

**COAGULACIÓN
FIBRINOLISIS Y SU
RELACIÓN CON LAS
ADIPOQUINAS
INFLAMATORIAS EN LA
OBESIDAD
INFANTIL**

**AUTOR: PABLO PRIETO MATOS
DIRECTOR: DR. D. JESÚS MARÍA PRIETO VEIGA**

SALAMANCA 2010

**DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA
GINECOLOGÍA Y PEDIATRÍA
FACULTAD DE MEDICINA**



**VNiVERSiDAD
DSALAMANCA**

D. JESÚS PRIETO VEIGA, Profesor Titular de la Facultad de Medicina y Jefe de Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Salamanca,

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado “Coagulación, fibrinólisis y su relación con las adipoquinas inflamatorias en la obesidad infantil“, que presenta el licenciado en Medicina Don Pablo Prieto Matos ha sido realizado bajo mi dirección en el Departamento de Obstetricia, Ginecología y Pediatría y reúne, a mi juicio, originalidad y contenidos suficientes para que sea presentado ante el Tribunal correspondiente y optar al grado de Doctor por la Universidad de Salamanca.

Y para que así conste y a los efectos oportunos, expido el presente certificado en Salamanca a 25 de Octubre de 2010.

Fdo.: Prof. Dr. Jesús Prieto Veiga

A mi familia

AGRADECIMIENTOS:

A mi padre y también director de tesis sin el cual este trabajo dudosamente podría ni siquiera haber comenzado.

A Diana, mi mujer. Decidimos hace unos años que nuestras vidas fueran juntas y ha supuesto que nuestras tesis crezcan de forma paralela; en los próximos meses le toca a ella.

A Eduardo, Jesús y Montse ya que este trabajo es fruto de su colaboración y trabajo en equipo.

Al Dr. Ignacio Alberca, a la Dra. M^a Luisa Hernández Cerceño, a la Dra. M^a José Pedraz y a todos sus equipos ya que, en estos últimos años, les ha quedado bien claro que me estaba dedicando a realizar la Tesis.

A Mercedes, estadista de la Unidad de Investigación la cual me ayudó cuando aún no había tomado posesión de su plaza.

A Marivi y a Mavi por su buen hacer en las extracciones de las muestras.

A Mercedes, secretaria de pediatría.

A Rut por diseñar la portada.

A todos los que de forma más o menos directa han contribuido a la realización de este trabajo.

Siempre que enseñes, enseña a la vez a dudar de lo que enseñes

José Ortega y Gasset

ÍNDICE GENERAL



ÍNDICE GENERAL	13
ABREVIATURAS	19
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	25
EPIDEMIOLOGÍA	28
FACTORES ETIOLÓGICOS	30
DIAGNÓSTICO	36
COMORBILIDADES Y COMPLICACIONES	39
TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD	50
PREVENCIÓN DE LA OBESIDAD	54
OBESIDAD COMO ENFERMEDAD INFLAMATORIA	55
Leptina	56
Adiponectina	59
Interleuquina 6	61
Factor de necrosis tumoral α	63
Ghrelina	63
Otras adipoquinas	65
Proteína C reactiva	66
Leucocitos y neutrófilos	66
Ácido úrico	67
Metabolismo del hierro	68
Albúmina	68
HEMOSTASIA, DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y SISTEMA FIBRINOLÍTICO	69
Factor inhibidor del activador del plasminógeno 1	72
Fibrinógeno	77
Homocisteína	78

Factor Von Willebrand	78
Antitrombina III	79
HIPÓTESIS	83
OBJETIVOS	87
PACIENTES Y MÉTODOS	91
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO	93
TABLAS UTILIZADAS	93
SELECCIÓN DE LAS POBLACIONES A ESTUDIO	94
Población obesa	94
Población con normopeso	94
MUESTRAS SANGUÍNEAS	95
METODOLOGÍA DE LAS DETERMINACIONES ANALÍTICAS	97
OBTENCIÓN DE DATOS NO SANGUÍNEOS	100
MANEJO DE DATOS	103
ESTUDIO ESTADÍSTICO	104
RESULTADOS	107
INTRODUCCIÓN	109
DATOS DE INTERÉS CLÍNICO	110
Antecedentes familiares	110
Antecedentes personales	113
ANTROPOMETRÍA Y EXPLORACIÓN	115
Medidas antropométricas	115
Tensión arterial y exploración	116
INFLAMACIÓN EN LA OBESIDAD INFANTIL	120
Seria roja y serie blanca	120

Bioquímica básica	121
Estudio hepático	122
Proteína C reactiva	125
Lipidograma	126
Metabolismo del hierro	129
Metabolismo hidrocarbonado	131
Función tiroidea	136
Cortisol	136
Leptina	137
Adiponectina	140
IL6 y TNF-alfa	141
Ghrelin	142
Peptido natriurético atrial	143
COAGULACIÓN Y FIBRINOLISIS EN LA OBESIDAD	144
Coagulación básica	144
Complejo del factor Von Willebrand	148
PAI-1 y fibrinólisis	150
PERFILES DE MAYOR RIESGO CARDIOVASCULAR	153
DISCUSIÓN	159
ASPECTOS CLÍNICOS	161
ANTROPOMETRÍA Y EXPLORACIÓN	161
INFLAMACIÓN EN LA OBESIDAD INFANTIL	163
COAGULACIÓN EN LA OBESIDAD	175
SÍNDROME METABÓLICO	182
CONCLUSIONES	191
BIBLIOGRAFÍA	197

ANEXOS	251
ÍNDICE DE FIGURAS	257
ÍNDICE DE TABLAS	263

ABREVIATURAS



ACTH: hormona adrenocorticotropa.

AN: acantosis nígricans.

AT: antitrombina.

cm: centímetros.

Cols: colaboradores.

Cr: creatinina.

DHEA: dehidroepiandrosterona.

DM: diabetes mellitus.

DS: desviaciones estándar.

FBG: fibrinógeno.

FVW: factor Von Willebrand.

GH: hormona de crecimiento.

Hb: hemoglobina.

HDL: colesterol de alto peso molecular.

HCN: homocisteína.

HTA: hipertensión arterial.

HOMA: homeostasis model assessment.

IDF: Federación Internacional de la Diabetes.

IECA: inhibidor del enzima convertidor de la angiotensina.

IL6: interleuquina 6.

IMC: índice de masa corporal.

IMC-DS: desviaciones estándar del índice de masa corporal.

IOTF: International Obesity Task Force.

kDa: kilodalton.

Kg: kilogramos.

LH: hormona luteinizante.

LDL: colesterol de bajo peso molecular.

LpA: lipoproteína A.

mm: milímetros.

mmHg: milímetros de mercurio.

NCEP-ATP-III: Panel de tratamiento de adultos del programa nacional para la educación para el colesterol.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

p: percentil.

PAI-1: factor inhibidor del activador del plasminógeno 1.

PCR: proteína C reactiva.

PEG: pequeño para la edad gestacional.

QUICKI: quantitative insulin sensitivity check index.

SM: síndrome metabólico.

t-PA: activador del plasminógeno forma tisular.

TA: tensión arterial.

TAD-DS: desviación estándar de la tensión arterial sistólica.

TAS-DS: desviación estándar de la tensión arterial diastólica.

TG: triglicéridos.

TP: tiempo de protrombina.

TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activado.

TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.

u-PA: activador del plasminógeno forma uroquinasa.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA



La obesidad se define como un exceso de grasa corporal¹. Los métodos más objetivos para la medición de la grasa corporal no son utilizados en la práctica médica diaria; lo más habitual es que se recurra a estimaciones indirectas para su cuantificación, estas estimaciones indirectas son las medidas antropométricas.

El índice de masa corporal* (IMC), es el parámetro más utilizado en mayores de dos años para cuantificar la grasa y definir la obesidad². Existen tablas normalizadas de IMC según sexo y edad para población española³, siendo las más recientes las publicadas en el año 2008⁴. En la población adulta se considera sobrepeso un IMC entre 25 y 29,9 kg/m²; obesidad se define cuando el IMC es igual o mayor de 30 kg/m².

En la población infantil los puntos de corte no están tan claramente establecidos; Cole⁵ estandarizó la definición estableciendo como puntos de corte los percentiles según la edad y el sexo equivalentes a un IMC en la edad adulta superior a 25 para sobrepeso y superior a 30 para obesidad. Apoyándose en esta definición un subgrupo de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la International Obesity Task Force (IOTF), define sobrepeso cuando el IMC está entre los percentiles 91 y 98, y obesidad cuando el percentil es igual o mayor al 99.

* $IMC = \text{Peso} / (\text{Talla})^2$. Calculado con el peso en kilogramos y la talla en metros.

La OMS define sobrepeso cuando el IMC es superior al p85 y obesidad cuando es superior al 95. La Sociedad Española para el estudio de la Obesidad (SEEDO) recomienda los percentiles 85 y 97⁶ según edad y sexo en relación a las tablas Cole⁵.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la obesidad entre los 2 y los 24 años en España^{6,7} es del 13,9% mientras que la de sobrepeso alcanza al 26,3%, siendo distinta según la edad y el sexo (tabla 1). Las cifras más altas de obesidad en la edad infantil se localizan en la etapa prepuberal. La prevalencia de la obesidad según las diferentes zonas se puede ver en la figura 1.

	Varones (%)	Mujeres (%)	Total (%)
2-9 años	16,3	11,6	14
10-17 años	18,5	9,1	13,9
18-24 años	12,6	14,9	13,7
Total	15,6	12,0	13,9

Tabla 1: Prevalencia de la obesidad infantil en España según edades. Modificada de: Med Clín (Barc). 2003 Nov 29;121(19):725-32.

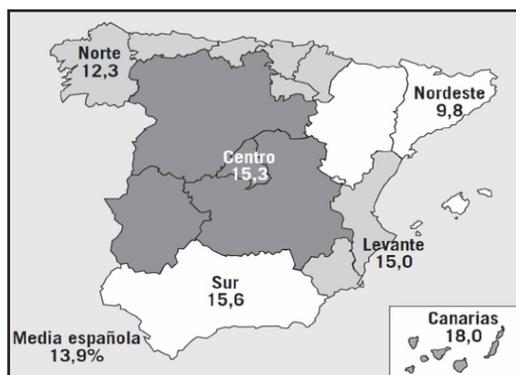


Figura 1: Prevalencia de la obesidad en España según zonas. Tomado de Med Clín (Barc). 2003 Nov 29;121(19):725-32.

En Estados Unidos las cifras son más negativas, apreciándose obesidad en un 17% de los niños y en un 17,6% de los adolescentes⁸. Más alarmante que estos resultados epidemiológicos es la tendencia alista que estas cifras han presentado durante las dos últimas décadas; esto ha hecho que se acuñe en nuestro país el término de “obesidad epidémica”⁹.

El estudio PAIDOS´84¹⁰ fija la prevalencia de obesidad infantil era del 4,9%. A partir de ahí múltiples estudios, como el RICARDIN¹¹ y el PECNA¹² han confirmado el aumento de esa prevalencia.

En la mayor parte de los países desarrollados la prevalencia de la obesidad ha aumentado en los últimos años; España se encuentra en la zona media¹³ (figura 2). Este aumento de la obesidad se asocia a un incremento de comorbilidades¹⁴ que

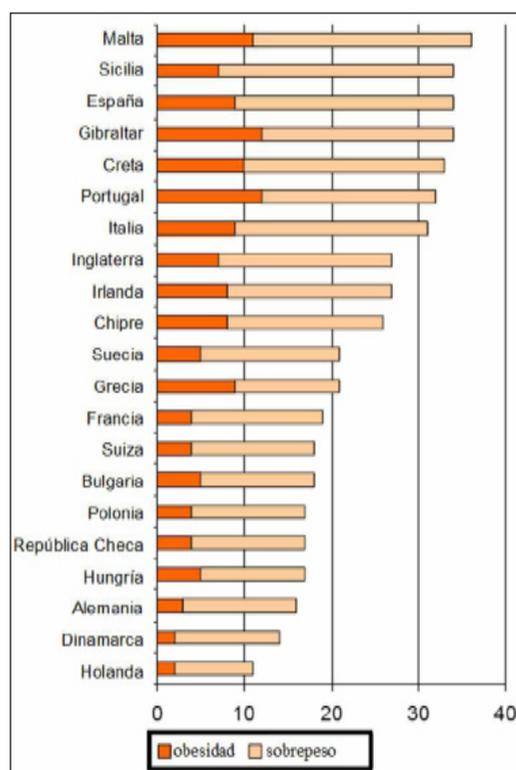


Figura 2: Porcentaje de niños de 7 a 11 años con obesidad y sobrepeso. Tomado de: Lobstein T, Rugby N, Leach R. International Obesity Task Force. EU platform diet, physical activity, and health. International Obesity Task Force EU Platform Briefing Paper. Brussels 2005. European Association for the Study of Obesity.

está disparando el gasto sanitario en los países desarrollados. En EEUU el coste sanitario de la obesidad y sus complicaciones llega al 9% del gasto sanitario¹⁵.

Se podría decir que la complicación más importante de la obesidad infantil es precisamente la obesidad en la etapa adulta, ya que ésta se acompaña de una mayor morbimortalidad.

FACTORES ETIOLÓGICOS

La obesidad es un grave problema de salud pública que se genera, simplificando al máximo, por una ingesta calórica superior a la necesaria. Por tanto, todo lo que aumente la ingesta (alimentación hipercalórica, picoteo etc.), o lo que disminuye el gasto (poco ejercicio, exceso de televisión...) produce obesidad.

Debemos destacar los factores genéticos en la patogénesis de la obesidad por la importancia que están cobrando en los últimos años. Al hablar de genética nos estamos refiriendo a mutaciones monogénicas pero sobre todo a múltiples polimorfismos^{16,17}, que actuando como factores predisponentes y acompañados de unos estilos de vida no saludables, facilitan la aparición de la obesidad.

Entre los factores que intervienen en la obesidad destacamos las siguientes:

Momento de la vida: La gestación es un momento crítico de la vida que puede influir en una futura obesidad. Un importante aumento de peso de la madre influye en la composición corporal futura^{18,19}.

Tras la gestación, la lactancia materna es un factor fundamental como protector de sobrepeso. Niños que durante la lactancia no se les pudo alimentar con leche materna presentaban un mayor riesgo de sobrepeso en la infancia tardía y en la adolescencia^{20,21}.

Los primeros años de vida constituyen un periodo fundamental en la programación metabólica, se ha visto que ganancias rápidas de peso durante esa etapa se asocian con un mayor peso durante la edad adulta^{22,23,24}.

Los niños pequeños para su edad gestacional (PEG) presentan un riesgo aumentado de obesidad abdominal y diabetes mellitus (DM) tipo 2 en la edad adulta²⁵.

La probabilidad de que un niño obeso sea un adulto obeso está en relación con su edad y con la existencia de algún progenitor obeso. Así, un niño obeso de 4 años con padres con normopeso tiene un 24% de riesgo de convertirse en un adulto obeso, mientras que si tiene 13 años y sus progenitores son obesos el porcentaje asciende hasta el 79%²⁶.

Estilos de vida: La vida sedentaria conduce a una disminución del gasto energético y condiciona una ganancia del peso. Ver la televisión en exceso durante la infancia se asocia a un riesgo incrementado de obesidad²⁷ no sólo en la edad infantil sino también en la etapa adulta^{28,29}. Esta asociación de televisión y obesidad se debe a que hay menos tiempo para realizar ejercicio, además de contribuir a que el metabolismo basal disminuya y a que la calidad de la dieta empeore.

Otro factor favorecedor de la obesidad también es el dormir poco³⁰; lo que se atribuye a alteraciones en la secreción de hormonas, como la leptina y la ghrelina, que influyen sobre el apetito.

Dieta: Las calorías ingeridas y la composición de esas calorías también influyen en la obesidad. El porcentaje de grasa en la dieta se relaciona de forma positiva con la ganancia de peso. En el 2005 se publicó en Lancet un estudio³¹ que relacionaba la comida rápida y las raciones “gigantes” con un incremento del peso y un aumento del riesgo de DM tipo 2.

Un trastorno que se asocia a la obesidad es la apnea del sueño que crea un círculo vicioso difícil de romper ya que estos pacientes padecen somnolencia diurna duermen mal por la noche y, al despertarse por las noches, tienen tendencia a comer.

Medicación: Muchos medicamentos (tabla 2) producen ganan-

cia de peso por múltiples mecanismos. Clásicamente es conocido el aumento de peso que acompaña a los corticoides. Algunos antipsicóticos, antidepresivos y antidiabéticos orales pueden inducir sobrepeso; son medicamentos de poco uso en la infancia pero que deben ser tenidos en cuenta en pacientes que los estén tomando. Los antiepilépticos como el ácido valproico, carbamacepina y otros, de uso más frecuente en la población infantil se asocian a una ganancia de peso³².

Corticoides
Anticonceptivos orales
Beta bloqueantes
Clonidina
Ácido valproico
Gabapentina
Flunarizina
Ciproheptadina
Ketotifeno
Carbamacepina
Antipsicóticos
Litio
Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina
Antidepresivos tricíclicos
Inhibidores de la monoamin oxidasa

Tabla 2: Medicamentos que pueden inducir aumento de peso.

Factores neuroendocrinos³³: La obesidad de tipo neuroendocrino es rara y ronda el 1% de todas las obesidades³⁴. El control de la ingesta se encuentra en el hipotálamo (núcleo ventromedial y paraventricular). Lesiones sobre esta zona (secundarias a tumores, traumatismos,

cirugía...) producen una obesidad muy importante y difícil de tratar, secundaria a una hiperfagia y a un descenso del consumo energético.

Los pacientes con síndrome de Cushing (ya sea central o periférico) presentan una importante obesidad central que en los niños se acompaña también de una detención del crecimiento. Otras enfermedades endocrinológicas como el hipotiroidismo, el ovario poliquístico o el déficit de hormona de crecimiento (GH) se asocian a un incremento del peso.

Factores socioeconómicos³⁵: Grupos de bajo nivel económico tienen tendencia a presentar mayor peso. Esto podría ser secundario a una peor alimentación aunque las causas no están claras. Todos los estudios epidemiológicos que incluyen población negra y blanca encuentran una mayor prevalencia de obesidad en raza negra.

Virus y bacterias: Recientemente se ha descubierto que el adenovirus 36 se asocia a la obesidad^{36,37}. Se sugiere que esto es debido a que el virus induce la expresión de genes en el adipocito incrementando la lipogénesis. Recientes estudios han encontrado que las personas obesas tienen distinta flora bacteriana en la boca, proponiendo el interrogante de si es una causa o una consecuencia de la obesidad³⁸.

Genética: En el mapa genético de la obesidad³⁹ se describen

20 mutaciones monogénicas, descritas en más de 150 pacientes, que producen obesidad. Se describen 50 loci cromosómicos ligados a síndromes que asocian obesidad y que tienen una herencia mendeliana. La obesidad de causa monogénica es rara⁴⁰. Algunos ejemplos de mutación en un único gen son las producidas en el gen del receptor de la melancortina (MC4R y MC3R), el gen de la leptina, el gen del receptor de la leptina y el gen de la convertasa de prohormonas número 1.

La obesidad puede acompañar a múltiples síndromes como el Albright, Alstrom, Bardet-Biedl, Carpenter, Cohen y Prader-Willi, siendo desconocida la causa de la importante obesidad de la que se acompañan.

Como hemos apuntado anteriormente no sólo mutaciones en un gen pueden ser responsables de la obesidad. También existen múltiples polimorfismos^{16,41}, actuando como factores predisponentes que pueden precipitar la obesidad. También se están describiendo nuevos loci implicados en la obesidad mediante los estudios realizados mediante Genome Wide Association Studies (GWAS).

Todo esto nos da una idea de la gran complejidad fenotípica y genotípica de la obesidad en la que están implicadas más de 500 localizaciones cromosómicas, lo que motiva que se considere a la obesidad como una enfermedad poligénica.

DIAGNÓSTICO

El IMC es el parámetro más utilizado en la clínica habitual y en la mayor parte de los estudios para definir la obesidad ya que se relaciona con el grado de adiposidad⁴² y las complicaciones futuras^{43,44}.

Existen otros métodos para la valoración de la grasa corporal. La medición de los pliegues cutáneos es de uso complicado por su gran variabilidad⁴⁵.

La medida de los perímetros de la cintura y de la cadera son de gran interés clínico ya que actúan como predictores de riesgo de alteraciones metabólicas⁴⁶ como insulinoresistencia, hipercolesterolemia o hipertensión arterial (HTA). En el momento actual existen tablas de referencia nacionales del perímetro de cintura en la población infantil⁴⁷.

Otros métodos de mayor exactitud, pero no de uso habitual en la práctica clínica, son los métodos eléctricos como la impedanciometría, que se basa en la aplicación de una corriente eléctrica de frecuencias variables a lo largo de la superficie corporal y en la valoración de la conductividad, y la densitometría por absorción dual de rayos X (más conocido como DEXA), la pletismografía por desplazamiento de aire o la resonancia magnética nuclear.

Existen dos tipos de obesidad, la endógena, secundaria a una

enfermedad orgánica (ya sea genética, endocrina o de otro tipo) y la exógena secundaria a un ambiente “obesogénico” en la que existe un predominio de la ingesta sobre el gasto. En la actualidad cada vez se habla menos de la obesidad exógena pura y se dice que es necesaria una base genética que induzca una predisposición individual a engordar. Esta predisposición se debe a diversos motivos como un menor gasto basal, una incapacidad para compensar atracones por alteración en la secreción de la leptina⁴⁸ u otros mecanismos.

En la evaluación de la obesidad infantil⁴⁹ se debe hacer hincapié en distintos aspectos como es la historia, antecedentes familiares y personales, exploración y unos mínimos estudios de laboratorio.

En la realización de la historia se deben investigar los antecedentes familiares tales como obesidades importantes⁵⁰, enfermedades tiroideas, signos y síntomas de hiperandrogenismo, antecedentes de DM tipo 2, HTA, dislipemias y otras enfermedades endocrinometabólicas.

En el capítulo de los antecedentes personales, el peso al nacer, edad de administración del gluten y de alimentos sólidos, administración de medicación antianorexígena, momento del inicio de la obesidad y posibles desencadenantes de la misma (cirugía, fracturas).

En la anamnesis se deben recoger también posibles causas favo-

recedoras de la obesidad realizando una encuesta dietética adecuada, investigando sobre el tiempo ante un televisor u otras pantallas, el horario de sueño y ejercicio físico.

Finalmente se deben identificar comorbilidades asociadas, como maladaptación escolar o maltrato en el colegio. También se debe indagar sobre ronquidos, apneas y otros problemas respiratorios así como otro tipo de comorbilidades que más adelante citaremos.

Al realizar la exploración física, además de la búsqueda de dismorfias con el objetivo de descartar posibles síndromes, se debe buscar la existencia de acantosis nígricans (AN) ya que actúa como predictor de una resistencia insulínica que precede a una DM tipo 2^{51,52}.

Es fundamental conocer la distribución de la grasa mediante la medición de los perímetros de cintura y cadera, distinguiendo entre la obesidad visceral y la subcutánea. La grasa visceral actúa como predictor de riesgo metabólico⁵³ y su aumento asocia más frecuentemente insulinoresistencia, DM tipo 2, HTA y enfermedad coronaria. La cantidad de este tipo de grasa viene condicionado por determinantes genéticos y hormonales (corticoides, hormonas sexuales, GH)⁵⁴.

La medida de la tensión arterial (TA) también es necesaria en la valoración del niño obeso. Nos centraremos en ella en el siguiente apar-

tado al hablar de los riesgos de la obesidad.

En la analítica de rutina se debe solicitar un estudio hepático, ácido úrico, función tiroidea, niveles de insulina, niveles de glucemia (mayores de 100 mg/dl sirven como marcador de prediabetes) y estudio de lípidos.

Otras pruebas y estudios genéticos, desde un cariotipo hasta la secuenciación de genes específicos deben considerarse de forma individual.

COMORBILIDADES Y COMPLICACIONES

La obesidad se asocia a múltiples comorbilidades. Muchas ya aparecen en la edad infantil. Algunas de ellas son resistencia a la insulina, DM tipo 2, apneas del sueño, hígado graso, HTA, accidentes cerebrovasculares, enfermedad de Perthes, problemas dermatológicos, sociales etc. (ver Anexo 1).

Hipertensión arterial: Se considera a la HTA como el marcador de riesgo cardiovascular más importante. En los niños se considera HTA cuando los valores de TA sistólica y/o diastólica son superiores al percentil 95 para su edad y sexo⁵⁵. Su prevalencia varía con la edad, siendo muy alta en edades avanzadas (60%) y bastante menor en adultos

jóvenes (15%). En la población infantil la hipertensión suele ser secundaria a otros procesos pero es especialmente frecuente la hipertensión esencial o primaria, que en muchos casos se asocia a la obesidad.

Se ha encontrado correlación positiva entre valores de insulina y cifras alteradas de TA en niños⁵⁶. No se conoce con exactitud la génesis de la HTA en la resistencia a la insulina. Se sugiere que el hiperinsulinismo activa el sistema nervioso simpático mediante la estimulación del eje hipotálamo hipofisario que acaba produciendo un incremento en la reabsorción tubular de sodio⁵⁷. Por otro lado, la insulina causa hipertrofia del músculo liso vascular al ser el más potente estimulador de su crecimiento mediante el protooncogén c-myc.

La presencia de hipertensión durante la infancia es un predictor de hipertensión durante la etapa adulta^{58,59}.

Existe una relación directa entre el tamaño corporal y la TA de niños y adolescentes, siendo más influyente la talla en los varones y el peso en las mujeres. Se ha visto que niños que estaban en percentil bajo de TA al ganar peso se han convertido en hipertensos.

Resistencia a la insulina y DM tipo 2: La resistencia a la insulina se caracteriza por una incapacidad de la insulina plasmática para promover la captación de glucosa por las células y suprimir la gluconeo-

génesis hepática cuando se encuentra en concentraciones normales; por este motivo se produce un hiperinsulinismo en plasma. Es una complicación frecuente en la obesidad pediátrica^{60,61} que está en relación con el grado de obesidad.

También es conocida la importante resistencia a la insulina existente en las lipodistrofias. El incremento de ácidos grasos existentes en la obesidad o la imposibilidad de ser almacenados existente en la lipodistrofia bloquean las vías de la acción de la insulina produciendo una resistencia a su acción sobre la glucosa circulante.

Se ha demostrado que un buen predictor de la intolerancia hidrocarbonada es la resistencia a la insulina calculada mediante el Homeostasis Model Assesment* (HOMA)⁶². Es un parámetro de fácil uso en la consulta de obesidad en el niño y en el adolescente. Los límites que marcan la resistencia a la insulina no están bien establecidos, pero se aceptan unos valores entre 3 y 4 para definir una resistencia moderada, mientras que una resistencia importante se considera cuando los valores son mayores de 4⁶³.

Un parámetro que nos sirve para calcular la sensibilidad a la insulina es el “quantitative insulin sensitivity check index”⁶⁴ (QUICKI)**.

* HOMA: (Glucosa en mg/dl) x (Insulina en mIU/ml) / 405

** QUICKI: $1 / [(\text{Log Insulina en mU/ml}) + (\text{Log glucosa en mg/dl})]$

El “gold estándar” de la resistencia a la insulina es la sobrecarga oral de glucosa, de manejo complicado en la práctica clínica habitual pero indispensable en ocasiones, guarda una fuerte correlación con el índice HOMA y el índice QUICKI siendo ambos válidos para determinar la resistencia a la insulina^{65,66}.

La resistencia a la insulina puede evolucionar a DM tipo 2; ésta se consideraba hace unas años una enfermedad casi exclusiva de las personas mayores pero con la epidemia de obesidad cada vez es más frecuente en jóvenes obesos⁶⁷.

Dislipemia: El estudio Framingham, en 1948, puso de manifiesto el papel que jugaban determinados factores de riesgo en la patogénesis de la aterosclerosis. Entre estos factores de riesgo se encontraban las dislipemias. Reaven en su clásico artículo de 1988⁶⁸ manifestaba el papel que tenían los triglicéridos (TG) en la aparición de la resistencia a la insulina.

La hiperlipemia es frecuente⁶⁹ en niños y adolescentes con sobrepeso, más aún si la distribución de grasa es abdominal. La presentación de dislipemia en el paciente obeso se caracteriza por un incremento de niveles de TG y disminución de colesterol de alto peso molecular (HDL).

El estudio Bogalusa⁷⁰ informa que valores de lípidos alterados en la edad infantil aumentan el riesgo de mantenerlos en la edad adulta; esto es más evidente en cuanto al colesterol de bajo peso molecular⁷¹ (LDL), que además es el de mayor riesgo aterogénico. Un 50% de los niños con colesterol total o LDL superior al percentil 75 en la infancia continúan en igual percentil en la edad adulta.

En cuanto al colesterol HDL, existe una relación inversa entre sus niveles y el riesgo cardiovascular. Por cada miligramo que aumente el HDL se produce un descenso del 2-3% del riesgo cardiovascular pero, por el contrario por cada miligramo menos, el riesgo aumenta en proporción similar. Todo esto hace que el objetivo primario para reducir las complicaciones cardiovasculares sea el incremento de los valores de HDL⁷².

Los TG son aterogénicos, y por tanto se asocian a un riesgo cardiovascular aumentado. El incremento de los niveles de TG en la obesidad es uno de los desencadenantes de la resistencia a la insulina por una incapacidad de almacenamiento graso y un aumento en la gluconeogénesis. Sus concentraciones elevadas aumentan el estrés oxidativo a nivel hepático dando lugar el hígado graso no alcohólico. Cada vez se tiene más en cuenta el efecto de los TG sobre los factores de la coagulación y

la fibrinólisis que contribuyen a desencadenar el daño arterial.

La LpA es considerada como factor de riesgo cardiovascular independiente. Para algunos estudios este riesgo sólo sería positivo si se acompaña de concentraciones altas de LDL⁷³.

Los niños con antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz tienen mayor riesgo de padecer dislipemias; este riesgo es fijado en un 21%, frente al 13% de la población infantil normal⁷⁴.

Hiperandrogenismo: En la obesidad existe una mayor secreción de cortisol acompañado de un mayor aclaramiento urinario del mismo. Como consecuencia de la pérdida urinaria de cortisol se produce un aumento en la secreción de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) que incrementa los niveles de dehidroepiandrosterona (DHEA) y testosterona, apareciendo la clásica adrenarquia prematura de la obesidad, el incremento en la edad ósea y el riesgo aumentado de síndrome de ovario poliquístico en mujeres postmenárgicas.

Síndrome metabólico: En los primeros años del pasado siglo XX aparecieron las primeras descripciones que consideraban una posible asociación entre dislipemias, HTA y DM tipo 2. No fue hasta 1988 cuando Reaven⁶⁸ sugirió que estos factores tendían a aparecer en un mismo individuo y los agrupó en un síndrome que denominó “X” en el

que la resistencia a la insulina jugaba un papel fundamental. Finalmente en 1998 la OMS englobó bajo el nombre de Síndrome Metabólico (SM) a la coexistencia de todas estas situaciones clínicas. El término SM comprende una serie de patologías que pueden afectar a un mismo individuo y que aumentan el riesgo de padecer un evento cardiovascular o sufrir DM tipo 2.

Según Weiss⁷⁵ la prevalencia de SM en la población infantil obesa es del 38%. En la actualidad para definir el SM nos apoyamos en criterios aun no unificados. La OMS⁷⁶ estableció unos requisitos* para el diagnóstico de SM. Su eje central es la resistencia a la insulina; además tiene que cumplir dos criterios menores que incluyen alteraciones del índice cintura cadera o del IMC, dislipemia, microalbuminuria e HTA. Posteriormente, los criterios de la OMS fueron modificados por el panel de tratamiento de adultos del programa nacional para la educación para el colesterol** (NCEP-ATP-III)⁷⁷, que equipara los criterios en im-

* Criterios de la OMS:

Presentar DM, glucosa alterada en ayunas, tolerancia a la glucosa alterada o resistencia a la insulina por HOMA y dos o más de los parámetros siguientes:

1. Relación cintura/cadera mayor de 0,9 en hombres o de 0,8 en mujeres.
2. TG séricos mayores o iguales a 150 mg/dl o HDL menor de 35 mg/dl en hombres o menor de 39 mg/dl en mujeres.
3. Albúmina urinaria mayor de 20 mcg/min.
4. Presión arterial mayor o igual a 140/90 mmHg.

** Criterios de la NCEP-ATPIII:

1. Circunferencia de cintura mayor de 102 cm en hombres y de 88 cm en mujeres.

portancia, evalúa la resistencia a la insulina por el nivel de glucemia y prescinde de la microalbuminuria. Años más tarde la Federación Internacional de la Diabetes* (IDF)⁷⁸, realizó modificaciones sobre los criterios de la ATPIII centrando la definición en la existencia de la grasa visceral medida mediante el perímetro de la cintura.

Cook en el año 2003⁷⁹ definió los criterios de SM en la población infantil apoyándose en los de la ATPIII⁸⁰, en el consenso de la Sociedad Americana de Diabetes (ADA) sobre DM tipo 2 en niños y adolescentes⁸¹ y en la actualización de la IOTF para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión en niños⁷⁷. Los criterios propuestos son una circunferencia de cintura mayor de p90 tanto en hombres como en mujeres, unos TG séricos mayores o iguales a 110 mg/dl, un HDL menor de 40 mg/dl en hombres o en mujeres, una presión arterial mayor o igual al p90 y una glucemia en ayunas mayor o igual de 110 mg/dl.

-
2. TG séricos mayores o iguales a 150 mg/dl.
 3. HDL menor de 40 mg/dl en hombres y de 50 mg/dl en mujeres.
 4. Presión arterial mayor o igual a 130/85 mmHg.
 5. Glucemia en ayunas mayor o igual de 110 mg/dl.

* Criterios de la IDF:

Alteración de la medida del perímetro de cintura o IMC mayor de 30 kg/m², a los que se añade al menos dos de los siguientes:

1. TG séricos mayores a 150 mg/dl.
2. Niveles de HDL inferiores a 40 ó 50 mg/dl según sean varones o mujeres.
3. TA superior a 130/85 mmHg.
4. Diagnóstico de DM tipo 2 o glucosa en plasma superior a 100 mg/dl.

Posteriormente a la definición de Cook, han surgido otras definiciones; todas basadas en los mismos criterios pero con pequeñas diferencias respecto a los puntos de corte (Tabla 3^{75,82,83,84,85}).

FERRANTI	CRUZ	WEISS	IDF (> 10 años)
Glucosa en ayunas ≥ 110 mg/dl	Glucosa en ayunas ≥ 110 mg/dl	Intolerancia a la glucosa	Glucosa en ayunas ≥ 100 mg/dl
Cintura $\geq p75$	Cintura $\geq p90$	IMC-DS ≥ 2	Cintura $\geq p90$
TG ≥ 100 mg/dl	TG $\geq p90$	TG $\geq p95$	TG ≥ 150 mg/dl
HDL < 50 mg/dl	HDL $< p10$	HDL $< p5$	HDL < 40 mg/dl
Tensión arterial $\geq p90$	Tensión arterial $\geq p90$	Tensión arterial $\geq p95$	Tensión arterial $\geq p90$

Tabla 3:Definiciones más utilizadas para definir el síndrome metabólico en niños.

Cada vez está más discutido el concepto de SM como entidad fisiopatológica. En los últimos años han sido publicadas múltiples editoriales^{86,87}, que consideran al SM como una entidad epidemiológica basada en criterios arbitrarios que obvia factores importantes dentro de la obesidad como son las alteraciones proinflamatorias o protrombóticas. Incluso Reaven el autor del que surgió la idea de resistencia insulínica y SM publica un artículo⁸⁸ cuya sólo lectura del título nos da una idea de la situación: “The metabolic syndrome: requiescat in pace”.

