14.

Capítulo

5

Aproximación al diagnóstico de hígado  
graso no alcohólico o esteatosis  
hepática en el paciente pediátrico  
obeso

**Introducción:** La prevalencia del hígado graso no alcohólico (HGNA) o esteatosis hepática está aumentando de forma paralela a la epidemia de obesidad. Esta enfermedad engloba un amplio espectro de alteraciones hepáticas, que incluyen desde la esteatosis hepática asintomática simple con aminotransaminasas normales o elevadas, a la esteatohepatitis y fibrosis con cirrosis hepática. El HGNA ha sido asociado a un mayor riesgo metabólico y cardiovascular.

**Objetivos:** Valoración del estado hepático de los niños y adolescentes obesos, con posterior análisis de las posibles asociaciones entre el HGNA y parámetros clínico-metabólicos de riesgo cardiovascular.

**Sujetos y método:** Se realizó un estudio transversal en 127 niños y jóvenes (62 varones/ 65 mujeres) obesos entre 3 y 17 ( $12\pm 3$ ) años de edad con diagnóstico de obesidad según criterios definidos en el capítulo 2. A todos se les realizó anamnesis, examen físico completo, ecografía hepática y determinaciones bioquímicas (perfil hepático, glucídico, lipídico y marcadores inflamatorios). El análisis estadístico se realizó mediante el programa estadístico SPSS versión 17. Las variables fueron consideradas significativas a valores de  $p < 0,05$ . El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital y se firmó consentimiento informado por parte de pacientes y tutores.

**Resultados:** El 33% de los niños y adolescentes obesos estudiados presentaron alguna alteración hepática. El 24% presentó esteatosis hepática según criterios ecográficos y el 19% mostró elevación de aminotransferasas a predominio de la ALT. Sin embargo el 50% de los sujetos con hiperaminotransferasemia presentaron ecografía hepática normal y el 40% de pacientes con esteatosis presentaron niveles de enzimas hepáticas normales. No se encontraron diferencias significativas en el IMC entre obesos con y sin hígado graso. Los individuos con esteatosis presentaron correlaciones positivas significativas respecto a los niveles de insulina basal ( $r: 0,323$ ;  $p < 0,001$ ), HOMA-IR ( $r: 0,334$ ;  $p < 0,001$ ), ALT ( $r: 0,240$ ;  $p < 0,001$ ) e IMC ( $r: 0,234$ ;  $p < 0,01$ ); y correlaciones inversas entre esteatosis y Lp(a) ( $r: -0,214$ ;  $p < 0,05$ ). El análisis de regresión logística mostró como modelo válido a la asociación entre esteatosis y HOMA-IR. Se observaron asociaciones significativas entre la presencia de esteatosis hepática e insulino-resistencia ( $p < 0,001$ , OR 4; IC95%: 1,7-10) y el estado metabólico de alto riesgo cardiovascular ( $p < 0,05$ , OR 2,8; IC95%: 1,1-1,7).

**Conclusiones:** La prevalencia de afectación subclínica hepática fue elevada en los niños y adolescentes obesos estudiados, ya que uno de cada cuatro pacientes asintomáticos presentó signos ecográficos de HGNA. Los pacientes con esteatosis hepática presentaron mayores niveles de ALT, pero la normalización de enzimas hepáticas no descartó la presencia de esteatosis. Existió asociación entre la presencia de esteatosis hepática e insulino-resistencia y el estado metabólico de alto riesgo cardiovascular. Estos resultados apoyarían la hipótesis que supone al HGNA como la manifestación hepática del síndrome metabólico o de un estado metabólico de alto riesgo cardiovascular.

## 1. Introducción:

### **Hígado graso no alcohólico (HGNA) o esteatosis hepática:**

La enfermedad del HGNA es una condición clínica con características histológicas similares al daño hepático inducido por el alcohol (etanol > 20g/d), pero en pacientes que no beben excesivas cantidades del mismo<sup>1,2</sup>. La prevalencia del HGNA es difícil de determinar debido a que la prueba ideal para su confirmación diagnóstica es la biopsia hepática<sup>3-5</sup>, pero está claro que HGNA está aumentando a medida que aumenta la prevalencia de la obesidad<sup>6</sup>, convirtiéndose en la hepatopatía más frecuente en la población pediátrica obesa<sup>7-9</sup> y en una de sus complicaciones metabólicas más importantes. El acumulo intrahepático de grasa que causa el desarrollo del "hígado graso no alcohólico" (HGNA)<sup>10</sup> engloba un espectro amplio de alteraciones hepáticas, que incluyen desde la esteatosis hepática asintomática simple con aminotransferasas normales o elevadas, a la esteatohepatitis y fibrosis con cirrosis hepática<sup>11-14</sup>, siendo su evolución a larga data aun incierta.

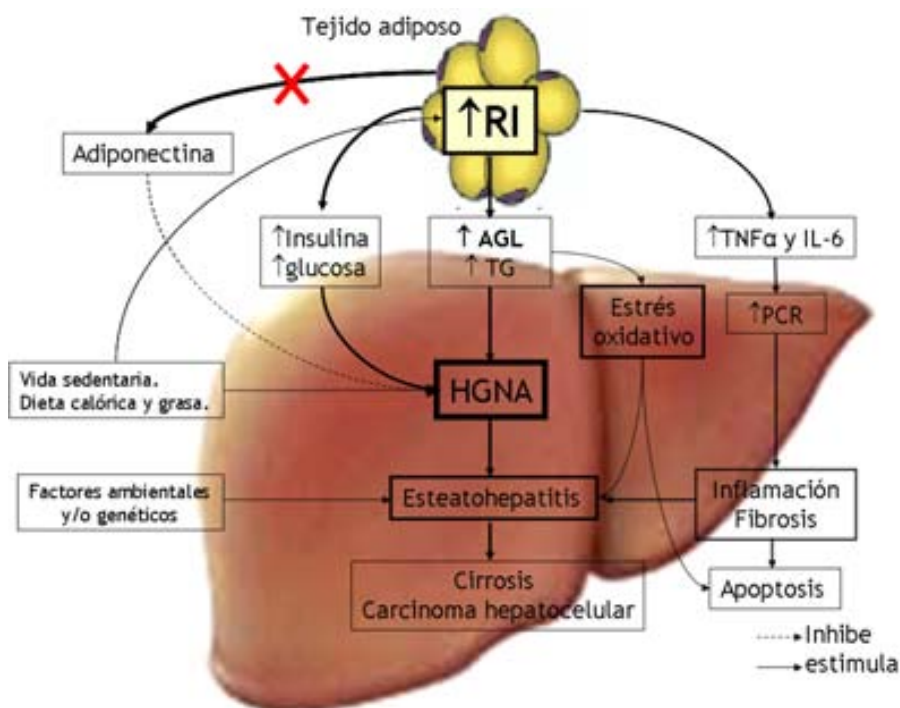
La mayoría de los niños con HGNA son asintomáticos, aunque algunos pueden presentar dolor abdominal en el cuadrante superior derecho o una ligera hepatomegalia. El aumento de aspartato-aminotransferasa (AST)<sup>15</sup> y/o principalmente el de alanina-aminotransferasa (ALT), pueden ser el único hallazgo bioquímico del HGNA<sup>3</sup>, aunque no siempre está presente<sup>16-19</sup>, y sí lo está puede deberse al mayor acumulo de grasa hepática<sup>20</sup>. La ecografía abdominal se utiliza para valorar la cantidad de grasa hepática, teniéndose en cuenta que este método podría no detectar pequeñas cantidades de esteatosis hepática. De todos modos el aumento de aminotrasferasas y la ecografía hepática pueden ser útiles para el diagnóstico de HGNA<sup>21-23</sup>, sin llegar a indicar el grado de inflamación y/o cirrosis. Estudios en autopsias de niños que fallecieron por causas accidentales revelaron que hasta un 15% de los mismos presentaron hígado graso y en el caso de los niños obesos este porcentaje se elevó hasta el 38%<sup>24</sup>. Por tal razón, en estos últimos años se han intentado buscar métodos diagnósticos alternativos a la biopsia, tales como el Pediatric NAFLD Fibrosis Index y el Enhanced Liver Fibrosis con resultados que sugieren ser aceptables en la población pediátrica<sup>25</sup>.

La patogenia del HGNA es multifactorial. Actualmente existen dos hipótesis sobre su patogénesis o la teoría del "doble impacto"<sup>26-30</sup> (figura 1). El primer impacto estaría dado por la IR<sup>31-33</sup> resultante de la obesidad<sup>34 35-38</sup>, que provocaría un aumento del flujo de ácidos grasos desde el tejido adiposo al hígado por la circulación porta<sup>39</sup>, produciendo un acumulo de TG en los hepatocitos<sup>40</sup>, lo que causaría la esteatosis hepática y la mayor susceptibilidad de los hepatocitos a cambios inflamatorios y daño tisular<sup>41</sup>. A nivel hepático se produciría una insulino resistencia caracterizada por la falta de supresión de la producción hepática de glucosa.

El segundo impacto sería consecuencia del incremento de la actividad del citocromo P450 causado por los AGL, la disfunción mitocondrial<sup>42-44</sup> y las citoquinas inflamatorias (TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ ,

IL-8, IL-6)<sup>45</sup> producidas por el tejido adiposo y por el hepatocito degenerado<sup>46</sup>. Esta situación generaría un estado inflamatorio hepático por activación de las células de Kupffer<sup>47,48</sup> e inducción de la respuesta de fase aguda, mediante la activación de transcripción de PCR por estímulo de la IL-6. Este estado, sumado al estrés oxidativo con la generación de radicales libres que reaccionarán con el exceso de lípidos<sup>49,50</sup>, producirán daño celular y alteración de la función de las membranas celulares por peroxidación de los lípidos. Consecuentemente se producirá una fibrosis hepática<sup>40,51</sup> y/o apoptosis celular<sup>52</sup>, participando de esta manera en la progresión desde la simple esteatosis a la esteatohepatitis y posteriormente a una cirrosis y/o carcinoma hepatocelular<sup>53,54</sup>. Sin embargo es posible que para esta transición se produzca, se requiera de la presencia de otros factores ambientales o genéticos, ya que no todos los individuos de riesgo desarrollarán una HGNA. Recientemente se ha demostrado que podrían participar polimorfismos en el TNF- $\alpha$ <sup>59</sup> y/o a un factor de transcripción HNF3  $\alpha$ <sup>60,61</sup>. Estudio recientes han confirmado que variaciones en los genes GCKR y PNPLA3, así también como la asociación entre SNPs de los genes GC y LCP1<sup>62</sup>, aumentan la susceptibilidad de desarrollar hígado graso dado que ambos genes se han asociado a un aumento de triglicéridos y elevación de Alanino-aminotransferasa<sup>63</sup>. Recientemente se ha considerado a la adiponectina, como importante regulador y protector del daño tisular en el HGNA<sup>31,55</sup> en la población pediátrica<sup>56</sup> y adulta<sup>57</sup> obesa, por representar un eslabón entre la IR y la grasa hepática<sup>58</sup>.

**Figura 1: Patogenia del HGNA "Teoría del doble impacto".**



A nivel clínico, esta patología se ha asociado a múltiples factores de riesgo de enfermedad cardiovascular<sup>64-66</sup>. Si bien tradicionalmente, no se había incluido al HGNA dentro de la definición del síndrome metabólico, actualmente se lo está reconociendo como la manifestación hepática del mismo<sup>67,68</sup>, al haberse demostrado asociación entre la elevación de enzimas

hepáticas y la acumulación de grasa hepática con diversos marcadores del SM<sup>12,64,69</sup>, tales como obesidad<sup>70</sup> y/o acumulo de grasa visceral<sup>10,64</sup>, insulino-resistencia (IR)<sup>10,71-73</sup> y/o alteración del metabolismo de hidratos de carbono<sup>65,74</sup>, alteración lipídica<sup>33,75</sup>, aumento de PCR<sup>76</sup> y la disminución de adiponectina<sup>31,55</sup>. Motivo por el cual se podría considerar al HGNA como un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular y DMT2<sup>10,77,78</sup> y según algunos autores probable factor predictor del SM en niños<sup>77</sup>.

Por estas razones, el comité de expertos sugiere hacer un screening bianual de enzimas hepáticas (ALT y AST) en los niños obesos a partir de los 10 años de edad<sup>79,80</sup> con el fin de detectar precozmente estadios iniciales de enfermedad hepática, la cual debe ser una razón mas que estimule la adquisición por parte del paciente y su familia, de los hábitos saludables.

## **2. Objetivos:**

- Valoración del estado de salud hepática en los niños y adolescentes obesos de la muestra de estudio según criterios ecográficos establecidos y medición de aminoitransferasas.
- Análisis de las posibles asociaciones entre la esteatosis hepática y componentes clínico-metabólicos de riesgo cardiovascular en los niños y adolescentes obesos de la muestra de estudio.

## **3. Material y métodos:**

### **3.1. Población y metodología.**

#### **3.1.1. Diseño:**

Estudio descriptivo transversal.

#### **3.1.2. Procedimiento:**

Para seleccionar a los pacientes con obesidad según los criterios de inclusión descritos en el punto 3.2; se valoró el percentil correspondiente para la talla, peso, IMC y SDS-IMC (ajustado para sexo y edad) según las tablas de crecimiento de Hernández y col 1988<sup>81</sup>. Se realizó la comparación con el diagnóstico nutricional realizado según las gráficas del Estudio Español de Crecimiento 2010 de Carrascosa y col.<sup>82</sup>, aplicándose a estas ultimas los criterios sugeridos por la OMS (2007)<sup>83</sup>, como ya ha sido comentado en el capítulo 2 se observó una equivalencia diagnóstica entre ambas gráficas. Escogidos los pacientes, se les explicó a ellos y a sus responsables legales las características del estudio y se les ofreció participación en el mismo. Posteriormente se firmó el consentimiento informado. Los pacientes recibieron seguimiento exhaustivo por parte del personal de la Unidad de Endocrinología Infantil y Nutrición del Hospital Germans Trias i Pujol. Se les realizó una anamnesis profunda, examen físico completo y mediciones antropométricas. Una vez incluidos los niños y adolescentes obesos en la muestra de estudio, se realizaron las mediciones de las determinaciones comentadas en el capítulo 4 y 5,

además de la medición de las enzimas de función hepática y la realización de una ecografía abdominal para valorar posible esteatosis hepática. Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico SPSS.17, con posterior exposición de los resultados y discusión.

### **3.1.3. Sujetos de estudio:**

Participaron en el estudio niños y adolescentes entre 3 y 17 años de edad con diagnóstico clínico de obesidad. Todos cumplieron los criterios de selección definidos en el punto 3.2.1. Los sujetos incluidos en el estudio fueron reclutados entre abril del 2004 y noviembre del 2005, en las Consultas Externas de la Unidad de Endocrinología y Nutrición del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona. Estos pacientes acudieron a la Unidad derivados por médicos pediatras de atención primaria, y fueron evaluados en la visita clínica de endocrinología, donde se realizó sistemáticamente la anamnesis detallada y el examen físico con valoración de peso y talla. Se excluyeron del análisis a los individuos que presentaron los criterios de exclusión detallados en el punto 3.2.2. A un grupo de pacientes obesos tomados al azar de la muestra de estudio se les realizó en ayunas mediciones de bioquímicas ya comentadas en capítulos anteriores, más la determinación de la aspartato-aminotransferasa (AST) y alanina-aminotransferasa (ALT) y realización de ecografía abdominal. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Germans Trias i Pujol. A todos los pacientes que participaron en el estudio se les otorgó previamente un consentimiento informado, que debió ser autorizado en los niños menores por los padres o tutores, y en niños mayores tanto por los tutores como por ellos mismos. Conformándose así el grupo de estudio.

### **3.1.4. Análisis estadísticos:**

Los datos de la muestra estudiada fueron analizados utilizando la estadística descriptiva. Los resultados cuantitativos se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar (DE), mediana, mínimos y máximos. Todos los análisis excluyeron a los individuos que presentaban los criterios de exclusión detallados en el punto 3.2.2. Las variables cualitativas o dicotómicas fueron expresadas como porcentajes. La prueba de Chi cuadrado ( $\chi^2$ ) y/o corrección de Yates y de Fisher fueron utilizadas según el tamaño y característica de las variables cualitativas para la comparación de proporciones y estudio de las relaciones entre las mismas. Las comparaciones entre dos variables cuantitativas se realizaron mediante la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney respectivamente, dadas las características de distribución y tamaño de las variables. El nivel de significancia se estimó en  $p < ,05$ . Todos los análisis estadísticos fueron realizados utilizando el software SPSS versión 17.

## **3.2. Criterios de selección.**

### **3.2.1. Criterios de inclusión:**

- Niños y adolescentes obesos: definidos como tales a aquellos sujetos que excedieron el Percentil (Pc) 97 del IMC y/o SDS-IMC  $\geq 2$  en las Tablas de Crecimiento de Hernández y



col<sup>81</sup> (Instituto de Investigación sobre crecimiento y desarrollo. Fundación F. Orbegozo) ajustado para sexo y edad.

- Edad de los individuos de la muestra: entre 3 y 17 años.

### **3.2.2. Criterios de exclusión:**

- Enfermedades crónicas o hereditarias que presenten como complicación obesidad.
- Enfermedades agudas o crónicas que afectasen el hígado, ingesta de alcohol (etanol > 20g/d) en adolescentes y/o ingesta de medicamentos hepatotóxicos.

### **3.2.3. Criterios de evaluación:**

- Valoración de la presencia de alteración hepática en los niños y adolescentes obesos según los siguientes criterios:
  - Determinaciones bioquímicas aminotransferasas.
  - Ecografía abdominal.
- Análisis de las posibles asociaciones entre el hígado graso o esteatosis hepática y alteraciones de metabólicas y/o proinflamatorias presentes en los niños y adolescentes obesos de la muestra de estudio.

## **3.3. Definiciones y técnicas.**

### **3.3.1. Parámetros antropométricos:**

La definición de los parámetros antropométricos y las técnicas de medición ya han sido comentadas en capítulos previos.

### **3.3.2. Criterios diagnósticos de obesidad:**

#### **Estándares de referencia utilizados y elección de puntos de corte como criterios diagnósticos:**

- Estudio del crecimiento longitudinal realizado en Bilbao por Hernández <sup>81</sup> del Instituto de Investigación sobre crecimiento y desarrollo, Fundación F. Orbegozo (1978-88), aceptándose como criterio de obesidad a los valores de IMC superiores al Pc97 y/o SDS-IMC  $\geq 2$  en las gráficas de IMC<sup>81</sup>.

### **3.3.3. Parámetros de laboratorio:**

La definición, técnicas y criterios diagnósticos de los parámetros bioquímicos del perfil glucídico, lipídico y proinflamatorio ya han sido comentadas en los capítulos 4 y 6.

### 3.3.4. Estudio del estado hepático: aproximación al diagnóstico de hígado graso no alcohólico (HGNA) o esteatosis hepática:

Como se comentó en el capítulo 3, si bien el diagnóstico de certeza HGNA se haría mediante biopsia hepática, en este estudio se asumió como diagnóstico probable de HGNA o signos sugerentes de esteatosis hepática, a la presencia de alteraciones en la ecografía hepática, por ser considerada según estudios realizados, como la técnica de imagen apropiada para la valoración del HGNA<sup>84</sup>. En estos pacientes también se valoraron síntomas clínicos y alteraciones bioquímicas del perfil hepático como cribado de alteración hepática, como se detalla a continuación:

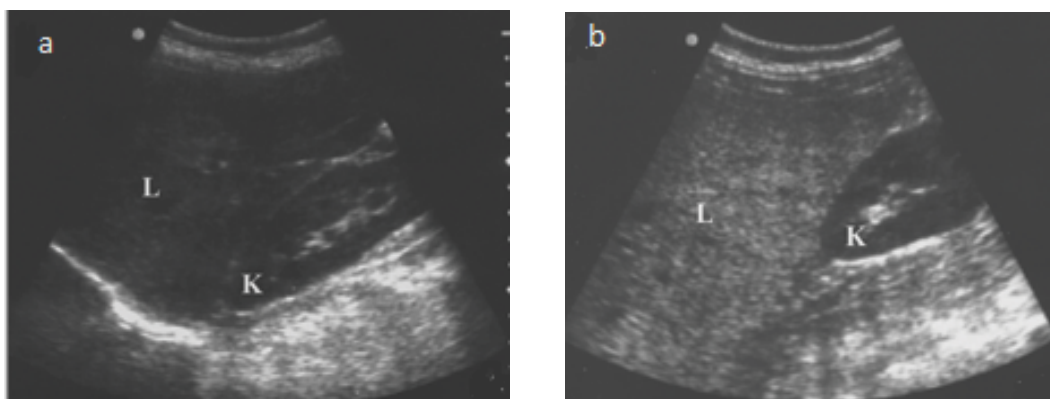
- Anamnesis para descartar consumo de alcohol en adolescentes, ingesta de medicamentos hepatotóxicos y/o enfermedades hepáticas agudas o crónicas. Examen clínico para valorar la presencia de hepatomegalia.
- Determinaciones bioquímicas de concentraciones plasmáticas de enzimas hepáticas en sangre venosa realizadas luego de 8-12hs de ayuno y entre las 9:00 y 9:30 am\*, mediante el analizador Advia 2400 Chemistry systems. Bayer Health Care. ®. Tarrytown, NY (USA). Los rangos de normalidad se establecieron en:
  - Aspartato-aminotransferasa (AST): 5 - 35 U/L.
  - Alanina-aminotransferasa (ALT): 5 - 30 U/L<sup>16,17</sup>.

La ALT > 30 U/L se consideró punto de corte para el screening bioquímico de posible HGNA. Sin embargo, como se demostró en diferentes estudios, niveles de ALT dentro de la normalidad no excluirían esteatosis<sup>18,19</sup>. La AST ha sido asociada con el hígado graso, pero con menor sensibilidad que la ALT<sup>15</sup>. Valores superiores a los rangos establecidos se asumieron como hiperaminotransferasemia.

\*Recomendado por el Comité de Expertos<sup>79</sup> para realizarse en niños con un IMC mayor al Pc85 si hay factores de riesgo o edad mayor a 10 años.

- Ecografía abdominal: esta técnica sensible y no invasiva ha demostrado ser muy útil para determinar el daño hepático y su evolución<sup>84-86</sup>, aunque su normalidad no descartaría pequeños grados de esteatosis hepática. En los pacientes de este estudio, este método de imágenes fue realizado por dos radiólogos del Servicio de Imágenes del Hospital Germans Trias, con un ecógrafo (TOSBEE TOSHIBA) equipado con una sonda convexa de 3,5 y 5 MHz. Se realizaron proyecciones de tipo longitudinal, subcostal, ascendente y oblicua. Se consideró existencia de acumulo intrahepático de tejido graso a la observación del incremento homogéneo y difuso de la ecogenicidad del hígado, dificultad en la valoración de las venas y mayor brillantez que los riñones. Los criterios diagnósticos han sido la discrepancia hígado-riñones, penetrancia en profundidad hepática y claridad de las venas hepáticas<sup>22,87-90</sup>.

Las siguientes imágenes ecográficas muestran la intensidad de la ecogenicidad del parénquima renal y hepático. La imagen A representa un hígado en el cual no se observa esteatosis, mientras que en la imagen B se observa un hígado con esteatosis severa.



#### 4. **Resultados:**

##### **Aproximación al diagnóstico del hígado graso no alcohólico (HGNA) o esteatosis hepática:**

Se estudiaron 127 pacientes obesos (62 varones/ 65 mujeres), con una edad media de 12 ( $\pm 3$ ) años a los que se les realizó ecografía hepática, medición de aminotransferasas y determinaciones bioquímicas de riesgo cardiovascular, que comentadas en los capítulos 4 y 6. Descartada la ingesta alcohólica, de medicamentos o enfermedad aguda o crónica como causa de hígado graso, se detectaron alteraciones hepatológicas en el 33% (n=42) de los individuos de la muestra de estudio (ver capítulo 3). El 24% (n=30) presentó esteatosis hepática por ecografía abdominal según los criterios establecidos y el 19% (n=24) mostró aumento de aminotransferasas. Todos los pacientes con esteatosis hepática y/o hiperaminotransferasemia se encontraron al momento de la consulta clínicamente asintomáticos, sin presentar al examen físico hepatomegalia ni dolor a la palpación. Los resultados de este punto complementan a los resultados detallados en el capítulo 3.

Si bien existió una tendencia a presentar un mayor IMC y SDS-IMC en aquellos pacientes con esteatosis hepática respecto a aquellos con hígado normal según la valoración ecográfica, estas diferencias no fueron significativas al aplicarse la prueba de Mann-Whitney ( $p < .05$ ). Sin embargo, existieron diferencias significativas en el IMC en los pacientes que presentaron simultáneamente esteatosis hepática y elevación de aminotransferasas (ver capítulo 3).

Los valores de AST ( $26 \pm 13$  U/L) y de ALT ( $35 \pm 28$  U/L) fueron significativamente superiores según la prueba de Mann-Whitney, en los pacientes obesos con esteatosis hepática respecto a aquellos que presentaron una ecografía hepática normal ( $23,5 \pm 6$  UI/L y  $22 \pm 8$  U/L respectivamente). El test de  $\chi^2$  mostró asociación entre la presencia de esteatosis hepática y elevación de la ALT ( $p,000$ , OR: 5,6; IC95%:2-15).

Las concentraciones de insulina basal y del valor del HOMA-IR en los sujetos con esteatosis fueron significativamente superiores a los observados en los individuos con ecografía hepática normal. El test de  $\chi^2$  mostró asociación entre la presencia de esteatosis hepática y la insulino-resistencia ( $p < .001$ , OR: 4; IC95%:1,7-9,9), sin observarse asociación con los resultados de la PTGO ( $p > .05$ , OR: 4, IC95%:0,8-19) o con el estado prediabético ( $p > .05$ , OR: 1,2, IC95%:0,3-4,5).

Los niveles de los componentes del perfil lipídico no mostraron diferencias significativas entre los sujetos con y sin esteatosis hepática, a excepción de la Lp(a), cuya concentración fue significativamente menor en los individuos con hígado graso. No se encontró asociación significativa entre la presencia de dislipemia y esteatosis.

La adiponectina presentó niveles estadísticamente inferiores en los sujetos con esteatosis hepática ( $p < .05$ ). Otros marcadores proinflamatorios no presentaron diferencias significativas en cuanto a la presencia de esteatosis hepática.

La presencia de hipertensión arterial no estuvo asociada a esteatosis hepática ( $p > .05$ , OR: 1,7, IC95%:0,7-4). Si se observó asociación entre el estado metabólico de alto riesgo cardiovascular y la presencia de esteatosis según el test de  $\chi^2$  que evidenció un OR significativo ( $p < .05$ , OR: 2,8; IC95%:1,1-7). Los datos descriptivos y comparativos se resumen en la tabla 1 y gráficos 1a-b.

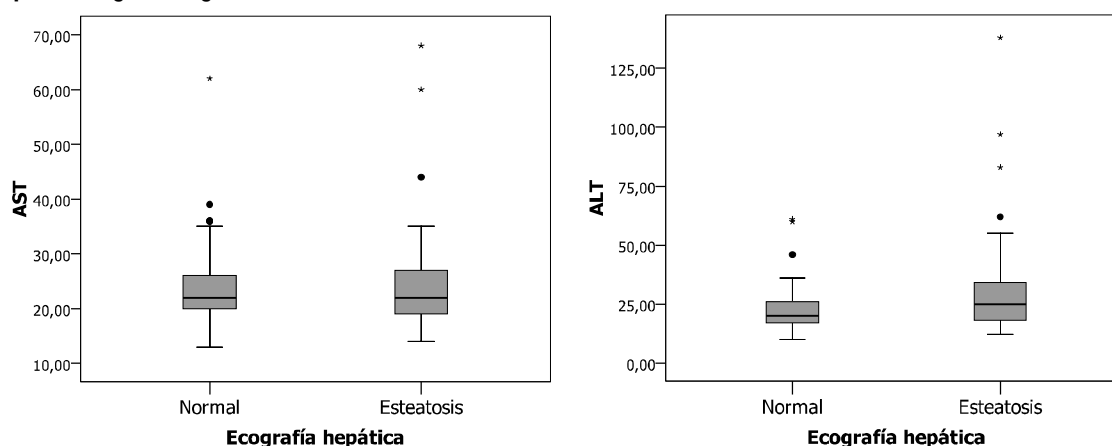
**Tabla 1: Análisis descriptivo y comparativo de los parámetros clínicos y bioquímicos de la muestra de estudio en función de la ausencia o presencia de esteatosis hepática según la ecografía abdominal.**

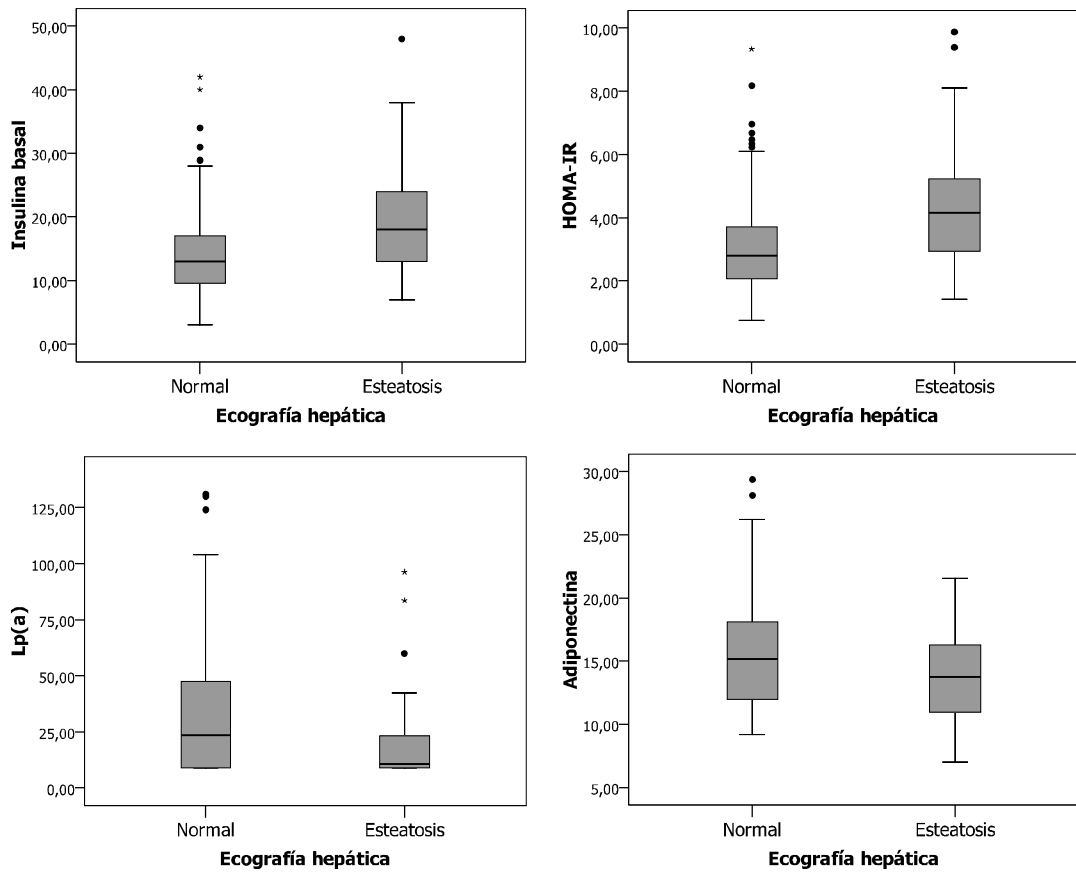
	Total	Obesos sin esteatosis Hepática	Obesos con esteatosis hepática	$P^*$ $\chi^2(p)^{**}$	OR (IC 95%) <sup>**</sup>	
n (%)	127 (100%)	97 (76%)	30 (24%)	<i>np</i>	<i>np</i>	
Edad (años)	12 ( $\pm 3$ ) 12 (4-17)	11,5 ( $\pm 3$ ) 12 (4-17)	12 ( $\pm 3$ ) 13 (7-17)	$> .05$	<i>np</i>	
Sexo (niñas/varones)	65/62	52/45	13/17	<i>np</i>	<i>np</i>	
IMC	31 ( $\pm 5$ ) 30 (21-47)	30,6 ( $\pm 5$ ) 30 (22-48)	33,5 ( $\pm 6$ ) 32 (24-47,6)	$> .05^*$	<i>np</i>	
SDS-IMC	5 ( $\pm 1,8$ ) 4,5 (2,08-12)	4,9 ( $\pm 1,7$ ) 4,5 (2,08-12,8)	5,6 ( $\pm 2$ ) 5 (2,6-10,8)	$> .05^*$	<i>np</i>	
AST (U/L)	24 ( $\pm 8$ ) 22 (13-68)	23,5 ( $\pm 6$ ) 22 (13-62)	26 ( $\pm 13$ ) 22 (14-68)	$< .01^*$	<i>np</i>	
Hiper AST $\phi$ ( $> 35$ U/L)	No n (%) Si n (%)	112 (92%) 10 (8%)	87 (93%) 6 (7%)	25 (86%) 4 (14%)	1,583 $> .05^{**}$	2,3 (0,6-9)
ALT (U/L)	25 ( $\pm 16$ ) 21 (10-138)	22 ( $\pm 8$ ) 20 (10-61)	35 ( $\pm 28$ ) 25 (12-138)	$.000^*$	<i>np</i>	
Hiper ALT $\phi$ ( $> 30$ U/L)	No n (%) Si n (%)	100 (82%) 22 (18%)	83 (89%) 10 (11%)	17 (41%) 12 (59%)	14,029 $.000^{**}$	5,6 (2-15)
Glucemia basal (mg/dL)	90 ( $\pm 8$ ) 90 (72-133)	89 ( $\pm 6,5$ ) 90 (72-107)	90 ( $\pm 10$ ) 89 (79-133)	$> .05^*$	<i>np</i>	
Insulina basal ( $\mu$ U/ml)	16 ( $\pm 8$ ) 13 (3-48)	14 ( $\pm 7$ ) 13 (3-42)	20 ( $\pm 9$ ) 18 (7-48)	$< .05^*$	<i>np</i>	
HOMA-IR	3,5 ( $\pm 1,8$ ) 3 (0,7-9,9)	3,1 ( $\pm 1,6$ ) 2,8 (0,8-9)	4,5 ( $\pm 2$ ) 4,1 (1,4-9,9)	$< .005^*$	<i>np</i>	
Insulino-resistencia $\phi\phi\phi$	No n (%) Si n (%)	79 (69%) 36 (31%)	66 (77%) 20 (23%)	13 (45%) 16 (55%)	10,273 $.001^{**}$	4 (1,7-9,9)

		Total	Obesos sin esteatosis Hepática	Obesos con esteatosis hepática	$P^*$ $\chi^2(p)^{**}$	OR (IC 95%) <sup>**</sup>
<b>PTGO</b>	No n (%)	97 (93%)	73 (96%)	24 (86%)	3,484	4
	Si n (%)	7 (7%)	3 (4%)	4 (14%)	>,05 <sup>**</sup>	(0,8-19)
<b>Estado Prediabético</b>	No n (%)	93 (88%)	69 (89%)	24 (86%)	0,145	1,2
	Si n (%)	13 (12%)	9 (11%)	4 (14%)	>,05 <sup>**</sup>	(0,3-4,5)
<b>HDL</b> (mg/dL)		42 ( $\pm$ 10)	43 ( $\pm$ 10)	39 ( $\pm$ 8)	>,05 <sup>*</sup>	np
		41 (20-73)	42 (20-73)	39 (24-57)		
<b>LDL</b> (mg/dL)		104 ( $\pm$ 22)	104 ( $\pm$ 23)	103 ( $\pm$ 20)	>,05 <sup>*</sup>	np
		102 (51-165)	101 (51-165)	107 (69-141)		
<b>TG</b> (mg/dL)		90 ( $\pm$ 45)	87 ( $\pm$ 43)	101 ( $\pm$ 50)	>,05 <sup>*</sup>	np
		79 (35-289)	79 (35-289)	88 (35-201)		
<b>Lp(a)</b> (mg/dL)		30 ( $\pm$ 29)	34 ( $\pm$ 30)	22 ( $\pm$ 23)	<,005 <sup>*</sup>	np
		17 (9-131)	24 (9-131)	11 (9-96)		
<b>Dislipemia <math>\phi\phi</math></b>	No n (%)	29 (25%)	23 (26%)	6 (22%)	0,145	1,2
	Si n (%)	87 (75%)	66 (74%)	21 (78%)	>,05 <sup>**</sup>	(0,4-3)
<b>TNF<math>\alpha</math></b> (pg/mL)		6,6 ( $\pm$ 0,8)	6,4 ( $\pm$ 2,3)	7,3 ( $\pm$ 2,3)	>,05 <sup>*</sup>	np
		6,1 (2,6-15)	6 (2,6-15)	7,2 (4-13)		
<b>Adiponectina</b> ( $\mu$ g/mL)		15 ( $\pm$ 4,7)	16 ( $\pm$ 4,9)	14 ( $\pm$ 3,8)	<,05 <sup>*</sup>	np
		15 (7-29)	15 (9-29)	14 (7-21)		
<b>PCR</b> (mg/L)		2,8 ( $\pm$ 2,5)	2,8 ( $\pm$ 2,4)	2,9 ( $\pm$ 3)	>,05 <sup>*</sup>	np
		1,8 (0,05-9,9)	1,8 (0,2-9,4)	1,9 (0,05-9,9)		
<b>Papp-a</b> (mUI/L)		1 ( $\pm$ 0,8)	1 ( $\pm$ 0,8)	1,1 ( $\pm$ 0,7)	>,05 <sup>*</sup>	np
		1 (0,02-3,8)	0,9 (0,02-3,8)	1 (0,08-3,2)		
<b>Hipertensión arterial <math>\phi\phi\phi\phi</math></b>	No n (%)	79 (66%)	62 (70%)	17 (58%)	1,698	1,7
	Si n (%)	40 (34%)	27 (30%)	13 (42%)	>,05 <sup>**</sup>	(0,7-4)
<b>Riesgo metabólico</b>	Bajo n (%)	82 (75%)	66 (80%)	16 (59%)	<b>4,912</b>	<b>2,8</b>
	Alto n (%)	27 (25%)	16 (20%)	11 (41%)	<,05 <sup>**</sup>	<b>(1,1-7)</b>

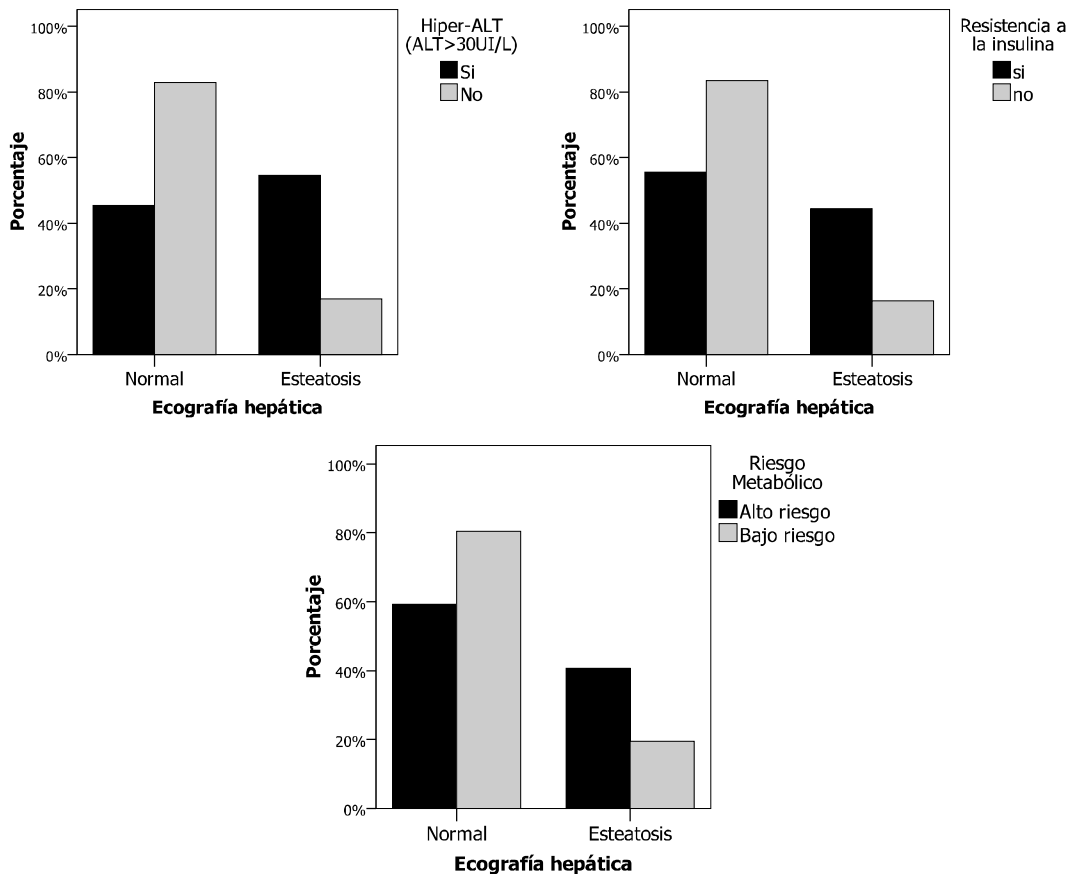
Los valores de las variables están expresados en media ( $\pm$ DE) y mediana (mínimo y máximo). Los porcentajes están en función de las columnas. Pacientes perdidos:  $\phi$ hiperaminotransfersemia: 4,  $\phi\phi$ dislipemia: 11,  $\phi\phi\phi$ Insulino-resistencia: 12,  $\phi\phi\phi\phi$ HTA: 8. PTGO: prueba de tolerancia oral a la glucosa n=13. \*p valora las diferencias entre el grupo de obesos con y sin esteatosis (U de Mann-Whitney). \*\* $\chi^2(p)$ : test de  $\chi^2$ : Comparación de prevalencia entre los individuos con y sin esteatosis. p<,05 fue considerada estadísticamente significativa. AST: Aspartato-aminotransferasa. ALT: Alanina-aminotransferasa.

**Diagrama de cajas 1a: Variables con diferencias significativas entre los sujetos con y sin esteatosis hepática según ecografía.**





Gráficos de barras 1b Prevalencia de alteraciones bioquímicas asociadas significativamente con el estado hepático según ecografía en los individuos obesos.



La matriz de correlaciones entre la presencia de esteatosis hepática y parámetros cuantitativos, mostró correlaciones positivas significativas entre la esteatosis hepática y los niveles de insulina basal ( $r:0,323$ ;  $p<,000$ ), HOMA-IR ( $r:0,334$ ;  $p,000$ ), ALT ( $r0,240$ ;  $p<,001$ ) e IMC ( $r:0,234$ ;  $p<,01$ ); y una correlación negativa significativa entre esteatosis y Lp(a) ( $r:-0,214$ ;  $p<,05$ ) (tabla 2).

**Tabla 2: Correlaciones entre esteatosis hepática y variables de riesgo cardiovascular en los obesos.**

		IMC	AST	ALT	Insulina basal	HOMA-IR	Adiponectina	Lp(a)
Rho	Esteatosis hepática	<b><i>r</i>,234**</b>	-,006	<b><i>r</i>,240**</b>	<b><i>r</i>,323**</b>	<b><i>r</i>,334**</b>	-,166	<b><i>r</i>-,214*</b>
		<b><i>p</i>,008</b>	,947	<b><i>p</i>,008</b>	<b><i>p</i>,000</b>	<b><i>p</i>,000</b>	,107	<b><i>p</i>,029</b>

r: Coeficiente de correlación Rho de Spearman. En negrita las correlaciones significativas. \*La correlación es significativa al nivel ,05 (bilateral). \*\*La correlación es significativa al nivel ,01 (bilateral). Rho: Rho de Spearman

Se construyó un modelo de regresión logística binaria multivariante para valorar la asociación de los factores asociados a la esteatosis hepática. Al incorporarse como variable dependiente a la esteatosis hepática y como co-variable al HOMA-IR, se obtuvo un modelo válido, pues fue globalmente significativo (pruebas ómnibus sobre coeficientes  $p<,05$ ). La prueba de Hosmer-Lemeshow no resultó significativa ( $p>,05$ ), implicando que el modelo fue correcto. La pertenencia de esta única variable mejoró el significado en el modelo; manteniendo su valor como variable de probabilidad de esteatosis, siendo el OR para el incremento de una unidad de HOMA-IR de 1,4 (IC95%: 1,14-1,83) (tabla 3).

**Tabla 3: Regresión logística. Suceso: Presencia de esteatosis en los niños y adolescentes obesos.**

Variables introducidas	B	E.T.	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
					Inferior	Superior
HOMA-IR	,371	,121	,002	1,449	1,143	1,837
Constante	-2,468	,521	,000	,085		

## 5. Discusión:

En varios estudios pediátricos se ha relacionado el HGNA o esteatosis hepática con la obesidad<sup>8,91,92</sup>. En este estudio el diagnóstico presuntivo de HGNA se realizó según los criterios ecográficos descritos previamente<sup>21,22,23</sup>.

En la muestra analizada se observó una alta prevalencia de HGNA, ya que la cuarta parte de los niños y adolescentes obesos a los que se les realizó ecografía hepática, cumplieron los criterios de esteatosis establecidos. El 19% de la muestra presentó elevación de enzimas hepáticas, especialmente de la ALT. Estos pacientes se encontraban asintomáticos al examen físico. Según los resultados obtenidos, los individuos obesos con manifestaciones hepáticas no presentaron mayor obesidad respecto a aquellos obesos sin evidencias de estas alteraciones.

Los niveles de enzimas hepáticas fueron estadísticamente superiores en los casos en los que se detectó esteatosis por ecografía, se observó asociación entre la presencia del hígado graso y la

elevación de ALT, y una correlación positiva significativa entre la esteatosis y los niveles de ALT. La ALT demostró ser más sensible que la AST para el screening de esteatosis hepática, al igual que se ha señalado en otros trabajos<sup>3</sup>. Los resultados obtenidos sugieren que la elevación enzimática de ALT podría deberse, al menos en parte, al aumento del contenido de triglicéridos en el hepatocito, concordando con una de las teorías de la etiopatogenia del HGNA<sup>40,41</sup>. Sin embargo el 50% de los sujetos con hiperaminotransferasemia presentaron una ecografía hepática normal y el 40% de los pacientes con esteatosis detectada por ultrasonografía presentaron niveles de enzimas hepáticas dentro de la normalidad. Lo que sugiere que niveles normales de aminotransferasas no descartarían HGNA, coincidiendo con otros estudios publicados<sup>16-19</sup>.

Se demostró asociación entre el estado de insulino-resistencia y la presencia de esteatosis hepática. Estos datos concuerdan con otras publicaciones<sup>10,71-73</sup>, sugiriendo una mayor probabilidad de presentar HGNA ante la presencia de IR y coincidiendo con la teoría de que la esteatosis hepática podría ser en parte consecuencia del efecto de la IR<sup>31-33</sup> generada por el exceso de tejido graso<sup>34-38</sup>. En este estudio no se observaron asociaciones entre los resultados de la PTGO, el fenotipo prediabético y el hígado graso, aunque trabajos recientes postulan que el hígado graso podría ser un precursor temprano de la intolerancia a la glucosa y/o factor de riesgo de DMT2<sup>77</sup> y enfermedad cardiovascular en sujetos jóvenes obesos<sup>65,93</sup>. Los niveles de insulina basal y HOMA-IR en los individuos obesos con esteatosis fueron superiores a los observados en los sujetos con ecografía hepática normal, existiendo correlaciones positivas significativas respecto a los niveles de insulina basal y HOMA-IR y aceptándose como modelo válido por regresión lineal a la asociación entre esteatosis y HOMA-IR.

Según algunos trabajos, se ha asociado la presencia de alteraciones lipídicas con el HGNA<sup>33,75</sup>. En este estudio no se observaron asociaciones entre la esteatosis hepática y alteraciones en el perfil lipídico o dislipemias.

Si bien no se observó asociación entre marcadores proinflamatorios y el hígado graso, como ha sido manifestado en otras publicaciones<sup>45</sup>. En este estudio, los niveles de adiponectina sí fueron inferiores en los pacientes con esteatosis hepática. Sugiriendo una asociación entre niveles bajos de adiponectina y la presencia de HGNA, que podría deberse a la falta de función protectora y/o reguladora del daño tisular por la disminución de la adiponectina a nivel hepático<sup>31,55,56</sup>.

No se observó asociación entre la presencia de hipertensión arterial y el hígado graso, pero estos resultados indicaron que la acumulación de grasa en hígado detectada por ecografía estaría fuertemente asociada con un estado metabólico de alto riesgo cardiovascular. De forma similar, trabajos publicados han señalado asociación entre el HGNA con el síndrome metabólico y con factores de riesgo cardiovascular<sup>64-66</sup>, apoyando la hipótesis que sostiene que HGNA podría ser la manifestación hepática del síndrome metabólico<sup>67,68</sup>.

## **6. Conclusiones:**



Los niños y adolescentes obesos de la muestra de estudio presentaron alta prevalencia de HGNA o esteatosis hepática según los criterios ecográficos establecidos, ya que uno de cada cuatro pacientes asintomáticos presentó signos ecográficos de HGNA. Los individuos con esteatosis hepática presentaron mayores concentraciones de enzimas hepáticas, observándose una asociación entre HGNA y niveles elevados de ALT, pero la normalización de enzimas hepáticas no descartó la presencia de esteatosis. Existió asociación entre la presencia de esteatosis hepática e insulino-resistencia (IR), los niveles de insulina basal y HOMA-IR fueron superiores en los individuos obesos con esteatosis hepática, existiendo asociación entre la presencia de IR e HGNA. La concentración sérica de adiponectina fue menor en los sujetos con un estado hepático alterado. Por último y englobando las conclusiones anteriores, la esteatosis hepática o HGNA mostró asociación con el estado metabólico de alto riesgo cardiovascular, apoyando la hipótesis de que el HGNA podría ser la manifestación hepática de un estado metabólico de alto riesgo cardiovascular, o según como han sugerido otros autores, el HGNA podría ser la manifestación hepática del síndrome metabólico.

## **Bibliografia:**

1. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2467-74.
2. Mulhall BP, Ong JP, Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease: an overview. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:1136-43.
3. Fishbein MH, Miner M, Mogren C, Chalekson J. The spectrum of fatty liver in obese children and the relationship of serum aminotransferases to severity of steatosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:54-61.
4. Rashid M, Roberts EA. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:48-53.
5. Brunt EM. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*;7:195-203.
6. Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Increased prevalence of cardiovascular disease in Type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Diabet Med* 2006;23:403-9.
7. Barshop NJ, Sirlin CB, Schwimmer JB, Lavine JE. Review article: epidemiology, pathogenesis and potential treatments of paediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:13-24.
8. Hesham AKH. Nonalcoholic fatty liver disease in children living in the obeseogenic society. *World J Pediatr* 2009;5:245-54.
9. Macias-Rodriguez RU, Torre A. [Pathophysiology of non-alcoholic steatohepatitis. An insulin resistance overview]. *Rev Invest Clin* 2009;61:161-72.
10. Burgert TS, Taksali SE, Dziura J, et al. Alanine aminotransferase levels and fatty liver in childhood obesity: associations with insulin resistance, adiponectin, and visceral fat. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4287-94.
11. Angulo P, Lindor KD. Non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17 Suppl:S186-90.
12. Manco M, Marcellini M, Devito R, Comparcola D, Sartorelli MR, Nobili V. Metabolic syndrome and liver histology in paediatric non-alcoholic steatohepatitis. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:381-7.
13. Loomba R, Sirlin CB, Schwimmer JB, Lavine JE. Advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009;50:1282-93.
14. Hubscher SG. Histological assessment of non-alcoholic fatty liver disease. *Histopathology* 2006;49:450-65.
15. Thamer C, Tschritter O, Haap M, et al. Elevated serum GGT concentrations predict reduced insulin sensitivity and increased intrahepatic lipids. *Horm Metab Res* 2005;37:246-51.
16. Fraser A, Longnecker MP, Lawlor DA. Prevalence of elevated alanine aminotransferase among US adolescents and associated factors: NHANES 1999-2004. *Gastroenterology* 2007;133:1814-20.
17. Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J Pediatr* 2000;136:727-33.
18. Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, et al. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288:E462-8.
19. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004;40:1387-95.
20. Martos Estepa R, Ruz Rodriguez FJ, Valle Jimenez M, Gascon Luna F, Bermudo Guitarte F, Canete Estrada R. [High levels of alanine aminotransferase and cholinesterase in obese pre-pubertal children: correlation with basal insulin concentration and anthropometric measures]. *An Esp Pediatr* 2000;53:330-4.
21. Alfire ME, Treem WR. Nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatr Ann* 2006;35:290-4, 7-9.
22. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:745-50.
23. Joseph AE, Saverymuttu SH, al-Sam S, Cook MG, Maxwell JD. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. *Clin Radiol* 1991;43:26-31.
24. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006;118:1388-93.
25. Alkhoury N, Carter-Kent C, Lopez R, et al. A combination of the pediatric NAFLD fibrosis index and enhanced liver fibrosis test identifies children with fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:150-5.
26. Caballeria Rovira L, Toran Montserrat P, Auladell Llorens MA, Pera Blanco G. [Non-alcoholic hepatic steatosis. An update]. *Aten Primaria* 2008;40:419-24.
27. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999;107:450-5.
28. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001;50:1844-50.
29. Basaranoglu M, Kayacetin S, Yilmaz N, Kayacetin E, Tarcin O, Sonsuz A. Understanding mechanisms of the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*;16:2223-6.

30. Hijona E, Hijona L, Arenas JI, Bujanda L. Inflammatory mediators of hepatic steatosis. *Mediators Inflamm*;2010:837419.
31. Utzschneider KM, Kahn SE. Review: The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4753-61.
32. Agarwal N, Sharma BC. Insulin resistance and clinical aspects of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Hepatol Res* 2005;33:92-6.
33. Kotronen A, Yki-Jarvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:27-38.
34. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003;37:917-23.
35. Pagano G, Pacini G, Musso G, et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association. *Hepatology* 2002;35:367-72.
36. Vanni E, Bugianesi E, Kotronen A, De Minicis S, Yki-Jarvinen H, Svegliati-Baroni G. From the metabolic syndrome to NAFLD or vice versa? *Dig Liver Dis* 2010;42:320-30.
37. Mendez-Sanchez N, Arrese M, Zamora-Valdes D, Uribe M. Current concepts in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2007;27:423-33.
38. Stefan N, Kantartzis K, Haring HU. Causes and metabolic consequences of Fatty liver. *Endocr Rev* 2008;29:939-60.
39. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998;114:842-5.
40. Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest* 2004;114:147-52.
41. Wieckowska A FA. Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population: a review. *Curr Opin Pediatr* ;17(5):636-41 2005 Oct.
42. Begriche K, Igoudjil A, Pessayre D, Fromenty B. Mitochondrial dysfunction in NASH: causes, consequences and possible means to prevent it. *Mitochondrion* 2006;6:1-28.
43. Perez-Carreras M, Del Hoyo P, Martin MA, et al. Defective hepatic mitochondrial respiratory chain in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003;38:999-1007.
44. Serviddio G, Bellanti F, Tamborra R, et al. Alterations of hepatic ATP homeostasis and respiratory chain during development of non-alcoholic steatohepatitis in a rodent model. *Eur J Clin Invest* 2008;38:245-52.
45. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221-31.
46. Feldstein AE, Werneburg NW, Canbay A, et al. Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF-alpha expression via a lysosomal pathway. *Hepatology* 2004;40:185-94.
47. Neyrinck AM, Cani PD, Dewulf EM, De Backer F, Bindels LB, Delzenne NM. Critical role of Kupffer cells in the management of diet-induced diabetes and obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;385:351-6.
48. Rivera CA, Adegboyega P, van Rooijen N, Tagalicud A, Allman M, Wallace M. Toll-like receptor-4 signaling and Kupffer cells play pivotal roles in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2007;47:571-9.
49. Berson A, De Beco V, Letteron P, et al. Steatohepatitis-inducing drugs cause mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation in rat hepatocytes. *Gastroenterology* 1998;114:764-74.
50. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr* 2000;136:734-8.
51. Pietrangelo A. Metals, oxidative stress, and hepatic fibrogenesis. *Semin Liver Dis* 1996;16:13-30.
52. Bilzer M, Roggel F, Gerbes AL. Role of Kupffer cells in host defense and liver disease. *Liver Int* 2006;26:1175-86.
53. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999;29:664-9.
54. Ratziu V, Bonyhay L, Di Martino V, et al. Survival, liver failure, and hepatocellular carcinoma in obesity-related cryptogenic cirrhosis. *Hepatology* 2002;35:1485-93.
55. Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest* 2003;112:91-100.
56. Winer JC, Zern TL, Taksali SE, et al. Adiponectin in childhood and adolescent obesity and its association with inflammatory markers and components of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4415-23.
57. Santaniemi M, Kesaniemi YA, Ukkola O. Low plasma adiponectin concentration is an indicator of the metabolic syndrome. *Eur J Endocrinol* 2006;155:745-50.
58. Bajaj M, Suraamornkul S, Piper P, et al. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely related to hepatic fat content and hepatic insulin resistance in pioglitazone-treated type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:200-6.
59. Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, et al. Tumor necrosis factor alpha promoter polymorphisms and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;122:274-80.
60. Hughes DE, Stolz DB, Yu S, et al. Elevated hepatocyte levels of the Forkhead box A2 (HNF-3beta) transcription factor cause postnatal steatosis and mitochondrial damage. *Hepatology* 2003;37:1414-24.
61. Morral N, Edenberg HJ, Witting SR, Altomonte J, Chu T, Brown M. Effects of glucose metabolism on the regulation of genes of fatty acid synthesis and triglyceride secretion in the liver. *J Lipid Res* 2007;48:1499-510.

