

Antonio de Arriba Muñoz

Síndrome metabólico y disfunción
endotelial en una población
infanto-juvenil nacida pequeña
para la edad gestacional:
influencia del crecimiento
espontáneo y del tratamiento con
hormona de crecimiento

Departamento
Farmacología y Fisiología

Director/es
Labarta Aizpún, José Ignacio
Sinués Porta, Blanca

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606

Tesis Doctoral

SÍNDROME METABÓLICO Y DISFUNCIÓN
ENDOTELIAL EN UNA POBLACIÓN INFANTO-
JUVENIL NACIDA PEQUEÑA PARA LA EDAD
GESTACIONAL: INFLUENCIA DEL CRECIMIENTO
ESPONTÁNEO Y DEL TRATAMIENTO CON
HORMONA DE CRECIMIENTO

Autor

Antonio de Arriba Muñoz

Director/es

Labarta Aizpún, José Ignacio
Sinués Porta, Blanca

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Farmacología y Fisiología

2011

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

**SÍNDROME METABÓLICO Y DISFUNCIÓN
ENDOTELIAL EN UNA POBLACIÓN
INFANTO-JUVENIL NACIDA PEQUEÑA
PARA LA EDAD GESTACIONAL:
INFLUENCIA DEL CRECIMIENTO
ESPONTÁNEO Y DEL TRATAMIENTO CON
HORMONA DE CRECIMIENTO**

ANTONIO DE ARRIBA MUÑOZ

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

FACULTAD DE MEDICINA

**SÍNDROME METABÓLICO Y DISFUNCIÓN
ENDOTELIAL EN UNA POBLACIÓN
INFANTO-JUVENIL NACIDA PEQUEÑA
PARA LA EDAD GESTACIONAL:
INFLUENCIA DEL CRECIMIENTO
ESPONTÁNEO Y DEL TRATAMIENTO CON
HORMONA DE CRECIMIENTO**

ANTONIO DE ARRIBA MUÑOZ

Dirigida por:

- Dra. Blanca Sinués Porta.

- Dr. José Ignacio Labarta Aizpún.

La **Prof. Blanca Sinués Porta**, Catedrático de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza

ACREDITA

Que D. Antonio de Arriba Muñoz ha realizado su trabajo de Tesis Doctoral titulado “Síndrome metabólico y disfunción endotelial en una población infanto-juvenil nacida pequeña para la edad gestacional: influencia del crecimiento espontáneo y del tratamiento con hormona de crecimiento”, bajo su dirección.

La originalidad del trabajo, el riguroso estudio clínico, hormonal y ecográfico, así como la extensa revisión bibliográfica realizada, permiten considerarlo adecuado para su presentación como trabajo de Tesis Doctoral para optar al título de Doctor en Medicina.

Y para que conste, se firma el presente certificado en Zaragoza.

Fdo: **Prof. Blanca Sinués Porta**

Octubre de 2011

El **Dr. José Ignacio Labarta Aizpún**, Jefe de Sección de Pediatría del Hospital Infantil Miguel Servet de Zaragoza y Profesor Asociado de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza

ACREDITA

Que D. Antonio de Arriba Muñoz ha realizado su trabajo de Tesis Doctoral titulado “Síndrome metabólico y disfunción endotelial en una población infanto-juvenil nacida pequeña para la edad gestacional: influencia del crecimiento espontáneo y del tratamiento con hormona de crecimiento”, bajo su dirección.

La originalidad del trabajo, el riguroso estudio clínico, hormonal y ecográfico, así como la extensa revisión bibliográfica realizada, permiten considerarlo adecuado para su presentación como trabajo de Tesis Doctoral para optar al título de Doctor en Medicina.

Y para que conste, se firma el presente certificado en Zaragoza.

Fdo: **Dr. José Ignacio Labarta Aizpún**

Octubre de 2011

A mis padres y hermana,
por enseñarme el camino.

A Merche, por su paciencia
y por saber entenderme.

AGRADECIMIENTOS

Son muchas las personas que de un modo u otro han contribuido a la realización de esta tesis doctoral. A todas ellas les estoy sinceramente agradecido, pero quiero hacer constar expresamente la contribución de las siguientes personas e instituciones:

Al **Dr. Ángel Ferrández-Longás**, promotor de este trabajo, por su inagotable fortaleza tanto mental como física y por haber sabido inculcarme lo bonita que es su especialidad, la Endocrinología Pediátrica, y transmitirme un ápice de su entusiasmo para llevar a cabo proyectos de investigación junto a él y todo su equipo.

Al **Dr. José Ignacio Labarta Aizpún**, director y promotor de este trabajo, por su ayuda inestimable en todo momento, su incansable estímulo, confianza y sobre todo por su amistad.

A la **Dra. Blanca Sinués Puértolas**, directora de este trabajo, por su personal apoyo y excelente orientación en la realización de este proyecto.

Al **Dr. Esteban Mayayo Dehesa**, por su desinteresada colaboración en este estudio, su constante motivación y por tener siempre la frase adecuada en cada momento.

Al **Servicio de Radiología Pediátrica** del Hospital Infantil Miguel Servet y en particular al **Dr. Jesús Remírez**, miembro fundamental de este trabajo, mediante la realización del estudio carotídeo; sin él nada de esto hubiera sido posible (DEP).

A la **Unidad de Neonatología** del Hospital Infantil Miguel Servet y en particular al **Dr. Agustín Romo** por la buena relación existente entre su servicio y la unidad de Endocrinología Pediátrica y por sus grandes conocimientos acerca del crecimiento intrauterino retardado y del recién nacido pequeño para la edad gestacional.

Al **Servicio de Bioquímica** del Hospital Miguel Servet, por su inestimable colaboración mediante la realización del estudio analítico.

A todos los integrantes de la **Unidad de Endocrinología Pediátrica**, ya sean adjuntos, residentes, enfermeras y auxiliares, por haberme ayudado de forma

desinteresada en la realización de este trabajo y por haber pasado conmigo tantas horas en la consulta siempre aprendiendo de todos y cada uno de ellos.

A todo el **Servicio de Pruebas Funcionales** del Hospital Infantil Miguel Servet, por el valiosísimo trabajo que desempeñan y por recibirme siempre con una sonrisa en la boca.

Al **Servicio de Cardiología Pediátrica** del Hospital Infantil Miguel Servet y en especial al **Dr. Manuel Domínguez Cunchillos**, por su apoyo incondicional y por su siempre desinteresada colaboración con los trabajos que se le proponen.

A la **Fundación Andrea Prader**, por confiar en mí desde el primer momento, y por darme la oportunidad de disfrutar de una beca para la realización de esta tesis.

Gracias a todos.