Alteraciones Respiratorias: Los niños obesos tienen incrementado el riesgo de infección respiratoria y de asma. Presentan mayor riesgo de síndrome de apneas y obstrucción respiratoria al dormir. La

apnea del sueño es una complicación presente en el 12% de los niños obesos⁸⁹. En su evolución puede progresar a una hipoventilación con desaturaciones importantes y arritmias.

Alteraciones nefrológicas: Los adolescentes obesos pueden tener proteinuria por patología glomerular que responde a la pérdida de peso o a la administración de un inhibidor del enzima convertidor de la angiotensina (IECA). Así mismo, por mecanismos no del todo conocidos la obesidad se acompaña de un mayor riesgo de urolitiasis.

Hígado graso no alcohólico: El hígado graso se considera una importante complicación de la obesidad central⁹⁰ y se ha convertido en la enfermedad hepática crónica más prevalente en la edad infantil⁹¹. El espectro de la alteración puede variar desde una esteatosis hasta una esteatohepatitis con cirrosis.

Dentro de su patogénesis, en parte desconocida, se encuentra por un lado la resistencia a la insulina secundaria a la obesidad central⁹², y por otro el aumento del estrés oxidativo debido a un exceso de TG a nivel hepático. Todo esto provoca la liberación de citoquinas inflamatorias que acaba causando la muerte celular hepática por apoptosis. Se ha sugerido que un aumento de citoquinas proinflamatorias puede contribuir a iniciar la inflamación en el hígado⁹³.

La ALT es el mejor marcador de hígado graso⁹⁴. Los niveles de ALT se encuentran moderadamente elevados en el 10% de los niños obesos (>30 IU/L), valores superiores al doble de la normalidad sólo están presentes en el 1%⁹⁵. Independientemente del grado de obesidad se ha relacionado al hígado graso no alcohólico con la resistencia a la insulina, la dislipemia y la hipertensión⁹⁶.

La pérdida de peso en pacientes que presenten una esteatosis hepática debe convertirse en un objetivo fundamental. La prevalencia de hígado graso es del 38% en autopsias de niños obesos frente al 9,6% de niños no obesos⁹⁷. La mayor parte de los pacientes con hígado graso están asintomáticos, otros tienen una leve hepatomegalia, abdominalgia inespecífica, astenia o fatiga.

Habitualmente el diagnóstico se realiza por ecografía, aunque esta técnica no es capaz de establecer la gravedad del proceso. En pacientes en los que se encuentran niveles elevados de ALT que permanecen elevados más de seis meses y en los que el estudio de otras hepatitis ha sido negativo se recomienda la realización de una biopsia hepática para confirmar el diagnóstico.

Otros factores cardiovasculares: Los pacientes obesos, además de HTA y dislipemia, presentan otros riesgos cardiovasculares asociados tales como disfunción endotelial, estenosis de la íntima carotídea,

alteración en la distensibilidad arterial e hipertrofia auricular izquierda⁹⁸. En un estudio realizado sobre 972 adolescentes y publicado en 2008 en *Pediatrics*⁹⁹ concluye que la TA nocturna y la masa ventricular, entre otros, están aumentados en obesos respecto a población con normopeso, constituyendo otros factores de riesgo cardiovascular.

Otras alteraciones endocrinológicas: Alteraciones en la secreción de GH con crecimiento normal, niveles de T3 y TSH ligeramente elevados son otras alteraciones endocrinológicas que pueden aparecer en la obesidad.

Otras complicaciones: La enfermedad de Perthes, la hipertensión intracraneal benigna, el riesgo de forunculosis se encuentran aumentadas en niños obesos respecto a población general. Como complicaciones no orgánicas encontramos el mayor riesgo de depresión, ansiedad, alteraciones en las relaciones y un mayor índice de suicidios¹⁰⁰.

TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

El tratamiento de la obesidad se basa en tres pilares fundamentales y complementarios entre ellos: cambios nutricionales, cambios conductuales e incremento de la actividad física¹⁰¹.

Modificaciones dietéticas: Las guías de práctica clínica¹⁰² pro-

ponen que los cambios dietéticos sean graduales y en colaboración con el paciente ya que, en caso contrario provocarían rechazo¹⁰³. Los cambios deben de ser adaptados a cada paciente, evitando dietas estándar. Se valorará lo que es de utilidad para el paciente con el fin de mantenerlo y afianzarlo. El objetivo que se debe alcanzar en población adulta es la pérdida de 300-400 gramos semanales. En población pediátrica muchas veces es suficiente mantener el peso.

La dieta debe ser equilibrada, con un 55% de las calorías en forma de hidratos de carbono, un 30% en forma de grasas y un 15% en forma de proteínas. Cualquier otra dieta que altere estos porcentajes es discutible y sólo debe ser realizada con el objetivo de buscar rápidas pérdidas de peso durante cortos periodos de tiempo y siempre bajo supervisión médica¹⁰⁴.

Es muy habitual que en la población infantil exista un exceso de alimentación hipercalórica como refrescos, bollería, golosinas y zumos comerciales. El clínico debe centrar sus esfuerzos en reducir, en primer lugar, la ingesta de este tipo de alimentación y procurar la introducción de frutas, verduras y fibra.

Otros objetivos que se deben buscar son: realizar cinco comidas, comer en compañía de la familia, sin ver televisión y masticar bien.

Modificaciones en la actividad física: Las modificaciones en el ejercicio físico tienen que ir encaminadas hacia dos vertientes. La primera de ellas es potenciar la actividad física cotidiana como subir escaleras, ir caminando al trabajo, pequeños paseos etc. La segunda de ellas es el ejercicio programado en el que se mueven grandes masas musculares. Se debe realizar entre tres horas semanales y una hora diaria del ejercicio intenso que le apetezca al niño. Con el ejercicio físico se busca más la constancia que la intensidad, ya que una gran intensidad se acompaña de un mayor número de abandonos¹⁰⁵. El médico también debe buscar una reducción de las actividades sedentarias como ver la televisión y jugar a la consola, limitando el tiempo total de “pantallas” a 1-2 horas diarias¹⁰⁶.

El ejercicio físico contribuye a una disminución en los factores de riesgo cardiovascular aunque no se acompañe de una pérdida de peso¹⁰⁷.

Modificaciones conductuales: Las medidas dietéticas y el ejercicio físico son más efectivas cuando se acompañan de intervenciones psicológicas. Es importante en la primera consulta y posteriormente de forma periódica indagar sobre la motivación del paciente. En todo caso el paciente debe implicarse al máximo ya que en otro caso el fracaso

esta asegurado. En conjunto con el paciente se deben buscar objetivos asumibles tanto de pérdida de peso como de dieta y ejercicio físico.

Es necesario implicar a los padres y madres en los programas orientados a mejorar la dieta y aumentar la actividad física para prevenir la obesidad¹⁰⁸.

Otros tratamientos: Los tratamientos farmacológicos (tabla 4¹⁰¹) o los quirúrgicos son de muy poca utilidad en la edad pediátrica.

FÁRMACO	LIMITACIONES	DOSIS	EFECTOS SECUNDARIOS
Sibutramina	No recomendado por sus efectos secundarios	5-15 mg vo	Taquicardia, hipertensión, insomnio, palpitaciones, ansiedad, nerviosismo, depresión, sudación. Incremento de riesgo cardiovascular.
Orlistat	>12 años	120 mg vo	Flatulencia, dolor abdominal, incontinencia, malabsorción de vitaminas.
Metformina	No aprobado en obesidad. >10 años y DM2	250-1000 mg vo	Nauseas, flatulencia, diarrea.
Octreótido	No aprobado en obesidad	5-15 µg/kg sc	Colelitiasis, diarrea, edema, dolor abdominal, nauseas, reducción de hormonas tiroideas, reducción de GH
Leptina	No aprobado	¿?	Reacción local
Topiramato	No aprobado en obesidad. Sin datos en niños	96-256 mg vo	Parestesias, déficit de atención, depresión, alteraciones en la memoria, problemas del lenguaje, ansiedad, depresión psicomotora
GH	No aprobado en obesidad	1-3 mg/m ² sc	Edema, SAOS, resistencia a la insulina

Tabla 4: Medicación para el tratamiento de la obesidad infantil.

El empleo de fármacos en niños está muy limitado por la carencia de estudios realizados en esta población y los efectos secundarios de estos fármacos. El Orlistat tiene una eficacia limitada pasados 6 meses y su uso sólo está aprobado a partir de los 12 años. La metformina es el medicamento que más frecuentemente es usado por los endocrinólogos infantiles; su acción sobre la pérdida de peso no está bien demostrada. Su utilidad se limita a pacientes con resistencia a la insulina con el objetivo de aumentar la sensibilidad a la misma disminuyendo la lipogénesis y la formación de glucosa hepática.

El uso de la cirugía bariátrica es excepcional en pediatría, únicamente debe valorarse en pacientes en un estadio de Tanner IV o V, con una buena adherencia al tratamiento, buen estado psicológico y una obesidad mórbida con un IMC mayor de 50 mg/m² o al menos superior de 40 mg/m² y que se acompañe de una comorbilidad importante.

PREVENCIÓN DE LA OBESIDAD

Para la prevención de la obesidad¹⁰¹ es efectivo promover la lactancia materna durante un mínimo de 6 meses.

Otras estrategias a cumplir son educar a los padres en una alimentación sana mediante los programas de salud y realizar cursos en los colegios encaminados a promover una alimentación saludable.

Desde el punto de vista poblacional los gobiernos deben buscar métodos que reduzcan la exposición de los niños a alimentos hipercalóricos mediante la prohibición de publicidad de alimentos poco sanos, de máquinas de refrescos en colegios, así como buscar medidas que reduzcan el precio de comida sana como fruta y verdura.

En España la estrategia NAOS se puso en marcha en el 2005 por parte del Ministerio de Sanidad y Consumo con el objetivo de sensibilizar a la población fomentando hábitos de vida saludables.

OBESIDAD COMO ENFERMEDAD INFLAMATORIA

Ha pasado a la historia el concepto clásico que consideraba al tejido adiposo como acumulador de energía, aislante térmico y protector de vísceras. En las dos últimas décadas se ha pasado a considerar al tejido graso y al adipocito como una enorme glándula capaz de secretar y responder a muchas sustancias. Las proteínas liberadas por el adipocito son las llamadas adipoquinas, una de las primeras en describirse fue la leptina¹⁰⁹, eje fundamental de la regulación energética.

Ya hemos señalado que una mayor grasa visceral constituye un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares. Ambos compartimentos de grasa, el visceral y el subcutáneo, hacen distinto uso de la grasa; la grasa visceral es más resistente a los efectos antilipolíticos de

la insulina y es más sensible a la acción lipolítica de corticoides y catecolaminas¹¹⁰. Esto contribuye a que el exceso de grasa abdominal sea un factor importante en la patogenia de la resistencia a la insulina y en la aparición de eventos cardiovasculares. Se conoce en la actualidad la relación que tiene el tipo de grasa sobre la producción de citoquinas. La leptina es secretada preferentemente en la grasa subcutánea mientras que el factor inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) y la interleuquina 6 (IL6) proceden en mayor medida de la grasa visceral¹¹¹. Todo esto demuestra que el compartimento que mayor componente endocrinológico presenta es el intrabdominal.

A continuación nos extenderemos en la sistematización de las adipocinas más importantes.

Leptina¹¹²

Proteína de 16 kilodalton (kDa) de la familia de las citoquinas, de 167 aminoácidos, codificada por el gen *LEP* (7q31.1; MIM: 164160), sintetizada principalmente en el tejido adiposo y que actualmente se considera la hormona clave en la regulación de la ingesta. Fue descrita por primera vez en 1994 por Zhang et al¹⁰⁹ aunque previamente ya había sospecha de su existencia¹¹⁰. Estos autores estudiaron en 1974 dos grupos de ratones obesos homocigóticos para el gen *ob* y el gen *db*,

concluyendo que mientras que uno carecía de un “factor de saciedad” el otro lo tenía, pero era insensible a dicho factor que parecía que regulaba la ingestión de nutrientes y el gasto energético. Zhang concluyó que el gen *ob* se expresa en el tejido adiposo y es el encargado de codificar la leptina.

Para que la leptina pueda ejercer su efecto debe unirse a su receptor. Este receptor puede tener 6 formas distintas; una de ellas actúa como su transportador, otra está presente en el hipotálamo y las cuatro restantes aparecen en diversos órganos como son las plaquetas, el hígado y el intestino¹¹¹.

La leptina consigue disminuir la ingesta mediante tres mecanismos, disminuye la sensación de hambre actuando sobre el núcleo ventromedial del hipotálamo, aumenta la sensación de saciedad después de una comida y disminuye la sensación de bienestar después de la ingesta¹¹². En animales de experimentación con normopeso su administración reduce la ingesta de alimentos mientras que en animales obesos la respuesta disminuye por una resistencia a su acción.

La principal función de la leptina es la regulación de la ingesta. Otros efectos son, protrombótico¹¹⁶ (mediado por el receptor de leptina presente en las plaquetas) y sobre la formación de hueso¹¹⁷.

Su producción es estimulada por la insulina, los TG¹¹⁸, los estrógenos, los glucocorticoides y diversas citoquinas, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la IL6. Este hecho puede ser el causante de la anorexia existente en procesos tumorales y en la septicemia¹¹⁹.

La cantidad de leptina es proporcional a la cantidad de grasa corporal¹²⁰, aumenta durante la pubertad¹²¹ y el embarazo¹²² y sus concentraciones son mayores en las mujeres^{123,124}.

La leptina está implicada en el desencadenamiento de la pubertad; para que ésta se produzca es preciso que exista un mínimo de grasa en el organismo. Se sugiere que la leptina actúa informando al cerebro de la cantidad de grasa corporal.

Otra acción atribuida a la leptina es el incremento de la TA¹²⁵ cuando se encuentra en concentraciones elevadas; en estos casos, se apunta como posible mecanismo de acción la activación del sistema nervioso autónomo.

Se han descrito seis niños con deficiencia congénita de leptina que presentaron obesidad importante de forma precoz¹⁰⁹. También se ha publicado casos de obesidad debido al déficit del receptor de la leptina^{126,127}. Las alteraciones en el gen de la leptina cursan con obesidad mórbida, hiperinsulinismo y adelanto de la edad ósea^{126,127}. Otras

patologías asociadas a estas mutaciones son problemas inmunológicos e hipogonadismo hipogonadotropo.

En pacientes obesos, sin alteraciones en el gen de la leptina o en su receptor, los niveles de leptina están incrementados por una resistencia a su acción de mecanismo desconocido¹²⁸.

Múltiples estudios han encontrado correlación entre los niveles de leptina y alteración de la fibrinólisis¹²⁹, disfunción vascular¹³⁰ e incluso infartos¹³¹. Revisiones posteriores concluyen que la incidencia sobre el infarto es moderada y que este hecho depende principalmente del IMC¹³².

Adiponectina

Descrita¹³³ en 1995 es una proteína de 30 kDa codificada a partir del gen *APM1* (3q27; MIM: 605441) y sintetizada exclusivamente en los adipocitos, sobre todo en el tejido adiposo subcutáneo. Corresponde al 0,01% del total de las proteínas circulantes en plasma y alcanza unas concentraciones de 5-20 µg/ml¹³⁴. Forma agregados que pueden ser de alto peso molecular (400-600 kDa) o de bajo peso molecular (180 kDa). Se la considera responsable de la relación entre obesidad y resistencia a la insulina¹³⁵.

La adiponectina tiene efectos antidiabéticos¹³⁶. Mediante la activación de la AMP quinasa y de la actividad de la PPAR- γ incrementa la oxidación de los ácidos grasos, lo que motiva que aumenta la glucosa en el músculo resultando una disminución de los niveles de glucemia. También tiene una función relevante en la homeostasis y en la sensibilidad a la insulina. La administración exógena de adiponectina activa la utilización de glucosa en el músculo e induce la oxidación de los ácidos grasos musculares y hepáticos, dando lugar a una disminución del contenido de TG y a un descenso de la producción hepática de glucosa.

Se encuentra en niveles inferiores en individuos obesos, sobre todo en aquellos con una mayor obesidad abdominal. Sus niveles están influidos de forma negativa por la insulina, glucocorticoides y citoquinas como la IL6 y el TNF- α . Así mismo concentraciones bajas se relacionan con resistencia a la insulina, DM tipo 2, HTA y dislipemia, apreciándose en este caso el HDL bajo (disminuyendo el efecto cardioprotector) y el LDL alto (aumentando la aterogénesis)¹³⁷.

Habitualmente, la adiponectina de alto peso molecular es la que mejor se correlaciona con los parámetros de sensibilidad a la insulina.

También se la relaciona con la HTA esencial¹³⁸ de los pacientes obesos por un mecanismo de deterioro de la vasorreactividad.

Todos los factores antedichos permiten afirmar que concentraciones bajas de adiponectina van a influir en el desarrollo incipiente del hígado graso no alcohólico⁹³. Por otro lado, la disminución de esta hormona tendrá un papel importante en el incremento de los factores de riesgo cardiovascular clásico.

Desde un punto de vista cardioprotector la adiponectina disminuye la formación de la placa de aterosclerosis¹³⁹, dificulta su progresión y, una vez formada, la estabiliza para impedir su ruptura. Esto parece realizarlo por la capacidad que tiene de acumularse en el espacio subendotelial reduciendo la proliferación del músculo liso vascular¹⁴⁰. La evidencia de la acción protectora de la adiponectina sobre el riesgo cardiovascular se corrobora con la observación de que sujetos con concentraciones más altas de adiponectina tienen menor riesgo de infarto¹⁴¹.

Interleuquina 6

La IL6 (7p21: MIM 147620) es una de las citoquinas que relaciona el exceso de grasa existente en obesidad y la aparición de la resistencia a la insulina. Tiene un tamaño que oscila entre los 22 y los 27 kDa; circula unida a la glucosa en unas concentraciones inferiores a 4 pg/ml. Estas concentraciones pueden ser mucho más altas en situaciones de inflamación. Es secretada fundamentalmente por los monocitos, los

macrófagos y los adipocitos. Entre el 15 y el 30% de la IL6 circulante proviene del tejido adiposo. Se ha observado, tanto en animales como en humanos, que en la obesidad existe una sobreproducción de IL6¹⁴² y que ésta es mucho mayor cuando hay predominio de grasa visceral¹⁴³; lo más habitual es que, en la obesidad se incrementen ligeramente los niveles de IL6. Este aumento leve también se aprecia en obesidades importantes e incluso en las formas mórbidas.

La causa por la que los niveles de IL6 están aumentadas en la obesidad podría deberse a que el incremento excesivo de la grasa induce una insuficiencia vascular que motiva que determinados adipocitos estén en situación de hipoxia lo que provoca mayor secreción de IL6^{144,145}.

El mecanismo de acción por el que la IL6 induce el incremento de insulina lo podemos encontrar en que aumenta la lipólisis y la secreción de ácidos grasos contribuyendo a una mayor producción de glucosa hepática. Por otro lado, la infusión de insulina eleva los niveles de IL6 en el tejido adiposo.

Como venimos describiendo, la obesidad se relaciona con niveles altos de IL6; del mismo modo los pacientes obesos o con DM tipo 2 que pierden peso, asocian una reducción en las cifras de IL6. Otros efectos de la IL6 son inhibición de la adipogénesis y, por tanto, estimula el gasto energético¹⁴⁶, y capacidad de reducir los niveles de óxido nítrico

circulante, lo que junto al aumento de los ácidos grasos circulantes y el incremento de proteína C reactiva (PCR), induce una alteración endotelial y una oxidación de las lipoproteínas que conlleva una aterosclerosis¹⁴⁷.

Factor de necrosis tumoral α

Codificada por el gen TNF (6p21.3; 191160) forma una proteína de 27 kDa que al ser dividida en dos, forma el TNF- α que tiene un peso molecular de 17 kDa. Se la considera afín a la IL6 ya que comparten múltiples cosas. Tienen un origen común ya que son sintetizadas por monocitos, macrófagos y adipocitos. Sus niveles se relacionan con el grado de obesidad e interfieren en la acción de la insulina produciendo resistencia a la insulina por un aumento de la lipólisis y de la liberación de ácidos grasos. La diferencia más significativa con la IL6 es que el TNF- α se encuentra más relacionado con la cantidad de grasa subcutánea y menos con la grasa visceral¹⁴³.

Ghrelina

Descrita por primera vez en el año 1999¹⁴⁸ es una proteína de 28 aminoácidos y 3,3 kDa codificada a partir del gen *GHRL* (3p26-p25; MIM 605353). Por su conformación tiene la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y llegar al cerebro. Su identificación surgió

de investigaciones sobre el crecimiento, descubriéndose a partir de un receptor presente en la hipófisis cuya función era estimular la secreción de GH^{149,150} cuyo ligando natural era la ghrelina.

Se sintetiza fundamentalmente en el estómago, aunque también es secretada en intestino, páncreas, riñón, hipotálamo e hipófisis. Circula en sangre, en el adulto, en unas concentraciones que oscilan entre 100-120 fmol/l.

Tiene dos receptores naturales, GHSR1a y GHSR1b. El primero de ellos está presente en la hipófisis y su función es la liberación de GH, el segundo, ampliamente distribuido, no se conoce bien su actividad biológica. Compite con la leptina ya que una de sus funciones es la estimulación del apetito.

La mayor concentración de ghrelina ocurre justo en época prepuberal y va disminuyendo a lo largo del desarrollo¹⁵¹ sin encontrarse diferencias entre sexos. Sus niveles están en relación inversa con el IMC, la insulina y la leptina¹⁵². Se considera un indicador del estado de nutrición con una puntualización, en los pacientes malnutridos los niveles de ghrelina se normalizan con la ganancia de peso, mientras que esto no ocurre cuando los pacientes obesos pierden peso¹⁵³.

Entre sus funciones¹⁵⁴ endocrinas destaca la estimulación de la

secreción de GH y la regulación energética y de la ingesta. Se encuentra relacionada con múltiples ejes hormonales ya que es capaz de estimular ACTH, prolactina, hormona luteinizante (LH) e inhibir la formación de corticoides.

La ghrelina tiene un papel importante sobre la glucemia; en la DM tipo 1 sus niveles están disminuidos de forma constante¹⁵⁵; en los obesos la variación de la ghrelina tras la ingestión de glucosa es muy limitada.

Otras funciones no endocrinas son estimular la secreción ácida del estómago, aumentar la motilidad intestinal, disminuir las resistencias vasculares, inhibir la proliferación tumoral e influir sobre la regulación del sueño.

Otras adipoquinas

La visfatina presenta acciones hipoglucemiantes, pero por sus bajas concentraciones en sangre hacen poco significativa esa acción.

La resistina, descubierta en el ratón, es otra adipoquina que puede influir en la relación entre la obesidad y resistencia a la insulina. La resistina humana y la del ratón comparten un 50% de su estructura sin que se pueda extrapolar al humano todas las conclusiones halladas en el

ratón. Actúa sobre el hígado generando resistencia a la insulina e incremento de la gluconeogénesis. Se correlaciona de forma positiva con la IL6, TNF- α y la PCR.

Proteína C reactiva

Descrita en 1979¹⁵⁶ (1q21-q23; MIM: 123260) es un marcador de fase aguda sintetizado en el hígado. Su elevación esta mediada por el tejido adiposo mediante la liberación de citoquinas¹⁵⁷. La PCR se correlaciona con el grado de obesidad ya que en estos casos existe una inflamación sistémica de bajo grado con elevación de citoquinas, al igual que ocurre en la diabetes y en las enfermedades cardiovasculares. La respuesta inflamatoria es en gran parte responsable de la aparición de la aterosclerosis y se ha relacionado a la PCR con los eventos cardiovasculares¹⁵⁸ y con su recurrencia¹⁵⁹.

Sus niveles no están influidos por la edad ni por el estadio de Tanner por lo que es de utilidad como marcador cardiovascular en la época puberal¹⁶⁰. En la actualidad se la considera como un buen marcador del riesgo cardiovascular en niños y adolescentes obesos¹⁶¹.

Leucocitos y neutrófilos

La asociación de leucocitosis y neutrofilia con el grado de obesi-

dad ha sido notificada por Herishanu y cols¹⁶² en 327 pacientes obesos que fueron derivados a consultas de hematología por una leucocitosis persistente. En este estudio encontraron diferencias de los niveles de PCR según el grado de IMC y perímetro abdominal.

En pacientes obesos se ha comprobado que la leucocitosis disminuye tras una reducción del peso¹⁶²; de todos modos la escasez de bibliografía no permite afirmar categóricamente si esta asociación es significativa¹⁶³. En cualquier caso ya que la obesidad es una enfermedad proinflamatoria, parece lógico encontrar un incremento moderado de estos valores. La explicación de esta relación entre obesidad y leucocitosis debe atribuirse al incremento de citoquinas como TNF- α e IL6 que por estímulos sobre la médula ósea incrementan la granulopoyesis^{164,165}.

Ácido úrico

Existe una importante correlación entre los niveles de urato con la obesidad y con los niveles de TG¹⁶⁶. La relación con la obesidad es más fuerte en aquellas con alto componente de grasa abdominal¹⁶⁷. Los mecanismos que dan lugar a este incremento son dos; uno de ellos es el aumento de su síntesis y el otro la disminución de la depuración renal.

La pérdida de peso de estos pacientes habitualmente se acompaña de una reducción de los niveles de urato. Por otro lado, se considera

que la hiperuricemia es buen predictor de los niveles de glucemia (no en población pediátrica), HTA¹⁶⁸, infarto de miocardio¹⁶⁹ y riesgo cardiovascular en general¹⁷⁰.

Metabolismo del hierro

En pacientes adultos la elevación de ferritina se asocia a un mayor riesgo de padecer DM tipo 2 y SM¹⁷¹, independientemente del grado de obesidad, adipoquinas u otros marcadores inflamatorios.

La deficiencia de hierro es el problema nutricional más frecuente a nivel mundial. La prevalencia del déficit de hierro en la obesidad es de un 2-5%. Se ha demostrado que pacientes obesos infantiles presentan un riesgo doble de presentar deficiencia de hierro¹⁷².

Albúmina

Es una proteína monomérica soluble que comprende la mitad de las proteínas disueltas en el plasma. Su función principal es la de transporte, principalmente de ácidos grasos, esteroides y hormonas tiroideas. Es una de las proteínas que intervienen en mantener una adecuada osmolaridad sanguínea. Se ha encontrado correlación entre los niveles bajos de albúmina con el infarto, siendo un buen marcador de aterosclerosis y trombosis¹⁷³. No se conoce bien si esta asociación es

causal o no¹⁷⁴.

HEMOSTASIA, DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y SISTEMA FIBRINOLÍTICO

La hemostasia es el proceso por el cual la sangre forma el coágulo para reparar el vaso dañado¹⁷⁵. Excesos en el sangrado o trombosis patológicas ocurren cuando elementos de este proceso faltan o no funcionan correctamente.

El proceso de la hemostasia se inicia con la vasoconstricción y formación del tapón plaquetario, continúa con la activación de la cascada de la coagulación, y finaliza con el control de los mecanismos antitrombóticos; posteriormente se produce la activación de la fibrinólisis que destruye el coágulo.

Vasoconstricción: Al producirse la rotura del vaso y, como resultado de la inervación simpática existente, se produce un vasoconstricción de corta duración. Posteriormente a ésta aparece una vasoconstricción más potente inducida por sustancias que se liberan en las plaquetas.

Formación del tapón plaquetario: Las plaquetas al entrar en contacto con la zona dañada se activan produciendo cambios en su conformación y por unión de los receptores GP Ib/IX/V y el GP Ia/

IIa con el factor Von Willebrand (FVW) y con las fibras de colágeno presentes en el endotelio comienzan a adherirse a la zona dañada. Todos estos cambios hacen que el receptor GP IIb/IIIa quede expuesto uniéndose al fibrinógeno (FBG) y al FVW produciendo la retracción del tapón.

Las plaquetas liberan sus gránulos secretando múltiples sustancias como el ADP, la fibronectina, trombospondina, tromboxano A₂, y múltiples factores de crecimiento que reclutan y activan nuevas plaquetas, refuerzan la agregación plaquetaria y estabilizan el coágulo.

Activación de la cascada de coagulación: Ya sea por la vía intrínseca o la extrínseca se producen una serie de pasos de activación e inactivación de proenzimas y de proteínas que se amplifican con rapidez y cuyo resultado final es la transformación de FBG en fibrina (figura 3)

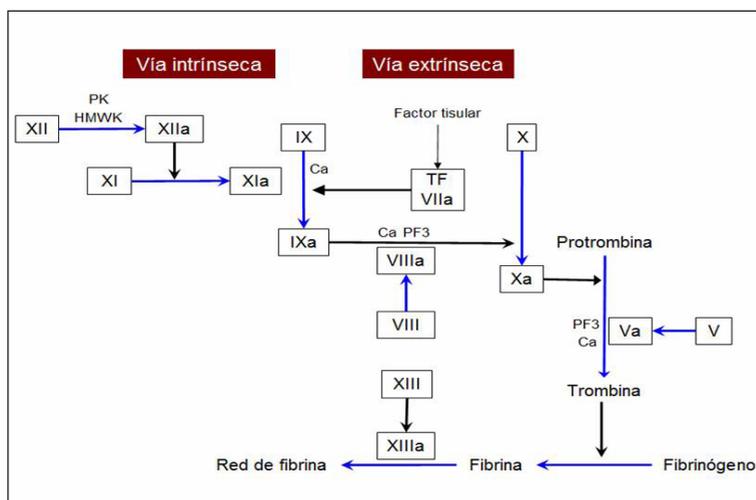


Figura 3: Activación de la cascada de la coagulación.

que refuerza el tapón plaquetaria formando una maraña de fibrina.

Control de la cascada de la coagulación y de la formación del trombo: La interacción y amplificación mutua entre las plaquetas activadas y la cascada de la coagulación puede dar como resultado una trombosis letal si no es controlada adecuadamente. Esta regulación se consigue mediante la dilución de las sustancias procoagulantes en el flujo sanguíneo, destrucción de los factores de la coagulación activados y por la actuación de los sistemas naturales antitrombóticos existentes en las células endoteliales. La antitrombina III (AT) (más adelante nos centraremos en ella) es la encargada de inactivar la trombina y los factores IX, X y XII.

Otras sustancias implicadas en el control de la coagulación son la proteína C activada, la proteína S, la prostaciclina, los tromboxanos y

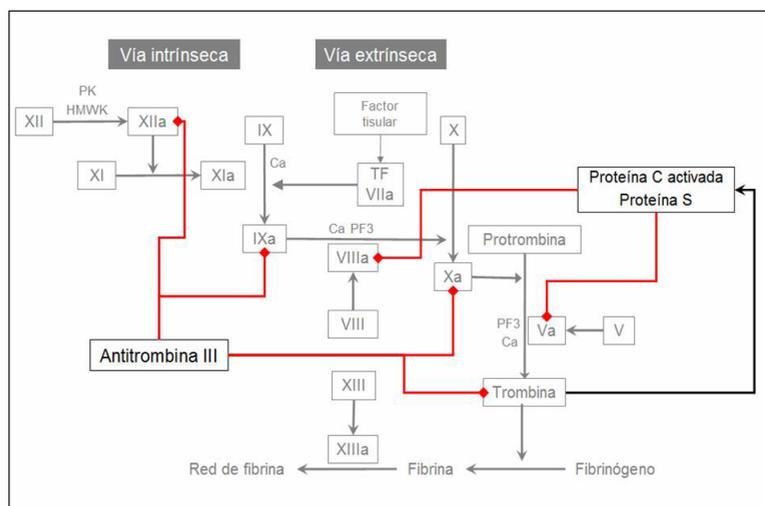


Figura 4:Control de la cascada de la coagulación.

el óxido nítrico (figura 4).

Eliminación del coágulo y fibrinólisis: El sistema fibrinolítico es el mecanismo natural que tiene el organismo para limitar la formación del coágulo y asegurar una correcta circulación sanguínea. Su mecanismo de actuación se lleva a cabo principalmente mediante el equilibrio de los activadores (u-PA y t-PA) y de los inhibidores del activador del plasminógeno.

El complejo formado por el plasminógeno, la fibrina y los activadores del plasminógeno se transforman en plasmina, una enzima proteolítica que destruye el coágulo (figura 5).

Las alteraciones en la fibrinólisis se asocian con enfermedad coronaria¹⁷⁶. En el momento actual es conocido que la rotura de la placa de aterosclerosis es el factor precipitante de la trombosis que provoca el infarto; en todo este proceso la fibrinólisis juega un papel fundamental¹⁷⁷.

Factor inhibidor del activador del plasminógeno 1

El PAI-1, descrito en 1984¹⁷⁸, es una glucoproteína de cadena simple de 50 kD y 379 aminoácidos. Se ha aislado en células endoteliales, plasma, plaquetas, placenta, macrófagos, líneas tumorales¹⁷⁹ y

tejido adiposo. Su gen se localiza en el cromosoma 7 (7q21.3-q22; MIM 173360). Su concentración normal varía entre 6 y 80 ng/ml. Pertenece a la familia de las serin proteasas al igual que la alfa 1 antitrombina y la AT, con las que comparte un 30% de su estructura.

Puede estar presente de tres maneras¹⁸⁰. El PAI-1 es la forma circulante y es el inhibidor del activador del plasminógeno más potente que se conoce. El tipo 2 es la forma intracelular (presente en los leucocitos y en la placenta), aunque también puede estar en el plasma de mujeres gestantes. El PAI-3 es más conocido como inhibidor de la proteína C.

El PAI-1 es el principal encargado de limitar la formación del coágulo. Reacciona con el activador del plasminógeno produciendo la formación de otro péptido (figura 5). El PAI-1 se consume al inhibir el activador del plasminógeno, por lo que se le conoce también como el “inhibidor suicida”. Tiene otras funciones como son la estabilización

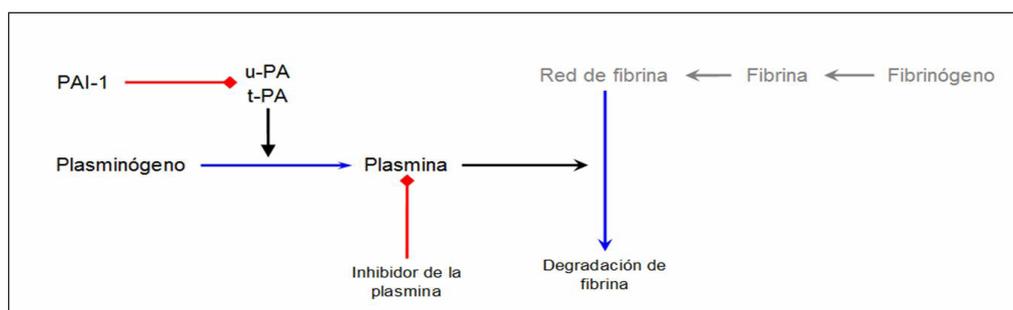


Figura 5: Eliminación del coágulo y fibrinólisis.

del tapón hemostático al prevenir la lisis prematura de la fibrina; además tiene relación con otros procesos como son la ovulación, la angiogénesis e incluso la metastatización tumoral, ya que se ha encontrado que aquellos tumores más malignos llevan asociados un incremento del PAI-1.

Es bien conocido que la alteración de sus niveles, ya sea por aumento o disminución del mismo, puede producir un predominio de la trombosis¹⁷⁹ o una facilidad para el sangrado.

Los niveles incrementados del PAI-1 están relacionados con las enfermedades con componente inflamatorio¹⁸⁰. La reducción de las concentraciones de PAI-1 puede representar una alternativa terapéutica en los pacientes con trombosis que presenten un aumento de este factor¹⁷⁹.