62. Adams LA, White SW, Marsh JA, et al. Association between liver-specific gene polymorphisms and their expression levels with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2013;57:590-600.
63. Larrieta-Carrasco E, Leon-Mimila P, Villarreal-Molina T, et al. Association of the I148M/PNPLA3 variant with elevated alanine transaminase levels in normal-weight and overweight/obese Mexican children. *Gene* 2013;520:185-8.
64. Schwimmer JB, Pardee PE, Lavine JE, Blumkin AK, Cook S. Cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Circulation* 2008;118:277-83.
65. Wicklow BA, Wittmeier KD, MacIntosh AC, et al. Metabolic consequences of hepatic steatosis in overweight and obese adolescents. *Diabetes Care* 2012;35:905-10.
66. Radu C, Grigorescu M, Crisan D, Lupsor M, Constantin D, Dina L. Prevalence and associated risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in hospitalized patients. *J Gastrointest Liver Dis* 2008;17:255-60.
67. Adams LA, Angulo P. Recent concepts in non-alcoholic fatty liver disease. *Diabet Med* 2005;22:1129-33.
68. Sundaram SS, Zeitler P, Nadeau K. The metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease in children. *Curr Opin Pediatr* 2009;21:529-35.
69. Patton HM, Yates K, Unalp-Arida A, et al. Association between metabolic syndrome and liver histology among children with nonalcoholic Fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2093-102.
70. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000;132:112-7.
71. Angelico F, Del Ben M, Conti R, et al. Non-alcoholic fatty liver syndrome: a hepatic consequence of common metabolic diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:588-94.
72. Angelico F, Del Ben M, Conti R, et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1578-82.
73. Mandato C, Lucariello S, Licenziati MR, et al. Metabolic, hormonal, oxidative, and inflammatory factors in pediatric obesity-related liver disease. *J Pediatr* 2005;147:62-6.
74. Akbar DH, Kawther AH. Nonalcoholic fatty liver disease in Saudi type 2 diabetic subjects attending a medical outpatient clinic: prevalence and general characteristics. *Diabetes Care* 2003;26:3351-2.
75. Assy N, Kaita K, Mymin D, Levy C, Rosser B, Minuk G. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci* 2000;45:1929-34.
76. Siramolpiwat S PC, Wisedopas N. Usefulness of serum high sensitivity CRP measurement in differentiating between non alcoholic steatohepatitis and simple steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, New Orleans, LA, USA. M1992.
77. Cali AM, De Oliveira AM, Kim H, et al. Glucose dysregulation and hepatic steatosis in obese adolescents: is there a link? *Hepatology* 2009;49:1896-903.
78. Sattar N, Scherbakova O, Ford I, et al. Elevated alanine aminotransferase predicts new-onset type 2 diabetes independently of classical risk factors, metabolic syndrome, and C-reactive protein in the west of Scotland coronary prevention study. *Diabetes* 2004;53:2855-60.
79. Barlow SE. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics* 2007;120 Suppl 4:S164-92.
80. Type 2 diabetes in children and adolescents. American Diabetes Association. *Pediatrics* 2000;105:671-80.
81. M. Hernandez JC, J. L. Narvaiza, j. m. Rincon, I. Ruiz, E. Sanchez, b. Sobradillo y A. Zurimendi curvas y tablas de crecimiento. Instituto sobre crecimiento y desarrollo. Fundación F. Orbegozo. Madrid: editorial Garsi 1988.
82. Antonio Carrascosa JMF, Angel Ferrández, Juan Pedro López-Siguero, Diego López, Elena Sánchez y Grupo Colaborador. Estudios españoles de crecimiento 2010.:<http://www.estudiosdecrecimiento.es/estudio-transversal-publicaciones.html>.
83. <http://www.who.int/growthref/en/>.
84. Shannon A, Alkhouri N, Carter-Kent C, et al. Ultrasonographic quantitative estimation of hepatic steatosis in children With NAFLD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:190-5.
85. Franzese A, Vajro P, Argenziano A, et al. Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci* 1997;42:1428-32.
86. Mazhar SM, Shiehorteza M, Sirlin CB. Noninvasive assessment of hepatic steatosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:135-40.
87. Hamaguchi M, Kojima T, Itoh Y, et al. The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2708-15.
88. Dasarathy S, Dasarathy J, Khiyami A, Joseph R, Lopez R, McCullough AJ. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study. *J Hepatol* 2009;51:1061-7.
89. Chiloiro M, Riezzo G, Chiarappa S, et al. Relationship among fatty liver, adipose tissue distribution and metabolic profile in moderately obese children: an ultrasonographic study. *Curr Pharm Des* 2008;14:2693-8.
90. Tobari M, Hashimoto E, Yatsuji S, Torii N, Shiratori K. Imaging of nonalcoholic steatohepatitis: advantages and pitfalls of ultrasonography and computed tomography. *Intern Med* 2009;48:739-46.

91. Alavian SM, Mohammad-Alizadeh AH, Esna-Ashari F, Ardalan G, Hajarizadeh B. Non-alcoholic fatty liver disease prevalence among school-aged children and adolescents in Iran and its association with biochemical and anthropometric measures. *Liver Int* 2009;29:159-63.
92. Nobili V, Marcellini M, Devito R, et al. NAFLD in children: a prospective clinical-pathological study and effect of lifestyle advice. *Hepatology* 2006;44:458-65.
93. D'Adamo E, Cali AM, Weiss R, et al. Central role of fatty liver in the pathogenesis of insulin resistance in obese adolescents. *Diabetes Care* 2010;33:1817-22.



Capítulo

6

**Meta-inflamación: Análisis de la  
obesidad infanto-juvenil como un  
estado inflamatorio crónico de bajo  
grado**

**Introducción:** La obesidad es la condición que mas frecuentemente altera el metabolismo en niños y adolescentes, pudiendo producir a largo plazo complicaciones cardiovasculares. Existe consenso entre grupos de investigación que las alteraciones metabólicas podrían estar mediadas en gran parte por procesos inflamatorios y oxidativos crónicos subyacentes. Se ha propuesto que este estado inflamatorio crónico de bajo grado comenzaría en la infancia, pero aun la cascada fisiopatológica de eventos que desencadenan y mantienen esta situación no está claramente dilucidada.

**Objetivos:** Valoración de los efectos de la obesidad sobre determinados marcadores proinflamatorios y sobre la proteína plasmática asociada al embarazo (papp-a) en una muestra de niños y adolescentes, analizando sus posibles asociaciones con factores clínico-metabólicos de riesgo cardiovascular.

**Sujetos y método:** Estudio casos-control, en 117 niños y jóvenes (66 mujeres /51 varones) con edad entre 3 y 17 años (11,7±7) y diagnóstico de obesidad según criterios definidos en el capítulo 2. El grupo control se conformó por 24 niños sanos, no obesos y edad media similar. Se realizó examen físico completo, medición de tensión arterial y valoración bioquímica de parámetros glucídicos, lipídicos y proinflamatorios. Las variables proinflamatorias analizadas fueron el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), adiponectina, proteína C reactiva ultrasensible (PCR) y la proteína plasmática asociada al embarazo o Pregnancy-associated plasma protein A. El análisis estadístico se realizó mediante el programa estadístico SPSS versión 17. Las variables fueron consideradas significativas a valores de  $p < 0,05$ . El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital y se firmó consentimiento informado por parte de pacientes y tutores.

**Resultados:** 1) El TNF- $\alpha$  no presentó diferencias entre los niños y adolescentes obesos y el grupo control ( $p > 0,05$ ), ni asociaciones significativas respecto otros factores de riesgo cardiovascular.

2) La concentración de adiponectina fue inferior en los obesos que en los no obesos ( $p < 0,001$ ). Los niveles de adiponectina presentaron correlaciones negativas con el SDS-IMC ( $r: -0,269$ ;  $p < 0,01$ ), edad ( $r: -0,329$ ;  $p < 0,001$ ), insulina basal ( $r: -0,364$ ;  $p < 0,001$ ) y a los 120' de la prueba de tolerancia a la glucosa [post-PTGO] ( $r: -0,256$ ;  $p < 0,05$ ), HOMA-IR ( $r: -0,383$ ;  $p < 0,001$ ) y tensión arterial sistólica ( $r: -0,239$ ;  $p < 0,05$ ); y correlación positiva con el HDL ( $r: 0,363$ ;  $p < 0,001$ ). La regresión múltiple mostró asociaciones significativas de la adiponectina con el SDS-IMC y la edad.

3) La concentración de PCR fue mayor en los obesos que en el grupo control ( $p < 0,001$ ). Los niveles de PCR presentaron correlaciones positivas con el IMC ( $r: 0,199$ ;  $p < 0,05$ ), SDS-IMC ( $r: 0,304$ ;  $p = 0,001$ ), glucemia post-PTGO ( $r: 0,269$ ;  $p < 0,05$ ) e insulina post-PTGO ( $r: 0,248$ ;  $p < 0,05$ ). La regresión múltiple mostró asociación significativa de la PCR con el SDS-IMC. Se observó una asociación significativa entre la obesidad y valores de  $PCR \geq 1\text{mg/L}$ , al determinarse este valor de PCR como punto de corte se observó asociación con el SDS-IMC ( $p = 0,001$ ) y con la disminución del HDL ( $p < 0,05$ ), pero no se encontraron asociaciones con alteraciones metabólicas.

4) La papp-a no presentó diferencias entre los obesos y el grupo control ( $p > 0,05$ ). La papp-a presentó correlaciones negativas con el IMC ( $r: -0,274$ ;  $p < 0,01$ ), glucemia basal ( $r: -0,313$ ;  $p < 0,005$ ), la insulina basal ( $r: -0,257$ ;  $p < 0,05$ ) y HOMA-IR ( $r: -0,296$ ;  $p < 0,005$ ), la regresión múltiple mostró asociación significativa de la papp-a con el HOMA-IR.

5) No se encontraron asociaciones entre el estado metabólico de alto riesgo cardiovascular y los parámetros proinflamatorios.

**Conclusiones:** 1) La disminución de los niveles de adiponectina en los niños y adolescentes obesos se asoció con la disminución de la sensibilidad a la insulina y descenso del HDL. Los obesos presentaron menores niveles de adiponectina que los no obesos, existiendo una asociación indirecta e independiente de la adiponectina con el SDS-IMC. 2) Existió correlación positiva entre los niveles de PCR y las concentraciones de glucemia e insulina post-PTGO, lo que podría sugerir una asociación entre PCR y estados incipientes de alteración glucídica. Los obesos presentaron mayores niveles de PCR, existiendo una asociación directa e independiente entre el SDS-IMC y los niveles de PCR. 3) La disminución de la adiponectina e incremento de la PCR avalan la hipótesis que supone un estado inflamatorio de crónico de bajo grado asociado al exceso de peso. 4) Los resultados obtenidos del análisis de la papp-a en los pacientes pediátricos obesos que asocian el descenso de esta proteína con la IR generan nuevas incógnitas a resolver sobre su papel como biomarcador en el metabolismo de los hidratos de carbono y factor de riesgo de enfermedad cardiovascular.



## **1. Introducción:**

### **La “meta-inflamación”, un estado de inflamación crónico de bajo grado asociado a la obesidad.**

La obesidad iniciada en la infancia condiciona en adultos un incremento de la morbi-mortalidad sobre el sistema cardiovascular<sup>1</sup>, aunque aún no está totalmente esclarecido el vínculo fisiológico que explica el aumento de tejido adiposo, la aparición de factores de riesgo y el desarrollo del proceso de ateromatosis. Se ha propuesto que un posible conector entre estas condiciones podría ser un estado de proinflamación<sup>2</sup> o de inflamación crónica y oxidativo de bajo grado inducido por diferentes mediadores inflamatorios<sup>3</sup>. Si bien el mecanismo es complejo, es posible que las características biológicas del tejido adiposo disfuncionante determinen su propio potencial patogénico. Esto se debería a que el incremento del tamaño de los adipocitos que se produce en la obesidad podría promover la infiltración y acumulación de macrófagos en el tejido adiposo<sup>4-6</sup> con consecuencias nefastas en el metabolismo local y sistémico, como se ha comprobado en experimentos con murinos<sup>7,8</sup> y en estudios en seres humanos obesos, en los que se ha observado que el mayor contenido de macrófagos en el tejido adiposo fue el principal determinante de alteraciones en la sensibilidad a la insulina<sup>9</sup>.

Se ha demostrado que células del tejido adiposo “inflamado” producen gran cantidad de adipocitoquinas y disminución de la síntesis de adiponectina<sup>10-12</sup>, agravando el funcionamiento patológico del propio tejido graso, perpetuando la insulino-resistencia (IR) asociada y generando un estado de inflamación sistémico crónico de bajo grado<sup>13</sup>, definido también como “meta-inflamación” o inflamación metabólica<sup>11,14</sup>, que estaría íntimamente relacionado con la IR<sup>10,15</sup> y la diabetes tipo 2 (DMT2); pero no se ha determinado si este estado proinflamatorio sería causa<sup>16</sup> o consecuencia de la IR y Síndrome metabólico (SM). Clínicamente la existencia de este proceso inflamatorio se ha demostrado en niños y adultos obesos<sup>17-19</sup>, y ha sido caracterizado por la presencia de niveles plasmáticos elevados de proteínas reactivas de la fase aguda, entre ellas, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), la interleuquina 6 (IL6) y la proteína C reactiva (PCR)<sup>2,20</sup>, combinado con alteraciones metabólicas<sup>20-23</sup>. Una de las teorías propuestas para explicar la repercusión sistémica metabólica e inflamatoria de la excesiva acumulación del tejido adiposo está basada en la anatomía de la obesidad central y su capacidad de drenar AGL y mediadores inflamatorios en la circulación portal, actuando preferentemente sobre el metabolismo hepático<sup>24</sup>. Otra teoría no excluyente de la anterior considera la existencia de células en el tejido adiposo con propiedades biológicas diferentes, que podrían predisponer a un menor o mayor riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas e inflamatorias<sup>25</sup>.

Es biológicamente pausable que el incremento a la exposición de un estado inflamatorio provoque un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular, a través de un injuria lenta y persistente sobre la superficie endotelial. A las hormonas y citoquinas derivadas del tejido adiposo “agrandado e inflamado”<sup>4,5,26</sup>, se las ha encontrado involucradas en la patogénesis del

conjunto de alteraciones metabólicas<sup>27,28</sup> y se las ha asociado a procesos ateroscleróticos, detectándose PCR en placas ateroscleróticas y en el infarto de miocardio promoviendo la activación del complemento<sup>29,30</sup>. Estos datos podrían respaldar la hipótesis de que el bajo grado inflamatorio sistémico y crónico incrementa el riesgo a largo plazo de daño vascular y futuros eventos cardiovasculares. Estudios en modelos murinos han sugerido que la activación del sistema inmune podría tener repercusiones en la génesis de la patología asociada a la obesidad, al haberse demostrado el rol que cumple la inmunidad en la progresión del proceso ateromatoso<sup>31</sup>. Dada la compleja interrelación de eventos que se producen ante el exceso de adiposidad y que la mayor parte de los estudios han sido realizados en adultos, la medición de diferentes marcadores inflamatorios en edades pediátricas podría ayudar a comprender la fisiopatología de la cascada metabólico-inflamatoria subclínica que acontece en la obesidad en etapas tempranas de la vida cuando se inicia el incremento de peso.

### El tejido adiposo como órgano endocrino secretor de adipocitoquinas:

El concepto clásico de tejido adiposo como reservorio de energía ha cambiado considerablemente desde hace algunos años. Ahora se conoce que este tejido conformado por adipocitos, macrófagos, fibroblastos, células endoteliales y preadipocitos<sup>32,33</sup>, es un órgano con gran actividad autócrina, parácrina<sup>34</sup> y endócrina, capaz de secretar múltiples sustancias<sup>35-37</sup> con funciones diferentes según su estado de normalidad o disfunción (tabla 1).

**Tabla 1: Sustancias secretadas por células del tejido adiposo.**

Adipoquina	Nombre completo	Efecto
Leptina	Leptina	Ingesta, +lipólisis, angiogénesis*, regulación del tono vascular, proaterogénica, hipertrofia.
Adiponectina	Adiponectina	Anti-aterogénico, ↓IR, ↓AGL, anti-inflamatorio*, regulación del tono vascular
Apelina	Apelina	anti-aterogénico
Resistina	Resistina	IR, inflamación (murinos)*
Visfatina	Visfatina	Insulino mimético*, +inflamación
Omentina	Omentina	Modula a la insulina*, VD, ↓inflamación
Vaspina	Serpina derivada del tejido adiposo	↓IR*
Apelina	Apelina	Vasodilatación*
CETP	Proteína transportadora de esteroides de colesterol	Metabolismo lipídico
Chemerin	Chemerin	↓inflamación, +angiogénesis
LPL	Lipoproteína lipasa	Metabolismo lipídico
LHS	Lipasa sensible a hormonas	Metabolismo lipídico
A-FABP4	Proteína ligando 4 de AGL	Metabolismo lipídico
Perilipina	Perilipina	Metabolismo lipídico
RBP4	Proteína ligando del retinol	IR, metabolismo lipídico
ASP	Proteína estimulante de la acilación	Metabolismo lipídico
ATII	Angiotensina II	Presión arterial
ACE	Enzima convertidora de angiotensina	Presión arterial
AGT	Angiotensinógeno	Presión arterial, inflamación***
TNF-α	Factor de necrosis tumoral α (citoquina pro-infl.)	IR, +lipólisis, inflamación: +IL6, -adiponectina, + molec. adhesión ***

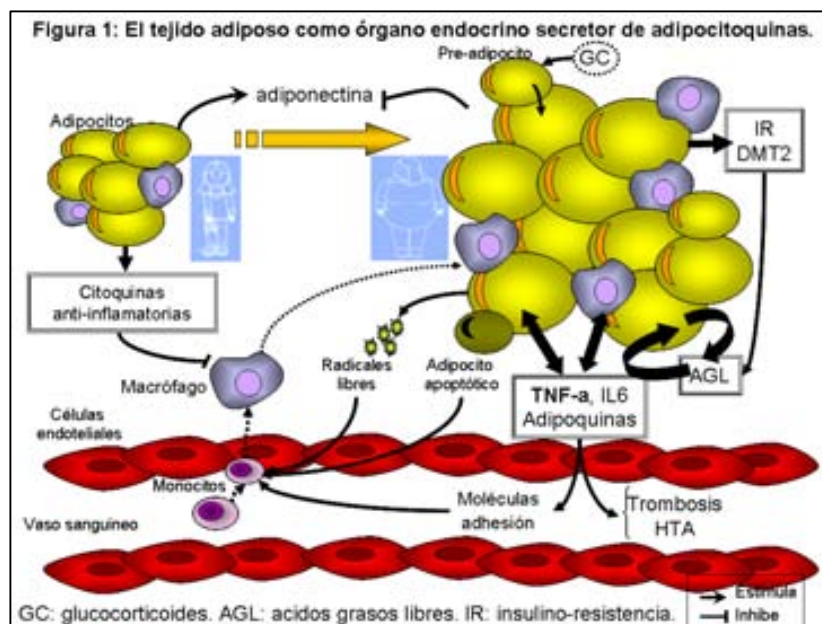
IL6	Interleuquina 6 (citoquina pro-inflamatoria)	IR, +lipólisis, Inflamación (+PCR)***
IL8	Interleuquina 8 (quimioquina pro-inflamatoria)	Inflamación, + migración celular***
IL1	Interleuquina 1 (citoquina pro-inflamatoria)	Inflamación (+PCR), angiogenesis***
IL1Ra	Interleuquina 1Ra (citoquina anti-inflam.)	Anti-inflamatorio***
IL10	Interleuquina 10(citoquina anti-inflam.)	Anti-inflamatorio***
PCR	Proteína C reactiva	Inflamación, disfunción endotelial***, + Acumulación de TG, - lipólisis*, Inmunidad.
Adipsina	Complemento factor D46	
MCP-1(CCL2)	Prot. quimiotáctica de monocitos-1(quimioquina proinflamatoria)	Atracción de macrófagos, lipólisis***
ICAM-1	Molécula de adhesión intracelular 1	Atracción de macrófagos
PAI-1	Inhibidor del activador del plasminógeno-1	Hipofibrinólisis ***, coagulación.
PPARs	Peroxisome proliferator-activated receptor	Efecto anti-inflamatorio
LXR	Liver X receptor familias	Efecto anti-inflamatorio
LCN2	Lipocalin-2	Pro y anti-inflamatorio**
ADRF	Adipocyte-derived relaxing factor	Regulación del tono vascular

Tabla modificada de Hajer et al<sup>38</sup> y otros: \*<sup>39,40</sup>, \*\*<sup>41</sup>, \*\*\*<sup>42,43</sup>. " + " estimula, " - " inhibe.

En condiciones normales, los adipocitos y los macrófagos residentes en el tejido adiposo regularían un estado de homeostasis metabólica liberando citoquinas con propiedades anti-inflamatorias<sup>44</sup> con un efecto protector sobre el desarrollo de la adiposidad relacionada con la inflamación y la IR.

En condiciones de obesidad los adipocitos hiperplásicos e hipertróficos, los pre-adipocitos y la infiltración de macrófagos, inflaman el tejido adiposo principalmente consecuencia de una interferencia o "crosstalk" entre macrófagos y adipocitos<sup>35,44</sup>, generando un tejido disfuncionante. Simultáneamente para contrarrestar el estrés producido por la obesidad se activan el eje hipofisiario pituitario adrenal y el sistema nervioso simpático<sup>45</sup>, produciendo un incremento de glucocorticoides que induciría la diferenciación de pre-adipocitos favoreciendo el incremento del tejido adiposo<sup>46</sup>. Estudios recientes han demostrado en niños obesos la existencia de este proceso inflamatorio en el tejido adiposo, siendo justamente los macrófagos uno de los componentes principales de la lesión microgranulomatosa que supone la degeneración del adipocito y fibrosis, lo que genera un mayor reclutamiento de macrófagos y leucocitos. En estos estudios no se han encontrado elementos transicionales entre adipocitos y macrófagos, lo que sugiere que existe una migración de macrófagos desde el torrente sanguíneo, mas que una diferenciación de pre-adipocitos<sup>17</sup>. Evidencias sugieren un rol clave de las células endoteliales en el control del proceso inflamatorio del tejido adiposo<sup>47</sup>, donde adipocitoquinas inflamatorias serían las responsables de la activación del endotelio y de la expresión de moléculas de adhesión involucradas en el reclutamiento de monocitos/macrófagos<sup>48</sup>. La leptina, directamente relacionada con el tamaño de los adipocitos, además de su efecto sobre el hipotálamo en relación al estado de saciedad<sup>49</sup>, activaría a estas células endoteliales, estimulando el reclutamiento de macrófagos circulantes en el tejido adiposo<sup>43</sup>. Los macrófagos reclutados serían estimulados por el TNF- $\alpha$  secretado por adipocitos y macrófagos residentes, aumentando la expresión de determinados genes<sup>50,51</sup> y produciendo la liberación de más moléculas proinflamatorias, entre ellas TNF- $\alpha$ , lo que perpetuará este estado inflamatorio<sup>26,35,36,52</sup>, que

será reforzado a su vez por la disminución de la síntesis de adiponectina. Otra característica de este proceso se debe a que la hipertrofia de los adipocitos está asociada con su propia apoptosis<sup>53</sup>, lo que podría estimular aun más la acumulación de macrófagos, perpetuando todo el círculo. Por ultimo se ha demostrado que el aumento del tejido adiposo visceral generaría condiciones hipóxicas debido al aumento de la producción de especies reactivas del oxígeno y del desarrollo del estrés oxidativo<sup>54</sup>, situación que también jugará un rol importante en el reclutamiento de macrófagos<sup>55,56</sup>, alterando la producción de adipocitoquinas<sup>57</sup> e induciendo una situación de estrés a nivel del retículo endoplasmático<sup>55</sup>. Consecuentemente las funciones que realiza el tejido adiposo en estas condiciones y las adipocitoquinas que produce son muy diferentes a los que presenta en estado de normalidad. Entre las sustancias liberadas por adipocitos y macrófagos residentes se encuentran adipocitoquinas involucradas en diferentes vías inflamatorias, tales como la IL6, TNF- $\alpha$ <sup>4,58,59</sup> y quimioquinas, moléculas asociadas con la trombosis e hipertensión, que serían inducidas por los ácidos grasos libres (AGL) crónicamente elevados en la obesidad<sup>60</sup>. Los macrófagos residentes en el tejido adiposo iniciarían y/o exacerbarían las alteraciones locales propias de la obesidad, ya que sus factores derivados, en especial el TNF- $\alpha$ , modificarán el perfil de expresión y secreción de adipoquinas producidas por el tejido adiposo empeorando la adipogénesis y siendo responsables de la liberación a la circulación de moléculas proinflamatorias específicas, que determinarán el bajo grado de inflamación crónica relacionado con la obesidad<sup>35,43</sup>. Estudios experimentales en ratones han demostrado que una dieta rica en lípidos produce un desequilibrio entre la ingesta y la oxidación de la grasa, aumentando el tamaño del tejido graso por hipertrofia e hiperplasia de los adipocitos, y aumento de la lipólisis con liberación AGL<sup>61,62</sup> e incremento de la producción de adipocitoquinas<sup>63,64</sup> por las células del tejido adiposo (IL6, TNF- $\alpha$ , resistina, PAI-1, leptina<sup>65</sup>, fibrinógeno y componentes del sistema renina angiotensina aldosterona), a excepción de la producción de



adiponectina que disminuye, creándose un “ambiente inflamatorio”<sup>66-68</sup> (figura 1). En personas obesas se ha observado que los receptores TLR-4 (toll like receptor-4), presentes en las células del tejido adiposo, están involucrados en la producción de mediadores inflamatorios relacionados con la obesidad e inhibición de las señales de la insulina mediante la activación del factor transcripcional NF- $\kappa$ B<sup>69-71</sup>, un factor crucial en la inflamación inducida por la obesidad.

Los AGL y otras moléculas producidas por las condiciones hipóxicas que ocurren en la obesidad, pueden activar los TLR-4 induciendo la producción de adipocinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ ) por adipocitos<sup>72,73</sup> y macrófagos induciendo un círculo vicioso inflamatorio parácrino en el propio tejido adiposo<sup>74</sup>.

En diversos estudios los marcadores de respuesta de fase aguda se han asociado a dislipemia<sup>75</sup> e IR. Las citoquinas proinflamatorias producidas por el tejido adiposo no solo tendrían efecto sobre la cascada inflamatoria, estados procoagulantes, anti-fibrinolíticos y vasoactivos<sup>76-78</sup>, sino que también actuarían sobre el metabolismo hidrocarbonado y lipídico<sup>79</sup>.

Se ha propuesto que altos niveles de TNF- $\alpha$  en el tejido adiposo inflamado podrían estar implicados en el desarrollo de la IR al inducir un defecto en la capacidad de fosforilación<sup>80,81</sup> de residuos de tirosina en el primer sustrato del receptor de insulina (IRS-1) necesario para la progresión de la señal intracelular de la hormona<sup>82</sup>, y al disminuir la expresión génica de los transportadores de glucosa insulino sensibles GLUT-4<sup>83-85</sup>, inhibiendo la captación de glucosa dependiente de insulina por interferir en la ruta de señalización de la misma. Las alteraciones lipoproteicas se deberían a la acción conjunta del TNF- $\alpha$ , IL6, crecimiento de los adipocitos (principalmente viscerales) e IR local del tejido adiposo, que juntos estimularían a la LSH, enzima que como ya se ha comentado, cataliza la lipólisis de TG almacenados en el tejido adiposo, conduciendo al aumento de la liberación de AGL<sup>85</sup> a la circulación portal<sup>86,87</sup> (figura 4). El TNF- $\alpha$  sería un estimulante de la lipólisis no solo por medio de la LSH, sino también por ser un inhibidor de la expresión de LPL y GLUT4, dos elementos claves en la acumulación de lípidos, por lo que podría considerarse como un mecanismo que trata de reducir el tamaño excesivo de los depósitos grasos. De esta forma la liberación de AGL, además de su función autócrina y parácrina en el tejido adiposo, tendrán una función endócrina al ser conducidos al hígado donde producirán alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono al incrementar la gluconeogénesis hepática, alteraran la producción de lipoproteínas debido a la sobreproducción de VLDL<sup>91</sup> y consecuentemente el aumento de pequeñas y aterogénicas moléculas de LDL y a la disminución del HDL<sup>92</sup>, además de incrementar la síntesis de factores de la coagulación y moléculas inflamatorias<sup>88-90</sup>(figura 5). El aumento de síntesis de TNF- $\alpha$  por el tejido adiposo inflamado también incrementará la concentración de TG<sup>93</sup> mediante la estimulación de la producción de apolipoproteína B100 (Apo B100) y por lo tanto de VLDL<sup>94-96</sup>. Finalmente el metabolismo anormal de las lipoproteínas y la liberación de moléculas inflamatorias por el hígado influirán negativamente sobre la función endotelial sistémica, estimulando el proceso aterogénico<sup>97</sup>.

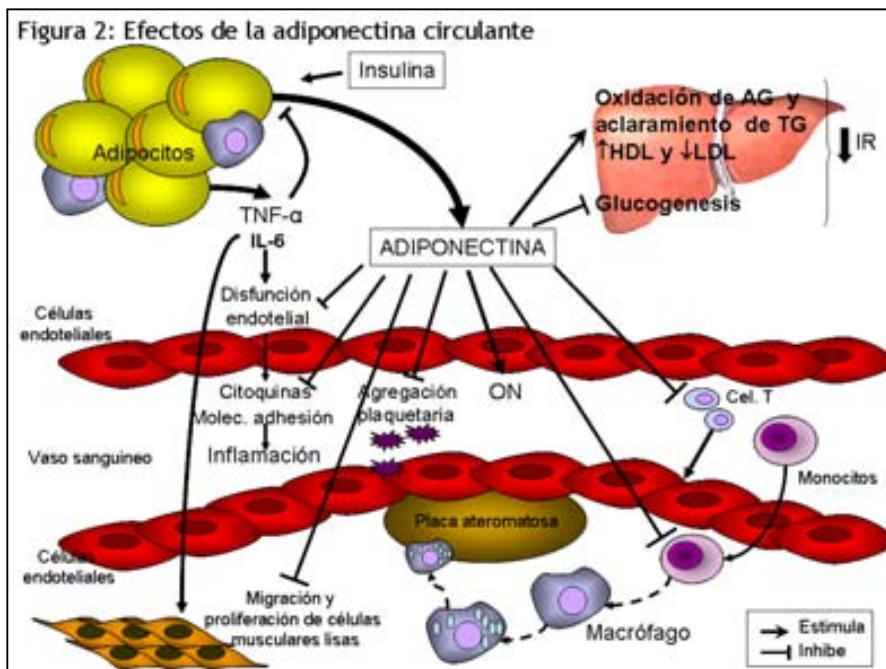
La IL6 es una citoquina multifuncional e intermediaria de la respuesta inflamatoria y del estrés, que aumenta progresivamente con el grado de obesidad<sup>98-100</sup>, ya que la mayor parte de la misma proviene del tejido adiposo<sup>101</sup> y puede que esté estimulada por el TNF- $\alpha$ . Como se ha detallado, estaría relacionada con la IR<sup>102,103</sup>, dislipidemia y angiogénesis durante el crecimiento del tejido

adiposo<sup>104</sup>, e influye directamente en el hígado promoviendo la inflamación por inducción de la síntesis de la PCR y proteínas involucradas en la homeostasis del organismo<sup>105</sup>.

La adiponectina es una hormona proteica sintetizada casi exclusivamente por el adipocito, con al menos tres isoformas diferentes<sup>106</sup>, que induciría efectos beneficiosos debido a sus posibles propiedades anti-aterogénicas, anti-diabetogénicas y antiinflamatorias. Protegiendo contra el desarrollo de IR, diabetes tipo II (DMT2) y enfermedad cardiovascular (ECV)<sup>107-112</sup>. La adiponectina aumentaría la sensibilidad a la insulina al inhibir la producción de glucosa hepática, al aumentar la captación y utilización de glucosa a nivel muscular y al disminuir los depósitos de TG en hígado y músculo<sup>113</sup> por incrementar la oxidación de ácidos grasos<sup>114,115</sup> y suprimir la lipogénesis. A nivel vascular inhibiría la inducción por el TNF- $\alpha$  de moléculas de adhesión celular en el endotelio<sup>116,117</sup>, suprimiría la expresión de mediadores proinflamatorios en monocitos y macrófagos<sup>118</sup> y tendría un efecto preventivo de la migración de células musculares lisas y de la hipertrofia cardíaca<sup>119,120</sup>. Por otro lado, hay estudios que demuestran un papel inhibitorio de la adiponectina sobre la formación de células espumosas, agregación plaquetaria y reclutamiento de células T<sup>121</sup>, reduciendo la aterosclerosis y el grosor de la íntima media<sup>122</sup>. También podría ser un importante regulador de la óxido nítrico-sintetasa endotelial, el mayor

determinante de la función endotelial y angiogénesis<sup>123,124</sup>.

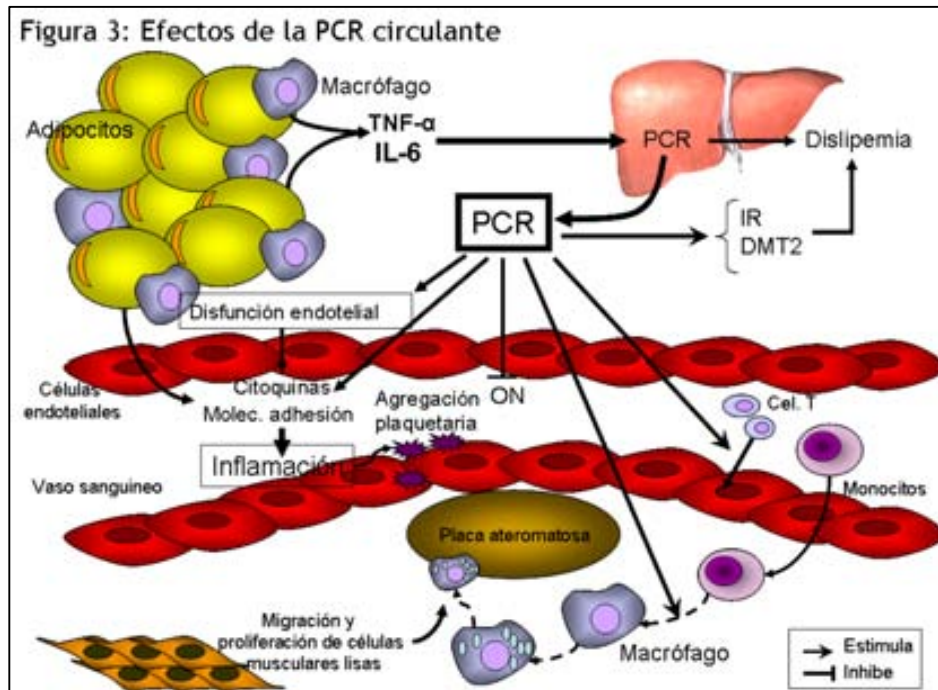
Estas funciones provocarían un retraso en la aparición del fenómeno inflamatorio endotelial y la aparición de la enfermedad vascular. Pero pese a que la adiponectina es



expresada exclusivamente por los adipocitos<sup>38,125,126</sup>, según varios estudios la adiponectina estaría disminuida en los niños obesos con SM<sup>38,127-129</sup> e implicada en el mecanismo patogénico de la IR<sup>130</sup>. El mecanismo por el que se produciría la disminución de esta citoquina no está claramente definido, pero podría estar relacionado con la IR y el incremento de TNF- $\alpha$ , pues se ha sugerido que la insulina estimula la secreción de esta citoquina y el TNF- $\alpha$  la inhibe<sup>131</sup>(fig. 2).

La PCR, determinada con técnicas de alta sensibilidad, es uno de los marcadores inflamatorios más estudiados en el ámbito de la aterosclerosis y ha añadido información a la ya proporcionada

por los factores clásicos de predicción de riesgo de ECV<sup>132,133</sup>. La síntesis de PCR es realizada mayormente por el hígado y es regulada por citoquinas inflamatorias provenientes del tejido adiposo, especialmente IL6 y TNF- $\alpha$ <sup>134,135</sup>. Estudios poblacionales muestran una clara relación entre la obesidad y los niveles de PCR<sup>20</sup>. Según algunos autores, en la población infanto-juvenil obesa la PCR está asociada a la IR, al SM, al desarrollo de DMT2<sup>136</sup> y al riesgo de ECV<sup>137-140</sup> por su asociación con los factores tradicionales de riesgo cardiovascular (CV), mientras que otros



autores consideran a la PCR como un marcador independiente de IR, del SM<sup>2,141</sup> y predictor de futura ECV independientemente de la obesidad<sup>142,143</sup>, al causar efectos directos como la disfunción endotelial,

aterogénesis e inestabilidad de las placas ateromatosas<sup>144</sup>, expresión de moléculas de adhesión y quimioquinas, producción de factor tisular, up-regulation del PAI-1, reclutamiento de células mononucleares, adhesión, activación y producción de citoquinas, formación de células espumosas (fig. 3).

Resumiendo, los conocimientos actuales basados principalmente en estudios experimentales realizados en murinos y estudios clínicos desarrollados en seres humanos adultos sugieren que el aumento de producción de adipocitoquinas, principalmente el TNF- $\alpha$ <sup>145,146</sup>, y la disminución de la adiponectina<sup>147</sup>, consecuencia del proceso inflamatorio local que se produciría en el tejido adiposo hipertrófico e hiperplásico, alteraría las funciones de este tejido volviéndolo resistente a la acción de la insulina de forma local<sup>148,149</sup>, y afectando luego la homeostasis energética y la sensibilidad a la insulina de forma sistémica<sup>150</sup>, proporcionando una posible explicación a la relación entre el incremento del tamaño de los adipocitos con la IR y su progresión a la DMT2<sup>151,152</sup>. Secundariamente la elevación crónica de los niveles plasmáticos de glucosa, insulina y adipocitoquinas, producirán diferentes efectos adversos sistémicos, entre los que se encuentran alteraciones en el metabolismo lipoproteico, elevación de la PCR, incremento de la tensión arterial, aumento del estrés oxidativo y disfunción endotelial. Por los que podría considerarse a la obesidad como un estado inflamatorio crónico de bajo grado, directamente asociado con la IR<sup>153</sup>, influyendo sobre los componentes del SM<sup>154</sup> y cuya vía final común es la



aterosclerosis causante de hipertensión arterial (HTA), enfermedad coronaria y enfermedad vascular periférica<sup>66</sup>.

### **The Pregnancy-associated plasma protein A (Papp-a):**

El papel de la inflamación en el proceso aterosclerótico, tanto en su inicio como en su progresión y complicaciones sobre las placas de ateroma, ha sido analizado por numerosos estudios clínicos y experimentales<sup>31,155</sup>. La Proteína Plasmática Asociada al Embarazo (Pregnancy-Associated Plasma Protein A [Papp-a]), fue identificada por primera vez en mujeres en estado avanzado de gestación<sup>156</sup>. Actualmente su determinación tiene utilidad en el cribado de Síndrome de Down fetal en el primer trimestre del embarazo, ya que la disminución de sus valores circulantes se relaciona con una función placentaria anómala<sup>157,158</sup>. La papp-a también es expresada y secretada por otros tejidos como el testículo, riñones, colon<sup>159</sup>, y durante procesos de reparación y remodelación por injurias en el tejido muscular liso<sup>160,161</sup>, pero en concentraciones mucho más bajas que durante la gestación. Esta proteína es una enzima fijadora de cinc perteneciente a las metaloproteinasas<sup>162</sup>, y actúa como una proteasa específica degradando las proteínas ligando 2, 4 y 5 (IGFBP2, IGFBP 4 e IGFBP4)<sup>163-166</sup> del complejo *Insulin Growth Factor* (IGF). La papp-a al liberar de su unión al IGF mejora la bioactividad local del IGF en respuesta a la injuria<sup>167,168</sup>, por lo que se ha sugerido que actuaría como modulador del crecimiento. Modelos animales subrayan el rol de la Papp-a como regulador de procesos de crecimiento, demostrando que ante un déficit de esta proteína existe fenotipo de crecimiento similar al que se observa en los ratones con déficit de IGF2<sup>169,170</sup>; en contraste ante una sobre-expresión de papp-a, aumenta el crecimiento somático y la masa muscular paralelamente al incremento en la proteólisis de IGFBP4 y biodisponibilidad de IGF<sup>171</sup>. Esta proteína se halló sobre-expresada en placas ateroscleróticas inestables<sup>172,173</sup>, por lo que sumado a su función de proteasa de IGFBPs que aumenta la disponibilidad local de IGF1, fue involucrada en la patogénesis de placas ateroscleróticas<sup>174</sup> y sugerida como marcador biológico de inestabilidad de la lesión aterosclerótica<sup>167,172,175-177</sup>, infarto agudo de miocardio<sup>177</sup>, lesiones coronarias complejas<sup>178</sup> y lesiones carótidas<sup>179</sup>, aunque estos resultados son discutibles<sup>180,181</sup>. La posible relación con otros factores de riesgo cardiovascular, como la hipercolesterolemia, se ha analizado con resultados dispares, ya que trabajos han encontrado asociaciones significativas entre los valores de papp-a e hipercolesterolemia en pacientes adultos sin manifestaciones clínicas de aterosclerosis<sup>182</sup>, mientras que en otros no se encontró ninguna asociación<sup>183</sup>, también se ha indicado que citoquinas proinflamatorias, como la IL6, TNF- $\alpha$  y PCR pueden ser potentes estimuladores de la expresión de papp-a en diferentes líneas celulares<sup>184-186</sup>. Por otro lado, nuevos e importantes estudios han demostrado que un déficit en IGF1 puede contribuir a la enfermedad aterosclerótica<sup>187-189</sup>, asociándose de forma inversa las altas concentraciones de IGF1 a la inestabilidad de placas carótidas<sup>190</sup>. También se ha señalado que la alta biodisponibilidad de IGF1 podría mejorar el control metabólico y prevenir complicaciones vasculares en pacientes con DMT2<sup>187</sup>, observándose que estos pacientes tienen menores concentraciones de la papp-a comparado con el grupo control, pero con una correlación inversa



con la hemoglobina glicada, sugiriendo que el control glicémico podría influenciar la regulación de expresión de la papp-a<sup>191</sup>, por último, en estos pacientes la papp-a y el IGF1 no aparentarían ser biomarcadores útiles para la aterosclerosis carotídea en adultos con DMT2 con control glucémico estables<sup>181</sup>. Sin embargo valores elevados en suero de papp-a podrían deberse a un mecanismo reparador asociado a la modulación local de IGF1 en el proceso aterosclerótico, al actuar como un promotor de la reparación en los tejidos dañados con acción sobre la vasodilatación, vasculogénesis y sensibilidad a la insulina, pero estimulando la migración, proliferación y regeneración del endotelio y de células musculares lisas vasculares<sup>174,192</sup>.

Sin embargo los datos de esta proteína en la población infantil son casi nulos, aunque recientemente se ha publicado un estudio en el que se han hallado en una cohorte de niños obesos asociaciones significativas entre la papp-a y el colesterol total<sup>193</sup>. Al valorarse todos estos los resultados, si bien podrían indicar un efecto negativo de la Papp-a sobre la salud vascular en niños y adultos obesos, varios trabajos ponen en duda esta relación e incluso sugieren un hipotético rol protector local de la papp-a e IGF1 en el proceso aterosclerótico.

## **2. Objetivos:**

El objetivo principal ha sido valorar a la obesidad infanto-juvenil como un estado inflamatorio crónico de bajo grado, para lo cual se han desarrollado los siguientes pasos:

- Análisis descriptivo y comparativo de las concentraciones plasmáticas de los diferentes marcadores proinflamatorios entre los niños y adolescentes del grupo control y del grupo de obesos de la muestra de estadio, valorando las posibles relaciones existentes.
- Valoración de los niveles de los marcadores según el estadio puberal de Tanner y grado de obesidad.
- Análisis descriptivo y comparativo de los marcadores antropométricos, metabólicos y proinflamatorios en función de los cuartiles de las variables proinflamatorias analizadas para valorar las posibles relaciones entre los mismos.
- Comparación de las concentraciones de los marcadores proinflamatorios según presencia de alteraciones en las variables antropométricas, clínicas, glucídicas, lipídicas y el estado metabólico de alto riesgo cardiovascular, con el fin de detectar posibles asociaciones.
- Estimación de las fuerzas de asociación (correlaciones) entre los marcadores proinflamatorios, antropométricos y metabólicos. Análisis de los posibles modelos validos que explicasen la variabilidad de los mismos.
- Valoración de la prevalencia del incremento de la PCR sobre los puntos de corte establecidos (punto 3.3.5), y comparación con el grupo control. Comparación de las concentraciones de marcadores de riesgo cardiovascular y proinflamatorios según el incremento de la PCR sobre el valor considerado de riesgo ( $PCR \geq 1\text{mg/L}$ ). Análisis de

posibles asociaciones entre el incremento de la PCR y prevalencia de alteraciones en otras variables de riesgo.

- Estimación de la prevalencia de la elevación de la PCR en niños con criterios de "sobrepeso" y no de obesidad, según determinadas graficas de crecimiento y puntos de corte utilizados.

### **3. Material y métodos:**

#### **3.1. Población y metodología.**

##### **3.1.1. Diseño:**

Estudio casos - control.

##### **3.1.2. Procedimiento:**

Para seleccionar a los pacientes con obesidad se valoró el percentil correspondiente para la talla, peso, IMC y SDS-IMC (ajustado para sexo y edad) según las tablas de crecimiento de Hernández 1988<sup>194</sup>. Escogidos los pacientes y sus responsables legales (padre o tutor), se les explicó las características del estudio y se les ofreció participación en el mismo. Posteriormente se firmó el consentimiento informado escrito. En la consulta de la Unidad de Endocrinología Infantil y Nutrición del Hospital Germans Trias i Pujol se les realizó una anamnesis profunda, examen físico completo y mediciones antropométricas. Posteriormente y una vez incluidos los niños y adolescentes obesos en la muestra de estudio, se realizaron las pruebas complementarias correspondientes. Se determinó el grupo control con la recopilación de datos y analítica correspondiente. Se realizó la recogida de datos clínicos y bioquímicos en una base de datos. Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico SPSS.17 con posterior exposición de los resultados y discusión.

##### **3.1.3. Sujetos de estudio:**

Participaron en el estudio niños y adolescentes entre 3 y 17 años de edad con diagnóstico clínico de obesidad. Todos cumplieron los criterios de inclusión definidos en el punto 3.2.1a. Los sujetos incluidos en el estudio fueron reclutados entre abril del 2004 y noviembre del 2005, en las Consultas Externas de la Unidad de Endocrinología y Nutrición del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona. Estos pacientes acudieron a la Unidad derivados por médicos pediatras de atención primaria y fueron evaluados en la visita clínica de endocrinología, donde se realizó sistemáticamente la anamnesis detallada, el examen físico con valoración de peso, talla y medición de tensión arterial. Se excluyeron del análisis a los individuos que presentaron los criterios de exclusión detallados en el punto 3.2.2a. Subgrupos de pacientes obesos de la muestra inicial de estudio, fueron tomados al azar para realizarse estudios complementarios determinados. El grupo control estuvo integrado por niños sanos entre

3 y 20 años, que cumplieron los criterios de inclusión para el grupo control (punto 3.2.1b) con un peso dentro de la normalidad y que acudieron al Servicio de Pediatría con el fin de realizarse analíticas pre-quirúrgicas de cirugías menores programadas, excluyéndose del análisis a los individuos que presentaron los criterios de exclusión detallados en el punto 3.2.2b. Se implicó al personal médico y de enfermería de la Unidad de Endocrinología Pediátrica y Nutrición. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Germans Trias i Pujol. A todos los pacientes que participaron en el estudio se les otorgó previamente un consentimiento informado, que debió ser autorizado en niños menores por los padres o tutores, y en niños mayores, tanto por los tutores como por ellos mismos. Conformándose así ambos grupos de estudio.

#### **3.1.4. Análisis estadísticos:**

Los datos de la muestra estudiada fueron analizados utilizando la estadística descriptiva. Los resultados cuantitativos se expresaron como media  $\pm$  desvío estándar (DE), mediana, mínimos y máximos. Las variables cualitativas o dicotómicas fueron expresadas como porcentajes. Se examinó mediante curvas de Gauss y la prueba de Kolmogorov-Smirnov la distribución de las variables continuas para determinar su normalidad. Se realizaron las transformaciones logarítmicas para normalizar la distribución de las variables no gaussianas que lo requiriesen para el análisis. La prueba de Chi cuadrado ( $\chi^2$ ) y/o corrección de Yates y de Fisher fueron utilizadas según el tamaño y característica de las variables cualitativas para la comparación de proporciones y estudio de las relaciones entre las mismas. Las comparaciones entre dos variables cuantitativas se realizaron mediante pruebas paramétricas y no paramétricas, T de Student y U de Mann-Whitney respectivamente, dependiendo de las características de la distribución y tamaño de las variables. Para comparar 3 o más variables de pequeño tamaño o distribución no gaussiana se utilizó la prueba no paramétrica H de Kruskal-Wallis. Para estimar correlaciones entre parámetros se utilizó el coeficiente de correlación de Rho de Spearman. Se realizó la regresión logística para modelar la probabilidad de eventos dicotómicos y la regresión lineal múltiple para estudiar la posible relación y dependencia entre variables independientes y otra dependiente, que fueron significativamente relacionadas en los pasos previos, realizándose en los casos que fuera necesario la transformación logarítmica previa para obtener una distribución normal de la variable en estudio. El nivel de significancia se estimó en  $p < ,05$ . Todos los análisis estadísticos fueron realizados utilizando el software SPSS versión 17.

### **3.2. Criterios de selección.**

#### **3.2.1a. Criterios de inclusión de sujetos obesos de estudio:**

- Niños y adolescentes obesos: definidos como tales a aquellos sujetos que excedieron el Pc97 de IMC y/o z-score del IMC (SDS-IMC)  $\geq 2$  en las Tablas de Crecimiento de Hernández et al (Instituto de Investigación sobre crecimiento y desarrollo. Fundación F. Orbegozo) ajustado para sexo y edad<sup>194</sup>.

- Edad de los individuos de la muestra: entre 3 y 17 años.

### **3.2.1b. Criterios de inclusión de sujetos en el grupo control:**

- Niños sanos, con percentilos de IMC inferior al Pc85 y/o SDS-IMC < 2 según Tablas de Crecimiento de Hernández, ajustado para sexo y edad<sup>194</sup>, que acudieron al Servicio de Pediatría con el fin de realizarse analíticas pre-quirúrgicas de cirugías menores programadas.
- Edad de los individuos del grupo control: 3 y 20 años.

### **3.2.2a. Criterios de exclusión de sujetos obesos del estudio:**

- Uso de medicación que alterase la presión sanguínea, niveles de glucemia o perfil lipídico.
- Enfermedades crónicas o hereditarias que presenten como complicación obesidad.
- Infecciones o procesos inflamatorios agudos recientes.
- Fallo en el manejo de la muestra al realizarse las pruebas de laboratorio y/o medición de tensión arterial.

### **3.2.2b. Criterios de exclusión de sujetos del grupo control:**

- Sospecha de una probable patología orgánica durante la exploración física, infecciones o procesos inflamatorios agudos recientes.
- No acudir a la toma de muestra sanguínea para las determinaciones bioquímicas.
- Fallo en la toma de la muestra al realizarse las pruebas de laboratorio.

### **3.2.3. Criterios de evaluación:**

- Anamnesis profunda y detallada en los pacientes obesos. Examen físico completo. Incluida medición de la presión arterial y determinación del estadio puberal de Tanner<sup>195-197</sup>.
- Valoración en el grupo de obesos de la presencia y grado de obesidad según el percentil del IMC y su expresión como SDS-IMC en las tablas de referencia de Hernández y col<sup>194</sup>.
- Valoración del IMC y su expresión como SDS-IMC de los sujetos del grupo control según las tablas de referencia de Hernández y col<sup>194</sup>.
- Determinaciones en el grupo control y en el grupo de obesos de las concentraciones plasmáticas basales en sangre venosa luego de 8-12hs de ayuno, entre las 9:00 y 9:30 AM de los siguientes parámetros:
  - Marcadores proinflamatorios: PCR, TNF- $\alpha$ , adiponectina, Papp-a.

Otros marcadores que ya han sido analizados en el capítulo 4 también se utilizarán en este capítulo para evaluar posibles asociaciones:

- Marcadores del metabolismo de hidratos de carbono\*: glucemia e insulina basal, glicohemoglobina (HbA1c) y PTGO (solo en los sujetos obesos).
- Componentes del perfil lipídico\*: CT, LDL, HDL, TG, Lp(a).

\*Recomendado por el Comité de Expertos<sup>198</sup> para realizarse en niños con un IMC mayor al Pc85 si hay factores de riesgo o edad mayor a 10 años.

- Cálculos de los índices matemáticos a partir de concentraciones plasmáticas basales de marcadores glucídicos se obtuvo:
  - Índice HOMA-IR, QUICKI, Índice insulínogénico, cociente G/I.
- Análisis estadístico descriptivo de las variables estudiadas.
- Valoración de la prevalencia de alteraciones metabólicas e inflamatorias en los pacientes del estudio con sobrepeso u obesidad, según los criterios diagnósticos de diferentes curvas de crecimiento ajustado para edad y sexo: curvas de crecimiento de Carrascosa y col. del año 2004 y 2008<sup>199</sup>, Estudio Español de crecimiento de Carrascosa 2010<sup>200</sup> y las tablas de la Task Force<sup>201</sup>.
- Clasificación y análisis de los pacientes obesos en grupos según el estado metabólico de bajo o alto riesgo cardiovascular, siguiendo los criterios establecidos en el punto 3.3.7 del capítulo 4.

### **3.3. Definiciones y técnicas.**

#### **3.3.1. Parámetros antropométricos.**

##### **3.3.1.1. Mediciones de peso y talla:**

Cada una de las mediciones antropométricas fue realizada por un único personal hospitalario entrenado, para evitar la variación inter-observador y siguiendo procedimientos estandarizados por la mañana, en decúbito-supino, con ropa liviana y sin zapatos ni calcetines. El peso corporal fue medido mediante una báscula Pesperson, con un rango de lectura de 0 a 150 Kg. y con un rango de precisión de 100gr. La talla fue tomada con un tallímetro rígido de 60 a 210 cm. con un rango de precisión de 0,1 cm. Se midieron a los niños descalzos, con los pies juntos, piernas extendidas, glúteos y región escapular apoyada en el tallímetro, la cabeza paralela al suelo y el eje visual horizontal, con la barra horizontal del tallímetro apoyada sobre el cuero cabelludo.

##### **3.3.1.2. Índice de masa corporal (IMC) o Índice de Quetelet:**

$$\text{IMC} = \text{peso (Kg)} / \text{talla}^2 \text{ (metros)}$$

##### **3.3.1.3. Z-score del IMC (SDS-IMC) o puntuación Z:**

El SDS-IMC permite conocer el múltiplo o fracción de desviaciones estándar (DE) que un sujeto se separa de la media:

$$\text{SDS-IMC} = (\text{IMC} - \overline{\text{IMC}}) / \text{DE}$$

La media y el SDS-IMC ajustados para edad y sexo se obtuvieron de las graficas de referencia analizadas.

### **3.3.2.1. Estándares de referencia utilizados y elección de puntos de corte:**

El diagnostico de obesidad fue definida de acuerdo a las recomendaciones de diferentes criterios:

- Estudio de Crecimiento Longitudinal realizado en Bilbao por Hernández (1978-88)<sup>194</sup>, Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo de la Fundación F. Orbegozo. En el cual se ha considerado obesidad a un IMC mayor al Pc97 y/o SDS-IMC  $\geq 2$ , ajustado para sexo y edad.
- Estudio Transversal de Crecimiento realizado en Barcelona por Carrascosa y col. en el 2004<sup>202</sup>. El punto de corte para definir obesidad en estas tablas ha sido establecido para un valor de SDS-IMC  $\geq 2$ , ajustado para edad y sexo.
- Estudio Transversal Español de Crecimiento realizado por Carrascosa y col. en el 2008<sup>199</sup>. El sobrepeso ha sido determinado por valores de IMC entre los Pc80/Pc85 (mujeres/hombres) y el Pc97 y la obesidad por valores de IMC mayores al Pc97 y/o SDS-IMC  $\geq 2$ , ajustado para sexo y edad.
- Estudio Transversal Español de Crecimiento 2010 realizados por Antonio Carrascosa, José Manuel Fernández, Ángel Ferrández, Juan Pedro López-Siguero, Diego López, Elena Sánchez y Grupo Colaborador<sup>200</sup>: siguiendo los criterios sugeridos por la OMS se aplica en este estudio como definición para sobrepeso a los valores de IMC entre los Pc75/Pc80 al Pc90/95 (hombres/mujeres) y para obesidad a valores de IMC superiores al Pc90/95 (hombres/mujeres)<sup>203</sup>.
- The International Obesity Task Force (IOTF)<sup>201</sup>. Se define al sobrepeso y obesidad según la recomendación de la Task Force, extrapolando el IMC correspondiente a los valores 25 y 30 Kg/m<sup>2</sup> en adultos, a las graficas de IMC infanto-juveniles para indicar sobrepeso y obesidad respectivamente.