ABREVIATURAS

ACTH: hormona adrenocorticotropa.	GHRH: hormona liberadora de GH.
ALS: subunidad ácido-lábil.	GLUC: glucosa.
ANOVA: análisis de varianza.	HbA1C: hemoglobina A1C.
BH4: tetrahidrofolato.	HDL-col: <i>high density lipoprotein</i> .
CI: cociente intelectual.	hGH-V: GH placentaria.
CIR: crecimiento intrauterino retardado.	HOMA: <i>Homeostasis Model Assessment</i> .
CIRCUNF: circunferencia.	hPL: lactógeno placentario.
cm: centímetro.	IGF: <i>insulin-like growth factor</i> .
cm ² : cenímetro cuadrado.	IGF-BP: <i>insulin-like growth factor binding protein</i> .
cols: colaboradores.	IGF-IR: receptor del IGF-I.
2D: dos dimensiones.	IMC: índice de masa corporal.
DEP: descanse en paz.	IMLD: índice íntima media sección longitudinal en diástole.
D EXT: diámetro externo.	IMLS: índice íntima media sección longitudinal en sístole.
DHEA-S: sulfato de dehidroepiandrosterona.	IMTD: índice íntima media sección transversal en diástole.
D INT: diámetro interno.	IMTS: índice íntima media sección transversal en sístole.
DIAST: diástole.	INSUL: insulina.
DS: desviación estándar.	INS/GLU: relación insulina/glucosa.
EEUU: Estados Unidos de América.	Kg: kilogramos.
EG: edad gestacional.	KIGS: <i>Kabi International Growth Study</i> .
EMEA: Agencia Europea para la Evaluación de productos medicinales.	LD: longitudinal diástole.
<i>et al</i> : los demás.	LDL: <i>low density lipoprotein</i> .
FDA: <i>Food and Drug Administration</i> .	LONG: longitud.
g: gramos.	LRN: longitud recién nacido.
GH: hormona de crecimiento.	
GHBP: <i>growth hormone binding protein</i> .	

LS: longitudinal sístole.

mg: miligramo.

MHZ: megahercio.

mm: milímetro.

µm: micra.

n: tamaño muestral.

p: probabilidad.

P10: percentil 10.

PC: perímetro craneal.

PCR: proteína C reactiva.

PEG: pequeño para la edad gestacional.

POST: postratamiento.

PRE: pretratamiento.

PRN: peso recién nacido.

QUICKI: *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*.

r: correlación Pearson.

rHGH: hormona de crecimiento recombinante humana.

RN: recién nacido.

SC: superficie corporal.

SDS: desviación estándar.

SDS TM: desviación estándar talla madre.

SDS TP: desviación estándar talla padre.

SDT: síndrome de disgenesia testicular.

SGA: *small for gestational age*.

SGAI: baja longitud al nacimiento.

SGAw: bajo peso al nacimiento.

SGAwI: bajo peso y longitud al nacimiento.

SIST: sistólico.

SLGA: baja longitud al nacimiento.

SWGA: bajo peso al nacimiento.

SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences*.

T3: triyodotironina.

T4: tiroxina.

TA: tensión arterial.

TAD: tensión arterial diastólica.

TAS: tensión arterial sistólica.

TD: transversal diástole.

TH: *target height* (talla genética).

TNFalfa: factor de necrosis tumoral.

TRH: hormona liberadora de TSH.

TS: transversal sístole.

TSH: hormona estimuladora del tiroides.

UI: unidades internacionales.

VEGF: factor vascular de crecimiento endotelial

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

VIT: vitamina.

ÍNDICE

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.	1-60
1.1 CRECIMIENTO INTRAUTERINO RETARDADO Y PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL.	1-11
1.1.1 Definición y generalidades.	1-7
1.1.2 Etiología.	8-10
1.2 EVOLUCIÓN ESPONTÁNEA DEL NIÑO NACIDO PEG.	11-34
1.2.1 Periodo neonatal.	11
1.2.2 Crecimiento.	12-17
1.2.2.1 Eje GH-IGF-I en el niño nacido PEG.	15-17
1.2.3 Síndrome metabólico: Programación fetal y morbilidades.	17-21
1.2.4 Resistencia a la insulina y niño nacido PEG.	21-28
1.2.4.1 El tejido adiposo y la resistencia a la insulina.	22-26
1.2.4.2 Crecimiento recuperador espontáneo y resistencia a la insulina.	26-27
1.2.4.3 Eje hipotálamo-hipófiso-adrenal.	27-28
1.2.5 Reversibilidad de la programación metabólica.	28-30
1.2.6 Enfermedad cardiovascular.	31-33
1.2.7 Función neurocognitiva.	33-34
1.3 TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN EL NIÑO NACIDO PEG.	34-41
1.3.1 En relación con el crecimiento.	34-39
1.3.2 En relación con factores de riesgo cardiovascular.	39-41
1.4 DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y NIÑO NACIDO PEG.	41-60
1.4.1 Fisiología del endotelio carotídeo.	41-43
1.4.2 Ecografía carotídea y valores de normalidad.	43-48
1.4.3 Disfunción endotelial y síndrome metabólico.	48-56
1.4.3.1 Disfunción endotelial y obesidad.	50-51
1.4.3.2 Disfunción endotelial e hipertensión arterial.	52
1.4.3.3 Disfunción endotelial e hipercolesterolemia.	52
1.4.3.4 Disfunción endotelial y diabetes.	53
1.4.3.5 Disfunción endotelial y niño nacido PEG.	53-56
1.4.4 Endotelio carotídeo y tratamiento con hormona de crecimiento.	56-57
1.4.5 Prevención e intervención de la disfunción endotelial.	57-60

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	61-63
3. CASUÍSTICA Y MÉTODOS.	64-142
3.1 CASUÍSTICA.	65-68
3.1.1 Población estudiada.	65
3.1.2 Criterios de inclusión.	66
3.1.3 Criterios de exclusión.	67
3.1.4 Medidas antropométricas.	67
3.1.5 Medidas carotídeas.	68
3.1.6 Ordenador.	68
3.2 MÉTODOS.	69-73
3.2.1 Edad.	69
3.2.2 Método antropométrico.	69-70
3.2.3 Estudio bioquímico.	70-71
3.2.4 Parámetros de disfunción endotelial carotídea.	71-72
3.2.5 Método estadístico.	72-73
3.2.5.1 Estadística descriptiva.	72
3.2.5.2 Análisis de datos.	72-73
3.2.6 Aspectos éticos.	73
3.3 VARIABLES.	74-76
3.3.1 Variables cualitativas.	74
3.3.2 Variables cuantitativas.	74-76
3.4 BASE DE DATOS	77-142
4. RESULTADOS	143-211
4.1 RESULTADOS EN EL GRUPO DE 4-10 AÑOS DE EDAD.	144-174
4.1.1 Estadística descriptiva del grupo de 4-10 años.	144
4.1.2 Estudio de normalidad de la muestra del grupo de 4-10 años.	144-145
4.1.3 Estudio de homogeneidad de varianzas del grupo de 4-10 años.	145-146
4.1.4 Estadística comparativa del grupo de 4-10 años.	147-160
4.1.5 Estudio de correlaciones del grupo total entre 4-10 años en relación a los datos de tensión arterial y ecografía carotídea.	161-168
4.1.6 Estudio de correlaciones del grupo 4-10 años según el grupo al que pertenecen en relación a los datos de tensión arterial y ecografía carotídea.	168-173
4.1.6.1 Estudio de correlaciones del grupo 4-10 años con catch-up espontáneo.	168-170
4.1.6.2 Estudio de correlaciones del grupo 4-10 años con tratamiento con rhGH.	170-173