Se ha encontrado correlación del PAI-1 con la enfermedad coronaria así como con factores típicos que se relacionan con las enfermedades cardiovasculares como la obesidad, la HTA, la resistencia a la insulina, la DM tipo 2 y la hipertrigliceridemia.

El PAI-1 juega un papel fundamental en la enfermedad arterial coronaria y la isquemia miocárdica¹⁸¹ independientemente de los niveles de colesterol. Los niveles de PAI-1 se encuentran más elevados en

aquellos pacientes diabéticos que sufren un IAM; también se encuentra elevado en las placas de ateroma.

El déficit de la actividad fibrinolítica presente tras la cirugía puede ser un factor predisponente de las trombosis venosas profundas postoperatorias. Esto se debe a una alteración del equilibrio existente entre el PAI-1 y el activador del plasminógeno. En la sepsis y en la coagulación vascular diseminada también se ha demostrado un aumento del PAI-1 hasta el punto de que se considera su valor elevado como factor pronóstico de muerte¹⁸².

El PAI-1 se encuentra elevado en la obesidad¹⁸³. El mecanismo por el cual aparece este incremento es complejo. Parece relacionarse con la secreción por parte del tejido adiposo de múltiples citoquinas¹⁸⁴ y factores del crecimiento que acaban estimulando la formación de este factor. Cualquier tratamiento que consiga una reducción del peso reduce significativamente los niveles plasmáticos del PAI-1. Se ha encontrado una elevación de la expresión del gen del PAI-1 en tejido subcutáneo, tejido graso marrón y epidídimo de ratones obesos. Así mismo el PAI-1 mRNA está elevado en la grasa subcutánea y visceral de ratas obesas¹⁸⁵.

En el estudio Framingham¹⁸⁶ se encontró una correlación de los

niveles de PAI-1 con la TA sistólica y diastólica en ambos sexos, . Por otro lado es bien conocido que la HTA favorece un estado protrombótico.

La insulina juega un papel importante en la elevación del PAI-1. Esto se desprende de observaciones en pacientes diabéticos tipo 2 con niveles de insulina elevados en los que se ha encontrado reducida la fibrinólisis secundariamente a una elevación de los niveles de PAI-1¹⁸⁷. En estudios experimentales con ratones se ha demostrado que la infusión de insulina va seguida de un aumento del PAI-1. Además, situaciones que eleven los niveles de insulina en plasma asocian un incremento del PAI-1 y, lo contrario ocurre cuando la insulina disminuye.

El TNF- α , implicado en la resistencia a la insulina, es un estimulante de la producción de PAI-1 en el tejido adiposo contribuyendo a mantener elevados sus niveles en la obesidad y en la DM tipo 2.

Los TG, fundamentales en la resistencia a la insulina y en la obesidad, también se han relacionado con el PAI-1¹⁸⁸. Se ha comprobado que los TG son capaces de estimular la expresión del PAI-1 en los adipocitos¹⁸⁹. Está publicado como una reducción de un 20% de los niveles de TG en plasma va acompañada de una disminución del 40% de las concentraciones del PAI-1¹⁹⁰. El colesterol LDL estimula el PAI-

1^{191,192}. Todas estas afirmaciones han sido corroboradas en un estudio epidemiológico en el que se comprueba que la dislipemia se asocia con problemas en la coagulación, en la fibrinólisis y, en consecuencia con los factores de riesgo cardiovascular¹⁹³.

La LpA también altera la fibrinólisis por inhibición competitiva de los receptores del FBG y del activador del plasminógeno y por incrementar la síntesis del PAI-1¹⁹⁴.

Fibrinógeno

El FBG es una glucoproteína plasmática compuesta de tres subunidades y sintetizada en el hígado. Por acción de la trombina se convierte en fibrina promoviendo la formación del coágulo. Dadas sus altas concentraciones en plasma es un factor determinante en la viscosidad sanguínea y en la agregación plaquetaria. Determinados estilos de vida (dejar de fumar, ejercicio regular, consumo moderado de alcohol) reducen sus concentraciones. Es conocida su relación con las enfermedades cardiovasculares considerándose un buen marcador inflamatorio¹⁹⁵ y factor de riesgo cardiovascular^{195,196,197}. En un metaanálisis publicado en JAMA en el 2005¹⁷⁴ se informa de la asociación entre el FBG con el infarto de miocardio y con la mortalidad de causa vascular, aunque con-

cluye que se requieren más investigaciones para saber si esta asociación es causal o no.

Homocisteína

La hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo de aterotrombosis y enfermedad vascular tromboembólica¹⁹⁸. Valores elevados de homocisteína (HCN) se asocian al infarto de miocardio¹⁹⁹. Esta asociación se puede deber a que la HCN produce disfunción endotelial, alteraciones en la vasodilatación, proliferación de células de células del músculo liso de los vasos, aumento de la coagulación y efectos inflamatorios²⁰⁰.

La resistencia a la insulina se asocia a niveles elevados de HCN. En población infantil los niveles de HCN no se relacionan con la obesidad²⁰¹, aunque si se ha encontrado esta relación en pacientes prepuberales obesos insulinoresistentes²⁰⁰ en los que además de niveles elevados de HCN asociaban incremento de leptina y de otros marcadores inflamatorios.

Factor Von Willebrand

El FVW forma parte del entramado de la coagulación y es considerado un marcador de disfunción endotelial. Se sintetiza exclusivamente en células endoteliales y megacariocitos, siendo un preprofactor

de 225 kDa, posteriormente se dimeriza formando el profactor, que se polimeriza formando un complejo de entre 450 y 10000 kDa. Se almacena en los gránulos plaquetarios encontrándose en menores concentraciones en personas con grupo sanguíneo tipo 0. En la actualidad se le considera reactante de fase aguda en fases precoces²⁰².

Contribuye a la formación del trombo en las fases iniciales de la hemostasia primaria. Su función, junto con el FBG y la trombina, es fundamental en la adhesión y en la agregación plaquetaria. Es un marcador de disfunción endotelial, predictor de aterosclerosis y del riesgo de resistencia a la insulina y DM tipo 2²⁰³. Debido a que el FVW se activa al dañarse el endotelio todo factor de riesgo cardiovascular que provoque un daño endotelial, cardiopatía isquémica, DM, HTA, se acompaña de niveles elevados de FVW.

En lo referente a la obesidad se han encontrado niveles elevados de FVW^{204,205}. En niños obesos y adolescentes se encontró una correlación con el HOMA incluso después de ajustar para la edad, sexo e IMC²⁰⁶. También se relaciona con el TNF- α .

Antitrombina III

La AT es una glicoproteína sintetizada principalmente en el hígado y en menor medida en el endotelio vascular. Es responsable en gran

medida de la anticoagulación. Está compuesta por tres proteínas que tienen un peso total de 58 kDa. La AT actúa sobre la trombina y sobre los factores IX, X y XII inactivándolos en presencia de heparina. Se ha comprobado que tiene funciones antiinflamatorias²⁰⁷ por disminución de los niveles de TNF- α e IL6; también actúa sobre los leucocitos impidiendo su adherencia al endotelio²⁰⁸.

HIPÓTESIS



1. En la obesidad infantil existe un componente inflamatorio que está en relación con la resistencia a la insulina y con la cantidad de masa grasa.
2. El componente inflamatorio de la obesidad infantil se acompaña de un incremento de citoquinas inflamatorias como leptina, IL6, y TNF- α y una disminución de adiponectina y ghrelina.
3. El componente inflamatorio se relaciona con modificaciones de citoquinas y otros factores que pueden producir disfunción del endotelio y alteración de la hemostasia y de la fibrinólisis que conlleva un estado de hipercoagulabilidad.

OBJETIVOS



1. Valorar las peculiaridades clínicas y antropométricas de la obesidad infantil.
2. Analizar el componente inflamatorio existente en la obesidad infantil mediante la medida de la PCR, IL6, TNF- α y su relación con otras variables como leptina, adiponectina, ghrelina, ácido úrico, leucocitos y transaminasas.
3. Valorar la coagulación, el daño endotelial y la fibrinólisis en la obesidad infantil mediante la coagulación básica, HCN, FVW, AT, FBG y PAI-1.
4. Correlacionar las variables clínicas, antropométricas, el componente inflamatorio y la coagulación con el grado de obesidad y con la existencia de resistencia a la insulina.
5. Evaluar comparativamente las peculiaridades clínicas, antropométricas, inflamatorias y de la coagulación de la obesidad con el normopeso dentro de la edad pediátrica.
6. Considerar qué perfiles pueden indicar mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.

PACIENTES Y MÉTODOS



DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

El diseño del estudio fue descriptivo, transversal y observacional realizado en la unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Universitario de Salamanca. La presente Unidad es referencia de las provincias de León, Zamora, Ávila y Salamanca y recibe pacientes de forma puntual de Cáceres y otras provincias.

Se estableció un grupo caso (pacientes obesos) y un grupos control con peso normal.

La recogida de datos comenzó en Octubre del año 2005 dándose por terminada en Junio de 2009, momento en el que comenzó el análisis de los datos.

El presente trabajo cumplió con los principios éticos de la declaración de Helsinki y fue declarado como APTO por el comité de ética del Hospital Universitario de Salamanca.

TABLAS UTILIZADAS

Se usaron como referencia de las medidas de peso, talla e IMC las tablas publicadas en el año 2004 por Sobradillo y colaboradores³ (Ver anexos 2 y 3).

Se usaron como referencia de las medidas de cintura los datos de M Bueno²⁰⁹.

SELECCIÓN DE LAS POBLACIONES A ESTUDIO

Se seleccionaron dos grupos para el estudio; el grupo caso al que se llamó grupo obeso, y un grupo control con normopeso. Todos eran pacientes que acudían por primera vez a las consultas de Endocrinología Pediátrica del Hospital Universitario de Salamanca.

Población obesa:

Se recogieron al azar 243 pacientes obesos. Como criterios de inclusión en este grupo se establecieron: desviaciones estándar del IMC (IMC-DS) superior a 1,65 (equivalente a percentil 95), edad comprendida entre los 6 y los 15 años y aceptación por parte de los padres para participar en el estudio (en niños mayores de 12 años se obtuvo la aceptación por parte del paciente). Los criterios de exclusión fueron: no haber obtenido suficiente material sanguíneo para realizar las determinaciones analíticas principales y cualquier patología endocrinológica o que pudiera influir de forma significativa sobre el peso, los factores inflamatorios, los niveles de insulina o la coagulación.

Población con normopeso:

En este grupo control se seleccionaron 51 niños. Los criterios de inclusión fueron un IMC-DS inferior a 1,04 y una edad comprendida

entre los 6 y los 15 años. Como criterio de exclusión no haber obtenido suficiente material sanguíneo para realizar las determinaciones y padecer cualquier patología que pudiera influir de forma significativa sobre el peso, los factores inflamatorios, los niveles de insulina o la coagulación.

MUESTRAS SANGUÍNEAS

Después de 12 horas de ayuno, entre las 8 y las 11 de la mañana, se obtuvieron las muestras por venopunción de la vena cubital; se recogieron en diferentes tipos de tubos de acuerdo al parámetro a determinar. Las determinaciones fueron las siguientes:

- Hemograma (Tubo con EDTA).
- Bioquímica básica (Tubo con gelosa): Glucosa, creatinina (Cr), sodio, cloro, potasio, proteínas totales, albúmina, fosfatasa alcalina.
- Estudio hepático (Tubo con gelosa): AST, ALT, GGT, LDH.
- PCR ultrasensible (Tubo con gelosa).
- Metabolismo lipídico (Tubo con gelosa): Colesterol total, colesterol HDL, LDL, TG, índice colesterol total-HDL e índice LDL-HDL.
- Metabolismo del hierro (Tubo con gelosa): Sideremia, ferritina,

transferrina e índice de saturación.

- Estudio diabetológico (Tubo con EDTA): Hemoglobina glicosilada.

- Estudio tiroideo (Tubo con gelosa): TSH, T4 total, T3 total, T4 libre, T4 total.

- Cortisol basal (Tubo con gelosa).

- Insulina basal (Tubo con gelosa).

- Ghrelina (Tubo con gelosa).

- Coagulación básica (Tubo con citrato): Tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), FBG.

- Otro parámetros de la hemostasia (Tubo con citrato): FVW:C, FVW antigénico, FVW.

- Estudio de trombofilia (Tubo con citrato): HCN, AT y PAI-1.

- Leptina (Tubo con gelosa).

- Adiponectina (Tubo con gelosa).

- IL6 (Tubo con gelosa).

- TNF- α (Tubo con gelosa).

En total se obtuvieron de cada paciente 9 tubos con muestras sanguíneas. Cuatro con gelosa, tres con citrato y dos con EDTA.

METODOLOGÍA DE LAS DETERMINACIONES ANALÍTICAS

Entre todas las determinaciones analíticas destacamos:

- Glucosa: Se determinó mediante un test enzimático colorimétrico con un analizador Modular DPP (Roche Diagnostics®).

- PCR ultrasensible: Se determinó con una prueba inmunoturbidimétrica (Roche Diagnostics®) mediante un Modular DPP de Roche Diagnostics®.

- Metabolismo lipídico: Los niveles de colesterol y sus fracciones en suero se determinaron mediante un test enzimático colorimétrico mediante un analizador Modular DPP de Roche Diagnostics®.

- Hemoglobina glicosilada: Se determinó con un analizador automático ADAMS HA-8160 (Menarini®) mediante cromatografía líquida de alta presión por intercambio iónico de alta presión. El coeficiente de variación intraprueba fue de 0,87% mientras que el interprueba fue 0,92%.

- Insulina: Los niveles plasmáticos de insulina se determinaron mediante radioinmunoensayo (BioSource Europa S.A. laboratory®, Bélgica) empleando para ello anticuerpos específicos de captura marcados con I¹²⁵. La sensibilidad del ensayo fue de 1 µUI/ml. La especifici-

dad de la prueba fue del 100% para la insulina humana. El coeficiente de variación intraensayo e interensayo fue 2,2 y 6,5% respectivamente.

- Ghrelin: Los niveles circulantes de ghrelin se determinaron mediante radioinmunoensayo (Mediagnost laboratory®, Alemania) empleando para ello anticuerpos policlonales de alta especificidad marcados con I¹²⁵ desarrollado en ratón. La sensibilidad de la prueba fue de 40 pg/ml (10 pmol/l). La especificidad fue del 100%. El coeficiente de variación intraensayo fue 5,3%. El coeficiente de variación interensayo fue y 8,2%.

- Complejo del FVW: Se calculó mediante medición de la actividad del cofactor de la ristocetina por aglutinación de plaquetas existentes en el reactivo (Siemens Healthcare Diagnostics Products GMBH®, Germany). La sensibilidad del ensayo fue del 6,1-16,2%. La especificidad de la prueba fue del 100%. El coeficiente de variación intraensayo e interensayo fue 8-9,6% y 8-10,3%% respectivamente.

- HCN: La determinación de los niveles de HCN fueron realizados mediante enzimoimmunoanálisis (Axis-Shield Diagnostics Ltd®, Laboratory, Inglaterra). Puede existir reactividad cruzada en aquellos sujetos que han recibido S-adenosil-metionina (16%) y otros medicamentos (<1%) como adenosina, metionina, cistatina y glutatión. El co-

eficiente de variación intraensayo máximo fue 8%, el interensayo fue 10%.

- AT: Los niveles circulantes de AT se determinaron mediante la cuantificación de una cantidad fija conocida de trombina presente en el reactivo (Diagnostica Stago®, Roche Laboratory). La prueba presenta reactividad cruzada con los inhibidores de la trombina (hirudina y argotrobán). El coeficiente de variación intraensayo varió entre el 2,6 y el 5%. El coeficiente de variación interensayo varió entre el 4,8% y el 6,7%

- PAI-1: La determinación de los niveles de PAI-1 fue realizada mediante colorimetría (Diagnostica Stago®, Francia). Puede presentar reactividad pequeña reactividad cuando exista unas concentraciones de heparina superiores a 1 IU/ml.

- Leptina: El análisis de leptina se realizó mediante ELISA (Mediagnost laboratory®, E07, Alemania) usando dos anticuerpos de alta afinidad. La sensibilidad del ensayo fue 0,2 ng/ml. La prueba es específica para leptina humana pero tiene una pequeña reacción cruzada con leptina de ratón, rata, caballo y oveja. Los coeficiente de variación intra e interensayo fueron 4,6% y 6,7% respectivamente.

- Adiponectina: La adiponectina se cuantificó mediante ELISA

(Mediagnost laboratory, E09, Alemania) usando para ello dos anticuerpos de alta afinidad. La sensibilidad del ensayo fue inferior a 0,6 ng/ml. El coeficiente de variación intraensayo fue 2,5%, el interensayo fue 7,7%.

•IL6: La determinación de los niveles de IL6 fueron determinados mediante inmunometría enzimática por quimioluminiscencia (IMMULITE, Siemens Medical Solutions Diagnostics®, Inglaterra) con el analizador IMMULITE 1000, usando dos anticuerpos de alta afinidad. La sensibilidad y la especificidad del ensayo fueron 2 pg/ml y del 100%. Los coeficiente de variación intra e interensayo fueron 5,1% y 7,3% respectivamente.

•TNF- α : Se cuantificó mediante inmunometría quimioluminiscente (IMMULITE®, Siemens Medical Solutions Diagnostics®, Inglaterra) con el analizador IMMULITE 1000, usando dos anticuerpos de alta afinidad. La sensibilidad del ensayo fue 1,7 pg/ml. La especificidad fue del 100%. Los coeficiente de variación intra e interensayo fueron 3,6% y 4,4%.

OBTENCIÓN DE DATOS NO SANGUÍNEOS

En todos los pacientes se obtuvieron los siguientes datos:

•Edad: Calculada en su forma decimal con un máximo de dos

decimales.

- Edad gestacional: Calculada de forma decimal con un máximo de dos decimales.

- Peso al nacer: Calculada en gramos, sin decimales.

- Longitud al nacer: En centímetros (cm) con un máximo de un decimal.

- Antecedentes familiares de obesidad, HTA, dislipemia y DM tipo 2. Se recogieron datos del padre, madre, hermanos, abuelos y tíos-primos.

Las medidas antropométricas recogidas en todos los pacientes fueron las siguientes:

- Talla: Medida en cm con un decimal, se usó un tallímetro HOLTAIN LIMITED CRYMYCH, DYFED, con una precisión de ± 1 mm. Para la medición se situó al sujeto de pie, en inspiración, sujeto por la mastoides, descalzo, con la mirada paralela al suelo, los hombros rectos y los brazos a ambos lados en posición anatómica. Posteriormente se bajo el tope móvil superior del tallímetro hasta presionar levemente la cabeza del sujeto. Se cuantificó en cm.

- Peso: Medido en kg, y con un decimal. Se determinó mediante una báscula SECA PROFESIONAL SOEHNLE con una precisión

de ± 100 gramos. Estando la balanza en una superficie lisa y estable se situó al sujeto en ropa interior y descalzo durante unos segundos hasta que el peso marcado por la báscula se estabilizó. Se cuantificó en kg.

- IMC: Redondeado a un máximo de dos decimales.

- Perímetro abdominal: Medido mediante una cinta métrica inextensible con una precisión de ± 1 mm. La determinación se realizó a nivel del punto medio entre el borde inferior de las costillas y la cresta ilíaca anterosuperior.

- Perímetro de cadera: Medido a nivel de los trocánteres mayores mediante una cinta métrica inextensible con una precisión de ± 1 mm.

- Índice cintura cadera: Calculado mediante la división del perímetro de la cintura entre el perímetro de la cadera. Se redondeó a un máximo de dos decimales.

- Tensión arterial: Se registro la TA sistólica y la TA diastólica. Fue medida con una precisión de ± 1 milímetros de mercurio (mmHg) mediante el esfigmomanómetro WELCHALLYN MAXIMO SET. La medición se realizó tras haber realizado la historia clínica y la exploración física estando el sujeto en sedestación. Con los datos obtenidos se calculó la TA media*.

*TA media: TA diastólica + $1/3$ (TA sistólica – TA diastólica).

Mediante la exploración física se obtuvo información de:

- Estadio puberal: para ello se usaron los estadios de Tanner²¹⁰ y volumen testicular en los varones utilizando el orquidómetro de Prader y el desarrollo mamario en las mujeres.

- Existencia de AN.

- Existencia de estrías en abdomen o en muslos.

MANEJO DE DATOS

Los datos se indexaron mediante el programa de base de datos “Filemaker Pro 7.0v1a” para Windows en un ordenador “Samsung X05”.

Los ajustes de los resultados se realizaron mediante técnicas habituales. Si el último número de la cifra era igual o inferior al 4 se redondeaba hacia abajo, y si era superior al 4 hacia arriba.

Todas las medidas antropométricas (talla, peso, IMC, índice cintura cadera) se transformaron a desviaciones estándar (DS) para poder comparar sujetos con diferente sexo y edad.

Los datos de TA se transformaron a DS para su comparación de forma independiente del sexo y la edad⁵⁵.

ESTUDIO ESTADÍSTICO

Para el análisis de los datos se ha utilizado el programa “SPSS 12.0 para Windows” en un ordenador Compaq Presario 061.

A todas las variables se las sometió al test de Kolmogorov-Smirnof para saber si seguían una distribución normal.

En aquellos análisis en los que se incluía una variable no numérica o una variable que no siguiera una distribución normal se usaron test estadísticos no paramétricos. En el resto se usaron test paramétricos.

Se estableció un nivel de significación del 5%.

En primer lugar se realizó un estudio descriptivo de las variables para los dos grupos de niños, calculando la media como medida de tendencia central y la desviación estándar como medida de dispersión para las variables cuantitativas. Para las variables cualitativas se han calculado tablas porcentuales.

Se han utilizado gráficos de barras y de error para representar las variables.

Tras el estudio descriptivo se han realizado los siguientes análisis:

- Para comparar la media de una variable en diferentes grupos, se

aplicaron la t de Student para dos grupos y para más de dos se realizó un análisis de la varianza con sus contrastes tras el ANOVA mediante el test de Bonferroni. En el caso de la t de Student las variables debían seguir una distribución normal y, en el caso del ANOVA era necesario que se diera la homocedasticidad (homogeneidad de varianzas).

Para las variables que no siguen una distribución normal, hemos aplicado los test no paramétricos U de Mann Whitney y el test de Kruskal Wallis.

Para comparar dos variables cualitativas hemos hecho un test Chi-Cuadrado.

- Para determinar las posibles relaciones entre las variables se usó el coeficiente de correlación de Pearson para datos normales y el de Spearman para no normales. Se representó la posible relación entre las variables utilizando diagramas de dispersión simple.

RESULTADOS



INTRODUCCIÓN

Cumplen los criterios para ser incluidos en el estudio 294 pacientes (243 obesos y 51 con peso normal).

El 51,4% de los sujetos del grupo de obesos son del sexo femenino. No se encuentran diferencias significativas ($p=0,994$) en la distribución por sexos respecto al grupo de normopeso (51,0% sexo femenino).

La edad media de los pacientes obesos es $11,01 \pm 2,29$ años, la del grupo de normopeso $10,81 \pm 2,53$ años sin diferencias entre ellos ($p=0,594$).

No existen diferencias significativas en los dos grupos del estudio en el porcentaje de sujetos en cada uno de los estadios de Tanner ($p=0,633$). La distribución según el estadio puberal se puede ver en la tabla 5.

	OBESO		NORMOPESO	
	N	%	N	%
Tanner I	108	44,4	27	52,9
Tanner II	42	17,3	9	17,7
Tanner III	40	16,5	5	9,8
Tanner IV	36	14,8	5	9,8
Tanner V	17	7	5	9,8

Tabla 5: Número total y porcentaje de sujetos de cada grupo del estudio en función del estadio puberal.

El 78,6% de la población obesa es derivada desde consultas de atención primaria, el resto (21,4%) de alguna consulta de especialidad pediátrica hospitalaria, destacando cirugía infantil, traumatología infantil y psiquiatría infantil (11, 6 y 6 pacientes respectivamente).

El 87,9% de los obesos presenta buena predisposición para adelgazar en su primera consulta.

DATOS DE INTERÉS CLÍNICO

Antecedentes familiares

Los antecedentes familiares de obesidad de los grupos del estudio se pueden ver en la figura 6.

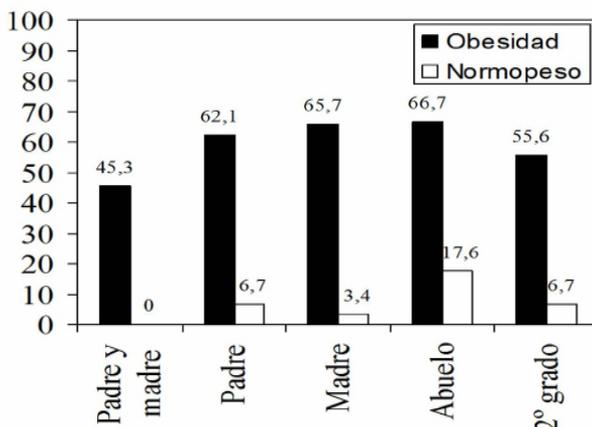


Figura 6: Porcentaje de familiares con obesidad. Todos los valores presentan diferencias estadísticamente significativas ($p=0,000$) entre los grupos.

Se encuentran diferencias significativas en la existencia de obesidad en el padre, madre, abuelos y familiares de segundo grado al comparar los grupos de obesidad y normopeso ($p=0,000$).

El grado de obesidad (IMC-DS) es estadísticamente mayor en aquellos pacientes que tienen ambos progenitores obesos. También existe significación estadística cuando sólo uno de los progenitores o los abuelos son obesos. (tabla 6).

	Padre y madre		Padre		Madre		Abuelos	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO
IMC-DS	3,84 ± 1,41	3,22 ± 1,11	3,67 ± 1,32	3,12 ± 1,05	3,52 ± 1,28	3,19 ± 1,28	3,42 ± 1,30	2,95 ± 0,97
	p=0,000		p=0,003		p=0,046		p=0,037	

Tabla 6: Comparación del IMC-DS en el grupo de obesos en función de la existencia de familiares con obesidad. Los datos se muestran como media \pm desviación estándar.

En el grupo de obesos la HTA es referida en el padre en un 10,9% y en los sujetos con normopeso en el 3,6%, sin diferencias significativas entre los grupos ($p=0,211$).

Un 44,9% de los abuelos son hipertensos en el grupo de obesos y un 25,7% en los de normopeso, lo que supone una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,019$). Ningún paciente refiere antecedentes de TA alta en la madre o en familiares de segundo grado.

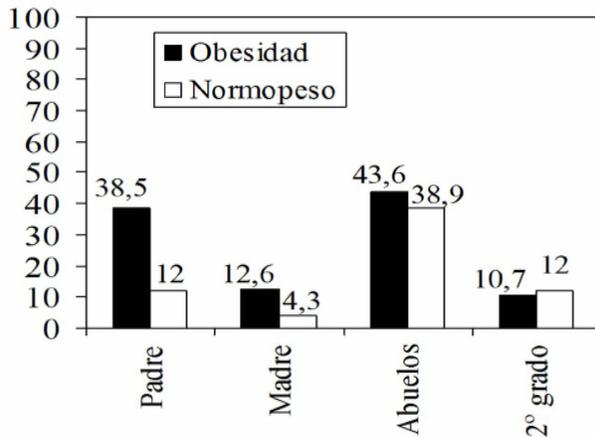


Figura 7: Porcentaje de familiares con DM tipo 2 o diabetes gestacional. Existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,000$) entre los dos grupos.

Los antecedentes de DM tipo 2 o diabetes gestacional en los familiares se puede ver en la figura 7, se comprueban diferencias significativas respecto a estos antecedentes en el padre ($p=0,000$). También se encuentran diferencias significativas en la insulina, HOMA e índice Quicki cuando el padre o alguno de los abuelos padecían una DM tipo 2 (tabla 7).

	Padre		Madre		Abuelos		2º grado	
	DM2	no DM2	DM2	no DM2	DM2	no DM2	DM2	no DM2
Insulina (μ IU/ml)	26,28 \pm 27,25*	19,63 \pm 10,55*	23,49 \pm 12,68	19,27 \pm 10,10	24,96 \pm 21,30*	19,25 \pm 21,30*	26,78 \pm 36,57*	19,27 \pm 10,06
Glucosa (mg/dl)	88,79 \pm 7,10	87,70 \pm 6,75	88,69 \pm 6,66	87,70 \pm 7,79	88,54 \pm 6,97	87,55 \pm 6,67	89,88 \pm 5,78	87,70 \pm 7,69
HOMA	5,84 \pm 6,26*	4,30 \pm 2,33*	5,18 \pm 2,75	4,22 \pm 2,23	5,51 \pm 4,86*	4,21 \pm 2,23*	5,99 \pm 8,32	4,22 \pm 2,23
QUICKI	0,31 \pm 0,02*	0,32 \pm 0,02*	0,31 \pm 0,02	0,32 \pm 0,02	0,31 \pm 0,02*	0,32 \pm 0,02*	0,31 \pm 0,02	0,32 \pm 0,02
HbA1C (%)	4,46 \pm 0,26	4,45 \pm 0,31	4,55 \pm 0,21	4,44 \pm 0,29	4,45 \pm 0,26	4,43 \pm 0,30	4,48 \pm 0,29	4,43 \pm 0,29

Tabla 7: Comparación del metabolismo hidrocarbonado en el grupo de obesos en función de la existencia de antecedentes familiares de DM tipo 2. Los datos se muestran como media \pm desviación estándar. *: $p<0,05$.

Antecedentes personales

La duración media de la gestación es $39,35 \pm 1,75$ semanas en el grupo de obesos, y $38,81 \pm 2,07$ en el de normopeso; no se encuentran diferencias estadísticamente significativas ($p=0,579$).

El parto es vaginal en el 68,4% de los obesos, y por cesárea en el 31,6%, sin diferencias respecto al grupo con peso normal ($p=0,766$).

Las diferencias respecto al peso al nacer (figura 8) son significativas entre los grupos estudiados ($p=0,024$). Los obesos presentan mayor peso (3294 ± 596 gramos) que los de normopeso ($3064 \pm 552,7$ gramos).

El 18,4% de los pacientes obesos y el 16,1% del grupo de normopeso cumplen criterios de PEG según las tablas españolas del 2008⁴, sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,900$).

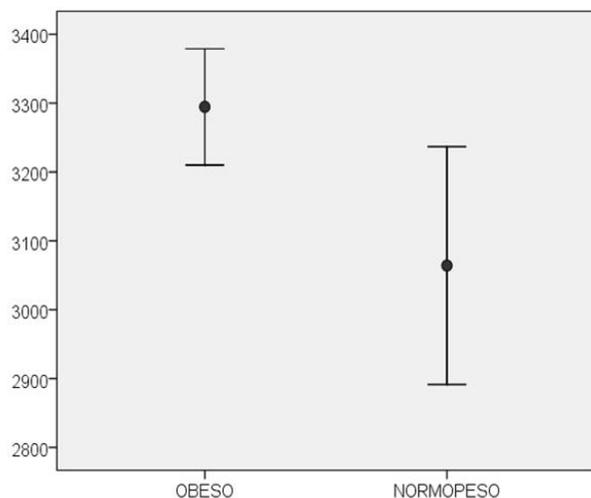


Figura 8: Peso de recién nacido (gramos) en los grupos de obesidad y normopeso. Los datos están expresados en media \pm dos errores estándar de la media. Existen diferencias significativas ($p=0,021$).

Se compara la desviación estándar del índice de masa corporal (IMC-DS) de los sujetos PEG, ya sean obesos o no, con aquellos con peso normal sin encontrar diferencias significativas ($p=0,724$).

Tampoco se encuentran diferencias ($p=0,722$) entre los niños PEG y no PEG en las DS del índice cintura cadera ($2,92 \pm 2,00$ en el grupo PEG y $2,78 \pm 1,73$ en el grupo no PEG).

Al comparar el IMC-DS de aquellos sujetos con un peso de recién nacido mayor de 3500 gramos con los de un peso inferior a 2500 gramos se evidencian diferencias estadísticamente significativas ($p=0,041$), presentando un IMC-DS de $3,19 \pm 1,73$ los de mayor peso y $2,42 \pm 2,12$ los de menor.

Se encuentra correlación estadística entre el peso al nacer y el IMC-DS ($r=0,20$; $p=0,002$).

La longitud media al nacer en el grupo de obesos es $50,27 \pm 2,29$ cm y la del grupo de normopeso $49,59 \pm 3,29$ cm sin existir diferencias significativas ($p=0,192$).

La duración media de la lactancia materna exclusiva en los obesos es $2,82 \pm 2,28$ meses, sin diferencias estadísticas ($p=0,980$) con el otro grupo que tiene una media de $2,90 \pm 2,20$ meses.

No se demuestra una correlación entre la duración de la lactancia materna y el IMC-DS ($p=0,579$).

ANTROPOMETRÍA Y EXPLORACIÓN

Medidas antropométricas

En el grupo de obesos el IMC-DS medio es de $3,25 \pm 1,17$, en el de normopeso $-0,4 \pm 0,99$ (diferencias significativas: $p=0,000$). No se puede demostrar que el IMC-SD sea distinto ($p=0,594$) al comparar los varones y mujeres obesas.

La media del perímetro de la cintura, la cadera, del índice cintura cadera (en números absolutos y en DS) y el IMC así como las comparaciones entre los dos grupos se puede ver en la tabla 8.

	OBESO	NORMOPESO	p
IMC (kg/m²)	$27,40 \pm 3,39$	$17,83 \pm 2,14$	0,000
IMC-SD	$3,25 \pm 1,17$	$-0,4 \pm 0,99$	0,000
Cintura mujeres (cm)	$88,02 \pm 11,56$	$77,75 \pm 14,18$	0,000
Cintura varones (cm)	$94,38 \pm 11,82$	$70,99 \pm 10,55$	0,000
Cadera mujeres (cm)	$94,14 \pm 11,12$	$86,06 \pm 15,34$	0,000
Cadera varones (cm)	$96,91 \pm 11,15$	$76,20 \pm 9,71$	0,000
Índice cintura cadera	$0,95 \pm 0,06$	$0,92 \pm 0,12$	0,191
Índice cintura cadera (SD)	$2,81 \pm 1,58$	$0,18 \pm 1,16$	0,013

Tabla 8: Comparación de las variables antropométricas entre los grupos. Los datos se muestran como media \pm desviación estándar.

Se encuentran diferencias estadísticamente significativas en el índice cintura cadera en los obesos ($p=0,000$) al comparar el grupo de los varones ($0,97 \pm 0,08$) y el de las mujeres ($0,93 \pm 0,05$).

La relación de las medidas antropométricas con el grado de insulinoresistencia, dislipemia o las alteraciones en la TA serán tratados en los correspondientes apartados.

Tensión arterial y exploración

La TA sistólica, la diastólica y la media son significativamente mayores en el grupo de obesos tanto en números absolutos como en DS (Tabla 9 y figura 9).

	OBESO	NORMOPESO	p
TA sistólica (mmHg)	112,00 \pm 13,58	96,55 \pm 11,99	0,000
TA diastólica (mmHg)	64,75 \pm 8,88	58,94 \pm 9,01	0,037
TA media (mmHg)	80,50 \pm 9,37	71,48 \pm 9,50	0,001
TA sistólica (SD)	0,61 \pm 1,12	-0,79 \pm 1,11	0,000
TA diastólica (SD)	0,22 \pm 0,75	-0,25 \pm 0,82	0,040

Tabla 9: Valores de TA en los grupos del estudio. Los datos se muestran como media \pm desviación estándar.