### **3.3.2.2 Clasificación del grado de obesidad según el valor del SDS-IMC de las Graficas de Crecimiento de Hernández<sup>194</sup>:**

- Obesidad leve: SDS-IMC  $\geq 2$  a  $< 3$ .
- Obesidad moderada: SDS-IMC = 3 a 4.
- Obesidad severa: SDS-IMC  $> 4$ .

### **3.3.3. Estadio puberal:**

El desarrollo puberal fue determinado de acuerdo a los estadios de Tanner<sup>196,197</sup> y re-categorizado en cuatro grupos: estadio I (preescolares), estadio II-III, estadios IV y estadio V (postpuberales).

#### **3.3.4. Estudio del metabolismo de hidratos de carbono:**

Las definiciones, técnicas y criterios diagnósticos se describen en el capítulo 4.

#### **3.3.5. Estudio del Perfil lipídico:**

Las definiciones, técnicas y criterios diagnósticos se describen en el capítulo 4.

#### **3.3.6. La obesidad infanto-juvenil como un estado inflamatorio crónico de bajo grado.**

En el grupo de niños y adolescentes obesos y en el grupo control se realizaron las valoraciones de tres marcadores proinflamatorios relacionados con la cascada inflamatoria: TNF- $\alpha$ , adiponectina y PCR.

Se agregó como cuarto parámetro a la "papp-a" con el fin de analizar el posible rol que podría cumplir dentro de la cascada metabólico-inflamatoria. La papp-a prácticamente no ha sido documentada previamente como marcador de riesgo en la población pediátrica, sin embargo existen estudios que sugieren que podría serlo.

No están establecidos los valores para los puntos de corte de estos parámetros en la población pediátrica, por lo que su interpretación dependerá de valores publicados en trabajos realizados en adultos o de su comportamiento en relación a otros parámetros analizados en este estudio.

- **TNF- $\alpha$ :** No existe punto de corte establecido para este marcador proinflamatorio en la población infanto-juvenil. En este estudio se valorarán variaciones en su concentración entre los grupos control/obesos y su relación con otras variables. La medición de la concentración sérica de TNF- $\alpha$  se ha realizado mediante inmuno ensayo quimiolumincente (Immulate-I, DPC-Dipesa). Los resultados se expresaron en pg/mL.
- **Adiponectina:** No existe punto de corte establecido para este marcador en la población infanto-juvenil por lo que se valorarán variaciones en su concentración entre los grupos control/obesos y su relación con otras variables. La medición de la concentración sérica de adiponectina se ha realizado mediante un radioinmunoensayo de doble anticuerpo manual (Linco Research Inc., St Louis, MO, USA). Los coeficientes de variación (CV) intra e inter ensayo fueron inferiores al 6,2 y el 9,2% respectivamente. Los resultados se expresaron en  $\mu$ g/mL.
- **PCR ultrasensible:** El punto de corte en el valor de la PCR ultrasensible mas utilizado como predictor de riesgo cardiovascular en adultos se ha establecido en los 3 mg/L<sup>132,133</sup>, aunque investigaciones en adultos han demostrado que existe un incremento del riesgo

de ECV a partir de una PCR superior a 1 mg/L<sup>204</sup>. En la población pediátrica no existe punto de corte de PCR determinado, aunque algunos trabajos han utilizado al valor de PCR que representa al Pc95 de dichos estudios que equivale a 4 mg/L. Sin embargo estos datos son insuficientes para sugerir a dicho valor como indicativo de riesgo en la población infanto-juvenil<sup>205</sup>, por lo que el punto de corte óptimo aun está por determinarse. En el presente estudio se tomaran los valores de PCR  $\geq 1$  mg/L y PCR  $> 3$  mg/L como puntos de corte, asumiéndose como patológico a una PCR  $\geq 1$  mg/L<sup>204</sup> y excluyéndose a los niños con una PCR  $> 10$  mg/L del análisis por ser un posible indicador de un proceso inflamatorio agudo. La medición de la concentración sérica de PCR ultrasensible se ha realizado mediante Nefelometría (BN-ProSpec, Dade-Behring). Los resultados se expresaron en mg/L.

- **Papp-a:** Esta variable no ha sido utilizada previamente como marcador de riesgo en la población pediátrica con obesidad, pero está descrita como un parámetro biológicamente plausible de inflamación y riesgo vascular en adultos, por lo que podría tener alguna relación con la obesidad aunque los resultados existentes son dispares. No existe punto de corte establecido para este marcador en la población infanto-juvenil, por lo que se valorarán variaciones en su concentración entre los grupos control/obesos y su relación con otras variables. La medición de la concentración sérica de Papp-a se ha realizado mediante técnica ELISA (DSL). Los resultados se expresaron en mUI/L.

### **3.3.7. Tensión arterial (TA):**

Las definiciones, técnicas y criterios diagnósticos se citan en el capítulo 4.

### **3.3.8. Criterios de clasificación del estado metabólico de riesgo cardiovascular en los niños y adolescentes obesos de la muestra de estudio. Un acercamiento al Síndrome metabólico:**

En el capítulo 4 se detallaron los criterios utilizados para clasificar a los niños y adolescentes obesos de la muestra de estudio según presentasen un estado metabólico de bajo o alto riesgo cardiovascular. Los individuos de alto riesgo fueron aquellos que cumplieron tres o más criterios clínicos y/o bioquímicos predictores de SM según el Consenso de la IDF<sup>206</sup> y otros estudios poblacionales sobre SM en pediatría.

## **4. Resultados:**

### **4.1. Análisis descriptivo general del grupo control y del grupo de niños y adolescentes obesos de la muestra de estudio:**

Para valorar el estado inflamatorio se analizaron marcadores proinflamatorios en 117 niños (66 mujeres/51 varones) entre 3 y 17 años con obesidad (SDS-IMC  $\geq 2$  y/o IMC  $> Pc97$ <sup>207</sup>). Todos cumplieron con los criterios de inclusión enumerados en el punto 3.2.1. El grupo control estuvo conformado por 24 sujetos sanos (10 mujeres/14 varones) con percentilos de SDS-IMC dentro de



la normalidad, con una edad entre 3 y 20 años (tabla 1). La pérdida de algunas variables se debió a errores en la extracción, contrariedades de laboratorio o la falta de cumplimiento de criterios de inclusión para alguna de las variables analizadas. Debido esta razón se excluyeron del análisis a 8 pacientes obesos que presentaron valores de PCR >10 mg/L. Como variables dependientes se consideraron a las concentraciones séricas de las adipoquinas y como variable independiente a la presencia de obesidad expresado como SDS-IMC según las tablas de crecimiento de Hernández ajustado para edad y sexo. Se compararon las variables antropométricas entre el grupo control y el grupo de obesos. Al grupo de obesos se lo sub-dividió en tres grupos progresivos según el grado de obesidad (tablas de IMC de Hernández<sup>194</sup>). Existiendo diferencias significativas entre obesos y controles en el IMC y SDS-IMC (p,000) y no así en la edad (p>,05). En la muestra de obesos el 6% presentó obesidad leve, el 24% obesidad moderada y el 70% obesidad severa. Con respecto al género, el porcentaje de mujeres fue mayor en el grupo de individuos con obesidad leve, invirtiéndose esta tendencia en los niños con obesidad severa, cuya mayoría fueron del sexo masculino, el test de  $\chi^2$  fue significativo (p<,05)(tabla 1).

**Tabla 1: Características antropométricas de los grupos de estudio.**

Variables	Controles	Obesos leves	Obesos moderados	Obesos severos	Obesos totales	P* $\chi^2(p)$ **
<b>N (%)</b>	24	7 (6%)	28 (24%)	82 (70%)	117 (100%)	np
<b>Edad (años)</b>	11 ( $\pm 7$ )	13 ( $\pm 1$ )	11 ( $\pm 3$ )	11 ( $\pm 3$ )	11,7 ( $\pm 7$ )	>,05
<b>Sexo</b>						
<b>Femenino n (%)</b>	10 (40%)	6 (85%)	20 (70%)	40 (49%)	66 (56%)	<b>6,9</b>
<b>Masculino n (%)</b>	14 (60%)	1 (15%)	8 (30%)	42 (51%)	51 (44%)	<b>(&lt;,05)**</b>
<b>IMC</b>	18 ( $\pm 2,6$ ) 17 (15-22)	27 ( $\pm 1$ ) 27 (25-28)	27 ( $\pm 2,7$ ) 28 (21-34)	33 ( $\pm 5$ ) 32 (23-48)	31 ( $\pm 5$ ) 30 (21-48)	<b>,000</b>
<b>SDS-IMC</b>	-0,2 ( $\pm 0,6$ ) -0,2 (-1-1)	2,5 ( $\pm 0,2$ ) 2,6 (2,1-2,8)	3,5 ( $\pm 0,3$ ) 3,5 (3-3,97)	5,9 ( $\pm 1,7$ ) 5,4 (4-12,8)	5,1 ( $\pm 1,9$ ) 4,6 (2,1-12,8)	<b>,000</b>

El IMC y SDS-IMC están expresados en media ( $\pm$ DE) y mediana (mínimo-máximo). La edad está expresada en media ( $\pm$ DE). \*p: valora las diferencias significativas entre el grupo control y obesos según las pruebas de U de Mann-Whitney. \*\* $\chi^2(p)$ : Comparación de la prevalencia del género según el grado de obesidad: Obesidad leve: SDS-IMC  $\geq 2$  a <3. Obesidad moderada: SDS-IMC = 3 a 4. Obesidad severa: SDS-IMC >4. En negrilla las diferencias significativas (p<,05). SDS-IMC: expresión como Z-score del IMC de las graficas de Hernández.

#### **4.2. La obesidad infanto-juvenil como un estado inflamatorio crónico de bajo grado o “meta-inflamación”:**

Para analizar el comportamiento de las variables estudiadas se realizó el estudio estadístico descriptivo: frecuencia, porcentaje, tendencia central, dispersión y distribución de las variables proinflamatorias. Se compararon las concentraciones plasmáticas de las variables dependientes entre el grupo control y obesos (U de Mann-Whitney). El promedio de la concentración sérica de PCR fue significativamente superior en niños con obesidad respecto al grupo control (p,000), mientras que el promedio de la concentración de adiponectina fue significativamente inferior en los obesos (p,000); sin observarse diferencias entre ambos grupos en las concentraciones de TNF- $\alpha$  y papp-a. Se subdividió a la muestra de obesos en grupos progresivos según el grado de

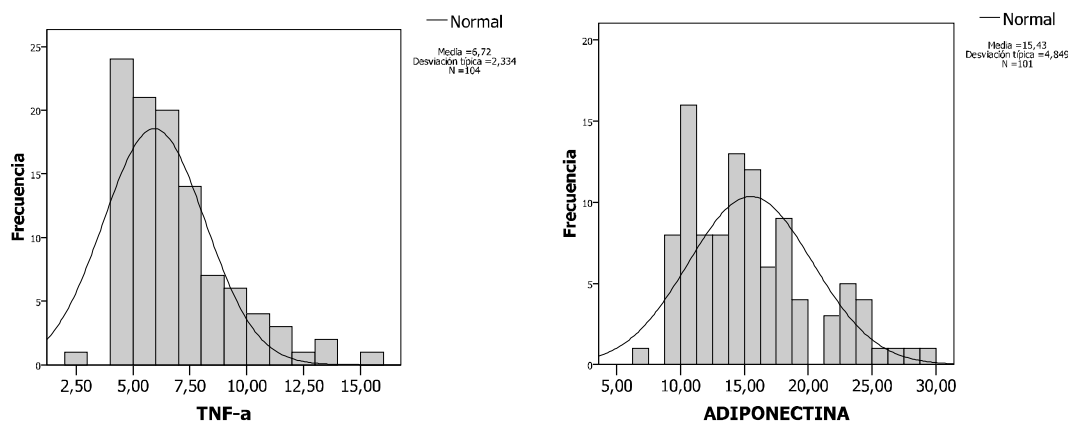
obesidad, comparándose mediante las pruebas H de Kruskal-Wallis y U de Mann-Whitney las posibles diferencias en las variables. La PCR presentó una tendencia significativa ascendente acorde al incremento progresivo del grado de obesidad, mostrando diferencias significativas entre el grupo control y obesos moderados y severos (p,001) y entre los obesos leves y moderados-severos (p,01). Los niveles de adiponectina si bien no mostraron una tendencia clara respecto al incremento del grado de obesidad, presentaron diferencias significativas entre el grupo control y los diferentes grados de obesidad (p<,05) y entre los grados de obesidad moderada y severa (p<,05). El TNF- $\alpha$  presentó una tendencia ascendente no significativa, sin observarse diferencias significativas entre el grupo control y los obesos, ni entre los diferentes grados de obesidad. La papp-a tampoco presentó diferencias significativas entre ninguno de los grupos analizados (tabla 4.2 y grafico 4.2 a-b).

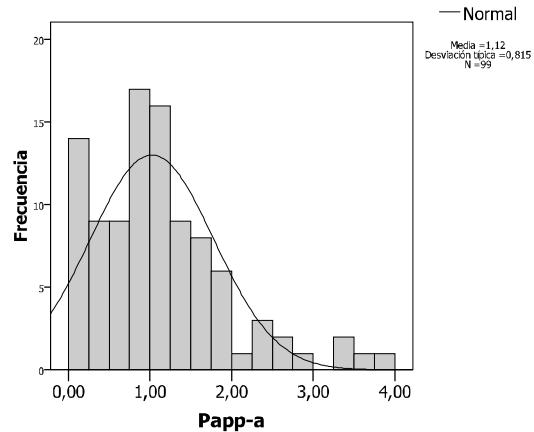
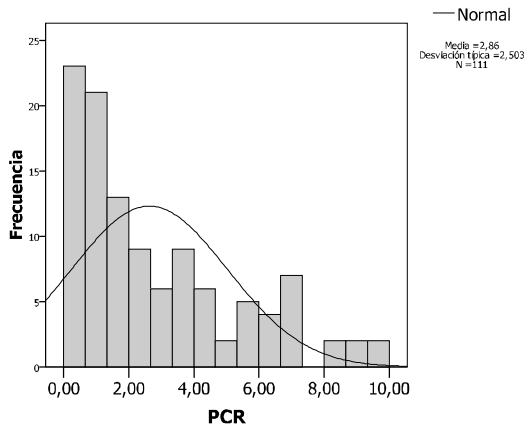
**Tabla 4.2: Análisis descriptivo y comparativo de los marcadores proinflamatorios entre los grupos control y obesos (incluidos subgrupos por grados de obesidad).**

Variables	Controles (n=24)	Obesos leves (n=5-7)	Obesos moderados (n=23-28)	Obesos severos (n=71-82)	Obesos Totales (n=99-111)	P**
<b>TNF-<math>\alpha</math></b> (pg/mL)	7,3 ( $\pm$ 3,4) 6,5 (4-16)	5,7 ( $\pm$ 0,9) 5,9 (4-7)	6,7 ( $\pm$ 2,6) 6,1 (4-15)	6,8 ( $\pm$ 2,3) 6,3 (2,6-14)	6,7 ( $\pm$ 2,3) 6,1 (2,6-15)	>,05
<b>Adiponectina</b> ( $\mu$ g/mL)	<b>21 (<math>\pm</math>4,8)*</b> <b>21 (14-31)</b>	<b>15,6 (<math>\pm</math>2)*</b> <b>15,3 (11,16)</b>	<b>17,3 (<math>\pm</math>5)*</b> <b>17,6 (7-26)</b>	<b>14,8 (<math>\pm</math>5)*</b> <b>14 (9-29)</b>	15,4 ( $\pm$ 4,8) 14,7 (7-29)	,000
<b>PCR</b> (mg/L)	<b>1,3 (<math>\pm</math>1,9)*</b> <b>0,4 (,15-8)</b>	0,7 ( $\pm$ 0,4) 0,7 (0,2-1,4)	<b>2,9 (<math>\pm</math>2,7)*</b> <b>1,8 (0,3-9,5)</b>	<b>3 (<math>\pm</math>2,5)*</b> <b>2,5 (,05-9,9)</b>	2,8 ( $\pm$ 2,5) 1,9 (,05-9,9)	,000
<b>Papp-a</b> (mUI/L)	0,9 ( $\pm$ 0,7) 0,7(,01-2,6)	1,3 ( $\pm$ 0,6) 1 (0,9-2,4)	1 ( $\pm$ ,06) 1 (,02-2,7)	1,1 ( $\pm$ 0,9) 0,9 (,01-3,8)	1,1 ( $\pm$ 0,8) 1 (,01-3,8)	>,05

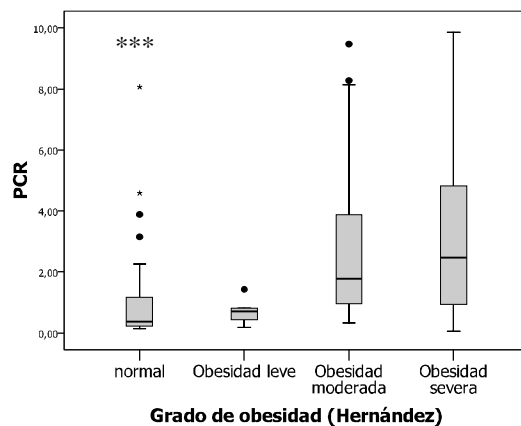
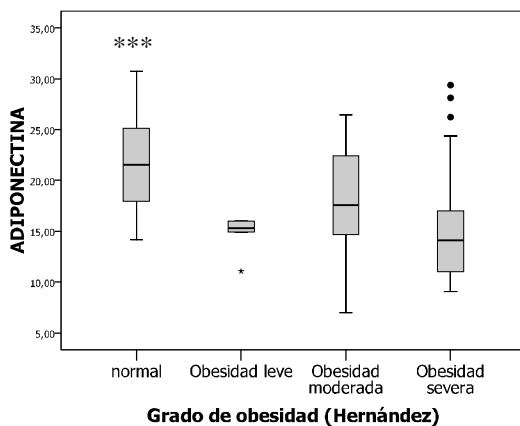
Los valores de las variables se indican en media ( $\pm$  DE) y mediana (mínima-máximo). Obesidad leve: SDS-IMC  $\geq$  2 a <3. Obesidad moderada: SDS-IMC = 3 a 4. Obesidad severa: SDS-IMC >4. Columna p\*\* valora las diferencias significativas entre el grupo de obesos (totales) y el grupo control. \*Valores que presentaron diferencias significativas entre los diferentes grados de obesidad (U de Mann-Whitney). En negrilla las diferencias significativas (p<,05). La "n" en los diferentes grupos de grados de obesidad varió dependiendo de la variable analizada.

**Gráficos 4.2a: Distribución de los marcadores proinflamatorios en la muestra de niños obesos estudiados.**





**Diagramas de cajas 4.2b: Marcadores proinflamatorios con diferencias significativas según el grupo control y los grados progresivos de obesidad.**



“Normal”: se refiere a los sujetos del grupo control con un IMC<Pc85 y/o SDS-IMC<2. \*\*\* Indica las diferencias significativas entre los grupos control y obesos.

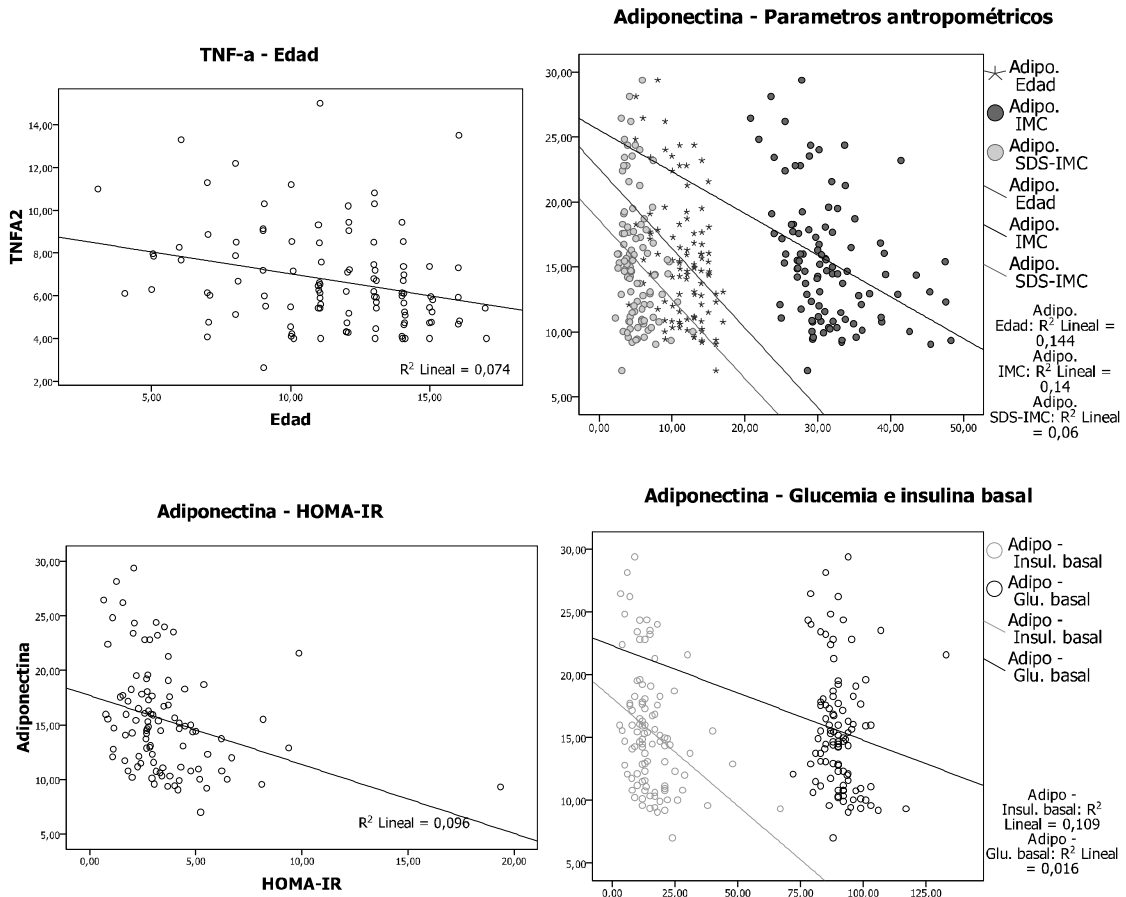
Se realizó el cálculo del coeficiente de correlación en el grupo de obesos entre los marcadores proinflamatorios, parámetros antropométricos, variables lipídicas y glucídicas. Encontrándose correlaciones estadísticamente significativas positivas y negativas entre varias variables. El TNF- $\alpha$  se correlacionó de manera inversa con la edad ( $p<,05$ ). Se observó una relación positiva significativa entre los niveles de adiponectina con los niveles de HDL ( $p,000$ ) y Lp(a) ( $p<,01$ ), y una correlación inversa con la edad ( $p,001$ ), IMC ( $p<,01$ ), SDS-IMC ( $p,000$ ), insulina basal ( $p,000$ ), glucemia basal ( $p<,05$ ), HOMA-IR ( $p,000$ ) e insulina a los 120 minutos de la PTGO ( $p<,05$ ). La PCR se correlacionó de forma directa con el SDS-IMC ( $,001$ ) e IMC ( $p<,05$ ) y la glucosa e insulina a los 120 de la PTGO ( $p<,05$ ). El papp-a presentó una correlación negativa con el IMC ( $p<,01$ ), glucemia basal ( $<,005$ ), la insulina basal ( $p<,05$ ) y el HOMA ( $p<,005$ ). Sin encontrarse ningún tipo de correlación entre los marcadores proinflamatorios entre sí (tabla y gráficos 4.3).

**Tabla de Correlaciones 4.3: Variables proinflamatorias\* medidas antropométricas, marcadores lipídicos y glucídicos.**

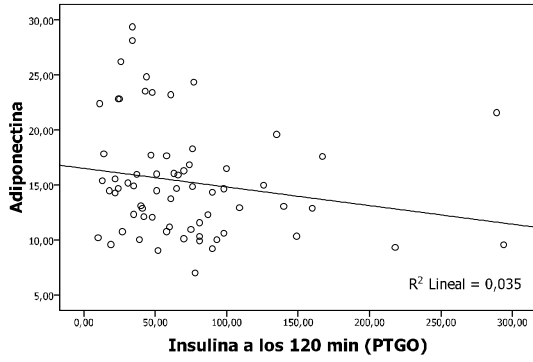
	Edad	IMC	SDS-IMC	TNF- $\alpha$	Adipo.	Papp-a	PCR	Glu. basal	Insul. basal	HOMA	Glu. 120´	Insul. 120´	LDL	HDL	TG	Lp(a)																			
Rho de Spearman																																			
																		TNF- $\alpha$	r	-,302**	-,051	,173	1,000	,017	-,046	,068	,025	-,070	-,062	-,069	-,060	-,100	-,061	-,043	,077
																		p	<,005	>,05	>,05	.	>,05	>,05	>,05	>,05	>,05	>,05	>,05	>,05	>,05	>,05	>,05	>,05	>,05
																		N	104	104	104	104	101	99	98	104	103	103	69	68	100	100	104	102	
Adipo.	r	-,329**	-,402**	-,269**	,017	1,000	,029	-,009	-,230´	-,364**	-,383**	-,198	-,256´	,153	,363**	-,173	,266**																		
p	,001	,000	<,01	>,05	.	>,05	>,05	<,05	,000	,000	>,05	<,05	>,05	,000	>,05	<,01	<,01																		
N	101	101	101	101	101	96	95	101	100	100	68	67	97	97	101	99																			
Papp-a	r	-,175	-,274**	-,182	-,046	,029	1,000	-,061	-,313**	-,257´	-,296**	-,178	-,166	-,093	-,112	,047	-,154																		
p	>,05	<,01	>,05	>,05	>,05	.	>,05	<,005	<,05	<,005	>,05	>,05	>,05	>,05	>,05	>,05																			
N	99	99	99	99	96	99	93	99	98	98	64	63	95	95	99	97																			
PCR	r	-,085	,199´	,304**	,068	-,009	-,061	1,000	-,002	,149	,135	,269´	,248´	,114	,094	-,071	,023																		
p	>,05	<,05	,001	>,05	>,05	>,05	.	>,05	>,05	>,05	<,05	<,05	>,05	>,05	>,05	>,05																			
N	111	111	111	98	95	93	111	111	109	109	71	70	107	107	111	107																			

r: Coeficiente de correlación Rho de Spearman. \*La correlación es significativa al nivel ,05 (bilateral). \*\*La correlación es significativa al nivel ,01 (bilateral). En negrita las correlaciones significativas (p<,05). Adipo.: adiponectina. Glu 120´- Ins 120´: glucosa e insulina a los 120 minutos de realizada la PTGO.

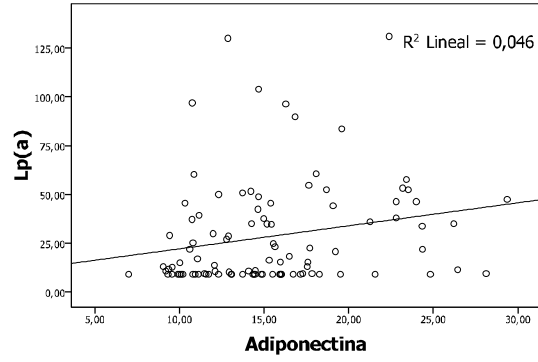
**Gráficos de dispersión 4.3: Correlaciones significativas entre variables proinflamatorias y medidas antropométricas, marcadores lipídicos y glucídicos.**



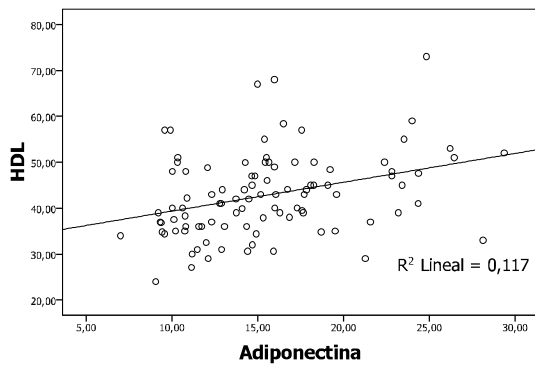
**Adiponectina - Insulina 120' (PTGO)**



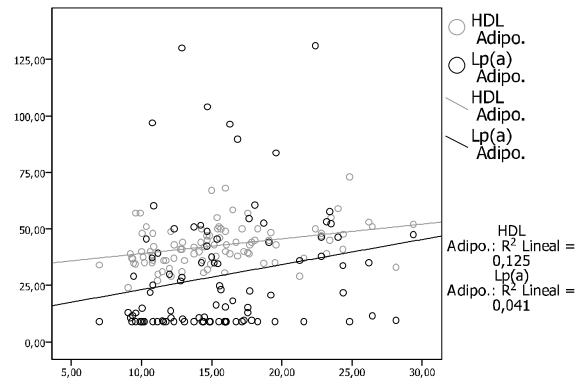
**Adiponectina -Lp(a)**



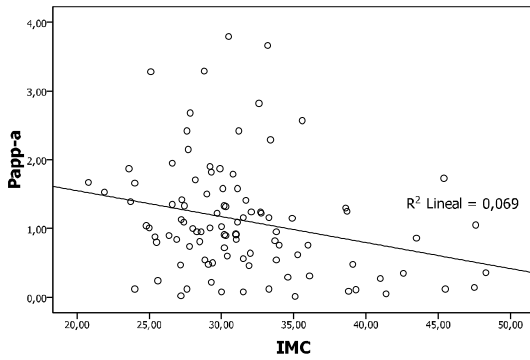
**Adiponectina - HDL**



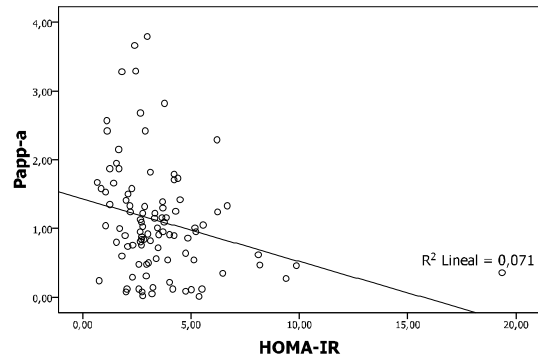
**Perfil lipídico - Adiponectina**



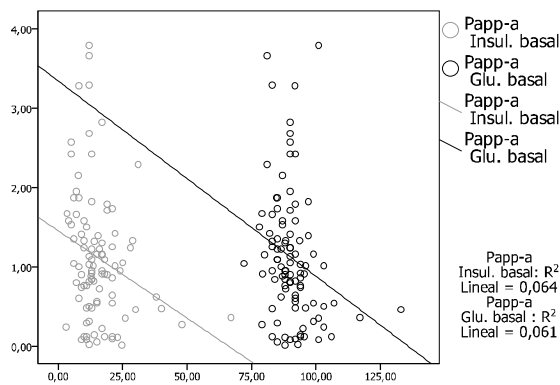
**Papp-a - IMC**



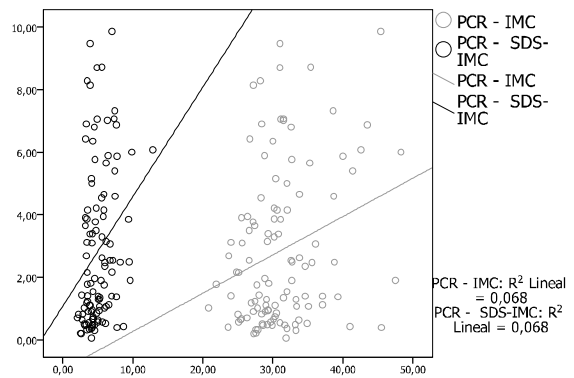
**Papp-a - HOMA-IR**

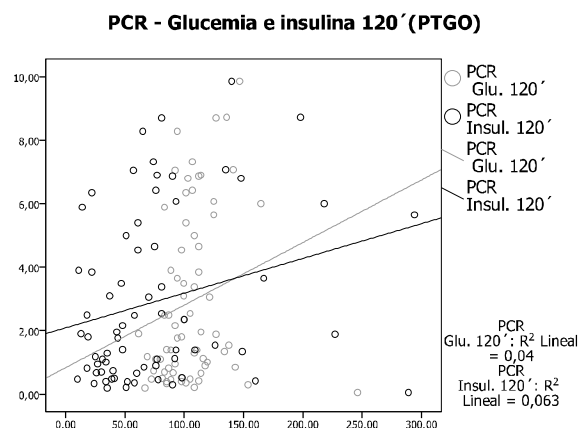


**Papp-a - Glucemia e insulina basal**



**PCR - Medidas antropométricas**





La primera variable indicada del par de variables en el título de los gráficos de dispersión superpuestos corresponde al eje Y (dependiente), la segunda al eje X (independiente).

### **Marcadores proinflamatorios y pubertad:**

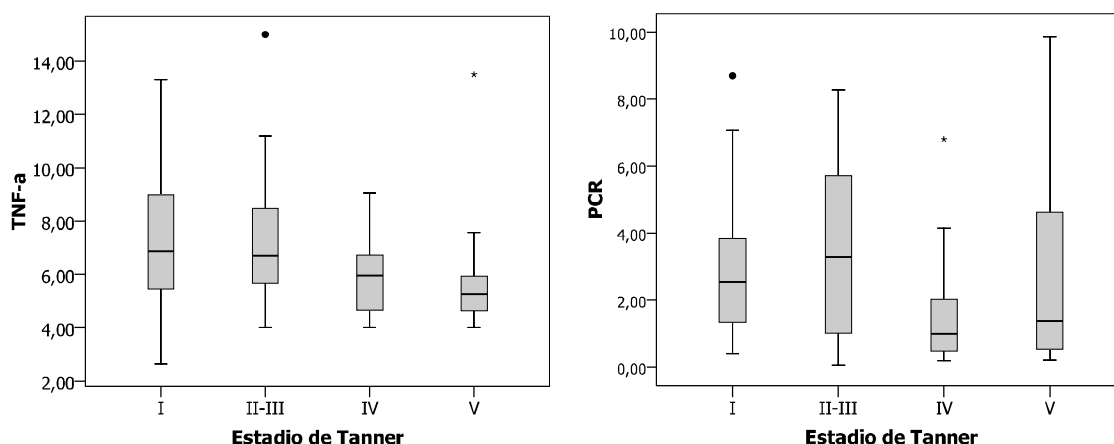
Se compararon los niveles de las adipocinas según los estadios puberales de Tanner en el grupo de pacientes obesos según las pruebas U de Mann-Whitney y H de Kruskal-Wallis. Se apreciaron diferencias significativas entre los estadios de Tanner en el TNF- $\alpha$  y PCR. El TNF- $\alpha$  presentó una tendencia descendente significativa entre los estadios I y V ( $p < ,01$ ) y II-III y V ( $p < ,01$ ), siendo los obesos en estadio I los que presentaron mayores niveles de este marcador. Entre los estadios I y II-III no se encontraron diferencias en ningún marcador. La PCR no mostró una tendencia clara, pero se observaron diferencias significativas entre los estadios de I y IV de Tanner ( $p < ,01$ ) y II-III y IV ( $p < ,01$ ), siendo los obesos que se encontraban en el estadio puberal II-III los que presentaron mayores niveles de PCR. La adiponectina no presentó diferencias significativas entre los diferentes estadios puberales, pero sí se observó una tendencia decreciente en esta adipocitoquina durante la pubertad. La papp-a no presentó una tendencia o diferencias significativas entre los distintos estadios puberales (tabla y gráficos 4.4).

**Tabla 4.4: Comparación y descripción de los marcadores proinflamatorios según los estadios de Tanner en los pacientes obesos.**

Estadio puberal	n	TNF- $\alpha$ (pg/mL)	Adiponectina ( $\mu$ g/mL)	PCR (mg/L)	Papp-a (mUI/L)
I	31-33	7,4 ( $\pm$ 2,6)	17,2 ( $\pm$ 5,9)	2,9( $\pm$ 2)	1,2 ( $\pm$ 0,8)
		<b>6,9 (2,6-13)</b>	17 (9,4-29,4)	<b>2,5 (0,4-8,7)</b>	1,2 (0,08-3,3)
II-III	35-37	7 ( $\pm$ 2,3)	15 ( $\pm$ 3,8)	3,5 ( $\pm$ 2,6)	1 ( $\pm$ 0,8)
		<b>7 (4-15)</b>	14,5 (9,6-24)	<b>3,3 (0,05-8,3)</b>	1 (0,02-3,8)
IV	13-16	5,9 ( $\pm$ 1,5)	14,1 ( $\pm$ 4)	1,6 ( $\pm$ 1,8)	1,1 ( $\pm$ 0,7)
		6 (4-9)	15 (9-21)	<b>1 (0,2-6,8)</b>	1 (0,01-2,7)
V	22-27	5,7 ( $\pm$ 2)	14,8 ( $\pm$ 4,7)	2,7 ( $\pm$ 3)	1 ( $\pm$ 0,9)
		<b>5,2 (4-13)</b>	14,4 (7-24)	1,4 (0,2-9,9)	0,8 (0,05-3,7)
<b>p (KW)</b>		<b>,005</b>	>,05	<b>&lt;,05</b>	>,05

Los valores de las variables se indican en media ( $\pm$ DE) y mediana (mínimo-máximo). KW: Prueba H de Kruskal-Wallis. En negrillas se indican las diferencias significativas según U de Mann-Whitney entre los diferentes estadios puberales.

**Diagramas de cajas 4.4: Marcadores proinflamatorios con diferencias significativas según el estadio puberal en los pacientes obesos.**



### ***TNF- $\alpha$* :**

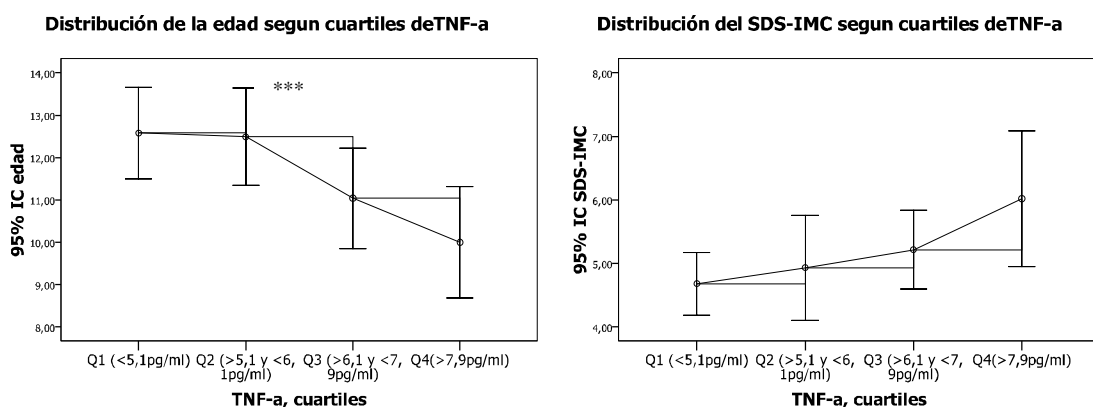
El TNF- $\alpha$  se midió en 104 niños obesos. Estos valores mostraron una media de 6,7 pg/mL ( $\pm 2,3$ ), un rango entre 2,6 y 15 pg/mL y una distribución gaussiana (K-S de la muestra  $p > ,05$ ). Al compararse las concentraciones del TNF- $\alpha$  entre obesos y controles, las diferencias no fueron significativas ( $p > ,05$ ). Se observó una tendencia ascendente no significativa del TNF- $\alpha$  a medida que se incrementaron los grados de obesidad (tabla y grafico 4.2). El TNF- $\alpha$  presentó diferencias significativas entre los diferentes estadios de Tanner, con tendencia clara al descenso siendo los obesos preescolares los que presentaron mayores niveles plasmáticos de este marcador (tabla y grafico 4.4). La matriz de correlaciones mostró una correlación significativa negativa entre el TNF- $\alpha$  y la edad ( $r: -0,302$ ;  $p < ,05$ ) (tabla y gráficos 4.3). No se observó correlación con la tensión arterial valorado previamente en el capítulo 4, punto 4.3. En la tabla 4.5 se observa el análisis descriptivo y comparativo de las variables asociadas a riesgo cardiovascular en los niños y adolescentes obesos según los cuartiles sucesivos de TNF- $\alpha$ . La edad presentó una tendencia negativa respecto al incremento de los cuartiles. El SDS-IMC presentó una tendencia ascendente no significativa según el incremento progresivo de los cuartiles de TNF- $\alpha$ . Y la insulina a los 120´ de realizada la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTGO) mostró una tendencia creciente no significativa a partir del segundo cuartil del TNF- $\alpha$ . Sólo se observaron diferencias significativas en la edad ( $p,000$ ), que disminuyó a medida que se incrementó el TNF- $\alpha$ , sin observarse diferencias significativas estadísticas en las demás variables analizadas (pruebas H de Kruskal-Wallis y U de Mann-Whitney). La figura 4.5 muestra las barras de error que describen el comportamiento correspondiente a los datos de la tabla 4.5.

Tabla 4.5: Distribución de los valores de parámetros de riesgo según los cuartiles de TNF- $\alpha$  en el grupo de obesos:

	1°Cuartil TNF- $\alpha$ (n=24-26)	2°Cuartil TNF- $\alpha$ (n=21-23)	3°Cuartil TNF- $\alpha$ (n=28-30)	4°Cuartil TNF- $\alpha$ (n=23-25)	<i>p</i>
Relación M/V	16/10	17/6	14/16	9/16	<i>n.p</i>
Edad (años)	13 ( $\pm$ 3)	12 ( $\pm$ 3)	11 ( $\pm$ 3)	10 ( $\pm$ 3)	<b>&lt;.01</b>
IMC	31 ( $\pm$ 4,7) 30,6 (24-45)	32 ( $\pm$ 6) 30 (24-47)	31 ( $\pm$ 6) 30 (22-48)	31 ( $\pm$ 6) 30 (21-48)	>.05
SDS-IMC	4,7 ( $\pm$ 1,2) 4,5 (2,5-7,4)	4,9 ( $\pm$ 2) 4,4 (2,2-9,6)	5,2 ( $\pm$ 1,7) 4,9 (2,7-9,9)	6 ( $\pm$ 2,6) 5,8 (3-13)	>.05
Adiponectina ( $\mu$ g/mL)	15 ( $\pm$ 4) 14,6 (9-24)	16 ( $\pm$ 4) 15 (7-24)	15 ( $\pm$ 5) 14 (9-29)	16 ( $\pm$ 6) 15 (10-28)	>.05
PCR (mg/L)	3 ( $\pm$ 3) 1,4 (0,21-9,9)	2,6 ( $\pm$ 2,3) 1,9 (0,2-8,7)	2,4 ( $\pm$ 2,4) 1,2 (0,05-7,3)	3 ( $\pm$ 2) 2,6 (0,3-6,4)	>.05
Papp-a (mUI/L)	1,5 ( $\pm$ 1) 1,3 (0,02-3,8)	0,7 ( $\pm$ 0,5) 0,8 (0,08-1,7)	1 ( $\pm$ 0,7) 0,9 (0,01-3,3)	1,3 ( $\pm$ 0,8) 1 (0,1-3,3)	>.05
Insulina basal ( $\mu$ U/mL)	16 ( $\pm$ 7,6) 13 (7-40)	15 ( $\pm$ 5,7) 14 (3-24)	16 ( $\pm$ 11) 11,4 (5-67)	15 ( $\pm$ 11) 13 (3-48)	>.05
HOMA-IR	3,5 ( $\pm$ 1,6) 2,9 (1,6-8,1)	3,3 ( $\pm$ 1,3) 3,2 (0,8-5,2)	3,8 ( $\pm$ 3,4) 2,8 (1-19)	3,3 ( $\pm$ 2,3) 2,9 (0,7-9,4)	>.05
Glucemia a los 120´ (PTGO) (mg/dL)	112 ( $\pm$ 23) 108 (72-153)	100 ( $\pm$ 23) 100 (62-139)	109 ( $\pm$ 98) 98 (68-246)	102 ( $\pm$ 13) 105 (83-125)	>.05
Insulina a los 120´ (PTGO) ( $\mu$ U/mL)	69 ( $\pm$ 32) 65 (10-140)	63 ( $\pm$ 32) 60 (13-126)	75 ( $\pm$ 67) 50 (19-289)	76 ( $\pm$ 73) 70 (11-294)	>.05
LDL (mg/dL)	112 ( $\pm$ 27) 111 (55-165)	104 ( $\pm$ 22) 107 (56-150)	100 ( $\pm$ 21) 94 (69-147)	104 ( $\pm$ 19) 105 (66-135)	>.05
HDL (mg/dL)	42 ( $\pm$ 6) 42 (30-57)	46 ( $\pm$ 11) 43 (31-68)	43 ( $\pm$ 10) 42 (24-73)	41 ( $\pm$ 8) 41 (27-53)	>.05
TG (mg/dL)	93 ( $\pm$ 35) 83 (53-201)	83 ( $\pm$ 42) 70 ((35-201)	85 ( $\pm$ 33) 79 (35-158)	95 ( $\pm$ 52) 79 (35-228)	>.05
Lp(a) (mg/dL)	22 ( $\pm$ 19) 22 (9-61)	28 ( $\pm$ 22) 18 (9-97)	35 ( $\pm$ 31) 23 (9-130)	28 ( $\pm$ 30) 13 (9-131)	>.05

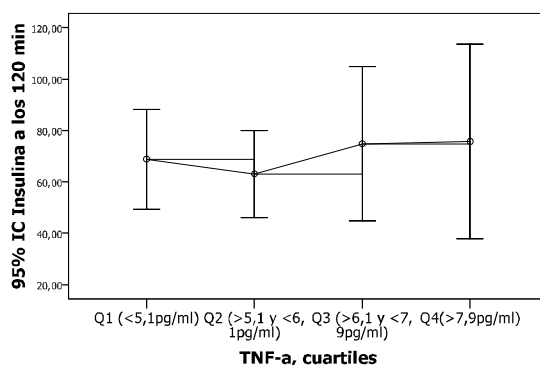
$p(Q1)=5,1$  pg/ml,  $p(Q2)=6,1$  pg/ml,  $p(Q3)=7,9$  pg/ml. Los valores plasmáticos de las variables están expresados en media ( $\pm$ DE) y mínimos-máximos. M/V mujeres/varones. PTGO (n) Q1=14, Q2=16, Q3=22, Q4=17. Sólo se observaron diferencias significativas con respecto al incremento de los cuartiles de TNF- $\alpha$  en la edad según las pruebas H de Kruskal-Wallis y U de Mann-Whitney. SDS-IMC: expresión como Z-score del IMC de las graficas de Hernández.

**Barras de error 4.5: Distribución de marcadores antropométricos y proinflamatorios que presentaron tendencias o diferencias significativas según cuartiles crecientes de TNF- $\alpha$ .**





**Distribución de la insulina 120' según cuartiles deTNF-α**



\*\*\* Indica las variables con diferencias significativas según la Prueba H de Kruskal-Wallis.

En la tabla 4.6 se comparan de las concentraciones de TNF- $\alpha$  en los obesos según la normalidad o alteración de diferentes factores de riesgo cardiovascular (pruebas U de Mann-Whitney y/o H de Kruskal Wallis), observándose valores superiores pero no significativos del TNF- $\alpha$  al aumentar el grado de obesidad y ante la presencia de hiperinsulinismo, hipertrigliceridemia y disminución del HDL.

**Tabla 4.6: Niveles de TNF- $\alpha$  en relación a las alteraciones de factores de riesgo cardiovascular en el grupo de obesos.**

		N (%)	TNF- $\alpha$		p
			Media ( $\pm$ DE) pg/mL	Mediana (min-max) pg/mL	
<b>Grado de obesidad</b> (según SDS-IMC)	Leve	5 (5%)	5,7 ( $\pm$ 0,9)	5,9 (4-6,6)	>,05*
	Moderada	25 (24%)	6,7 ( $\pm$ 2,6)	6,1 (2,6-4)	
	Severa	74 (71%)	6,8 ( $\pm$ 2,3)	6,3 (2,7-13)	
<b>Hiperinsulinemia</b> (Prepubertad $\geq$ 15 $\mu$ U/mL, Pubertad $\geq$ 30 $\mu$ U/mL, Postpubertad $\geq$ 20 $\mu$ U/mL)	No	81 (79%)	6,6 ( $\pm$ 2,2)	6,1 (4-15)	>,05
	Si	22 (21%)	7,4 ( $\pm$ 2,6)	6,8 (4-13)	
<b>Insulino-resistencia</b> (HOMA $\geq$ 3,8)	No	72 (72%)	6,8 ( $\pm$ 2,3)	6,2 (4-15)	>,05
	Si	31 (31%)	6,7 ( $\pm$ 2,2)	6 (4-13)	
<b>PTGO alterada</b> (Intol. a la glucosa/DBT)	No	86 (93%)	6,7 ( $\pm$ 2,3)	6,1 (4-15)	>,05
	Si	6 (7%)	5,9 ( $\pm$ 1,5)	6 (4-7)	
<b>LDL aumentado</b> (LDL $\geq$ 130 mg/dL)	No	83 (83%)	6,7 ( $\pm$ 2,3)	6,1 (3-15)	>,05
	Si	17 (17%)	6,3 ( $\pm$ 2,7)	6 (4-13)	
<b>HDL disminuido</b> (HDL<40 mg/dL ambos sexos y HDL<50 mg/dL mujeres > 16 años)	No	58 (58%)	6,6 ( $\pm$ 2,4)	6,1 (3-15)	>,05
	Si	42 (42%)	6,8 ( $\pm$ 2,3)	6,3 (4-13)	
<b>Hipertrigliceridemia</b> (TG $\geq$ 110 mg/dL < 10 años; TG $\geq$ 150 mg/dL > 10 años)	No	93 (89%)	6,6 ( $\pm$ 2,4)	6,1 (3-15)	>,05
	Si	11 (11%)	7,4 ( $\pm$ 2)	7,8 (4-11)	

Las comparaciones se realizaron mediante las pruebas U de Mann-Whitney o H\* de Kruskal Wallis, según el número de muestras independientes analizadas. Obesidad leve: SDS-IMC  $\geq$ 2 a <3. Obesidad moderada: SDS-IMC = 3 a 4. Obesidad severa: SDS-IMC >4. SDS-IMC: expresión como Z-score del IMC de las graficas de Hernández.

Se efectuó el estudio de regresión lineal del TNF- $\alpha$  introduciendo como variable explicativa a la edad ( $p[t]<,05$ ). El análisis de varianza resultó significativo ( $p,005$ ) admitiéndose la validez del

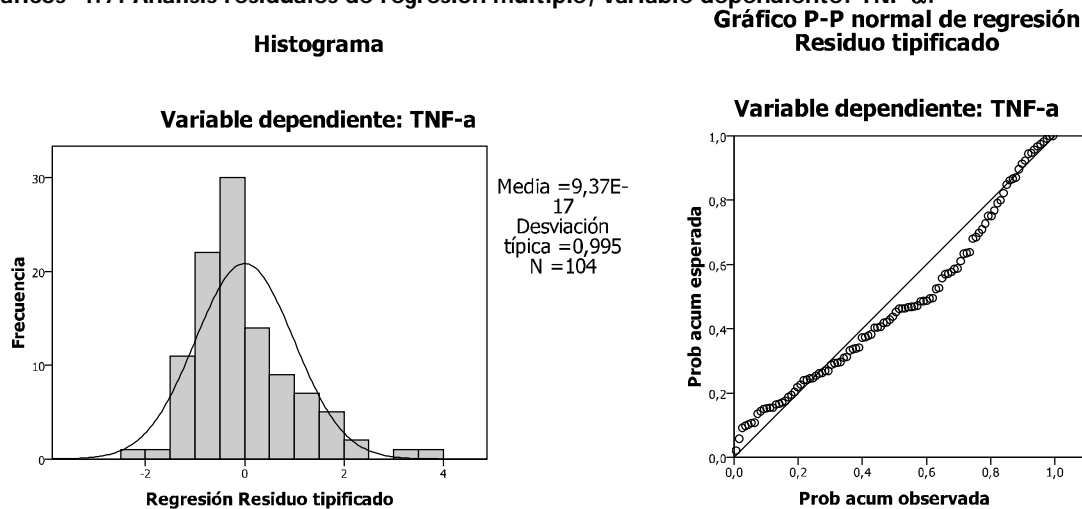
modelo y la asociación entre el TNF- $\alpha$  y la edad. El estadístico de Durbin-Watson informó que los residuos estaban incorrelacionados (D-W: 1,9). El porcentaje de reducción de incertidumbre para el TNF- $\alpha$  al introducirse la edad fue 7% (7% según la R<sup>2</sup> corregida) (tablas y gráficos 4.7).

**Tabla 4.7: Modelo de regresión lineal para el TNF- $\alpha$  ajustado para la edad como variable predictoras.**

Modelo	Variable	Resumen del modelo				ANOVA		Coeficientes		
		R	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> corregida	Durbin-Watson	F	p	B	t	p
1	Constante							9,080	10,621	,000
	Edad	,272	,074	,065	1,920	8,150	,005	-,205	-2,855	,005

Variables predictoras: en el modelo 1: (constante), edad. Variable dependiente: TNF- $\alpha$ .