4.1.7 Estudio analítico de muestras relacionadas (seguimiento longitudinal): glucosa, insulina, relación insulina/glucosa e índice de HOMA pre y postratamiento en pacientes entre 4 y 10 años.	174
4.2 RESULTADOS EN EL GRUPO DE 11-15 AÑOS DE EDAD.	175-204
4.2.1 Estadística descriptiva del grupo de 11-15 años.	175
4.2.2 Estudio de normalidad de la muestra del grupo de 11-15 años.	175-176
4.2.3 Estudio de homogeneidad de varianzas del grupo de 11-15 años.	176-177
4.2.4 Estadística comparativa del grupo de 11-15 años.	178-192
4.1.5 Estudio de correlaciones del grupo total entre 11-15 años en relación a los datos de tensión arterial y ecografía carotídea.	193-200
4.2.6 Estudio de correlaciones del grupo 11-15 años según el grupo al que pertenecen en relación a los datos de tensión arterial y ecografía carotídea.	201-202
4.2.6.1 Estudio de correlaciones del grupo 11-15 años con catch-up espontáneo.	201
4.2.6.2 Estudio de correlaciones del grupo 11-15 años con tratamiento con rhGH.	201-202
4.2.7 Estudio analítico de muestras relacionadas (seguimiento longitudinal): glucosa, insulina, relación insulina/glucosa e índice de HOMA pre y postratamiento en pacientes entre 11 y 15 años.	203
4.2.8 Estudio analítico de muestras relacionadas (seguimiento longitudinal): glucosa, insulina, relación insulina/glucosa e índice de HOMA pre y postratamiento en pacientes entre 4 y 15 años.	204
4.3 PARÁMETROS DE SÍNDROME METABÓLICO	205-206
4.3.1 Grupo 4-10 años.	205
4.3.2 Grupo 11-15 años.	206
4.4 RESUMEN DE LOS RESULTADOS.	207-212
4.4.1 Grupo 4-10 años.	207-210
4.4.2 Grupo 11-15 años.	210-212
5. DISCUSIÓN.	213-241
5.1 INTRODUCCIÓN.	214-216
5.2 EN RELACIÓN AL SÍNDROME METABÓLICO.	216-228
5.2.1 A nivel clínico.	217-221
5.2.2 A nivel bioquímico.	221-228
5.3 EN RELACIÓN A LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL.	228-235
5.3.1 Correlaciones en relación a la disfunción endotelial.	232-233
5.3.2 Tratamiento con rhGH y disfunción endotelial.	234-235
5.4 EN RELACIÓN A LA MUESTRA Y EL TIPO DE ESTUDIO.	235-237
5.5 APLICABILIDAD DEL ESTUDIO.	237-241

6. CONCLUSIONES.	242-244
7. BIBLIOGRAFÍA.	245-273

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 CRECIMIENTO INTRAUTERINO RETARDADO Y PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL.

1.1.1 DEFINICIÓN Y GENERALIDADES.

El crecimiento humano es la expresión fenotípica de una potencialidad genética modulada por agentes propios del individuo y por agentes externos entre los que la nutrición y el estado de salud desempeñan un papel importante y abarca tanto el desarrollo intrauterino como extrauterino hasta la edad adulta⁽¹⁾. En ausencia de procesos patológicos, el potencial genético y la nutrición son los mayores reguladores de la expresión fenotípica del crecimiento^(2,3). Los múltiples factores implicados en este proceso hacen que su valoración constituya un indicador sensible, aunque no específico del estado de salud y bienestar de un sujeto o una comunidad⁽¹⁻⁶⁾.

Los parámetros antropométricos de los recién nacidos son un procedimiento muy simple que nos proporcionan una información fundamental sobre la calidad del crecimiento y desarrollo intrauterino⁽⁷⁻⁹⁾. El peso y la longitud son los más corrientemente utilizados para valorar el crecimiento fetal⁽¹⁰⁾. Estas mediciones y su relación con la edad gestacional han permitido clasificar a los recién nacidos en recién nacidos prematuros, a término y postérmino con peso adecuado, peso bajo o peso elevado para su edad gestacional, así como en recién nacidos con crecimiento fetal normal o con retraso de crecimiento intrauterino⁽¹¹⁾. Esta clasificación es útil porque permite identificar no sólo a aquellos recién nacidos que pueden presentar mayores tasas de morbilidad y mortalidad en el periodo neonatal, sino también aquellos con riesgo para desarrollar trastornos del crecimiento y enfermedades metabólicas y cardiovasculares en edades medias de la vida⁽¹²⁻¹⁴⁾.

La variabilidad que muestran los parámetros antropométricos neonatales en relación con factores raciales, genéticos, sociales, ambientales y estilos de vida

maternos implican que sea aconsejable que cada país disponga de sus propias tablas de crecimiento intrauterino, así como la necesidad de revisarlas periódicamente⁽¹⁵⁻³¹⁾. Las tablas de Lubchenco⁽¹⁵⁾, elaboradas en Denver (EEUU), fueron pioneras y su uso se generalizó. Sin embargo, estudios posteriores evaluando otras poblaciones en Estados Unidos, Canadá, Europa y España mostraron que sus datos no eran extrapolables a otras poblaciones y enfatizaron la necesidad de que cada comunidad dispusiese de sus propios patrones de referencia y de que éstos sean actualizados periódicamente.

Además, la heterogeneidad de las poblaciones obstétricas con relación a la raza, edad materna, paridad, características antropométricas maternas, el estado nutricional y la condición socioeconómica materna, entre otras, pone de relieve las dificultades inherentes que tiene la elaboración de los patrones de crecimiento intrauterino normal, particularmente para los recién nacidos pretérmino, en quienes el embarazo no puede considerarse estrictamente normal al haberse interrumpido de forma prematura.