La prevalencia de HTA (resultados superiores al p95 según edad y sexo) en el grupo de obesidad es 16,9% y en el de normopeso 5,6%. Existen diferencias significativas entre estos valores ($p=0,025$).

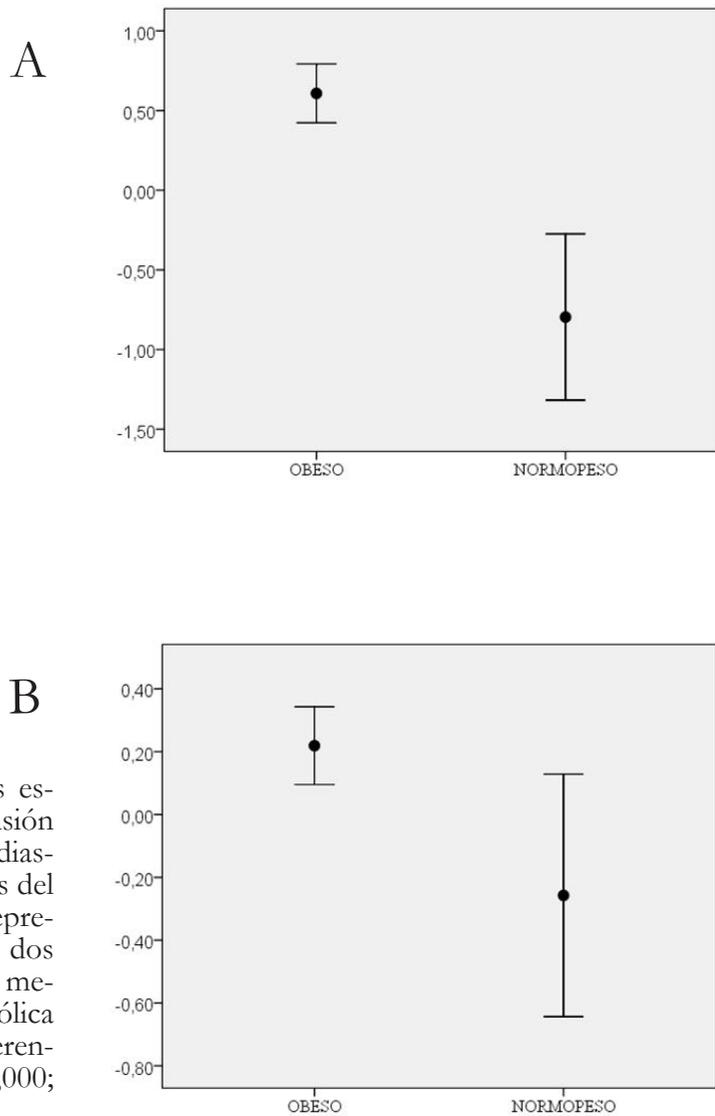


Figura 9: Desviaciones estándar media de la tensión arterial sistólica (A) y diastólica (B) de los grupos del estudio. Los datos se representan como media \pm dos errores estándar de la media. En la tensión sistólica y diastólica existen diferencias significativas ($p=0,000$; $p=0,040$).

Correlacionando los niveles de TA sistólica y la diastólica con el índice cintura cadera y el IMC-DS se encuentra positiva en todas las variables (tabla 10).

	TA sistólica (SD)	TA diastólica (SD)
Índice cintura cadera (SD)	r=0,30 p=0,000	r=0,17 p=0,033
IMC-SD	r= 0,48 p=0,000	r= 0,30 p=0,000

Tabla 10: Correlaciones existentes entre las variables antropométricas y los valores de TA. El IMC, la TA sistólica y la TA diastólica están medidas en desviaciones estándar.

El 38,5% de los pacientes obesos presentan AN frente al 3,7% de los sujetos con normopeso lo que supone diferencias significativas ($p=0,002$).

El IMC-DS, la cintura y la cadera son mayores en el grupo de pacientes obesos que tienen AN (tabla 11).

Al comparar el metabolismo hidrocarbonado en función de la existencia de AN, se encuentra que la insulina, el índice HOMA y el índice QUICKI son más patológicos en el grupo que tenía AN (tabla 11). La adiponectina es significativamente superior en el grupo que no tiene AN ($p=0,003$). La glucosa no se modifica en relación a la existencia de la AN. Otras comparaciones entre el grupo de obesos que tienen AN y el que no, se puede ver en la tabla 11.

La AN, en el grupo de obesos, muestra una sensibilidad y una especificidad respecto a los valores alterados de insulina de 45,2% y

90,6% respectivamente. El valor predictivo positivo es 94,9%. El valor predictivo negativo es 29,9%.

Se encuentran diferencias significativas en la existencia de estrías. El 45,0% de los obesos y el 3,8% de los sujetos con peso normal presentan esta lesión. No existe evidencia significativa entre los niveles de cortisol y la presencia de estrías ($p=0,991$).

	AN	No AN	p
Edad (años)	11,44 ± 2,06	10,69 ± 2,16	0,032
Sexo (% varón/mujer)	53/47	42/58	0,183
Peso al nacer (gramos)	3320,71 ± 638,59	3196,19 ± 531,19	0,207
IMC-SD	3,97 ± 1,31	3,02 ± 0,96	0,000
Cintura (cm)	95,76 ± 10,46	87,96 ± 13,45	0,001
Cadera (cm)	99,63 ± 10,31	92,70 ± 12,10	0,001
Índice cintura cadera	0,96 ± 0,06	0,95 ± 0,06	0,406
TA sistólica (SD)	0,77 ± 1,05	0,54 ± 1,17	0,152
TA diastólica (SD)	0,28 ± 0,75	0,19 ± 0,79	0,419
Triglicéridos (mg/dl)	96,11 ± 39,66	91,69 ± 45,48	0,234
HDL colesterol (mg/dl)	53,63 ± 13,00	55,34 ± 14,90	0,518
LDL colesterol (mg/dl)	93,61 ± 23,01	93,25 ± 27,14	0,934
Adiponectina (µg/ml)	11,47 ± 13,99	14,35 ± 11,79	0,003
Insulina (µIU/ml)	29,55 ± 25,91	19,61 ± 11,28	0,000
Glucosa (mg/dl)	88,75 ± 6,68	88,82 ± 6,91	0,951
HOMA	6,49 ± 5,90	4,34 ± 2,52	0,000
QUICKI	0,30 ± 0,02	0,32 ± 0,02	0,000

Tabla 11: Variación de las variables antropométricas, el metabolismo hidrocarbonado y el metabolismo lipídico en el grupo de obesos en función de la existencia de acantosis nigricans. Los datos se muestran como media ± desviación estándar.

INFLAMACIÓN EN LA OBESIDAD INFANTIL

Seria roja y serie blanca

La descripción y comparación de los distintos parámetros del hemograma se pueden ver en la tabla 12.

	OBESO	NORMOPESO	p
Hemoglobina (g/l)	13,54 ± 0,87	13,34 ± 0,82	0,292
VCM (fL)	80,88 ± 4,27	82,87 ± 4,14	0,017
Leucocitos (x1000/μL)	7,01 ± 1,94	6,84 ± 1,86	0,832
Neutrófilos (x1000/μL)	3,65 ± 1,62	3,45 ± 1,34	0,581
Neutrófilos (%)	50,89 ± 9,68	50,39 ± 12,34	0,729
Linfocitos (x1000/μL)	2,57 ± 0,67	2,56 ± 1,00	0,925
Linfocitos (%)	37,72 ± 8,80	38,21 ± 10,92	0,941

Tabla 12: Serie blanca y roja comparada entre los dos grupos. Los datos están expresados como media ± desviación estándar.

No se aprecia correlación de los parámetros de las series blanca y roja con el IMC-DS y con la TA.

El 3,2% de los obesos y el 4,9% de los sujetos con normopeso presentan leucocitosis; estos sujetos no presentan diferencias significativas en el IMC-SD o en los parámetros estudiados del metabolismo hidrocarbonado o lipídico respecto a los que tienen una concentración de leucocitos normal.

En aquellos sujetos diagnosticados de SM (de acuerdo a la defi-

nición de Ferranti) encontramos unos leucocitos más elevados respecto a los que no cumplen criterios de dicho síndrome; $7,61 \pm 1,77$ frente a $6,87 \pm 0,06 \times 1000/\text{ul}$ ($p=0,019$). Igual ocurre en la concentración de neutrófilos; $4,05 \pm 1,55$ frente a $3,57 \pm 1,73 \times 1000/\text{ul}$ ($p=0,004$).

Una información más amplia sobre este tema puede consultarse en el apartado de perfiles de mayor riesgo cardiovascular.

Bioquímica básica

Se compara la bioquímica básica (urea, Cr, urato, iones, proteínas y albúmina) entre los grupos del estudio (tabla 13).

	OBESO	NORMOPESO	p
Urea (mg/dl)	$30,52 \pm 6,26$	$30,12 \pm 4,62$	0,927
Cratinina (mg/dl)	$0,58 \pm 0,11$	$0,56 \pm 0,10$	0,181
Urato (mg/dl)	$5,05 \pm 1,06$	$4,01 \pm 0,88$	0,000
Cloro (mmol/l)	$102,84 \pm 6,75$	$103,4 \pm 1,72$	0,735
Sodio (mmol/l)	$140,65 \pm 2,48$	$140,29 \pm 1,98$	0,072
Potasio (mmol/l)	$4,44 \pm 0,32$	$4,38 \pm 0,27$	0,452
Proteínas (g/dl)	$7,59 \pm 0,44$	$7,53 \pm 0,39$	0,342
Albúmina (g/dl)	$4,74 \pm 0,25$	$4,81 \pm 0,22$	0,097

Tabla 13: Bioquímica básica comparada entre los grupos de obesidad y normopeso. Los datos se presentan como media \pm desviación estándar.

El urato presenta niveles significativamente mayores en el grupo de obesos ($p=0,000$) (figura 10).

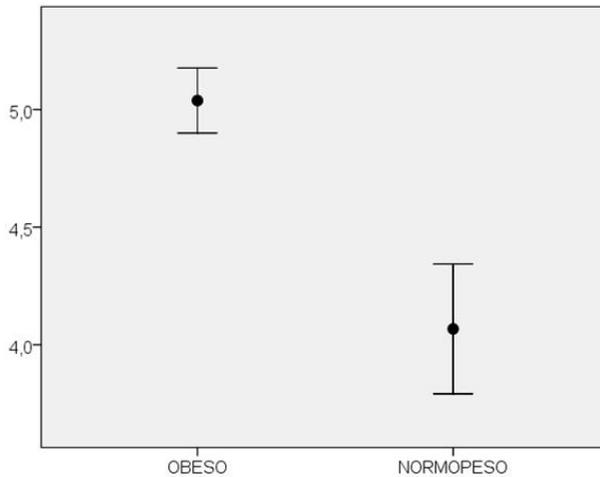


Figura 10: Representación gráfica de los niveles de urato (mg/dl) en función del IMC-SD. Los datos están representados como media \pm dos errores estándar de la media. Existe diferencia entre el grupo de obesos y el de normopesos ($p=0,000$).

El ácido urico corregido en función del IMC-DS correlaciona significativamente con los TG ($r=0,23$; $p=0,033$), el HDL ($r=-0,22$; $p=0,021$) y la TAS-DS ($r=0,31$; $p=0,015$). Las variables que presentan correlación con el ácido úrico sin corregir en función del IMC-SD son la insulina ($r=0,309$; $p=0,000$), el índice cintura cadera medido en DS ($r=0,222$; $p=0,003$) y la adiponectina ($r=-0,246$; $p=0,000$).

Estudio hepático

En el estudio hepático se incluyen la AST, ALT, bilirrubina total, GGT, LDH y la fosfatasa alcalina. No se encuentran mayores concentraciones de ninguna de las variables analizadas en ninguno de los grupos excepto en los de LDH y GGT (tabla 14).

	OBESO	NORMOPESO	p
AST (U/L)	23,82 ± 8,26	25,03 ± 6,49	0,122
ALT (U/L)	22,19 ± 14,41	18,64 ± 6,82	0,103
GGT (U/L)	15,75 ± 13,99	22,29 ± 54,00	0,047
Fosfatasa alcalina (U/L)	234,34 ± 74,63	227,71 ± 74,88	0,175
LDH (U/L)	438,18 ± 130,75	406,19 ± 75,75	0,013
Bilirrubina total (mg/dl)	0,54 ± 0,26	0,55 ± 0,27	0,951

Tabla 14: Estudio hepático. Comparación entre el grupo de obesidad y el de normopeso. Los datos están representados como media \pm desviación estándar.

La ALT se correlaciona significativamente con el IMC-DS ($r=0,19$; $p=0,001$). Otra correlación encontrada corrigiendo en función del IMC-DS fue con los TG ($r=0,35$; $p=0,000$). No se encuentra con HDL, adiponectina, plaquetas, PCR o insulina.

Valores de AST superiores al rango normal (mayores de 30 U/L) están presentes en el 11,11% de los obesos y en un 8,33% del grupo con normopeso. Los resultados superan el doble de la normalidad en un 0,88% de los obesos, ninguno en el grupo de peso normal. No existen diferencias significativas en el porcentaje de sujetos con AST elevada.

Niveles elevados de ALT (mayores de 30 U/L) se encuentran en el 9,33% de los obesos y en el 8,33% del grupo de normopeso sin diferencias significativas ($p=0,882$).

Los pacientes con niveles de ALT superiores a lo normal, ya sean

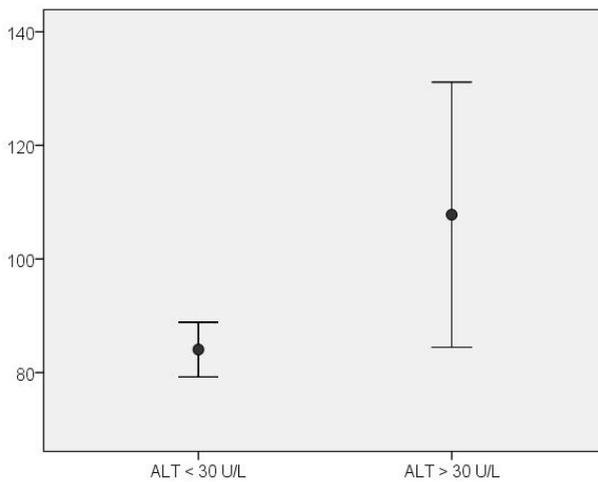


Figura 11: Niveles de triglicéridos (mg/dl) comparados en función de la alteración en los niveles de ALT como marcador de hígado graso. Se han considerado niveles elevados de ALT cuando eran superiores a 30 U/L. Los datos están representados como media \pm dos errores estándar de la media. Existen diferencias significativas entre ambos grupos $p=0,033$.

obesos o no, presentan resultados de TG significativamente superiores a los que tienen valores normales ($p=0,033$) (figura 11); igual ocurre con los niveles HOMA ($p=0,038$). Por el contrario los niveles de adiponectina son menores en el grupo que tiene los niveles de ALT elevados ($p=0,005$) al igual que ocurre con el índice QUICKI ($p=0,040$).

Otras variables comparadas en función de valores de ALT superiores a 30 U/L (insulina, $\text{TNF-}\alpha$, IL6, ghrelina y el resto del metabolismo lipídico) no alcanzan significación estadística (tabla 15).

Valores de ALT superiores al doble de la normalidad están presentes en el 0,89% de los obesos, sin encontrar ningún paciente en el resto de los grupos.

	ALT < 30 U/L	ALT > 30 U/L	p
Insulina (μIU/ml)	20,18 ± 16,32	24,76 ± 12,94	0,052
HOMA	4,42 ± 3,72	5,41 ± 2,84	0,038
QUICKI	0,32 ± 0,02	0,30 ± 0,02	0,040
IMC-SD	2,61 ± 1,67	3,03 ± 1,87	0,236
Adiponectina (μg/ml)	13,73 ± 11,21	13,10 ± 20,88	0,005
PCR (mg/dl)	0,30 ± 0,39	0,21 ± 0,21	0,539
Leptina (ng/ml)	37,97 ± 34,33	37,78 ± 25,34	0,737
TNF-α (pg/ml)	14,49 ± 17,50	13,15 ± 7,22	0,742
IL-6 (comparada por grupos)			0,859
Ghrelin (pg/ml)	1187,79 ± 407,61	909,00 ± 89,14	0,195
TA sistólica (SD)	0,43 ± 1,19	0,84 ± 1,00	0,187
TA diastólica (SD)	0,18 ± 0,75	0,48 ± 0,82	0,142
Triglicéridos (mg/dl)	84,06 ± 38,68	107,80 ± 56,56	0,025
HDL (mg/dl)	56,43 ± 14,19	55,52 ± 50,00	0,684
LDL (mg/dl)	94,94 ± 26,49	86,88 ± 29,56	0,153
Glucosa (mg/dl)	87,51 ± 7,48	89,12 ± 4,98	0,293

Tabla 15: Comparación de citoquinas inflamatorias, metabolismo lipídico y glucémico en función de niveles de ALT superiores a 30 U/L (en esta comparación están incluidos el grupo de obeso y el de normopeso). Los datos se presentan como media ± desviación estándar.

Proteína C reactiva

La media de la PCR ultrasensible en el grupo de normopeso es de $0,16 \pm 0,22$ mg/dl y en el grupo de obesos de $0,32 \pm 0,42$ mg/dl, lo que corresponde con diferencias estadísticamente significativas ($p=0,012$) (figura 12).

La PCR ultrasensible se correlaciona significativamente con el IMC-DS ($r=0,18$; $p=0,015$).

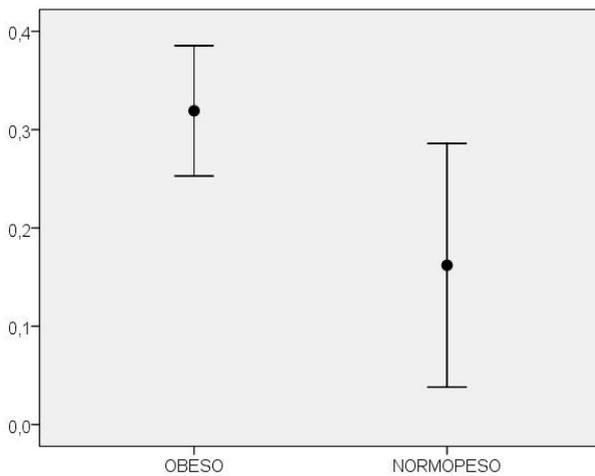


Figura 12: Concentración de la PCR ultrasensible (mg/dl) en el grupo de obesidad y en el grupo de normopeso. Los datos se representan como media \pm dos errores estándar de la media. Existen diferencias entre obesidad y normopeso $p=0,012$.

La valoración de PCR y citoquinas inflamatorias en función del IMC-DS se correlacionan positivamente con $\text{TNF-}\alpha$ ($r=0,26$; $p=0,006$) e IL6 ($r=0,27$; $p=0,018$) y no hay correlación con la adiponectina ($r=-0,14$; $p=0,081$), TG ($r=0,07$; $p=0,331$) e índice cintura cadera ($r=0,10$; $p=0,270$).

Lipidograma

Se encuentran diferencias significativas en los valores de TG ($p=0,000$) y de HDL ($p=0,000$) entre los dos grupos (Tabla 16, figura 13 y figura 14).

Resultados superiores a 100 mg/dl de TG están presentes en el 28,9% de los obesos y en el 12,5% de los del grupo control, las diferencias son estadísticamente significativas ($p=0,037$).

	OBESO	NORMOPESO	p
Colesterol total (mg/dl)	164 ± 31,12	171,06 ± 25,99	0,341
Triglicéridos (mg/dl)	89,59 ± 41,61	67,31 ± 34,95	0,000
Colesterol HDL (mg/dl)	54,49 ± 13,44	67,31 ± 14,23	0,000
Colesterol LDL (mg/dl)	92,75 ± 26,76	90,87 ± 24,32	0,616
Lipoproteína A (mg/dl)	32,34 ± 32,19	28,17 ± 48,68	0,534

Tabla 16: Lipidograma dividido en función de obesidad, sobrepeso y normopeso. Los datos están mostrados como media \pm dos errores estándar de la media.

Figura 13: Niveles de triglicéridos (mg/dl) en los grupos del estudio. Los datos están representados como media \pm dos errores estándar de la media. Existen diferencias significativas ($p=0,000$).

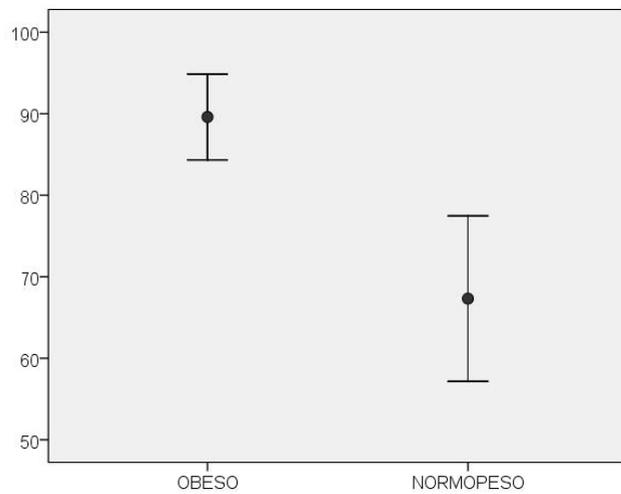
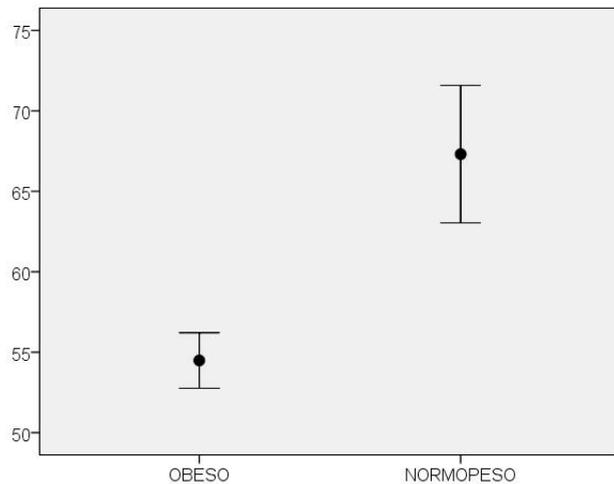


Figura 14: Niveles de colesterol HDL (mg/dl) en los grupos de obesidad y normopeso. Los datos están representados como media \pm dos errores estándar de la media. Existen diferencias significativas ($p=0,000$).



Los TG se correlacionan positivamente con el IMC-DS ($r=0,31$, $p=0,000$) (Figura 15) y con el índice cintura cadera medido en DS ($r=0,23$; $p=0,002$). La relación de los TG con el metabolismo hidrocarbonado se comenta en el apartado correspondiente.

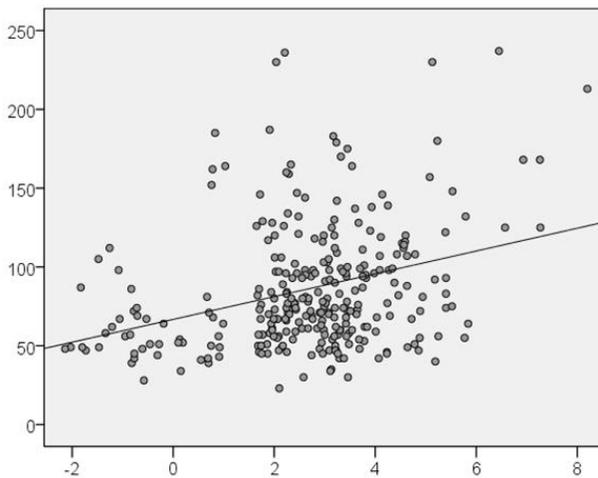


Figura 15: Relación entre los niveles de triglicéridos (mg/dl) y el IMC-SD.

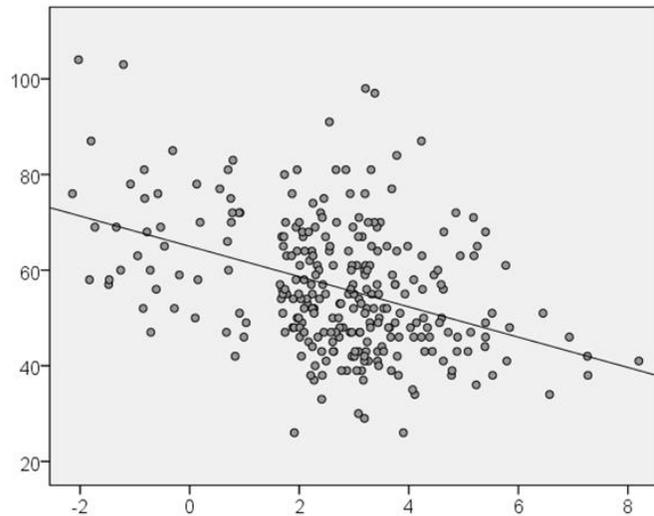
El HDL es inferior a 40 mg/dl en el 10,6% de los obesos e inferior a 50 mg/dl en el 40% de los casos. En el grupo de normopeso se encuentra un 11% de sujetos con valores entre 40 y 50 mg/dl y ninguno por debajo de estos valores. Existen diferencias estadísticamente significativas al comparar la prevalencia de HDL entre los grupos.

El HDL se correlaciona negativamente con el IMC-DS (Figura 16). Así mismo hay correlación negativa con la cintura ($r=0,302$;

$p=0,000$) y las DS del índice cintura cadera ($r=0,164$; $p=0,031$).

El LDL no tiene ningún comportamiento especial en los grupos valorados.

Figura 16: Relación entre los niveles de HDL colesterol (mg/dl) y el IMC-SD.



Metabolismo del hierro

La transferrina es el único parámetro del metabolismo del hierro que presenta diferencias significativas (tabla 17 y figura 17).

	OBESO	NORMOPESO	p
Hierro ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	$77,56 \pm 28,95$	$83,19 \pm 26,74$	0,326
Ferritina (mg/dl)	$55,90 \pm 32,29$	$54,21 \pm 49,51$	0,838
Transferrina (ng/ml)	$289,35 \pm 38,64$	$267,96 \pm 50,98$	0,011
Índice de saturación (%)	$21,01 \pm 8,34$	$23,64 \pm 7,91$	0,119

Tabla 17: Comparación del metabolismo del hierro entre los grupos del estudio. Los datos se presentan como media \pm desviación estándar.

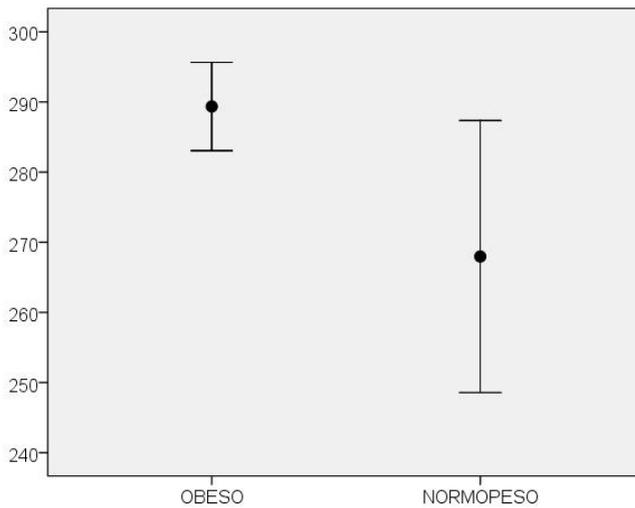


Figura 17: Niveles de transferrina (mg/dl) en los sujetos del estudio. Los datos se representan como media \pm dos errores estándar de la media. Existen diferencias entre obesos y normopeso ($p=0,011$).

Se encuentra correlación ($r=0,24$, $p=0,001$) entre los niveles de transferrina y el IMC-DS. En el resto de parámetros analizados del metabolismo del hierro no existen significación estadística.

Se definió la anemia de acuerdo a los valores usados por Looker²¹¹. De acuerdo a esta definición el 3,2% de los obesos y el 2,4% de los normopesos tiene anemia, sin diferencias significativas ($p=0,727$).

Los obesos tienen la ferritina disminuida (valorando de acuerdo a la edad²¹¹) en el 2% de los casos, ninguno de los pacientes con normopeso. Resultados disminuidos del índice de saturación se aprecian en el 15,1% (frente al 6,9% de sujetos con normopeso), y el hierro circulante (menores de 45 ng/ml) en un 11,8% (6,6% en normopeso), sin diferencias significativas en ninguno de estos valores.

Metabolismo hidrocarbonado

Se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la insulina ($p=0,000$), HOMA ($p=0,000$) y QUICKI ($p=0,000$) (tabla 18 y figura 18).

	OBESO	NORMOPESO	p
Glucosa (mg/dl)	88,02 ± 6,90	86,10 ± 10,47	0,240
Insulina (μIU/ml)	21,56 ± 16,42	11,55 ± 6,49	0,000
HOMA	4,73 ± 3,73	2,50 ± 1,52	0,000
QUICKI	0,31 ± 0,02	0,34 ± 0,03	0,000
HbA1c (%)	4,43 ± 0,27	4,41 ± 0,32	0,532

Tabla 18: Metabolismo hidrocarbonado, comparación entre los grupos del estudio. Los datos se presentan como media ± desviación estándar.

La insulina se correlaciona significativamente con el índice HOMA ($r=0,99$; $r^2=0,99$; $p=0,000$) y con el índice Quicki ($r=0,73$; $r^2=0,53$; $p=0,000$).

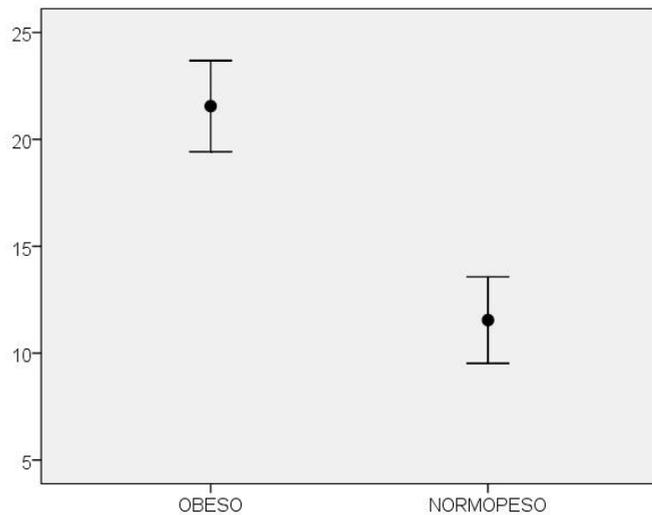


Figura 18: Niveles de insulina en los grupos de obesidad y normopeso. Los datos están representados como media ± dos errores estándar de la media. Existen diferencias significativas ($p=0,000$).

Los valores de glucosa, de insulina e índice HOMA aumentan a medida que el IMC-DS se incrementa; los valores de QUICKI disminuyen (Tabla 19 y figura 19).

	r	p
Glucosa	0,18	0,001
Insulina	0,37	0,000
HOMA	0,37	0,000
QUICKI	-0,49	0,000
HbA1c	0,11	0,077

Tabla 19: Correlación de los niveles de IMC-SD con el metabolismo hidrocarbonado.

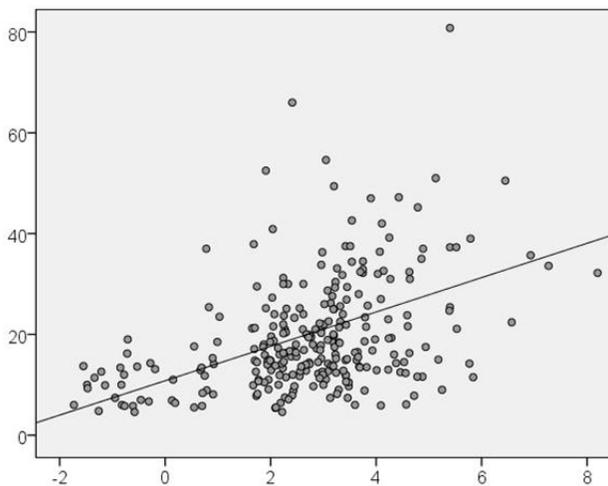


Figura 19: Correlación del IMC-DS con la insulina (uIU/ml).

El cociente de la cintura cadera (DS) se correlaciona significativamente con la insulina ($r=0,37$; $p=0,026$), el índice HOMA ($r=0,37$; $p=0,000$) y el índice Quicki ($-0,49$; $p=0,000$).

Las correlaciones del metabolismo hidrocarbonado con el metabolismo lipídico pueden verse en la tabla 20.

	Colesterol total	Triglicéridos	HDL	LDL
Glucosa (mg/dl)	r = -0,10	r = 0,06	r = 0,05	r = -0,03
Insulina (μIU/ml)	r = -0,01	r = 0,30**	r = -0,20**	r = -0,10
HOMA	r = -0,10	r = 0,29**	r = -0,18**	r = -0,11
QUICKI	r = 0,05	r = -0,30**	r = 0,36**	r = 0,06
HbA1c (%)	r = -0,02	r = 0,12	r = -0,08	r = 0,01

Tabla 20: Estudio de la correlación entre el metabolismo hidrocarbonado y el metabolismo lipídico en función del IMC-SD. * p<0,05; ** p<0,01.

Ninguno de los sujetos estudiados cumple criterios de DM según el consenso del 2010 de la ADA²¹². El 5% de los pacientes obesos y el 4,8% de los niños con normopeso presentan una glucemia entre 100 y 125 mg/dl. Sin diferencias estadísticamente significativas (p=0,617).

El p95 de insulina en el grupo de normopeso²¹³ (redondeando a número entero hacia abajo) es 12 μIU/ml para estadio 1 de la pubertad, 13 μIU/ml para estadio 2, 12 μIU/ml para estadio 3, 14 μIU/ml para estadio 4 y 20 μIU/ml para estadio 5; estos valores los consideramos como punto de corte entre normales y patológicos.

Con estos límites presentan hiperinsulinismo en el grupo de obesos el 71,4% en estadio 1, el 78,9% en estadio 2, el 75,8% en estadio 3, el 77,1% en estadio 4 y el 41,2% en estadio 5. Existen diferencias en los valores de hiperinsulinismo en los grupos estudiados en el estadio 1 (p=0,000), en el estadio 2 (p=0,025), en el estadio 3 (p=0,000) y en el estadio 4 (p=0,001).

Hemos considerado que la resistencia a la insulina es moderada si el índice HOMA oscila entre 2 y 4 y severa cuando es mayor de 4²¹³.

Una resistencia severa a la insulina se halla en el 48,2% de los pacientes obesos, moderada en el 36,0% y no presentaban resistencia el 15,8% (figura 20). En el grupo de normopeso el 9,5% presentan resistencia severa y el 71,4% no presentan resistencia a la insulina. Existen diferencias significativas entre los porcentajes ($p=0,000$).

Si se considera el p95 del HOMA de nuestro grupo de normopeso como punto de corte como límite patológico de HOMA el p95 de nuestro grupo de normopeso (2,6, 3,2, 2,8, 3,2 y 4,7 según los estadios de Tanner del 1 al 5 respectivamente) encontramos un índice HOMA alterado en el 76,2% de los obesos en estadio 1, en el 73,6% del estadio 2, en el 80,0% del estadio 3, en el 76,4% del estadio 4 y en el 33,3% del

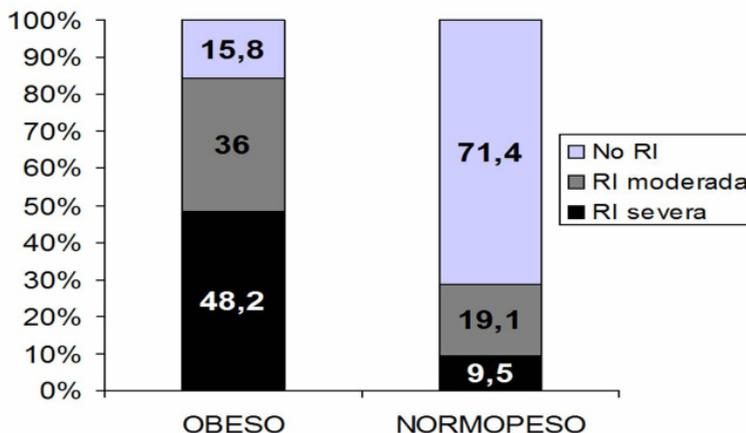


Figura 20: Porcentaje de presentación de resistencia severa a la insulina, resistencia moderada a la insulina y sin existencia de resistencia a la insulina en los grupos del estudio. RI: resistencia a la insulina.

estadio con pubertad completa.