**Gráficos 4.7: Análisis residuales de regresión múltiple, variable dependiente: TNF- $\alpha$ .**



### **Adiponectina:**

La adiponectina se midió en 101 niños obesos. Los resultados mostraron una concentración media de 15,4 ( $\pm$ 4,8)  $\mu$ g/mL, con un rango entre 7 y 29  $\mu$ g/mL y una distribución gaussiana (K-S de la muestra  $p > ,05$ ). Al compararse las concentraciones de la adiponectina entre obesos y controles, los obesos presentaron niveles significativamente inferiores de esta variable ( $p,000$ ). Se observó una tendencia descendente significativa en los valores de la adiponectina a medida que se incrementaron los grados de obesidad, a excepción de los obesos leves que presentaron niveles de adiponectina más bajos que aquellos con obesidad moderada (tabla y grafico 2). No se observó una tendencia clara en la concentración de adiponectina entre los diferentes estadios de Tanner, siendo los niños obesos preescolares (estadio I) los que presentaron niveles mas altos, pero sin llegar a ser significativos (tabla y grafico 4). La matriz de correlaciones presentó correlaciones positivas significativas entre los niveles de adiponectina con los niveles de HDL ( $r:0,363$ ;  $p,000$ ) y Lp(a) ( $r:0,266$ ;  $p<,01$ ), y correlaciones inversas con la edad ( $r:-,0329$ ;  $p,001$ ), IMC ( $r:-0,402$ ;  $p<,001$ ), SDS-IMC ( $r:-0,269$ ;  $p,01$ ), insulina basal ( $r:-,364$ ;  $p,000$ ), glucemia basal ( $r:-0,354$ ;  $p<,05$ ), HOMA-IR ( $r:-0,383$ ;  $p,000$ ), insulina a los 120 minutos de la PTGO ( $r:-0,256$ ;  $p<,05$ ) y la tensión arterial sistólica ( $r:-0,239$ ;  $p<0,05$  capítulo 4, punto 4.3). Para analizar asociación de la adiponectina con otros factores de riesgo cardiovascular y parámetros proinflamatorios, también se realizó el análisis descriptivo y comparativo de estas variables en

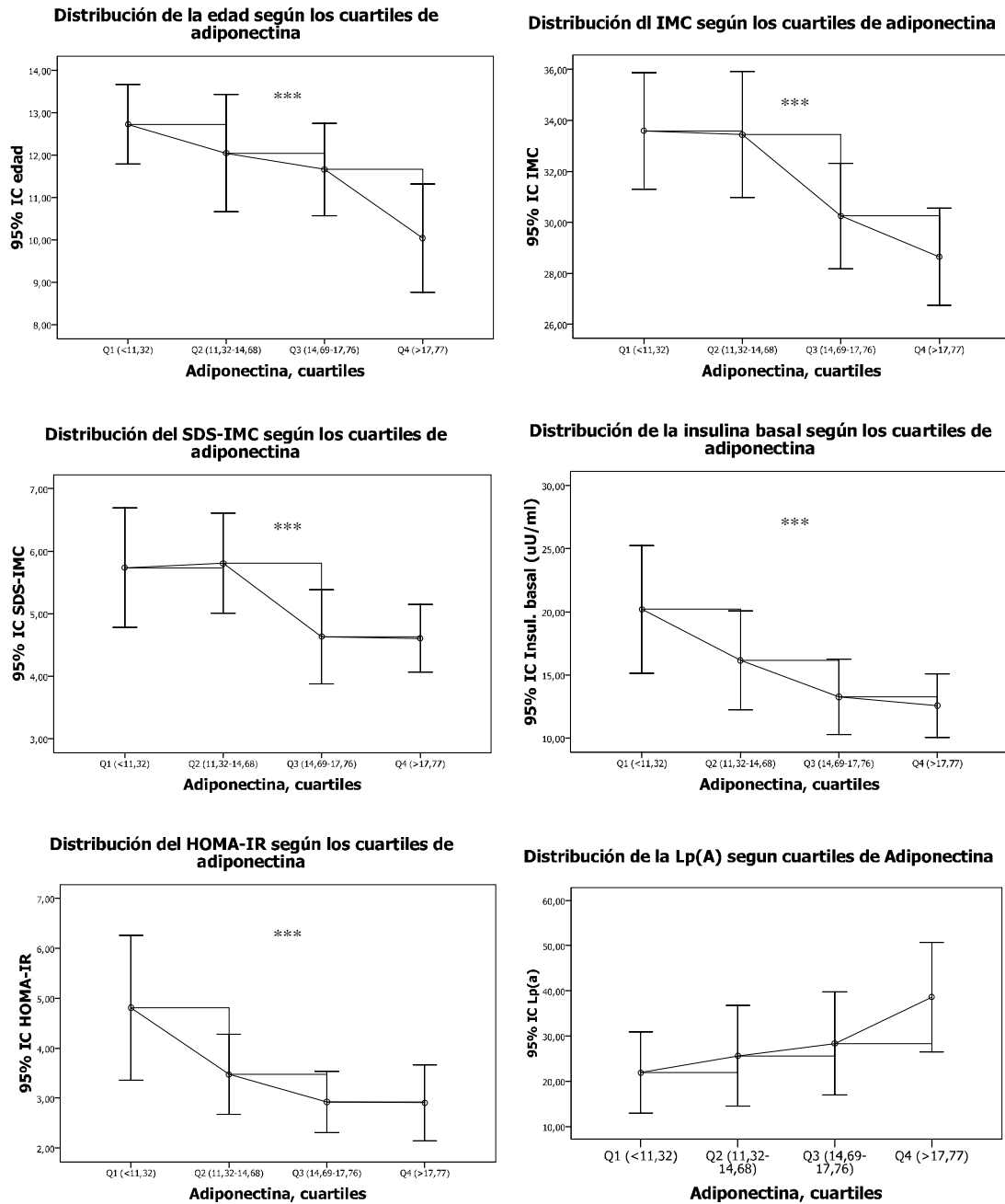
el grupo de obesos según los cuartiles sucesivos de las concentraciones de adiponectina. La edad, marcadores antropométricos (IMC y SDS-IMC), TG, insulina basal, HOMA-IR, y glucemia e insulina a los 120´(PTGO) presentaron una tendencia negativa respecto al incremento de los cuartiles de adiponectina; mientras que el HDL y la Lp(a) mostraron una tendencia positiva. Los marcadores TNF- $\alpha$ , PCR y papp-a no presentaron ningún patrón en particular. Se compararon los valores de estas variables entre los cuartiles mediante la prueba H de Kruskal-Wallis, observándose diferencias significativas en la edad ( $p < ,05$ ), IMC ( $p < ,001$ ), SDS-IMC ( $p < ,05$ ), insulina basal ( $p < ,01$ ), HOMA-IR ( $p < ,005$ ) y HDL ( $p < ,005$ ). Se analizaron estas diferencias entre pares de cuartiles mediante la prueba U de Mann-Whitney. Entre el Q1 y Q2 se observaron diferencias significativas en el HDL ( $p < ,05$ ). Entre el Q1 y Q3 en el IMC ( $p < ,005$ ), SDS-IMC ( $p < ,05$ ), insulina basal ( $p < ,001$ ), HOMA ( $p < ,001$ ) y HDL ( $p < ,05$ ). Entre el Q1 y Q4 en la edad ( $p < ,05$ ), IMC ( $p < ,001$ ), SDS-IMC ( $p < ,05$ ), insulina basal ( $p < ,005$ ), HOMA ( $p < ,001$ ), HDL ( $p < ,05$ ) y Lp(a) ( $p < ,05$ ). Entre el Q2 y Q3 en el IMC ( $p < ,05$ ), SDS-IMC ( $p < ,05$ ) y HDL ( $p < ,05$ ). Entre el Q3 y Q4 en el TNF- $\alpha$  ( $p < ,05$ ). Y entre el Q2 y Q4 en la edad ( $p < ,05$ ), IMC ( $p < ,005$ ), SDS-IMC ( $p < ,05$ ), HDL ( $p < ,005$ ) y Lp(a) ( $p < ,005$ ) (tabla y gráficos 4.8).

**Tabla 4.8: Valores de los factores de riesgo cardiovascular y parámetros proinflamatorios según los cuartiles de adiponectina en el grupo de obesos.**

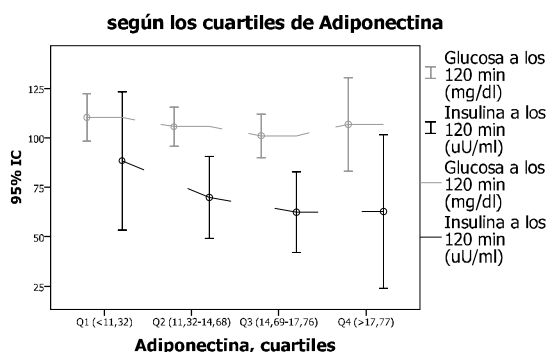
	1°Cuartil adiponectina (n=23-25)	2°Cuartil adiponectina (n=22-25)	3°Cuartil adiponectina (n=23-26)	4°Cuartil adiponectina (n=23-25)	<i>p</i>
<b>Relación M/V</b>	10/15	13/12	14/12	16/9	<i>np</i>
<b>Edad (años)</b>	13 ( $\pm 2$ )	12 ( $\pm 3$ )	12 ( $\pm 3$ )	10 ( $\pm 3$ )	<b>&lt;,05</b>
<b>IMC</b>	34 ( $\pm 6$ ) 32 (25-48)	33 ( $\pm 6$ ) 32 (25-47)	30 ( $\pm 5$ ) 30 (24-47)	28 ( $\pm 5$ ) 28 (21-41)	<b>,001</b>
<b>SDS-IMC</b>	5,7 ( $\pm 2,3$ ) 5,3 (2,2-12,8)	5,8 ( $\pm 1,9$ ) 5,2 (3-10,8)	4,6 ( $\pm 1,8$ ) 4,2 (2,5-9,6)	4,6 ( $\pm 1,3$ ) 4,1 (3-7,4)	<b>&lt;,05</b>
<b>TNF-<math>\alpha</math> (pg/mL)</b>	6,7 ( $\pm 2$ ) 6,5 (2,6-10,8)	6,6 ( $\pm 2,5$ ) 5,8 (4-13,5)	6 ( $\pm 2$ ) 5,8 (4-13)	7,4 ( $\pm 2,6$ ) 7,2 (4-15)	<b>&gt;,05</b>
<b>PCR (mg/L)</b>	2,4 ( $\pm 2$ ) 1,8 (0,3-6)	3,6 ( $\pm 3$ ) 2,3 (0,4-9,9)	2 ( $\pm 1,7$ ) 1,4 (0,2-7,3)	2,8 ( $\pm 2,5$ ) 1,8 (0,05-9,5)	<b>&gt;,05</b>
<b>Papp-a (mUI/L)</b>	0,9 ( $\pm 0,7$ ) 0,9 (0,09-2,8)	1,3 ( $\pm 0,8$ ) 1 (0,08-3,7)	1,2 ( $\pm 0,9$ ) 1 (0,02-3,8)	1 ( $\pm 0,8$ ) 0,8 (0,01-3,3)	<b>&gt;,05</b>
<b>Insulina basal (<math>\mu</math>U/mL)</b>	20,2 ( $\pm 12$ ) 17 (8-67)	16 ( $\pm 9$ ) 13 (5-48)	13 ( $\pm 7$ ) 12 (3-40)	12,6 ( $\pm 6$ ) 12 (3-30)	<b>&lt;,01</b>
<b>HOMA-IR</b>	4,8 ( $\pm 12$ ) 4 (1,8-19)	3,5 ( $\pm 1,9$ ) 2,8 (1-9,4)	2,9 ( $\pm 1,5$ ) 2,8 (0,8-8)	2,9 ( $\pm 1,8$ ) 2,7 (0,7-9,9)	<b>&lt;,005</b>
<b>Glucemia a los 120´ (PTGO) (mg/dL)</b>	111 ( $\pm 24$ ) 108 (72-164)	106 ( $\pm 19$ ) 105 (74-146)	101 ( $\pm 21$ ) 100 (61-143)	107 ( $\pm 42$ ) 94 (69-246)	<b>&gt;,05</b>
<b>Insulina a los 120´ (PTGO) (<math>\mu</math>U/mL)</b>	88 ( $\pm 70$ ) 76 (10-294)	70 ( $\pm 40$ ) 61 (18-160)	62 ( $\pm 40$ ) 58 (13-167)	63 ( $\pm 70$ ) 43 (11-289)	<b>&gt;,05</b>
<b>LDL (mg/dL)</b>	103 ( $\pm 24$ ) 96 (69-153)	102 ( $\pm 22$ ) 100 (56-150)	108 ( $\pm 26$ ) 108 (55-165)	108 ( $\pm 19$ ) 105 (66-144)	<b>&gt;,05</b>
<b>HDL (mg/dL)</b>	40 ( $\pm 9$ ) 37 (24-57)	39 ( $\pm 6$ ) 40 (29-50)	46 ( $\pm 9,6$ ) 44 (30-68)	46 ( $\pm 9$ ) 45 (29-228)	<b>,005</b>
<b>TG (mg/dL)</b>	91 ( $\pm 33$ ) 96 (35-149)	91 ( $\pm 44$ ) 79 (35-201)	88 ( $\pm 37$ ) 84 (35-201)	85 ( $\pm 49$ ) 61 (35-228)	<b>&gt;,05</b>
<b>Lp(a) (mg/dL)</b>	22 ( $\pm 21$ ) 12 (9-97)	26 ( $\pm 27$ ) 11 (9-130)	28 ( $\pm 28$ ) 16 (9-1049)	38 ( $\pm 28$ ) 37 (9-131)	<b>&gt;,05</b>

$p(Q1)=11,32 \mu\text{g/mL}$ ,  $p(Q2)=14,69 \mu\text{g/mL}$ ,  $p(Q3)=17,77 \mu\text{g/mL}$ . Los valores plasmáticos de las variables están expresados en media ( $\pm\text{DE}$ ) y mediana (mínima-máximo). M/V mujeres/varones. PTGO (n) Q1=19, Q2=17, Q3=17, Q4=15. SDS-IMC: expresión como Z-score del IMC de las graficas de Hernández.

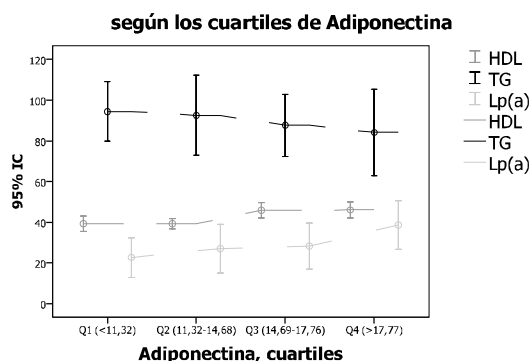
**Barras de error 4.8: Niveles de los marcadores de riesgo cardiovascular y parámetros proinflamatorios con tendencias o diferencias significativas según los cuartiles crecientes de adiponectina.**



### Distribución de resultados de la PTGO



### Distribución de marcadores lipídicos



\*\*\* Indica las variables con diferencias significativas para los diferentes cuartiles según la Prueba H de Kruskal-Wallis. Los niveles de HDL presentaron diferencias significativas pero no está indicado en el gráfico.

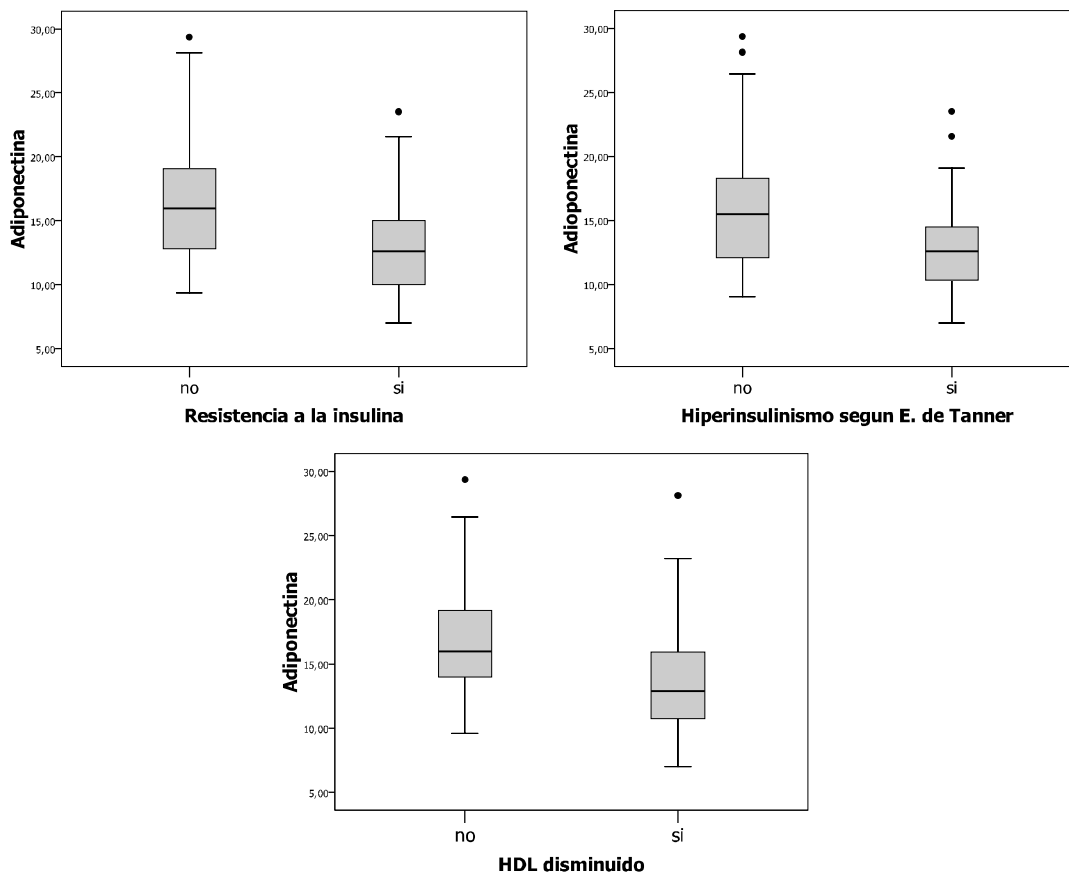
Se compararon las concentraciones de adiponectina en los obesos según la normalidad o alteración de diferentes factores de riesgo cardiovascular (prueba U de Mann-Whitney y H de Kruskal Wallis), observándose valores estadísticamente inferiores de adiponectina ante la presencia de hiperinsulinemia, IR, y disminución del HDL ( $p < ,05$ ) (tabla y gráficos 4.9).

**Tabla 4.9: Concentración de adiponectina en relación a las alteraciones de factores de riesgo cardiovascular en el grupo de obesos.**

		N (%)	Adiponectina		P
			Media ( $\pm$ DE) ( $\mu$ g/mL)	Mediana (min-max) ( $\mu$ g/mL)	
<b>Grado de obesidad</b> (según SDS-IMC)	Leve	5 (5%)	14,6 ( $\pm$ 2)	15,3 (11-16)	>,05*
	Moderada	25 (25%)	17,3 ( $\pm$ 5)	17,6 (7-26)	
	Severa	71 (71%)	14,8 ( $\pm$ 5)	14 (9-29)	
<b>Hiperinsulinemia</b> (Prepubertad $\geq$ 15 $\mu$ U/mL, Pubertad $\geq$ 30 $\mu$ U/mL, Postpubertad $\geq$ 20 $\mu$ U/mL)	No	78 (78%)	16,1 ( $\pm$ 4,9)	15,5 (9-29)	<,05
	Si	22 (22%)	13,1 ( $\pm$ 4)	12,6 (7-24)	
<b>Insulino-resistencia</b> (HOMA $\geq$ 3,8)	No	70 (70%)	16,5 ( $\pm$ 4,9)	16 (9-29)	,001
	Si	30 (30%)	13,1 ( $\pm$ 3,8)	12,6 (7-23)	
<b>PTGO alterada</b> (Intol. a la glucosa/DBT)	No	85 (93%)	15,2 ( $\pm$ 4,8)	14,6 (7-29)	>,05
	Si	6 (7%)	14,8 ( $\pm$ 5,2)	14,5 (9-22)	
<b>LDL aumentado</b> (LDL $\geq$ 130 mg/dL)	No	80 (82%)	15,5 ( $\pm$ 4,9)	14,8 (7,29)	>,05
	Si	17 (18%)	15,9 ( $\pm$ 5,1)	15,5 (9-26)	
<b>HDL disminuido</b> (HDL<40 mg/dL ambos sexos y HDL<50 mg/dL mujeres > 16 años)	No	56 (58%)	16,9 ( $\pm$ 4,9)	16 (10-29)	,001
	Si	41 (42%)	13,8 ( $\pm$ 4,4)	12,9 (7-28)	
<b>Hipertrigliceridemia</b> (TG $\geq$ 110 mg/dL < 10 años; TG $\geq$ 150 mg/dL > 10 años)	No	91 (90%)	15,4 ( $\pm$ 4,8)	14,7 (7-29)	>,05
	Si	10 (10%)	15,8 ( $\pm$ 5,8)	14 (9-28)	

Las comparaciones se realizaron mediante las pruebas de U de Mann-Whitney o H de Kruskal Wallis\*, según el número de muestras independientes analizadas. Obesidad leve: SDS-IMC  $\geq$ 2 a <3. Obesidad moderada: SDS-IMC = 3 a 4. Obesidad severa: SDS-IMC >4. SDS-IMC: expresión como Z-score del IMC de las graficas de Hernández.

**Diagramas de cajas 4.9: Diferencias significativas de los valores de adiponectina en relación con alteraciones de factores de riesgo cardiovascular en los obesos.**



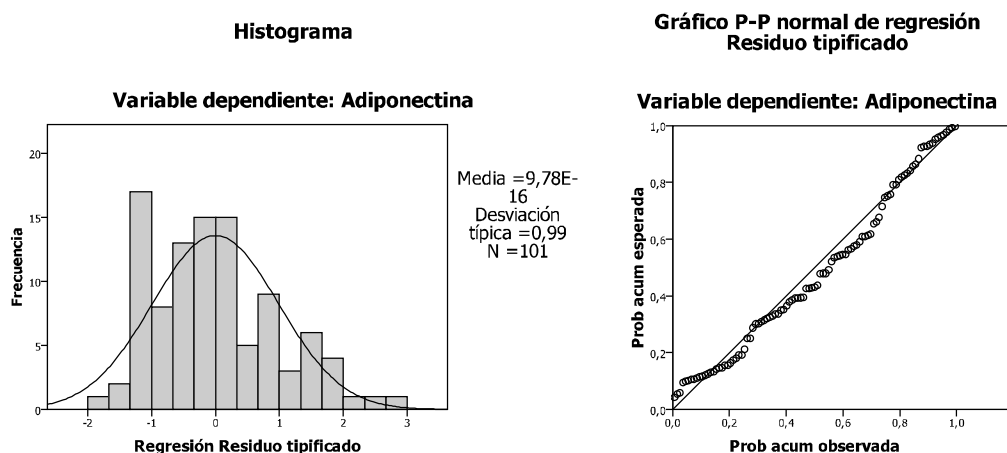
Se efectuó el estudio de regresión lineal múltiple por pasos para la variable dependiente adiponectina. Las variables explicativas introducidas fueron la edad y el SDS-IMC (ambas con  $p[t] < 0,05$ ), mientras que las variables insulinemia y glucemia basal, HOMA-IR, insulina a los 120´(PTGO) y HDL fueron eliminadas del análisis por presentar una  $p[t]$  no significativa ( $p[t] > 0,1$ ). El análisis de varianza resultó significativo ( $p,000$ ), admitiéndose la validez de los modelos y algún tipo de asociación entre la adiponectina y las variables independientes SDS-IMC y edad. En el modelo de regresión se observó que la adiponectina estaba influenciada significativamente por ambas variables explicativas introducidas sin que estas presentasen una combinación lineal entre si. El estadístico de Durbin-Watson informó que los residuos estaban incorrelacionados (D-W: 1,9). El porcentaje de reducción de incertidumbre para la adiponectina al conocerse la edad fue del 14% y al conocerse ambas variables fue del 20% (18% según la  $R^2$  corregida) (tabla y gráficos 4.10).

**Tabla 4.10: Modelo de regresión lineal múltiple para adiponectina ajustado para la edad y SDS-IMC como variables predictoras.**

Modelo	Variable	Resumen del modelo				ANOVA		Coeficientes		
		R	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> corregida	Durbin-Watson	F	p	B	t	p
1	Constante							22,819	12,665	,000
	Edad	,380	,144	,136		16,685	,000	-,631	-4,208	,000
2	Constante							25,746	12,360	,000
	Edad							-,623	-4,280	,000
	SDS-IMC	,449	,202	,185	1,922	12,380	,000	-,581	-2,595	,011

VARIABLES predictoras: en el modelo 1: (constante), edad; en el modelo 2: (Constante), edad y SDS-IMC.  
 Variable dependiente: adiponectina.

**Gráficos 4.10: Análisis residuales de regresión múltiple, variable dependiente: adiponectina.**



**PCR:**

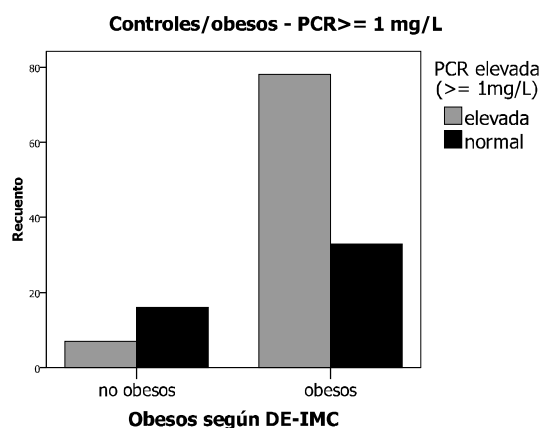
La PCR se midió en 111 niños y adolescentes obesos, la media fue de 2,8 ( $\pm 2,5$ ) mg/L, el rango se situó entre 0,05 y 9,9 mg/L y la distribución no fue gaussiana (K-S de la muestra  $p < ,05$ ). El grupo de obesos presentó niveles de PCR significativamente superiores respecto el grupo control ( $p,000$ ), observándose una tendencia positiva en este marcador al incrementarse los grados progresivos de obesidad, con diferencias significativas entre los niños con obesidad leve y moderada-severa ( $p < ,05$ ) (tabla y grafico 4.2). La PCR no mostró una tendencia clara respecto a los estadios puberales, pero se observaron diferencias significativas entre los estadios de I y IV de Tanner ( $p < ,01$ ) y entre el II-III y IV ( $p,01$ ), siendo los obesos en estadio puberal IV los que presentaron mayores niveles de PCR (tabla y grafico 4.4). La matriz de correlaciones mostró una correlación significativa positiva entre la PCR y el IMC ( $r:0,199$ ;  $p < ,05$ ), SDS-IMC ( $r:0,304$ ;  $p,001$ ), glucemia a los 120' ( $r:0,269$ ;  $p < ,05$ ) e insulina a los 120' ( $r:0,248$ ;  $p < ,05$ ) (tabla y gráficos 4.3). No se observó correlación con la tensión arterial valorado previamente en el capítulo 4, punto 4.3. Se comparó la prevalencia de la elevación de la PCR entre el grupo control y obesos según los dos puntos de corte establecidos ( $PCR \geq 1$  mg/L y  $PCR > 4$  mg/L). El grupo control presentó menor prevalencia en la elevación de PCR que el grupo de obesos para ambos valores. El 70% de los obesos presentaron valores de PCR considerados de riesgo cardiovascular ( $PCR \geq 1$  mg/L), este porcentaje disminuyó a un 27% cuando el valor de corte de la PCR se estableció en 4 mg/L. Al realizarse el test de  $\chi^2$  se observó una asociación significativa entre la presencia de obesidad y una  $PCR \geq 1$  mg/L ( $p,000$ ), observándose un OR significativo en los obesos para una  $PCR \geq 1$  mg/L (OR:5,4; IC95%: 2-14). No se observó asociación entre la presencia de obesidad y la elevación de la PCR, cuando su punto de corte se fijó en 4 mg/L ( $p > ,05$ ; OR 3,8; IC95%: 0,8-17) (tabla y grafico 4.11).

Tabla de contingencia 4.11: Prueba de  $\chi^2$  de Pearson. Comparación de la prevalencia de la elevación de la PCR entre los grupos control y obesos.

		Control n (%)	Obesos n (%)	$\chi^2$ (p) CC Yates (p)*	OR (IC 95%)
Aumento de la PCR (PCR $\geq$ 1mg/L)	No	16 (70%)	33 (30%)	<b>13,034 (.000)</b>	<b>5,4</b> <b>(2-14)</b>
	Si	7 (30%)	78 (70%)	11,373 (.001)	
Aumento de la PCR (PCR>4mg/L)	No	21 (91%)	81 (73%)	3,522 (>,05)	3,8
	Si	2 (9%)	30 (27%)	2,586 (>,05)	(0,8-17)

CC Yates (p)\*: corrección de continuidad de Yates y test de Fisher: utilizado en los casos en que los valores esperados son menores a 5. En negrita las diferencias y valores significativos (p<,05). OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza. Los porcentajes están en función de las columnas.

Gráfico de barras 4.11: Distribución de los sujetos del grupo control y obesos según la elevación de la PCR  $\geq$ 1mg/L.



Se compararon los niveles de las variables de riesgo cardiovascular entre los niños y adolescentes obesos con y sin incremento de la PCR según el punto de corte de riesgo establecido (PCR $\geq$ 1 mg/L) (Prueba U de Mann-Whitney), observándose diferencias significativas en los valores del SDS-IMC (p,001) y del HDL (p<,05), sin observarse diferencias en el resto de variables (tabla y gráfico 4.12).

Tabla 4.12: Distribución y comparación de las concentraciones de las variables de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes obesos con y sin incremento de la PCR  $\geq$ 1 mg/L.

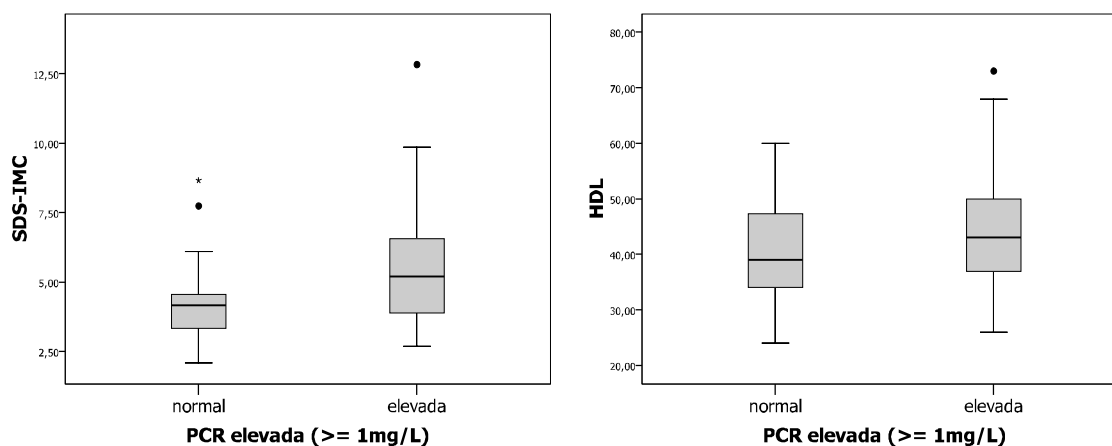
	PCR normal (n=29-33)	PCR aumentada (n=64-78)	p
Relación M/V	19/14	46/32	np
Edad(años)	12 ( $\pm$ 2)	11 ( $\pm$ 3)	>,05
IMC	30 ( $\pm$ 4,4) 29 (24-45)	31, 6 ( $\pm$ 5,6) 31 (21-48)	>,05
SDS-IMC	4,2 ( $\pm$ 1,4) 4,1 (2,08-8,7)	5,5 ( $\pm$ 2) 5,2 (20,8-48)	<b>,001</b>
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	6,3 ( $\pm$ 2,3) 6 (4-15)	6,8 ( $\pm$ 2,2) 6,2 (3-13)	>,05
Adiponectina ( $\mu$ g/mL)	15 ( $\pm$ 5,4) 14 (7-28)	16 ( $\pm$ 4,8) 15 (9-29)	>,05
Papp-a (mUI/L)	1,3 ( $\pm$ 1) 1 (0,02-3,8)	1 ( $\pm$ 0,7) 0,9 (0,01-3,3)	>,05
LDL (mg/dL)	97 ( $\pm$ 25) 93 (51-153)	105 ( $\pm$ 22) 103 (56-165)	>,05
HDL (mg/dL)	39 ( $\pm$ 8) 39 (24-60)	44 ( $\pm$ 9) 43 (26-73)	<b>&lt;,05</b>



	PCR normal (n=29-33)	PCR aumentada (n=64-78)	p
<b>TG</b> (mg/dL)	96 (±46) 88 (35-228)	87 (±39) 79 (35-215)	>,05
<b>Lp(a)</b> (mg/dL)	26 (±28) 15 (9-130)	31 (±27) 20 (9-131)	>,05
<b>Glucemia basal</b> (mg/dL)	91 (±10) 90 (79-133)	90 (±7) 88 (72-117)	>,05
<b>Insulina basal</b> (uU/mL)	15 (±8,3) 13 (5-48)	17 (±10) 15 (3-67)	>,05
<b>HOMA-IR</b>	3,4 (±2) 2,9 (1-10)	3,8 (±2,6) 3,4 (0,7-19)	>,05
<b>Glucemia 120´(PTGO)</b> (mg/dL)	105 (±38) 95 (66-246)	107 (±20) 107 (61-164)	>,05
<b>Insulina 120´(PTGO)</b> (uU/mL)	64 (±60) 46 (10-289)	82 (±61) 72 (11-295)	>,05

Los valores de las variables están indicados en media (±DE) y (mediana) mínimo-maximo. En negrita las diferencias significativas (p<,05) según U de Mann-Whitney. M/V: mujer/varón. PTGO (n) = 48. SDS-IMC: expresión como Z-score del IMC de las graficas de Hernández.

**Diagramas de cajas 4.12: Variables con diferencias significativas según la normalidad o incremento de la PCR.**



Se analizaron las posibles asociaciones mediante el test de  $\chi^2$  entre obesos con PCR normal y aumentada ( $PCR \geq 1 \text{mg/L}$ ) y la ausencia o presencia de alteraciones en distintos factores de riesgo cardiovascular, encontrándose asociaciones significativas entre la elevación de la PCR y los distintos grados de obesidad. Se determinó el odds ratio para la elevación de la PCR según la presencia de hiperinsulinemia, insulino-resistencia y dislipemia, sin observarse un OR significativo en ninguno de los casos (tabla y grafico 4.13).

**Tabla de contingencia 4.13: Prueba de  $\chi^2$  de Pearson: Comparación entre la normalidad o PCR $\geq$ 1mg/L y la prevalencia de alteraciones en los factores de riesgo cardiovascular en obesos.**

		PCR normal n (%)	PCR aumentado n (%)	$\chi^2$ (p) CC Yates (p)*	OR (IC 95%)
<b>Grado de obesidad</b> (según SDS-IMC)	Leve	6 (86%)	1 (14%)	<b>11,226*</b> (<,005)	<b>***</b>
	Moderada	7 (25%)	21 (75%)		
	Severa	20 (26%)	56 (74%)		
<b>Hiperinsulinemia</b> (Prepubertad $\geq$ 15 $\mu$ U/mL, Pubertad $\geq$ 30 $\mu$ U/mL, Postpubertad $\geq$ 20 $\mu$ U/mL)	No	28 (34%)	54 (66%)	3,660 (>,05)	3
	Si	4 (15%)	23 (85%)	2,787 (>,05)	(0,9-9,4)
<b>Insulino-resistencia</b> (HOMA $\geq$ 3,8)	No	23 (32%)	49 (68%)	0,684 (>,05)	1,4
	Si	9 (24%)	28 (76)	0,366* (>,05)	(0,6-3,5)
<b>Respuesta a la PTGO</b>	Normal	27 (31%)	61 (69%)	0,965 (>,05)	0,4
	Alterada	3 (50%)	3 (50%)	0,280 (>,05)	(0,1-2,3)
<b>Aumento del LDL</b> (LDL $\geq$ 130 mg/dL)	No	27 (30%)	64 (70%)	0,144 (>,05)	1,3
	Si	4 (25%)	12 (75%)	0,007* (>,05)	(0,4-4,3)
<b>Disminución del HDL</b> (HDL<40 mg/dL para ambos sexos y HDL<50 mg/dL para mujeres > 16 años)	No	13 (22%)	47 (78%)	3,542 (>,05)	0,4
	Si	18 (38%)	29 (62%)	2,786 (>,05)	(0,2-1)
<b>Hipertrigliceridemia</b> (TG $\geq$ 110 mg/dL < 10 años; TG $\geq$ 150 mg/dL > 10 años)	No	29 (29%)	70 (71%)	0,086 (>,05)	0,8
	Si	4 (33%)	8 (67%)	0* (>,05)	(0,2-3)
<b>Aumento de Lp(a)</b> (Lp(a)>30 mg/dL)	No	25 (36%)	44 (64%)	2,647 (>,05)	2,1
	Si	8 (21%)	30 (79%)	1,983 (>,05)	(0,8-5)
<b>Dislipidemia</b> (1 o + determinación anormal: CT, LDL, HDL, TG o Lp(a).	No	8 (31%)	18 (69%)	0,054 (>,05)	1,1
	Si	23 (28%)	58 (72%)	0 (>,05)	(0,4-3)
<b>Dislipidemia combinada</b> (2 o + determinaciones anormales: CT, LDL, HDL, TG y/o Lp(a).	No	20 (27%)	53 (73%)	0,690 (>,05)	0,7
	Si	11 (35%)	20 (65%)	0,349 (>,05)	(0,3-1,7)

CC Yates (p)\*: corrección de continuidad de Yates y test de Fisher: utilizado en los casos en que los valores esperados son menores a 5. En negrita las diferencias o valores significativos ( $p < ,05$ ). Obesidad leve: SDS-IMC  $\geq 2$  a  $< 3$ . Obesidad moderada: SDS-IMC 3 a 4. Obesidad severa: SDS-IMC  $> 4$ . Los porcentajes están en función de las filas. \*\*\*No es posible realizar el calculo de OR por contener 0 casos en alguna de las casillas. SDS-IMC: expresión como Z-score del IMC de las graficas de Hernández.

En la tabla 4.14 se observa la distribución de parámetros antropométricos y metabólicos según los cuartiles sucesivos de PCR. Se compararon los valores de estas variables con respecto a los cuartiles crecientes de PCR (prueba H de Kruskal-Wallis), observándose diferencias significativas en la edad ( $< ,05$ ), IMC ( $< ,05$ ), SDS-IMC ( $p < ,005$ ), glucemia a los 120´de la PTGO ( $p < ,05$ ) y HDL ( $p < ,05$ ). Al analizarse las diferencias de las diferentes variables entre pares de cuartiles de PCR (Q) (prueba U de Mann-Whitney) se observó que entre Q1-Q2 y Q2-Q3 no existieron variables que presentasen diferencias significativas. Entre Q1 y Q3 se encontraron diferencias significativas en la edad ( $p < ,01$ ), SDS-IMC ( $p < ,01$ ) y HDL ( $p < ,05$ ). Entre Q1 y Q4 en el IMC ( $p < ,01$ ), SDS-IMC ( $p < ,005$ ) y glucemia e insulina a los 120´de la PTGO ( $p < ,05$ ). Entre Q2 y Q4 en el IMC ( $p < ,05$ ) y SDS-IMC ( $p < ,05$ ). Y entre Q3 y Q4 en la edad ( $p < ,01$ ), IMC ( $p < ,05$ ), HDL ( $p < ,05$ ) y glucemia e insulina a los

120´ de la PTGO ( $p < ,05$ ). Se observó una tendencia descendente no significativa en los niveles de adiponectina a medida que se incrementaron los cuartiles de PCR, un patrón similar presentó la Lp(a) entre el Q2 al Q4. Mientras que el SDS-IMC mostró una tendencia ascendente no significativa entre Q1 y Q4, y los niveles de insulina basal y del HOMA entre el Q2 y Q4. La figura 4.14 muestra las barras de error de las variables correspondiente a la tabla 4.14.

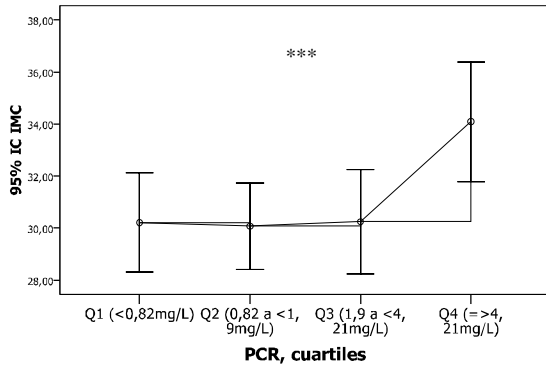
**Tabla 4.14: Distribución de los parámetros estudiados según los cuartiles de PCR en el grupo de obesos.**

	1°Cuartil PCR (n=25-27)	2°Cuartil PCR (n=22-28)	3°Cuartil (n=24-28)	4°Cuartil (n=22-28)	P*
<b>Relación M/V</b>	15/12	17/11	18/10	15/13	<i>np</i>
<b>Edad</b> (años)	<b>12 (±2)</b>	11 (±3)	<b>10 (±3)</b>	<b>12 (±3)</b>	<i>&lt;,05</i>
<b>IMC</b>	<b>30 (±4,8)</b> <b>30 (23,6-45)</b>	<b>30 (±4)</b> <b>29 (20,8-39)</b>	<b>30 (±5)</b> <b>30 (24-47)</b>	<b>34 (±6)</b> <b>32 (27-48)</b>	<i>&lt;,05</i>
<b>SDS-IMC</b>	<b>4,2 (±1,5)</b> <b>4,1 (2,08-8,7)</b>	<b>4,7 (±1,2)</b> <b>4,5 (2,7-7,6)</b>	<b>5,5 (±2)</b> <b>5,6 (3,2-9,6)</b>	<b>5,9 (±2,1)</b> <b>5,5 (3,2-13)</b>	<i>&lt;,005</i>
<b>TNF-α</b> (pg/mL)	6,5 (±2,4) 6,1 (4-15)	6,3 (±1,8) 6 (4-12)	7 (±2,7) 6 (2,6-13)	6,8 (±2) 6,7 (4-11)	<i>&gt;,05</i>
<b>Adiponectina</b> (µg/mL)	15,3 (±5,6) 14,5 (7-28)	16,4 (±6) 19 (9,4-29)	15,8 (±4) 16 (10-24)	15 (±4) 14 (9-23)	<i>&gt;,05</i>
<b>Papp-a</b> (mUI/L)	1,3 (±0,9) 1 (0,12-3-7)	1,06 (±0,9) 0,9 (0,01-3,8)	1,1 (±0,7) 1 (0,09-2,8)	1 (±0,7) 0,9 (0,05-3,3)	<i>&gt;,05</i>
<b>Insulina basal</b> (µU/mL)	15,2 (±8,8) 13 (5-48)	14,7 (±7) 13 (3-34)	15,2 (±10) 15 (3-40)	19 (±12) 17 (8-67)	<i>&gt;,05</i>
<b>HOMA-IR</b>	3,5 (±2,1) 2,9 (1-9,9)	3,2 (±1,5) 3 (0,7-7)	3,4 (±2,2) 3,4 (0,8-10)	4,5 (±3,3) 3,8 (1,8-19)	<i>&gt;,05</i>
<b>Glucemia a los 120´ (PTGO)</b> (mg/dL)	<b>103 (±41)</b> <b>94 (67-246)</b>	106 (±22) 109 (69-142)	<b>98 (±15)</b> <b>99 (61-121)</b>	<b>115 (±20)</b> <b>110 (83-165)</b>	<i>&lt;,05</i>
<b>Insulina a los 120´ (PTGO)</b> (µU/mL)	<b>67 (±65)</b> <b>46 (10-289)</b>	72 (±55) 57 (18-227)	<b>57 (±42)</b> <b>47 (11-167)</b>	<b>101 (±69)</b> <b>76 (14-294)</b>	<i>&gt;,05</i>
<b>LDL</b> (mg/dL)	96 (±25) 90 (51-153)	109 (±21) 107 (75-147)	104 (±25) 97 (69-165)	103 (±20) 105 (56-150)	<i>&gt;,05</i>
<b>HDL</b> (mg/dL)	<b>39 (±7)</b> <b>39 (34-53)</b>	44 (±11) 43 (29-73)	<b>46 (±9)</b> <b>45 (29-68)</b>	<b>40 (±7)</b> <b>40 (26-56)</b>	<i>&lt;,05</i>
<b>TG</b> (mg/dL)	97 (±47) 88 (35-228)	89 (±40) 96 (35-184)	83 (±39) 74 (35-215)	90 (±40) 79 (40-201)	<i>&gt;,05</i>
<b>Lp(a)</b> (mg/dL)	22 (±25) 13 (9-130)	35 (±29) 34 (9-124)	32 (±29) 24 (9-131)	27 (±25) 10 (9-90)	<i>&gt;,05</i>

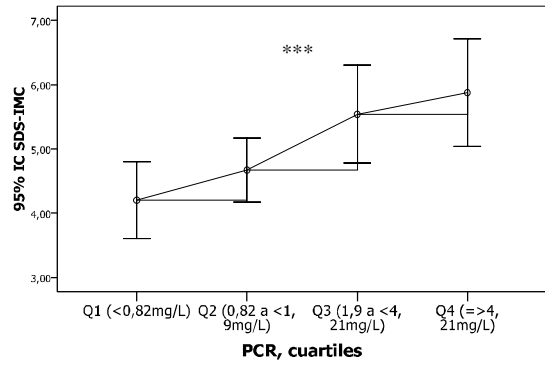
p(Q1)=0,82mg/L, p(Q2)=1,9mg/L, p(Q3)=4,2mg/L. Los valores plasmáticos de las variables están expresados en media (±DE) y rangos. M/V mujeres/varones. PTGO (n) Q1=18, Q2=19, Q3=14, Q4=20. \*p prueba de H de Kruskal-Wallis entre los diferentes Q de PCR. En negrita las diferencias significativas ( $p < ,05$ ) entre pares de Q según U de Mann-Whitney. SDS-IMC: expresión como Z-score del IMC de las graficas de Hernández.

**Barras de error 4.14: Distribución de marcadores que presentaron tendencias definidas o diferencias significativas según los cuartiles crecientes de PCR.**

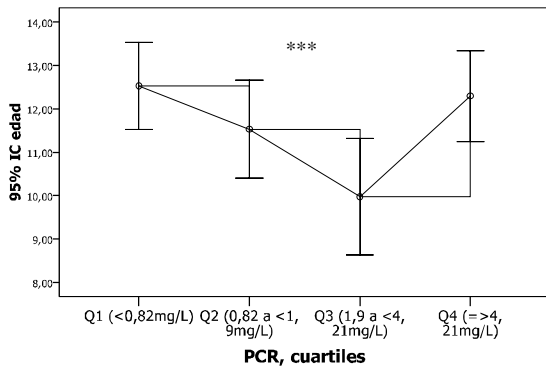
**Distribución del IMC segun cuartiles de PCR**



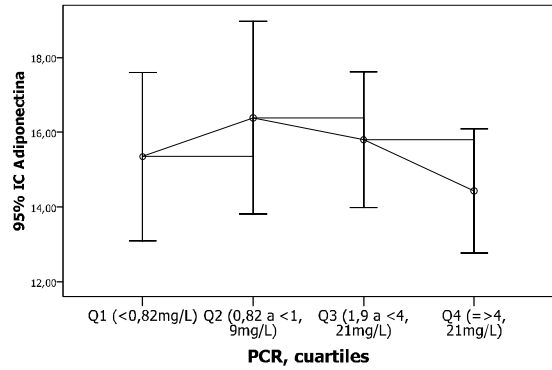
**Distribución del SDS-IMC segun cuartiles de PCR**



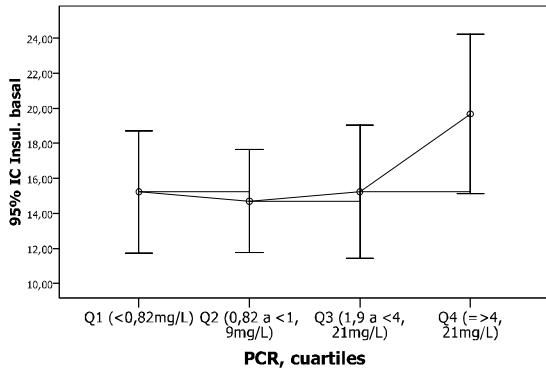
**Distribución de la edad segun cuartiles de PCR**



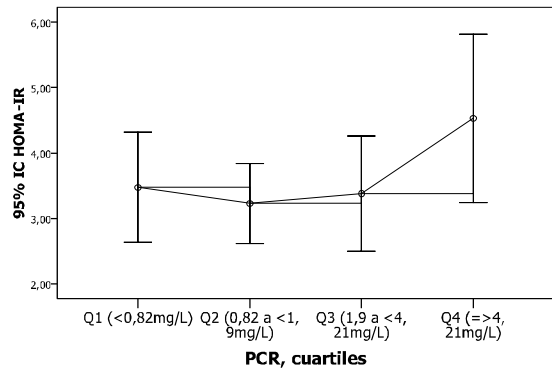
**Distribución de la adiponectina segun cuartiles de PCR**



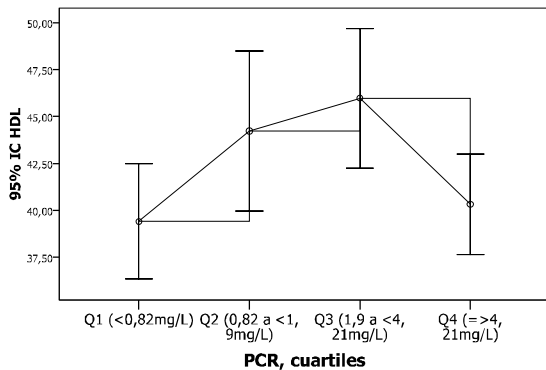
**Distribución de la insulina basal segun cuartiles de PCR**



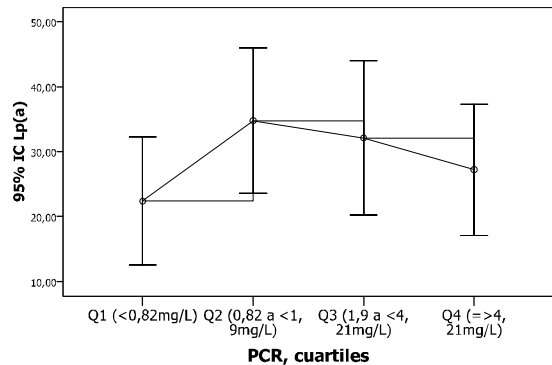
**Distribución del HOMA-IR segun cuartiles de PCR**



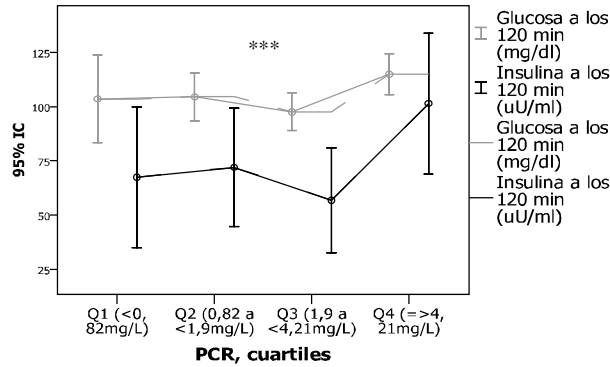
**Distribución del HDL segun cuartiles de PCR**



**Distribución de la Lp(A) segun cuartiles de PCR**



**Distribución de resultados de PTGO segun cuartiles PCR**



\*\*\* Indica las diferencias significativas de las variables según la prueba de Krusal-Wallis para los diferentes cuartiles de PCR.

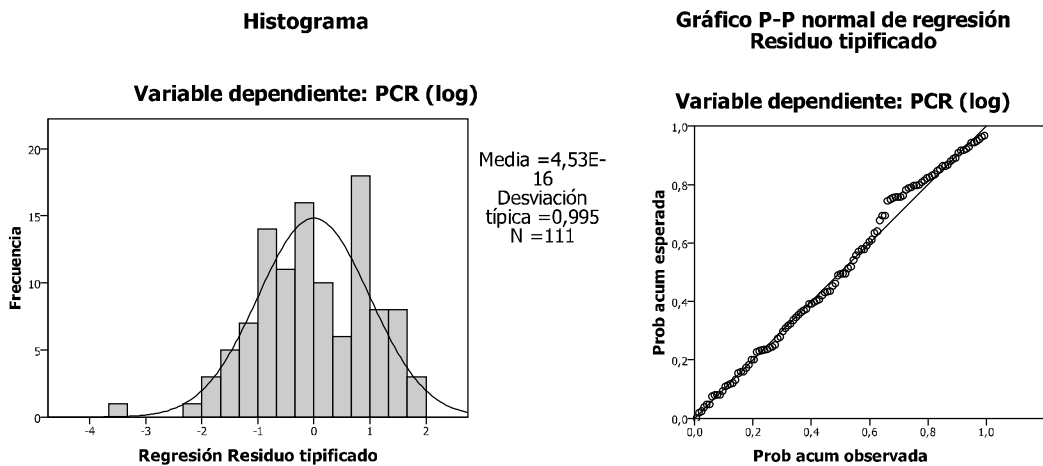
Se efectuó el estudio de regresión lineal para la PCR, luego de realizarse la transformación logarítmica PCR(log) por presentar una distribución no gaussiana (K-S de la PCR  $p < ,05$ ). La PCR(log) se introdujo como variable dependiente y como variable explicativa se introdujo el SDS-IMC ( $p[t] < ,05$ ). Las variables glucemia e insulina a los 120´de la PTGO, HDL y edad fueron eliminadas del modelo por presentar una  $p[t]$  no significativa ( $p > 0,1$ ). El análisis de varianza resultó significativo ( $p,001$ ), admitiéndose la validez del modelo y algún tipo de asociación entre la variable PCR(log) y el SDS-IMC. El estadístico de Durbin-Watson informó que los residuos estaban incorrelacionados (D-W: 1,9). El porcentaje de reducción de incertidumbre para la PCR(log) al conocerse el SDS-IMC fue del 10% (9% según la  $R^2$  corregida) (tablas y gráficos 4.15).

**Tabla 4.15: Modelo de regresión lineal para la PCR(log) ajustado para el SDS-IMC como variable predictora.**

Modelo	Variable	Resumen del modelo				ANOVA		Coeficientes		
		R	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> corregida	Durbin-Watson	F	p	B	t	P
1	Constante							-,326	-1,163	,247
	SDS-IMC	,315 <sup>a</sup>	,099	,091	1,938	11,999	,001	,180	3,464	,001

Variable predictora en el modelo 1: (constante), SDS-IMC. Variable dependiente: PCR(log).

**Gráficos 4.15: Análisis residuales de regresión lineal, variable dependiente: PCR(log).**



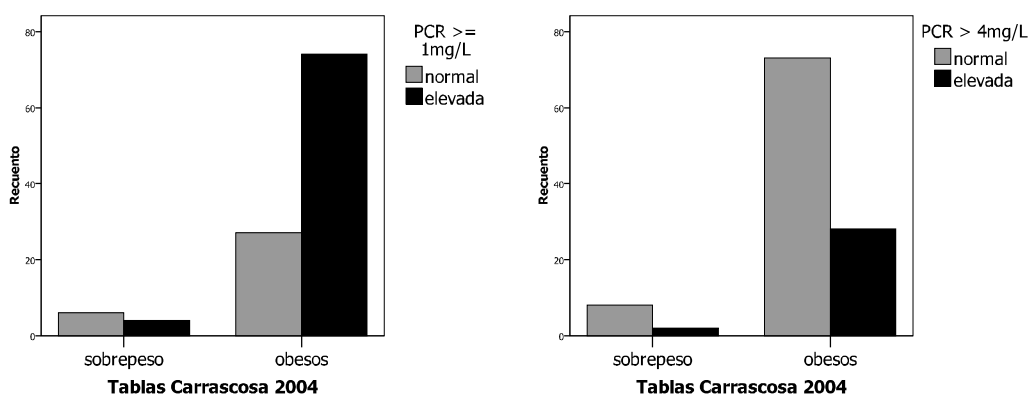
**Elevación de la PCR y tablas de crecimiento:**

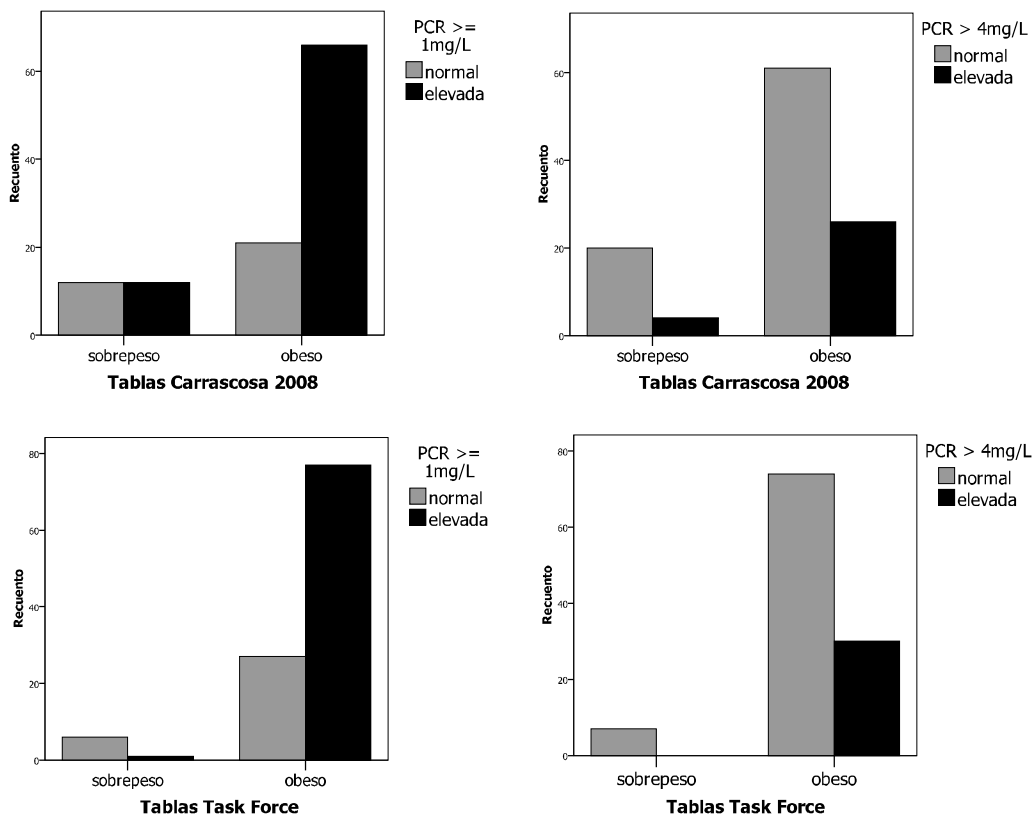
El 100% de los pacientes incluidos en este estudio cumplieron criterios de obesidad según las tablas de crecimiento de Hernández<sup>207</sup> y los criterios utilizados en el Estudio Español Carrascosa 2010<sup>200</sup> establecidos previamente. Como ya se ha mencionado, no todos los niños cumplieron criterios de "obesidad" según determinadas tablas de crecimiento utilizadas, según las cuales, entre el 9 y 21% de los pacientes pediátricos en los que se valoró la PCR, cumplieron criterios de "sobrepeso". Se analizó si estos niños con diagnóstico nutricional dependiente de la gráfica empleada, presentaban como factor de riesgo elevación de la PCR $\geq$ 1mg/L o de la PCR>4mg/L y cual era esta prevalencia. Se observó que hasta el 50% de los niños con "sobrepeso" presentaron concentraciones plasmáticas de PCR superiores a 1mg/L. Cuando el punto de corte de la PCR se elevó a 4mg/L, hasta el 20% de los estos niños presentaron valores superiores al mismo (tabla y gráficos 4.16).