Los términos pequeño para la edad gestacional (PEG) y crecimiento intrauterino retardado (CIR) se utilizan como sinónimos en la bibliografía, siendo dos entidades claramente distintas. En la práctica clínica diaria se confunden a menudo los términos “crecimiento” fetal con “tamaño” fetal y es corriente que las “tablas de peso al nacer según edad gestacional” se describan como “tablas de crecimiento fetal”, y que a un “peso para edad gestacional debajo de” un percentil arbitrario se le califique como un “crecimiento intrauterino retardado”. La diferenciación entre tamaño y crecimiento es crucial. El crecimiento no puede estimarse sin un mínimo de dos mediciones de tamaño separadas en el tiempo. La categorización arbitraria de que todos los recién nacidos situados debajo del percentil 10 (P10) para su edad gestacional sean producto de un “crecimiento fetal retardado” y, por lo tanto, anormal y con un potencial riesgo posterior, es altamente engañosa⁽³²⁾. En cualquier población de fetos, el 10 % tendrá, por definición, un peso por debajo del P10, y es absurdo definir previamente la proporción de recién nacidos que sufrirán un “crecimiento retardado” patológico.

En la bibliografía actual se cataloga a un recién nacido con retraso del crecimiento intrauterino como aquél que no ha alcanzado su potencial de desarrollo genético dentro del útero. Esto, por supuesto, presupone que se puede determinar el potencial de crecimiento, lo que en realidad aún no es posible⁽³³⁾.

Por otro lado se suele calificar a un recién nacido como pequeño para la edad gestacional a aquél que no ha podido llegar a un umbral antropométrico específico y arbitrario, a una edad gestacional determinada⁽³⁴⁾. De ahí se deduce que el concepto de recién nacido pequeño para su edad gestacional es un concepto meramente estadístico, que es asignado, según autores, a niños con un peso y/o longitud al nacer que se sitúa debajo de un umbral fijado de antemano, bien sea el P10⁽¹⁵⁾, P5⁽³⁵⁾ o - 2 desviaciones estándar⁽³⁶⁾. Es decir, discrimina a todos los recién nacidos que están debajo de un límite inferior de confianza de la curva de normalidad peso-longitud-semanas de gestación, en función de la “normalidad estadística” de su población. Este término no describe un tipo de crecimiento normal o patológico, sino un resultado del peso/longitud al final de la gestación. Es un concepto estático, un dato transversal y de carácter estadístico⁽³⁷⁻⁴³⁾.

Para la mayoría de Obstetras, los recién nacidos PEG son aquellos cuyo peso se sitúa por debajo del percentil 10, criterio seguido por muchos Neonatólogos⁽⁴³⁾. Para los especialistas en Endocrinología Pediátrica la definición del bajo peso sería la que se sitúa por debajo del percentil 3, equivalente a -2 SDS. Pero, si utilizamos la longitud como signo clínico de crecimiento fetal, la definición de PEG se obtendría con el recién nacido que presenta una longitud en -2 SDS o por debajo de éste, según las tablas de referencia de edad gestacional. En caso de que el recién nacido presente una longitud normal con peso igual o menor a -2 SDS sería definido como recién nacido con bajo peso, pero no PEG. Sin embargo, en la práctica clínica habitual se utilizan ambos conceptos como equivalentes, sin serlo⁽⁴²⁾.

El crecimiento intrauterino retardado es un concepto dinámico, longitudinal y que engloba a todo proceso capaz de limitar o restringir, en la fase intrauterina, el potencial de crecimiento intrínseco del feto^(40,41). Es, por lo tanto, una entidad heterogénea que reconoce multitud de etiologías. Su detección exige un seguimiento longitudinal mediante ultrasonidos, que permita ver la desviación o caída de ese crecimiento durante las semanas del embarazo⁽³²⁾.

El concepto de pequeño para su edad gestacional no es siempre sinónimo de malnutrición fetal⁽³⁷⁾. Así, algunos niños pueden ser considerados como PEG sin haber sido objeto de restricción intrauterina, si su potencial genético y su percentil de

crecimiento han estado durante toda la gestación en percentiles bajos. El término crecimiento intrauterino retardado debería calificar a aquellos fetos en los que existe clara evidencia de que se ha restringido su crecimiento. Éstos puede que no sean necesariamente “pequeños para su edad gestacional”. Por ejemplo, un feto cuyo peso ha caído desde el P90 hasta el P25 en un período breve estará seguramente en una situación de riesgo mayor que el feto que se ha mantenido estable en el P10. El primero ha caído de percentil por un ambiente placentario desfavorable que ha restringido su crecimiento potencial, y sólo le deja alcanzar al nacer 3.000 g (P25), siendo considerado por tanto “adecuado a su edad gestacional”, a pesar de haber sufrido un verdadero crecimiento intrauterino retardado ^(38,39).

Las tablas de peso/longitud al nacer según edad gestacional, como las que inició Lubchenco⁽¹⁵⁾, referirán el peso/longitud del recién nacido en el momento del nacimiento, sin poder afirmar que un valor al nacer debajo del P10 sea debido a un retraso del crecimiento intrauterino.

La definición del recién nacido pequeño para la edad gestacional presenta controversias incluso a día de hoy. Dependiendo de los valores de referencia utilizados la definición varía considerablemente. En algunas circunstancias como los grandes prematuros, no puede ser medida la longitud, así que el peso constituye un buen orientador del crecimiento intrauterino⁽⁴²⁾.

En el año 2003 se publicó un Consenso acerca de la definición de SGA (*small for gestational age*)⁽⁴⁴⁾ en la cual para centrar el tema, definen recién nacido adecuado para la edad gestacional aquél recién nacido con peso y longitud entre -2 SDS y + 2 SDS para la edad gestacional, y recién nacido PEG se establecía con un peso y/o longitud por debajo de -2 SDS de la media para la edad gestacional. Estos autores distinguían entre *SGAw* (bajo peso al nacimiento), *SGAl* (baja longitud al nacimiento) y *SGAwl* (bajo peso y longitud al nacimiento).

Laron y Mimouni⁽⁴⁵⁾ también propusieron diferenciar y utilizar curvas apropiadas para cada población para definir a los recién nacidos con baja longitud para la edad gestacional (*SLGA*), como aquellos que presentan una longitud < - 2 SDS y con bajo peso para la edad gestacional (*SWGGA*) como los que presentan un peso < - 2SDS,

pudiendo ser recién nacidos a término (>38 semanas de edad gestacional) o pretérminos (<37 semanas de edad gestacional). -2 SDS corresponde aproximadamente al percentil 3, y representa una población a riesgo por haber sufrido un crecimiento “anormal”, hecho que ya señaló *Barker et al*, en la que decía que dicha población eran candidatas a desarrollar en años posteriores resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y enfermedades cardiovasculares^(45,46).