Analizando la prevalencia de resistencia a la insulina en el grupo de obesos separando por sexos no se encuentran diferencias significativas.

La comparación de distintos parámetros entre sujetos con resistencia severa a la insulina y sin resistencia se puede ver en la tabla 21.

	No RI	RI moderada	RI severa	p
IMC (kg/m²)	26,19 ± 2,62	26,32 ± 2,79	28,51 ± 3,60	0,000
IMC-DS	2,99 ± 1,03	2,92 ± 0,95	3,49 ± 1,29	0,001
Leucocitos (1000/μl)	6,41 ± 1,67	6,77 ± 2,10	7,34 ± 1,83	0,050
Plaquetas (1000/μl)	272,8 ± 50,6	309,0 ± 71,1	318,64 ± 67,1	0,013
Glucosa (mg/dl)	82,57 ± 5,53	86,72 ± 6,92	90,16 ± 6,50	0,000
ALT (U/L)	20,53 ± 3,79	20,45 ± 10,50	24,01 ± 18,02	0,200
PCR (mg/dl)	0,67 ± 0,98	0,25 ± 0,33	0,30 ± 0,32	0,123
Triglicéridos (mg/dl)	71,1 ± 31,4	79,3 ± 31,5	104,3 ± 47,1	0,000
HDL (mg/dl)	56,47 ± 10,67	58,01 ± 14,24	51,02 ± 12,21	0,001
Adiponectina (ug/ml)	18,86 ± 22,98	15,23 ± 13,19	9,59 ± 5,38	0,001
LDL (mg/dl)	100,4 ± 44,8	92,6 ± 25,1	92,5 ± 24,9	0,485
IL 6 (comparada por grupos)				0,373
TNF alfa (pg/ml)	11,50 ± 3,05	12,30 ± 6,29	12,57 ± 6,18	0,891
Ghrelin (pg/ml)	1212,6 ± 250,5	1189,0 ± 139,6	956,3 ± 154,0	0,021
Leptina (ng/ml)	23,32 ± 13,08	37,79 ± 25,13	51,09 ± 40,72	0,001
TA sistólica (SD)	0,30 ± 1,47	0,42 ± 1,14	0,78 ± 1,00	0,116
TA diastólica (SD)	0,00 ± 0,91	0,18 ± 0,72	0,23 ± 0,76	0,659
Cintura cadera (SD)	2.70 ± 1,67	2,35 ± 1,82	3,22 ± 1,36	0,007

Tabla 21: Comparación de sujetos obesos sin resistencia a la insulina con sujetos obesos con resistencia severa a la insulina. Los datos se muestran como media ± desviación estándar. RI: Resistencia a la insulina.

Función tiroidea

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos del estudio en los niveles de TSH y hormonas tiroideas (Tabla 22) y tampoco en la relación de la función tiroidea con el IMC-DS, cintura, cadera, índice cintura cadera o TA.

	OBESIDAD	NORMOPESO	p
T3T (nmol/l)	2,03 ± 0,36	2,03 ± 0,36	0,358
T3L (pg/ml)	4,05 ± 0,89	3,86 ± 0,57	0,530
T4T (nmol/l)	101,31 ± 19,40	97,64 ± 12,74	0,566
T4L (ng/ml)	1,41 ± 0,30	1,33 ± 0,20	0,258
TSH (μUI/ml)	3,08 ± 1,45	2,81 ± 1,20	0,320

Tabla 22: Comparativa de la función tiroidea de los grupos del estudio. Los datos se muestran como media ± desviación estándar.

Cortisol

La cortisolemia media en el grupo de normopeso es 412,06 ± 157,23 nmol/l, en el de obesos 402,46 ± 223,38 nmol/l, sin diferencias significativas (p=0,745).

No hay correlación de cortisol e IMC-DS (p=0,567), TA sistólica (p=0,126), diastólica (p=0,421) ni con índice cintura cadera (p=0,677).

Leptina

La leptina es mayor (p=0,000) en el grupo de obesos (42,95 ±

33,83 ng/ml) respecto a los de normopeso ($11,86 \pm 13,16$ ng/ml).

Se ha descrito un dimorfismo sexual en la leptina, por lo que se comparan los resultados según los estadios de Tanner en función del sexo en el grupo de obesos.

En las mujeres encontramos diferencias estadísticamente significativas a lo largo de los diferentes estadios de Tanner ($p=0,002$). En mujeres obesas los resultados son más bajos en el estadio I y aumentan en estadios posteriores hasta llegar a sus niveles máximos durante el estadio Tanner V (Figura 21).

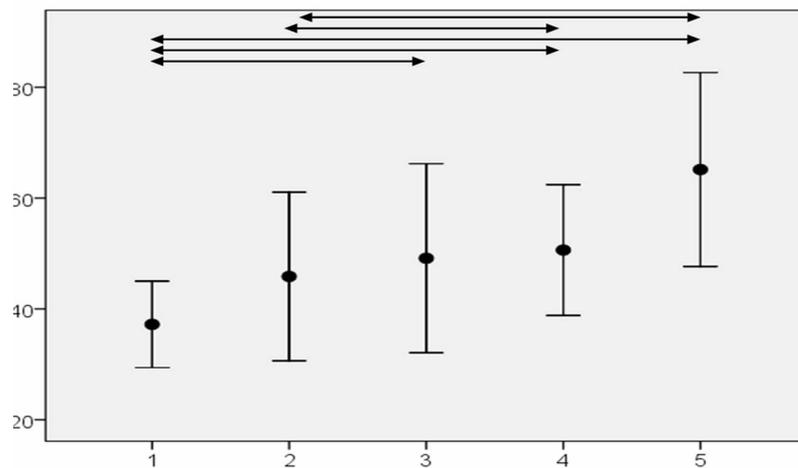


Figura 21: Evolución de la leptina (ng/ml) en mujeres obesas a lo largo de los distintos estadios de Tanner. Los datos están representados como media \pm dos errores estándar de la media. Existen diferencias entre los estadios 1-3 $p=0,025$; 1-4 $p=0,007$; 1-5 $p=0,002$; 2-4 $p=0,049$; 2-5 $p=0,013$.

El varón obeso tiene unos valores de leptina sin diferencias estadísticamente significativas a lo largo de la pubertad ($p=0,677$). Comparando los valores de leptina en varones obesos con la leptina de las mujeres obesas durante el Tanner I no existes diferencias ($p=0,667$), pero a lo largo de la pubertad, al no existir un incremento de leptina en varones, las diferencias son evidentes (Figura 22).

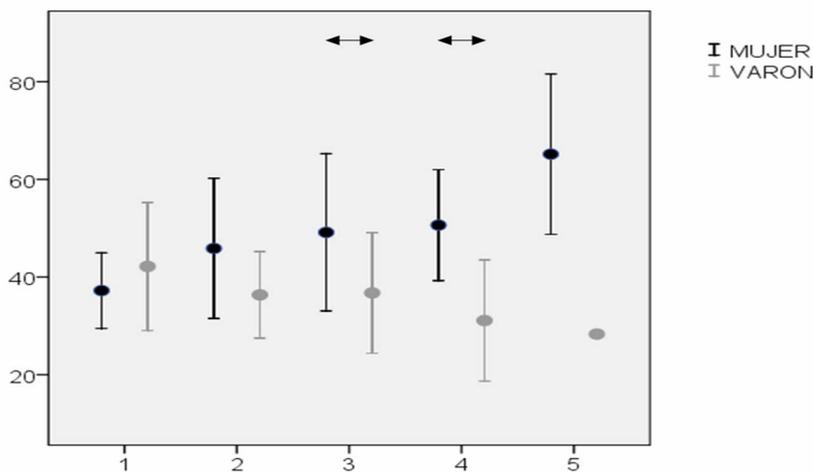


Figura 22: Comparación de los niveles de leptina (ng/ml) entre varones y mujeres obesos a lo largo de las distintas fases de la pubertad. Los datos están representados como media \pm dos errores estándar de la media. Existen diferencias en el estadio 3 ($p=0,040$) y en el 4 ($p=0,009$).

Las mujeres obesas presentan unos niveles de leptina más elevados que las de normopeso, excepto en el estadio III en el que no se alcanzó significación estadística (Tabla 23).

En los varones se encuentran diferencias estadísticamente significativas en el estadio I y en el IV (Tabla 24).

	OBESO	NORMOPESO	p
Tanner I	37,22+- ± 25,05	10,65 ± 12,11	0,000
Tanner II	45,86 ± 29,59	7,15 ± 4,93	0,002
Tanner III	49,15 ± 33,18	12,00	0,101
Tanner IV	56,58 ± 30,15	21,16 ± 13,91	0,007
Tanner V	65,16 ± 32,84	20,65 ± 8,85	0,025

Tabla 23: Comparación de los diferentes grupos del estudio respecto a los niveles de leptina en mujeres (ng/ml). Los datos se muestran como media ± desviación estándar.

	OBESO	NORMOPESO	p
Tanner I	42,16 ± 48,11	7,16 ± 5,91	0,000
Tanner II	36,35 ± 22,13	8,40 ± 4,52	0,097
Tanner III	36,73 ± 25,45	25,42 ± 28,97	0,179
Tanner IV	30,83 ± 18,64	3,95 ± 1,77	0,030
Tanner V	28,3	-	-

Tabla 24: Comparación de los diferentes grupos del estudio respecto a los niveles de leptina en varones (ng/ml). Los datos se representan como media ± desviación estándar.

La leptina se correlaciona positivamente con el IMC-DS, el índice cintura cadera, los TG, la insulina y la IL6. La correlación es negativa con la ghrelina (tabla 25).

	r	p
IMC-DS	0,43	0,000
Índice cintura cadera (DS)	0,36	0,000
TA sistólica (DS)	0,11	0,164
TA diastólica (DS)	-0,01	0,933
Triglicéridos	0,265	0,000
IL6	0,29	0,003
TNF-α	0,09	0,248
Insulina	0,25	0,000
Ghrelina	-0,50	0,009

Tabla 25: Correlación de la leptina con el IMC-DS, la tensión arterial, la IL6, el TNF- α , la insulina y la ghrelina.

Adiponectina

Los valores medios de adiponectina en el grupo de normopeso era $17,54 \pm 14,44 \mu\text{g/ml}$ y en el de obesos $12,59 \pm 11,43 \mu\text{g/ml}$, lo que supone diferencias estadísticamente significativas ($p=0,039$; Figura 23).

En sujetos prepuberales (estadio I) los pacientes obesos tienen una adiponectina de $15,82 \pm 16,01 \mu\text{g/ml}$ y los de normopeso $15,25 \pm 13,16 \mu\text{g/ml}$; sin diferencias entre las muestras ($p=0,904$). A partir del estadio II se aprecian diferencias significativas ($p=0,000$); los valores medios de los obesos era $10,37 \pm 6,00 \mu\text{g/ml}$ y los sujetos de normopeso $19,10 \pm 15,40 \mu\text{g/ml}$.

La adiponectina se correlaciona negativamente con el IMC-DS ($r=-0,23$; $p=0,001$) y con el índice cintura cadera ($r=-0,195$; $p=0,021$).

Conociendo los efectos antidiabéticos de la adiponectina se ana-

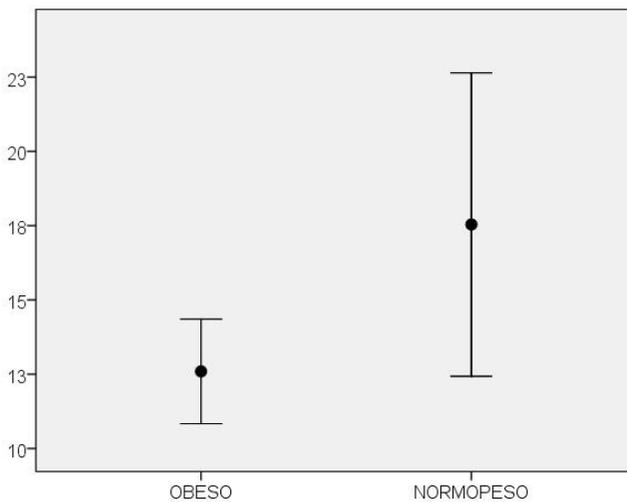


Figura 23: Comparación de los niveles de adiponectina ($\mu\text{g/ml}$) en el grupo de obesos y normopeso. Los datos están representados como media \pm dos errores estándar de la media. Existen diferencias entre el grupo control y el de obesos ($p=0,032$).

liza una posible correlación con el metabolismo hidrocarbonado (glucosa, insulina, HOMA, QUICKI y HbA1c) y esta era positiva en el caso del índice QUICKI ($p=0,005$) y negativa en el resto (glucosa $p=0,022$; insulina $p=0,008$; HOMA $p=0,005$; HbA1c $p=0,011$). Se controlaron estos resultados en función del IMC-DS permaneciendo la correlación significativa del índice QUICKI (tabla 26).

	r	p
Glucosa	-0,17	0,016
Insulina	-0,12	0,088
HOMA	-0,13	0,067
QUICKI	0,15	0,035
HbA1c	-0,17	0,121

Tabla 26: Correlación de la adiponectina con el metabolismo hidrocarbonado controlado en función del IMC-SD.

Respecto al metabolismo lipídico se encuentran correlaciones con HDL ($r=0,191$; $p=0,006$) y TG ($r=-0,15$; $p=0,033$).

También se observa correlación significativa con la ALT ($r=-0,17$; $p=0,025$) que desaparece al controlar en función del IMC-DS.

IL6 y TNF- α

El método de cuantificación de la IL6 no presenta sensibilidad suficiente para cuantificar concentraciones menores de 2 pg/ml. Por esto se decide comparar por intervalos sin encontrar diferencias entre

los grupos de nuestro estudio (tabla 27).

	OBESO	NORMOPESO
<2 pg/ml	49,4%	55,0%
2-3 pg/ml	16,0%	10,0%
3-4 pg/ml	13,6%	10,0%
4-5 pg/ml	7,4%	10,0%
5-6 pg/ml	6,2%	0%
>6 pg/ml	7,4%	15,0%

Tabla 27: Distribución de los sujetos de los grupos del estudio en función de las concentraciones de IL-6. No existen diferencias significativas entre los grupos ($p=0,853$).

La media de los niveles de TNF- α en el grupo de obesos era $14,36 \pm 17,88$ pg/ml, sin diferencias ($p=0,993$) significativas con el grupo de normopeso ($13,93 \pm 6,55$).

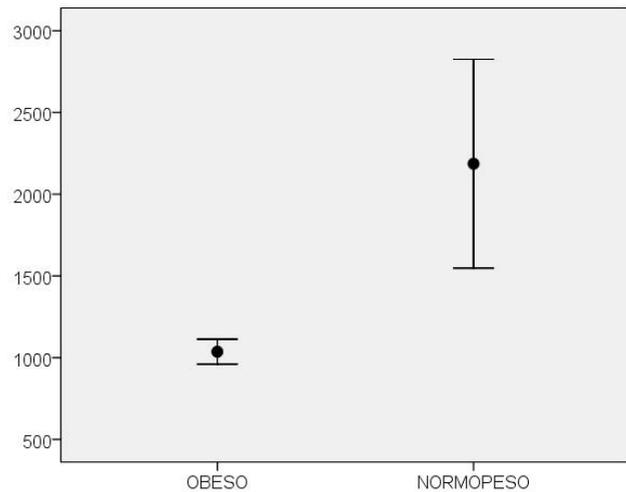
Ghrelin

La ghrelin se estudió en un grupo seleccionado al azar de 23 obesos y 10 pacientes controles.

Los obesos presentaron una media de $1036,69 \pm 183,97$ pg/ml y el grupo control ($2186 \pm 451,84$ pg/ml); lo que suponía diferencias significativas ($p=0,000$) entre ambos grupos (figura 24).

La ghrelin se correlaciona con el IMC-DS ($r=-0,70$; $p=0,000$) (tabla 28).

Figura 24: Comparación de los niveles de ghrelina en 23 pacientes obesos y 10 pacientes controles seleccionados al azar de toda la población del estudio. Los datos están representados como media \pm dos errores estándar de la media. Existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,000$).



	r	p
Insulina	-0,09	0,810
Cortisol	0,25	0,745
IGF1	-0,08	0,833
IGFBP3	0,212	0,556
LH	-0,21	0,790
FSH	-0,09	0,902
Leptina	-0,29	0,423

Tabla 28: Correlación de la ghrelina con otras variables corrigiendo en función del IMC-DS.

Peptido natriurético atrial

El PNA de la población de obesos se estudia en un subgrupo seleccionado al azar de 45 pacientes. Su valor medio es $58,64 \pm 43,45$ pg/ml no encontrando diferencias entre sexos ($p=0,873$). Así mismo se comparan los diferentes estadios de Tanner observando una tendencia

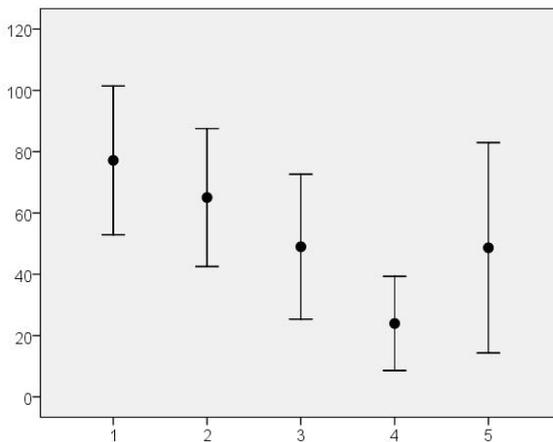


Figura 25: Niveles de PNA en el grupo de obesos en función del estadio de Tanner. Los datos se representan como media \pm dos errores estándar de la media. No existen diferencias significativas.

a descender los valores conforme avanza el estadio puberal pero sin encontrar diferencias significativas entre los grupos ($p=0,199$; figura 25).

Se encuentra correlación negativa ($r=-0,31$, $p=0,000$) entre los valores del PNA y el IMC-DS así como con la insulina ($r=-0,32$; $p=0,026$). No hay correlación estadísticamente significativa con la TA sistólica y diastólica tanto en valores absolutos ($p=0,477$, $p=0,136$) como en DS ($p=0,141$; $p=0,964$).

COAGULACIÓN Y FIBRINOLISIS EN LA OBESIDAD

Coagulación básica

En la edad puberal la concentración de plaquetas es significativamente mayor en el grupo de obesos respecto al de normopeso

($p=0,047$); estas diferencias no se encuentran en sujetos prepuberales (0,944) (Tabla 29).

	OBESO	NORMOPESO	p
Plaquetas (x1000/μl)	311,77 \pm 68,33	294,82 \pm 80,65	0,295
Plaquetas “prepuberales” (x1000/μl)	314,65 \pm 67,30	317,45 \pm 90,84	0,944
Plaquetas “puberales” (x1000/μl)	309,41 \pm 69,36	272,20 \pm 63,42	0,047
Tiempo de protrombina (%)	91,73 \pm 8,92	84,20 \pm 12,73	0,003
TTPA (seg)	35,48 \pm 3,36	36,88 \pm 3,34	0,180
Fibrin6geno (mg/dl)	323,99 \pm 51,49	260,58 \pm 55,33	0,000

Tabla 29: Comparaci6n del tiempo de protrombina, el TTPA, el fibrin6geno y las plaquetas entre los grupos del estudio. Los datos se muestran como media \pm desviaci6n estandar.

El n6mero de plaquetas muestra correlaci6n estadisticamente significativa con el IMC-DS ($r=0,122$; $p=0,046$). No se encuentra relaci6n de las plaquetas con ninguna de las adipoquinas: leptina ($p=0,089$), adiponectina ($p=0,316$), IL6 ($p=0,780$), TNF- α ($p=0,343$) y ghrelina ($p=0,920$).

Las diferencias son significativas cuando se comparan los valores medios del TP ($p=0,003$) entre los grupos (figura 26 y tabla 29).

El TP se correlaciona positivamente con el IMCDS ($r=0,224$; $p=0,004$) y muestra significaci6n estadistica con la adiponectina ($r=0,163$; $p=0,037$). La relaci6n entre el TP y la adiponectina contin6a siendo significativa cuando se controlan los resultados en funci6n del IMC-DS ($r=0,23$; $p=0,011$). Con el resto de adipoquinas no existe sig-

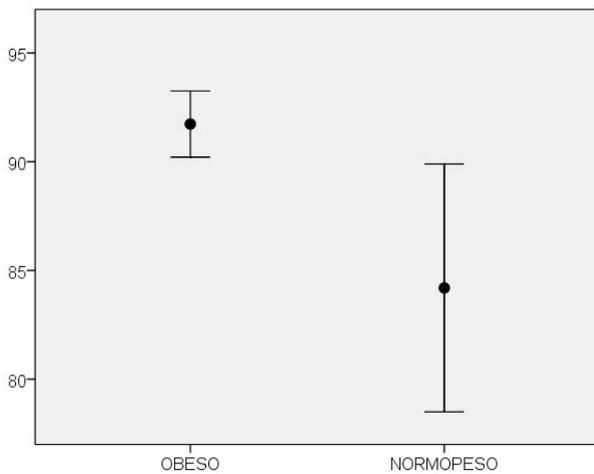


Figura 26: Comparación de los niveles de tiempo de protrombina (%) en los grupos de obesidad y normopeso. Los datos se representan como media \pm dos errores estándar de la media. Existen diferencias significativas ($p=0,003$).

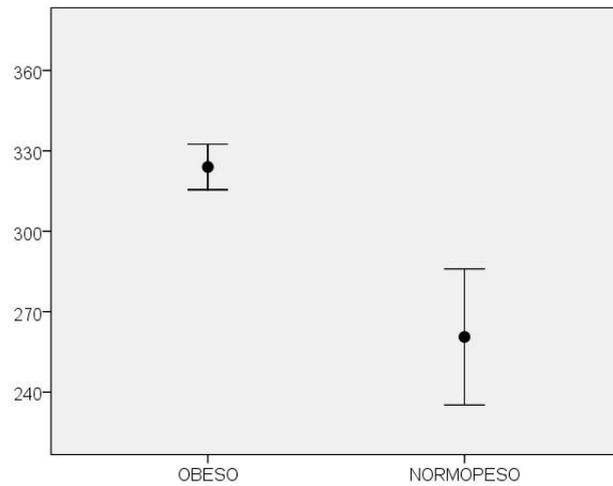
nificación: leptina ($p=0,446$), IL6 ($p=0,156$), TNF- α ($p=0,787$) y ghrelina ($p=0,591$).

No se encuentran diferencias en el TTPA en ninguno de los parámetros estudiados: IMC-DS ($p=0,650$), índice cintura cadera ($p=0,249$), TG ($p=0,540$) o PCR ($p=0,134$), adiponectina ($p=0,138$), IL6 ($p=0,933$), TNF- α ($p=0,830$), ghrelina ($p=0,907$), leptina ($p=0,367$).

Al comparar el FBG en los grupos del estudio (tabla 29 y figura 27) se observan diferencias significativas ($p=0,000$).

El FBG se correlaciona positivamente con el IMC-DS ($r=0,30$; $p=0,000$) y con el índice cintura cadera ($r=0,195$; $p=0,026$). Controlando en función del IMC-DS existe correlación entre el FBG y la PCR ($r=0,49$; $p=0,000$).

Figura 27: Comparación de los niveles de fibrinógeno (mg/dl) en los grupos de obesidad y normopeso. Los datos se representan como media \pm dos errores estándar de la media. Existen diferencias significativas ($p=0,000$).



El FBG correlaciona con la leptina ($r=0,342$; $p=0,000$), la insulina ($p=0,000$) y los TG ($p=0,005$); dicha correlación desaparecen al controlar los resultados con el IMC-DS. El resto de adipoquinas no muestran ningún tipo de relación (adiponectina $p=0,847$; IL6 $p=0,063$; TNF- α $p=0,387$; ghrelina $p=0,857$).

El rango superior del FBG de nuestro laboratorio es 400 mg/dl. Este valor era superado por el 8,8% de los obesos y el 5,3% de los pacientes con normopeso; no existen diferencias significativas entre los grupos ($p=0,449$). Los pacientes que tienen el FBG elevado, ya sean obesos o no, presentan mayores niveles de neutrófilos, leucocitos, ALT, PCR y TNF- α (tabla 30).

	FBG <400 mg/dl	FBG >400 mg/dl	p
Neutrófilos (x1000/ μ l)	3,60 \pm 1,37	5,35 \pm 2,88	0,000
Linfocitos (x1000/ μ l)	2,60 \pm 0,76	2,41 \pm 0,50	0,351
Leucocitos (x1000/ μ l)	6,96 \pm 1,66	8,59 \pm 3,31	0,043
PCR (mg/dl)	0,25 \pm 0,31	1,26 \pm 0,96	0,000
AST (U/L)	23,92 \pm 8,27	23,92 \pm 8,27	0,099
ALT (U/L)	22,67 \pm 15,77	17,93 \pm 6,66	0,039
TNF- α (pg/ml)	13,22 \pm 7,94	43,28 \pm 72,94	0,000
IL6 (comparación por grupos)			0,018
Insulina (μ IU/ml)	22,00 \pm 18,83	17,42 \pm 10,38	0,254
Triglicéridos (mg/dl)	89,27 \pm 43,31	80,40 \pm 35,33	0,580
IMC-DS	2,76 \pm 1,59	2,92 \pm 1,87	0,755

Tabla 30: Variación de los distintos parámetros en función de los valores aumentados de fibrinógeno. Los datos se muestran como media \pm desviación estándar. FBG: Fibrinógeno.

Complejo del factor Von Willebrand

Se compara el complejo del factor Von Willebrand en los grupos del estudio. No se encuentra diferencias estadísticamente significativas en los valores medios de FVW y FVW:Ag (tabla 31).

Se encuentran diferencias significativas ($p=0,017$) entre los obesos y los pacientes con normopeso en los niveles de FVW:C (tabla 31).

	OBESO	NORMOPESO	p
FVW (%)	114,40 \pm 43,53	111,78 \pm 35,75	0,962
FVW:Ag (%)	121,57 \pm 35,49	100,41 \pm 32,20	0,239
FVW:C (%)	109,58 \pm 35,27	78,93 \pm 18,60	0,017

Tabla 31: Complejo del factor Von Willebrand. Comparación entre obesidad y normopeso. Los datos se muestran como media \pm desviación estándar.

El FVW:Ag demuestra una correlación positiva con la PCR ($r=0,29$; $p=0,010$). No se evidencia otras correlaciones estadísticamente significativas.

El FVW:C se correlaciona significativamente con el FBG ($r=0,23$; $p=0,021$). No se demuestran relaciones con el resto de variables (tabla 32).

	PCR	Fibrinógeno
FVW	$r = 0,05$; $p = 0,673$	$r = -0,08$; $p = 0,408$
FVW:Ag	$r = 0,29$; $r2 = 0,05$; $p = 0,010$	$r = 0,24$; $r2 = 0,05$; $p = 0,019$
FVW:C	$r = 0,18$; $p = 0,102$	$r = 0,23$; $r2 = 0,06$; $p = 0,021$

Tabla 32: Correlación del complejo del factor Von Willebrand con el fibrinógeno y con la PCR.

Se analizó de qué manera podía influir el hiperinsulinismo en el complejo del factor Von Willebrand. En los pacientes hiperinsulinémicos no se pudo demostrar unos niveles distintos de FVW ($p=0,844$), FVW:C ($p=0,829$) o FVW:Ag ($p=0,966$) respecto a los normoinsulinémicos,

Analizando la relación del complejo del factor Von Willebrand con las adipoquinas inflamatorias no se evidenció relación significativa con la leptina, adiponectina, ghrelina, IL6 o TNF- α .

PAI-1 y fibrinólisis

Los niveles de PAI-1 son significativamente distintos ($p=0,038$) entre los grupos de obesidad y normopeso (tabla 33, figura 28).

	OBESO	NORMOPESO	p
PAI-1 (ng/ml)	29,26 ± 10,23	26,47 ± 9,76	0,038
Homocisteína (μmol/l)	8,99 ± 3,17	9,61 ± 2,97	0,295
Antitrombina (%)	101,69 ± 10,09	94,69 ± 8,31	0,014

Tabla 33: Niveles de PAI-1 y del resto de parámetros de la fibrinólisis analizados. Comparación entre los dos grupos del estudio. Los datos se muestran como media ± desviación estándar.

Se encuentra correlación positiva con el IMC-DS ($r=0,023$; $p=0,020$) y con el ácido úrico ($r=0,40$; $p=0,000$). La correlación del PAI con el ácido úrico continuaba siendo significativa al controlar por el IMC-DS ($r=0,36$; $p=0,001$).

No se evidencia correlación significativa del PAI-1 con la leptina ($p=0,175$), ghrelina ($p=0,780$), IL6 ($p=0,874$) y TNF- α ($p=0,266$).

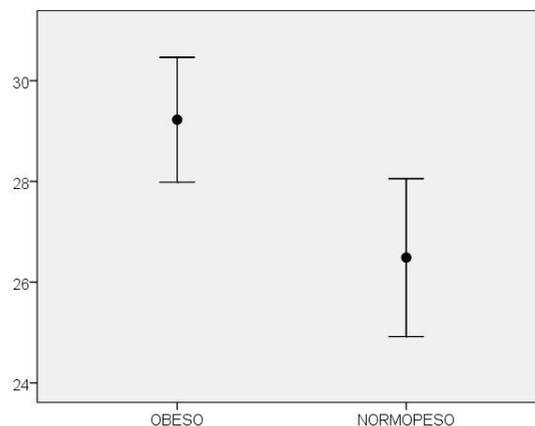


Figura 28: Concentración de los niveles de PAI-1 (ng/ml) en los grupos del estudio. Los datos se muestran como media ± dos errores estándar de la media. Existen diferencias significativas ($p=0,038$).

Con la adiponectina se encuentran resultados significativos ($r=-0,44$; $p=0,000$). Este resultado sigue siendo significativo al controlar por el IMC-DS ($r=-0,33$; $p=0,009$).

Los pacientes del estudio con niveles alterados de ALT (que usamos como marcador de hígado graso) presentan un PAI-1 de $30,40 \pm 12,49$ ng/ml, los pacientes con ALT normales $28,90 \pm 10,20$ ng/ml, sin diferencias significativas ($p=0,704$).

No se encuentran diferencias significativas en los valores de HCN entre los dos grupos ($p=0,295$) (tabla 33), tampoco si se estudian por separado los pacientes prepuberales ($p=0,690$) o los puberales ($p=0,588$).

La correlación de la HCN con la edad es positiva ($r=0,18$; $p=0,048$). No se demuestra correlación con los valores de IMC-DS ($p=0,708$).

No se demuestran alteraciones en los niveles de HCN en los sujetos con insulina elevada ($p=0,767$). En pacientes prepuberales con niveles alterados de insulina no se demostraron niveles diferentes de HCN ($p=0,744$).

La HCN no se modifica en relación a la existencia de HTA ($p=0,436$). No hay correlación estadísticamente significativa con la TA

sistólica en números absolutos ($p=0,853$) o en DS ($p=0,985$) ni con la TA diastólica en números absolutos ($p=0,903$) o en DS ($p=0,730$).

Al relacionar la HCN con las citoquinas no se demuestra relación significativa con IL6 ($p=0,951$), TNF- α ($p=0,803$), ghrelina ($p=0,166$) o leptina ($p=0,905$). La HCN presenta una relación negativa con la adiponectina ($r=-0,208$; $p=0,043$) que desaparecía al controlar por la edad ($p=0,268$).

Los niveles de AT son diferentes entre el grupo de obesidad y el de normopeso ($p=0,014$) (tabla 33). En el grupo de mayor peso se encuentran cuatro sujetos con resultados disminuidos de AT, ninguno en el de normopeso. Estos cuatro sujetos tienen unos niveles entre el 75 y el 80%.

No se encuentran correlaciones significativas de la AT con el IMC-DS ($p=0,333$) ALT ($p=0,834$), HDL ($p=0,428$), adiponectina ($p=0,394$), PCR ($p=0,537$) e insulina ($p=0,326$).

Al relacionar la AT con las adipoquinas, TNF- α , IL6, ghrelina y leptina no se puede demostrar ningún tipo de correlación ($p=0,484$; $p=0,242$; $p=0,301$; $p=0,060$ respectivamente).

PERFILES DE MAYOR RIESGO CARDIOVASCULAR

En nuestros casos la prevalencia de los distintos criterios utilizados según las diferentes definiciones de SM puede verse en la figura 29.

La definición que nos proporciona mayores prevalencias de SM es la de Ferranti; el 25,9% de los obesos cumplen estos criterios. Las menores prevalencias se recogen si aplicamos los criterios de la IDF (5,3%). Según Cruz y Cook el 16,9% y el 9,5% de nuestros obesos respectivamente, presentan SM. Ningún paciente con normopeso cumple estos criterios. Las diferencias son estadísticamente significativas al comparar las prevalencias según las distintas definiciones ($p=0,000$).

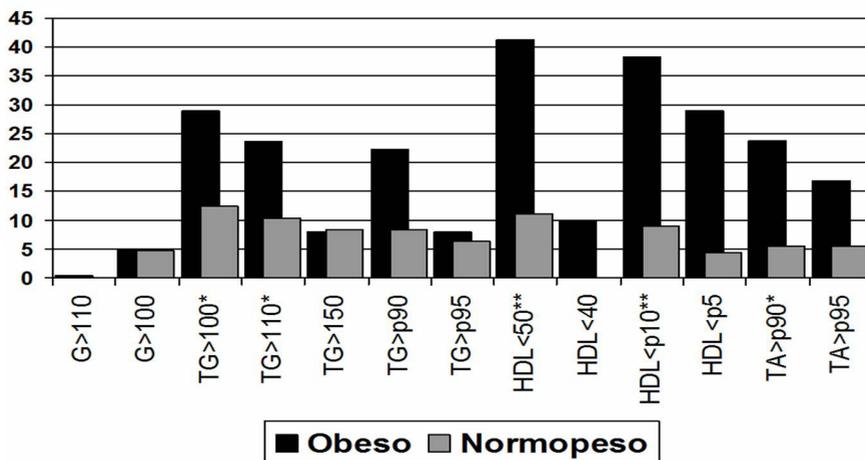


Figura 29: Criterios de Síndrome Metabólico según las distintas definiciones existentes. Los datos se muestran como porcentaje. G: glucemia (mg/dl). TG: triglicéridos (mg/dl). HDL: HDL colesterol (mg/dl). TA: tensión arterial. *= $p<0,05$; **= $p<0,01$.

A continuación exponemos nuestros resultados teniendo en cuenta la definición de Cook que es la de menor prevalencia (excluyendo los criterios de la IDF que no considera SM por debajo de los 10 años).

El 12,41% de los pacientes obesos con resistencia a la insulina y el 3,17% sin ella presentan SM según Cook, las diferencias son significativas ($p=0,021$ según estos criterios). Los porcentajes según la definición de Ferranti se pueden ver en la figura 30.

Los principales resultados analíticos del grupo de obesos en función de si pueden catalogarse o no de SM según las definiciones de Cook y Ferranti pueden verse en la tabla 34.