**Tablas 4.16: Prevalencia de la elevación de la PCR según dos puntos de corte según el diagnóstico nutricional realizado por diferentes tablas de crecimiento.**

		PCR $\geq$ 1 mg/L		PCR>4 mg/L	
		No n (%)	Si n (%)	No n (%)	Si n (%)
Hernández Carr 10	<b>Sobrepeso</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	<b>Obeso</b>	33 (30%)	78 (70%)	81 (73%)	30 (27%)
Carr 04	<b>Sobrepeso</b>	6 (60%)	4 (40%)	8 (80%)	2 (10%)
	<b>Obeso</b>	27 (27%)	74 (73%)	73 (72%)	28 (28%)
Carr 08	<b>Sobrepeso</b>	12 (50%)	12 (50%)	20 (83%)	4 (17%)
	<b>Obeso</b>	21 (24%)	66 (76%)	61 (70%)	26 (30%)
T.Force	<b>Sobrepeso</b>	6 (86%)	1 (14%)	7 (100%)	0 (0%)
	<b>Obeso</b>	27 (26%)	77 (74%)	74 (71%)	30 (29%)

**Gráficos de barras 4.16: Recuento de individuos con elevación de la PCR según ambos puntos de corte en diferentes tablas de crecimiento.**





### **Papp-a:**

El Papp-a se midió en 99 niños obesos, presentando una media de 1,1 ( $\pm$ 0,8) mUI/L, un rango entre 0,1 y 3,8 mUI/L y una distribución gaussiana (K-S de la muestra  $p > ,05$ ). Si bien el grupo de obesos presentó niveles de Papp-a ligeramente superiores al grupo control, estas diferencias no fueron significativas ( $p > ,05$ ). No se observó una tendencia clara entre el aumento de la papp-a y los grados progresivos de obesidad, siendo los niños obesos pre-puberales los que presentaron niveles ligeramente superiores, pero no significativos ( $p > ,05$ ) (tabla y gráfico 2). Tampoco se observaron diferencias significativas en la papp-a entre los diferentes estadios de Tanner (tabla y gráfico 4.4). La matriz de correlaciones mostró correlaciones negativas significativas entre la papp-a y el IMC ( $r: -0,274$ ;  $p < ,01$ ), glucemia basal ( $r: -0,313$ ;  $p < ,005$ ), la insulina basal ( $r: -0,257$ ;  $p < ,05$ ) y HOMA-IR ( $r: -0,296$ ;  $p < ,005$ ) (tabla y gráficos 4.3). No se observó correlación con la tensión arterial valorado previamente en el capítulo 4, punto 4.3. En la tabla 4.17 se observa el análisis descriptivo de los parámetros antropométricos, metabólicos y proinflamatorios según los cuartiles crecientes de Papp-a para la muestra de obesos. Se compararon los valores de estas variables con respecto a los cuartiles de Papp-a mediante la prueba H de Kruskal-Wallis, observándose diferencias significativas en el IMC ( $p < ,05$ ), glucemia basal ( $p < ,05$ ), insulina basal ( $p < ,01$ ) y HOMA-IR ( $p < ,005$ ). Al analizarse las diferencias de las variables entre pares de cuartiles del Papp-a (Q) mediante la prueba H de Mann-Whitney, se encontraron diferencias significativas entre Q1 y Q2 en el SDS-IMC ( $p < ,05$ ), entre Q1 y Q3 en la glucemia basal ( $p < ,05$ ), entre el Q1 y Q4, en el IMC ( $p < ,01$ ), SDS-IMC ( $p < ,05$ ), glucemia basal ( $p < ,005$ ), insulina basal ( $p < ,01$ ) y HOMA-

IR ( $p < .005$ ), entre Q2 y Q4, y Q3 y Q4 en la insulina basal ( $p < .01$ ) y HOMA-IR ( $p < .01$ ). Sin encontrarse diferencias en ninguna variable entre Q2 y Q3. Existió una tendencia descendente no significativa en los niveles de insulina y glucemia a los 120' (PTGO) del Q1 al Q4 y una tendencia levemente descendente no significativa de la Lp(a) entre el Q2 y Q3. La figura 4.17 muestra las barras de error que describen el comportamiento correspondiente a los datos de la tabla 4.17.

**Tabla 4.17: Concentración de los parámetros de riesgo cardiovascular según los cuartiles de Papp-a en el grupo de obesos.**

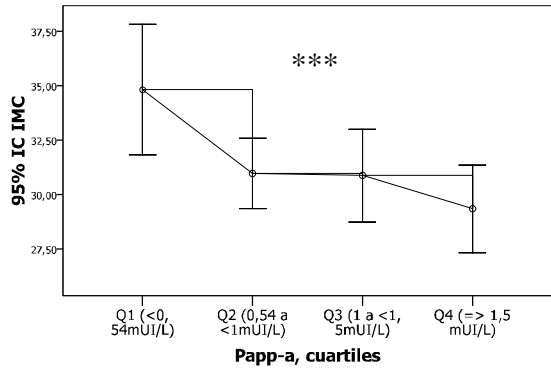
	1°Cuartil Papp-a (n=23-24)	2°Cuartil Papp-a (n=23-25)	3°Cuartil Papp-a (n=22-25)	4°Cuartil Papp-a (n=24-25)	p
<b>Relación M/V</b>	13/11	15/10	13/12	11/14	<i>np</i>
<b>Edad (años)</b>	12 ( $\pm 3$ )	12 ( $\pm 3$ )	11 ( $\pm 3$ )	10,5 ( $\pm 3$ )	$> .05$
<b>IMC</b>	35 ( $\pm 7$ ) 34 (824-48)	31 ( $\pm 4$ ) 30 (25-43)	31 ( $\pm 5$ ) 30 (24-47)	29 ( $\pm 5$ ) 29 (21-45)	<b><math>&lt; 0,05</math></b>
<b>SDS-IMC</b>	6,3 ( $\pm 2,4$ ) 6 (3,5-12,8)	4,7 ( $\pm 1,2$ ) 4,5 (2,7-7,6)	5,2 ( $\pm 2,1$ ) 4,7 (2,2-10,8)	4,8 ( $\pm 1,5$ ) 4,3 (2,5-9,4)	$> .05$
<b>TNF-<math>\alpha</math></b> (pg/mL)	6,6 ( $\pm 2,3$ ) 6 (4-15)	6,7 ( $\pm 1,7$ ) 6,2 (4-10)	7,2 ( $\pm 2,5$ ) 6,7 (4-139)	6,3 ( $\pm 2,6$ ) 6 (2,6-13)	$> .05$
<b>Adiponectina</b> ( $\mu$ g/mL)	15 ( $\pm 4,8$ ) 14,6 (9-23)	16 ( $\pm 5,8$ ) 15 (7-29)	14 ( $\pm 3$ ) 14 (9-20)	16 ( $\pm 5$ ) 14,7 (10-28)	$> .05$
<b>PCR</b> (mg/L)	2,5 ( $\pm 2,2$ ) 1,8 (0,5-7)	3 ( $\pm 2,7$ ) 1,9 (46-9,5)	3 ( $\pm 2,5$ ) 2,5 (0,2-8,1)	2,4 ( $\pm 2,5$ ) 1,4 (0,2-9,9)	$> .05$
<b>Glucosa basal</b> (mg/dL)	96 ( $\pm 12$ ) 94 (79-133)	90 ( $\pm 5,4$ ) 90 (79-107)	86 ( $\pm 6$ ) 88 (72-103)	88 ( $\pm 5$ ) 90 (78-101)	<b><math>&lt; 0,5</math></b>
<b>Insulina basal</b> ( $\mu$ U/mL)	20 ( $\pm 14$ ) 14,5 (3-67)	15,5 ( $\pm 6,4$ ) 14 (7-38)	16 ( $\pm 6$ ) 15 (6-29)	11 ( $\pm 6$ ) 10,5 (3,4-31)	<b><math>&lt; .01</math></b>
<b>HOMA-IR</b>	4,8 ( $\pm 3,9$ ) 3,2 (0,8-19)	3,5 ( $\pm 1,4$ ) 3,1 (1,6-8,1)	3,4 ( $\pm 1,4$ ) 3,3 (1-6,7)	2,4 ( $\pm 1,4$ ) 2,1 (0,7-6,2)	<b><math>.005</math></b>
<b>Glucemia a los 120' (PTGO)</b> (mg/dL)	115 ( $\pm 40$ ) 105 (61-246)	107 ( $\pm 22$ ) 112 (69-139)	94 ( $\pm 16$ ) 94 (67-125)	104 ( $\pm 19$ ) 99 (80-147)	$> .05$
<b>Insulina a los 120' (PTGO)</b> ( $\mu$ U/mL)	83 ( $\pm 70$ ) 62 (13-289)	81 ( $\pm 67$ ) 68 (25-294)	62 ( $\pm 42$ ) 52 (10-167)	56 ( $\pm 32$ ) 51 (14-140)	$> .05$
<b>LDL</b> (mg/dL)	107 ( $\pm 26$ ) 101 (69-162)	104 ( $\pm 20$ ) 108 (56-147)	103 ( $\pm 22$ ) 103 (55-123)	105 ( $\pm 25$ ) 99 (66-165)	$> .05$
<b>HDL</b> (mg/dL)	43 ( $\pm 10$ ) 41 (24-68)	45 ( $\pm 9$ ) 45 (29-67)	40 ( $\pm 7$ ) 39 (27-56)	43 ( $\pm 10$ ) 41 (30-73)	$> .05$
<b>TG</b> (mg/dL)	88 ( $\pm 39$ ) 88 (35-184)	88 ( $\pm 41$ ) 79 (35-215)	93 ( $\pm 38$ ) 79 (35-201)	91 ( $\pm 47$ ) 79 (35-228)	$> .05$
<b>Lp(a)</b> (mg/dL)	30 ( $\pm 26$ ) 16 (9-97)	33 ( $\pm 27$ ) 34 (9-120)	26 ( $\pm 24$ ) 15 (9-96)	23 ( $\pm 23$ ) 11 (9-104)	$> .05$

p(Q1)=0,54mUI/L, p(Q2)=1mUI/L, p(Q3)=1,5mUI/L. Los valores plasmáticos de las variables están expresados en media ( $\pm$ DE) y mínimo-máximo. M/V mujeres/varones. PTGO (n) Q1=20, Q2=16, Q3=13, Q4=15. En negrilla se observan las variables con diferencias significativas según la prueba H de Kruskal-Wallis entre los cuartiles de papp-a y entre pares de variables según la prueba U de Mann-Whitney. SDS-IMC: expresión como Z-score del IMC de las graficas de Hernández.

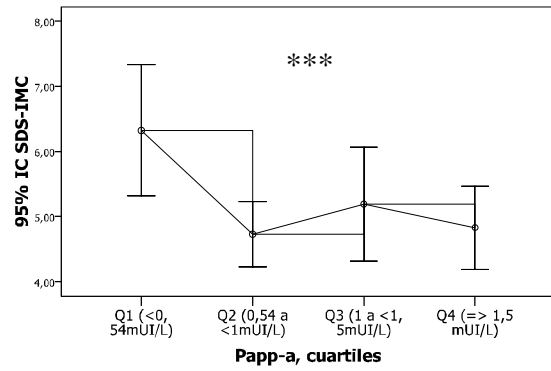
**Barras de error 4.17: Concentraciones de variables con tendencias o diferencias significativas entre los cuartiles crecientes de papp-a.**



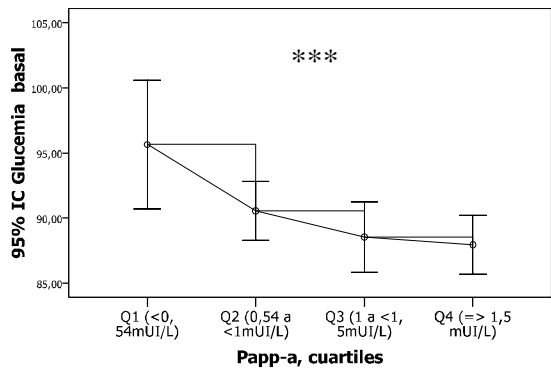
**Distribución del IMC según Papp-a, cuartiles**



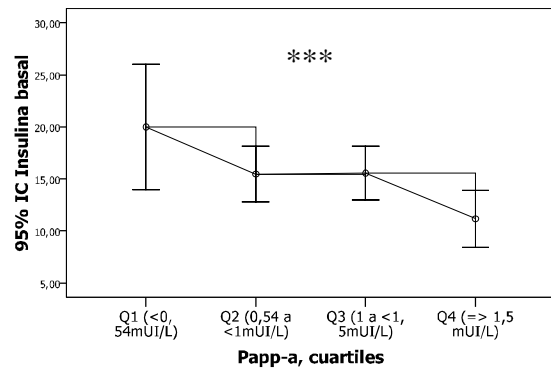
**Distribución del SDS-IMC según Papp-a, cuartiles**



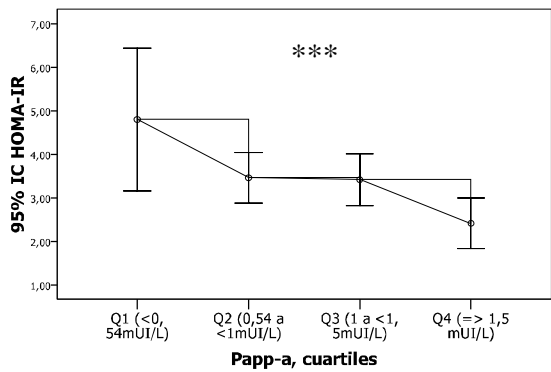
**Distribución de la glucemia basal según Papp-a, cuartiles**



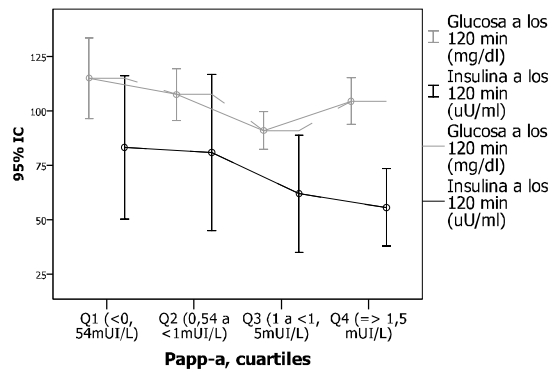
**Distribución de la insulina basal según Papp-a, cuartiles**



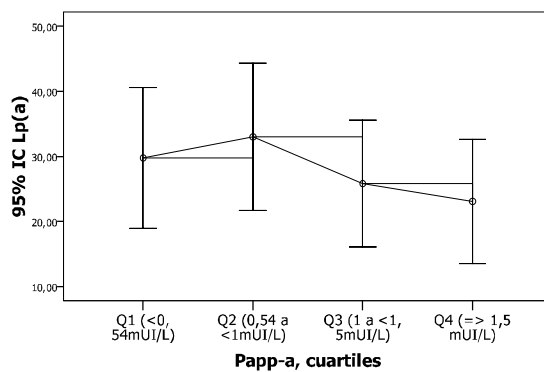
**Distribución del HOMA-IR según Papp-a, cuartiles**



**distribución de la glucemia e insulina 120' (PTGO) según Papp-a, cuartiles**



**Distribución del Lp(a) según Papp-a, cuartiles**



\*\*\* Indica las diferencias significativas de la variable según la prueba H de Kruskal-Wallis para los cuartiles de papp-a.

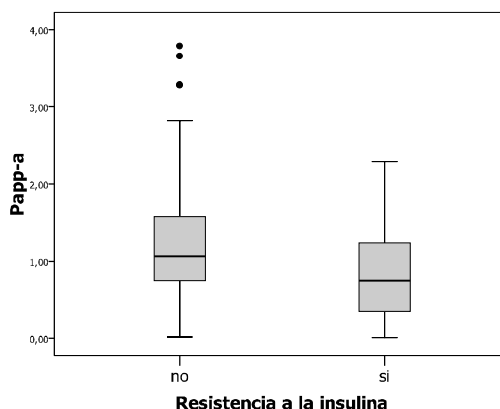
En la tabla 4.18 se muestran los valores de la papp-a en los obesos, según la normalidad o alteración de diferentes factores de riesgo cardiovascular (pruebas U de Mann-Whitney y H de Kruskal Wallis). encontrándose una tendencia en la papp-a a presentar menores concentraciones plasmáticas ante la presencia alteraciones glucídicas y lipídicas, tales como hiperinsulinismo, insulino-resistencia e hipertrigliceridemia, estas diferencias en las concentraciones de la papp-a fueron significativas solo para el caso de la resistencia a la insulina ( $p < .05$ ).

**Tabla 4.18. Concentraciones de la papp-a en los obesos según alteraciones de factores de riesgo cardiovascular.**

		N (%)	Papp-a Media ( $\pm$ DE) (mUI/L)	Papp-a Mediana (min-max) (mUI/L)	p
<b>Grado de obesidad</b> (según SDS-IMC)	Leve	5 (5%)	1,3 ( $\pm$ 0,6)	1 (0,9-2,4)	>,05*
	Moderada	23 (23%)	1,1 ( $\pm$ 0,6)	1 (0,02-2,7)	
	Severa	71 (71%)	1,1 ( $\pm$ 0,9)	0,9 (0,01-3,8)	
<b>Hiperinsulinemia</b> (Prepubertad $\geq$ 15 $\mu$ U/mL, Pubertad $\geq$ 30 $\mu$ U/mL, Pospubertad $\geq$ 20 $\mu$ U/mL)	No	76 (77%)	1,2 ( $\pm$ 0,8)	1 (0,1-3,8)	>,05
	Si	22 (23%)	0,8 ( $\pm$ 0,7)	0,6 (0,09-2,8)	
<b>Insulino-resistencia</b> (HOMA $\geq$ 3,8)	No	68 (69%)	1,2 ( $\pm$ 0,9)	1 (0,02-3,8)	<,05
	Si	30 (31%)	0,8 ( $\pm$ 0,6)	0,7 (0,01-2,3)	
<b>PTGO</b> (Intol. glucosa + DBT)	No	81 (93%)	1,1 ( $\pm$ 0,8)	0,9 (0,02-3,7)	>,05
	Si	6 (7%)	1,1 ( $\pm$ 1,4)	0,4 (0,08-3,8)	
<b>Disminución del HDL</b> (HDL<40 mg/dL para ambos sexos y HDL<50 mg/dL para mujeres > 16 años)	No	55 (58%)	1,1 ( $\pm$ 0,8)	0,9 (0,02-9,3)	>,05
	Si	40 (42%)	1,1 ( $\pm$ 0,9)	1,1 (0,01-3,8)	
<b>Aumento del LDL</b> (LDL $\geq$ 130 mg/dL)	No	78 (82%)	1,3 ( $\pm$ 0,8)	0,9 (0,1-3,8)	>,05
	Si	17 (18%)	1,1 ( $\pm$ 0,7)	1,3 (0,08-2,1)	
<b>Hipertrigliceridemia</b> (TG $\geq$ 110 mg/dL < 10 años; TG $\geq$ 150 mg/dL > 10 años)	No	88 (88%)	1,1 ( $\pm$ 0,8)	1 (0,02-3,8)	>,05
	Si	11 (11%)	0,9 ( $\pm$ 0,6)	0,9 (0,01-1,9)	

Obesidad leve: SDS-IMC  $\geq$ 2 a <3. Obesidad moderada: SDS-IMC = 3 a 4. Obesidad severa: SDS-IMC >4. SDS-IMC: expresión como Z-score del IMC de las graficas de Hernández. Las comparaciones se realizaron mediante las pruebas U de Mann-Whitney o H de \*Kruskal Wallis, según el número de muestras independientes analizadas.

**Diagramas de cajas 4.18: Diferencias significativas del valor de papp-a según la presencia de IR en los obesos.**



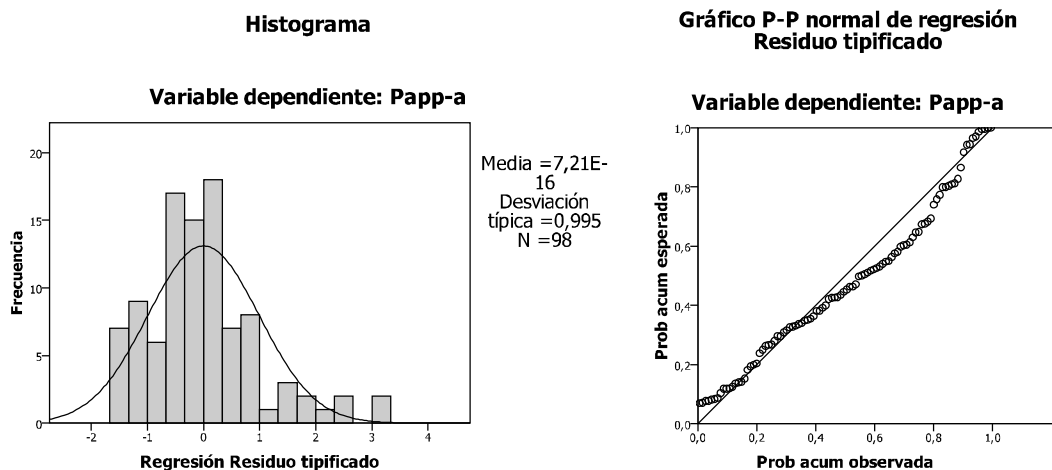
Se efectuó el estudio de regresión lineal para la variable dependiente papp-a, introduciendo como variable explicativa al HOMA-IR ( $p[t] < ,05$ ). La variable IMC fue eliminada del modelo por presentar una  $p[t]$  no significativa ( $p > 0,1$ ). El análisis de varianza resultó significativo ( $p < ,01$ ), admitiéndose la validez del modelo y algún tipo de asociación entre la Papp-a y el HOMA-IR. El estadístico de Durbin-Watson informó que los residuos estaban incorrelacionados (D-W: 2). El porcentaje de reducción de incertidumbre para la papp-a al conocerse el HOMA-IR fue del 7% (6% según la  $R^2$  corregida) (tablas y gráficos 4.19).

**Tabla 4.19: Modelo de regresión lineal para papp-a ajustado para el HOMA-IR como variable predictora.**

Modelo	Variable	Resumen del modelo				ANOVA		Coeficientes		
		R	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> corregida	Durbin-Watson	F	p	B	t	p
1	Constante							1,430	10,043	,000
	HOMA-IR	,267	,071	,062	2,015	7,373	,008	-,091	-2,715	,008

Variable predictora en el modelo 1: (constante), HOMA-IR. Variable dependiente: papp-a.

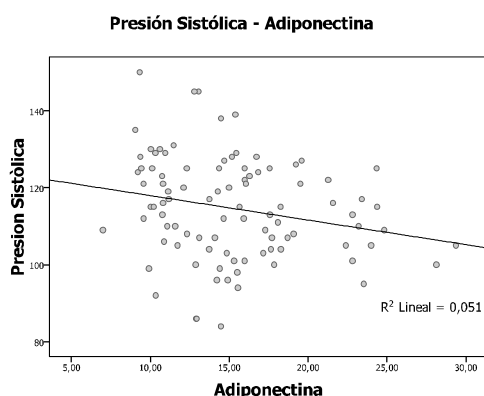
**Gráficos 4.19: Análisis residuales de regresión lineal, variable dependiente: papp-a.**



### 4.3. Marcadores proinflamatorios y tensión arterial.

En el punto 4.4 del capítulo 4 se realizó el estudio estadístico entre marcadores proinflamatorios y la tensión arterial (TA) en 110 niños y adolescentes obesos de la muestra en estudio. A modo de resumen se comentan los resultados obtenidos. La matriz de correlaciones entre la TA sistólica (TAS) y diastólica (TAD) y los parámetros proinflamatorios mostró como única correlación negativa significativa a la existente entre la TAS y la adiponectina ( $r: -,239$ ;  $p < ,05$ ) (gráfico 20).

Gráfico de dispersión 20: correlación significativa entre la TAS y la adiponectina.



Al analizarse las posibles asociaciones entre el estado de la TA (normal, pre-hipertensión e hipertensión [HTA]) en los niños y adolescentes obesos y los marcadores proinflamatorios, se observó una tendencia positiva no significativa acorde al incremento de TA y las concentraciones de TNF- $\alpha$ , y una tendencia descendente no significativa entre el incremento de TA y la adiponectina, sin encontrarse diferencias significativas entre estas variables mediante las pruebas H de Kruskal Wallis y U de Mann-Whitney (tabla 21).

**Tabla 21: Distribución y comparación de los marcadores proinflamatorios según el grado de alteración de la TA en niños y adolescentes obesos.**

	Normal (n=55)	TA Pre-HTA (n=17)	HTA (n=38)	KW (p)
<b>TNF-<math>\alpha</math></b> (pg/mL)	6,4 ( $\pm$ 2,2) 6 (2,6-13)	6,8 ( $\pm$ 2,3) 6 (4-11)	7,1 ( $\pm$ 2,5) 6,6 (4-15)	>,05
<b>Adiponectina</b> ( $\mu$ g/mL)	16 ( $\pm$ 5) 15 (7-29)	15 ( $\pm$ 4,4) 14 (10-25)	14 ( $\pm$ 4,5) 14 (9-24)	>,05
<b>PCR</b> (mg/L)	2,4 ( $\pm$ 2,3) 1,4 (0,05-9,5)	3,8 ( $\pm$ 3) 3 (0,21-8,7)	2,9 ( $\pm$ 2,4) 2,1 (0,3-9,9)	>,05
<b>Papp-a</b> (mUI/L)	1,1 ( $\pm$ 0,8) 0,9 (0,02-3,8)	1,2 ( $\pm$ 1) 1,1 (0,01-3,7)	1 ( $\pm$ 0,7) 1 (0,08-2,8)	>,05

Los valores plasmáticos de las variables están expresados en media ( $\pm$ DE) y mediana (mínimo-máximo). No se encontraron diferencias significativas ( $p < ,05$ ) en ninguna de las variables analizadas mediante las pruebas H de Kruskal-Wallis y U de Mann-Whitney. La "n" varió en función de la variable analizada.

Se valoró la posible asociación entre la prevalencia de la elevación de PCR para los puntos de corte establecidos (1 y 4 mg/L) y los grados progresivos de alteración de la TA en los sujetos obesos. Los grupos de obesos normo tensos, prehipertensos e hipertensos presentaron una tendencia positiva no significativa respecto a la prevalencia de la elevación de la PCR sobre 1 mg/L, pero sin observarse incremento cuando el punto de corte de PCR se estableció en 4 mg/L. El test de  $\chi^2$  en ambas situaciones no fue significativo. El OR entre los obesos normo-tensos e hipertensos y la prevalencia de elevación de la PCR no fue significativo (tabla 22).

**Tabla de contingencia 22: Prueba de  $\chi^2$  de Pearson. Comparación entre la prevalencia de alteraciones metabólicas y proinflamatorias según la el grado de alteración de la TA en niños y adolescentes obesos.**

		Obesos Normo-tensos n (%)	Obesos Pre-HTA n (%)	Obesos HTA n (%)	$\chi^2(p)^*$	$\chi^2(p)^{**}$	OR** (IC95%)
Elevación de PCR $\geq$ 1mg/L	No	19 (36%)	4 (27%)	9 (25%)	1,323 <sup>a</sup>	1,170(>,05)	1,7
	Si	34 (64%)	11(73%)	27 (75%)	(>,05)	,721(>,05)	(0,6-4)
Elevación de PCR > 4mg/L	No	44 (83%)	8 (53%)	25 (69%)	5,964 <sup>a</sup>	2,267(>,05)	2
	Si	9 (17%)	7 (47%)	11 (31%)	(>,05)	1,555(>,05)	(0,7-6)

\* $\chi^2(p)$  calculado entre los 3 grupos de TA. \*\* $\chi^2(p)$  y OR (IC95%): calculado entre los sujetos normo-tensos e hipertensos. Los porcentajes están en función de las columnas.

#### 4.4. Marcadores proinflamatorios y el estado metabólico de bajo o alto riesgo cardiovascular en niños y adolescentes obesos.

La clasificación de los niños y adolescentes obesos de la muestra de estudio según su estado metabólico de bajo o alto riesgo cardiovascular fue realizada en el capítulo 4 siguiendo los criterios predictores de riesgo establecidos previamente (punto 3.3.7, cap. 4). Se obtuvieron los datos necesarios para realizar la agrupación de 107 pacientes según su estado metabólico y se compararon las concentraciones de las variables proinflamatorias mediante la Prueba U de Mann-Whitney, sin observándose diferencias significativas ( $p>,05$ ) en estos parámetros entre ambos grupos (tabla 4.23).

**Tabla 4.23: Comparación de las concentraciones de variables proinflamatorias entre niños y adolescentes obesos con estado metabólico de bajo y alto riesgo.**

	Obesos Bajo riesgo n (80)	Obesos Alto riesgo* n (27)	P
<b>TNF-<math>\alpha</math></b> (pg/mL)	6,5 ( $\pm$ 2) 6 (2,5-15)	7,1 ( $\pm$ 2,2) 7 (4-13)	>,05
<b>Adiponectina</b> ( $\mu$ g/mL)	16 ( $\pm$ 5) 15 (7-29)	14 ( $\pm$ 5) 13 (9-28)	>,05
<b>PCR</b> (mg/L)	2,6 ( $\pm$ 2,3) 1,8 (0,2-9,4)	3,3 ( $\pm$ 3) 2,5 (0,05-9,9)	>,05
<b>Papp-a</b> (mUI/L)	1,1 ( $\pm$ 0,8) 0,9 (0,02-3,7)	0,9 ( $\pm$ 0,8) 0,9 (0,01-3,8)	>,05

\*Los criterios de estado metabólico han sido establecidos previamente. Los valores de las diferentes variables están indicados en media ( $\pm$ DE), mediana (mínimo-máximo). En negrita las diferencias significativas ( $p<,05$ ) según U de Mann-Whitney. La n de los grupos varió según la variable analizada. M/V: mujer/varón.

Se comparó la prevalencia de la elevación de la PCR sobre los puntos de corte establecidos entre los obesos de estado metabólico de bajo y alto riesgo, sin observarse asociaciones significativas entre la prevalencia del estado metabólico de alto riesgo y la elevación de la PCR sobre 1 y 4 mg/L, mostrando un OR no significativo en los dos casos (tabla 24).

**Tabla de contingencia 4.24: Prueba de  $\chi^2$ : Comparación de la prevalencia de la elevación de PCR según el estado metabólico de riesgo en los niños y adolescentes obesos.**

		Obesos Bajo riesgo n (%)	Obesos Alto riesgo n (%)	$\chi^2$ (p) CC Yates (p)*	OR (IC 95%)
Elevación de PCR $\geq$ 1mg/L	No	22 (29%)	9 (36%)	0,440(>,05)	0,7
	Si	54 (71%)	16 (64%)	0,170 (>,05)	(0,3-1,8)
Elevación de PCR > 4mg/L	No	60 (79%)	15 (60%)	3,533 (>,05)	2,5
	Si	16 (21%)	10 (40%)	2,611 (>,05)	(0,9-6,6)

\*CC Yates (p): corrección de continuidad de Yates y test de Fisher: utilizado en los casos en que los valores esperados son menores a 5. OR (IC 95%): odds ratio. IC: intervalo de confianza). En negrita las diferencias y valores significativos ( $p < 0,05$ ). Los porcentajes están en función de las columnas.

## 5. Discusión:

### La “meta-inflamación”, la obesidad infanto-juvenil como un estado inflamatorio crónico de bajo grado.

El tejido adiposo es un órgano endocrino con un rol central en la regulación tanto del metabolismo de los hidratos de carbono y lípidos, como en el mantenimiento de la homeostasis energética del organismo, mediante la producción de ácidos grasos libres (AGL) y de adipocitoquinas secretadas por adipocitos y macrófagos que infiltran el tejido adiposo. Se ha propuesto que estas moléculas proinflamatorias aumentan con la obesidad a excepción de la adiponectina cuya concentración disminuye<sup>208</sup>. Generándose un estado proinflamatorio que influiría en diferentes alteraciones metabólicas y cardiovasculares observadas en determinados individuos con obesidad. Esto sería debido a que las adipocitoquinas parecen ser piezas clave en el desarrollo de IR local por su capacidad de modular los efectos de la insulina<sup>148</sup> y liberación de AGL al plasma<sup>209</sup>, desencadenando y perpetuando un estado inflamatorio crónico sistémico de bajo grado o metainflamación.

Al analizarse el TNF- $\alpha$  no observaron en los resultados obtenidos en este estudio las características esperadas para este marcador según conceptos extraídos de gran parte de las publicaciones relacionadas. Los niños y adolescentes obesos estudiados no presentaron niveles superiores de TNF- $\alpha$  respecto al grupo control, por lo que no se pudo comprobar en base a este marcador un posible estado proinflamatorio en los pacientes obesos pediátricos de la muestra. Si bien se observó una ligera tendencia ascendente del TNF- $\alpha$  según el incremento progresivo del grado de obesidad, las diferencias no fueron significativas, e incluso los obesos severos no presentaron diferencias en el TNF- $\alpha$  con el grupo control. Los niños obesos preescolares (estadio I) fueron quienes mostraron mayores niveles de TNF- $\alpha$ , probablemente debido a que se observó una tendencia descendente significativa entre la edad y esta citoquina. No se observaron relaciones significativas entre los cuartiles de los niveles de TNF- $\alpha$  y los valores de variables glucídicas, lipídicas o proinflamatorias. Las concentraciones de TNF- $\alpha$  fueron mayores, pero no significativas en los niños con hipertrigliceridemia y con HDL disminuido. Mediante el estudio de

regresión lineal la variable independiente que presentó un modelo válido fue la edad, determinando en un 7% de la variabilidad del TNF- $\alpha$ . En estudios realizados por otros autores el TNF- $\alpha$  ha sido postulado como un importante mediador de inflamación<sup>3,146</sup>, demostrándose en niños obesos resultados contrapuestos a los aquí referidos, ya que han observado una asociación positiva entre el TNF- $\alpha$  y la obesidad, una disminución del TNF- $\alpha$  en niños obesos prepuberales<sup>210</sup>, una implicación del TNF- $\alpha$  en el desarrollo de la IR asociada a la obesidad<sup>80-84</sup> y una relación con alteraciones en el perfil lipídico<sup>86,88-91,93,94,96</sup>.

Al analizarse las características de la adiponectina en los niños y adolescentes obesos, se observó una disminución significativa en la concentración de esta adipocitoquina respecto al grupo control, en especial en aquellos individuos con obesidad severa, sugiriendo un posible estado proinflamatorio subyacente y concordando con gran parte de resultados publicados<sup>127,208,211-213</sup>, aunque existen algunos estudios en los que no se han encontrado diferencias significativas en esta variable según el estado nutricional de los individuos estudiados<sup>214,215</sup>. Si bien los pacientes con obesidad severa de la muestra analizada fueron los que presentaron concentraciones más bajas de esta adipocitoquina, no se observó una tendencia definida en los niveles de adiponectina según los diferentes grados sucesivos de obesidad. El estadio puberal tampoco mostró asociación significativa con los niveles de adiponectina, observándose que los niños preescolares fueron quienes presentaron mayores concentraciones de esta adipocitoquina con una tendencia descendente durante la pubertad. Respecto al estadio puberal, existen publicaciones con resultados contradictorios, ya que algunos apuntan a que existe una disminución de la adiponectina durante la pubertad<sup>127,211,215</sup>, mientras que otros no han encontrado relación<sup>214,216</sup>. Esta discordancia se ha atribuido al incremento de la masa grasa, cambios hormonales<sup>216-218</sup> y factores de crecimiento<sup>219</sup>. Al realizarse el análisis de correlaciones luego de ser ajustadas las variables correspondientes por género, edad y/o estadio puberal, se observaron correlaciones directas entre la adiponectina y el HDL y Lp(a), y correlaciones indirectas entre las concentraciones de adiponectina y la edad, IMC, SDS-IMC, insulinemia basal, HOMA-IR e insulina a los 120´ (PTGO); estos resultados coincidieron con otras publicaciones en cuanto a la asociación descendente de la adiponectina y marcadores antropométricos<sup>127,211,215</sup> y a la asociación ascendente entre la adiponectina y el HDL<sup>213</sup>. En este estudio no se han encontrado relaciones entre la adiponectina y otros marcadores inflamatorios. Las asociaciones ascendentes y descendentes observadas podrían sugerir que la disminución de la adiponectina podría ser un indicador de IR y dislipemia, como ha sido sugerido por otros autores<sup>130</sup>. Se observaron diferencias significativas entre los cuartiles de adiponectina y SDS-IMC, edad, marcadores glucídicos y HDL, siendo los obesos severos los que mostraron menores concentraciones de esta citoquina. Con respecto al metabolismo glucídico las menores concentraciones de adiponectina se observaron en los individuos obesos con mayores valores de insulina basal y HOMA-IR, mientras que lo que refiere al perfil lipídico, los niños obesos con menores niveles de adiponectina fueron los que presentaron concentraciones más bajas de HDL. Resultados similares se observaron en estos individuos obesos al analizarse los valores de adiponectina

según la presencia de alteraciones metabólicas, encontrándose una asociación significativa entre la disminución de esta adipocitoquina y la disminución de la sensibilidad a la insulina (hiperinsulinismo y RI) y dislipemia (disminución del HDL). Al efectuarse el modelo de regresión múltiple, se puso de manifiesto que las variables independientes edad y SDS-IMC presentaron un modelo válido, determinado en un 19% la variabilidad de la adiponectina, asociando de forma independiente a la obesidad presente en este grupo poblacional con la disminución de adiponectinemia. Estos resultados coinciden con los aportados por otras publicaciones donde la disminución de esta adipocitoquina ha estado asociada con parámetros del SM en niños obesos<sup>127,128</sup>. Existen trabajos con datos contradictorios respecto a esta relación, pero la muestra de individuos analizados en los mismos presentaba menor grado de obesidad<sup>220</sup>, no siendo comparables. Por lo tanto, los datos expuestos sugerirían que la disminución de la adiponectina en los niños obesos podría ser considerada no solo como posible indicador de alteración metabólica de los hidratos de carbono y/o lípidos, sino también como un marcador de tejido adiposo hipertrófico, hiperplásico y disfuncionante, en cuanto se refiere a la síntesis y secreción de adipocitoquinas, indicando la posibilidad de un estado proinflamatorio, el cual podría estar inducido y/o mantenido por la IR local.

En este estudio se ha demostrado que los niños obesos presentaron una elevación en la concentración de PCR respecto al grupo control, al igual que se ha observado en otros estudios poblacionales<sup>20</sup>. Los niveles de PCR se incrementaron acorde al aumento de obesidad presentando una asociación fuertemente positiva con el SDS-IMC, siendo los niños con obesidad severa los que presentaron mayores valores de esta proteína. Dado que la PCR ha sido sugerida como un biomarcador de inflamación asociado a efectos cardiovasculares adversos<sup>2</sup> y al riesgo de ECV<sup>137-140</sup>, se podría considerar que la elevación de PCR en esta muestra de estudio sugeriría la presencia de un estado de proinflamación de riesgo. Al valorarse la relación de la PCR con los estadios puberales, no se observó una tendencia definida, siendo los niños en estadios II-III de Tanner los que presentaron mayores niveles de este marcador. Si bien está establecido que la síntesis de PCR es realizada mayormente por el hígado y está regulada por citoquinas inflamatorias provenientes del tejido adiposo, especialmente IL6 y TNF- $\alpha$ <sup>134,135</sup>, en este estudio no se ha podido demostrar relación entre la PCR y el TNF- $\alpha$ . En diversos trabajos la PCR ha sido asociada a la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono<sup>2</sup>. Al analizarse en este estudio las posibles asociaciones de la PCR con marcadores metabólicos de riesgo cardiovascular y de ECV se encontraron correlaciones fuertemente positivas entre los niveles de PCR y los valores de glucemia e insulina a los 120´ de realizarse la PTGO, por lo que la elevación de la PCR podría estar relacionada con una alteración glucídica incipiente que se pusiera en evidencia tras un estímulo fisiológico como sucede con el incremento de los valores de glucemia e insulina a los 120 minutos de realizarse la PTGO, pero sin llegar a mostrar asociación significativa con marcadores basales de disminución de la sensibilidad a la insulina. La prevalencia de elevación de la PCR sobre valores considerados de riesgo ( $\geq 1\text{mg/L}$ ) fue elevada en los niños obesos (70%) y estadísticamente superior al grupo control, indicando una posible asociación entre la obesidad y



la elevación de la PCR sobre este punto de corte, sugiriendo la posible presencia de un estado inflamatorio de bajo grado asociado a la obesidad, coincidiendo con otros estudios publicados. Los niños obesos con niveles elevados de PCR ( $\geq 1\text{mg/L}$ ) presentaron valores significativamente superiores de SDS-IMC e inferiores de HDL que los niños obesos con valores de PCR normales, asociándose una PCR igual o superior a  $1\text{mg/L}$  a un mayor grado de obesidad y a una disminución del HDL. No se encontraron otras asociaciones significativas entre PCR elevada y la presencia de alteraciones metabólicas o proinflamatorias. Al valorarse las posibles relaciones de los diferentes parámetros de riesgo cardiovascular según los cuartiles de las concentraciones crecientes de PCR, se encontraron relaciones significativas con la edad, IMC, SDS-IMC, glucemia a los 120´(PTGO) y HDL, siendo los obesos con mayores concentraciones de PCR (correspondientes al cuarto cuartil,  $\text{PCR} > 4,2\text{mg/L}$ ) los que presentaron mayor obesidad, menores niveles de HDL, mayores niveles de HOMA-IR y de glucemia e insulina a los 120´ (PTGO). Estos resultados sugieren nuevamente que valores elevados de PCR podrían ser indicativos de alteraciones incipientes en el metabolismo glucídico que requiere de un estímulo fisiológico para ponerse de manifiesto, concordando con estudios que proponen a la elevación de la PCR como un biomarcador asociado a alteración del metabolismo de los hidratos de carbono<sup>2</sup>. La falta de asociación entre valores de PCR y marcadores basales de IR coincidieron con los datos recogidos en otras publicaciones, las cuales no confirman que los niveles elevados de PCR estén asociados con la IR<sup>138,140</sup>, razón por la cual algunos autores sugieren que el estado inflamatorio subyacente puede ser un factor que contribuye de forma independiente a los efectos adversos cardiovasculares a largo plazo. Al realizarse el análisis de regresión, la variable independiente que presentó una fuerte asociación con la PCR y resultó en un modelo válido fue el SDS-IMC, que determinó el 9% la variabilidad de la PCR en los niños obesos, indicando que la obesidad determinaría de forma independiente en un porcentaje de estos niños la elevación de la PCR y por tal motivo el estado inflamatorio sistémico subyacente. Por último se observó que hasta el 50% de individuos de la muestra de estudio con SDS-IMC correspondiente al diagnóstico nutricional de sobrepeso según la aplicación de determinadas gráficas de crecimiento actuales, presentaron elevación de la PCR sobre los niveles considerados de riesgo. Señalando la precaución que se debe tener en la práctica clínica en determinados pacientes con diagnóstico de sobrepeso, ya que pueden presentar factores de riesgo de ECV, pese al exceso de peso leve.

Hasta la fecha, estudios sobre las concentraciones de la papp-a en relación a la obesidad infanto-juvenil y factores de riesgo no han sido publicados, a excepción de un trabajo que valora principalmente la relación de esta proteína con el grosor de la íntima media en la población pediátrica<sup>184</sup>. En el presente estudio se analiza el posible rol que jugaría la papp-a en niños y adolescentes obesos. En la muestra de obesos analizada, la papp-a presentó niveles ligeramente superiores pero no significativos en los niños obesos respecto al grupo control, sin observarse relaciones entre los niveles de esta proteína y los grados progresivos de obesidad y/o estadios de Tanner. Se observaron correlaciones estadísticamente descendentes entre los niveles de papp-a y los valores del IMC, glucemia e insulina basal y HOMA-IR. Concordantemente los valores del

IMC, SDS-IMC y marcadores glucídicos basales presentaron una tendencia descendente con respecto al incremento de los cuartiles de papp-a con diferencias significativas entre varios de los mismos, siendo los niños con menores concentraciones de papp-a (<0,54 mUI/L) los que presentaron mayor obesidad y mayores niveles de glucemia e insulina basal y HOMA-IR. Observándose en los niños obesos una asociación significativa entre la IR y las bajas concentraciones de la mencionada proteína. No se encontraron relaciones significativas entre la papp-a y marcadores lipídicos ni proinflamatorios, aunque las mismas han sido reportadas con resultados dispares por diferentes autores en casos de enfermedad vascular principalmente en adultos<sup>182-186</sup>. Al realizarse el modelo de regresión, la variable que resultó válida, determinando el 6% de la variabilidad de papp-a fue el HOMA-IR. Los resultados obtenidos apuntan a que existe una asociación significativa e independiente entre la IR y los bajos niveles de la papp-a en los infantes obesos, sugiriendo que la disminución de esta proteína, para la cual no existe punto de corte establecido en la población pediátrica, podría ser un indicador de IR asociándose inversamente con factores de riesgo cardiovascular, reflejando un rol hipotético protectoro contra estas alteraciones. Hipótesis que ya ha sido propuesta por otros autores con respecto al metabolismo glucídico y al proceso aterosclerótico en diabéticos<sup>181,191</sup>, aunque estos resultados son contradictorios ya que también se ha propuesto a la papp-a como marcador de riesgo vascular, implicándola en el proceso aterosclerótico<sup>172-177</sup>. El único trabajo recientemente publicado sobre la papp-a en población infanto-juvenil obesa ha encontrado una relación significativa entre dicha variable y el IGFBP4, y correlaciones significativas entre la papp-a y el IGF1 y CT, no así con el SDS-IMC, circunferencia abdominal, edad, estadio puberal, grosor de la íntima media, presión arterial y marcadores glucídicos<sup>193</sup>. Dado que no existen más trabajos en la población pediátrica que estudien el rol de esta proteína con respecto a la obesidad, al metabolismo glucídicos y al riesgo cardiovascular, se requieren más estudios longitudinales en población sana y obesa para corroborar estas observaciones y analizar más profundamente su fisiopatología, lo que dará fundamento a un posible nuevo marcador protector o de riesgo de alteraciones glucídicas y vasculares en la población infanto-juvenil con obesidad.

Al analizar las características de la tensión arterial en relación a la obesidad, se ha señalado en diversos estudios que el tejido adiposo hipertrófico, inflamado y disfuncional consecuencia de la obesidad, produce y secreta mayor cantidad de adipocitoquinas vaso-activas y menos citoquinas vaso-relajantes<sup>221</sup> y protectoras del endotelio vascular<sup>129,222,223</sup>, lo que comprometería la regulación del tono vascular en la obesidad, aunque resultados de varios de estos trabajos son controversiales<sup>136</sup>. En la muestra de niños y adolescentes obesos aquí analizada, si bien se ha observado una prevalencia importante de niños y adolescentes obesos con pre-HTA e HTA según los criterios establecidos en el capítulo 4, no se han encontrado relaciones significativas entre la prevalencia de estas alteraciones y la disminución de los niveles de adiponectina y/o la elevación de adipoquinas proinflamatorias como se ha propuesto en otros trabajos<sup>224-230</sup>, aunque sí se ha observado una correlación negativa entre las cifras de TAS y los valores de adiponectina, lo que podría sugerir un menor papel protector de la adiponectina sobre la función

endotelial<sup>221,222</sup> y regulación de la TA, con un posible mayor riesgo de desarrollo de aterosclerosis y ECV<sup>362</sup>. Por último al valorarse el estado metabólico de alto riesgo cardiovascular presente en los niños obesos de la muestra analizada con respecto a las variables proinflamatorias, no se encontraron diferencias significativas en las mismas entre los obesos con estado metabólico de bajo y alto riesgo.

En la práctica clínica diaria, el concepto y conocimiento de la fisiopatología de la disfunción del tejido adiposo en la población infanto-juvenil obesa, puede brindar las bases para la introducción de marcadores proinflamatorios en la pesquisa de alteraciones asociadas a la obesidad, ya que estos parámetros probablemente formen parte importante de los componentes de riesgo metabólico y cardiovascular. Pero debe tenerse en cuenta que los estudios actuales en los que se han demostrado asociaciones entre marcadores proinflamatorios y obesidad, como el presente trabajo, tienen sus limitaciones como ser muestras pequeñas, de diseños trasversales, la falta de información actual sobre los puntos de corte para los diferentes parámetros de riesgo cardiovascular analizados y las interrelaciones que entre ellos se producen, además de variables que aun no han sido identificadas, utilización de múltiples tablas de crecimiento o variaciones en los criterios del diagnóstico nutricional de obesidad. Esta situación dificulta realizar conclusiones definitivas, debido a la pérdida del poder estadístico del análisis, limitando la extensión de los resultados obtenidos a la población infanto-juvenil con obesidad. Por tal motivo, es imprescindible poder realizar estudios longitudinales a gran escala que permitan comprender más profundamente la fisiopatología de los mecanismos involucrados en el desarrollo del proceso inflamatorio sistémico de bajo grado asociado a la obesidad y establecer criterios estandarizados que permitan detectar a los individuos con alto riesgo cardiovascular e implementar el seguimiento adecuado y tratamiento precoz.

## **6. Conclusiones:**

En este trabajo la utilidad del TNF- $\alpha$  como marcador del proceso inflamatorio sistémico de bajo grado asociado a la obesidad en la muestra infanto-juvenil obesa estudiada, no ha podido ser demostrada, a pesar de que la evidencia científica existente que sugiere dicho rol.

La disminución de los niveles de adiponectina en los niños y adolescentes obesos presentó asociación con la disminución de la sensibilidad a la insulina (hiperinsulinemia e IR) y con la disminución del HDL, presentado una asociación indirecta e independiente con el SDS-IMC.

Existieron concentraciones de insulina y glucemia luego de realizarse la PTGO, lo que podría sugerir una posible asociación entre PCR y estados incipientes de alteración glucídica. Los obesos presentaron mayores niveles de PCR, existiendo una asociación directa e independiente entre el SDS-IMC y los niveles de PCR. Por otro lado los resultados obtenidos con respecto a la PCR indican que si bien puede ser una medida adicional para la estimación de riesgo cardiovascular en la población pediátrica obesa, se debe aun terminar de documentar el punto de corte ideal que permita su utilización de forma habitual en pediatría.

Los resultados obtenidos del análisis de la papp-a en los pacientes pediátricos obesos que asocian el descenso de esta proteína con la IR generan nuevas incógnitas a resolver sobre su papel como biomarcador en el metabolismo de los hidratos de carbono y factor de riesgo de enfermedad cardiovascular

No obstante, estos resultados son preliminares y requieren nuevas evidencias para poder determinar su papel real y su aplicación práctica clínica. El hecho de que no se encontraran determinadas asociaciones entre adipocitoquinas y otros marcadores de riesgo cardiovascular y las inconsistencias reportadas entre diversos trabajos publicados, no prueban que estas relaciones no existan o que las citoquinas no desempeñen un papel importante en la aparición de enfermedades metabólicas y/o cardiovasculares, mas bien sugieren la necesidad de profundizar los estudios en este área para determinar si la cascada inflamatoria con el paso de los años causaría un efecto acumulativo produciendo daño cardiovascular.

## **Bibliografia:**

1. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009;373:1083-96.
2. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;350:2362-74.
3. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259:87-91.
4. Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003;112:1821-30.
5. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW, Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112:1796-808.
6. Tchoukalova Y, Koutsari C, Jensen M. Committed subcutaneous preadipocytes are reduced in human obesity. *Diabetologia* 2007;50:151-7.
7. Kim DH, Sandoval D, Reed JA, et al. The role of GM-CSF in adipose tissue inflammation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;295:E1038-46.
8. Kamei N, Tobe K, Suzuki R, et al. Overexpression of monocyte chemoattractant protein-1 in adipose tissues causes macrophage recruitment and insulin resistance. *J Biol Chem* 2006;281:26602-14.
9. Klöting N, Fasshauer M, Dietrich A, et al. Insulin-sensitive obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010;299:E506-15.
10. Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev* 2003;24:278-301.
11. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006;444:860-7.
12. Esteve E, Ricart W, Fernandez-Real JM. Dyslipidemia and inflammation: an evolutionary conserved mechanism. *Clin Nutr* 2005;24:16-31.
13. Gustafson B, Hammarstedt A, Andersson CX, Smith U. Inflamed adipose tissue: a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:2276-83.
14. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology* 2003;144:2195-200.
15. Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and inflammation in an evolutionary perspective: the contribution of cytokine genotype/phenotype to thriftiness. *Diabetologia* 1999;42:1367-74.
16. Festa A, D'Agostino R, Jr., Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102:42-7.
17. Sbarbati A, Osculati F, Silvagni D, et al. Obesity and inflammation: evidence for an elementary lesion. *Pediatrics* 2006;117:220-3.
18. Fogarty AW, Glancy C, Jones S, Lewis SA, McKeever TM, Britton JR. A prospective study of weight change and systemic inflammation over 9 y. *Am J Clin Nutr* 2008;87:30-5.
19. Selvin E, Paynter NP, Erlinger TP. The effect of weight loss on C-reactive protein: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007;167:31-9.
20. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999;282:2131-5.
21. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol* 2004;25:4-7.
22. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107:391-7.
23. Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield TC. C reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. *BMJ* 1996;312:1061-5.
24. Gesta S, Tseng YH, Kahn CR. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell* 2007;131:242-56.
25. Lafontan M, Berlan M. Do regional differences in adipocyte biology provide new pathophysiological insights? *Trends Pharmacol Sci* 2003;24:276-83.
26. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112:1785-8.
27. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- $\alpha$ - and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996;271:665-8.
28. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307-12.
29. Hatanaka K, Li XA, Masuda K, Yutani C, Yamamoto A. Immunohistochemical localization of C-reactive protein-binding sites in human atherosclerotic aortic lesions by a modified streptavidin-biotin-staining method. *Pathol Int* 1995;45:635-41.
30. Lagrand WK, Niessen HW, Wolbink GJ, et al. C-reactive protein colocalizes with complement in human hearts during acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;95:97-103.

31. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868-74.
32. Otto TC, Lane MD. Adipose development: from stem cell to adipocyte. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2005;40:229-42.
33. Compher C, Badellino KO. Obesity and inflammation: lessons from bariatric surgery. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008;32:645-7.
34. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11:327-32.
35. Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci* 2009;54:1847-56.
36. Subramanian V, Ferrante AW, Jr. Obesity, inflammation, and macrophages. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2009;63:151-9; discussion 9-62, 259-68.
37. Fantuzzi G. Adiponectin and inflammation: consensus and controversy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:326-30.
38. Hajer GR, van der Graaf Y, Olijhoek JK, Edlinger M, Visseren FL. Low plasma levels of adiponectin are associated with low risk for future cardiovascular events in patients with clinical evident vascular disease. *Am Heart J* 2007;154:750 e1-7.
39. Lago F GR, Gómez-Reino JJ, Dieguez C, Gualillo O. . Adipokines as novel modulators of lipid metabolism. . *Trends in Biochemical Sciences* 2009;34(10):500-510.
40. Lago F DC, Gómez-Reino J, Gualillo O. . Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2007;3(12):716-724.
41. Esteve E RW, Fernández-Real JM. . Adipocytokines and insulin resistance: the possible role of lipocalin-2, retinol binding protein-4, and adiponectin. *Diabetes Care* 2009;32(supplement 2):362-367.
42. Juge-Aubry CE HE, Meier CA. . Adipose tissue: a regulator of inflammation. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005;19(4):547-566.
43. Canello R, Tordjman J, Poitou C, et al. Increased infiltration of macrophages in omental adipose tissue is associated with marked hepatic lesions in morbid human obesity. *Diabetes* 2006;55:1554-61.
44. Zeyda M, Stulnig TM. Adipose tissue macrophages. *Immunol Lett* 2007;112:61-7.
45. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA* 1992;267:1244-52.
46. Purnell JQ, Kahn SE, Samuels MH, Brandon D, Loriaux DL, Brunzell JD. Enhanced cortisol production rates, free cortisol, and 11beta-HSD-1 expression correlate with visceral fat and insulin resistance in men: effect of weight loss. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009;296:E351-7.
47. Sengenès C, Miranville A, Lolmede K, Curat CA, Bouloumie A. The role of endothelial cells in inflamed adipose tissue. *J Intern Med* 2007;262:415-21.
48. Maury E, Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2010;314:1-16.
49. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Jr., Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000;404:661-71.
50. Permana PA, Menge C, Reaven PD. Macrophage-secreted factors induce adipocyte inflammation and insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;341:507-14.
51. Ruan H, Hacohen N, Golub TR, Van Parijs L, Lodish HF. Tumor necrosis factor-alpha suppresses adipocyte-specific genes and activates expression of preadipocyte genes in 3T3-L1 adipocytes: nuclear factor-kappaB activation by TNF-alpha is obligatory. *Diabetes* 2002;51:1319-36.
52. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006;6:772-83.
53. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res* 2005;46:2347-55.
54. Houstis N, Rosen ED, Lander ES. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature* 2006;440:944-8.
55. Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, et al. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes* 2007;56:901-11.
56. Ye J, Gao Z, Yin J, He Q. Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and dietary obese mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293:E1118-28.
57. Ye J. Emerging role of adipose tissue hypoxia in obesity and insulin resistance. *Int J Obes (Lond)* 2009;33:54-66.
58. Fain JN. Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells. *Vitam Horm* 2006;74:443-77.
59. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006;116:1793-801.
60. Cnop M. Fatty acids and glucolipototoxicity in the pathogenesis of Type 2 diabetes. *Biochem Soc Trans* 2008;36:348-52.
61. Brake DK, Smith EO, Mersmann H, Smith CW, Robker RL. ICAM-1 expression in adipose tissue: effects of diet-induced obesity in mice. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006;291:C1232-9.
62. Fernandez-Quintela A, Churruga I, Portillo MP. The role of dietary fat in adipose tissue metabolism. *Public Health Nutr* 2007;10:1126-31.