Wit *et al*⁽⁴⁷⁾ proponen dividir a los recién nacidos PEG en tres categorías: *SLGA*, *SWGA* y la combinación de ambas, tomando el punto de corte en - 2 SDS mejor que en el P10. También proponen tener en cuenta a los recién nacidos entre el P2 y P10 para el peso y/o longitud, ya que presentan mayores problemas educacionales que los nacidos por encima del P10, definiéndolos como PEG intermedios. Hacen hincapié en la importancia de medir el perímetro cefálico, ya que se trata de un buen predictor del posterior desarrollo intelectual. Estas aseveraciones están en consonancia con lo recomendado por Saenger *et al*⁽⁴⁸⁾.

Clayton *et al*⁽⁴⁹⁾, publicaron en 2007 un nuevo consenso en el que definían al recién nacido PEG como peso y/o longitud por debajo de - 2 SDS, recomendando tener en cuenta aquéllos que presentan un perímetro cefálico bajo.

La longitud al nacimiento está determinada fundamentalmente por dos factores: la función placentaria y la duración del embarazo⁽⁴⁸⁾. La ecografía durante el embarazo es la técnica ideal para valorar cómo es el crecimiento durante el mismo. Tradicionalmente, se consideraba que las interrupciones que ocurrían en el primer y principios del segundo trimestre del embarazo daban como resultado niños pequeños de forma proporcionada en peso y longitud y que las que sucedían al final del embarazo ocasionaban recién nacidos pequeños y desproporcionados, hecho que ha sido desechado en recientes estudios^(50,51).

La incidencia de recién nacidos PEG se encuentra entre el 3 y el 7 % de los recién nacidos⁽⁴⁹⁾, situándose en el 4.36 % en el Hospital Miguel Servet de Zaragoza en el año 2009, con un aumento progresivo en la última década⁽⁵²⁾. En la tabla I podemos observar cómo ha ido variando la incidencia en el hospital Miguel Servet en los últimos 19 años. Entre sus causas aparecen el daño placentario severo (asociado a hábito

tabáquico, ciertas condiciones laborales o situaciones estresantes durante el embarazo, entre otras). Nacer PEG produce una repercusión en el periodo neonatal a nivel neurocognitivo, además de los problemas de crecimiento y el posible riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, por lo que es fundamental mejorar el conocimiento que tenemos sobre esta población^(42,53).

Tabla I. Incidencia de RN PEG años 1990-2010.

Año	RN. PEG	%
1990	97	2.82
1991	95	2.74
1992	91	2.48
1993	94	2.61
1994	96	2.74
1995	105	3.07
1996	118	3.38
1997	120	3.26
1998	132	3.72
1999	163	4.47
2000	180	4.68
2001	156	3.89
2002	165	4.01
2003	215	5.03
2004	215	5.03
2005	218	4.91
2006	224	4.92
2007	239	5.03
2008	232	4.60
2009	197	4.16
2010	192	4.14

1.1.2 ETIOLOGÍA.

La causa de nacer PEG debe identificarse lo más precozmente posible, ya que el tratamiento precoz es fundamental. Esta población constituye un grupo heterogéneo con una etiología multifactorial en la mayoría de los casos, por lo que es fundamental identificar los factores etiológicos que conllevan a esta situación⁽⁵²⁾. Estos factores se pueden clasificar en intrínsecos y extrínsecos o en maternos, fetales o uteroplacentarios(Tabla II).

Entre los factores maternos encontramos la edad, peso, raza y factores socioeconómicos destacando la nutrición deficiente durante el embarazo. La monitorización de la ganancia de peso en el embarazo es fundamental como marcador de crecimiento fetal apropiado. La ganancia de peso por debajo de 3 kg por encima de las 20 semanas de edad gestacional o menor de 1 kg por mes en la segunda mitad del embarazo deben hacernos estar alerta⁽⁵⁴⁾.

El tabaco, el alcohol y las drogas son factores tóxicos que producen disminución de ganancia de peso en el feto. En el caso del tabaco se ha asociado mayor riesgo con madres que fuman 10 o más cigarrillos al día⁽⁵⁵⁾. Además el tabaquismo se ha asociado a una peor alimentación en la gestante, hecho que también contribuye a la reducción de peso en el recién nacido. Asimismo, el tabaco produce un efecto negativo sobre el desarrollo placentario⁽⁵⁶⁾.

El efecto del alcohol sobre la reducción del peso fetal también ha sido demostrado en humanos⁽⁵⁷⁾. El peso de los recién nacidos se reduce cuando sus madres consumieron grandes cantidades de alcohol⁽⁵⁸⁾. Son bien conocidas las repercusiones del síndrome alcohólico fetal, con bajo peso, longitud, y perímetro cefálico, a lo que se añaden otras posibles alteraciones y malformaciones⁽⁵⁹⁾.

El mecanismo de acción por el cual las drogas producen crecimiento retardado intrauterino es todavía desconocido, aunque sí se ha asociado con la heroína, cocaína y marihuana.

Algunas enfermedades maternas como la hipertensión y la preclampsia, al producir una isquemia utero-placentaria, estrés fetal y descenso del consumo de oxígeno placentario, también se han relacionado con esta entidad. El estudio histológico placentario en estos casos evidencia múltiples microinfartos y depósitos de fibrina⁽⁶⁰⁾.

Además de estos factores, la inserción marginal o velamentosa del cordón placentario y la presencia de áreas de infarto han sido relacionadas con el CIR⁽⁶¹⁾. Otros factores a considerar serían las cromosomopatías, síndromes malformativos, gemelaridad o infecciones intrauterina⁽⁶²⁻⁶⁴⁾.

Según Romo *et al*⁽⁵²⁾, los factores etiológicos más significativos son el tabaco, nivel de estrés materno, número total de meses trabajados en el embarazo, horas trabajadas al día y tiempo que están de pie, y la talla de los padres. El potencial genético puede alterarse por inhibición del desarrollo celular, disminuyendo el potencial de crecimiento fetal. También se puede producir por reducción del aporte de nutrientes y oxígeno a la placenta, por ejemplo por malnutrición materna.

Se deben tomar medidas preventivas para evitar este acontecimiento y deben producirse antes de la gestación, ya que una vez que se ha establecido el crecimiento retardado, los cambios producen pocos beneficios, especialmente durante el tercer trimestre. La mayor lucha debe centrarse en disminuir el consumo de tabaco en la población general, ya que el ser fumador pasivo también tiene repercusiones negativas sobre el crecimiento fetal. Se deben mejorar las condiciones laborales de la mujer embarazada, disminuir el número de horas trabajadas cada día, la actividad física realizada y tratar de evitar situaciones de estrés. Es fundamental mejorar las condiciones socioeconómicas, físicas, nutricionales y psicológicas de la mujer, eliminando hábitos tóxicos y realizando un diagnóstico y tratamiento precoz de patologías causantes de CIR. Sin embargo, a día de hoy todavía encontramos 1/3 de los casos de CIR en los que no se identifica una etiología⁽⁵²⁾.