Independientemente de la definición de SM utilizada, los obe-

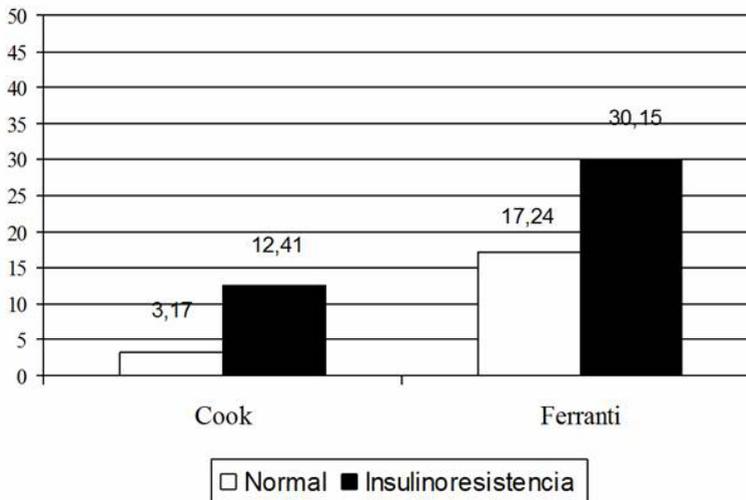


Figura 30: Prevalencia de SM en función de la existencia de resistencia a la insulina. Existen diferencias en las dos definiciones ($p=0,021$; $p=0,002$).

Los sujetos con SM presentan mayores niveles de leucocitos, neutrófilos, ácido úrico, ALT, PCR, adiponectina, HbA1c e insulina (así como HOMA y Quicki), además de las esperadas alteraciones en los lípidos, TA y medidas antropométricas.

	COOK			FERRANTI		
	No SM	Si SM	p	No SM	Si SM	p
Edad (años)	10,97 ± 2,32	11,07 ± 2,07	0,887	10,98 ± 2,32	11,04 ± 2,17	0,998
Tanner (I-V %)	93/ 84/ 84/ 97/ 87	6/ 15/ 15/ 3/ 12	0,207	78/ 73/ 52/ 83/ 80	21/ 26/ 47/ 16/ 20	0,034
IMC (SD)	3,12 ± 1,00	4,17 ± 1,67	0,004	3,01 ± 0,99	3,93 ± 1,56	0,000
TA sistólica (SD)	0,45 ± 1,06	1,78 ± 0,87	0,000	0,37 ± 1,02	1,17 ± 1,17	0,000
TA diastólica (SD)	0,12 ± 0,70	0,87 ± 0,80	0,000	0,08 ± 0,66	0,51 ± 0,87	0,000
Cintura cadera (SD)	2,84 ± 1,71	3,47 ± 1,54	0,039	2,80 + 1,82	3,24 ± 1,40	0,022
Sexo (% varón)	47,3	52,1	0,450	47,3	53,2	0,454
AN (%)	36,4	47,5	0,397	35,5	47,3	0,164
Hemoglobina (g/l)	13,49 ± 0,86	13,97 ± 0,93	0,022	13,48 ± 0,92	13,71 ± 0,84	0,143
Leucocitos (x1000/ul)	6,99 ± 2,03	7,89 ± 1,25	0,060	6,87 ± 0,06	7,61 ± 1,77	0,019
Neutrófilos (x1000/ul)	3,65 ± 1,69	4,15 ± 1,34	0,018	3,57 ± 1,73	4,05 ± 1,55	0,004
Plaquetas (x1000/ul)	312,2 ± 69,1	311,6 ± 57,0	0,973	303,7 ± 71,2	329,7 ± 60,6	0,025
Glucosa (mg/dl)	87,88 ± 6,82	88,67 ± 6,87	0,618	88,10 ± 6,78	89,15 ± 7,11	0,341
Creatinina (mg/dl)	0,58 ± 0,11	0,58 ± 0,12	0,776	0,59 ± 0,12	0,57 ± 0,11	0,130

Tabla 34: Comparación de diversos parámetros de acuerdo a la existencia de SM según de Ferranti y Cook. AN: acantosis nigricans. TA: tensión arterial. TP: tiempo de protrombina. TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada.

Urato (mg/dl)	4,97 ± 1,09	5,70 ± 0,87	0,003	4,92 ± 1,10	5,36 ± 0,99	0,011
ALT (U/L)	21,05 ± 11,88	32,10 ± 28,63	0,005	20,96 ± 11,49	26,55 ± 22,27	0,094
PCR (mg/dl)	0,31 ± 0,45	0,39 ± 0,28	0,045	0,28 ± 0,46	0,36 ± 0,27	0,003
Triglicéridos (mg/dl)	78,6 ± 28,3	162,5 ± 59,2	0,000	74,3 ± 26,1	133,2 ± 52,1	0,000
HDL (mg/dl)	56,41 ± 13,06	41,33 ± 10,16	0,000	59,55 ± 12,87	43,13 ± 7,36	0,000
LDL (mg/dl)	92,28 ± 27,00	96,76 ± 27,24	0,376	90,07 ± 26,18	95,62 ± 22,24	0,170
Adiponectina (ug/ml)	13,26 ± 12,42	8,87 ± 5,07	0,040	14,23 ± 13,67	8,84 ± 5,43	0,001
TP (%)	91,88 ± 9,12	90,92 ± 8,96	0,720	91,78 ± 9,11	91,36 ± 7,70	0,817
TTPA (segundos)	35,45 ± 3,42	35,58 ± 2,44	0,896	35,11 ± 3,18	36,10 ± 3,53	0,146
Fibrinógeno (mg/dl)	320,8 ± 51,2	325,5 ± 25,1	0,729	317,7 ± 51,2	333,7 ± 50,7	0,116
FVW (%)	115,7 ± 44,9	103,2 ± 25,8	0,355	118,1 ± 47,5	106,9 ± 27,7	0,318
FVWAg (%)	120,3 ± 36,4	132,7 ± 28,0	0,657	121,2 ± 37,5	122,6 ± 33,6	0,876
FVWC (%)	108,0 ± 35,6	113,8 ± 19,5	0,871	107,9 ± 36,9	106,9 ± 27,7	0,905
PAI-1 (ng/ml)	29,47 ± 10,90	27,45 ± 3,63	0,304	29,01 ± 11,06	29,20 ± 8,57	0,948
Homocisteína (umol/l)	9,04 ± 3,36	9,01 ± 1,45	0,348	8,90 ± 3,17	9,58 ± 3,45	0,224
Antitrombina (%)	101,27 ± 9,52	101,8 ± 12,41	0,871	101,41 ± 9,40	99,53 ± 11,07	0,402
IL6 (comparación por grupos)						0,686
TNF-α (pg/ml)	14,75 ± 19,54	13,30 ± 2,93	0,173	12,93 ± 8,00	12,18 ± 4,10	0,607
Ghrelin (pg/ml)	1045,7 ± 195	956,0 ± 38,18	0,534	1021,8 ± 173	1144,2 ± 227	0,221
HBA1c (%)	4,42 ± 0,27	4,54 ± 0,22	0,045	4,41 ± 0,25	4,51 ± 0,29	0,027

Tabla 34: Comparación de diversos parámetros de acuerdo a la existencia de SM según de Ferranti y Cook. AN: acantosis nigricans. TA: tensión arterial. TP: tiempo de protrombina. TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada.

Hierro (ug/ml)	78,94 ± 29,51	71,32 ± 26,05	0,313	79,81 ± 30,57	74,61 ± 24,85	0,362
Ferritina (mg/dl)	54,98 ± 38,44	49,02 ± 36,36	0,225	55,43 ± 38,72	52,14 ± 38,84	0,237
Transferrina (ng/ml)	287,1 ± 38,9	309,8 ± 29,7	0,023	286,6 ± 39,6	299,0 ± 36,2	0,107
Insulina (μIU/ml)	19,79 ± 10,40	37,83 ± 40,54	0,000	19,06 ± 9,96	28,92 ± 27,58	0,000
Leptina (ng/ml)	42,88 ± 35,89	46,19 ± 21,28	0,210	43,00 ± 38,96	43,30 ± 22,79	0,540

Tabla 34: Comparación de diversos parámetros de acuerdo a la existencia de SM según de Ferranti y Cook. AN: acantosis nígricans. TA: tensión arterial. TP: tiempo de protrombina. TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada.

DISCUSIÓN



ASPECTOS CLÍNICOS

El presente estudio descriptivo, transversal, observacional de casos y controles no demuestra que el recién nacido PEG asocie un incremento del IMC o un mayor riesgo de SM en las edades pediátricas, lo que también es referido por algunos autores^{19,215}. Otras publicaciones²⁵ afirman, que el recién nacido PEG que realiza un “catch up” rápido, sí que tiene más riesgo de padecer esta patología.

El paciente obeso de nuestro estudio presenta un mayor peso al nacer en relación a los niños con normopeso, lo que es acorde con el estudio EnKid⁶; en este trabajo un peso superior a 3500 gramos al nacer es factor de riesgo de un mayor peso a “posteriori”.

Nuestros resultados no demuestran que la duración de la lactancia materna sea un factor protector de obesidad.

Los antecedentes de obesidad, principalmente de los progenitores cercanos, constituye un factor fundamental en la génesis de la enfermedad, aunque falta dilucidar qué parte de esta influencia se debe al ambiente obesogénico, a la genética o incluso a factores epigenéticos.

ANTROPOMETRÍA Y EXPLORACIÓN

El estudio de nuestros niños obesos nos muestra que no hay di-

ferencias significativas del IMC entre varones y mujeres. Esta similitud entre ambos sexos no ocurre al comparar el índice cintura / cadera que es claramente superior en el grupo de los varones. Este hecho ya ha sido descrito en pacientes obesos^{216,217} y se debe al mayor componente de grasa visceral del varón, al contrario de lo que ocurre en la mujer en la que predomina la grasa subcutánea.

Nuestros resultados confirman que la obesidad es un factor de riesgo de HTA, incluso en la edad pediátrica, y que la importancia de ésta aumenta proporcionalmente al contenido de masa grasa, de forma que el ser obeso multiplica por tres la posibilidad de presentar HTA.

La presencia de AN en los pacientes obesos es un importante predictor de la resistencia a la insulina. En nuestro estudio, el 38,5% de los niños obesos presentan esta alteración cutánea, cifras muy similares a las publicadas en la literatura⁵². Este signo clínico debe buscarse en la exploración pediátrica general, ya que es fácil de diagnosticar si se tiene en cuenta; su hallazgo puede ser utilizado como marcador de riesgo de resistencia a la insulina y de las alteraciones metabólicas acompañantes; en nuestros casos, la asociación obesidad y AN conlleva resistencia a la insulina en un 95% de ocasiones.

INFLAMACIÓN EN LA OBESIDAD INFANTIL

El análisis de la serie blanca no ha demostrado que exista una leucocitosis reactiva en los pacientes obesos pediátricos, al contrario de lo que ocurre en la población adulta obesa¹⁶²; sin embargo, sí se encuentran concentraciones mayores de leucocitos y neutrófilos en los niños que presentan características de SM. Esto parece indicar que, más que ser marcadores de obesidad, lo serían de las formas graves, considerando éstas, como aquellas que se acompañan de factores de riesgo cardiovascular, independientemente de la cantidad de masa grasa.

Nuestros resultados confirman que un importante porcentaje de niños obesos asocian hiperuricemia, lo que corrobora lo publicado en la literatura^{167,168}; este incremento es superior cuando hay mayor cantidad de grasa visceral, valorada ésta por un aumento del índice cintura/cadera. Así mismo comprobamos que el aumento del ácido úrico se asocia a múltiples componentes del SM, por lo que la hiperuricemia podría considerarse como criterio de riesgo cardiovascular en la obesidad; en apoyo de esta afirmación se pueden citar algunos trabajos realizados en ratas^{218,219}, en las que la normalización del ácido úrico revierte los componentes del SM.

La relación entre hiperuricemia y elevación de TG es evidente,

pero de etiología no aclarada. Probablemente se deba a que la hiperproducción de ácidos grasos existente en el hígado de los obesos motiva un aumento de purinas y consecuentemente, al ser el ácido úrico una purina, se elevan sus niveles.

La hiperuricemia también se relaciona con el hiperinsulinismo y con la TA más alta²²⁰. Cuando la insulina se encuentra elevada se reduce la excreción de ácido úrico incrementando su concentración en plasma. Fachini et al²²¹ han demostrado en situaciones de hiperinsulinismo que el urato se acopla al transportador de sodio e hidrogeniones en el túbulo renal, lo que motiva un incremento de la reabsorción tubular del mismo.

La manifestación hepática mas frecuente en la obesidad, y más concretamente en el SM, es el hígado graso. En nuestro estudio hemos considerado que podían ser portadores de hígado graso aquellos pacientes con ALT mayor de 30 U/L debido a su alta especificidad (aún siendo conscientes de que este valor presenta baja sensibilidad). Los porcentajes de ALT elevados que hemos encontrado en sujetos obesos (11,1%) son parecidos a lo que se refiere en la literatura (10%)⁹⁵. Estos pacientes presentan una fuerte asociación con los criterios de SM.

La génesis del hígado graso hay que relacionarla con la excesiva acumulación de TG en el hígado. En estos casos, es imposible que se

depositen ácidos grasos en la grasa subcutánea por estar saturada; en las lipodistrofias también aparecerá hígado graso debido a que la grasa subcutánea ha desaparecido. Esta acumulación de ácidos grasos en el hígado induce una alteración en las funciones del hepatocito.

El proceso de la esteatosis está relacionado con la resistencia a la insulina. En situaciones de resistencia a la insulina se bloquea la neoglucogénesis hepática y en su lugar se incrementa la glucogénesis y se suprime la lipógenesis lo que impide la liberación de los ácidos grasos libres al torrente sanguíneo en forma de TG.

La adiponectina es considerada reguladora del metabolismo lipídico y de la acción de la insulina; su disminución se relaciona con resistencia a la insulina y dislipemia. Estos hallazgos referidos en la literatura⁹³ no podemos confirmarlos con nuestro trabajo debido a que no encontramos valores bajos de adiponectina en los pacientes que hemos diagnosticado de esteatosis hepática de acuerdo a los criterios apuntados anteriormente, que no incluyen, como ya se ha mencionado, el dato más objetivo de la biopsia hepática.

Para concluir este apartado, nos parece interesante manifestar que, en defecto de la ecografía y biopsia hepática, las modificaciones de los TG y de ALT en obesos son excelentes marcadores del hígado graso no alcohólico.

Los niveles de PCR se consideran como marcadores pronóstico en pacientes con isquemia miocárdica aguda²²². Nuestros resultados muestran que la PCR ultrasensible se encuentra elevada en los pacientes obesos respecto a los sanos y que sus niveles guardan relación con el grado de obesidad, independientemente de los valores de insulina o de TG. Los datos obtenidos demuestran que la PCR ultrasensible es un excelente índice del SM en niños y adolescentes y puede ser utilizado en la detección precoz de riesgo cardiovascular, incluso en pacientes con insulina normal, como ya se hace en pacientes adultos.

Nuestro trabajo muestra la notable prevalencia de alteraciones en el HDL y en los TG en los niños obesos. La dislipemia (por aumento de TG o disminución de HDL) aumenta a medida que se incrementa la cantidad de masa grasa.

El incremento de TG se aprecia casi en una tercera parte de los obesos (28,9%), mientras que la disminución del HDL se encuentra en el 10,6% de los casos si utilizamos como punto de corte 40 mg/dl; este porcentaje aumenta al 40% si éste se sitúa en 50 mg/dl. No hemos encontrado modificaciones del LDL en nuestros niños de estudio.

Los datos que hemos obtenido referentes a la dislipemia en obesos son parecidos a los del estudio Bogalusa²²³ y discordantes con lo publicado por Boyd²²⁴ que encuentra un 24% de obesos con TG superior

a 150 mg/dl (nosotros encontramos un 28,9% de niños con TG superiores a 100 mg/dl) y un 26% con HDL inferiores a 40 mg/dl (frente al 10,6% de nuestros casos).

De acuerdo con los autores citados anteriormente, consideramos que se debe realizar el “screening” de dislipemia en los pacientes obesos pediátricos. La hipertrigliceridemia es un parámetro bioquímico que tiene una clara relación con alteraciones de la TA y con el hiperinsulinismo.

El análisis del metabolismo del hierro presenta dificultades por las diferencias en los criterios diagnósticos^{211,225}. La anemia y la ferropenia son más prevalentes en el grupo de obesos, pero sin diferencias significativas; probablemente puede ser atribuido al bajo porcentaje de sujetos anémicos que hemos encontrado.

Se ha descrito una asociación de los niveles elevados de ferritina con alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono y la DM tipo 2²²⁶. En nuestro trabajo, por la edad de estudio, no hemos tenido ningún caso de DM tipo 2 y tampoco hemos encontrado correlación con los niveles de insulina; es probable que esta correlación aparezca cuando la evolución de la alteración del metabolismo aboca a la DM tipo 2.

La transferrina la hemos encontrado elevada en los pacientes

obesos; este dato, asociado a la tendencia de nuestros niños obesos a valores algo disminuidos de los parámetros del metabolismo del hierro (sideremia, índice de saturación) apuntan a una disminución del hierro en el organismo. Un estudio¹⁷² que analiza 40,000 sujetos encuentra deficiencia de hierro en un 5,5% de obesos y en un 2,1% de normales. Otros autores²²⁶, aplicando como definición de ferropenia las concentraciones de hierro sérico disminuidas, encuentran un 38,8% de déficit en obesos y 4,4% en normales. Todos estos resultados son claramente superiores a nuestros hallazgos.

Se han citado múltiples causas que pueden influir en las modificaciones de los valores del hierro; entre éstas se cita la influencia genética y la falta de actividad física, pero probablemente el factor de mayor importancia sea la baja calidad de la alimentación

Como conclusión, podemos afirmar que los niños obesos presentan mayor riesgo de ferropenia que los pacientes con normopeso; este dato puede deducirse de nuestros resultados valorados a la luz de la bibliografía comentada. De todos modos creemos que para soslayar errores de interpretación, es imprescindible la unificación de criterios para definir las alteraciones del metabolismo del hierro y, con criterios uniformes, realizar estudios en distintas áreas geográficas teniendo en cuenta las diferencias nutricionales.

En los niños que hemos estudiado no hemos encontrado ninguno con criterios de DM. Esta escasa frecuencia ocurre también en otros hospitales pediátricos españoles²²⁸; algunos autores²²⁹ manifiestan que el 0,3% de las DM diagnosticadas en niños son de tipo 2, lo que se corresponde con una prevalencia de DM tipo 2, en población menor de 14 años, de 1 por cada 100.000 niños aproximadamente, mientras que en otros países es de 13,9 por 100.000 niños²²⁷.

La prevalencia de la intolerancia a la glucosa en ayunas (considerada como glucemia superior a 100 mg/dl) ya sea en pacientes obesos (5%) como en niños sanos (4,8%) contrasta con el 16% y el 7% de prevalencia encontrada en sujetos obesos y sanos adolescentes estadounidenses⁶⁰.

Nuestro estudio no recoge datos de la sobrecarga oral a la glucosa por lo que no podemos definir categóricamente cual es el porcentaje de niños con esta prueba alterada; en la población no española presenta una prevalencia de 13,9 por cada 100000²²⁷.

La resistencia a la insulina no es fácil de valorar por la cantidad de criterios existentes en la literatura para definirla. Algunas de estas definiciones se basan en los niveles del HOMA; otras, establecen un punto de corte en los resultados de insulina por edad y sexo o los valoran mediante un percentil (ya sea 75 ó 95). En nuestro estudio hemos con-

siderado resistencia severa a la insulina cuando el HOMA era mayor de 4 de acuerdo con los estudios de Reinher et al⁴⁰; estos autores, teniendo en cuenta esta definición, encuentran una prevalencia de resistencia severa en obesos del 36%, inferior a la obtenida por nosotros (48,2%). En un estudio español²¹⁴ con un punto de corte de 3,8 se describen un 51,5% de individuos insulinoresistentes, muy similar a nuestros resultados (48,2 % con HOMA mayor de 4).

La insulina, considerada como valor absoluto, se encuentra incrementada en el grupo de obesos respecto a los de normopeso y es directamente proporcional a la cantidad de masa grasa. Consideramos hiperinsulinismo cuando los niveles de esta hormona supera el percentil 95 en el grupo de normopeso. Con esta premisa, podemos afirmar que existen diferencias importantes en la prevalencia de hiperinsulinismo entre los niños obesos y con normopeso en todos los estadios de Tanner.

Nos parece de gran interés unificar criterios en la definición de la resistencia a la insulina ya que este parámetro nos permite prever el riesgo de evolución a una DM tipo 2; de este modo, podremos centrar nuestros esfuerzos en aquellos pacientes pediátricos con mayor riesgo de desarrollar esta enfermedad.

Como es obvio, el grado de correlación existente entre los ni-

veles de insulina y de HOMA es prácticamente del 100%. Este hecho, unido a la poca variación que tienen los niveles de glucosa en el paciente pediátrico (obeso o no), y a que los niveles de insulina son muy variables en función de la edad, nos hace sugerir que quizás no sea necesario calcular el índice HOMA en la valoración del paciente obeso; probablemente es suficiente valorar los niveles de insulina de cada niño en relación a la población control en los distintos estadios puberales²³⁰.

Los pacientes que presentan alteraciones de la glucosa en ayunas, deben ser valorados de forma individualizada, independientemente de los resultados de HOMA encontrados⁷⁵.

Para concluir este capítulo del metabolismo hidrocarbonado podemos afirmar que en nuestro trabajo encontramos un importante porcentaje de paciente obesos que presentan insulinoresistencia y que ésta es proporcional al IMC-SD.

En lo referente a la leptina nuestros resultados muestran una importante relación de sus niveles con el IMC y con el índice cintura cadera, datos corroborados por la literatura²³¹.

Los valores de leptina en los pacientes obesos están elevados durante la etapa prepuberal, tanto en varones como en mujeres.

Durante la pubertad la concentración de leptina aumenta notablemente en las mujeres, Los varones durante este período, no modifican

los niveles de leptina, lo que debe relacionarse con la disminución de la masa grasa que experimentan durante el desarrollo puberal. En nuestro trabajo encontramos, como era de esperar, que las mujeres obesas tienen los valores más elevados de leptina durante la pubertad en relación a los varones, lo que se debe al aumento de la masa grasa intrínseca del sexo femenino durante este período; estos resultados concuerdan con lo publicado al respecto²³².

Los resultados elevados de leptina en obesos, al contrario de lo que ocurre en situaciones de desnutrición como la anorexia nervosa²³³, confirman que, en situaciones de hipernutrición crónica, se produce una resistencia a la acción de la leptina lo que motiva que esta hormona no ejerza el efecto esperado de disminución del apetito.

La leptina se relaciona con la insulina y los TG conforme a la masa grasa; también con la IL6, pero ésta, independiente de la masa grasa.

Consideramos que la conclusión de mayor interés sobre este capítulo es que la leptina incrementa sus niveles en mujeres en relación al estadio puberal y la masa grasa mientras que los varones sólo lo harán en relación a la masa grasa.

La adiponectina se encuentra en valores más bajos en el grupo de obesos en relación a los de normopeso, lo que concuerda con lo des-

crita en la bibliografía^{234,235}. Así mismo también encontramos correlación entre la adiponectina y el IMC-SD, incluso cuando se corrige por la edad y el sexo, lo que coincide con lo notificado por algunos grupos²³⁵. Esto difiere de lo comunicado por Araki et al²³⁶ que describen correlación con el IMC, pero no cuando se corrige en función de la edad y el sexo.

Durante la etapa prepuberal no hallamos esta correlación entre adiponectina e IMC-SD, lo que posiblemente es debido a que, durante este período, existen mecanismos que controlan la secreción de adiponectina que son diferentes a la masa grasa y que podrían relacionarse con la inmadurez del adipocito²³⁷.

La adiponectina tiene una fuerte relación inversa con los parámetros valorados del metabolismo hidrocarbonado, lo que está de acuerdo con lo descrito en otros trabajos²³⁵. Nosotros no encontramos correlación con los niveles de TG, lo que contrasta con lo indicado en otros estudios²³⁸.

Podemos concluir que la adiponectina no tiene relación con la masa grasa en la etapa prepuberal al contrario de lo que sucede durante la pubertad. En este período, los valores de adiponectina son inferiores en los niños con obesidad y se correlacionan con la masa grasa y los niveles de insulina.

Diversos trabajos^{143,239,240} describen niveles de IL6 más elevados en los obesos y aprecian correlación con la resistencia a la insulina. Nuestros resultados no muestran estas diferencias tan claramente; esta divergencia puede deberse a que nuestro método de determinación no es ultrasensible y no es capaz de cuantificar concentraciones inferiores a 2 pg/ml. Los datos bibliográficos referidos indican que el incremento de IL-6 sólo es ligeramente superior a lo encontrado en individuos normales; probablemente esta circunstancia es lo que motiva que nuestro método no consiga apreciar esas diferencias.

En los niveles de TNF- α tampoco encontramos diferencias entre los grupos estudiados. Esta diferencia con lo publicado puede deberse a que se precisan cambios mantenidos en el contenido graso para lograr modificar sus niveles²⁴¹. En nuestro estudio no hemos evaluado el tiempo de evolución de la obesidad.

La existencia de valores más bajos de ghrelina en obesos parece confirmar un efecto contrario a la leptina como regulador del apetito¹⁵³. Así mismo concuerda con la bibliografía su relación con la masa grasa.

El PNA fue evaluado en un número bajo del grupo de obesos, observando que los valores van disminuyendo a lo largo de la pubertad aunque sin significación estadística, probablemente debido al bajo número de pacientes

En nuestro trabajo encontramos una clara relación entre hiperinsulinismo y los valores más bajos de PNA, aunque es necesario disponer de una casuística más amplia para llegar a resultados más concluyentes. Esta relación podría ser explicada varios mecanismos^{242,243} implicados en la HTA que asocian muchos individuos obesos, tales como mayor sensibilidad de la TA a la ingesta de sal, alteración del transporte de electrolitos a través de la membrana, menor síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras y aumento de la secreción de endotelina.

COAGULACIÓN EN LA OBESIDAD

En nuestro estudio apreciamos que el número de las plaquetas aumenta a medida que el IMC-SD es mayor y esta evidencia es más notable conforme avanza la edad, de modo que, esta modificación se observa mejor en los individuos puberales obesos que en los prepuberales; en estos últimos, sólo se ve una cierta tendencia a este incremento. Estos resultados coinciden con el estudio de Foschini et al²⁴⁴ que refieren un incremento de plaquetas en los adolescentes obesos; otros autores^{245,246} encuentran esta correlación exclusivamente en mujeres obesas.

Este hallazgo, que se asocia al incremento de la PCR ultrasensible, puede deberse a la situación de inflamación crónica (de baja intensidad) que acompaña a la obesidad; de todos modos, esta asociación no

parece que pueda tener una significación clínica importante en la edad pediátrica, máxime cuando no se ha demostrado que el número de plaquetas conlleve una mayor actividad de las mismas.

El TP (en nuestro estudio es cuantificado en porcentaje, mientras que en la bibliografía lo hace en segundos), utilizado como parámetro de aproximación diagnóstica al conocimiento de la evolución de la vía extrínseca y común de la coagulación, nos proporciona unos valores más elevados en el grupo de obesos y parece relacionarse con los niveles de adiponectina.

Este incremento en el TP en los obesos no creemos que tenga relevancia clínica durante la edad pediátrica ya que no se acompaña de un mayor índice de coagulación o riesgo clínico. Probablemente debido a este hecho, no hemos encontrado publicaciones referentes a esta alteración. Por el contrario, modificaciones en el sentido contrario del TP (como ocurre en las insuficiencias hepáticas) sí se acompañan de mayor sangrado.

Este hallazgo no se asocia con otras alteraciones clínicas, como podría ser el hígado graso, o analíticas, por lo que puede afirmarse que esta modificación no va ligada a una afectación hepática.

El fibrinógeno se encuentra en menores concentraciones en in-

dividuos con normopeso y se incrementa conforme aumenta el IMC-DS. La relación que hemos hallado entre el FBG y la PCR permite corroborar la existencia de cierta inflamación crónica en la obesidad, como se indica también en otros estudios^{248,249}.

El FBG se correlaciona con la insulina y los TG, esta relación desaparece cuando controlamos los resultados en función del IMC-DS. Además si comparamos los niveles de TG e insulina entre sujetos con concentraciones alteradas y normales de FBG no se encuentran diferencias. En contraste con nuestros resultados Tessari²⁵⁰ en una de sus publicaciones concluye que la insulina es la responsable del incremento de FBG.

En nuestro estudio encontramos relación entre el FBG y la leptina, pero ésta desaparece al corregir en función del IMC-DS. Mertens²⁵¹ en 260 sujetos adultos con sobrepeso buscó dicha relación sin encontrar resultados significativos, al igual que ocurrió en estudios previos²⁵².

El complejo del factor Von Willebrand, como marcador de disfunción endotelial se ha encontrado asociado al riesgo de DM tipo 2²⁰³; en nuestro estudio no hemos podido demostrar resistencia a la insulina en los pacientes con mayores concentraciones del FVW como ya se ha comprobado en edad adulta²⁵³. Nuestros pacientes obesos únicamente

presentan alteración en los niveles de FVW:C.

No hemos visto relación entre FVW y TG o el índice cintura cadera en contraste con lo publicado en la población adulta²⁰³, pero sí se aprecia relación entre la PCR y el FVW lo que parece confirmar que la existencia de un bajo grado de inflamación se asocia con un daño endotelial aunque, según nuestros datos, este daño endotelial parece independiente del grado de obesidad.

De lo mencionado anteriormente se infiere que se precisa de un tiempo de evolución de la obesidad, como situación de inflamación crónica, para que comience a aparecer el daño endotelial y la aterosclerosis²⁵⁴; esta evolución negativa no se verá hasta después de la edad pediátrica. Por tanto, es de esperar que aquellos sujetos con niveles elevados de PCR, IL6 y TNF- α (marcadores de inflamación) sean los que tienen mayor riesgo de evolucionar más rápidamente hacia la aterosclerosis²⁵⁵.

En conclusión no hemos podido demostrar que en la obesidad infantil exista alteración en los niveles del factor Von Willebrand (marcador del daño endotelial), pero sí hemos encontrado que los niveles de PCR se asocian a factor Von Willebrand, independientemente de las citoquinas inflamatorias.

La determinación del PAI-1 en nuestros niños obesos estuvo

dentro del rango normal, pero por encima de los valores de los controles. El PAI-1 es un citoquina que se expresa en el endotelio y en el tejido adiposo; nuestros resultados apoyan la relación ente la fibrinólisis y el grado de adiposidad.

En el trabajo que hemos desarrollado demostramos que el PAI-1 se correlaciona con la adiponectina, independientemente de los valores del IMC-DS. En esta relación están implicados mecanismos no del todo conocidos. Algunos trabajos²⁵⁶ realizados en ratones manifiestan que el PAI-1 actuando sobre la matriz extracelular del tejido adiposo, modifica la secreción de adiponectina. Otros factores que pueden influir en esta relación son la insulina, el HDL o la PCR, todos ellos descritos asociados al PAI en población adulta^{257, 258}. En nuestro estudio, realizado en población infantil, dicha relación no se ha podido demostrar

No hemos encontrado relación entre el PAI y los niveles de leptina. Algunos trabajos experimentales^{258,259} apoyan nuestros resultados; estos autores demuestran que la administración exógena de leptina no produce modificación de los niveles séricos de PAI. En contraposición a nuestros resultados sería lógico pensar que la leptina pudiera relacionarse con los niveles de PAI ya que en las plaquetas, lugar de síntesis del PAI, existen receptores de leptina²⁵¹.

El aumento de la HCN se ha relacionado con el daño endotelial, factor de riesgo cardiovascular y aterosclerosis²⁵⁹.

En nuestros casos no apreciamos diferencias significativas en los resultados de HCN en relación a la etapa pre o pospuberal, aunque sí existe una débil correlación cuando hacemos la comparación de acuerdo a la edad. Algunas publicaciones^{260,261} aprecian diferencias al comparar las determinaciones de HCN en lactantes y púberes o entre púberes y ancianos, lo que sugiere que esta proteína aumenta con la edad, pero esta modificación se realiza de un modo paulatino en el devenir del individuo.

Nosotros no encontramos diferencias significativas de la HCN en los niños obesos lo que coincide con los resultados de otros estudios^{201, 202}. Tampoco encontramos diferencias significativas de la HCN en relación a la TA, lo que contrasta con la bibliografía²⁶³; probablemente estas diferencias pueden ser atribuidas al menor tiempo de evolución de la obesidad o a que nuestros obesos presentan una menor edad.

Está descrito que la acumulación de HCN en las células hepáticas produce un descenso de la secreción de adiponectina²⁶⁴ que puede intervenir en la génesis de la esteatosis hepática. Nuestros resultados muestran efectivamente que los niveles de adiponectina se relacionan

con los de HCN. Desconocemos la influencia de esta correlación sobre la alteración hepática.

Se puede concluir que nuestros resultados no permiten afirmar que en la obesidad infantil la HCN sea un predictor válido de una complicación cardiovascular futura.

Las concentraciones de AT en los niños obesos se encuentran elevadas. De una forma muy puntual, alguno de nuestros niños obesos presenta, en contraste con los resultados globales, niveles disminuidos de AT, pero sin repercusión clínica debido a que se precisaría una disminución muy importante de la misma para producir alteraciones trombóticas.

A la luz de la bibliografía actual²⁵³ no es de esperar que las alteraciones encontradas, en los parámetros que estudian el daño endotelial así como en la coagulación y en la fibrinólisis, produzcan alteraciones clínicas, pero cabe esperar que durante la evolución etaria irán apareciendo sucesivamente alteraciones que abocan a un mayor riesgo de trombosis por incremento de las alteraciones en la coagulación y en la fibrinólisis.

SÍNDROME METABÓLICO

El concepto de SM, como ya hemos manifestado, es discutido. Desde el punto de vista preventivo el objetivo final de recoger los datos que habitualmente se incluyen dentro de este concepto, es disminuir la morbimortalidad, preferentemente consecuencia de un evento cardiovascular. La estrategia más eficaz para abordar este problema es valorar y tratar separadamente los distintos parámetros del SM; de aquí se infiere el que se discuta la oportunidad de mantener estos diversos hechos clínicos como un cuadro sindrómico.

No existen estudios a largo plazo, de calidad suficiente, que demuestren que un niño diagnosticado de SM a los 5 años tenga más riesgo de sufrir un infarto de miocardio en la edad adulta. Algunos estudios prospectivos a corto plazo muestran que la mayor parte de los pacientes con factores de riesgo los siguen presentando cuando se reevalúan años después^{266,267}. La IDF en su último consenso sobre definición del SM excluyó de esta patología los niños más pequeños, al considerar que no se deben realizar estos diagnósticos en menores de 10 años⁸⁵.

Si aceptamos la existencia de SM por debajo de los 10 años, encontramos que, en nuestra casuística de obesos, cumplen requisitos para ser catalogados de SM el 9,5% de acuerdo a los criterios de Cook⁷⁹ y el

25,9% según Ferranti⁸². Según los criterios de la IDF (sólo mayores de 10 años) la prevalencia de SM es de 5,3% en nuestra muestra de obesos. Estos datos son inferiores a los encontrados en otros estudios que valoran población no española, como Cook (28,7%)⁷⁹, Cruz (30%)⁸³, Weiss (38,7%)⁷⁵ y Ferranti (31,2%)⁸²; Yoshinaga encuentra resultados algo inferiores a los autores citados (17,7%)²⁶⁶.