63. Suganami T, Nishida J, Ogawa Y. A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor alpha. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:2062-8.
64. Suganami T, Tanimoto-Koyama K, Nishida J, et al. Role of the Toll-like receptor 4/NF-kappaB pathway in saturated fatty acid-induced inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:84-91.
65. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334:292-5.
66. Lastra G MCyLG. Síndrome cardiovascular: Inflamación, tejido adiposo, resistencia a la insulina y aterogénesis se expande el rompecabezas. *Acta Med Colomb* 2005;30(3): 100-111.
67. Redinger R. The physiology of adiposity. *J Ky Med Assoc* 2008;Feb;106(2):53-62.
68. Funahashi T, Nakamura T, Shimomura I, et al. Role of adipocytokines on the pathogenesis of atherosclerosis in visceral obesity. *Intern Med* 1999;38:202-6.
69. Ghanim H, Mohanty P, Deopurkar R, et al. Acute modulation of toll-like receptors by insulin. *Diabetes Care* 2008;31:1827-31.
70. Vitseva OI, Tanriverdi K, Tchkonina TT, et al. Inducible Toll-like receptor and NF-kappaB regulatory pathway expression in human adipose tissue. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:932-7.
71. Shoelson SE, Lee J, Yuan M. Inflammation and the IKK beta/I kappa B/NF-kappa B axis in obesity- and diet-induced insulin resistance. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27 Suppl 3:S49-52.
72. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest* 2006;116:3015-25.
73. Nguyen MT, Satoh H, Favelyukis S, et al. JNK and tumor necrosis factor-alpha mediate free fatty acid-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *J Biol Chem* 2005;280:35361-71.
74. Suganami T, Mieda T, Itoh M, Shimoda Y, Kamei Y, Ogawa Y. Attenuation of obesity-induced adipose tissue inflammation in C3H/HeJ mice carrying a Toll-like receptor 4 mutation. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;354:45-9.
75. Fernandez-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.
76. Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc* 2001;60:329-39.
77. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004;92:347-55.
78. Bulcao C, Ferreira SR, Giuffrida FM, Ribeiro-Filho FF. The new adipose tissue and adipocytokines. *Curr Diabetes Rev* 2006;2:19-28.
79. Lumeng CN, Deyoung SM, Saltiel AR. Macrophages block insulin action in adipocytes by altering expression of signaling and glucose transport proteins. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292:E166-74.
80. Hotamisligil GS, Budavari A, Murray D, Spiegelman BM. Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. Central role of tumor necrosis factor-alpha. *J Clin Invest* 1994;94:1543-9.
81. Hotamisligil GS, Murray DL, Choy LN, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:4854-8.
82. Long SD, Pekala PH. Regulation of GLUT4 mRNA stability by tumor necrosis factor-alpha: alterations in both protein binding to the 3' untranslated region and initiation of translation. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;220:949-53.
83. Stephens JM, Pekala PH. Transcriptional repression of the GLUT4 and C/EBP genes in 3T3-L1 adipocytes by tumor necrosis factor-alpha. *J Biol Chem* 1991;266:21839-45.
84. 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 substrate-1 and GLUT4 expression without a loss of insulin receptor-mediated signal transduction. *J Biol Chem* 1997;272:971-6.
85. Arner P. Human fat cell lipolysis: biochemistry, regulation and clinical role. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005;19:471-82.
86. Khovidhunkit W, Memon RA, Feingold KR, Grunfeld C. Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins. *J Infect Dis* 2000;181 Suppl 3:S462-72.
87. Greenberg AS, Nordan RP, McIntosh J, Calvo JC, Scow RO, Jablons D. Interleukin 6 reduces lipoprotein lipase activity in adipose tissue of mice in vivo and in 3T3-L1 adipocytes: a possible role for interleukin 6 in cancer cachexia. *Cancer Res* 1992;52:4113-6.
88. Fantuzzi G, Mazzone T. Adipose tissue and atherosclerosis: exploring the connection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:996-1003.
89. Mathieu P, Poirier P, Pibarot P, Lemieux I, Despres JP. Visceral obesity: the link among inflammation, hypertension, and cardiovascular disease. *Hypertension* 2009;53:577-84.
90. Calabro P, Golia E, Maddaloni V, et al. Adipose tissue-mediated inflammation: the missing link between obesity and cardiovascular disease? *Intern Emerg Med* 2009;4:25-34.
91. Grunfeld C, Feingold KR. The role of the cytokines, interferon alpha and tumor necrosis factor in the hypertriglyceridemia and wasting of AIDs. *J Nutr* 1992;122:749-53.
92. Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002;23:201-29.

93. Bartolome N, Rodriguez L, Martinez MJ, Ochoa B, Chico Y. Upregulation of apolipoprotein B secretion, but not lipid, by tumor necrosis factor- $\alpha$  in rat hepatocyte cultures in the absence of extracellular fatty acids. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1096:55-69.
94. Qin B, Anderson RA, Adeli K. Tumor necrosis factor- $\alpha$  directly stimulates the overproduction of hepatic apolipoprotein B100-containing VLDL via impairment of hepatic insulin signaling. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008;294:G1120-9.
95. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414:813-20.
96. Yu YH, Ginsberg HN. Adipocyte signaling and lipid homeostasis: sequelae of insulin-resistant adipose tissue. *Circ Res* 2005;96:1042-52.
97. Feingold KR, Grunfeld C. Role of cytokines in inducing hyperlipidemia. *Diabetes* 1992;41 Suppl 2:97-101.
98. Fernandez-Real JM, Vayreda M, Richart C, et al. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1154-9.
99. Straub RH, Hense HW, Andus T, Scholmerich J, Riegger GA, Schunkert H. Hormone replacement therapy and interrelation between serum interleukin-6 and body mass index in postmenopausal women: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1340-4.
100. Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia* 1997;40:1286-92.
101. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes* 2007;56:1010-3.
102. Wannamethee SG, Lowe GD, Rumley A, Cherry L, Whincup PH, Sattar N. Adipokines and risk of type 2 diabetes in older men. *Diabetes Care* 2007;30:1200-5.
103. Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor- $\alpha$ , overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem* 2003;278:45777-84.
104. Rega G, Kaun C, Demyanets S, et al. Vascular endothelial growth factor is induced by the inflammatory cytokines interleukin-6 and oncostatin m in human adipose tissue in vitro and in murine adipose tissue in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1587-95.
105. Klover PJ, Clementi AH, Mooney RA. Interleukin-6 depletion selectively improves hepatic insulin action in obesity. *Endocrinology* 2005;146:3417-27.
106. Wang ZV, Scherer PE. Adiponectin, cardiovascular function, and hypertension. *Hypertension* 2008;51:8-14.
107. Hara K, Yamauchi T, Kadowaki T. Adiponectin: an adipokine linking adipocytes and type 2 diabetes in humans. *Curr Diab Rep* 2005;5:136-40.
108. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 2005;26:439-51.
109. 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.
110. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3815-9.
111. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1930-5.
112. Matsuzawa Y. Therapy Insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;3:35-42.
113. Goldstein BJ, Scalia R. Adiponectin: A novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2563-8.
114. Hopkins TA, Ouchi N, Shibata R, Walsh K. Adiponectin actions in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 2007;74:11-8.
115. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100:2473-6.
116. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem* 2002;277:25863-6.
117. Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, et al. Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Circulation* 2006;114:623-9.
118. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:911-9; quiz 20.
119. Paakko T, Ukkola O, Ikaheimo M, Kesaniemi YA. Plasma adiponectin levels are associated with left ventricular hypertrophy in a random sample of middle-aged subjects. *Ann Med* 2010;42:131-7.
120. Ebinc H, Ebinc FA, Ozkurt ZN, et al. Impact of adiponectin on left ventricular mass index in non-complicated obese subjects. *Endocr J* 2008;55:523-8.
121. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000;96:1723-32.
122. Matsuda M, Shimomura I, Sata M, et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem* 2002;277:37487-91.



123. Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, Quon MJ. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 2003;278:45021-6.
124. Searles CD. Transcriptional and posttranscriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase expression. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006;291:C803-16.
125. Korner A, Kratzsch J, Gausche R, Schaab M, Erbs S, Kiess W. New predictors of the metabolic syndrome in children--role of adipocytokines. *Pediatr Res* 2007;61:640-5.
126. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995;270:26746-9.
127. Bottner A, Kratzsch J, Muller G, et al. Gender differences of adiponectin levels develop during the progression of puberty and are related to serum androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4053-61.
128. Reinehr T, Roth C, Menke T, Andler W. Adiponectin before and after weight loss in obese children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3790-4.
129. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002;360:57-8.
130. Matsuzawa Y. White adipose tissue and cardiovascular disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005;19:637-47.
131. Palomer X PA, y Blanco-Vaca F. . Adiponectina: un nuevo nexo entre obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular. *Med Clin (Barc)* 2005;124(10):388-95.
132. Koenig W, Sund M, Frohlich M, et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999;99:237-42.
133. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-43.
134. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990;265:621-36.
135. Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, et al. Interleukin-6 is the major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocytes. *FEBS Lett* 1989;242:237-9.
136. Haffner SM. Insulin resistance, inflammation, and the prediabetic state. *Am J Cardiol* 2003;92:18J-26J.
137. Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, et al. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2000;149:139-50.
138. Ford ES, Ajani UA, Mokdad AH. The metabolic syndrome and concentrations of C-reactive protein among U.S. youth. *Diabetes Care* 2005;28:878-81.
139. Lambert M, Delvin EE, Paradis G, O'Loughlin J, Hanley JA, Levy E. C-reactive protein and features of the metabolic syndrome in a population-based sample of children and adolescents. *Clin Chem* 2004;50:1762-8.
140. Moran A, Steffen LM, Jacobs DR, Jr., et al. Relation of C-reactive protein to insulin resistance and cardiovascular risk factors in youth. *Diabetes Care* 2005;28:1763-8.
141. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB, Sr., Wilson PW. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 2004;110:380-5.
142. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1477-82.
143. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:1387-97.
144. Calabro P, Limongelli G, Pacileo G, Di Salvo G, Golino P, Calabro R. The role of adiposity as a determinant of an inflammatory milieu. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2008;9:450-60.
145. Le Roith D, Zick Y. Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance. *Diabetes Care* 2001;24:588-97.
146. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995;95:2409-15.
147. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002;8:1288-95.
148. Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:447-52.
149. Marette A. Mediators of cytokine-induced insulin resistance in obesity and other inflammatory settings. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002;5:377-83.
150. Ruan H, Lodish HF. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor-alpha. *Cytokine Growth Factor Rev* 2003;14:447-55.
151. 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.
152. Dubois SG, Heilbronn LK, Smith SR, Albu JB, Kelley DE, Ravussin E. Decreased expression of adipogenic genes in obese subjects with type 2 diabetes. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14:1543-52.

153. Greenberg AS, McDaniel ML. Identifying the links between obesity, insulin resistance and beta-cell function: potential role of adipocyte-derived cytokines in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest* 2002;32 Suppl 3:24-34.
154. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000;21:697-738.
155. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
156. Lin TM, Galbert SP, Kiefer D, Spellacy WN, Gall S. Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins. *Am J Obstet Gynecol* 1974;118:223-36.
157. Brambati B, Tului L, Bonacchi I, Shrimanker K, Suzuki Y, Grudzinskas JG. Serum PAPP-A and free beta-hCG are first-trimester screening markers for Down syndrome. *Prenat Diagn* 1994;14:1043-7.
158. Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome on the basis of tests performed during the first and second trimesters. *N Engl J Med* 1999;341:461-7.
159. Overgaard MT, Oxvig C, Christiansen M, et al. Messenger ribonucleic acid levels of pregnancy-associated plasma protein-A and the proform of eosinophil major basic protein: expression in human reproductive and nonreproductive tissues. *Biol Reprod* 1999;61:1083-9.
160. Chen BK, Leiferman KM, Pittelkow MR, Overgaard MT, Oxvig C, Conover CA. Localization and regulation of pregnancy-associated plasma protein a expression in healing human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4465-71.
161. Bayes-Genis A, Schwartz RS, Lewis DA, et al. Insulin-like growth factor binding protein-4 protease produced by smooth muscle cells increases in the coronary artery after angioplasty. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:335-41.
162. Oxvig C, Sand O, Kristensen T, Gleich GJ, Sottrup-Jensen L. Circulating human pregnancy-associated plasma protein-A is disulfide-bridged to the proform of eosinophil major basic protein. *J Biol Chem* 1993;268:12243-6.
163. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, et al. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:3149-53.
164. Monget P, Mazerbourg S, Delpuech T, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A is involved in insulin-like growth factor binding protein-2 (IGFBP-2) proteolytic degradation in bovine and porcine preovulatory follicles: identification of cleavage site and characterization of IGFBP-2 degradation. *Biol Reprod* 2003;68:77-86.
165. Rivera GM, Fortune JE. Selection of the dominant follicle and insulin-like growth factor (IGF)-binding proteins: evidence that pregnancy-associated plasma protein A contributes to proteolysis of IGF-binding protein 5 in bovine follicular fluid. *Endocrinology* 2003;144:437-46.
166. Laursen LS, Overgaard MT, Soe R, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) cleaves insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-5 independent of IGF: implications for the mechanism of IGFBP-4 proteolysis by PAPP-A. *FEBS Lett* 2001;504:36-40.
167. Bayes-Genis A, Conover CA, Schwartz RS. The insulin-like growth factor axis: A review of atherosclerosis and restenosis. *Circ Res* 2000;86:125-30.
168. Cosin-Sales J, Kaski JC, Christiansen M, et al. Relationship among pregnancy associated plasma protein-A levels, clinical characteristics, and coronary artery disease extent in patients with chronic stable angina pectoris. *Eur Heart J* 2005;26:2093-8.
169. DeChiara TM, Efstratiadis A, Robertson EJ. A growth-deficiency phenotype in heterozygous mice carrying an insulin-like growth factor II gene disrupted by targeting. *Nature* 1990;345:78-80.
170. Conover CA, Bale LK, Overgaard MT, et al. Metalloproteinase pregnancy-associated plasma protein A is a critical growth regulatory factor during fetal development. *Development* 2004;131:1187-94.
171. Rehage M, Mohan S, Wergedal JE, et al. Transgenic overexpression of pregnancy-associated plasma protein-A increases the somatic growth and skeletal muscle mass in mice. *Endocrinology* 2007;148:6176-85.
172. Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, et al. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1022-9.
173. Pinon P, Kaski JC. [Inflammation, atherosclerosis and cardiovascular disease risk: PAPP-A, Lp-PLA2 and cystatin C. New insights or redundant information?]. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:247-58.
174. Crea F, Andreotti F. Pregnancy associated plasma protein-A and coronary atherosclerosis: marker, friend, or foe? *Eur Heart J* 2005;26:2075-6.
175. Laterza OF, Cameron SJ, Chappell D, Sokoll LJ, Green GB. Evaluation of pregnancy-associated plasma protein A as a prognostic indicator in acute coronary syndrome patients. *Clin Chim Acta* 2004;348:163-9.
176. Lund J, Qin QP, Ilva T, et al. Circulating pregnancy-associated plasma protein a predicts outcome in patients with acute coronary syndrome but no troponin I elevation. *Circulation* 2003;108:1924-6.
177. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, Fichtlscherer S, Simoons ML, Zeiher AM. Pregnancy-associated plasma protein-A levels in patients with acute coronary syndromes: comparison with markers of systemic inflammation, platelet activation, and myocardial necrosis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:229-37.
178. Cosin-Sales J, Christiansen M, Kaminski P, et al. Pregnancy-associated plasma protein A and its endogenous inhibitor, the proform of eosinophil major basic protein (proMBP), are related to complex stenosis morphology in patients with stable angina pectoris. *Circulation* 2004;109:1724-8.
179. Stary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1177-8.

180. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Garcia-Gonzalez M, Ferrer J, Vargas M. Circulating pregnancy-associated plasma protein A is not an early marker of acute myocardial infarction. *Clin Biochem* 2005;38:180-2.
181. Pellitero S, Reverter JL, Granada ML, et al. Association of the IGF1/pregnancy-associated plasma protein-A system and adipocytokine levels with the presence and the morphology of carotid plaques in type 2 diabetes mellitus patients with stable glycaemic control. *Eur J Endocrinol* 2009;160:925-32.
182. Stulc T, Malbohan I, Malik J, Fialova L, Soukupova J, Ceska R. Increased levels of pregnancy-associated plasma protein-A in patients with hypercholesterolemia: the effect of atorvastatin treatment. *Am Heart J* 2003;146:E21.
183. Beaudoux JL, Burc L, Imbert-Bismut F, et al. Serum plasma pregnancy-associated protein A: a potential marker of echogenic carotid atherosclerotic plaques in asymptomatic hyperlipidemic subjects at high cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:e7-10.
184. Weiping Li HL, and Fusheng Gu, . CRP and TNF-a Induce PAPP-A Expression in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells , vol. , . *Mediators of Inflammation* 2012;vol. 2012, Article ID 697832, 9 pages, doi:10.1155/2012/697832.
185. Resch ZT, Chen BK, Bale LK, Oxvig C, Overgaard MT, Conover CA. Pregnancy-associated plasma protein a gene expression as a target of inflammatory cytokines. *Endocrinology* 2004;145:1124-9.
186. Resch ZT, Oxvig C, Bale LK, Conover CA. Stress-activated signaling pathways mediate the stimulation of pregnancy-associated plasma protein-A expression in cultured human fibroblasts. *Endocrinology* 2006;147:885-90.
187. Janssen JA, Lamberts SW. The role of IGF-I in the development of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: is prevention possible? *Eur J Endocrinol* 2002;146:467-77.
188. Juul A, Scheike T, Davidsen M, Gyllenberg J, Jorgensen T. Low serum insulin-like growth factor I is associated with increased risk of ischemic heart disease: a population-based case-control study. *Circulation* 2002;106:939-44.
189. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Criqui MH, Kritz-Silverstein D. The prospective association of serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-1 levels with all cause and cardiovascular disease mortality in older adults: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:114-20.
190. Martin RM, Gunnell D, Whitley E, et al. Associations of insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-II, IGF binding protein (IGFBP)-2 and IGFBP-3 with ultrasound measures of atherosclerosis and plaque stability in an older adult population. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1331-8.
191. Pellitero S, Reverter JL, Pizarro E, et al. Pregnancy-associated plasma protein-a levels are related to glycemic control but not to lipid profile or hemostatic parameters in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:3083-5.
192. Conti E, Carrozza C, Capoluongo E, et al. Insulin-like growth factor-1 as a vascular protective factor. *Circulation* 2004;110:2260-5.
193. Woelfle J, Roth CL, Wunsch R, Reinehr T. Pregnancy-associated plasma protein A in obese children: relationship to markers and risk factors of atherosclerosis and members of the IGF system. *Eur J Endocrinol* 2011;165:613-22.
194. M. Hernandez JC, J. L. Narvaiza, j. m. Rincon, I. Ruiz, E.Sanchez, b. Sobradillo y A. Zurimendi curvas y tablas de crecimiento. Instituto sobre crecimiento y desarrollo. Fundación F. Orbeagozo. Madrid: editorial Garsi 1988.
195. . TJ. 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.
196. Marshall W TJ. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44:291-303.
197. Marshall W TJ. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1969;44:291-303.
198. Barlow SE. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics* 2007;120 Suppl 4:S164-92.
199. Carrascosa Lezcano A FGJ, Fernandez Ramos C et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte II: valores de talla, peso el índice de masa corporal desde el nacimiento a la talla adulta. *An Pediatr (Barc)* 2008 2008;68 (6):552-69.
200. Antonio Carrascosa JMF, Angel Ferrández, Juan Pedro López-Siguero, Diego López, Elena Sánchez y Grupo Colaborador. Estudios españoles de crecimiento 2010.:<http://www.estudiosdecrecimiento.es/estudio-transversal-publicaciones.html>.
201. 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.
202. Carrascosa A, Yeste D, Copil A, Gussinye M. [Secular growth changes. Weight, height and body mass index values in infant, children, adolescent and young adults from Barcelona population]. *Med Clin (Barc)* 2004;123:445-51.
203. <http://www.who.int/growthref/en/>.
204. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107:363-9.

205. Skinner AC, Steiner MJ, Henderson FW, Perrin EM. Multiple markers of inflammation and weight status: cross-sectional analyses throughout childhood. *Pediatrics* 2010;125:e801-9.
206. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007;8:299-306.
207. Hernandez M. *Curvas y tablas de crecimiento*. Argente, J, Carrascosa A, Garcia R, Rodriguez F *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia* 2000;2º ed. Barcelona:1441-99.
208. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006;116:1784-92.
209. Bourlier V, Bouloumie A. Role of macrophage tissue infiltration in obesity and insulin resistance. *Diabetes Metab* 2009;35:251-60.
210. Nemet D, Wang P, Funahashi T, et al. Adipocytokines, body composition, and fitness in children. *Pediatr Res* 2003;53:148-52.
211. Panagopoulou P, Galli-Tsinopoulou A, Fleva A, Pavlitou-Tsiontsi E, Vavatsi-Christaki N, Nousia-Arvanitakis S. Adiponectin and insulin resistance in childhood obesity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:356-62.
212. Winer JC, Zern TL, Taksali SE, et al. Adiponectin in childhood and adolescent obesity and its association with inflammatory markers and components of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4415-23.
213. Wagner A, Simon C, Oujaa M, Platat C, Schweitzer B, Arveiler D. Adiponectin is associated with lipid profile and insulin sensitivity in French adolescents. *Diabetes Metab* 2008;34:465-71.
214. Snehalatha C, Yamuna A, Ramachandran A. Plasma adiponectin does not correlate with insulin resistance and cardiometabolic variables in nondiabetic Asian Indian teenagers. *Diabetes Care* 2008;31:2374-9.
215. Arnaiz P, Acevedo M, Barja S, et al. Adiponectin levels, cardiometabolic risk factors and markers of subclinical atherosclerosis in children. *Int J Cardiol* 2010;138:138-44.
216. Kettaneh A, Heude B, Oppert JM, et al. Serum adiponectin is related to plasma high-density lipoprotein cholesterol but not to plasma insulin-concentration in healthy children: the FLVS II study. *Metabolism* 2006;55:1171-6.
217. Tsou PL, Jiang YD, Chang CC, et al. Sex-related differences between adiponectin and insulin resistance in schoolchildren. *Diabetes Care* 2004;27:308-13.
218. Nishimura R, Sano H, Matsudaira T, et al. Changes in body mass index, leptin and adiponectin in Japanese children during a three-year follow-up period: a population-based cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 2009;8:30.
219. Butte NF, Comuzzie AG, Cai G, Cole SA, Mehta NR, Bacino CA. Genetic and environmental factors influencing fasting serum adiponectin in Hispanic children. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4170-6.
220. Souki Aida GD, Vargas María Eugenia, Cimino Clara, Inciarte Paola, Matos Emily, Guédez Patricia, Prieto Delia, Mengual Edgardo, Araujo Sylvia CC. Association of adiponectin with cardiometabolic variables and insulin resistance in children and adolescents. *Revista Latinoamericana de Hipertensión* 2011;Vol. 6 - Nº 2.
221. Tan KC, Xu A, Chow WS, et al. Hypoadiponectinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:765-9.
222. Cao Y, Tao L, Yuan Y, et al. Endothelial dysfunction in adiponectin deficiency and its mechanisms involved. *J Mol Cell Cardiol* 2009;46:413-9.
223. Antoniadou C, Antonopoulos AS, Tousoulis D, Stefanadis C. Adiponectin: from obesity to cardiovascular disease. *Obes Rev* 2009;10:269-79.
224. Leung YM, Kwan CY. Dual vascular effects of leptin via endothelium: hypothesis and perspective. *Chin J Physiol* 2008;51:1-6.
225. Bravo PE, Morse S, Borne DM, Aguilar EA, Reisin E. Leptin and hypertension in obesity. *Vasc Health Risk Manag* 2006;2:163-9.
226. Brasier AR, Li J, Wimbish KA. Tumor necrosis factor activates angiotensinogen gene expression by the Rel A transactivator. *Hypertension* 1996;27:1009-17.
227. Kohan DE. Endothelin-1 and hypertension: from bench to bedside. *Curr Hypertens Rep* 2008;10:65-9.
228. Zhang H, Park Y, Wu J, et al. Role of TNF-alpha in vascular dysfunction. *Clin Sci (Lond)* 2009;116:219-30.
229. Lee DL, Sturgis LC, Labazi H, et al. Angiotensin II hypertension is attenuated in interleukin-6 knockout mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290:H935-40.
230. Eringa EC, Bakker W, Smulders YM, Serne EH, Yudkin JS, Stehouwer CD. Regulation of vascular function and insulin sensitivity by adipose tissue: focus on perivascular adipose tissue. *Microcirculation* 2007;14:389-402.

## Exploración del impacto temprano de la obesidad sobre el sistema cardiovascular en el paciente pediátrico:

- Aterosclerosis subclínica estimada a partir del grosor de la íntima media de las arterias carótidas comunes
- Alteración estructural cardíaca evaluada a través del estudio ecocardiográfico del ventrículo izquierdo

**Introducción:** Estudios epidemiológicos demostraron que la obesidad es un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) al inducir entre otras alteraciones, aterosclerosis. Esta alteración vascular podría iniciarse en infancia, y la presencia de otros factores de riesgo aceleraría su progresión. La medición del grosor de la íntima media (GIM) carótida y la valoración de la estructura cardíaca podrían ser utilizados junto al dosaje de marcadores clínico-metabólicos para la detección de ECV subclínica.

**Objetivos:** Valoración del compromiso temprano vascular y cardíaco por ecografía a través de la medición del GIM de las arterias carótidas comunes y de la evaluación de la estructura del ventrículo izquierdo (VI), en pacientes pediátricos con obesidad. Análisis de las posibles asociaciones entre los parámetros cardiovasculares mencionados y marcadores clínico-metabólicos de riesgo cardiovascular.

**Sujetos y método:** Estudio casos-control. El GIM carotideo se valoró en 102 niños y jóvenes (55 mujeres /47 varones) obesos según criterios definidos en el capítulo 2 y en 40 niños y jóvenes no obesos sanos. El GIM se expresó como la media de tres mediciones del espesor de la íntima y la media de cada arteria. Se realizó ecocardiografía transtorácica en 99 niños y jóvenes (55 mujeres /44 varones) obesos y en 29 no obesos. Las características de la estructura cardíaca se establecieron a través de la medición del grosor del tabique interventricular (TIV), pared posterior del VI (PP) y cálculo del Índice de Masa Ventricular Izquierda (IMVI). Se realizó el estudio comparativo entre ambos grupos. A los individuos obesos se les realizaron análisis bioquímicos metabólicos e inflamatorios (capítulos 4 y 6) y valoración del estado hepático (capítulo 5). Se analizaron las posibles asociaciones entre parámetros ecográficos cardiovasculares y factores clínico-metabólicos de riesgo cardiovascular. El análisis estadístico se realizó mediante el programa estadístico SPSS v17. Se consideró significativa a  $p < 0,05$ . El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital y se firmó consentimiento informado por parte de pacientes y tutores.

**Resultados:** 1) Los resultados del GIM de las arterias carótidas estuvieron significativamente incrementados en los niños y adolescentes obesos respecto al grupo control ( $0,053 \pm 0,01$  versus  $0,034 \pm 0,07$  cm;  $p < 0,001$ ). En los obesos no se observaron asociaciones entre el GIM y otros factores clínico-metabólicos de riesgo analizados.

2) Los datos obtenidos por ecocardiograma, tales como la PP, TIV y el IMVI, fueron superiores en el grupo de obesos comparados con los no obesos (TIV:  $8 \pm 1,4$  versus  $6,6 \pm 1,3$  mm,  $p < 0,001$ ; PP:  $8 \pm 1,4$  versus  $6,6 \pm 1,3$  mm,  $p < 0,001$ ; IMVI:  $41 \pm 7$  versus  $34 \pm 5$  g/m<sup>2,7</sup>,  $p < 0,001$ ). Existió asociación entre el grosor del TIV y de la PP y la insulino-resistencia (IR), disminución del HDL y esteatosis hepática (solo para el TIV); y asociación entre el IMVI y la presencia de hiperinsulinismo, hipertrigliceridemia y disminución del HDL ( $p < 0,05$  en todos los casos). En el modelo de regresión lineal múltiple mostró una asociación significativa del TIV y de la PP con la edad y el SDS-IMC, con una disminución corregida de incertidumbre para el TIV del 52% y para la PP del 45%. El IMVI presentó correlaciones positivas con el SDS-IMC ( $r: 0,546$ ;  $p < 0,001$ ), HDL ( $r: -0,288$ ;  $p < 0,001$ ) y adiponectina ( $r: -0,256$ ;  $p < 0,05$ ). En el modelo de regresión lineal múltiple mostró una asociación significativa del IMVI con el SDS-IMC, con una disminución de incertidumbre del 26%. Un 48% de los individuos obesos presentaron hipertrofia del VI (HVI) según el IMVI, la cual estuvo asociada a un mayor grado de obesidad ( $p < 0,001$ ), a la disminución de adiponectina ( $p < 0,01$ ) y a un estado metabólico de alto riesgo cardiovascular ( $p < 0,005$ ; OR: 4,2; IC95%: 1,4-12).

**Conclusiones:** 1) El GIM carotideo fue mayor en los niños y adolescentes obesos que en los no obesos, sin observarse asociaciones entre el GIM y factores de riesgo cardiovascular. 2) Cambios estructurales precoces en el fenotipo cardiovascular, tales como el incremento del TIV, PP e IMVI, se observaron en los individuos obesos respecto a los no obesos. Los grosores del TIV y de la PP se asociaron con el incremento del HOMA-IR y con la disminución de adiponectina y HDL; y de forma independiente con el aumento de la edad y del SDS-IMC. El incremento de IMVI se asoció con la disminución del HDL y de la adiponectina, y de forma independiente con el aumento del SDS-IMC. La prevalencia de la HVI fue elevada en los obesos y mostró asociación con el mayor grado de obesidad, con el estado metabólico de alto riesgo y con la disminución de adiponectina. Dada la evidencia que brindan los resultados obtenidos sobre el significativo impacto que produciría la obesidad infantil sobre el aparato cardiovascular, se concluye que algunos niños y adolescentes obesos se beneficiarían del estudio ecográfico vascular y cardíaco para la aproximación diagnóstica a la ECV subclínica.

## **1. Introducción:**

### **Factores de Riesgo de la Enfermedad Cardiovascular:**

La etiopatogenia de la enfermedad cardiovascular (ECV), refiriéndose como tal a las enfermedades relacionadas con el corazón y los vasos sanguíneos, es compleja y aun no está totalmente dilucidada, debido a que intervienen múltiples factores. Tras la publicación del primer informe del estudio Framingham<sup>1</sup> se han ido describiendo circunstancias biológicas, denominadas "factores de riesgo" (FR) que identificarían aquellas personas con un mayor riesgo de padecer ECV<sup>2</sup>. Entre estos FR se encuentran la insulino resistencia<sup>3</sup> (IR), el aumento del colesterol de baja densidad (LDL) y triglicéridos (TG), la disminución del colesterol de alta densidad (HDL), la diabetes mellitus II (DMT), la hipertensión arterial (HTA)<sup>1</sup>, el sedentarismo, una historia familiar de arteriosclerosis<sup>4,5</sup>, la edad, el sexo masculino y la presencia de obesidad<sup>6,7</sup>.

Estudios epidemiológicos sugieren que la obesidad es un factor de riesgo de ECV al inducir el desarrollo de enfermedad vascular<sup>8</sup>. Los componentes metabólico-inflamatorios asociados a la obesidad, que en su conjunto constituyen el llamado síndrome metabólico (SM), se han asociado a un aumento de la rigidez arterial en adultos<sup>9,10</sup>. La presencia de los elementos del SM podrían acelerar la evolución de la ECV generando un aumento del riesgo cardiovascular<sup>11</sup> variable y dependiente de los factores presentes<sup>12-14</sup> con un efecto sinérgico sobre la morbi-mortalidad cardiovascular a partir de la mediana edad<sup>15</sup>. El estudio Bogalusa Heart ha demostrado una fuerte asociación entre los niveles altos de insulina basal y la ECV en niños y adultos jóvenes<sup>3,16</sup>. La IR observada en la obesidad, sería uno de los desencadenantes principales en la etiopatogenia de la cascada metabólica y del estado proinflamatorio<sup>3</sup>. Al compromiso metabólico-inflamatorio se agregaría una disfunción endotelial temprana y progresiva, clave en el proceso de daño aterosclerótico que caracteriza a estas enfermedades. Recientemente se ha sugerido que los adolescentes obesos con esteatosis hepática tendrían incrementado el grosor de la intima-media (GIM) arterial y la masa del ventrículo izquierdo (VI) junto a una disminución de la sensibilidad a la insulina<sup>17,18</sup>.

### **Impacto temprano de la obesidad sobre la función y estructura vascular:**

Arteriosclerosis es un término general que engloba varias enfermedades vasculares en las que se produce un engrosamiento y pérdida de elasticidad de la pared arterial. Entre ellas la más importante y frecuente es la aterosclerosis, en la cual la materia grasa se acumula debajo del revestimiento interno de la pared arterial<sup>19</sup>, formando una placa de ateroma que ocasiona un deterioro progresivo con reducción del flujo sanguíneo. En la práctica clínica cuando las alteraciones cardiovasculares son detectadas en adultos, la aterosclerosis usualmente está avanzada, habiéndose iniciado de forma subclínica durante la infancia<sup>20</sup> o adolescencia, y habiendo progresando silenciosamente durante décadas hasta la adultez.

Se ha propuesto que la aterosclerosis podría ser el resultado clínico de la disfunción del tejido adiposo, al contribuir directa e indirectamente por medio de la secreción de adipocitoquinas y ácidos grasos libres (AGL), al desarrollo de factores de riesgo de ECV mencionados anteriormente tales como la IR, HTA, disminución de HDL, elevación de TG y enfermedad vascular. Estas moléculas provocarían a nivel hepático el desarrollo de dislipemia y secreción de moléculas tales como la proteína C reactiva (PCR)<sup>21,22</sup>, las cuales inducirían sobre el endotelio, músculo liso arterial y macrófagos, efectos aterogénicos a través de la regulación de la expresión de genes y de sus funciones<sup>23,24</sup>. Se ha demostrado que la elevación de lipoproteínas que contienen apo-B (VLDL, IDL, Lp(a) y principalmente LDL) inician y conducen el desarrollo de la aterogénesis<sup>25</sup>. Esta alteración vascular es acelerada por los bajos niveles de HDL, la HTA, citoquinas inflamatorias (PCR) y probablemente por la glucosa plasmática elevada<sup>26</sup>. Las placas de ateroma avanzadas tienden a ser inestables, con predisposición a la ruptura<sup>27</sup>, y si esto ocurre se genera un estado protrombótico con propagación de trombos que pueden empeorar la enfermedad cardiovascular.

Este efecto estaría amplificado por la acción de otras adipocitoquinas producidas también por el adipocito disfuncionante<sup>28</sup>, tales como la leptina, la resistina, la visfatina, la enzima convertidora de angiotensina y el plasminógeno-1 (PAI-1)<sup>24,29</sup> entre otros. La leptina mediaría diferentes efectos sobre los vasos al estimular el estrés oxidativo en el endotelio, aumentar de la producción de moléculas de adhesión y quimiotácticas (MCP-1)<sup>23,24,29,30</sup>, inducir la proliferación e hipertrofia del músculo liso y promover la trombosis y agregación plaquetaria<sup>23,24,29</sup>. La resistina induciría efectos similares a la leptina<sup>31</sup>. Mientras que la visfatina jugaría un rol en la desestabilización plaquetaria<sup>32</sup>.

Por su parte, el endotelio cumple un rol en el mantenimiento y función del tono vascular a través de la liberación de sustancias vaso activas, tales como el óxido nítrico que tiene propiedades antiaterogénicas<sup>33</sup>. Se ha propuesto que la IR estaría relacionada con la disfunción endotelial al alterar la vasodilatación mediada por óxido nítrico<sup>34</sup>.

El estudio Bogalusa ha demostrado en base a 66 autopsias en niños con factores de riesgo conocidos, que los niveles totales de colesterol y de tensión arterial eran proporcionales a la infiltración celular y cantidad de lípidos en la íntima arterial<sup>35</sup>, habiéndose sugerido que anomalías presentes en arterias periféricas reflejarían cambios en las arterias coronarias<sup>36</sup>. Por otro lado, se ha sugerido que niveles elevados de PCR podrían ser un indicador sensible y precoz del proceso arteriosclerótico y ECV.

#### **Aterosclerosis subclínica estimada a partir del grosor de la íntima media (GIM) de las arterias carótidas comunes:**

Como se ha mencionado, la aterosclerosis tiene una larga fase preclínica con cambios patológicos en arterias de niños y adultos jóvenes previos a sus manifestaciones clínicas. Se considera que las alteraciones más precoces que se producen en la patogénesis de aterosclerosis temprana son la disfunción del endotelio y el aumento del GIM de la pared arterial. Habiéndose



sugerido que la presencia de factores de riesgo podría predecir cambios preateroscleróticos tales como el incremento del GIM arterial y que anomalías en la función vascular precederían al desarrollo de la vasculopatía anatómica<sup>37-39</sup>. La continua permanencia de FR, junto con un estado inflamatorio, provocarían el desarrollo de la aterosclerosis con incremento de la rigidez vascular y alteración de la vasculatura anatómica<sup>40</sup>.

En adultos la medición del GIM de las arterias carótidas comunes mediante ecografía ha demostrado ser un método fiable, no invasivo y sensible para detectar enfermedad vascular subclínica<sup>41-43</sup>, determinando eventos vasculopáticos tempranos<sup>42,43</sup> como es la extensión anatómica de la arteriosclerosis.<sup>44,45</sup> El GIM también ha sido relacionado con la severidad y extensión de la enfermedad coronaria<sup>46</sup> y con el síndrome metabólico (SM)<sup>47,48</sup>, permitiendo identificar aquellos adultos con riesgo de ECV<sup>43,44,49,50-53</sup>.

En la población pediátrica el GIM de las arterias carótidas ha sido evaluado utilizando ecografía de alta resolución<sup>54-56</sup>. Algunos estudios han mostrado un incremento del GIM con la edad<sup>55</sup> mientras que otros trabajos han encontrado que esta asociación es mínima o nula<sup>56,57</sup>. El GIM también ha sido relacionado con la diabetes tipo 1, HTA, eventos vasculares<sup>58-60</sup> y obesidad<sup>8,61-65</sup>, sin poder demostrarse una clara relación con el SM dado que éste no está claramente definido en la infancia<sup>66</sup>. Sugiriéndose que la actual evidencia de disfunción endotelial e incremento del GIM arterial que ha sido observada en la población infanto-juvenil podría ser la consecuencia de la presente epidemia de obesidad en este grupo etario<sup>67</sup>.

#### **Marcadores preclínicos de remodelación de la estructura cardíaca:**

La masa ventricular izquierda (MVI) es un parámetro utilizado para definir la presencia y grado de hipertrofia ventricular izquierda (HVI), que tendrá implicancias en el pronóstico y tratamiento de procesos cardiovasculares<sup>68</sup>. Estudios sugieren que el sobrepeso y la obesidad en niños y adolescentes<sup>18,69,70</sup>, junto con el hiperinsulinismo y la HTA observadas en adolescentes<sup>71,72</sup> y adultos<sup>73,74</sup> podrían contribuir al incremento de la MVI. Por lo que se ha sugerido que el incremento de la MVI podría no solo ser una respuesta al incremento de la carga hemodinámica, sino también a los posibles efectos neurohormonales sobre el crecimiento ventricular por parte de los factores que conforman el SM<sup>72</sup>. Trabajos actuales han relacionado la IR presente en pacientes obesos con la esteatosis hepática no alcohólica y con el incremento de la MVI<sup>18</sup>. El incremento del Índice de Masa Ventricular Izquierda (IMVI) calculado a partir de los datos obtenidos por ecocardiografía y normalizado para la superficie corporal, ha sido establecido como un posible factor de riesgo independiente de morbi-mortalidad cardiovascular<sup>75</sup>, observándose en algunos estudios relación entre el síndrome metabólico, el IMVI<sup>76</sup> y disminución de la función diastólica<sup>77</sup>.

#### **Valoración de la remodelación estructural cardíaca subclínica evaluada a través del estudio ecocardiográfico del ventrículo izquierdo:**

La ecografía se ha convertido en la modalidad de imagen más empleada para el estudio de la hemodinámica cardíaca. Permitiendo obtener imágenes de gran calidad sin presentar efectos adversos, pudiendo ser empleada de forma segura en todo tipo de pacientes. Actualmente existe información limitada sobre el impacto que produce la obesidad en edades pediátricas sobre el fenotipo cardiovascular y sus posibles asociaciones con otros factores de riesgo. Siendo esta situación lo que motiva el presente estudio.

## **2. Objetivos:**

- Determinación del compromiso vascular por medio de la medición del GIM de ambas arterias carótidas comunes por ultrasonografía (US) en los niños y adolescentes obesos. Comparación con el grupo control. Valorándose al GIM como posible marcador de aterosclerosis subclínica o temprana.
- Determinación del compromiso estructural temprano del ventrículo izquierdo en los niños y adolescentes obesos mediante la medición de diferentes parámetros ecocardiográficos y cálculo del Índice de masa ventricular izquierdo (IMVI). Comparación con el grupo control.
- Análisis de la posible relación entre pubertad y parámetros ecográficos cardiovasculares obtenidos en la muestra de niños y adolescentes obesos.
- Exploración de las posibles asociaciones existentes entre el valor del GIM de las carótidas comunes y de los marcadores ecocardiográficos utilizados, con respecto a medidas antropométricas y concentraciones séricas de parámetros bioquímicos de riesgo cardiovascular asociados a la obesidad.
- Análisis descriptivo y comparativo del GIM de las arterias carótidas y de los parámetros ecocardiográficos según la presencia de alteraciones clínico-metabólicas asociadas con la obesidad.
- Determinación de las posibles asociaciones entre la presencia de hipertrofia del VI (HVI) en los niños obesos y otras variables clínico-metabólicas de riesgo cardiovascular.
- Prevalencia de la HVI en los niños obesos según diferentes gráficas de crecimiento analizadas.

## **3. Material y métodos:**

### **3.1. Población y metodología.**

#### **3.1.1. Diseño:**

Estudio casos-control.

### **3.1.2. Procedimiento:**

Para seleccionar a los pacientes con obesidad se valoró el percentil correspondiente para la talla, peso, IMC y SDS-IMC (ajustado para sexo y edad) según las tablas de crecimiento de Hernández 1988<sup>78</sup>. Escogidos los pacientes y sus responsables legales (padre o tutor), se les explicó las características del estudio y se les ofreció participación en el mismo. Posteriormente se firmó el consentimiento informado escrito. En la consulta de la Unidad de Endocrinología Infantil y Nutrición del Hospital Germans Trias i Pujol se les realizó una anamnesis profunda, examen físico completo y mediciones antropométricas. Posteriormente y una vez incluidos los niños y adolescentes obesos en la muestra de estudio, se realizaron las pruebas complementarias correspondientes. Se determinó el grupo control con la recopilación de datos y realización de US de vasos del cuello y ecocardiograma. Se realizó la recogida de datos clínicos y resultados de estudios complementarios en una base de datos. Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico SPSS.17 con posterior exposición de los resultados y discusión.

### **3.1.3. Sujetos de estudio:**

Participaron en el estudio niños y adolescentes entre 3 y 17 años de edad con diagnóstico clínico de obesidad. Todos cumplieron los criterios de inclusión definidos en el punto 3.2.1a. Los sujetos incluidos en el estudio fueron reclutados entre abril del 2004 y noviembre del 2005, en las Consultas Externas de la Unidad de Endocrinología y Nutrición del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol (HUGTIP), Badalona. Estos pacientes acudieron a la Unidad derivados por médicos pediatras de atención primaria y fueron evaluados en la visita clínica de endocrinología, donde se realizó sistemáticamente anamnesis detallada, examen físico con valoración de peso, talla y medición de tensión arterial. Se excluyeron del análisis a los individuos que presentaron criterios de exclusión detallados en el punto 3.2.2a. El grupo control estuvo integrado por niños sanos entre 3 y 15,5 años, que cumplieron los criterios de inclusión para el grupo control en el punto 3.2.1b, con un peso dentro de la normalidad y que acudieron al Servicio de Pediatría con el fin de realizarse controles de cirugías menores programadas, excluyéndose del análisis a los individuos que presentaron los criterios de exclusión detallados en el punto 3.2.2b. Se implicó al personal médico y de enfermería de la Unidad de Endocrinología Pediátrica y Nutrición, médicos de la Unidad de Cardiología infantil y del Servicio de Radiología del HUGTIP. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética del HUGTIP. A todos los pacientes que participaron en el estudio se les otorgó previamente un consentimiento informado, que debió ser autorizado en niños menores por los padres o tutores, y en niños mayores, tanto por los tutores como por ellos mismos. Conformándose así ambos grupos de estudio.

### **3.1.4. Análisis estadísticos:**

Los datos de la muestra estudiada fueron analizados utilizando la estadística descriptiva. Los resultados cuantitativos se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar (DE), mediana,

mínimos y máximos. Las variables cualitativas o dicotómicas fueron expresadas como porcentajes. Se examinó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov la distribución de las variables continuas para determinar su normalidad. Se realizaron las transformaciones logarítmicas para normalizar la distribución de las variables no gaussianas que lo requiriesen para el análisis. La prueba de Chi cuadrado ( $\chi^2$ ) y/o corrección de Yates y de Fisher fueron utilizadas según el tamaño y características de las variables cualitativas para la comparación de proporciones y estudio de las relaciones entre las mismas. Las comparaciones entre dos variables cuantitativas se realizaron mediante pruebas paramétricas y no paramétricas, T de Student y U de Mann-Whitney respectivamente, dependiendo de las características de la distribución y tamaño de las variables. Para comparar 3 o más variables de pequeño tamaño o distribución no gaussiana se utilizó la prueba no paramétrica H de Kruskal-Wallis. Para estimar correlaciones entre parámetros se utilizó el coeficiente de correlación de Rho de Spearman. Se realizó la regresión lineal múltiple para estudiar la posible relación y dependencia entre variables independientes y otra dependiente, que fueron significativamente relacionadas por pasos previos, realizándose en los casos que fuera necesario la transformación logarítmica previa para obtener una distribución normal de la variable en estudio. El nivel de significancia se estimó en  $p < .05$ . Todos los análisis estadísticos fueron realizados utilizando el software SPSS versión 17.

### **3.2. Criterios de selección.**

#### **3.2.1a. Criterios de inclusión de sujetos obesos de estudio:**

- Niños y adolescentes con obesidad clínica, definidos como tales a aquellos sujetos que excedieron el Pc97 de IMC y/o z-score del IMC (SDS-IMC)  $\geq 2$  en las Tablas de Crecimiento de Hernández et al (Instituto de Investigación sobre crecimiento y desarrollo. Fundación F. Orbegozo) ajustado para sexo y edad<sup>78</sup>.
- Edad de los individuos de la muestra: entre 3 y 17 años.

#### **3.2.1b. Criterios de inclusión de sujetos en el grupo control:**

- Niños sanos con percentilos de IMC inferior al Pc85 y/o SDS-IMC  $< 2$  según Tablas de Crecimiento de Hernández et al ajustado para sexo y edad<sup>78</sup>, que acudieron al Servicio de Pediatría con el fin de realizarse controles de cirugías menores programadas.
- Edad de los individuos del grupo control: entre 3 y 17 años.

#### **3.2.2a. Criterios de exclusión de sujetos obesos del estudio:**

- Uso de medicación que alterase la presión sanguínea, niveles de glucemia o perfil lipídico.
- Enfermedades crónicas o hereditarias que presenten como complicación obesidad.
- Infecciones o procesos inflamatorios agudos recientes.

- Otras patologías que pudieran alterar la pared arterial o cardiaca, como cardiopatías congénitas, enfermedad renal crónica, transplantados, enfermedades reumáticas o infección por virus VIH y pacientes adolescentes que declararon tabaquismo.
- Fallo en el manejo de la muestra al realizarse las pruebas de laboratorio y/o realización de las ecografías correspondientes.

### **3.2.2b. Criterios de exclusión de sujetos del grupo control:**

- Sospecha de una probable patología orgánica durante la exploración física, tales como infecciones o procesos inflamatorios agudos recientes.
- Otras patologías que pudieran alterar la pared arterial o cardiaca, como cardiopatías congénitas, enfermedad renal crónica, transplantados, enfermedades reumáticas o infección por virus VIH y pacientes adolescentes que declararon tabaquismo.

### **3.2.3. Criterios de evaluación:**

- Valoración del GIM de ambas carótidas comunes por medio de la US de vasos del cuello en el grupo de niños y adolescentes con diagnóstico clínico de obesidad y en el grupo control.
- Valoración de las características del ventrículo izquierdo por medio de la ecocardiografía en el grupo de niños y adolescentes con diagnóstico clínico de obesidad y en el grupo control.
- Análisis de posibles relaciones entre los resultados de los estudios mencionados y otros parámetros clínico-metabólicos de riesgo cardiovascular en la muestra de individuos obesos en estudio.
- Valoración de la presencia de sobrepeso u obesidad en la población estudiada, según los puntos de corte de diferentes curvas de crecimiento ajustado para edad y sexo: curvas de crecimiento de Carrascosa y col. del año 2004 y 2008<sup>79</sup>, Estudio Español de crecimiento de Carrascosa 2010<sup>80</sup> y las tablas de la Task Force<sup>81</sup>. Con el posterior análisis de la prevalencia de alteraciones cardíacas en los pacientes con sobrepeso u obesidad según cada tabla de crecimiento utilizada.

## **3.3. Definiciones y técnicas.**

### **3.3.1. Parámetros antropométricos.**

La definición de los parámetros antropométricos y las técnicas de medición han sido comentadas en capítulos previos.

### **3.3.2. Criterios diagnósticos de obesidad.**

#### **3.3.2a. Estándares de referencia utilizados y elección de puntos de corte:**

- Estudio de Crecimiento Longitudinal realizado en Bilbao por Hernández (1978-88)<sup>78</sup>, Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo de la Fundación F. Orbegozo. Considerándose obesidad a la presencia de un IMC mayor al Pc97 y/o SDS-IMC  $\geq 2$  ajustado para sexo y edad.

### **3.3.2b. Clasificación del grado de obesidad según el valor del SDS-IMC de las Gráficas de Crecimiento de Hernández<sup>78</sup>:**

- Obesidad leve: SDS-IMC  $\geq 2$  a  $< 3$ .
- Obesidad moderada: SDS-IMC = 3 a 4.
- Obesidad severa: SDS-IMC  $> 4$ .

### **3.3.3. Estadio puberal:**

El desarrollo puberal fue determinado de acuerdo a los estadios de Tanner<sup>82,83</sup>.

### **3.3.4. Hipertensión arterial (HTA):**

La definición, técnica de medición y tabla de referencias utilizada como criterio diagnóstico de HTA, se especificaron en el capítulo 4.

### **3.3.5. Parámetros de laboratorio:**

La definición, técnicas de medición y criterios diagnósticos de los marcadores bioquímicos del perfil glucídico, lipídico, hepático y proinflamatorio se especificaron en el capítulo 4 al 6.

### **3.3.6. Criterios de clasificación del estado metabólico de riesgo cardiovascular en los niños y adolescentes obesos de la muestra de estudio como aproximación al Síndrome metabólico:**

Debido a la falta de consenso global para determinar el Síndrome metabólico en la infancia, en este estudio se clasificaron a los niños y adolescentes obesos por su estado metabólico de bajo o alto riesgo cardiovascular según los criterios establecidos en el capítulo 4.

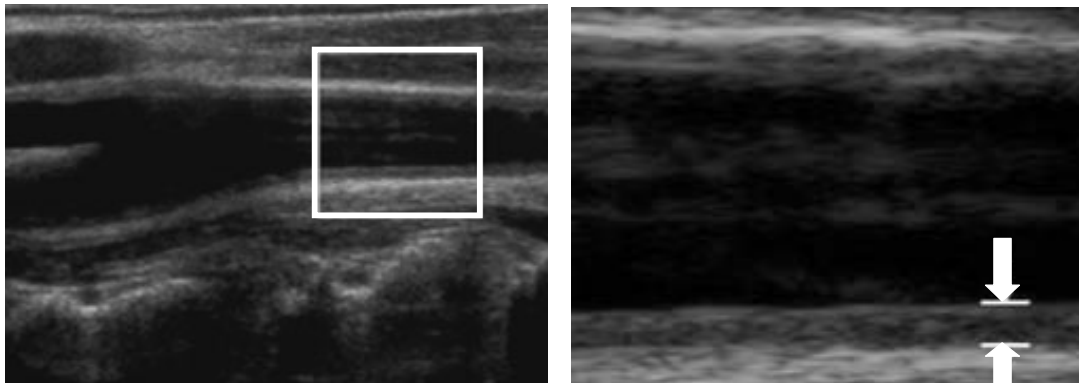
### **3.3.7. Hígado graso no alcohólico:**

Las técnicas utilizadas y criterios para valorar el compromiso hepático se describieron en el capítulo 6.

### **3.3.8. Estudio del compromiso vascular subclínico. Determinación del GIM de las arterias carótidas comunes por medio de la ultrasonografía:**

Todas las mediciones realizadas por medio de la US, como técnica no invasiva, de las arterias carótidas comunes de los individuos evaluados fueron efectuadas por dos ecografistas capacitados del Servicio de Radiología del HUGTIP. El paciente se ubicó en posición supina o

semi supina, con la cabeza en ligera hiperextensión y rotación de 45° contra lateral al lado examinado. Para realizar la medición de GIM se utilizó un transductor de alta resolución de 12 MHz de un equipo de ultrasonido TOSBEE TOSHIBA, obteniéndose imágenes en modo M y B de ambas arterias carótidas comunes. Se realizó una evaluación en sentido longitudinal de un segmento arterial de 10 mm y se midió el espesor de la intima media centrado la imagen en la pared posterior a nivel de la arteria carótida común en un segmento de 1 cm proximal a la bifurcación carótida de cada lado en regiones libres de placa. Solo el espesor de la intima (línea ecogénica) y la media (línea hipoecoica) estuvieron incluidas en la medición como muestran las siguientes imágenes, El GIM se expreso como la media de tres mediciones.



### 3.3.9. Estudio del compromiso cardíaco temprano mediante la ecocardiografía transtorácica:

La ecocardiografía es el método de estudio de elección en la evaluación inicial de la función cardíaca y el método mas utilizado para el cálculo de la masa ventricular izquierda. A los individuos obesos de la muestra de estudio y a los individuos del grupo control se les realizó una ecocardiografía transtorácica color en modo M y 2D utilizando un ecógrafo Philips con un traductor pediátrico de 2.5/2.0 MHz. Este estudio fue realizado por un único medico cardiólogo pediátrico. Las mediciones efectuadas coincidieron con el método estándar sugerido por las Guías de la Sociedad Americana de Ecocardiografía<sup>84</sup>. Para valorar las características y dimensiones del ventrículo izquierdo (VI), los registros del tabique interventricular (TIV) y el grosor de la pared posterior (PP). Las dimensiones del VI, TIV y PP se realizaron al final de la diástole y sístole<sup>85,86</sup> por medio de la interfaz sangre-tejido<sup>87</sup>, en modo M desde la ventana de eje largo paraesternal, midiéndose las dimensiones internas del diámetro diastólico y sistólico del VI (DDVI y DSVI respectivamente) y el grosor de pared a nivel del eje menor del VI.

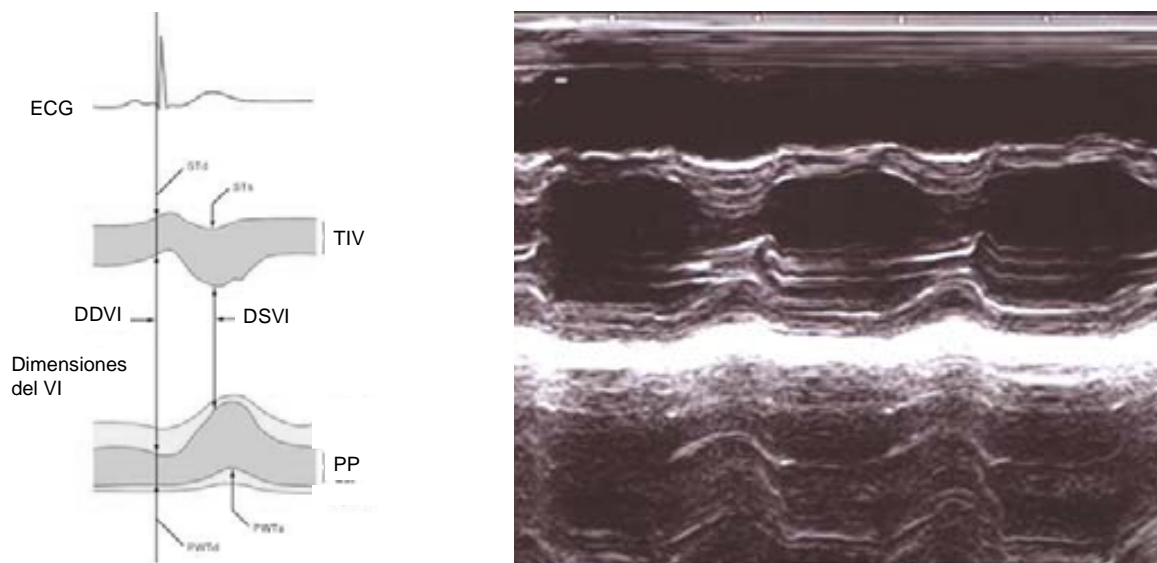
Se calculó el valor de la masa VI (MVI) utilizando la fórmula de Devereux<sup>88</sup>:

$$MVI (g) = 0,8 [1,04 (TIV + DDVI + PP)^3 - DDVI^3] + 0,6$$

Debido a que se ha demostrado que la MVI varía con el crecimiento<sup>89,90</sup>, para atenuar el efecto de la edad, género, etnia y sobrepeso y poder comparar datos, ha sido sugerido como método apropiado para normalizar la MVI a la superficie corporal al cálculo del índice de la masa del VI (IMVI)<sup>91</sup>:

$$IMVI (g/m^{2,7}) = MVI(g) / talla(m)^{2,7}$$

Se considera hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) cuando los valores del IMVI superan el Pc95, lo que equivale a valores de IMVI superiores a 39,36 g/m<sup>2,7</sup> en niños y a 36,88 g/m<sup>2,7</sup> en niñas<sup>92</sup>.