Tabla II. Factores asociados con el aumento de incidencia de niños nacidos PEG^(44,48).

<p>A) Factores fetales.</p> <ol style="list-style-type: none">1. Alteraciones del cariotipo:<ul style="list-style-type: none">- Trisomía 21 (Síndrome de Down).- Trisomía 18 (Síndrome de Edward).- Monosomía X (Síndrome de Turner).- Trisomía 13 (Síndrome de Patau).2. Otras alteraciones en cromosomas:<ul style="list-style-type: none">- Deleciones autosomas.- Cromosomas en anillo.3. Enfermedades genéticas:<ul style="list-style-type: none">- Acondroplasia.- Síndrome de Bloom.4. Anomalías congénitas:<ul style="list-style-type: none">- Síndrome de Potter.- Malformaciones cardíacas. <p>B) Factores maternos.</p> <ol style="list-style-type: none">1. Enfermedades médicas:<ul style="list-style-type: none">- Hipertensión.- Preeclampsia.- Enfermedad renal.- Diabetes <i>Mellitus</i> (estadios avanzados).- Enfermedades vasculares del colágeno (por ejemplo, Lupus Eritematoso Sistémico, Síndrome Antifosfolípido)- Hipoxemia materna (cardiopatía cianógena, anemia crónica, enfermedad pulmonar crónica).2. Infecciones: toxoplasmosis, rubeola, citomegalovirus, herpesvirus, malaria, tripanosomiasis, VIH.3. Estado nutricional:<ul style="list-style-type: none">- Malnutrición.- Bajo peso pregestacional (IMC muy bajo).- Bajo peso en el embarazo con pobre ganancia de peso en el mismo.4. Abuso de tóxicos: tabaco; alcohol; drogas; fármacos terapéuticos (warfarina, anticonvulsivantes, agentes antineoplásicos, antagonistas del ácido fólico). <p>C) Factores útero-placentarios.</p> <ol style="list-style-type: none">1. Alteraciones estructurales placentarias: arteria umbilical única; inserción velamentosa del cordón umbilical; placenta bilobulada; hemangiomas placentarios; infartos, lesiones focales.2. Perfusión útero-placentaria insuficiente: deficiente zona de implantación.3. Placenta previa.4. Baja inserción placentaria.5. Abruption placentae.6. Anormalidades uterinas. <p>D) Factores demográficos.</p> <ol style="list-style-type: none">1. Edad materna: menor de 16 o mayor de 35 años.2. Bajo estatus socioeconómico.3. Talla materna.4. Peso materno.5. Raza materna y paterna.6. Paridad: nuliparidad; gran múltipara.7. Historia materna: antecedentes de hijos PEG. <p>E) Otros: Gestación múltiple, particularmente en síndromes asociados a circulación fetal compartida.</p>
--

1.2 EVOLUCIÓN ESPONTÁNEA DEL NIÑO NACIDO PEG.

1.2.1 PERIODO NEONATAL.

La reducción del tamaño neonatal está asociada con un riesgo exponencial de mortalidad perinatal, tanto en los países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo. Aunque en general la mortalidad infantil se ha reducido drásticamente, la relación mortalidad/peso neonatal no ha cambiado: con pesos inferiores a 2600 g la mortalidad comienza a aumentar y la morbilidad neonatal también es más elevada en aquellos nacidos “pequeños”⁽⁶⁵⁾.

Nacer PEG conlleva un incremento del riesgo de morbilidad y mortalidad en el periodo neonatal y en la vida adulta. En el periodo neonatal estas manifestaciones incluyen complicaciones respiratorias, hipotensión, hipoglucemia, enterocolitis necrotizante y muerte neonatal^(66,67).

Las principales causas de morbilidad neonatal del PEG son: asfixia perinatal, aspiración meconial con distrés respiratorio, persistencia de circulación fetal, hipoglucemia, policitemia e hiperviscosidad, necrosis tubular aguda, enterocolitis necrotizante, encefalopatía postasfíctica o hemorragia intracraneal.

Sus manifestaciones y tratamiento variarán en relación con el tipo de parto (pretérmino vs término), así como con la gravedad del hipodesarrollo y de la puntuación neonatal del test de Apgar. La mortalidad del grupo de niños nacidos PEG representa un 10% de las muertes perinatales, en la mayor parte de los casos asociadas con hipoxia intrauterina^(68,69).

En general, los recién nacidos afectados de retraso de crecimiento intrauterino simple, apenas necesitan ningún tipo de tratamiento específico en el periodo neonatal, a excepción de una optimización de su nutrición y una vigilancia de su frecuente riesgo de hipoglucemia, hipocalcemia y policitemia⁽⁷⁰⁻⁷²⁾.

1.2.2 CRECIMIENTO.

Aproximadamente el 85-90% de los niños nacidos PEG experimentan un crecimiento recuperador (*catch-up growth*) de forma espontánea, alcanzando una talla por encima de -2 SDS⁽⁷³⁾. Suele producirse antes de los 2 años; en el 80 % de los casos ocurre en los primeros 6 meses de vida⁽⁷⁴⁻⁷⁶⁾. Sin embargo, el 10-15 % de los niños nacidos PEG continúan con una talla por debajo de -2 SDS durante toda la infancia, adolescencia y edad adulta, con lo que actualmente se trata del grupo susceptible de ser tratados con hormona de crecimiento recombinante (rhGH)^(76,77).

El crecimiento recuperador espontáneo en niños nacidos PEG se ha definido de distintas formas⁽⁴⁴⁾. Una definición genérica sería una velocidad de crecimiento en centímetros/año superior a la media para su edad cronológica y sexo⁽⁷⁸⁾. Las definiciones basadas en la recuperación de talla hasta el percentil 3 no tienen en cuenta las expectativas del paciente según su talla genética, lo que resulta fundamental, ya que la talla genética es un importante predictor de respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento⁽⁷⁹⁾. La definición aceptada universalmente sería aquella en la que la velocidad de crecimiento es suficiente para superar el límite de -2 SDS y ponerse en disposición de alcanzar su potencial genético.

En los últimos años, se discute si un crecimiento recuperador rápido es beneficioso o perjudicial, ya que puede asociarse con riesgo de desarrollar obesidad en la infancia y posteriormente síndrome metabólico⁽⁸⁰⁾.