Las discrepancias entre las distintas definiciones se fundamentan, preferentemente, en los distintos puntos de corte elegidos a la hora de valorar los distintos parámetros. A esta diversidad contribuye el que se hayan ido produciendo modificaciones a lo largo del tiempo en estos puntos. De estas consideraciones se infiere la enorme complejidad existente cuando se intentan comparar resultados entre los distintos grupos y países.

Con cualquiera de las definiciones que utilicemos nuestros hallazgos muestran que los pacientes obesos tienen mayor predisposición de presentar SM cuanto más obesos son y cuando sus niveles de insulina y HOMA son mayores, hasta el punto de que el asociar obesidad e hiperinsulinismo, multiplica casi por cuatro la posibilidad de que estos niños puedan ser diagnosticados de padecer este síndrome.

En nuestro trabajo hemos obtenido los percentiles de cada parámetro estudiado de la valoración de nuestra población control. Al com-

parar el percentil 90 y 95 de TG y el 5 y 10 de HDL de nuestros datos con los referidos en el estudio NANHES III²⁶⁹ comprobamos que los resultados son similares.

Entre todos los criterios de SM el que menos implicado está en nuestros casos es la alteración glucémica; el 5% de los pacientes obesos presentan glucemias superiores a 100 mg/dl (cifra marcada por la ADA como alteración de la glucemia en ayunas). Esta prevalencia es ligeramente inferior a lo referido por otros grupos españoles²¹⁴ (5,4%) que, al igual que nosotros, han utilizado las últimas recomendaciones de la ADA, pero superior a la de Japón que tiene una prevalencia de hiperglucemia del 2%²⁶⁸ y muy baja de DM tipo 2.

Si consideramos la alteración de la glucemia a partir de 110 mg/dl, menos de 1% de nuestros niños presentan esta alteración, dato inferior al 2,04% de lo referido en España y similar a lo encontrado en otros países^{270,271}.

Se puede concluir que nuestros resultados son ligeramente inferiores cuando se comparan con otros trabajos²¹⁴ realizados en población española, pero algo superiores o similares a lo que ocurre en la población no española^{83,272}.

No hemos incluido en nuestro trabajo la realización de la prueba de sobrecarga oral de glucosa; en estudios realizados en España se reco-

gen resultados que se corresponden con el diagnóstico de intolerancia a la glucosa entre el 2,8 y el 19,2% según los grupos^{228,273}.

Respecto a la valoración de los TG encontramos resultados superiores a 100 mg/dl en el 28,9% y mayores de 110 mg/dl en más del 20% de nuestra población obesa; porcentaje ligeramente superior a otros datos españoles²¹⁴ (16,5%) e inferiores a lo referido por Cook⁷⁹ (51,5%).

El HDL inferior a 40 mg/dl se presenta en el 10,6% de nuestros obesos, datos ligeramente inferiores a lo publicado por Tapia²¹⁴ y notablemente inferiores a los de Cook⁷⁹ (50%).

En el resto de los criterios de SM hay pocas diferencias respecto a otros estudios, sobre todo si comparamos con estudios españoles.

Llama la atención que la prevalencia de HTA en nuestros pacientes es notablemente menor respecto a las publicadas recientemente en España por otros grupos²¹⁴ (45,4%) y se parecen más a estudios extranjeros^{75,79,82,83,266,274}.

Nuestros niños obesos con SM también presentan la PCR ultrasensible más elevada. Este dato, que ya ha sido referido por Ford⁸⁴, indica que existe un grado de inflamación que, mantenido en el tiempo, puede incrementar los eventos cardiovasculares. Además, la PCR au-

menta de forma paralela al incremento de criterios de SM²⁷⁵, por lo que probablemente puede considerarse como aviso del riesgo cardiovascular⁸⁴.

Los neutrófilos también son marcadores de inflamación crónica e indicadores de SM, como ocurre con la PCR. Nuestros datos muestran elevación de los neutrófilos en los obesos y este incremento puede ser considerado como predictor de mayor riesgo cardiovascular cuando se aprecia en el contexto del SM.

El urato está aumentado en los pacientes con SM; este dato debe atribuirse a una disminución de la excreción urinaria de ácido úrico²²¹ y a una sobreproducción del mismo, que se hace más evidente cuando existe SM, como ya se ha demostrado en paciente adultos²⁷⁶. De todos modos es difícil saber qué papel juega el ácido úrico como marcador de riesgo cardiovascular ya que, como se comenta en la bibliografía, es muy difícil desligarlo del resto de factores cardiovasculares. Alguna publicación²⁷⁸, establece que el ácido úrico puede considerarse como marcador de aterosclerosis independientemente del diagnóstico de SM.

La esteatosis hepática es un hecho frecuente en el SM. En nuestro estudio hemos considerado a los pacientes obesos con valores elevados de ALT como portadores de depósito hepático graso. La ele-

vación de ALT también se ha demostrado como marcador de riesgo cardiovascular²⁷⁹. Otros trabajos²⁸⁰, que estudian la esteatosis hepática por ecografía, encuentran asociación entre esta patología y la aterosclerosis y, por tanto, con riesgo cardiovascular aumentado; esta asociación la encuentran independientemente de la existencia de factores como DM, SM o resistencia a la insulina²⁸⁰.

La infiltración grasa del hígado es paralela a la disminución de la concentración de adiponectina²⁸¹; nosotros comprobamos este hallazgo en la esteatosis hepática y en el SM.

En los niños obesos diagnosticados de SM encontramos mayor concentración de plaquetas; probablemente este hecho pueda atribuirse al mayor componente inflamatorio que tienen los obesos con este diagnóstico. El aumento del número de plaquetas, en el contexto de SM, es un factor que contribuye al mayor riesgo cardiovascular.

El TP y el FBG están más elevados en los obesos que en los de grupo control, pero estas alteraciones no se aprecian con mayor frecuencia en los obesos diagnosticados de SM por lo que debe atribuirse a la propia obesidad más que a la asociación de los hechos clínicos que constituyen el SM

En cuanto a la fibrinólisis las cosas son similares. Se aprecian

diferencias del PAI-1 entre sujetos obesos y con normopeso, pero no se encuentra entre pacientes que asocian SM, probablemente debido al escaso número de pacientes con este diagnóstico.

CONCLUSIONES



1.- Un factor de riesgo de obesidad es presentar peso elevado al nacimiento. Los antecedentes familiares de obesidad son especialmente importantes en esta patología; el grado de obesidad es mayor en aquellos pacientes que tienen ambos progenitores obesos.

Los varones obesos tiene mayor índice cintura cadera que las mujeres.

2.- La PCR puede considerarse marcador reactivo de las formas graves de obesidad. Igual ocurre con la leucocitosis. Sus resultados guardan relación con el grado de obesidad independientemente de los niveles de insulina o triglicéridos, ambos son excelentes indicadores de síndrome metabólico.

3.- Los niños obesos presentan un incremento de triglicéridos y disminución de HDL sin modificación de LDL.

La hiperuricemia es más elevada cuanto mayor es la grasa visceral y también es marcador de comorbilidades, por lo que puede considerarse como criterio de riesgo cardiovascular.

4.- La leptina incrementa sus niveles en las mujeres en relación al estadio puberal y a la masa grasa, mientras que en los varones sólo lo

hacen en relación a esta última.

La adiponectina no tiene relación con la masa grasa en la etapa prepuberal al contrario de lo que sucede en la pubertad. En este período, sus valores son inferiores en los niños con obesidad y se correlacionan con la masa grasa y los niveles de insulina. Estos hallazgos contribuyen a reconocer al paciente obeso de riesgo.

5.- Un importante porcentaje de la población infantil obesa presenta resistencia a la insulina siendo proporcional al grado de obesidad. La acantosis nígricans es un buen marcador de esta resistencia.

Consideramos que es imprescindible unificar criterios para definir la resistencia a la insulina en la población infantil en relación a la edad y sexo con el fin de comparar los distintos trabajos, extraer conclusiones y actuar preventivamente.

6.- La relación entre triglicéridos, ALT, insulina y adiponectina, es muy notable en los niños con obesidad.

7.- El tiempo de protrombina está elevado en obesos. El número de plaquetas está incrementado en pacientes puberales obesos, circunstancia que no ocurre en la edad prepuberal. Ambos hechos parecen

relacionarse más con el comportamiento como reactantes de fase aguda que con un mayor riesgo de trombofilia o hipercoagulabilidad.

El fibrinógeno se incrementa conforme aumenta el IMC-DS y se relaciona con el hiperinsulinismo y el aumento de TG.

8.- Hemos encontrado pequeñas alteraciones en los parámetros que estudian el daño endotelial y la fibrinólisis sin que produzcan modificaciones clínicas en la edad pediátrica.

9.- Los distintos criterios de síndrome metabólico se cumplen más frecuentememtne cuando la obesidad es mayor y los niveles de insulina más elevados.

BIBLIOGRAFÍA



1. William JK. Definition; epidemiology; and etiology of obesity in children and adolescent. En: UpToDate, Rose, BD (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2009.
2. Deurenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. *Br J Nutr.* 1991; 65:105-114.
3. Sobradillo B, Aguirre A, Aresti U, Fernández-Ramos C, Lizárraga A, Lorenzo H et al. Curvas y tablas de crecimiento (estudios longitudinal y trasversal). Instituto sobre crecimiento y desarrollo. En: Fundación F Orbegozo Eizaguirre (Bilbao). Ed: Elkar-mccgraphics. 2004.
4. Carrascosa A, Fernández JM, Fernández C, Ferrández Longás A, López-Siguero JP, Sánchez E et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte II: valores de talla, peso e índice de masa corporal desde el nacimiento a la talla adulta. *An Pediatr (Barc)* 2008; 68: 552-669.
5. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; 320: 1240-1243.
6. Serra Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo

C, Saavedra Santana P, Peña Quintana L. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del estudio EnKid (1998-2000). Med Clin (Barc) 2003; 121: 725-732.

7. Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B; Grupo Colaborativo de la SEEDO. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. Med Clin (Barc) 2007; 128: 184-196.

8. Ogden CL, Carroll MD, Flegal KM. High Body Mass Index for Age Among US Children and Adolescents, 2003-2006. JAMA 2008; 299: 2401-2405

9. Ministerio de Sanidad y consumo. Estrategia NAOS. Madrid. Ed: Coiman SL. 2005.

10. PAIDOS´84. Estudio epidemiológico sobre nutrición y obesidad infantil. Madrid: JOFAMAR 1985.

11. Brotons Cuixart C, Gabriel Sánchez R, Muñiz García J, Ribera Solé A, Málaga Guerrero S, Sáenz Aranzubia PE, et al. Distribución del colesterol total y del HDL colesterol en niños y adolescentes españoles: estudio Ricardín. Med Clin (Barc) 2000; 115: 644-649.

12. Repáraz F, Chueca M, Elcarte R, Iñigo J, Oyarzábal M, Villa I. Obe-

sidad infantil en Navarra: evolución, tendencia y relación entre la obesidad infantil y del adulto: estudio PECNA. *An Sist Sanit Navar* 1998; 21: 293-300.

13. Lobstein T, Rugby N, Leach R. International Obesity Task Force. EU platform diet, physical activity, and health. International Obesity Task Force EU Platform Briefing Paper. Brussels 2005. European Association for the Study of Obesity

14. Dietz WH, Robinson TN. Overweight children and adolescents. *N Engl J Med* 2005; 352: 2100-2109.

15. Rodríguez Caro A, González López-Valcárcel B. El trasfondo económico de las intervenciones sanitarias en la prevención de la obesidad. *Rev. Esp. Salud Publica* 2009; 83: 25-41.

16. Karpe F, Ehrenborg EE. PPARdelta in humans: genetic and pharmacological evidence for a significant metabolic function. *Curr Opin Lipidol* 2009; 20: 333-336.

17. Zhao J, Bradfield JP, Li M, Wang K, Zhang H, Kim CE, et al. The Role of Obesity-associated Loci Identified in Genome-wide Association Studies in the Determination of Pediatric BMI. *Obesity (Silver Spring)* 2009 ; 17: 2254-2257.

18. Kral, JG, Biron, S, Simard, S, Hould FS, Lebel S, Marceau S et al. Large maternal weight loss from obesity surgery prevents transmission of obesity to children who were followed for 2 to 18 years. *Pediatrics* 2006; 118: 1644-1649.
19. Meas T, Deghmoun S, Armoogum P, Alberti C, Levy-Marchal C. Consequences of being born small for gestational age on body composition: an 8-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3804-3809.
20. Hediger ML, Overpeck MD, Kuczmarski RJ, Ruan WJ. Association between infant breastfeeding and overweight in young children. *JAMA* 2001; 285: 2453-2460.
21. Gillman MW, Rifas-Shiman SL, Camargo CA Jr, Berkey CS, Frazier AL, Rockett HR et al. Risk of overweight among adolescents who were breastfed as infants. *JAMA* 2001; 285: 2461-2467.
22. Gardner DS, Hosking J, Metcalf BS, Jeffery AN, Voss LD, Wilkin TJ. Contribution of early weight gain to childhood overweight and metabolic health: a longitudinal study (EarlyBird 36). *Pediatrics* 2009; 123: e67-73.
23. Monteiro PO, Victora CG. Rapid growth in infancy and childhood

and obesity in later life-a systematic review. *Obes Rev* 2005; 6: 143-154.

24. Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Winter PD, Osmond C, Barker DJ. Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ* 1999; 318: 427-431.

25. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989; 334: 577-580.

26. 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: 869-873.

27. Hu FB, Li TY, Colditz GA, Willet WC. Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women. *JAMA* 2003; 289: 1785-1791.

28. Berkey CS, Rockett HR, Gillman MW, Colditz GA. One-year changes in activity and in inactivity among 10- to 15-year-old boys and girls: relationship to change in body mass index. *Pediatrics* 2003; 111: 836-843.

29. Hancox RJ, Milne BJ, Poulton R. Association between child and

adolescent television viewing and adult health: a longitudinal birth cohort study. *Lancet* 2004; 364: 257-262.

30. Vorona RD, Winn MP, Babineau TW, Eng BP, Feldman HR, Ware JC. Overweight and obese patients in a primary care population report less sleep than patients with a normal body mass index. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 25-30.

31. Pereira MA, Kartashov AI, Ebbeling CB, Van Horn L, Slattery ML, Jacobs DR Jr, Ludwig DS. Fast-food habits, weight gain, and insulin resistance (the CARDIA study): 15-year prospective analysis. *Lancet* 2005; 365: 36-44.

32. Ness-Abramof R, Apovian CM. Drug-induced weight gain. *Timely Top Med Cardiovasc Dis.* 2005; 9: E31-E35.

33. Bueno M, Sarría A. Obesidad. En: Pombo M. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*, 1247-1258. Madrid. McGrawHill.

34. Reinehr T, Hinney A, de Sousa G, Austrup F, Hebebrand J, Andler W. Definable somatic disorders in overweight children and adolescents. *J Pediatr* 2007; 150: 618-622.

35. Bethell C, Read D, Goodman E, Johnson J, Besl J, Cooper J ea al. Consistently inconsistent: a snapshot of across- and within-state dispa-

-
- rities in the prevalence of childhood overweight and obesity. *Pediatrics* 2009; 123: 277-286.
36. Pasarica M, Loiler S, Dhurandhar NV. Acute effect of infection by adipogenic human adenovirus Ad36. *Arch Virol* 2008; 153: 2097-2102.
37. Pasarica M, Shin AC, Yu M, Ou Yang HM, Rathod M, Jen KL, et al. Human adenovirus 36 induces adiposity, increased insulin sensitivity, and alters hypothalamic monoamines in rats. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14: 1905-1913.
38. Goodson JM, Groppo D, Halem S, Carpino E. Is obesity an oral bacterial disease?. *J Dent Res* 2009; 88: 519-523.
39. O’Rahilly S. Human genetics illuminates the paths to metabolic disease. *Nature* 2009; 462: 307-314.
40. Reinehr T, Hinney A, de Sousa G, Austrup F, Hebebrand J, Andler W. Definable somatic disorders in overweight children and adolescents. *J Pediatr* 2007; 150: 618-622.
41. Zhao J, Bradfield JP, Li M, Wang K, Zhang H, Kim CE, et al. The Role of Obesity-associated Loci Identified in Genome-wide Association Studies in the Determination of Pediatric BMI. *Obesity (Silver Spring)* 2009 ; 17: 2254-2257.

42. Dietz WH, Robinson TN. Use of the body mass index (BMI) as a measure of overweight in children and adolescents. *J Pediatr* 1998; 132: 191-193.
43. Bell LM, Byrne S, Thompson A, Ratnam N, Blair E, Bulsara M, 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: 517-522.
44. Gidding SS, Bao W, Srinivasan SR, Berenson GS. Effects of secular trends in obesity on coronary risk factors in children: the Bogalusa Heart Study. *J Pediatr* 1995; 127: 868-874.
45. Fuller NJ, Jebb SA, Goldberg GR, Pullicino E, Adams C, Cole TJ et al. Inter-observer variability in the measurement of body composition. *Eur J Clin Nutr* 1991; 45: 43-49.
46. Kissebah AH, Vydellingum N, Murray R, Evans DJ, Hartz AJ, Kalkhoff RK et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 254-260.
47. Moreno LA, Fleta J, Mur L, Feja C, Sarria A, Bueno M. Indices of body fat distribution in Spanish children age 4,0 to 14,9 years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 175-181.

-
48. Kalra SP. Central leptin insufficiency syndrome: an interactive etiology for obesity, metabolic and neural diseases and for designing new therapeutic interventions. *Peptides* 2008; 29: 127-138.
49. Klish WJ, Motil KJ, Kirkland JL, Jensen C. Clinical evaluation of the obese child and adolescent. En: UpToDate, Rose, BD (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2009.
50. Lagström H, Hakanen M, Niinikoski H, Viikari J, Rönnemaa T, Saarinen M, et al. Growth patterns and obesity development in overweight or normal-weight 13-year-old adolescents: the STRIP study. *Pediatrics* 2008; 122: e876-883.
51. Kobaissi HA, Weigensberg MJ, Ball GD, Cruz ML, Shaibi GQ, Goran MI. Relation between acanthosis nigricans and insulin sensitivity in overweight Hispanic children at risk for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1412-1416.
52. Guran T, Turan S, Akcay T, Bereket A. Significance of acanthosis nigricans in childhood obesity. *J Paediatr Child Health* 2008; 44: 338-341.
53. Ostlund RE Jr, Staten M, Kohrt WM, Schultz J, Malley M. The ratio of waist-to-hip circumference, plasma insulin level, and glucose intole-

rance as independent predictors of the HDL cholesterol level in older adults. *N Engl J Med* 1990; 322: 229-233.

54. Bouchard C, Després JP, Mauriège P. Genetic and nongenetic determinants of regional fat distribution. *Endocr Rev* 1993; 14: 72-93.

55. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 555-576.

56. Sinaiko AR, Steinberger J, Moran A, Prineas RJ, Jacobs DR Jr. Relation of insulin resistance to blood pressure in childhood. *J Hypertens* 2002; 20: 509-517.

57. Fruehwald E, Schultes B. Hiperinsulinemia causes activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 538-540.

58. Sun SS, Grave GD, Siervogel RM, Pickoff AA, Arslanian SS, Daniels SR. Systolic blood pressure in childhood predicts hypertension and metabolic syndrome later in life. *Pediatrics* 2007; 119: 237-246.

59. Sun SS, Liang R, Huang TT, Daniels SR, Arslanian S, Liu K et al. Childhood obesity predicts adult metabolic syndrome: the Fels Longi-

tudinal Study. *J Pediatr* 2008; 152: 191-220.

60. Williams DE, Cadwell BL, Cheng YJ, Cowie CC, Gregg EW, Geiss LS et al. Prevalence of impaired fasting glucose and its relationship with cardiovascular disease risk factors in US adolescents, 1999-2000. *Pediatrics* 2005; 116: 1122-1126.

61. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002; 346: 802-810.

62. 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: 412-419.

63. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005; 115: 500-503.

64. Katz A, Nambi S, Mather K, Baron AD, Follman DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate me-

thod for assesing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2402-2410.

65. Conwell LS, Trost SG, Brown WJ, Batch JA. Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents: a validation study. *Diabetes Care* 2004; 27: 314-319.

66. Gungor N, Saad R, Janosky J, Arslanian S. Validation of surrogate estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents. *J Pediatr* 2004; 144: 47-55.

67. Liu LL, Yi JP, Beyer J, Mayer-Davis EJ, Dolan LM, Dabelea DM, et al; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Type 1 and Type 2 diabetes in Asian and Pacific Islander U.S. youth: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care* 2009; 32: S133-S140.

68. Reaven G. Role of the insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.

69. Dietz WH. Health consequences of obesity in youth: childhood predictors of adult disease. *Pediatrics* 1998; 101: 518-525.

70. Frerichs RR, Webber LS, Voors AW, Srinivasan SR, Berenson GS. Cardiovascular disease risk factor variables in children at two successive years--the Bogalusa heart study. *J Chronic Dis* 1979; 32: 251-262.

-
71. Kojima M, Kanno H, Yamazaki Y, Koyama S, Kanazawa S, Arisaka O. Association of low-density lipoprotein particle size distribution and cardiovascular risk factors in children. *Acta Paediatr* 2005; 94: 281-286.
72. Briel M, Ferreira-Gonzalez I, You JJ, Karanickolas PJ, Akl EA, Wu P, et al. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ* 2009; 338: b92.
73. Wang W, Lee ET, Alaupovic P, Blackett P, Blevins KS. Correlation between lipoprotein(a) and other risk factors for cardiovascular disease and diabetes in Cherokee Indians: the Cherokee Diabetes Study. *Ann Epidemiol* 2005; 15: 390-397.
74. Grande Benito A. Lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas en niños con historia familiar de enfermedad cardiovascular precoz, hipertensión arterial y dislipemias. Tesis. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca 1994.
75. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004; 350: 2362-2374.
76. WHO consultation: Definition, diagnosis and classification of dia-

betes mellitus and its complications. WHO/NCD/NCS/1999.2; 31-33.

77. 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). Executive Summary. NIH Publication 01-3670; 2001.

78. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. Lancet. 2005; 366: 1059-1062.

79. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz W. 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: 821-827.

80. National Cholesterol Education Panel. Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. Pediatrics 1992; 89; 495-501.

81. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. Diabetes Care 2000; 23: 381-389.

82. de Ferranti DS, Gauvreau K, Ludwig DS, Newfeld 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: 2494-2497.

83. 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, 108-113.

84. Ford ES, Ajani UA, Mokdad AH. The metabolic syndrome and concentrations of C-reactive protein among U.S. youth. *Diabetes Care* 2005; 28, 878-881.

85. International Diabetes Federation 2007. The IDF consensus definition of the metabolic síndrome in children and adolescents. De: <http://www.idf.org/home/index.cfm?unode=cf99300b-acef-4970-b59d-f11a5306427b>.

86. Appel SJ. Metabolic syndrome: fact or fiction. *J Am Acad Nurse Pract* 2006; 18: 255-257.

87. Reaven GM. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary?. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1237-1247.

88. Reaven GM. The metabolic syndrome: requiescat in pace. *Clin Chem* 2005; 51: 931-938.

89. Verhulst SL, Schrauwen N, Haentjens D, Suys B, Rooman RP, Van Gaal L et al. Sleep-disordered breathing in overweight and obese children and adolescents: prevalence, characteristics and the role of fat distribution. *Arch Dis Child* 2007; 92: 205-208.
90. Van der Poorten D, Milner KL, Hui J, Hodge A, Trenell MI, Kench JG et al. Visceral fat: a key mediator of steatohepatitis in metabolic liver disease. *Hepatology* 2008; 48: 449-457.
91. Lavine JE, Schwimmer JB. Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 549-558.
92. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology*. 2002; 35: 373-379.
93. Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin?. *Hepatology* 2004; 40: 46-54.
94. 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.

95. Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J Pediatr* 2000; 136: 727-733.

96. 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: 277-283.

97. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006; 118: 1388-1393.

98. William JK et al. Comorbidities and complications of obesity in children and adolescents. En: UpToDate, Rose, BD (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2009.

99. Zhu H, Yan W, Ge D, Treiber FA, Harshfield GA, Kapuku G et al. Relationships of cardiovascular phenotypes with healthy weight, at risk of overweight, and overweight in US youths. *Pediatrics* 2008; 121: 115-122.

100. Carpenter KM, Hasin DS, Allison DB, Faith MS. Relationships between obesity and DSM-IV major depressive disorder, suicide idea-

tion, and suicide attempts: results from a general population study. *Am J Public Health* 2000; 90: 251-257.

101. August GP, Caprio S, Fennoy I, Freemark M, Kaufman FR, Lustig RH et al; Endocrine Society. Prevention and Treatment of Pediatric Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline Based on Expert Opinion. *JCEM* 2008; 93: 4576-4599.

102. Guías de práctica clínica: tratamiento de la obesidad. En: <http://www.fisterra.com/guias2/obesidad.asp>.

103. Bonow R, Eckel R. Diet obesity and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2003; 348: 2057-2058.

104. Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, Selker HP, Schaefer EJ. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction. A randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 43-53.

105. Miller W, Koceja DM, Hamilton EJ. A meta-analysis of the past 25 years of weight loss research using diet, exercise or diet plus exercise intervention. *Int J Obesity* 1997; 21: 941-947.

106. AAP. Children, adolescents, and television. *Pediatrics* 2001; 107: 423-426.

107. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Ejercicio para el sobrepeso o la obesidad (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
108. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Prevención y el Tratamiento de la Obesidad Infantojuvenil. Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Guía de Práctica Clínica sobre la Prevención y el Tratamiento de la Obesidad Infantojuvenil. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM N° 2007/25.
109. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-423.
110. Vidal J, Gomis R. Interrelaciones entre la obesidad y aterotrombosis. *Rev Esp Cardiol Supl* 2008; 8: 3C-11C.
111. 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: 1010-1013.

112. Sabath-Silva F. Leptina. *Rev Invest Clin* 2002; 54: 161-165.
113. Coleman DL. Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetologia* 1973; 9: 294-298.
114. Leshan RL, Björnholm M, Münzberg H, Myers MG Jr. Leptin receptor signaling and action in the central nervous system. *Obesity (Silver Spring)*. 2006; 14: 208S-212S.
115. Farooqi IS, Bullmore E, Keogh J, Gillard J, O'Rahilly S, Fletcher PC. Leptin regulates striatal regions and human eating behavior. *Science* 2007; 317: 1355-1360.
116. Bodary PF, Westrick RJ, Wickenheiser KJ, Shen Y, Eitzman DT. Effect of leptin on arterial thrombosis following vascular injury in mice. *JAMA* 2002; 287: 1706-1709.
117. Blain H, Vuillemin A, Guillemin F, Durant R, Hanesse B, de Talancé N et al. Serum leptin level is a predictor of bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1030-1035.
118. Koutkia P, Canavan B, Johnson ML, DePaoli A, Grinspoon S. Characterization of leptin pulse dynamics and relationship to fat mass, growth hormone, cortisol, and insulin. *Am J Physiol Endocrinol Metab*.

2003; 285: E372-E379.

119. Koc E, Ustundag G, Aliefendioglu D, Ergenekon E, Bideci A, Atalay Y. Serum leptin levels and their relationship to tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in neonatal sepsis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 1283-1287.

120. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-295.

121. Demerath EW, Towne B, Wisemandle W, Blangero J, Chumlea WC, Siervogel RM. Serum leptin concentration, body composition, and gonadal hormones during puberty. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23: 678-685.

122. Butte NF, Hopkinson JM, Nicolson MA. Leptin in human reproduction: serum leptin levels in pregnant and lactating women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 585-589.

123. McConway MG, Johnson D, Kelly A, Griffin D, Smith J, Wallace AM. Differences in circulating concentrations of total, free and bound leptin relate to gender and body composition in adult humans. *Ann Clin Biochem* 2000; 37: 717-723

124. Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J, Heymsfield SB, Gallagher D, Chu Fet al. Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3424-3427.

125. Mark AL, Correia ML, Rahmouni K, Haynes WG. Selective leptin resistance: a new concept in leptin physiology with cardiovascular implications. *J Hypertens* 2002; 20: 1245-1250.

126. Montague CT; Farooqi IS; Whitehead JP; Soos MA; Rau H; Wareham NJ et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387: 903-908.

127. Clement K; Vaisse C; Lahlou N; Cabrol S; Pelloux V; Cassuto D et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; 392: 398-401.

128. Saad MF, Riad-Gabriel MG, Khan A, Sharma A, Michael R, Jina-gouda DS, et al. Diurnal and ultradian rhythmicity of plasma leptin: effects of gender and adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 453-459.

129. Söderberg S, Olsson T, Eliasson M, Johnson O, Ahrén B. Plasma leptin levels are associated with abnormal fibrinolysis in men and

postmenopausal women. *J Intern Med* 1999; 245: 533-543

130. Singhal A, Farooqi IS, Cole TJ, O'Rahilly S, Fewtrell M, Kattenhorn M et al. Influence of leptin on arterial distensibility: a novel link between obesity and cardiovascular disease?. *Circulation* 2002; 106: 1919-1924.

131. Söderberg S, Stegmayr B, Stenlund H, Sjöström LG, Agren A, Johansson L et al. Leptin, but not adiponectin, predicts stroke in males. *J Intern Med* 2004; 256: 128-136.

132. Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, Chernova J, Lawlor DA, Kelly A, et al. Leptin and coronary heart disease: prospective study and systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 167-175.

133. 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: 26746-26749.

134. 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: 1784-1792.

135. Gil-Campos M, Cañete R, Gil A. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clin Nutr* 2004; 23: 963-974.

136. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003; 423:762-769.

137. Lara-Castro C, Luo N, Wallace P, Klein RL, Garvey WT. Adiponectin multimeric complexes and the metabolic syndrome trait cluster. *Diabetes* 2006; 55: 249-259.

138. Adamczak M, Wiecek A, Funahashi T, Chudek J, Kokot F, Matsuzawa Y. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16: 72-75.

139. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui J et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem* 2002; 277: 25863-25866.

140. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev.* 2005; 26: 439-451.

141. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; 291:1730-1737.

142. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human

obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280: E745-E751.

143. Cartier A, Lemieux I, Alméras N, Tremblay A, Bergeron J, Després JP. Visceral obesity and plasma glucose-insulin homeostasis: contributions of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1931-1938.

144. Semenza GL. HIF-1 and mechanisms of hypoxia sensing. *Curr Opin Cell Biol* 2001; 13: 167-171.

145. Wang B, Wood IS, Trayhurn P. Dysregulation of the expression and secretion of inflammation-related adipokines by hypoxia in human adipocytes. *Pflugers Arch* 2007; 455: 479-492.

146. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2548-2556.

147. Eder K, Baffy N, Falus A, Fulop AK. The major inflammatory mediator interleukin-6 and obesity. *Inflamm Res* 2009.

148. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-660.

149. Takaya K.; Ariyasu H. Kanamoto N, Iwakura H. Yoshimoto A,

Harada M. et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone (GH) release in humans. *J Clin. Endocr. Metab* 2000; 85: 4908-4911.

150. Howard AD, Feighner DS, Cully DF, Arena JP, Liberdor PA, Rosenblum CI, et al. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science* 1996; 273: 974-977.

151. Soriano-Guillén L, Barrios V, Chowen JA, Sánchez J, Vila S, Quero J, et al. Ghrelin changes from fetal life through early adulthood: Relationship with endocrine, metabolic and anthropometric parameters. *J Pediatr* 2004; 144: 30-35.

152. Tschop, M. Smiley, DL.; Heiman, ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407: 908-913.

153. Soriano-Guillén L, Barrios V, Campos-Barros A, Argente J. Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: Effect of weight reduction or recuperation. *J Pediatr* 2004; 144: 36-42.

154. Soriano-Guillén L, Barrios V, Argente J. Aspectos fisiopatológicos y utilidad diagnóstica de la proteína ghrelin en pediatría. *An Pediatr (Barc)* 2004; 61: 5-7

155. Soriano-Guillén L, Barrios V, Lechuga-Sancho A, Chowen JA, Argente J. Response of circulating ghrelin levels to insulin therapy in chil-

dren with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Res* 2004; 55: 830-835.

156. Oliveira, EB.; Gotshlich, EC.; Liu, T. Primary structure of human C-reactive protein. *J. Biol. Chem* 1979; 254: 489-502.

157. Dvořáková-Lorenzová A, Suchánek P, Havel PJ, Stávek P, Karasová L, Valenta Z et al The decrease in C-reactive protein concentration after diet and physical activity induced weight reduction is associated with changes in plasma lipids, but not interleukin-6 or adiponectin. *Metabolism* 2006; 55: 359-365.

158. 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: 1061-1065.

159. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M et al; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.

160. Oliveira AC, Oliveira AM, Almeida MS, Silva AM, Adan L & Ladeira AM. Alanine aminotransferase and high sensitivity c-reactive protein: correlates of cardiovascular risk factors in youth. *J Pediatr* 2008; 152: 337-342.

161. Soriano-Guillén L, Hernández-García B, Pita J, Domínguez-Garrido N, Del Río-Camacho G, Rovira A. High-sensitivity C-reactive protein is a good marker of cardiovascular risk in obese children and adolescents. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: R1-R4.

162. Herishanu Y, Rogowski O, Polliack A, Marilus R. Leukocytosis in obese individuals: possible link in patients with unexplained persistent neutrophilia. *Eur J Haematol* 2006; 76: 516-520.

163. Hansen LK, Grimm RH Jr, Neaton JD. The relationship of white blood cell count to other cardiovascular risk factors. *Int J Epidemiol* 1990; 19: 881-888.

164. Ulich TR, del Castillo J, Guo KZ. In vivo hematologic effects of recombinant interleukin-6 on hematopoiesis and circulating numbers of RBCs and WBCs. *Blood* 1989; 73: 108-110.

165. Rusten LS, Jacobsen FW, Lesslauer W, Loetscher H, Smeland EB, Jacobsen SE. Bifunctional effects of tumor necrosis factor alpha (TNF

alpha) on the growth of mature and primitive human hematopoietic progenitor cells: involvement of p55 and p75 TNF receptors. *Blood* 1994; 83: 3152-3159.

166. Bonora E, Targher G, Zenere MB, Saggiani F, Cacciatori V, Tosi F et al. Relationship of uric acid concentration to cardiovascular risk factors in young men. Role of obesity and central fat distribution. The Verona Young Men Atherosclerosis Risk Factors Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20: 975-980.

167. Matsuura F, Yamashita S, Nakamura T, Nishida M, Nozaki S, Funahashi T, et al. Effect of visceral fat accumulation on uric acid metabolism in male obese subjects: visceral fat obesity is linked more closely to overproduction of uric acid than subcutaneous fat obesity. *Metabolism* 1998; 47: 929-933.

168. Johnson RJ, Feig DI, Herrera-Acosta J, Kang DH: Resurrection of uric acid as a causal risk factor in essential hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 18-20.

169. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Witteman JCM, Breteler MMB: Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam Study. *Stroke* 2006; 37: 1503–1507.

170. Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands EJ, Hofman A, Witteman JC. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 361-362.

171. Sun L, Franco OH, Hu FB, Cai L, Yu Z, Li H, et al. Ferritin Concentrations, Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes in Middle-Aged and Elderly Chinese. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4690-4696.

172. Nead KG, Halterman JS, Kaczorowski JM, Auinger P, Weitzman M. Overweight Children and Adolescents: A Risk Group for Iron Deficiency. *Pediatrics* 2004; 114: 104-108.

173. Kuller LH, Eichner JE, Orchard TJ, Grandits GA, McCallum L, Tracy RP. The relation between serum albumin levels and risk of coronary heart disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 1266-1277.