La FA es el parámetro estándar que se utiliza en pediatría para la medición de la función ventricular<sup>93</sup>. Refleja el cambio de las dimensiones del VI en cada contracción y se obtiene ecográficamente tanto por modo M como bidimensional según la fórmula:

$$FA = (\text{diámetro telediastólico VI} - \text{diámetro sistólico VI}) / \text{diámetro telediastólico VI}$$

Los valores normales de FA oscilan entre el 28% y el 44%.

La FE expresada en porcentaje mide la disminución del volumen del VI del corazón en sístole con respecto a la diástole. El cálculo de la FE se calcula a partir de la siguiente fórmula:

$$FE = (\text{diámetro diastólico VI})^3 - (\text{diámetro sistólico VI})^3 / (\text{diámetro diastólico VI})^3$$

Una FE del 50% significa que el corazón al contraerse reduce el volumen del VI a la mitad con respecto a su posición relajada. Se considera un valor normal de FE cuando la misma es mayor o igual al 55%. Valores inferiores al 55% pueden representar una disminución de la función sistólica. Valores entre un 40% y 50% pueden significar un principio de insuficiencia cardíaca. Valores menores a un 30% indican insuficiencia cardíaca moderada.

#### 4. **Resultados:**

##### **Valoración de parámetros ecográficos indicadores de un incremento subclínico del GIM de las arterias carótidas en el niño y el adolescente obesos:**

Para valorar el estado vascular se realizó ecografía de vasos del cuello a un total de 102 (55 mujeres/47 varones) niños y adolescentes con obesidad clínica (SDS-IMC  $\geq 2$  y/o IMC  $> Pc97$ <sup>94</sup>) entre 5 y 17 años, con una media de edad de 12. Todos los individuos cumplieron con los criterios de inclusión enumerados en el punto 3.2.1. El grupo control estuvo conformado por 40



individuos sanos no obesos con percentilos de SDS-IMC dentro de la normalidad, con una edad entre 4 y 15 años con una media de edad de 9. Se compararon las variables antropométricas entre el grupo control y el grupo de obesos. Al grupo de obesos se lo subdividió en tres grupos progresivos según el grado de obesidad en base a los criterios establecidos en el punto 3.2.2. Ambas mediciones del GIM de las arterias carótidas comunes presentaron una distribución no gaussiana de la muestra (Kolmogorov-Smirnov [K-S]  $p < ,05$ ) por lo que se realizó la transformación logarítmica de dichas variables para normalizar su distribución (tabla 1). Como posibles variables dependientes se consideraron a las características vasculares y como variable independiente a la presencia de obesidad según las tablas de crecimiento de Hernández ajustado para edad y sexo.

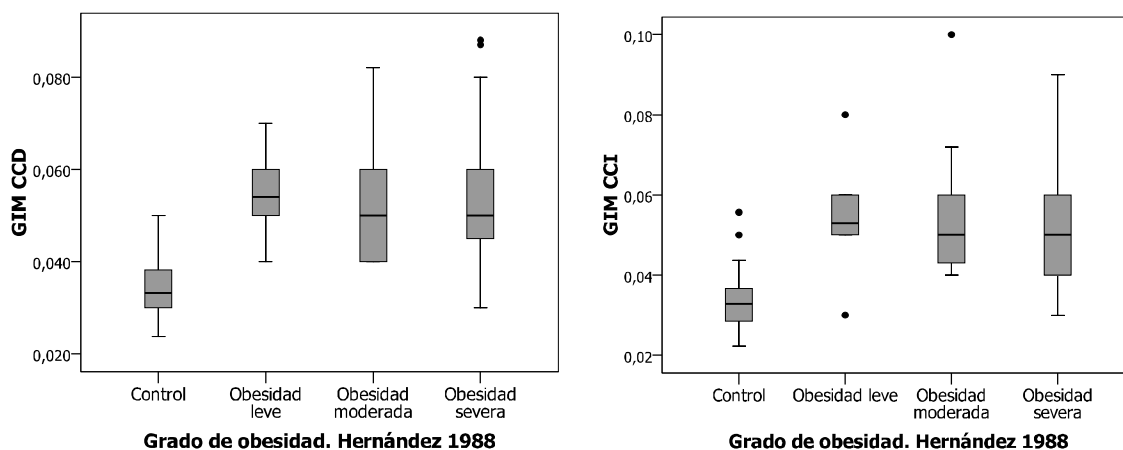
Se encontraron diferencias significativas entre el grupo de obesos y el grupo control en el GIM de ambas arterias carótidas comunes (GIM CCD  $0,053 \pm ,01$  versus  $0,034 \pm ,007$  cm) según la prueba de U de Mann-Whitney ( $p > ,05$ ), siendo estos valores superiores en los individuos con obesidad. Se subdividió a la muestra de obesos en grupos progresivos según el grado de obesidad. Al valorarse las posibles diferencias en el GIM según el grado de obesidad no se observó una tendencia determinada del GIM según la prueba H de Kruskal Wallis ( $p > ,05$ ) (tabla y gráfico 4a.1).

**Tabla 4.1a: Análisis descriptivo y comparativo de las características antropométricas y del GIM por ecografía de los vasos del cuello entre los individuos del grupo control y del grupo de obesos (incluyéndose subgrupos por grados de obesidad progresiva).**

Variables	Controles	Obesos leves	Obesos moderados	Obesos severos	Obesos Totales	<i>P</i> *
<b>N (%)</b>	40	6 (%)	25 (%)	71 (%)	102 (100%)	
<b>Edad (años)</b>	9 (4-15)	13 (11-14)	12 (7-16)	12 (5-17)	12(5-17)	<b>,000</b>
<b>Sexo</b>						
Femenino n (%)	11 (28%)	5 (83%)	17 (68%)	33 (47%)	55 (54%)	<i>Np</i>
Masculino n (%)	29 (72%)	1 (17%)	8 (32%)	38 (53%)	47 (46%)	
<b>IMC <math>k/m^2</math></b>	18,2 ( $\pm 2$ ) 17,7 (13-24)	27 ( $\pm 1$ ) 27 (25-28)	28 ( $\pm 2,4$ ) 28 (23-33)	33 ( $\pm 5$ ) 32 (24-48)	31 (5 $\pm$ ) 30 (24-48)	<b>,000</b>
<b>SDS-IMC</b>	0,2 ( $\pm 0,7$ ) 0,2 (-1-1,6)	2,5 ( $\pm 0,3$ ) 2,6 (2,08-3,7)	3,5 ( $\pm 0,3$ ) 3,5 (3,05-3,9)	6 ( $\pm 1,7$ ) 5,6 (4,06-12,8)	5,5 ( $\pm 1,9$ ) 5 (2,08-12,8)	<b>,000</b>
<b>GIM CCD (cm)</b>	,034 ( $\pm ,007$ ) ,033 (,02-,05)	,055 ( $\pm ,01$ ) ,054 (,04-,07)	,052 ( $\pm ,01$ ) ,05 (,04-,08)	,054 ( $\pm ,01$ ) ,05 (,03-,09)	,053 ( $\pm ,01$ ) ,05(,03-,09)	<b>,000</b>
<b>GIM CCD (Log)</b>	-3,4 ( $\pm 0,2$ ) -3,4 (-3,7--3)	-2,9 ( $\pm 0,1$ ) -2,9 (-3,2--2,7)	-2,9 ( $\pm 0,2$ ) -3 (-3,2--2,5)	-2,9 ( $\pm 0,2$ ) -3 (-3--2,4)	-2,9 ( $\pm 0,2$ ) -3 (-3,5--2,4)	<b>,000</b>
<b>GIM CCI (cm)</b>	,033 ( $\pm ,006$ ) ,032 (,02-,05)	,054 ( $\pm ,01$ ) ,53 (,03-,08)	,052 ( $\pm ,01$ ) ,05(,04-0,1)	,052 ( $\pm ,01$ ) ,05 (,03-,09)	,052 ( $\pm ,01$ ) ,05 (,03-,09)	<b>,000</b>
<b>GIM CCI (Log)</b>	-3,4 ( $\pm 0,2$ ) -3,4 (-3,8--3)	-2,9 ( $\pm 0,3$ ) -2,9 (-3,5--2,5)	-2,9 ( $\pm 0,2$ ) -2,9 (-3,2--2,3)	-2,9 ( $\pm 0,2$ ) -3 (-3,--2,4)	-3 ( $\pm 0,2$ ) -3 (-3,5--2,3)	<b>,000</b>

El IMC y SDS-IMC están expresados en media ( $\pm$ DE) y mediana (mínimo-máximo). La edad está expresada en media ( $\pm$ DE). \*p: valora las diferencias significativas entre el grupo control y obesos según las pruebas de U de Mann-Whitney. En negrilla las diferencias significativas ( $p < ,05$ ). Obesidad leve: SDS-IMC  $\geq 2$  a  $< 3$ . Obesidad moderada: SDS-IMC = 3 a 4. Obesidad severa: SDS-IMC  $> 4$ . SDS-IMC: expresión como Z-score del IMC de las gráficas de Hernández. GIM CCD: grosor de la intima-media de la arteria carótida común derecha. GIM CCI: grosor de la intima-media de la arteria carótida común izquierda.

**Diagrama de cajas 4.1: Distribución del GIM de las arterias carótidas comunes en sujetos no obesos y en individuos con diferentes grados de obesidad.**



Existieron diferencias significativas en la media de edad entre obesos y no obesos, por los que se sub-dividieron a ambos grupos por intervalos de edad, de esta forma no se encontró diferencia significativa en la edad ( $p > ,05$ ), pero se mantuvieron las diferencias en cuanto al GIM de ambas carótidas ( $p > ,001$ ) (tabla 4.1b)

**Tabla 4.1b: Análisis descriptivo y comparativo de la edad y GIM entre los individuos obesos y no obesos según intervalos de edad.**

Intervalos de edad		Controles	Obesos	<i>P*</i>
<b>N (%)</b>		40	102 (100%)	
<b>De 4 a 7 años</b>	<b>Edad</b>	5±0,9	6±0,8	>,05
	<b>GIM CCD (cm)</b>	,032 (±,004) ,032 (,02-,04)	,050 (±,01) ,050 (,04-,08)	<b>,000</b>
	<b>GIM CCI (cm)</b>	,030 (±,004) ,030 (,02-,04)	,051 (±,01) ,050 (,04-,08)	<b>,000</b>
<b>De 8 a 12 años</b>	<b>Edad</b>	9±1	10±1	>,05
	<b>GIM CCD (cm)</b>	,033 (±,006) ,033 (,02-,04)	,052 (±,01) ,050 (,03-,08)	<b>,000</b>
	<b>GIM CCI (cm)</b>	,033 (±,005) ,033 (,02-,04)	,052 (±,01) ,050 (,03-,08)	<b>,000</b>
<b>De 13 a 17 años</b>	<b>Edad</b>	14±1	14±1	>,05
	<b>GIM CCD (cm)</b>	,038 (±,006) ,038 (,03-,05)	,056 (±,01) ,058 (,03-,09)	<b>,000</b>
	<b>GIM CCI (cm)</b>	,039 (±,008) ,038 (,02-,05)	,053 (±,01) ,050 (,03-0,1)	<b>,000</b>
<b>P**</b>		>,05	>,05	

El IMC y SDS-IMC están expresados en media (±DE) y mediana (mínimo-máximo). La edad está expresada en media (±DE). \*p: valora las diferencias entre el grupo control y obesos según las pruebas de U de Mann-Whitney.. p\*\*: valora las diferencias en el GIM CCD y GIM CCI entre los grupos sucesivos de intervalos de edad mediante la prueba de Kruskal Wallis. En negrilla las diferencias significativas ( $p < ,05$ )

**Valoración de parámetros ecocardiográficos indicadores de alteración incipiente en la estructura cardíaca en el niño y el adolescente obesos:**

Para valorar la estructura cardíaca se realizó ecocardiografías a 99 niños y adolescentes (54 mujeres /44 varones) con obesidad clínica (SDS-IMC  $\geq 2$  y/o IMC  $> P_{c97}^{94}$ ) entre 3 y 17 años con una media de edad de 12. Todos los individuos cumplieron con los criterios de inclusión enumerados en el punto 3.2.1. El grupo control estuvo conformado por 29 individuos sanos no

obesos con percentilos de SDS-IMC dentro de la normalidad, con una edad entre 4 y 15 años con una media de edad de 9. Se compararon las variables antropométricas entre el grupo control y el grupo de obesos. Al grupo de obesos se lo subdividió en tres grupos progresivos según el grado de obesidad en base a los criterios establecidos previamente. Todas las variables del grupo control analizadas en la tabla 2 presentaron una distribución gaussiana de la muestra (Kolmogorov-Smirnov [K-S]  $p > ,05$ ). Como posibles variables dependientes se consideraron a las características ecocardiográficas y como variable independiente a la presencia de obesidad según las tablas de crecimiento de Hernández ajustado para edad y sexo.

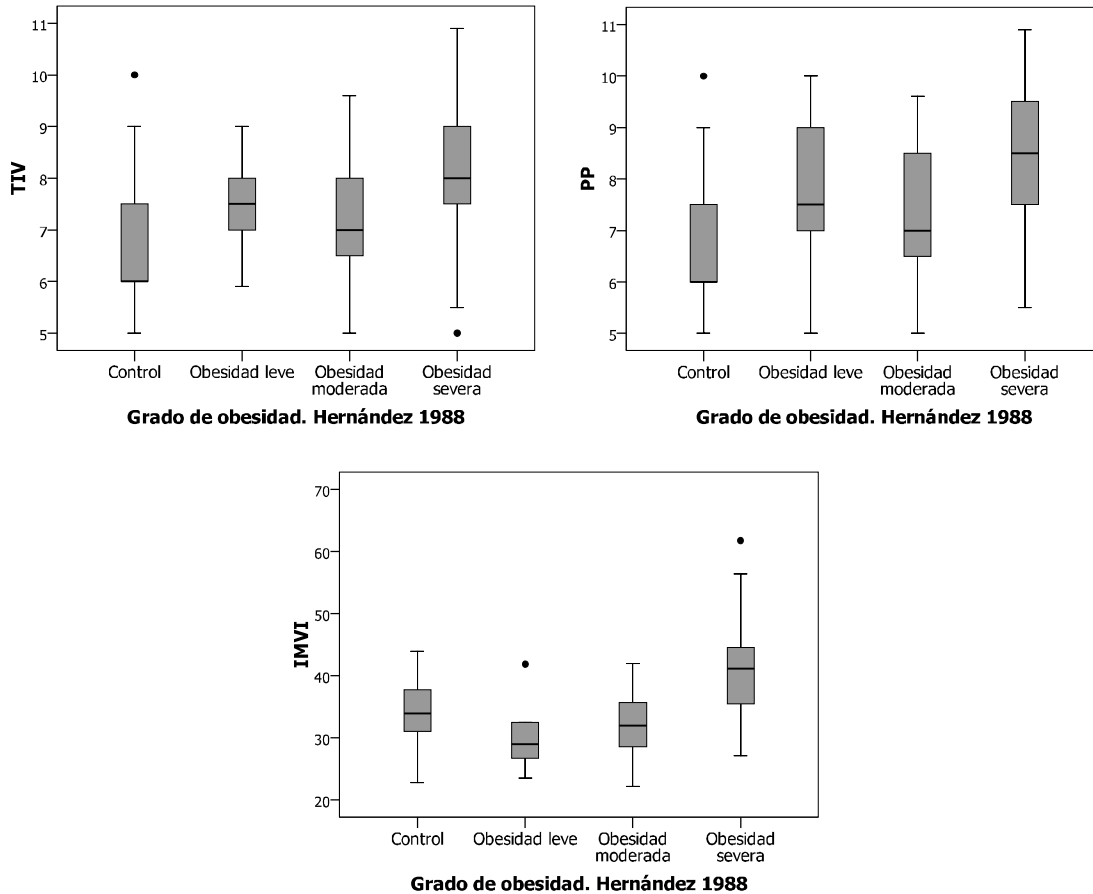
Se encontraron diferencias significativas entre el grupo de obesos y el grupo control en todos los parámetros obtenidos por ecocardiograma según la prueba de U de Mann-Whitney (DSVI:  $28 \pm 4$  versus  $23,5 \pm 3$  mm,  $p,000$ ; DDVI:  $45 \pm 5$  versus  $40 \pm 5$  mm,  $p,000$ ; TIV:  $8 \pm 1,4$  versus  $6,6 \pm 1,3$  mm,  $p,000$ ; PP:  $8 \pm 1,4$  versus  $6,6 \pm 1,3$  mm,  $p,000$ ; IMVI:  $41 \pm 7$  versus  $34 \pm 5$  g/m<sup>2,7</sup>;  $p,000$ ; FA:  $41 \pm 6$  versus  $38 \pm 6$  %,  $p,000$ ), siendo superiores en los sujetos con obesidad. Se subdividió a la muestra de obesos en grupos progresivos según el grado de obesidad. Al valorarse la diferencia en la medición de estas variables según el grado de obesidad, se observó una tendencia positiva con un incremento significativo en los valores del TIV, de la PP del VI y en el IMVI de los individuos con obesidad severa respecto a aquellos con obesidad leve según la prueba H de Kruskal Wallis (tabla y gráfico 4.2).

**Tabla 4.2: Análisis descriptivo y comparativo de las características antropométricas y ecocardiográficas entre los individuos del grupo control y del grupo de obesos (incluyéndose subgrupos por grados de obesidad progresiva).**

Variables	Controles	Obesos Leves	Obesos moderados	Obesos severos	Obesos Totales	P*
<b>N (%)</b>	29	5 (%)	24 (%)	70 (%)	99 (100%)	
<b>Edad (años)</b>	9 (4-15)	13 (11-14)	12 (5-16)	12 (3-17)	12 (3-17)	<b>,000</b>
<b>Sexo</b>						
Femenino n (%)	8 (28%)	4 (80%)	18 (75%)	33 (47%)	55 (56%)	<i>Np</i>
Masculino n (%)	21 (72%)	1 (20%)	6 (25%)	37 (53%)	44 (46%)	
<b>IMC k/m<sup>2</sup></b>	18,2 ( $\pm 2$ ) 17,7 (13-24)	26 ( $\pm 1$ ) 26 (25-27)	28 ( $\pm 2,7$ ) 28 (22-34)	33 ( $\pm 6$ ) 32 (23-48)	32 ( $\pm 5,6$ ) 31 (22-48)	<b>,000</b>
<b>SDS-IMC</b>	0,3 ( $\pm 0,7$ ) 0,3 (-1-1,6)	2,4 ( $\pm 0,2$ ) 2,5 (2,08-2,7)	3,6 ( $\pm 0,3$ ) 3,5 (3,05-4)	6 ( $\pm 1,6$ ) 6 (4,06-11)	5,2 ( $\pm 1,8$ ) 4,8 (2,08-11)	<b>,000</b>
<b>DSVI (mm)</b>	23,5 ( $\pm 3$ ) 22,5 (19-30)	29,3 ( $\pm 6$ ) 33 (22-33)	29 ( $\pm 4$ ) 29 (22-36)	28 ( $\pm 4$ ) 28 (19-40)	28 ( $\pm 4$ ) 28 (19-40)	<b>,000</b>
<b>DDVI (mm)</b>	40 ( $\pm 5$ ) 39 (33-51)	45 ( $\pm 5$ ) 45 (38-51)	44 ( $\pm 5$ ) 43 (35-53)	46 ( $\pm 6$ ) 46 (32-63)	45 ( $\pm 5$ ) 46 (32-63)	<b>,000</b>
<b>TIV (mm)</b>	6,6 ( $\pm 1,3$ ) 6 (5-10)	7,5 ( $\pm 1,1$ ) 7,5 (6-9)	7,2 ( $\pm 1,3$ ) 7 (5-9,6)	<b>8,2 (<math>\pm 1,4</math>)</b> <b>8 (5-10,9)</b>	8 ( $\pm 1,4$ ) 8 (5-10,9)	<b>,000**</b>
<b>PP (mm)</b>	6,6 ( $\pm 1,3$ ) 6 (5-10)	7,7 ( $\pm 2$ ) 7,5 (5-10)	7,3 ( $\pm 1,3$ ) 7 (5-9,6)	<b>8,4 (<math>\pm 1,3</math>)</b> <b>8 (5,5-10,9)</b>	8 ( $\pm 1,4$ ) 8 (5-10,9)	<b>,000**</b>
<b>IMVI (g/m<sup>2,7</sup>)</b>	34 ( $\pm 5$ ) 34 (22-43)	31 ( $\pm 7$ ) 29 (23-42)	32 ( $\pm 5$ ) 32 (22-42)	<b>41 (<math>\pm 7</math>)</b> <b>41 (27-62)</b>	38 ( $\pm 8$ ) 38 (22-62)	<b>,000**</b>
<b>Fracción de eyección (%)</b>	79 ( $\pm 5$ ) 79 (69-94)	75 ( $\pm 13$ ) 73 (63-88)	72 ( $\pm 5$ ) 72 (63-80)	76 ( $\pm 6$ ) 76 (63-91)	75 ( $\pm 6$ ) 75 (63-91)	<b>,000</b>
<b>Fracción de acortamiento (%)</b>	41 ( $\pm 6$ ) 41 (32-61)	38 ( $\pm 12$ ) 35 (28-51)	35 ( $\pm 4$ ) 35 (29-42)	38 ( $\pm 6$ ) 38 (28-55)	38 ( $\pm 6$ ) 37 (28-55)	<b>,000</b>

El IMC y SDS-IMC están expresados en media ( $\pm$ DE) y mediana (mínimo-máximo). La edad está expresada en media ( $\pm$ DE). SDS-IMC: expresión como Z-score del IMC de las gráficas de Hernández. TIV: Grosor del tabique IV izquierdo. PP: Pared posterior del ventrículo izquierdo. IMVI: índice de Masa de ventrículo izquierdo. Obesidad leve: SDS-IMC  $\geq 2$  a  $<3$ . Obesidad moderada: SDS-IMC = 3 a 4. Obesidad severa: SDS-IMC  $>4$ . \*p: valora las diferencias significativas entre el grupo control y obesos según las pruebas de U de Mann-Whitney. \*\*Valores que presentaron diferencias significativas entre los diferentes grados de obesidad (pruebas H de Kruskal-Wallis). En negrilla las diferencias significativas ( $p < ,05$ ).

**Diagrama de cajas 4.2: Distribución parámetros ecocardiográficos con diferencias significativas entre sujetos no obesos e individuos con diferentes grados de obesidad.**



***Parámetros ecográficos cardiovasculares en el paciente pediátrico obeso y pubertad:***

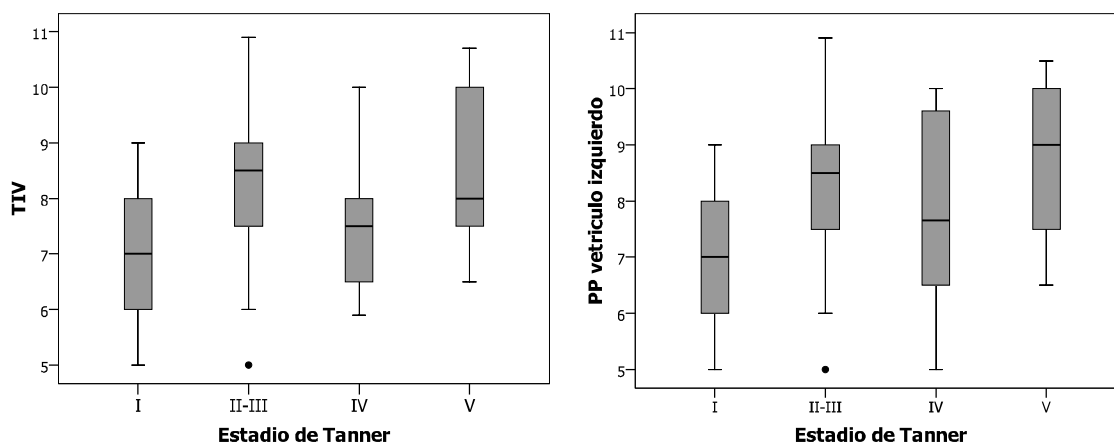
Se compararon las mediciones del GIM de las carótidas comunes y de los parámetros ecocardiográficos en el grupo de individuos obesos según los estadios puberales de Tanner mediante la prueba H de Kruskal-Wallis. Se apreciaron diferencias significativas entre los estadios de Tanner en el grosor de la PP y del TIV ( $p,000$ ). Si bien se observaron diferencias, la tendencia de estas variables no fue progresiva, siendo los niños que se encontraron en los estadios II-III y en el V los que presentaron mayor grosor en la medición de estas variables. El GIM de ambas carótidas y el IMCV no mostraron diferencias significativas ni una tendencia clara (tabla y gráficos 4.3).

**Tabla 4.3: Comparación y descripción de los marcadores eco gráficos según los estadios de Tanner en los pacientes obesos.**

Estadio puberal	I (n=26-30)	II-III (n=32-37)	IV (n=12-14)	V (n=23-29)	KW
<b>GIM CCD (cm)</b>	,052 ( $\pm$ 0,01) ,05 (.04-,09)	,054 ( $\pm$ 0,01) ,05 (.03-,09)	,051 ( $\pm$ 0,01) ,05 (.04-,07)	,056 ( $\pm$ 0,01) ,056 (.03-,08)	>0,05
<b>GIM CCI (cm)</b>	,052 ( $\pm$ 0,01) ,05 (.04-,08)	,053 ( $\pm$ 0,01) ,05 (.03-,09)	,053 ( $\pm$ 0,01) ,053 (.04-,07)	,051 ( $\pm$ 0,01) ,05 (.03-,1)	>0,05
<b>PP (mm)</b>	7,1 ( $\pm$ 1,2) 7 (5-9)	8,4 ( $\pm$ 1,3) 8,5 (5-11)	7,8 ( $\pm$ 1,6) 7,6 (5-10)	8,7 ( $\pm$ 1,2) 9 (6-10,5)	,000
<b>TIV (mm)</b>	7 ( $\pm$ 1,2) 7 (5-9)	8,3 ( $\pm$ 1,3) 8,5 (5-11)	7,6 ( $\pm$ 1,2) 7,5 (6-10)	8,4 ( $\pm$ 1,3) 8 (6-11)	,000
<b>IMVI (g/m<sup>2.7</sup>)</b>	39,5 ( $\pm$ 6) 40 (25-49)	38 ( $\pm$ 8) 37,5 (22-62)	34 ( $\pm$ 6) 35 (24-43)	39,7 ( $\pm$ 9) 38,3 (22-62)	>0,05

Los valores de las variables se indican en media ( $\pm$ DE) y mediana (mínimo-máximo). KW: Prueba H de Kruskal-Wallis. En negrillas se indican las diferencias significativas según U de Mann-Whitney entre los diferentes estadios puberales. TIV: Grosor del tabique IV izquierdo. PP: Pared posterior del ventrículo izquierdo. IMVI: índice de Masa de ventrículo Izquierdo. GIM CCD: grosor de la intima-media de la arteria carótida común derecha. GIM CCI: grosor de la intima-media de la arteria carótida común izquierda.

Diagramas de cajas 4.3: Marcadores ecográficos con diferencias significativas según el estadio puberal en los pacientes obesos.



**Análisis de correlaciones entre parámetros ecográficos cardiovasculares y variables clínico-metabólicas evaluadas en el paciente pediátrico obeso:**

Se realizó la matriz de correlaciones en los pacientes obesos entre los parámetros ecográficos carotídeos, cardíacos y variables clínico-metabólico-inflamatorias. Se encontraron correlaciones estadísticamente significativas positivas y negativas entre los parámetros ecocardiográficos y otras variables. Se observaron correlaciones ascendentes significativas entre el grosor del TIV y la edad ( $r:0,556$ ;  $p,000$ ), IMC ( $r:0,630$ ;  $p,000$ ), SDS-IMC ( $r:0,367$ ;  $p,000$ ), insulinemia basal ( $r:0,337$ ;  $p,000$ ) y HOMA-IR ( $r:0,402$ ;  $p,000$ ) y correlación negativas entre el TIV y la concentración de HDL ( $r:-0,395$ ;  $p,000$ ) y adiponectina ( $r:-0,452$ ;  $p,000$ ). El grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo (PP) presentó similares correlaciones positivas y negativas que el TIV, además de observarse relaciones positivas con la presión diastólica ( $r:0,227$ ;  $p<,05$ ) y sistólica ( $r:0,291$ ;  $p<,005$ ). El calculo del índice de masa ventricular izquierda (IMVI) mostró correlaciones ascendentes con el IMC ( $r:0,325$ ;  $p,001$ ) y SDS-IMC ( $r:0,546$ ;  $p,000$ ) y descendentes con el HOMA-

IR (r:-0,288; p,005) y adiponectina (r:-0,256; p,05). La fracción de acortamiento (FA) presentó solo correlación negativa con la concentración de HDL (r:-0,281; p<,05). No se encontraron relaciones entre los parámetros ecográficos carotídeos y cardíacos (p>,05) ni entre eco gráficos y variables clínico-metabólicas (tablas y gráficos 4.4).

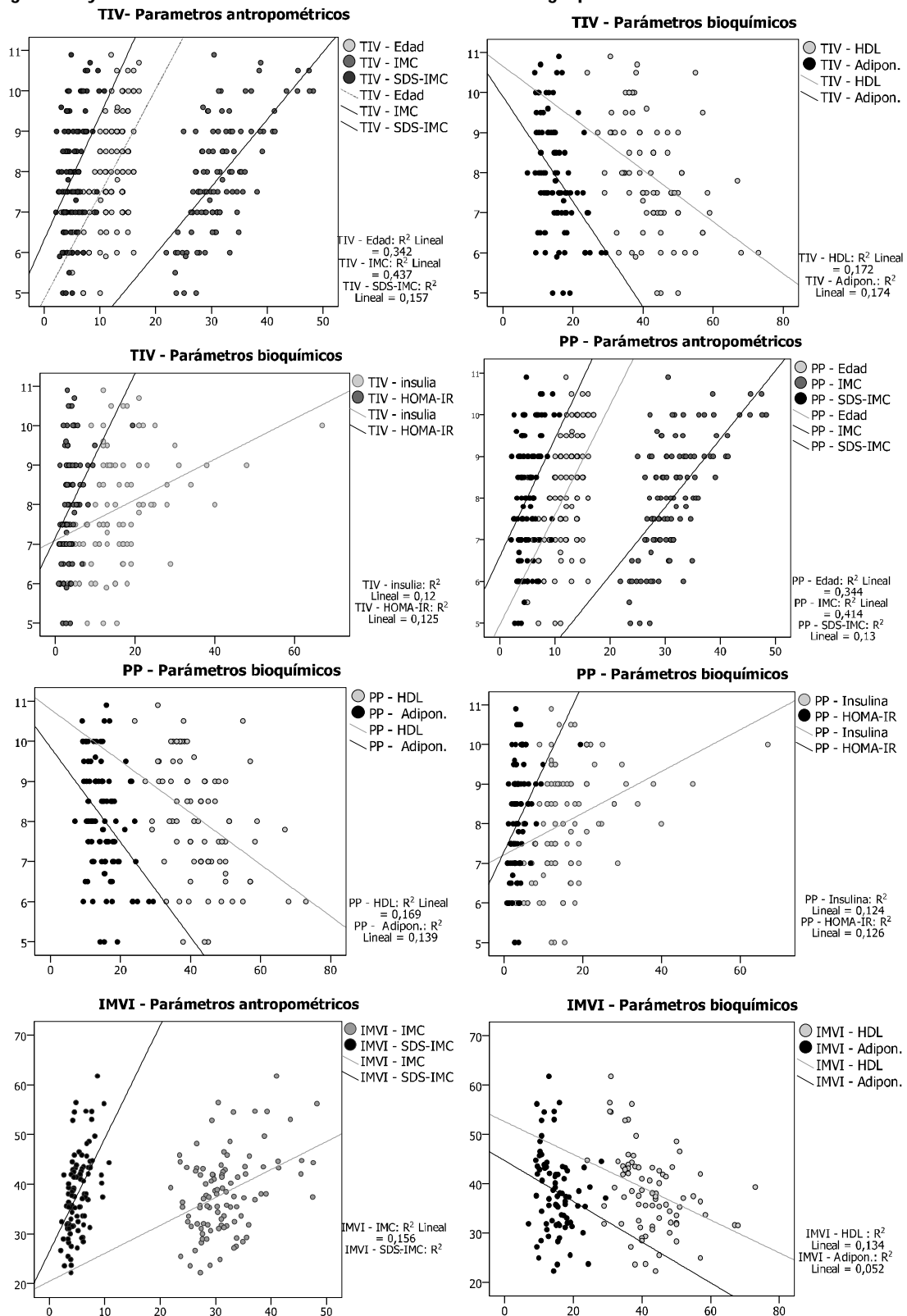
**Tabla 4.4: Correlaciones entre parámetros eco gráficos cardiovasculares y variables clínico-metabólico-inflamatorias en el grupo de individuos obesos.**

		GIM CCD (Log)	GIM CCI (Log)	TIV	PP	IMVI	FA	Edad	IMC	SDS-IMC	P. Diast.	P. Sisto	
Rho de Spearman	GIM CCD (Log)	r	1,000	<b>,686**</b>	,072	,071	,077	,032	,193	,120	,048	,049	-,121
		p	.	<b>,000</b>	,512	,516	,494	,812	,052	,229	,633	,633	,237
	GIM CCI (Log)	r	<b>,686**</b>	1,000	-,005	-,064	,018	,194	,023	-,048	-,053	-,024	-,038
		p	<b>,000</b>	.	,963	,557	,873	,151	,820	,632	,594	,812	,713
	TIV	r	,072	-,005	1,000	<b>,917**</b>	<b>,524**</b>	<b>,476**</b>	<b>,556**</b>	<b>,630**</b>	<b>,367**</b>	,177	,261**
		p	,512	,963	.	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	,078	,009
	PP	r	,071	-,064	<b>,917**</b>	1,000	<b>,534**</b>	<b>,428**</b>	<b>,575**</b>	<b>,620**</b>	<b>,349**</b>	<b>,227*</b>	<b>,291**</b>
		p	,516	,557	<b>,000</b>	.	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,023</b>	<b>,003</b>
	IMVI	r	,077	,018	<b>,524**</b>	<b>,534**</b>	1,000	<b>,401**</b>	,000	<b>,325**</b>	<b>,546**</b>	-,127	,030
		p	,494	,873	<b>,000</b>	<b>,000</b>	.	<b>,001</b>	1,000	<b>,001</b>	<b>,000</b>	,222	,772
	FA	r	,032	,194	<b>,476**</b>	<b>,428**</b>	<b>,401**</b>	1,000	,100	,171	,157	,006	,035
		p	,812	,151	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,001</b>	.	,426	,170	,208	,965	,784

		Insul. basal	HOMA-IR	Insul 120´	LDL	HDL	TG	Lp(a)	Adipon.	TNF-a	PCR	Papp-a	
Rho de Spearman	GIM CCD (Log)	r	,016	,014	,155	,055	-,097	,062	-,132	,130	,030	,023	-,060
		p	,876	,893	,217	,605	,358	,544	,211	,235	,785	,831	,590
	GIM CCI (Log)	r	-,097	-,115	,039	,134	,026	,029	-,106	,104	-,026	-,005	-,015
		p	,351	,274	,755	,204	,810	,775	,316	,345	,808	,963	,892
	TIV	r	<b>,377**</b>	<b>,402**</b>	,134	-,139	<b>-,395**</b>	,082	-,132	<b>-,452**</b>	-,070	-,084	-,175
		p	<b>,000</b>	<b>,000</b>	,288	,173	<b>,000</b>	,411	,198	<b>,000</b>	,514	,424	,104
	PP	r	<b>,401**</b>	<b>,420**</b>	,120	-,158	<b>-,370**</b>	,112	-,183	<b>-,391**</b>	-,089	-,116	-,201
		p	<b>,000</b>	<b>,000</b>	,340	,120	<b>,000</b>	,258	,075	<b>,000</b>	,403	,269	,062
	IMVI	r	,146	,142	,095	-,004	<b>-,288**</b>	,159	-,103	<b>-,256*</b>	-,007	,057	,014
		p	,162	,177	,458	,968	<b>,005</b>	,120	,332	<b>,020</b>	,951	,598	,897
	FA	r	,109	,108	-,004	-,028	<b>-,281*</b>	-,039	-,100	-,166	-,162	,017	-,103
		p	,398	,406	,979	,826	<b>,027</b>	,758	,446	,214	,221	,901	,448

r: Coeficiente de correlación Rho de Spearman. En negrita las correlaciones significativas. \*La correlación es significativa al nivel ,05 (bilateral). \*\*La correlación es significativa al nivel ,01 (bilateral). Rh: Rho de Spearman. SDS-IMC: expresión como Z-score del IMC de las gráficas de Hernández. GIM CCD: grosor de la intima-media de la arteria carótida común derecha. GIM CCI: grosor de la intima-media de la arteria carótida común izquierda. TIV: Grosor del tabique IV izquierdo. PP: Pared posterior del ventrículo izquierdo. IMVI: índice de Masa de ventrículo Izquierdo.

**Gráficos de dispersión 4.4: Correlaciones estadísticamente significativas entre principales parámetros ecográficos y variables clínico-metabólico-inflamatorias en el grupo de individuos obesos.**



La primera variable del par de variables en los gráficos de dispersión superpuestos corresponde al eje Y, la segunda al eje X.

Se efectuó el estudio de regresión lineal múltiple por pasos para los parámetros obtenidos por ecocardiografía. En el primer análisis se incorporaron como variables independientes al SDS-IMC

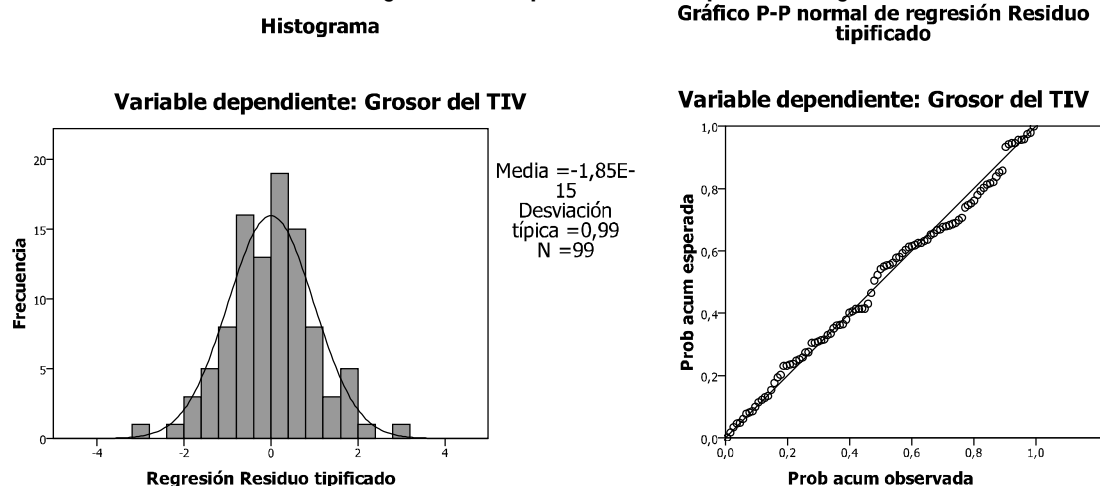
y la edad (ambas variables cumplieron criterios de entrada  $p[t] < ,05$ ) y como variable dependiente al grosor del TIV. Las variables HOMA-IR, adiponectina y HDL fueron eliminadas del modelo por presentar co-linealidad con el SDS-IMC. No se realizó la transformación logarítmica del TIV por presentar una distribución gaussiana (K-S de la TIV  $p > ,05$ ). El análisis de varianza resultó significativo ( $p,000$ ), por lo que se admitió algún tipo de asociación entre el TIV y las variables independientes. En el modelo de regresión se observó que el TIV estaba influenciado significativamente por la edad y el SDS-IMC sin que estas presentasen una combinación lineal entre sí. El estadístico de Durbin-Watson informó que los residuos estaban incorrelacionados (D-W: 1,3). La inclusión de ambas variables explicativas en el modelo produjo un cambio en la constante que no resultó en una mejora significativa, pero se mantuvo la significancia de ambas variables independientes ( $p < 05$ ). El porcentaje de reducción de incertidumbre al conocerse solo la edad fue del 35% y con ambas variables dependientes fue del 54% (52% según la  $R^2$  corregida), aceptándose el modelo con ambas variables predictoras como válido (tabla y gráficos 4.5).

**Tabla 4.5: Modelos de regresión lineal múltiple para el grosor del TIV ajustado por el SDS-IMS y la edad.**

Modelo	Variable	Resumen del modelo				ANOVA		Coeficientes		
		R	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> corregida	Durbin-Watson	F	p	B	T	p
1	Constante							4,877	11,103	,000
	Edad	,594	,353	,346		52,851	,000	,262	7,270	,000
2	Constante							3,337	6,931	,000
	Edad							,260	8,201	,000
	SDS-IMC	,735	,540	,528	1,01	48,497	,000	,299	5,378	,000

Variables predictoras: en el modelo 1: (constante), edad; en el modelo 2: (Constante), edad y SDS-IMC. Variable dependiente: TIV.

**Gráficos 4.5: Análisis residual de regresión múltiple, variable dependiente: grosor del TIV.**



En el segundo análisis de regresión lineal se incorporaron como variables independientes al SDS-IMC y la edad (ambas variables cumplieron criterios de entrada  $p[t] < ,05$ ) y como variable dependiente al grosor de la PP del VI. Las variables HOMA-IR, presión diastólica, adiponectina y HDL fueron eliminadas del modelo por presentar co-linealidad con el SDS-IMC. No se realizó la transformación logarítmica de la PP del VI por presentar una distribución gaussiana (K-S de la PP  $p > ,05$ ). El análisis de varianza resultó significativo ( $p,000$ ), por lo que se admitió algún tipo de



asociación entre la PP y las variables independientes. En el modelo de regresión se observó que el grosor de la PP estaba influenciado significativamente por la edad y el SDS-IMC sin que éstas presentasen una combinación lineal entre sí. El estadístico de Durbin-Watson informó que los residuos estaban incorrelacionados (D-W: 1,2). La inclusión de ambas variables explicativas en el modelo produjo un cambio en la constante que no resultó en una mejora significativa, pero se mantuvo la significancia de ambas variables independientes ( $p < 0,05$ ). El porcentaje de reducción de incertidumbre al conocerse solo la edad fue del 34% y con ambas variables dependientes fue del 47% (45% según la  $R^2$  corregida), aceptándose el modelo con ambas variables predictoras como válido (tabla y gráficos 4.6).

**Tabla 4.6: Modelos de regresión lineal múltiple para el grosor de la PP del VI ajustado por el SDS-IMS y la edad.**

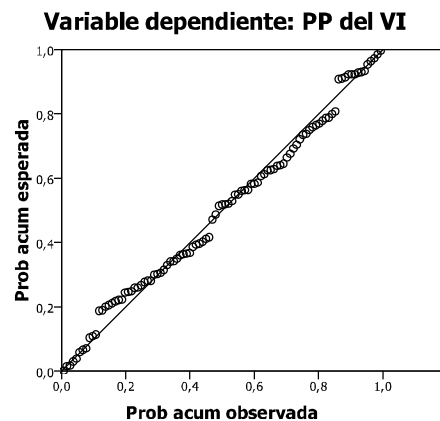
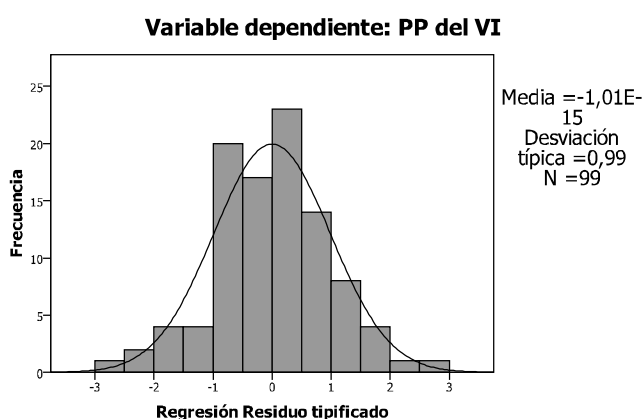
Modelo	Variable	Resumen del modelo				ANOVA		Coeficientes		
		R	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> corregida	Durbin-Watson	F	P	B	T	P
1	Constante					50,930	,000	4,984	11,080	,000
	Edad	,587	,344	,338				,263	7,137	,000
2	Constante							3,574	7,040	,000
	Edad							,261	7,821	,000
	SDS-IMC	,682	,466	,454	1,190	41,821	,000	,273	4,668	,000

Variables predictoras: en el modelo 1: (constante), edad; en el modelo 2: (Constante), edad y SDS-IMC. Variable dependiente: PP.

**Gráficos 4.6: Análisis residual de regresión múltiple, variable dependiente: grosor de la PP del VI.**

**Histograma**

**Gráfico P-P normal de regresión Residuo tipificado**



En el último análisis de regresión lineal se incorporó al modelo como variable independiente al SDS-IMC (única variable que cumplió criterios de entrada  $p[t] < 0,05$ ) y como variable dependiente al IMVI. Las variables adiponectina y HDL fueron eliminadas del modelo por presentar colinealidad con el SDS-IMC. No se realizó la transformación logarítmica del IMVI por presentar una distribución gaussiana (K-S de la PP  $p > 0,05$ ). El análisis de varianza resultó significativo ( $p,000$ ), por lo que se admitió algún tipo de asociación entre el IMVI y el SDS-IMC. En el modelo de regresión se observó que el IMVI estaba influenciado significativamente por el SDS-IMC. El estadístico de Durbin-Watson informó que los residuos estaban incorrelacionados (D-W: 0,8). El

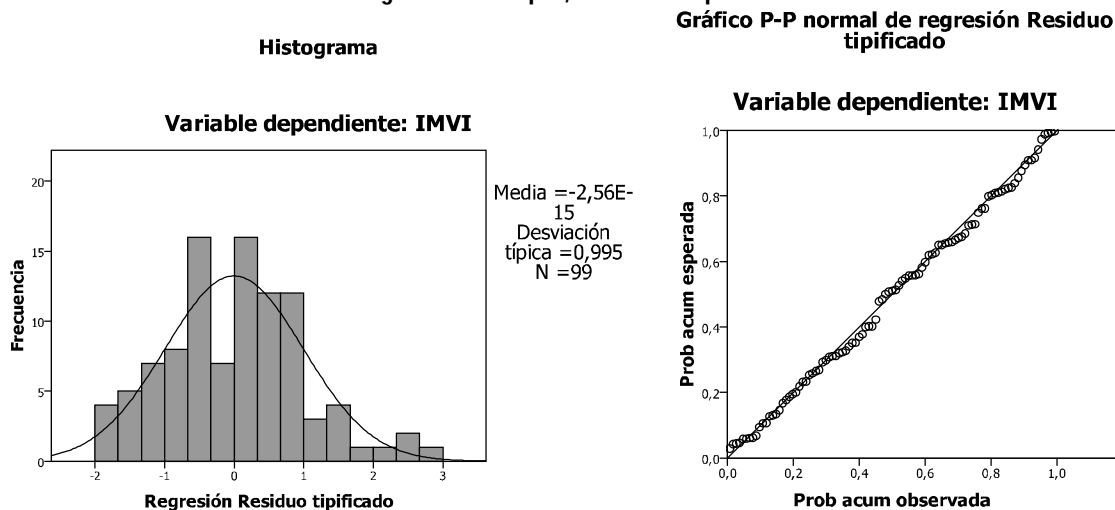
porcentaje de reducción de incertidumbre al conocerse el SDS-IMC fue del 26% (26% según la R<sup>2</sup> corregida), aceptándose al modelo como válido (tabla y gráficos 4.7).

**Tabla 4.7: Modelos de regresión lineal múltiple para el IMVI ajustado por el SDS-IMS.**

Modelo	Variable	Resumen del modelo				ANOVA		Coeficientes		
		R	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> corregida	Durbin-Watson	F	P	B	T	P
1	Constante							26,423	12,471	,000
	SDS-IMC	,516	,266	,258	0,840	35,136	,000	2,275	5,928	,000

Variables predictoras: en el modelo 1: (constante), SDS-IMC. Variable dependiente: IMVI.

**Gráficos 4.7: Análisis residual de regresión múltiple, variable dependiente: IMVI.**



***Incremento subclínico del GIM de las arterias carótidas y factores clínico-metabólicos de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes obesos:***

En la tabla 4.8 se muestran los valores del GIM de ambas carótidas en el grupo de obesos, distribuidos según la presencia de alteraciones de diferentes factores clínico-metabólicos de riesgo cardiovascular (pruebas U de Mann-Whitney). Se observó una tendencia no significativa a presentar mayor GIM en ambas carótidas en los pacientes que mostraron una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTGO) alterada ( $p > ,05$ ). En las demás variables no se encontraron tendencias claras ni asociaciones significativas.

**Tabla 4.8: GIM de ambas carótidas comunes de los pacientes obesos según la presencia de alteraciones de factores clínico-metabólicos de riesgo cardiovascular.**

		N (%)	GIM CCD	P	GIM CCI	P
<b>Hiperinsulinemia</b>	No	72 (77%)	,054 (±,012) ,050 (,03-,09)	>,05	,053 (±,012) ,050 (,03-0,1)	>,05
	Si	22 (23%)	,054 (±,014) ,054 (,03-,09)		,051 (±,014) ,050 (,03-,08)	
<b>Insulino-resistencia</b>	No	61 (66%)	,054 (±,012) ,050 (,04-,09)	>,05	,053 (±,012) ,050 (,03-,09)	>,05
	Si	32 (34%)	,053 (±,013) ,050 (,03-,09)		,051 (±,013) ,050 (,03-,08)	

		N (%)	GIM CCD	P	GIM CCI	P
PTGO alterada	No	80 (94%)	,053 (±,012) ,050 (.03-,09)	>,05	,052 (±,012) ,050 (.03-,08)	>,05
	Si	5 (6%)	,062 (±,01) ,070 (.05-,07)		,056 (±,014) ,050 (.04-,07)	
Disminución del HDL	No	51 (56%)	,053 (±,013) ,050 (.03-,09)	>,05	,054 (±,013) ,050 (.03-,09)	>,05
	Si	40 (44%)	,054 (±,012) ,050 (.03-,09)		,050 (±,011) ,050 (.03-,08)	
Hipertrigliceridemia	No	87 (89%)	,054 (±,013) ,050 (.03-,09)	>,05	,053 (±,013) ,050 (.03)	>,05
	Si	10 (11%)	,052 (±,09) ,050 (.04-,07)		,049 (±,01) ,050 (.03-,07)	
HTA	No	63 (65%)	,055 (±,013) ,055 (.03-,09)	<,05	,054 (±,014) ,055 (.03-,09)	>,05
	Si	34 (35%)	,050 (±,013) ,050 (.04-,08)		,050 (±,01) ,050 (.03-,07)	
Estado metabólico alto riesgo cardiovascular	No	65 (75%)	,054 (±,013) ,050 (.03-,09)	>,05	,053 (±,013) ,050 (.03-,09)	>,05
	Si	22 (25%)	,052 (±,01) ,050 (.04-,07)		,053 (±,01) ,050 (.03-,07)	
HGNA	No	74 (75%)	,055 (±,012) ,050 (.04-,09)	>,05	,054 (±,01) ,050 (.04)	>,05
	Si	25 (25%)	,053 (±,012) ,050 (.03-,09)		,051 (±,01) ,05 (.03-0,1)	
Elevación de la PCR ultrasensible	No	60 (69%)	,052 (±,01) ,050 (.04-,07)	>,05	,051 (±,01) ,050 (.03-,08)	>,05
	Si	27 (31%)	,053 (±,01) ,050 (.03-,09)		,052 (±,01) ,050 (.03-,08)	

Los valores de las variables se expresaron en media (±DE) y mediana (min-max). Las comparaciones se realizaron mediante las pruebas U de Mann-Whitney. La n de las variables varió según la determinación bioquímica realizada. Se consideró Hiperinsulinemia a: Prepubertad  $\geq 15\mu\text{U/mL}$ , Pubertad  $\geq 30\mu\text{U/mL}$ , Postpubertad  $\geq 20\mu\text{U/mL}$ . Insulino resistencia: HOMA-IR  $\geq 3,8$ . PTGO alterada: Intol. glucosa + DBT. Hipertrigliceridemia: TG $\geq 110\text{ mg/dL}$  < 10 años; TG $\geq 150\text{ mg/dL}$  > 10 años. Disminución de HDL: HDL<40 mg/dL para ambos sexos y HDL<50 mg/dL para mujeres > 16 años. HTA: hipertensión arterial: TA  $\geq$  al Pc95 para TAS y/o TAD, ajustado a edad, género y talla. HGNA: hígado graso no alcohólico. PCR elevada: PCR $\geq 1\text{mg/L}$ . Los criterios para estado el metabólico de riesgo fueron definidos en el capítulo 4.

**Parámetros ecocardiográficos indicadores de remodelación de la estructura cardíaca y factores clínico-metabólicos de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes obesos:**

En la tabla 4.9 se muestran las mediciones de los parámetros ecocardiográficos en el grupo de obesos, distribuidos según la normalidad o alteración de diferentes factores clínico-metabólicos de riesgo cardiovascular (pruebas U de Mann-Whitney). Se observó un engrosamiento del TIV y de la PP y un mayor IMVI asociados a la presencia de varias alteraciones metabólicas. Los grosores de la PP y del TIV fueron estadísticamente mayores en los casos de hiperinsulinismo, IR, prueba de tolerancia oral a la glucosa alterada, disminución del HDL, esteatosis hepática (capítulo 5) y en los sujetos con un estado metabólico de alto riesgo (capítulo 4). El IMVI fue estadísticamente superior ante la presencia de hiperinsulinismo, disminución del HDL, hipertrigliceridemia y un estado metabólico de alto riesgo ( $p < ,05$ ). No se encontraron tendencias

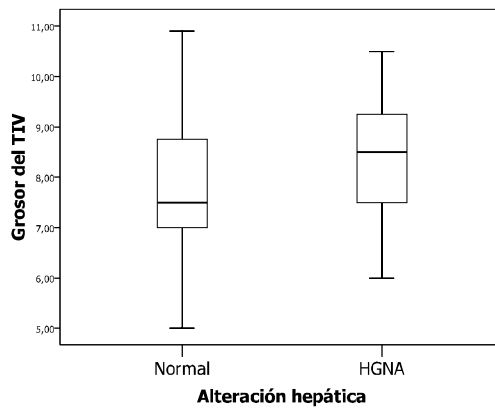
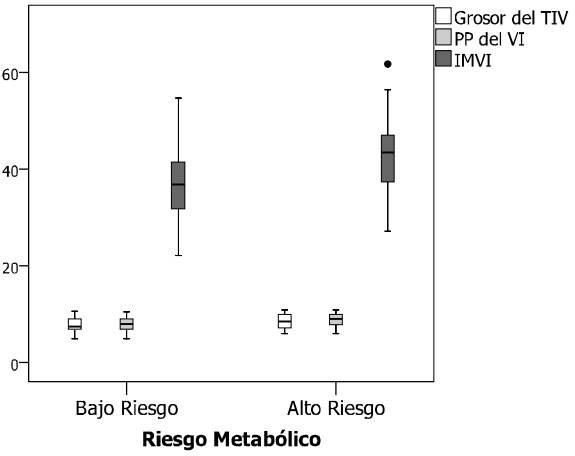
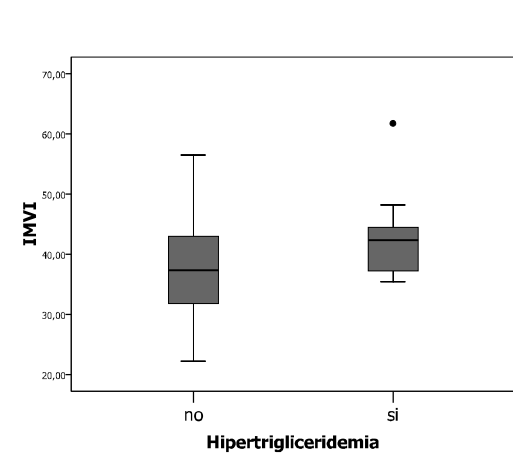
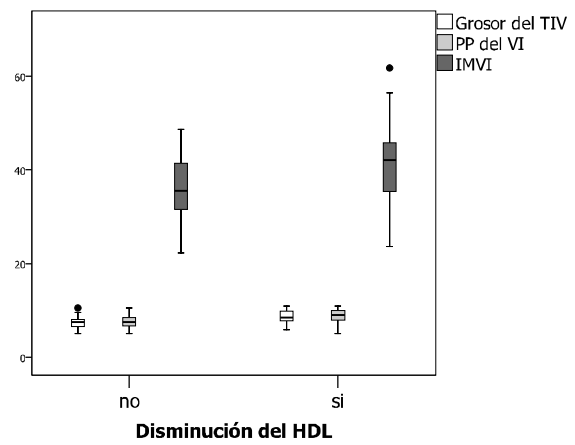
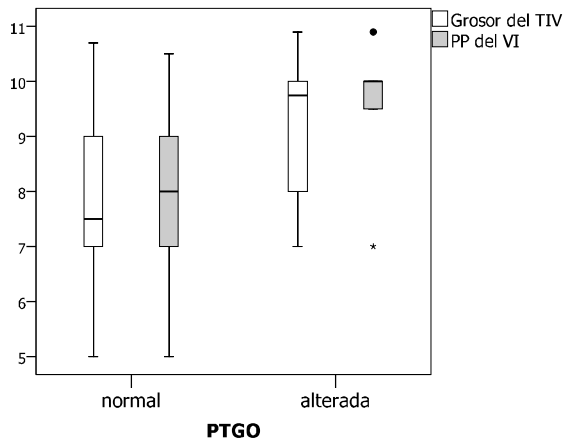
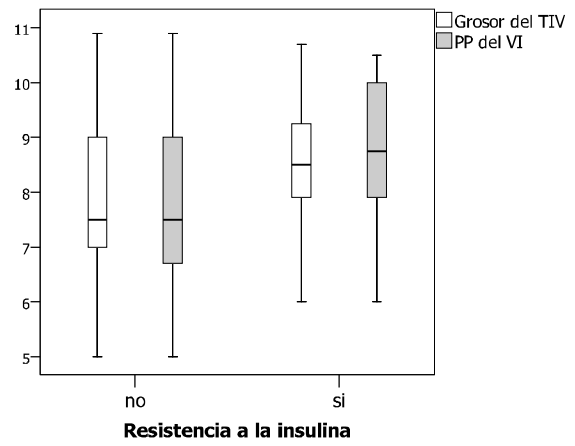
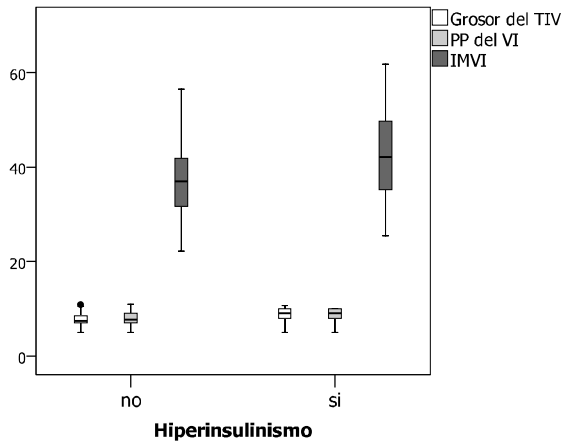
definidas ni asociaciones significativas entre marcadores ecocardiográficos y la HTA o elevación de la PCR sobre 1mg/L ( $p > ,05$ ).