La ganancia de peso y talla durante la infancia se ha asociado con una mejor función cognitiva; en 2001, un estudio con 254.426 pacientes suecos describió un incremento de riesgo significativo de disminución de cociente intelectual en pacientes adultos nacidos PEG, siendo el predictor más importante la ausencia de *catch-up* durante la infancia⁽⁸¹⁾, hecho que también ha sido reportado por Puga *et al* recientemente⁽⁵³⁾. Además un crecimiento recuperador se asocia a una mayor resistencia a infecciones y mejor supervivencia en la infancia, sobre todo en los países en vías de desarrollo⁽⁸⁰⁾.

Sin embargo, un *catch-up* rápido se ha asociado con posteriores cambios en la composición corporal como sobrepeso y obesidad, descrito en distintas revisiones sistemáticas⁽⁸⁰⁾. Los pacientes nacidos PEG son propensos a aumentar su IMC sobre todo a expensas de una adiposidad central y grasa intraabdominal, hecho demostrado con estudios con Resonancia Magnética abdominal⁽⁸²⁾. Diversos estudios indican que este incremento de grasa abdominal continúa después de la recuperación de peso y talla y que la recuperación que ocurre en los 2 primeros años de vida, produce una insulinoresistencia que estaría presente ya entre los 2 y los 4 años^(80,83). Estos hechos se asocian en la vida adulta con enfermedad cardiovascular y diabetes y, en su conjunto, dan lugar al síndrome metabólico⁽⁸⁴⁾. Las consecuencias del crecimiento fetal restringido sobre la composición corporal repercuten más allá de la infancia, observándose dichos hallazgos en la edad adulta⁽⁸⁵⁾. La ganancia de peso en la infancia es el mejor predictor de la composición corporal en la adolescencia y edad adulta, siendo menor el efecto de la longitud al nacimiento⁽⁸⁶⁾; en la práctica clínica, debemos evitar una ganancia de peso excesiva, especialmente en los niños con antecedente de haber nacido PEG. Existen 16 estudios que demuestran una correlación entre el bajo peso al nacimiento, el crecimiento recuperador y el síndrome metabólico aunque sólo uno de ellos compara recién nacidos PEG con adecuados para la edad gestacional⁽⁸⁷⁾. Además, se ha demostrado que este riesgo es mayor en el sexo femenino que en el masculino ($p < 0,05$)^(84,88).

El concepto “**crecimiento recuperador saludable**” debe ser el objetivo a perseguir por los clínicos en el presente y futuro inmediato⁽⁸⁹⁾.

Una de las complicaciones más frecuentes tras nacer PEG es la baja talla persistente. Los Pediatras deben tener protocolos adecuados para evaluar la baja estatura de los niños nacidos PEG que no han experimentado crecimiento recuperador. Éstos pueden padecer trastornos específicos que limiten el crecimiento, como una nutrición insuficiente o problemas renales. Los niños con crecimiento restringido debido a enfermedades como malnutrición, enfermedad renal, displasia esquelética o algunas alteraciones genéticas pueden nacer PEG, por lo que es importante conocer la forma de valorar a estos niños cuando no consiguen un crecimiento recuperador para separar aquéllos que precisan tratamiento con rhGH de los que no⁽⁹⁰⁾.

Además, la estimación de edad y maduración ósea así como la predicción de talla adulta son poco fiables en estos niños⁽⁹⁰⁾. Incluso las pruebas de estímulo de secreción de GH son discutibles; en la literatura se describe cómo un porcentaje variable de estos niños presentan niveles bajos de secreción espontánea de GH y niveles disminuidos de secreción de marcadores de GH como es el caso del IGF-I⁽⁹¹⁾. Así, la falta de crecimiento recuperador podría ser debido a esta secreción disminuida de GH. Se piensa que los test de estimulación de GH deberían realizarse únicamente cuando se sospeche un déficit de GH clínicamente. Las mediciones de las concentraciones circulantes de IGF-I y de IGFBP-3 antes del comienzo del tratamiento con rhGH no sólo ofrecen una referencia para evaluar la respuesta del tratamiento, sino que también nos permiten valorar la existencia de un posible déficit de GH⁽⁴⁴⁾.

No presentar un crecimiento recuperador espontáneo conlleva una baja talla persistente, la cual se asocia con mayores riesgos en salud y problemas en el ámbito psicosocial comparados con los pacientes PEG que alcanzan su potencial de crecimiento⁽⁹²⁾.

Diversos estudios realizados tanto en seres humanos como en animales de experimentación han mostrado que los daños producidos en el periodo prenatal ejercen efectos a largo plazo sobre el aparato genital y reproductor; así, se ha comprobado que la malnutrición temprana durante los periodos críticos del desarrollo puede originar diversos efectos a largo plazo sobre el desarrollo puberal⁽⁹³⁾. Así, en los pacientes nacidos pequeños para la edad gestacional, las modificaciones del eje adrenal y gonadal durante el período prenatal pueden condicionar alteraciones en el proceso de la adrenarquia y de la pubertad.

Se ha descrito una adrenarquia adelantada sobre todo en los que sufren un aumento de peso más rápido en los primeros 4 años de vida. Por el mismo motivo parece que la pubertad y la edad de menarquia también se pueden adelantar hasta en un año respecto a la población general, experimentando un estirón puberal de menor intensidad.

Diferenciando por sexo, en los varones nacidos PEG se han observado niveles elevados de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S), lo que indica la existencia de

una hiperactividad adrenal. Y aunque la cronología puberal de estos niños se considera normal, en general su talla adulta es inferior a su talla diana. Esta talla adulta reducida parece relacionada con una combinación de crecimiento prepuberal reducido y un estirón puberal modesto. El bajo peso neonatal es un factor de riesgo para la presentación de hipospadias y criptorquidia al nacimiento y, en la edad adulta, infertilidad y cáncer de testículo^(94,95). Se ha sugerido que dichos datos, junto con la reducción de la calidad del semen, forman parte del síndrome de disgenesia testicular (SDT). Además, se sabe que el retraso de crecimiento intrauterino puede afectar también a la maduración y función de las células de Leydig y de Sertoli y, por ello, originar varios síntomas del SDT. No obstante, la prematuridad y el bajo peso al nacer sólo pueden explicar en parte esa fisiopatología malformativa genital y el desarrollo tumoral testicular⁽⁹⁶⁾, por lo que es necesario valorar la posible influencia etiológica de los contaminantes ambientales sobre la condición de nacer PEG y las alteraciones de la función reproductora masculina.