174. Fibrinogen Studies Collaboration, Danesh J, Lewington S, Thompson SG, Lowe GD, Collins R, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA* 2005; 294: 1799-1809.

175. Leung MD. Overview of hemostasis. En: UpToDate, Manucci, MD (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2009.

-
176. Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 1792-1801.
177. Lupu F, Bergonzelli GE, Heim DA, Cousin E, Genton CY, Bachmann F et al. Localization and production of plasminogen activator inhibitor-1 in human healthy and atherosclerotic arteries. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 1090-1100.
178. Wiman B, Chmielewska J, Rånby M. Inactivation of tissue plasminogen activator in plasma. Demonstration of a complex with a new rapid inhibitor. *J Biol Chem* 1984; 259: 3644-3647.
179. Orbe J, Montes R, Páramo JA. Papel del PAI-1 en los procesos trombóticos. *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 63-69.
180. Binder BR, Christ G, Gruber F, Grubic N, Hufnagl P, Krebs M et al. Plasminogen activator inhibitor 1: physiological and pathophysiological roles. *News Physiol Sci*. 2002; 17: 56-61.
181. Juhan-Vague I, Thompson SG, Jespersen J. Involvement of the hemostatic system in the insulin resistance syndrome. A study of 1500 patients with angina pectoris. The ECAT Angina Pectoris Study Group. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 1865-1873.
182. Madoiwa S, Nunomiya S, Ono T, Shintani Y, Ohmori T, Mimuro

J et al. Plasminogen activator inhibitor 1 promotes a poor prognosis in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol* 2006; 84: 398-405.

183. Eriksson P, ReyniDSottir S, Lönnqvist F, Stemme V, Hamsten A, Arner P. Adipose tissue secretion of plasminogen activator inhibitor-1 in non-obese and obese individuals. *Diabetologia* 1998; 41: 65-71.

184. Birgel M, Gottschling-Zeller H, Röhrig K, Hauner H. Role of cytokines in the regulation of plasminogen activator inhibitor-1 expression and secretion in newly differentiated subcutaneous human adipocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1682-1687.

185. Loskutoff DJ, Samad F. The adipocyte and hemostatic balance in obesity: studies of PAI-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1-6.

186. Lieb W, Larson MG, Benjamin EJ, Yin X, Tofler GH, Selhub J, et al. Multimarker approach to evaluate correlates of vascular stiffness: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2009; 119: 37-43.

187. Juhan-Vague I, Alessi MC, Morange PE. Hypofibrinolysis and increased PAI-1 are linked to atherothrombosis via insulin resistance and obesity. *Ann Med* 2000; 32: 78-84.

-
188. Yudkin JS. Abnormalities of coagulation and fibrinolysis in insulin resistance. *Diab Care* 1999; 22: C25-C30.
189. Sironi L, Mussoni L, Prati L, Baldassarre D, Camera M, Banfi C et al. Plasminogen activator inhibitor type-1 synthesis and mRNA expression in HepG2 cells are regulated by VLDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 89-96.
190. Mussoni L, Mannucci L, Sirtori M, Camera M, Maderna P, Sironi L et al. Hypertriglyceridemia and regulation of fibrinolytic activity. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 19-27.
191. Eriksson P, Nilsson L, Karpe F, Hamsten A. Very-low-density lipoprotein response element in the promoter region of the human plasminogen activator inhibitor-1 gene implicated in the impaired fibrinolysis of hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 20-26.
192. Levin EG, Miles LA, Fless GM, Scanu AM, Baynham P, Curtiss LK et al. Lipoproteins inhibit the secretion of tissue plasminogen activator from human endothelial cells. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 438-442.
193. Lowe GD, Wood DA, Douglas JT, Riemersma RA, Macintyre CC,

Takase T, et al. Relationships of plasma viscosity, coagulation and fibrinolysis to coronary risk factors and angina. *Thromb Haemost* 1991; 65: 339-343.

194. Etingin OR, Hajjar DP, Hajjar KA, Harpel PC, Nachman RL. Lipoprotein (a) regulates plasminogen activator inhibitor-1 expression in endothelial cells. A potential mechanism in thrombogenesis. *J Biol Chem* 1991; 266: 2459-2465.

195. Kannel WB, Wolf OA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1987; 258: 1183-1186.

196. Wihelmsen L, Svärdsudd K, Korsan-Bengtson K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Eng J Med* 1984; 311: 501-505.

197. Park CS, Ihm SH, Yoo KD, Kim DB, Lee JM, Kim HY et al. Relation between C-reactive protein, homocysteine levels, fibrinogen, and lipoprotein levels and leukocyte and platelet counts, and 10-year risk for cardiovascular disease among healthy adults in the USA. *Am J Cardiol* 2010; 105: 1284-1288.

198. The Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk

of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 2015-2022.

199. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 230-236.

200. Martos R, Valle M, Morales R, Cañete R, Gavilan MI, Sánchez-Margalet V. Hyperhomocysteinemia correlates with insulin resistance and low-grade systemic inflammation in obese prepubertal children. *Metabolism* 2006; 55: 72-77.

201. Brasileiro RS, Escrivão MA, Taddei JA, D'Almeida V, Ancona-Lopez F, Carvalhaes JT. Plasma total homocysteine in Brazilian overweight and non-overweight adolescents: a case-control study. *Nutr Hosp* 2005; 20: 313-319.

202. Pottinger BE, Read RC, Paleolog EM, Higgins PG, Pearson JD. Von Willebrand factor is an acute phase reactant in man. *Thromb Res* 1989; 53: 387-394.

203. Meigs JB, O'donnell CJ, Tofler GH, Benjamin EJ, Fox CS, Lipinska I et al. Hemostatic markers of endothelial dysfunction and risk of incident type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes* 2006;

55: 530-537.

204. Vázquez LA, Pazos F, Berrazueta JR, Fernández-Escalante C, García-Unzueta MT, Freijanes J et al. Effects of changes in body weight and insulin resistance on inflammation and endothelial function in morbid obesity after bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 316-322.

205. Valle Jiménez M, Estepa RM, Camacho RM, Estrada RC, Luna FG, Guitarte FB. Endothelial dysfunction is related to insulin resistance and inflammatory biomarker levels in obese prepubertal children. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 497-502.

206. Garanty-Bogacka B, Syrenicz M, Syrenicz A, Gebala A, Walczak M. Relation of acute-phase reaction and endothelial activation to insulin resistance and adiposity in obese children and adolescents. *Neuro Endocrinol Lett* 2005; 26: 473-479.

207. Okajima K, Uchiba M. The anti-inflammatory properties of antithrombin III: new therapeutic implications. *Semin Thromb Hemost* 1998; 24: 27-32.

208. Roemisch J, Gray E, Hoffmann JN, Wiedermann CJ. Antithrombin: a new look at the actions of a serine protease inhibitor. *Blood Coa-*

gul Fibrinolysis 2002; 13: 657-670.

209. Moreno LA, Fleta J, Mur L, Feja C, Sarria A, Bueno M. Indices of body fat distribution in Spanish children age 4,0 to 14,9 years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 175-181.

210. Tanner JM. *Growth at adolescence*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1962

211. Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, Gunter EW, Johnson CL. Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA* 1997; 277: 973-976.

212. American Diabetes Association. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. *Diabetes Care* 2010; 33: S62-S69.

213. Reinehr T, Andler W. Changes in the atherogenic risk factor profile according to degree of weight loss. *Arch Dis Child* 2004; 89: 419-422.

214. Tapia Ceballos L, López Sigüero JP, Jurado Ortiz A. Prevalencia del síndrome metabólico y sus componentes en niños y adolescentes con obesidad. *An Pediatr (Barc)* 2007; 67: 352-361.

215. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabeto-*

logia. 1993; 36: 62-67.

216. Moreno LA, Mesana MI, González-Gross M, Gil CM, Ortega FB, Fleta J et al. Body fat distribution reference standards in Spanish adolescents: the AVENA Study. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31: 1798-1805

217. Moreno LA, Fleta J, Mur L, Rodríguez G, Sarría A, Bueno M. Waist circumference values in Spanish children--gender related differences. *Eur J Clin Nutr* 1999;53: 429-433.

218. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S. A causal role for uric acid in fructose induced metabolic syndrom. *Am j Physiol Renal Physiol* 2006; 290: 625-631.

219. Feig DI, Kang DH, Jonson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008; 359: 1811-1821.

220. García Puig J, Ruilope LM. Hiperuricemia como factor de riesgo cardiovascular. *Med Clin (Barc)* 2001;117:93-95.

221. Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB, Reaven GM. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA* 1991; 266:3008-3011.

222. Maseri A, Biasucci LM, Liuzzo G. Inflammation in ischaemic heart

disease. *BMJ* 1996; 312: 1049-1050.

223. 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: 1175-1182.

224. Boyd GS, Koenigsberg J, Falkner B, Gidding S, Hassink S. Effect of obesity and high blood pressure on plasma lipid levels in children and adolescents. *Pediatrics* 2005; 116: 442-446.

225. Mateos González ME, de la Cruz Bértolo J, López Laso E, Valdés Sánchez MD, Nogales Espert A. Revisión de los parámetros hematológicos para identificar la ferropenia. *An Pediatr (Barc)* 2009; 71: 95-102.

226. Sun L, Franco OH, Hu FB, Cai L, Yu Z, Li H, et al. Ferritin concentrations, metabolic syndrome, and type 2 diabetes in middle-aged and elderly chinese. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4690-4696.

227. Kobayashi K, Amemiya S, Higashida K, Ishihara T, Sawanobori E, Mochizuki M, et al. Pathogenic factors of glucose intolerance in obese Japanese adolescents with type 2 diabetes. *Metabolism* 2000; 49: 186-191.

228. Yeste D, Betancourth S, Gussinyé M, Potau N, Carrascosa A. In-

tolerancia a la glucosa en niños y adolescentes obesos. *Med Clin (Barc)* 2005; 125: 405-408.

229. Pinhas-Hamiel O, Newfield RS, Koren I, Agmon A, Lilos P, Phillip M. Greater prevalence of iron deficiency in overweight and obese children and adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27:416-418

230. Amaya MJ, Colino E, López-Capapé M, Alonso M, Barrio R. Diabetes mellitus tipo 2 en la edad pediátrica. *An Pediatr (Barc)* 2005; 62: 174-177.

231. Csabi G, Torok K, Jeges S, Monar D. Presence of metabolic cardiovascular syndrome in obese children. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 91-94.

232. Ostlund RE Jr, Yang JW, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3909-3913.

233. Brufani C, Tozzi A, Fintini D, Ciampalini P, Grossi A, Fiori R et al. Sexual dimorphism of body composition and insulin sensitivity across pubertal development in obese Caucasian subjects. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 769-775.

234. Argente J, Barrios V, Chowen JA, Sinha MK, Considine RV. Leptin plasma levels in healthy Spanish children and adolescents, children with

obesity, and adolescents with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J Pediatr* 1997; 131: 833-888

235. Böttner A, Kratzsch J, Müller G, Kapellen TM, Blüher S, Keller E 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: 4053-4056.

236. 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: 356-362.

237. Araki S, Dobashi K, Kubo K, Asayama K, Shirahata A. High molecular weight, rather than total, adiponectin levels better reflect metabolic abnormalities associated with childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 5113-5116.

238. Martos G. 2007. El adipocito como órgano endocrino: adipokinas durante el desarrollo e implicaciones clínicas en la obesidad en la infancia al diagnóstico y tras reducción ponderal. Universidad Autónoma de Madrid. 2009.

239. Yamauchi T, Nio Y, Maki T, Kobayashi M, Takazawa T, Iwabu M

et al. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat Med* 2007; 13: 332-339.

240. Yeste D, Vendrell J, Tomasini R, Broch M, Gussinyé M, Megia A, Carrascosa A. Interleukin-6 in obese children and adolescents with and without glucose intolerance. *Diabetes Care* 2007; 30: 1892-1894.

241. Muller S, Martin S, Koenig W, Hanifi-Moghaddam P, Rathmann W, Haastert B, et al. Impaired glucose tolerance is associated with increased serum concentrations of interleukin 6 and co-regulated acute phase proteins but not TNF-alpha or its receptors. *Diabetología* 2002; 45: 805-812.

242. Reinehr T, Stoffel-Wagner B, Roth CL, Andler W. High-sensitive C-reactive protein, tumor necrosis factor alpha, and cardiovascular risk factors before and after weight loss in obese children. *Metabolism* 2005; 54: 1155-1161.

243. Vera O, Velasco M, Carballo J, Flores E, Espinoza M, De la Parte M et al. Insulinemia: relationship with obesity and high blood pressure. *Am J Hypertens* 2002; 15: 187-190.

244. López de Fez C.M., Gaztelu M.T., Rubio T., Castaño A.. Meca-

- nismos de hipertensión en obesidad. *Anales Sis San Navarra* 2004; 27: 211-219.
245. Foschini D, Santos RV, Prado WL, de Piano A, Lofrano MC, Martins AC et al. *J Pediatr (Rio J)* 2008; 4: 516-521.
246. Nieto FJ, Szklo M, Folsom AR, Rock R, Mercuri M. Leukocyte count correlates in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 525-537.
247. Samocha-Bonet D, Justo D, Rogowski O, Saar N, Abu-Abeid S, Shenkerman G, Shapira I, Berliner S, Tomer A. Platelet counts and platelet activation markers in obese subject. *Mediators Inflamm* 2008; 2008: 834153.
248. Meade TW, Vickers MV, Thompson SG, Stirling Y, Haines AP, Miller GJ. Epidemiological characteristics of platelet aggregability. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985 ; 290: 428-432.
249. Park K, Steffes M, Lee DH, Himes JH, Jacobs DR Jr. Association of inflammation with worsening HOMA-insulin resistance. *Diabetologia* 2009; 52: 2337-2344.
250. Nguyen XM, Lane J, Smith BR, Nguyen NT. Changes in inflammatory biomarkers across weight classes in a representative US popula-

tion: a link between obesity and inflammation. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 1205-1212.

251. Tessari P, Cosma A, Vettore M, Million R, Puricelli L, Cogo P et al. Fibrinogen kinetics and protein turnover in obese non-diabetic males: effects of insulin. *Diabetes Metab Res Rev* 2010; 26: 50-58.

252. Mertens I, Considine RV, Van der Planken M, Van Gaal LF. Hemostasis and fibrinolysis in non-diabetic overweight and obese men and women. Is there still a role for leptin?. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 477-484.

253. Valle M, Gascon F, Martos R, Bermudo F, Ceballos P & Suanes A. Relationship between high plasma leptin concentrations and metabolic syndrome in obese pre-pubertal children. *Internacional Journal of Obesity* 2003; 27: 13-18.

254. Meigs JB, Mittleman MA, Nathan DM. Hyperinsulinemia, Hyperglycemia, and Impaired Hemostasis: The Framingham Offspring Study. *JAMA* 2000; 283: 221-228.

255. Weyer C, Yudkin JS, Stehouwer CD, Schalkwijk CG, Pratley RE, Tataranni PA. Humoral markers of inflammation and endothelial dysfunction in relation to adiposity and in vivo insulin action in Pima In-

- dians. *Atherosclerosis* 2002; 161: 233-242.
256. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue?. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 972-978.
257. Ma LJ, Mao SL, Taylor KL, Kanjanabuch T, Guan Y, Zhang Y. Prevention of obesity and insulin resistance in mice lacking plasminogen activator inhibitor 1. *Diabetes* 2004; 53: 336-346.
258. Kopp HP, Krzyzanowska K, Möhlig M et al. Effects of marked weight loss on plasma levels of adiponectin, markers of chronic subclinical inflammation and insulin resistance in morbidly obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2005; 29: 766-771.
259. Mertens I, Ballaux D, Funahashi T, Matsuzawa Y, Van der Planken M, Verrijken A, et al. Inverse relationship between plasminogen activator inhibitor-1 activity and adiponectin in overweight and obese women. *Thromb Haemost* 2005; 94: 1190-1195.
260. Giles WH, Croft JB, Greenlund KJ, Ford ES, Kittner SJ. Association between total homocysteine and the likelihood for a history of acute myocardial infarction by race and ethnicity: results from the Third

National Health and Nutrition Examination Survey. *Am Heart J* 2000; 139: 446-453.

261. Jacques PF, Rosenberg IH, Rogers G, Selhub J, Bowmen BA, Wright JD et al. Serum total homocysteine concentrations in adolescent and adult Americans: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 482-489.

262. Vilaseca MA, Moyano D, Ferrer I, Artuch R. Total homocysteine in pediatric patients. *Clin Chem* 1997; 43: 690-691.

263. Martos R, Valle M, Morales R, Cañete R, Gavilan MI, Sánchez-Margalet V. Hyperhomocysteinemia correlates with insulin resistance and low-grade systemic inflammation in obese prepubertal children. *Metabolism* 2006; 55: 72-77.

264. Glowinska B, Urban M, Koput A, Galar M. New atherosclerosis risk factors in obese, hypertensive and diabetic children and adolescents. *Atherosclerosis* 2003; 167: 275-286.

265. Song Z, Zhou Z, Deaciuc I, Chen T, McClain CJ. Inhibition of adiponectin production by homocysteine: a potential mechanism for alcoholic liver disease. *Hepatology* 2008; 47: 867-879.

266. Bao W, Srinivasan S, Wattigney W, Berenson G. Persistence of

multiple cardiovascular risks related to syndrome X from childhood to young adulthood. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1842-1847.

267. Raitakari O, Porkka K, Rasanen L, Ronnema T, Vikari J. Clustering and six years cluster-tracking of serum total cholesterol, HDL-cholesterol and diastolic blood pressure in children and young adults. The Cardiovascular Risk in Youngs Finns Study. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 1085-1093.

268. Yoshinaga M, Tanaka S, Shimago A, Sameshima K, Nishi J, Nomura Y. Metabolic syndrome in overweight and obese japanese children. *Obes Res* 2005; 13: 1135-1140.

269. Hickman TB, Briefel RR, Carroll MD, Rifkind BM, Cleeman JI, Maurer KR et al. Distributions and trends of serum lipids levels among United States children and adolescents ages 4-19 years. Data from NHANES III. *Prev Med* 1998; 27: 879-890.

270. Invitti C, Maffei C, Gilardini L, Pontiggia B, Mazzilli G, Girola A, et al. Metabolic syndrome in obese Caucasian children: prevalence using WHO-derived criteria and association with non-traditional cardiovascular risk factors. *International J Obesity* 2006; 30: 627-633.

271. Viner R, Segal T, Lichtarowicz-Krynska E, Hindmarsh P. Prevalen-

ce of the insulin resistance syndrome in obesity. *Arch Dis Child* 2005; 90: 10-14.

272. Burrows R, Leiva L, Weistaub G, Ceballos X, Gattas V, Lera L et al. Síndrome metabólico en niños y adolescentes: asociación con sensibilidad insulínica y con magnitud y distribución de la obesidad. *Rev Med Chile* 2007; 135: 174: 181.

273. Bueno G, Moreno L, Tresaco B, Bueno M, Garagorri JM. Análisis clínico-metabólico de la insulinoresistencia en niños y adolescentes obesos. *An Pediatr* 2003; 5: 177 (P80).

274. Goodman E, Daniels S, Morrison J, Huang B, Dolan LM. Contrasting prevalence of and demographic disparities in the World Health Organization and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III definitions of metabolic syndrome among adolescents. *J Pediatr* 2004; 145: 445-441.

275. Oda J, Kawai R. Comparison between High-Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) and White Blood Cell Count (WBC) as an Inflammatory Component of Metabolic Syndrome in Japanese. *Inter Med* 2010; 49: 117-124.

276. López-Suárez A, Elvira-González E, Bascuñana-Quirell A, Rosal-

Obrador J, Michán-Doña A, Escribano-Serrano J et al, Grupo para el Estudio del Riesgo Vascular Alcalá (GERVA). Concentraciones séricas de uratos y excreción urinaria de ácido úrico en individuos con síndrome metabólico. *Med Clin (Barc)* 2006; 126: 321-324.

277. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham heart study. *Ann Intern Med* 1999; 131: 7-13.

278. Pacífico L, Cantisani V, Ananay C, Bonaiuto E, Martino F, Pascon et al. Serum uric acid and its association with metabolic síndrome and carotid atherosclerosis in obese children. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 45-52.

279. Ioannou GN, Weiss NS, Boyko EJ, Mozaffarian D, Lee SP. Elevated serum alanine aminotrasferase activity and calculated risk of coronary heart disease in the United States. *Hepatology* 2006; 43: 1145-1151.

280. Carallo C, Mancuso G, Mauro G, Laghi F, Madafferi B, Irace C et al. Hepatic steatosis, carotid atherosclerosis and metabolic syndrome: the STEATO Study. *J Gastroenterol* 2009; 44: 1156-1161.

281. Bugianesi E, Pagotto U, Manini R, Vanni E, Gastaldelli A, de Iasio R, et al. Plasma adiponectin in nonalcoholic fatty liver is related to

hepatic insulin resistance and hepatic fat content, not to liver disease severity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3498-3504.

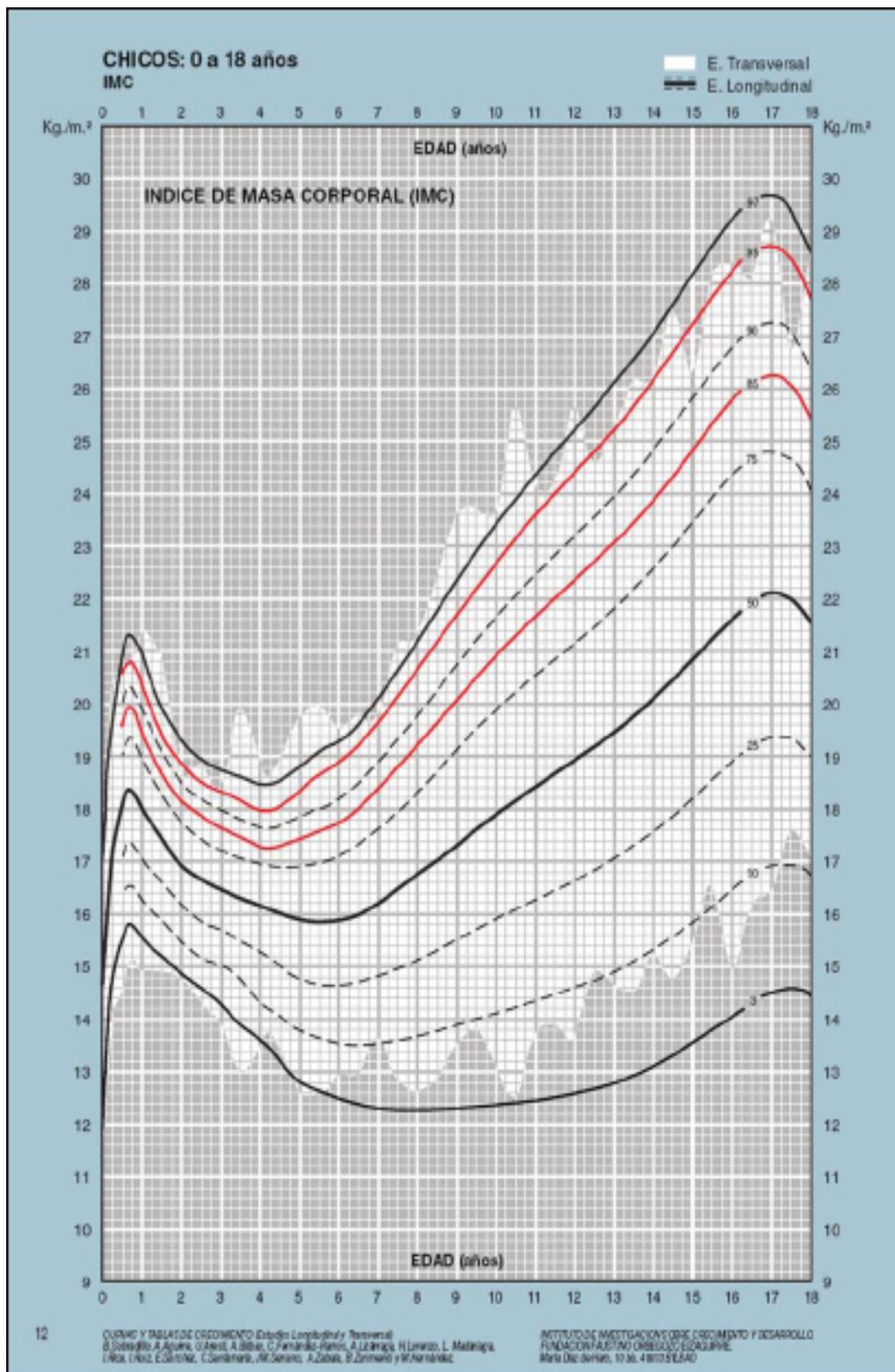
282. Tabara Y, Osawa H, Kawamoto R, Tachibana-Iimori R, Yamamoto M, Nakura J et al. Reduced high-molecular-weight adiponectin and elevated high-sensitivity C-reactive protein are synergistic risk factors for metabolic syndrome in a large-scale middle-aged to elderly population: the Shimanami Health Promoting Program Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 715-722.

ANEXOS

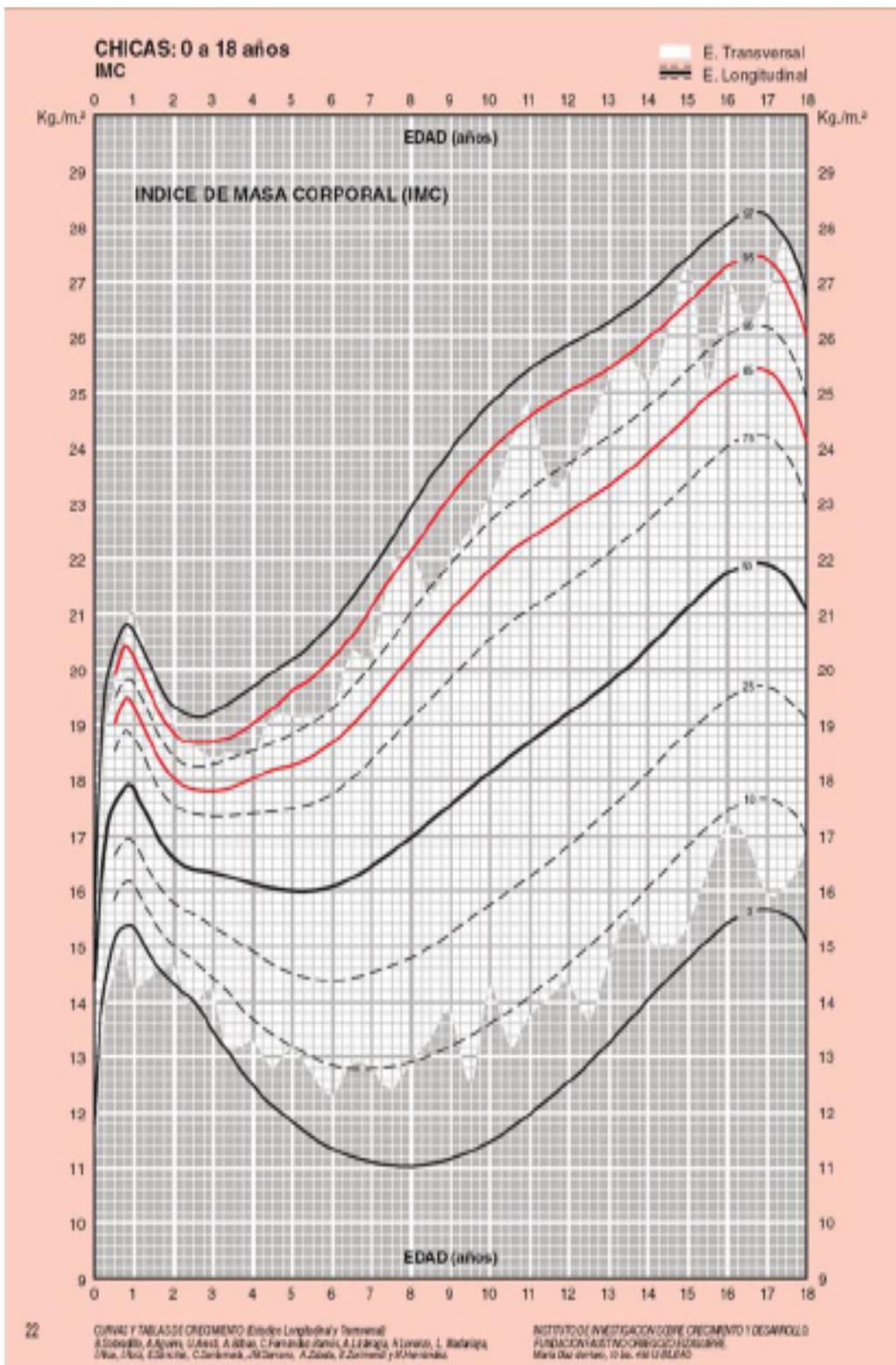


Enfermedad cardiovascular arteriosclerótica
Cardiopatía isquémica
Enfermedad cardiovascular
Otras alteraciones cardiorespiratorias
Insuficiencia cardíaca congestiva
Insuficiencia ventilatoria
Síndrome de apnea obstructiva del sueño
Alteraciones metabólicas
Resistencia a la insulina y DM tipo 2
Hipertensión arterial
Dislipemia
Hiperuricemia
Alteraciones en la mujer
Disfunción menstrual e infertilidad
Síndrome de ovario poliquístico
Aumento del riesgo perinatal
Digestivas
Colelitiasis
Esteatosis hepática
Reflujo gastroesfágica
Hernia de hiato
Musculoesqueléticas
Artrosis y otras lesiones articulares
Deformidades óseas
Enfermedad de Perthes
Dermatológicas
Estrías
Acantosis nígricans
Hirsutismo
Foliculitis
Intertrigo
Otras
Enfermedad tromboembólica
Hipertensión intracraneal benigna
Alteraciones psicológicas y psicosociales
Disminución de la calidad de vida
Transtornos del comportamiento alimentario

Anexo 1: Complicaciones y comorbilidades que pueden acompañar a la obesidad



Anexo 2: Gráfica de IMC en varones en la edad pediátrica.



Anexo 3: Gráfica de IMC en mujeres en la edad pediátrica.

ÍNDICE DE FIGURAS



Prevalencia de la obesidad en España según zonas	28
Porcentaje de niños de 7 a 11 años con obesidad y sobrepeso	29
Activación de la cascada de la coagulación	70
Eliminación del coágulo y fibrinólisis	71
Control de la cascada de la coagulación	73
Porcentaje de familiares con obesidad	110
Porcentaje de familiares con DM tipo 2 o diabetes gestacional	112
Peso de recién nacido (gramos) en los grupos de obesidad y normopeso	113
Desviaciones estándar media de la tensión arterial sistólica (A) y diastólica (B) de los grupos del estudio	117
Representación gráfica de los niveles de urato (mg/dl) en función del IMC-SD	122
Niveles de triglicéridos (mg/dl) comparados en función de la alteración en los niveles de ALT como marcador de hígado graso	124
Concentración de la PCR ultrasensible (mg/dl) en el grupo de obesidad y en el grupo de normopeso	126
Niveles de triglicéridos (mg/dl) en los grupos del estudio	127
Niveles de colesterol HDL (mg/dl) en los grupos de obesidad y normopeso	127
Relación entre los niveles de triglicéridos (mg/dl) y el IMC-SD	128
Relación entre los niveles de HDL colesterol (mg/dl) y el IMC-SD	129
Niveles de transferrina (mg/dl) en los sujetos del estudio	130
Niveles de insulina en los grupos de obesidad y normopeso	131

Correlación del IMC-SD con la insulina (uIU/ml)	132
Porcentaje de presentación de resistencia severa a la insulina, resistencia moderada a la insulina y sin existencia de resistencia a la insulina en los grupos del estudio	134
Evolución de la leptina (ng/ml) en mujeres obesos a lo largo de los distintos estadios de Tanner	137
Comparación de los niveles de leptina (ng/ml) entre varones y mujeres obesos a lo largo de las distintas fases de la pubertad	138
Comparación de los niveles de adiponectina (μ g/ml) en el grupo de obesos y normopeso	140
Comparación de los niveles de ghrelina en 23 pacientes obesos y 10 pacientes controles seleccionados al azar de toda la población del estudio	143
Niveles de PNA en el grupo de obesos en función del estadio de Tanner	144
Comparación de los niveles de tiempo de protrombina (%) en los grupos de obesidad y normopeso	146
Comparación de los niveles de fibrinógeno (mg/dl) en los grupos de obesidad y normopeso	147
Concentración de los niveles de PAI-1 (ng/ml) en los grupos del estudio	150
Criterios de Síndrome Metabólico según las distintas definiciones existentes	153
Prevalencia de SM en función de la existencia de resistencia a la insulina.	154

ÍNDICE DE TABLAS



Prevalencia de la obesidad infantil en España según edades	28
Medicamentos que pueden inducir aumento de peso.	33
Definiciones más utilizadas para definir el síndrome metabólico en niños	47
Medicación para el tratamiento de la obesidad infantil	53
Número total y porcentaje de sujetos de cada grupo del estudio en función del estadio puberal	109
Comparación del IMC-DS en el grupo de obesos en función de la existencia de familiares con obesidad	111
Comparación del metabolismo hidrocarbonado en el grupo de obesos en función de la existencia de antecedentes familiares de DM tipo 2	112
Comparación de las variables antropométricas entre los grupos	115
Valores de TA en los grupos del estudio	116
Correlaciones existentes entre las variables antropométricas y los valores de TA	118
Variación de las variables antropométricas, el metabolismo hidrocarbonado y el metabolismo lipídico en el grupo de obesos en función de la existencia de acantosis nígricans	119
Serie blanca y roja comparada entre los dos grupos	120
Bioquímica básica comparada entre los grupos de obesidad y normopeso	121
Estudio hepático. Comparación entre el grupo de obesidad y el de normopeso	123
Comparación de citoquinas inflamatorias, metabolismo lipídico y glucémico en función de niveles de ALT superiores a 30 U/L	125

Lipidograma dividido en función de obesidad, sobrepeso y normopeso	127
Comparación del metabolismo del hierro entre los grupos del estudio	129
Metabolismo hidrocarbonado, comparación entre los grupos del estudio	131
Correlación de los niveles de IMC-SD con el metabolismo hidrocarbonado.	132
Estudio de la correlación entre el metabolismo hidrocarbonado y el metabolismo lipídico en función del IMC-SD	133
Comparación de sujetos obesos sin resistencia a la insulina con sujetos obesos con resistencia severa a la insulina	135
Comparativa de la función tiroidea de los grupos del estudio	136
Comparación de los diferentes grupos del estudio respecto a los niveles de leptina en mujeres (ng/ml)	137
Comparación de los diferentes grupos del estudio respecto a los niveles de leptina en varones (ng/ml)	137
Correlación de la leptina con el IMC-DS, la tensión arterial, la IL6, el TNF- α , la insulina y la ghrelina.	137
Correlación de la adiponectina con el metabolismo hidrocarbonado controlado en función del IMC-SD.	141
Distribución de los sujetos de los grupos del estudio en función de las concentraciones de IL-6	142
Correlación de la ghrelina con otras variables corrigiendo en función del IMC-DS.	143

Comparación del tiempo de protrombina, el TTPA, el fibrinógeno y las plaquetas entre los grupos del estudio	145
Variación de los distintos parámetros en función de los valores aumentados de fibrinógeno	148
Complejo del factor Von Willebrand	148
Correlación del complejo del factor Von Willebrand con el fibrinógeno y con la PCR.	149
Niveles de PAI-1 y del resto de parámetros de la fibrinólisis analizados. Comparación entre los dos grupos del estudio	150
Comparación de diversos parámetros de acuerdo a la existencia de SM según de Ferranti y Cook.	155