**Tabla 4.9: Diferencias significativas en las mediciones de parámetros ecocardiográficos de los pacientes obesos según la ausencia o presencia de factores clínico-metabólicos de riesgo cardiovascular.**

		N (%)	TIV	P	PP	P	IMVI	P
<b>Hiperinsul.</b>	No	76 (76%)	7,7 ( $\pm 1,3$ ) 7,5 (5-10,9)	<b>,001</b>	7,8 ( $\pm 1,4$ ) 7,6 (5-10,9)	<b>&lt;,01</b>	36,8 ( $\pm 7$ ) 37 (22-56)	<b>&lt;,05</b>
	Si	23 (23%)	8,7 ( $\pm 1,3$ ) 9 (5-10,7)		8,7 ( $\pm 1,3$ ) 9 (5-10)		43 ( $\pm 10$ ) 42 (22-62)	
<b>Insulino-resistencia</b>	No	66 (67%)	7,6 ( $\pm 1,3$ ) 7,5 (5-10,9)	<b>&lt;,005</b>	7,7 ( $\pm 1,4$ ) 7,5 (5-10,9)	<b>,005</b>	37 ( $\pm 7,4$ ) 37 (22-56)	<b>&gt;,05</b>
	Si	32 (23%)	8,7 ( $\pm 1,3$ ) 9 (5-10,7)		8,6 ( $\pm 1,2$ ) 8,7 (6-10,5)		40 ( $\pm 9$ ) 38 (24-62)	
<b>PTGO alterada</b>	No	83 (93%)	7,9 ( $\pm 1,4$ ) 7,5 (5-10,7)	<b>&lt;,05</b>	8 ( $\pm 1,4$ ) 8 (5-10,5)	<b>&lt;,05</b>	38 ( $\pm 8$ ) 38 (22-62)	<b>&gt;,05</b>
	Si	6 (7%)	9,2 ( $\pm 1,4$ ) 9,7 (7-10,9)		9,5 ( $\pm 1,3$ ) 10 (7-10,9)		43 ( $\pm 10$ ) 40 (31-56)	
<b>Disminución del HDL</b>	No	53 (54%)	7,3 ( $\pm 1,2$ ) 7,3 (5-10,9)	<b>,000</b>	7,5 ( $\pm 1,2$ ) 7,5 (5-10,5)	<b>,000</b>	36 ( $\pm 6$ ) 35 (22-48)	<b>&lt;,005</b>
	Si	45 (46%)	8,5 ( $\pm 1,4$ ) 8,5 (6-10,9)		8,6 ( $\pm 1,4$ ) 9 (5-10,9)		41 ( $\pm 9$ ) 42 (25-61)	
<b>Hipertrigliceridemia</b>	No	89 (90%)	7,9 ( $\pm 1,4$ ) 7,5 (5-10,9)	<b>&gt;,05</b>	8 ( $\pm 1,4$ ) 8 (5-10,9)	<b>&gt;,05</b>	37 ( $\pm 8$ ) 37 (22-56)	<b>&lt;,05</b>
	Si	10 (10%)	7,8 ( $\pm 1,7$ ) 8 (6-10)		8,1 ( $\pm 1,4$ ) 8,2 (6-10)		43 ( $\pm 7$ ) 42 (35-62)	
<b>HTA</b>	No	64 (65%)	7,9 ( $\pm 1,4$ ) 8 (5-10,9)	<b>&gt;,05</b>	8 ( $\pm 1,4$ ) 8 (5-11)	<b>&gt;,05</b>	38 ( $\pm 8$ ) 38 (22-62)	<b>&gt;,05</b>
	Si	35 (35%)	8 ( $\pm 1,7$ ) 7,5 (5-10,5)		8,3 ( $\pm 1,5$ ) 8,5 (5-10,5)		38 ( $\pm 8$ ) 36 (23-56)	
<b>Estado metabólico de alto riesgo</b>	No	70 (75%)	7,8 ( $\pm 1,3$ ) 7,5 (5-10,7)	<b>&lt;,05</b>	7,9 ( $\pm 1,3$ ) 8 (5-10,5)	<b>&lt;,05</b>	37 ( $\pm 7$ ) 37 (22-55)	<b>&lt;,005</b>
	Si	23 (25%)	8,5 ( $\pm 1,5$ ) 8,5 (6-10,9)		8,7 ( $\pm 1,6$ ) 9 (6-10,9)		43 ( $\pm 9$ ) 43 (27,62)	
<b>HGNA</b>	No	72 (75%)	7,7 ( $\pm 1,4$ ) 7,5 (5-10,9)	<b>&lt;,05</b>	7,9 ( $\pm 1,4$ ) 8 (5-10,9)	<b>&gt;,05</b>	37 ( $\pm 8$ ) 37 (22-56)	<b>&gt;,05</b>
	Si	24 (25%)	8,3 ( $\pm 1,3$ ) 8,5 (6-10,5)		8,4 ( $\pm 1,3$ ) 8,7 (6-10,5)		38 ( $\pm 8$ ) 38 (27-62)	
<b>Elevación de la PCR ultrasensible</b>	No	66 (71%)	7,7 ( $\pm 1,4$ ) 7,5 (5-10,9)	<b>&gt;,05</b>	8 ( $\pm 1,4$ ) 8 (5-10,5)	<b>&gt;,05</b>	38 ( $\pm 8$ ) 37 (22-56)	<b>&gt;,05</b>
	Si	27 (29%)	8 ( $\pm 1,5$ ) 8 (5-10,9)		8,4 ( $\pm 1,5$ ) 9 (5-10,9)		38 ( $\pm 9$ ) 36 (23-62)	

Los valores de las variables se expresaron en media ( $\pm$ DE) y mediana (min-max). Las comparaciones se realizaron mediante las pruebas U de Mann-Whitney. La n de las variables varió según la determinación bioquímica realizada. Se consideró Hiperinsulinemia a: Prepubertad  $\geq 15\mu\text{U/mL}$ , Pubertad  $\geq 30\mu\text{U/mL}$ , Pospubertad  $\geq 20\mu\text{U/mL}$ . Insulino resistencia: HOMA-IR  $\geq 3,8$ . PTGO alterada: Intol. glucosa + DBT. Hipertrigliceridemia: TG $\geq 110\text{ mg/dL}$  < 10 años; TG $\geq 150\text{ mg/dL}$  > 10 años. disminución de HDL: HDL<40 mg/dL para ambos sexos y HDL<50 mg/dL para mujeres > 16 años. HTA: hipertensión arterial: TA  $\geq$  al Pc95 para TAS y/o TAD, ajustado a edad, género y talla. PCR elevada: PCR $\geq 1\text{mg/L}$ . HGNA: hígado graso no alcohólico. Los criterios para estado el metabólico de riesgo fueron definidos en el capítulo 4.

**Diagramas de cajas 4.9: Diferencias significativas en las mediciones de parámetros ecocardiográficos de los pacientes obesos según la ausencia o presencia de factores clínico-metabólicos de riesgo cardiovascular.**



### ***Hipertrofia ventricular izquierda y factores clínico-metabólicos de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes obesos:***

A partir de las mediciones realizadas por ecocardiograma, se obtuvieron los datos necesarios para calcular el índice de masa ventricular izquierda (IMVI) en 99 niños y adolescentes obesos (44 varones/ 55 mujeres) con una edad media de 12 ( $\pm 3$ ) años. Según el valor del IMVI y los criterios establecidos previamente (punto 3.3.8), el 48% (n=48) de los individuos obesos de la muestra presentaron un IMVI compatible con una hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI). Posteriormente se valoraron las posibles diferencias de parámetros clínico-metabólicos de riesgo cardiovascular relacionados con la obesidad entre los individuos obesos y adolescentes.

Los pacientes con HVI presentaron un SDS-IMC estadísticamente superior, existiendo mayor prevalencia de obesidad severa en los niños con HVI respecto a los niños obesos con un IMVI considerado normal. Todos los individuos con HVI se encontraron al momento de la consulta clínicamente asintomáticos, sin presentar signos de alteraciones cardiovasculares al examen físico.

Existió una tendencia no significativa en los individuos obesos con HVI a presentar mayor concentración de insulina basal e incremento del HOMA-IR respecto a los individuos con ecocardiografía normal. Sin observarse mediante el test de  $X^2$  asociación entre la presencia de HVI e insulino-resistencia ( $p > ,05$ , OR: 1,6; IC95%:0,6-4) o alteración en la respuesta a la PTGO ( $p > ,05$ , OR: 2, IC95%:0,4-13).

Si bien en los individuos obesos con HVI se observó una tendencia a presentar menores niveles de HDL y mayores concentraciones de TG y LDL, estas diferencias no fueron significativas entre los sujetos con y sin HVI ( $p > ,05$ ). Tampoco se encontró asociación entre la presencia de dislipemia e HVI ( $p > ,05$ , OR 1,7; IC95%: 0,6-4).

Al valorarse los marcadores proinflamatorios se observó que la adiponectina presentó niveles estadísticamente inferiores en los obesos con HVI ( $p < ,01$ ). La PCR mostró una tendencia no significativa ( $p > ,05$ ) a ser superior en los individuos con HVI, mientras que los demás marcadores proinflamatorios no presentaron diferencias significativas entre sujetos con IMVI normal o elevado.

Al realizarse el estado hepático, no se observaron diferencias en los valores de la AST y ALT entre los pacientes obesos con y sin HVI ( $p > ,05$ ). El test de  $X^2$  tampoco mostró asociación entre la presencia de HVI y signos ecográficos de esteatosis hepática ( $p > ,05$ ; OR: 1,1; IC95%:0,4-3).

La presencia de hipertensión arterial en los individuos obesos no estuvo asociada con la HVI ( $p > ,05$ , OR: 0,8, IC95%:0,3-1,9), y los valores de los GIM de las arterias carótidas fueron similares en ambos grupos ( $p > ,05$ ).

Pese a que no se observaron asociaciones entre la presencia de HVI y factores clínico-metabólicos de riesgo cardiovascular al ser analizados individualmente, los individuos obesos presentaron una asociación significativa entre el estado metabólico de alto riesgo cardiovascular y la presencia de HVI, evidenciándose un OR significativo al realizarse el test de  $\chi^2$  ( $p < ,005$ , OR: 4,2; IC95%:1,4-12). Los datos descriptivos y comparativos se resumen en la tabla 4.10 y gráficos 4.10a-b.

**Tabla 4.10: Análisis descriptivo y comparativo de los parámetros clínico-metabólico-inflamatorios en los individuos obesos de la muestra de estudio en función de la ausencia o presencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo valorado por ecocardiograma transtorácico.**

	Obesos sin HVI	Obesos con HVI	$P^*$ $\chi^2(p)^{**}$	OR (IC 95%) <sup>**</sup>	
<b>n (%)</b>	51 (52%)	48 (48%)	<i>np</i>	<i>np</i>	
<b>Edad (años)</b>	12 ( $\pm 2,6$ ) 12 (7-16)	11 ( $\pm 3$ ) 12 (3-17)	$>,05^*$	<i>np</i>	
<b>Sexo (niñas/varones)</b>	28/23	27/21	0,18 $>,05^{**}$	1 (0,4-2)	
<b>IMC</b>	30 ( $\pm 4$ ) 29 (23-47)	33 ( $\pm 6$ ) 31 (22-48)	$<,01^*$	<i>Np</i>	
<b>SDS-IMC</b>	4,4 ( $\pm 1,4$ ) 4 (2,08-9,6)	6 ( $\pm 1,8$ ) 6 (2,6-10,8)	<b>,000*</b>	<i>np</i>	
<b>Grado de obesidad</b>	Leve Moderada Severa	1(2%) 4 (8%) 43 (90%)	<b>16,048 ,000**</b>	<i>np</i>	
<b>Glucemia basal (mg/dL)</b>	90 ( $\pm 9$ ) 90 (78-133)	90 ( $\pm 7$ ) 88 (72-117)	$>,05^*$	<i>np</i>	
<b>Insulina basal (<math>\mu</math>U/ml)</b>	15 ( $\pm 7$ ) 13 (3-40)	17 ( $\pm 11$ ) 15 (4-67)	$>,05^*$	<i>np</i>	
<b>HOMA-IR</b>	3,3 ( $\pm 1,7$ ) 2,9 (0,7-9,9)	3,9 ( $\pm 3$ ) 3,2 (0,8-19)	$>,05^*$	<i>np</i>	
<b>Insulino-resistencia <math>\phi\phi\phi</math></b>	No n (%) Si n (%)	36 (74%) 13 (26%)	27 (63%) 16 (37%)	1,210 $>,05^{**}$	1,6 (0,6-4)
<b>PTGO</b>	No n (%) Si n (%)	41 (95%) 2 (5%)	36 (90%) 4 (10%)	0,884 $>,05^{**}$	2,2 (0,4-13)
<b>HDL (mg/dL)</b>	43 ( $\pm 9$ ) 43 (21-68)	41 ( $\pm 9$ ) 38 (24-73)	$>,05^*$	<i>np</i>	
<b>LDL (mg/dL)</b>	102 ( $\pm 21$ ) 101 (51-162)	103 ( $\pm 26$ ) 100 (55-165)	$>,05^*$	<i>np</i>	
<b>TG (mg/dL)</b>	82 ( $\pm 35$ ) 79 (35-215)	98 ( $\pm 47$ ) 88 (35-227)	$>,05^*$	<i>np</i>	
<b>Lp(a) (mg/dL)</b>	33 ( $\pm 31$ ) 21 (9-130)	24 ( $\pm 22$ ) 11 (9-97)	$>,05^*$	<i>np</i>	
<b>Dislipemia <math>\phi\phi</math></b>	No n (%) Si n (%)	14 (30%) 33 (70%)	9 (20%) 36 (80%)	1,174 $>,05^{**}$	1,7 (0,6-4)
<b>TNF<math>\alpha</math> (pg/mL)</b>	6,5 ( $\pm 2$ ) 6,1 (4-15)	6,5 ( $\pm 2$ ) 6,1 (3-13)	$>,05^*$	<i>np</i>	
<b>Adiponectina (<math>\mu</math>g/mL)</b>	16 ( $\pm 4$ ) 16 (7-29)	14 ( $\pm 4$ ) 13 (9-28)	$<,01^*$	<i>np</i>	
<b>PCR (mg/L)</b>	2,5 ( $\pm 2$ ) 1,3 (,05-9,5)	3,1 ( $\pm 3$ ) 2,5 (0,1-3,8)	$>,05^*$	<i>np</i>	
<b>Papp-a (mUI/L)</b>	1,1 ( $\pm 0,8$ ) 0,9 (,02-3,3)	1,2 ( $\pm 0,9$ ) 1,1 (,01-3,8)	$>,05^*$	<i>np</i>	
<b>AST (U/L)</b>	24 ( $\pm 5$ ) 23 (14-36)	23 ( $\pm 8$ ) 21 (13-68)	$>,05^*$	<i>np</i>	

		Obesos sin HVI	Obesos con HVI	<i>P</i> * <i>X</i> <sup>2</sup> ( <i>p</i> )**	<i>OR</i> ( <i>IC</i> 95%)**
Hiper AST $\phi$ (>35 U/L)	No n (%)	46 (92%)	45 (98%)	1,647	0,2
	Si n (%)	4 (8%)	1 (2%)	>,05**	(0,02-7)
ALT (U/L)		23 ( $\pm$ 9)	24 ( $\pm$ 13)	>,05*	<i>np</i>
		23 (11-61)	20 (10-97)		
Hiper ALT $\phi$ (>30 U/L)	No n (%)	42 (84%)	38 (83%)	0,03	1,1
	Si n (%)	8 (16%)	8 (17%)	>,05**	(0,3-3)
HGNA	No n (%)	37 (76%)	30 (73%)	0,064	1,1
	Si n (%)	12 (24%)	11 (27%)	>,05**	(0,4-3)
GIM CCD		,054 ( $\pm$ ,01)	,054 ( $\pm$ ,01)	>,05*	<i>np</i>
		,050 (.03-.087)	,050 (.04-.08)		
GIM CCI		,053 ( $\pm$ ,01)	,051 ( $\pm$ ,01)	>,05*	<i>np</i>
		,050 (.03-0,1)	,050 (.04-.08)		
Hipertension arterial $\phi\phi\phi\phi$	No n (%)	31 (63%)	31 (67%)	0,178	0,8
	Si n (%)	18 (37%)	15 (33%)	>,05**	(0,3-1,9)
Estado metabolico de riesgo	Bajo n (%)	40 (87%)	26 (60%)	<b>7,819</b>	<b>4,2</b>
	Alto n (%)	6 (13%)	17 (40%)	<b>,005**</b>	<b>(1,4-12)</b>

Las variables se expresaron en media ( $\pm$ DE) y mediana (mínimo y máximo). Los porcentajes están en función de las columnas. Pacientes perdidos:  $\phi$ hiperaminotransferasemia: 3,  $\phi\phi$ dislipemia: 7,  $\phi\phi\phi$ insulino-resistencia: 7,  $\phi\phi\phi\phi$ HTA: 4. PTGO (prueba de tolerancia oral a la glucosa): 16. \**p* valora diferencias entre obesos con y sin HVI (U de Mann-Whitney). \*\**X*<sup>2</sup>(*p*): Comparación de prevalencia entre los individuos con y sin HVI. *p*<,05: estadísticamente significativa indicada en negrilla. AST: Aspartato-aminotransferasa. ALT: Alanina-aminotransferasa. GIM CCD y CCI: grosor intima-media de carótida común derecha e izquierda. Los criterios para estado metabólico de bajo o alto riesgo cardiovascular se definieron en el capítulo 4.

Diagrama de cajas 4.10a: Variables con diferencias significativas entre los sujetos con y sin HVI.

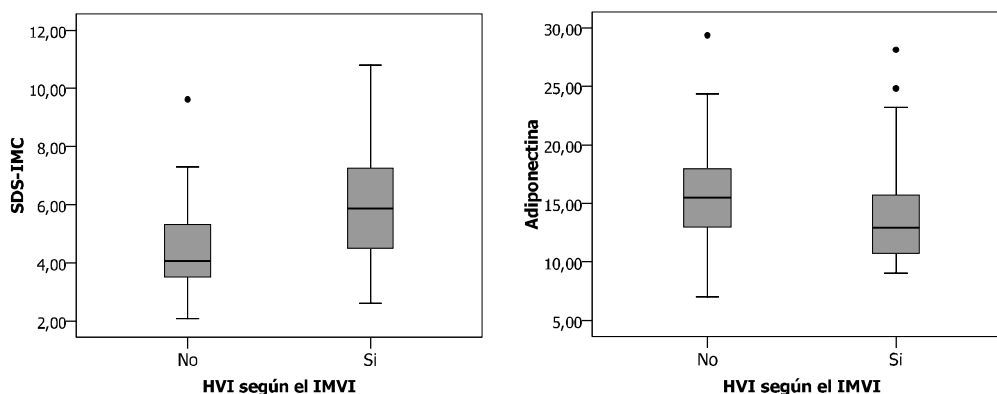
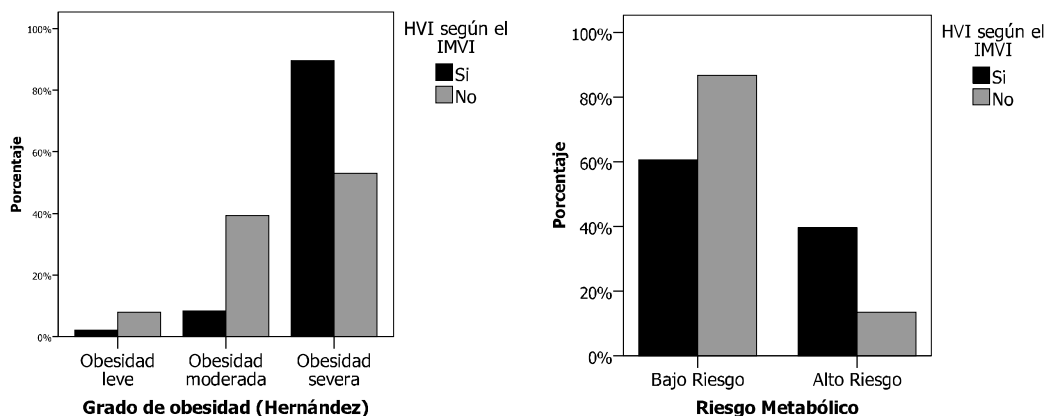


Gráfico de barras 4.10b: Prevalencia del grado de obesidad y del estado metabólico de riesgo CV en los pacientes obesos según la presencia de HVI.





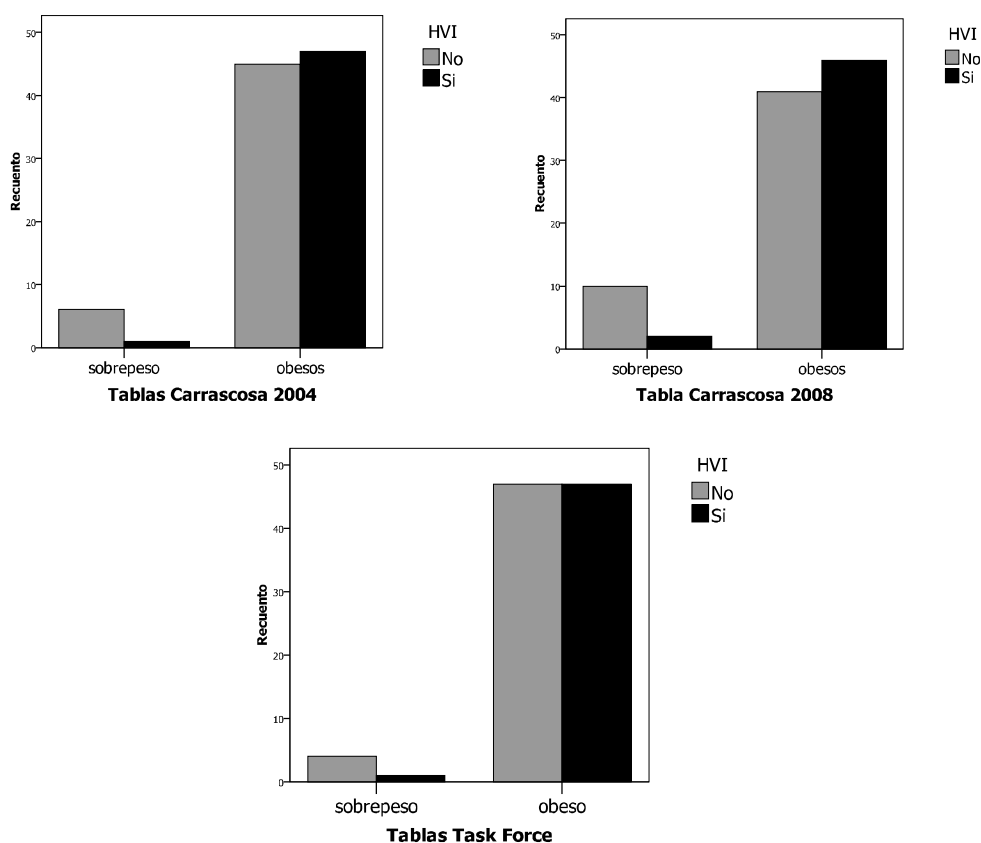
**Hipertrofia del ventrículo izquierdo y tablas de crecimiento:**

El 100% de los pacientes incluidos en este estudio cumplieron criterios de obesidad según las tablas de crecimiento de Hernández<sup>94</sup> y el criterio aplicado en el Estudio Español de Carrascosa 2010<sup>80</sup> como fue establecido previamente. Sin embargo no todos estos niños cumplieron criterios clínicos de “obesidad” al aplicarse determinadas tablas actuales de crecimiento, según las cuales entre el 12 y el 20% de los pacientes pediátricos a los que se realizó estudio ecocardiográficos cumplieron criterios “sobrepeso”. Se analizó sí estos niños con diagnóstico variable de “sobrepeso” u “obesidad” presentaban HVI y cual era su prevalencia. Observándose que hasta el 4% de estos niños con “sobrepeso” mostraron valores del IMVI compatibles con HVI (tabla y gráficos 4.11).

**Tablas 4.11: Prevalencia de HVI según dos puntos de corte en diferentes tablas de crecimiento.**

		IMVI	
		Adecuado n (%)	HVI n (%)
Hernández	<b>Sobrepeso</b>	0 (0%)	0 (0%)
Carr 10	<b>Obeso</b>	51 (52%)	48 (48%)
Carr 04	<b>Sobrepeso</b>	6 (12%)	1 (2%)
	<b>Obeso</b>	45 (88%)	47 (98%)
Carr 08	<b>Sobrepeso</b>	10 (20%)	2 (4%)
	<b>Obeso</b>	41 (80%)	46 (96%)
T. Force	<b>Sobrepeso</b>	4 (8%)	1 (2%)
	<b>Obeso</b>	47 (92%)	47 (98%)

**Gráficos de barras 4.11: Prevalencia de sujetos obesos con HVI según puntos de corte de diferentes tablas de crecimiento.**



## 5. Discusión:

La obesidad junto con otros factores de riesgo clínico-metabólicos se han asociado a enfermedad vascular<sup>8</sup> y al aumento de rigidez arterial en el adulto<sup>9,10</sup>. Esta arteriosclerosis podría comenzar en la infancia<sup>20</sup>, con un compromiso vascular mínimo y de lenta progresión. La ecografía de los vasos de cuello ha demostrado ser un método no invasivo y valioso en adultos para la detección del engrosamiento subclínico de la intima-media de las arterias carótidas<sup>41-43,42,43</sup>. En la población pediátrica el GIM de las arterias carótidas ha sido evaluado utilizando ecografía de alta resolución<sup>54-56</sup>. En el paciente pediátrico obeso la implementación de esta técnica podría permitir identificar alteraciones vasculares subclínicas, como se ha demostrado en los adultos con riesgo de ECV<sup>43,44,49,50-53</sup>.

Al realizarse el estudio ecográfico de los vasos del cuello en los niños y adolescentes obesos de este estudio, se observó un incremento del GIM de ambas arterias carótidas respecto al grupo control, concordando con otros trabajos publicados<sup>8,61-65,95</sup>. Algunos de los cuales han propuesto que existiría un incremento del GIM de las arterias carótidas con la edad<sup>55</sup>, mientras que en otros esta asociación ha sido mínima o nula<sup>56,57</sup>. Al valorarse en este estudio el GIM según intervalos de edad, se observó que se mantuvieron las diferencias significativas en el GIM entre los individuos obesos y no obesos, pero no se encontró asociación entre la edad o estadio puberal y el valor del GIM. Existen estudios publicados que han relacionado la elevación de lipoproteínas con el desarrollo de la aterogénesis<sup>25</sup>; y el GIM de las carótidas con la diabetes tipo 1, HTA y eventos vasculares<sup>58-60</sup>; sin poder demostrarse una clara relación con el SM, en parte debido a que el SM no está claramente definido en la infancia<sup>66</sup>. En este estudio no se han encontrado asociaciones en los sujetos obesos entre el GIM carotideo y los factores clínico-metabólicos de riesgo, evaluados de forma individual o agrupados bajo la denominación de un estado metabólico de alto riesgo cardiovascular. Aunque se observó una asociación significativa entre el incremento del GIM de la arteria coronaria derecha y la presencia de HTA, esta asociación no se vio reflejada al valorarse la carótida izquierda, por lo que sería apresurado sacar datos concluyentes respecto a este dato particular. Los resultados obtenidos y la evidencia actual sobre el incremento del GIM arterial observado en pacientes pediátricos obesos, sugerirían que esta alteración vascular subclínica podría ser consecuencia de la epidemia de obesidad infantil, como ha sido también sugerido en otros trabajos<sup>67</sup>.

El ecocardiograma es útil para la valoración de cambios cardíacos estructurales a través de las mediciones cardíacas y del cálculo de diferentes parámetros, como la MVI. Estudios realizados por este método han sugerido que la obesidad en niños y adolescentes podría contribuir al incremento de MVI<sup>18,69,70</sup>. Diferentes autores han reportado correlaciones independientes entre el IMC, anormalidades metabólicas y el incremento de la MVI en niños y adolescentes<sup>77,96,97</sup>. A partir de la MVI se puede calcular el IMVI, cuya utilidad se debe a que normaliza la MVI a la superficie corporal<sup>91</sup>. El incremento del IMVI define a la HVI<sup>92</sup>, por lo que este índice ha sido propuesto como posible factor independiente de riesgo cardiovascular<sup>75</sup>.

En este estudio los parámetros estructurales cardíacos medidos por ecocardiografía y el IMVI estuvieron incrementados en los individuos obesos respecto a los no obesos, coincidiendo con resultados obtenidos por algunos autores<sup>18,69,70</sup>. Existió una relación ascendente entre el valor del IMVI y la severidad de la obesidad. Si bien existieron diferencias en el grosor del TIV y PP entre estadios puberales, no existió una tendencia determinada, por lo que no se obtuvieron datos concluyentes respecto al desarrollo.

El grosor del TIV y de la PP presentaron correlaciones negativas con la adiponectina y HDL, y correlaciones positivas con el SDS-IMC, edad, insulinemia basal y HOMA-IR. La PP además mostró una correlación ascendente con las presiones sistólica y diastólica. En el modelo de regresión lineal las variables independientes que resultaron significativas tanto para la PP, como para el TIV, fueron la edad y el SDS-IMC. El IMVI presentó correlación positiva con el SDS-IMC y correlaciones negativas con la adiponectina y HDL, concordando con otros resultados publicados. En el modelo de regresión lineal la variable independiente que mostró asociación significativa con el IMVI fue el SDS-IMC.

Los individuos obesos de esta muestra presentaron una asociación entre el incremento del grosor del TIV y de la PP, y la presencia de alteraciones glucídicas (hiperinsulinismo, insulino resistencia y respuesta alterada a la PTGO) y disminución del HDL. El TIV además se asoció a la presencia de esteatosis hepática o HGNA. El incremento del IMVI se asoció con la presencia de hiperinsulinismo y dislipemia (disminución del HDL y/o hipertrigliceridemia). Estos resultados coincidirían con diversos estudios que sugieren que la obesidad infanto-juvenil<sup>18,69,70</sup>, junto con el hiperinsulinismo y la HTA presente en adolescentes<sup>71,72</sup> y adultos<sup>73,74</sup> podrían contribuir al incremento de la MVI.

Dado que la definición del síndrome metabólico no está unificada en pediatría, en este trabajo se clasificaron a los niños y adolescentes obesos según presentasen un estado metabólico de bajo o alto riesgo cardiovascular, siguiendo los criterios establecidos en el capítulo 4. Se observó que los obesos con estado metabólico de alto riesgo presentaron un impacto mayor sobre los parámetros estructurales ecocardiográficos asociados a la ECV subclínica<sup>75</sup>, dado que existió una asociación significativa entre la presencia del estado metabólico de alto riesgo y el incremento del grosor del TIV, PP e IMVI. Coincidiendo con estudios publicados donde también se ha observado relación entre el síndrome metabólico y el IMVI<sup>76</sup>. Por tal razón el incremento del IMVI podría interpretarse no solo como respuesta al incremento de la carga hemodinámica, sino también a la suma de los posibles efectos hormonales sobre el crecimiento ventricular por parte de los factores de riesgo presentes, como también ha sido sugerido por otros autores<sup>72</sup>.

Los individuos obesos de este estudio presentaron una alta prevalencia de HVI. La prevalencia de HVI fue significativamente mayor en los casos de obesidad severa. Algunos trabajos tales como el estudio del Bogalusa Heart han reportado una asociación significativa entre la HVI y la insulina<sup>98</sup>. En este estudio, los individuos obesos con HVI presentaron una tendencia positiva no significativa respecto a la concentración de insulina basal y HOMA-IR respecto a los obesos sin HVI, sin evidenciarse asociación entre la IR y la HVI. Los niveles de los componentes del perfil

lipídico mostraron un comportamiento similar a los del perfil hidrocarbonado, ya que los sujetos obesos con HVI mostraron una tendencia no significativa a presentar mayores niveles de LDL y TG, y disminución del HDL, sin evidenciarse asociación entre la dislipemia y la HVI. No se encontró asociación entre la HTA y la HVI en los niños obesos, y el GIM de las arterias carótidas fue similar entre los individuos con y sin HVI.

La HVI no presentó asociaciones con los factores clínico-metabólicos de riesgo al analizarse de forma individual, pero al valorarse estos factores agrupados bajo el concepto de estado metabólico de riesgo cardiovascular, los individuos obesos con un estado metabólico de alto riesgo fueron quienes presentaron mayor prevalencia de HVI, mostrando una asociación significativa entre ambas situaciones. Esta asociación podría interpretarse, como en el caso del incremento del IMVI, como debida a la interacción y/o suma de los efectos producidos por los factores de riesgo sobre el crecimiento ventricular, sugiriendo que en los pacientes pediátricos obesos, en los que se ha demostrado la presencia de más de un factor de riesgo de ECV, podría estar indicado el estudio ecocardiográfico con fin de detectar manifestaciones subclínicas de cambios estructurales a nivel cardíaco.

Dentro de los marcadores proinflamatorios, los resultados obtenidos han indicado que bajos niveles de adiponectina se asociaron a la HVI, coincidiendo con resultados obtenidos en otros estudios clínicos donde se ha demostrado el mismo tipo de asociación<sup>99,100</sup> y sugiriendo el posible papel protector de la adiponectina contra la ECV, aunque algunos estudios han mostrado resultados contradictorios con asociaciones positivas entre HVI y niveles de adiponectina<sup>101,102</sup>. La concentración media de PCR si bien fue superior en los sujetos obesos con HVI, no se demostró asociación significativa entre ambos parámetros.

La esteatosis hepática no alcohólica, sugerida en capítulos previos como posible marcador hepático del estado metabólico de alto riesgo en obesos, no presentó en este estudio asociación con la presencia de HVI; ya que no se observaron diferencias significativas entre los obesos con y sin HVI en los niveles de aminotransferasas o prevalencia de esteatosis hepática. Sin embargo existen publicaciones que refieren relación entre la MVI, la IR y la esteatosis hepática<sup>17,18</sup>.

El diagnóstico nutricional variable de sobrepeso u obesidad en grupo de individuos con exceso de peso leve, según se ha demostrado al utilizar determinadas tablas de crecimiento y sus criterios diagnósticos, podrían "normalizar" casos aislados de obesidad con el riesgo que supone, ya que se ha observado en este estudio que estos niños con incremento de peso border-line, pueden de todos modos presentar alteraciones subclínicas del estado cardiovascular.

## **6. Conclusiones:**

El GIM carotideo fue mayor en los niños y adolescentes obesos que en los no obesos, sin observarse asociaciones entre el GIM y factores de riesgo cardiovascular.

Cambios estructurales precoces en el fenotipo cardiovascular, tales como el incremento del TIV, PP e IMVI, se observaron en los individuos obesos respecto a los no obesos. Los grosores del TIV y

de la PP se asociaron con el incremento del HOMA-IR y con la disminución de adiponectina y HDL; y de forma independiente con el aumento de la edad y del SDS-IMC.

El incremento de IMVI se asoció con la presencia de hiperinsulinismo, hipertrigliceridemia y el estado metabólico de alto riesgo; se correlacionó de forma negativa con la disminución del HDL y de la adiponectina, y presentó una asociación significativa de forma independiente con el aumento del SDS-IMC.

La prevalencia de la HVI en los pacientes pediátricos obesos fue elevada y mostró asociación con el mayor grado de obesidad, con el estado metabólico de alto riesgo y con la disminución de adiponectina.

Dada la evidencia que brindan los resultados obtenidos sobre el significativo impacto que produciría la obesidad infantil sobre el aparato cardiovascular, se concluye que algunos niños y adolescentes obesos se beneficiarían del estudio ecográfico vascular y cardíaco para la aproximación diagnóstica a la ECV subclínica.

## **Bibliografia:**

1. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J, 3rd. Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1961;55:33-50.
2. Hoeg JM. Evaluating coronary heart disease risk. Tiles in the mosaic. *JAMA* 1997;277:1387-90.
3. Bao W, Srinivasan SR, Berenson GS. Persistent elevation of plasma insulin levels is associated with increased cardiovascular risk in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *Circulation* 1996;93:54-9.
4. Teran-Garcia M, Bouchard C. Genetics of the metabolic syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007;32:89-114.
5. Kraja AT, Hunt SC, Pankow JS, et al. An evaluation of the metabolic syndrome in the HyperGEN study. *Nutr Metab (Lond)* 2005;2:2.
6. WHO. Consultation on obesity. Global prevalence and secular trends in obesity. In: World Health Organization, ed. *Obesity preventing and managing the global epidemic*. Geneva: WHO:1998. 17-40.
7. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998;6 Suppl 2:51S-209S.
8. Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, et al. Increased carotid intima-media thickness and stiffness in obese children. *Diabetes Care* 2004;27:2506-8.
9. Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, et al. Carotid artery stiffness in obese children with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2006;97:528-31.
10. Juonala M, Jarvisalo MJ, Maki-Torkko N, Kahonen M, Viikari JS, Raitakari OT. Risk factors identified in childhood and decreased carotid artery elasticity in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation* 2005;112:1486-93.
11. Pi-Sunyer FX. Pathophysiology and long-term management of the metabolic syndrome. *Obes Res* 2004;12 Suppl:174S-80S.
12. Golden SH, Folsom AR, Coresh J, Sharrett AR, Szklo M, Brancati F. Risk factor groupings related to insulin resistance and their synergistic effects on subclinical atherosclerosis: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes* 2002;51:3069-76.
13. Bradfield JP, Taal HR, Timpson NJ, et al. A genome-wide association meta-analysis identifies new childhood obesity loci. *Nat Genet* 2012;44:526-31.
14. Raitakari OT, Juonala M, Kahonen M, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA* 2003;290:2277-83.
15. Kannel WB. Contributions of the Framingham Study to the conquest of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1988;62:1109-12.
16. Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med* 1992;327:1350-5.
17. Sert A, Pirgon O, Aypar E, Yilmaz H, Odabas D. Relationship between left ventricular mass and carotid intima media thickness in obese adolescents with non-alcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012;25:927-34.
18. Sert A, Aypar E, Pirgon O, Yilmaz H, Odabas D, Tolu I. Left ventricular function by echocardiography, tissue Doppler imaging, and carotid intima-media thickness in obese adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Cardiol* 2013;112:436-43.
19. Merck M. Enfermedades cardiovasculares.
20. Belay B, Belamarich P, Racine AD. Pediatric precursors of adult atherosclerosis. *Pediatr Rev* 2004;25:4-16.
21. Singh U, Devaraj S, Dasu MR, Ciobanu D, Reusch J, Jialal I. C-reactive protein decreases interleukin-10 secretion in activated human monocyte-derived macrophages via inhibition of cyclic AMP production. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:2469-75.
22. Devaraj S, Davis B, Simon SI, Jialal I. CRP promotes monocyte-endothelial cell adhesion via Fcγ receptors in human aortic endothelial cells under static and shear flow conditions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291:H1170-6.
23. Calabro P, Golia E, Maddaloni V, et al. Adipose tissue-mediated inflammation: the missing link between obesity and cardiovascular disease? *Intern Emerg Med* 2009;4:25-34.
24. Mathieu P, Poirier P, Piabrot P, Lemieux I, Despres JP. Visceral obesity: the link among inflammation, hypertension, and cardiovascular disease. *Hypertension* 2009;53:577-84.
25. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
26. Corti R, Hutter R, Badimon JJ, Fuster V. Evolving concepts in the triad of atherosclerosis, inflammation and thrombosis. *J Thromb Thrombolysis* 2004;17:35-44.
27. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:937-54.

28. Matsuzawa Y. Therapy Insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;3:35-42.
29. Fantuzzi G, Mazzone T. Adipose tissue and atherosclerosis: exploring the connection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:996-1003.
30. Gu L, Okada Y, Clinton SK, et al. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Mol Cell* 1998;2:275-81.
31. Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA, Rader DJ. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation* 2005;111:932-9.
32. Dahl TB, Yndestad A, Skjelland M, et al. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization. *Circulation* 2007;115:972-80.
33. Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88:4651-5.
34. Petrie JR, Ueda S, Webb DJ, Elliott HL, Connell JM. Endothelial nitric oxide production and insulin sensitivity. A physiological link with implications for pathogenesis of cardiovascular disease. *Circulation* 1996;93:1331-3.
35. Tracy RE, Newman WP, 3rd, Wattigney WA, Srinivasan SR, Strong JP, Berenson GS. Histologic features of atherosclerosis and hypertension from autopsies of young individuals in a defined geographic population: the Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis* 1995;116:163-79.
36. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1235-41.
37. Halcox JP, Donald AE, Ellins E, et al. Endothelial function predicts progression of carotid intima-media thickness. *Circulation* 2009;119:1005-12.
38. Juonala M, Viikari JS, Kahonen M, et al. Childhood levels of serum apolipoproteins B and A-I predict carotid intima-media thickness and brachial endothelial function in adulthood: the cardiovascular risk in young Finns study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:293-9.
39. Koskinen J, Kahonen M, Viikari JS, et al. Conventional cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in predicting carotid intima-media thickness progression in young adults: the cardiovascular risk in young Finns study. *Circulation* 2009;120:229-36.
40. Duprez DA, Somasundaram PE, Sigurdsson G, Hoke L, Florea N, Cohn JN. Relationship between C-reactive protein and arterial stiffness in an asymptomatic population. *J Hum Hypertens* 2005;19:515-9.
41. Jarvisalo MJ, Jartti L, Nanto-Salonen K, et al. Increased aortic intima-media thickness: a marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation* 2001;104:2943-7.
42. Bots ML, Hoes AW, Hofman A, Witteman JC, Grobbee DE. Cross-sectionally assessed carotid intima-media thickness relates to long-term risk of stroke, coronary heart disease and death as estimated by available risk functions. *J Intern Med* 1999;245:269-76.
43. Simons PC, Algra A, Bots ML, Banga JD, Grobbee DE, van der Graaf Y. Common carotid intima-media thickness in patients with peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm: the SMART study. *Second Manifestations of ARterial disease. Atherosclerosis* 1999;146:243-8.
44. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997;146:483-94.
45. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115:459-67.
46. Burke GL, Evans GW, Riley WA, et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke* 1995;26:386-91.
47. Skilton MR, Moulin P, Serusclat A, Nony P, Bonnet F. A comparison of the NCEP-ATPIII, IDF and AHA/NHLBI metabolic syndrome definitions with relation to early carotid atherosclerosis in subjects with hypercholesterolemia or at risk of CVD: evidence for sex-specific differences. *Atherosclerosis* 2007;190:416-22.
48. Ahluwalia N, Drouet L, Ruidavets JB, et al. Metabolic syndrome is associated with markers of subclinical atherosclerosis in a French population-based sample. *Atherosclerosis* 2006;186:345-53.
49. Davis PH, Dawson JD, Mahoney LT, Lauer RM. Increased carotid intimal-medial thickness and coronary calcification are related in young and middle-aged adults. The Muscatine study. *Circulation* 1999;100:838-42.
50. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997;96:1432-7.
51. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med* 1999;340:14-22.
52. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998;128:262-9.
53. Freedman DS, Dietz WH, Tang R, et al. The relation of obesity throughout life to carotid intima-media thickness in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:159-66.
54. Litwin M, Trelewicz J, Wawer Z, et al. Intima-media thickness and arterial elasticity in hypertensive children: controlled study. *Pediatr Nephrol* 2004;19:767-74.

55. Jourdan C, Wuhl E, Litwin M, et al. Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. *J Hypertens* 2005;23:1707-15.
56. Sass C, Herbeth B, Chapet O, Siest G, Visvikis S, Zannad F. Intima-media thickness and diameter of carotid and femoral arteries in children, adolescents and adults from the Stanislas cohort: effect of age, sex, anthropometry and blood pressure. *J Hypertens* 1998;16:1593-602.
57. Freedman DS, Patel DA, Srinivasan SR, et al. The contribution of childhood obesity to adult carotid intima-media thickness: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:749-56.
58. Sorof JM, Alexandrov AV, Garami Z, et al. Carotid ultrasonography for detection of vascular abnormalities in hypertensive children. *Pediatr Nephrol* 2003;18:1020-4.
59. Jarvisalo MJ, Harmoinen A, Hakanen M, et al. Elevated serum C-reactive protein levels and early arterial changes in healthy children. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1323-8.
60. Gaeta G, De Michele M, Cuomo S, et al. Arterial abnormalities in the offspring of patients with premature myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000;343:840-6.
61. Torrejon C, Hevia M, Ureta E, Valenzuela X, Balboa P. [Intima-media thickness in obese adolescents and their relation with metabolic syndrome]. *Nutr Hosp* 2012;27:192-7.
62. Reinehr T, Kiess W, de Sousa G, Stoffel-Wagner B, Wunsch R. Intima media thickness in childhood obesity: relations to inflammatory marker, glucose metabolism, and blood pressure. *Metabolism* 2006;55:113-8.
63. Zhu W, Huang X, He J, Li M, Neubauer H. Arterial intima-media thickening and endothelial dysfunction in obese Chinese children. *Eur J Pediatr* 2005;164:337-44.
64. Mangge H, Schauenstein K, Stroedter L, Griesl A, Maerz W, Borkenstein M. Low grade inflammation in juvenile obesity and type 1 diabetes associated with early signs of atherosclerosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004;112:378-82.
65. Urbina EM, Kimball TR, McCoy CE, Khoury PR, Daniels SR, Dolan LM. Youth with obesity and obesity-related type 2 diabetes mellitus demonstrate abnormalities in carotid structure and function. *Circulation* 2009;119:2913-9.
66. Reinehr T, Wunsch R, de Sousa G, Toschke AM. Relationship between metabolic syndrome definitions for children and adolescents and intima-media thickness. *Atherosclerosis* 2008;199:193-200.
67. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 1996;97:2601-10.
68. Federico Lombera Romero (coordinador) VBA, Federico Soria Arcos, Luis Placer Peralta, José M.a Cruz Fernández, Luis Tomás Abadal, Luis Rodríguez Padial y José R. González Juanatey. Guidelines of the Spanish Society of Cardiology on High Blood Pressure. 53 2000:66-90.
69. Urbina EM, Gidding SS, Bao W, Pickoff AS, Berdusis K, Berenson GS. Effect of body size, ponderosity, and blood pressure on left ventricular growth in children and young adults in the Bogalusa Heart Study. *Circulation* 1995;91:2400-6.
70. Kharod AM, Ramlogan SR, Kumar S, et al. Childhood Obesity Increases Left-Ventricular Mass Irrespective of Blood Pressure Status. *Pediatr Cardiol* 2013.
71. Friberg P, Allansdotter-Johnsson A, Ambring A, et al. Increased left ventricular mass in obese adolescents. *Eur Heart J* 2004;25:987-92.
72. Chinali M, de Simone G, Roman MJ, et al. Impact of obesity on cardiac geometry and function in a population of adolescents: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2267-73.
73. Kuperstein R, Hanly P, Niroumand M, Sasson Z. The importance of age and obesity on the relation between diabetes and left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1957-62.
74. Sasson Z, Rasooly Y, Bhesania T, Rasooly I. Insulin resistance is an important determinant of left ventricular mass in the obese. *Circulation* 1993;88:1431-6.
75. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1561-6.
76. Atabek ME, Akyuz E, Selver Eklioglu B, Cimen D. The relationship between metabolic syndrome and left ventricular mass index in obese children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011;3:132-8.
77. Chinali M, de Simone G, Roman MJ, et al. Cardiac markers of pre-clinical disease in adolescents with the metabolic syndrome: the strong heart study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:932-8.
78. M. Hernandez JC, J. L. Narvaiza, j. m. Rincon, I. Ruiz, E.Sanchez, b. Sobradillo y A. Zurimendi curvas y tablas de crecimiento. Instituto sobre crecimiento y desarrollo. Fundación F. Orbeagozo. Madrid: editorial Garsi 1988.
79. Carrascosa Lezcano A FGJ, Fernandez Ramos C et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte II: valores de talla, peso el índice de masa corporal desde el nacimiento a la talla adulta. *Am Pediatr (Barc)* 2008 2008;68 (6):552-69.
80. Antonio Carrascosa JMF, Angel Ferrández, Juan Pedro López-Siguero, Diego López, Elena Sánchez y Grupo Colaborador. Estudios españoles de crecimiento 2010.:<http://www.estudiosdecrecimiento.es/estudio-transversal-publicaciones.html>.
81. 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.
82. Marshall W TJ. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44:291-303.



83. Marshall W TJ. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1969;44:291-303.
84. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-63.
85. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-83.
86. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358-67.
87. Feigenbaum H AW. Feigenbaum's echocardiography. 6th edition. Philadelphia. 2005.
88. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450-8.
89. Vogel M, Staller W, Buhlmeyer K. Left ventricular myocardial mass determined by cross-sectional echocardiography in normal newborns, infants, and children. *Pediatr Cardiol* 1991;12:143-9.
90. Poutanen T, Jokinen E. Left ventricular mass in 169 healthy children and young adults assessed by three-dimensional echocardiography. *Pediatr Cardiol* 2007;28:201-7.
91. de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1251-60.
92. Daniels SR, Kimball TR, Morrison JA, Houry P, Meyer RA. Indexing left ventricular mass to account for differences in body size in children and adolescents without cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1995;76:699-701.
93. Deiros L. DR, M. Bret. Servicio de Cardiología Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid. Métodos diagnósticos por imagen en cardiología infantil. .11.
94. Hernandez M. Curvas y tablas de crecimiento. Argente, J, Carrascosa A, Garcia R, Rodriguez F Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia 2000;2º ed. Barcelona:1441-99.
95. Mónica Bravo LC, Esteban Dardanelli, María Beatriz Araujo, José Lipsich, Silvia Moguillansky. Medición ecográfica del espesor medio-intimal carotídeo en pacientes pediátricos con obesidad, hipercolesterolemia familiar y diabetes tipo 1. *Rev argent radiol* 2011;76.
96. Daniels SR, Kimball TR, Morrison JA, Houry P, Witt S, Meyer RA. Effect of lean body mass, fat mass, blood pressure, and sexual maturation on left ventricular mass in children and adolescents. Statistical, biological, and clinical significance. *Circulation* 1995;92:3249-54.
97. Hirschler V, Acebo HL, Fernandez GB, de Lujan Calcagno M, Gonzalez C, Jadzinsky M. Influence of obesity and insulin resistance on left atrial size in children. *Pediatr Diabetes* 2006;7:39-44.
98. Urbina EM, Gidding SS, Bao W, Elkasabany A, Berenson GS. Association of fasting blood sugar level, insulin level, and obesity with left ventricular mass in healthy children and adolescents: The Bogalusa Heart Study. *Am Heart J* 1999;138:122-7.
99. Paakko T, Ukkola O, Ikaheimo M, Kesaniemi YA. Plasma adiponectin levels are associated with left ventricular hypertrophy in a random sample of middle-aged subjects. *Ann Med* 2010;42:131-7.
100. Ebinc H, Ebinc FA, Ozkurt ZN, et al. Impact of adiponectin on left ventricular mass index in non-complicated obese subjects. *Endocr J* 2008;55:523-8.
101. Bidulescu A, Liu J, Musani SK, et al. Association of adiponectin with left ventricular mass in blacks: the Jackson Heart Study. *Circ Heart Fail* 2011;4:747-53.
102. Lee Y, Kim BK, Lim YH, Kim MK, Choi BY, Shin J. The relationship between adiponectin and left ventricular mass index varies with the risk of left ventricular hypertrophy. *PLoS One* 2013;8:e70246.



Capítulo

8

Conclusiones finales





1. El diagnóstico de obesidad en la infancia y adolescencia se puede establecer correctamente mediante el uso de las gráficas del Estudio Transversal Español de Crecimiento 2010 de Carrascosa y col., aplicando en ellas los criterios sugeridos por la OMS 2007: obesidad en varones  $IMC > Pc90$ , obesidad en mujeres  $IMC > Pc95$ .
2. La prevalencia del estado metabólico de alto riesgo de enfermedad cardiovascular en los niños y adolescentes obesos fue del 29%, y se asoció con el mayor grado de obesidad. Los criterios diagnósticos más prevalentes en los individuos obesos de alto riesgo fueron la disminución de HDL-colesterol y la presencia de hipertensión arterial.
3. El 33% de los niños y adolescentes obesos presentaron alguna alteración hepática. Uno de cada cuatro pacientes asintomáticos presentó signos ecográficos de hígado graso no alcohólico (HGNA). La normalización de enzimas hepáticas no descartó la presencia de esteatosis hepática. Se detectó asociación entre HGNA y la presencia de insulino-resistencia y de un estado metabólico de alto riesgo cardiovascular. Estos resultados concuerdan con la hipótesis que supone al HGNA como la manifestación hepática del síndrome metabólico o de un estado metabólico de alto riesgo cardiovascular.
4. Los niños y adolescentes obesos presentaron niveles disminuidos de adiponectina y niveles aumentados de PCR. Ambos resultados se asociaron a SDS-IMC y a alteración de la sensibilidad a insulina. Estos datos permiten asociar el exceso de peso a un estado inflamatorio crónico de bajo grado. En nuestro grupo de pacientes obesos no se ha detectado alteración en los niveles de papp-a.
5. Los niños y adolescentes obesos presentaron un incremento en el GIM de ambas arterias carótidas comunes respecto a los individuos no obesos, sin observarse asociaciones con otros factores clínico-metabólicos de riesgo cardiovascular.
6. Los resultados obtenidos por ecocardiografía demostraron cambios estructurales precoces en el ventrículo izquierdo de los individuos obesos respecto a los no obesos. El Índice de Masa Ventricular Izquierda fue mayor en los obesos y se asoció a SDS-IMC. Estos datos permiten plantear la conveniencia de la realización de ecocardiografía en los niños y adolescentes obesos, en un contexto de aproximación diagnóstica a la enfermedad cardiovascular subclínica.
7. La alta prevalencia de patología subclínica y/o clínica en los niños y adolescentes obesos, también aunque con menos frecuencia observada en individuos con obesidad leve, demuestra que gran parte de estos pacientes pediátricos sufre un estado variable de enfermedad subyacente a su obesidad, que debe ser investigada y detectada precozmente.