Las niñas nacidas PEG que realizan un *catch-up* postnatal rápido y exagerado (sobre todo de peso) presentan con mayor frecuencia pubarquia precoz debida a adrenarquia precoz marcada. La pubertad puede iniciarse entre los 8 y los 9 años y es seguida de una menarquía que se adelanta alrededor de 5- 10 meses, lo que puede condicionar una talla final entre 4-5 cm por debajo de la talla diana. Las niñas nacidas PEG presentan unos genitales internos más pequeños y una menor tasa de ovulación, con adelanto de la menarquia, tanto las que presentan pubarquia precoz como aquellas con inicio puberal normal o temprano⁽⁹⁷⁾. En las niñas PEG existe una mayor predisposición a un exceso de grasa de predominio central y visceral, que se acompaña de alteraciones de las adipoquinas y de marcadores de inflamación (aumento de PCR ultrasensible, disminución de adiponectina de alto peso molecular y aumento de leptina, entre otros). Estas alteraciones parecen estar determinadas por una resistencia a la insulina, que a su vez, parece tener un papel importante en el desencadenamiento tanto de la pubarquia precoz como de la pubertad adelantada, especialmente cuando se asocia una rápida ganancia de talla y peso postnatal. Diferentes estudios han mostrado que la modulación de la resistencia a la insulina durante el período peripuberal y puberal mediante la administración de Metformina, puede normalizar el *timing* puberal, retrasar la edad de la menarquía, y mejorar el perfil endocrino-metabólico y la composición

corporal⁽⁹⁷⁾. Tanto en la adolescencia como en la edad adulta, las mujeres nacidas PEG padecen con más frecuencia Síndrome de ovario poliquístico y ciclos anovulatorios.

1.2.2.1 Eje GH-IGF en el niño nacido PEG.

El crecimiento fetal y el eje GH-IGF se han relacionado recientemente con el desarrollo de enfermedades en el adulto⁽⁶³⁾. Los IGFs y sus proteínas de unión (IGFBPs) tienen un papel primordial sobre el crecimiento fetal y su regulación se realiza a través de una correcta nutrición⁽⁶⁴⁾. Los niveles de IGF-I en sangre de cordón se correlacionan con el peso al nacimiento y son menores en niños nacidos PEG, mientras que los niveles de IGF-BP-1 están aumentados. La GH tiene un papel secundario en el crecimiento fetal, pero la longitud al nacimiento es menor en el caso de un déficit congénito de GH, mientras que en el niño nacido PEG presentan niveles de GH elevados, sugiriendo una posible resistencia a la misma.

Tanto la acromegalia como el déficit de GH se han asociado con un riesgo aumentado de sufrir eventos cardiovasculares en el adulto, mientras, en éstos se han encontrado niveles bajos de IGF-I. Además tanto la GH como el IGF-I tienen un papel importante en el crecimiento óseo, a lo que se añaden efectos positivos sobre su metabolismo; así, los pacientes con osteoporosis presentan niveles reducidos de GH e IGF-I y el déficit de GH se asocia con osteoporosis. Sin embargo, el tratamiento con GH es inefectivo cuando hay una osteoporosis franca^(65,66).

IGF-I e IGF-II juegan un papel fundamental en la regulación del crecimiento fetal. Estos factores de crecimiento circulan en plasma unidos a proteínas de alta afinidad que controlan su disponibilidad. Alrededor del 75% de los IGFs circulan formando un complejo ternario compuesto por IGF, IGFBP-3 y ALS (subunidad ácido-lábil). El 20-25 % restante se unen con otro tipo de IGFBPs en complejos binarios, y menos del 1% circulan de forma libre. Se han encontrado niveles bajos de IGF-I en el feto y recién nacidos PEG, indicando que dicha disfunción de IGF-I o de su metabolismo podría estar involucrada en el crecimiento intrauterino retardado⁽⁶⁸⁾. También se han asociado polimorfismos del IGF-I con un crecimiento pre y postnatal retardado⁽⁶⁹⁾.

La importancia del IGF-I se refleja también por la asociación de la restricción del crecimiento pre y postnatal con mutaciones del gen del receptor de IGF-I (IGF-IR)⁽⁷⁰⁾. Además, los recién nacidos PEG presentan niveles reducidos de IGFBP-3, con niveles elevados de IGFBP-1 e IGFBP-2⁽⁶⁸⁾.

Los niveles bajos de IGF-I al nacimiento, se normalizan rápidamente, aunque permanecen significativamente disminuidos en comparación con la población general en los niños que no presentan un crecimiento recuperador espontáneo a los 2 años⁽⁶³⁾. Niveles de IGF-I bajos en la vida adulta se han asociado con un aumento del riesgo de enfermedad coronaria isquémica por lo que es importante su valoración en adultos nacidos PEG⁽⁷¹⁾. Así, en adultos se ha demostrado que la concentración sérica de IGF-I y la relación IGF-I/IGFBP-3 son menores en si fueron nacidos PEG, lo que sugiere que una alteración del metabolismo del IGF-I de larga evolución estaría implicado en la asociación de nacer PEG y el hecho de presentar enfermedad cardiovascular y enfermedad metabólica en la vida adulta⁽⁷²⁾.

Los niños nacidos PEG sin catch-up tienen mayores niveles de cortisol plasmático que aquéllos que presentan el *catch-up*⁽⁷³⁾. El cortisol limita la proteólisis de IGFBP-3 en el periodo perinatal, minimizando la disponibilidad de IGFs circulantes, favoreciendo la restricción del crecimiento⁽⁴⁸⁾. Por otro lado, se han encontrado concentraciones reducidas de T4 libre y T3 libre en fetos con crecimiento intrauterino retardado⁽⁷⁴⁾.

1.2.3 SÍNDROME METABÓLICO: PROGRAMACIÓN FETAL Y MORBILIDADES.

El síndrome metabólico o síndrome de resistencia a la insulina es un conjunto de alteraciones caracterizadas por resistencia a la insulina, hiperinsulinismo, anomalías en el metabolismo de la glucosa, dislipemia, hipertensión y obesidad⁽⁹⁸⁾. Al igual que sucede en adultos, no hay un consenso en la definición de síndrome metabólico en la población pediátrica^(49,99). Se trata de un problema emergente con una prevalencia en la infancia que varía según la definición empleada situándose entre el 4-10 % de todos los adolescentes y el 30 % de los que padecen sobrepeso^(100,101).

Después de la publicación de 1989 en la que Barker⁽¹⁰²⁾ lanzó la hipótesis de la existencia de una posible relación entre el tamaño al nacimiento y la enfermedad isquémica cardíaca en la vida adulta, muchos investigadores han tratado de encontrar la relación entre el crecimiento fetal y las enfermedades del adulto. Se investiga sobre la existencia de una programación temprana, durante el periodo fetal. Esta programación se ha asociado con un crecimiento fetal retardado y el hecho de nacer PEG más que con ser prematuro o no. La hipótesis inicial de Barker proponía que la *diabetes mellitus* tipo 2, comúnmente asociada con el bajo peso al nacimiento, era consecuencia de una función alterada de las células beta durante el periodo fetal, que podría desencadenar una nutrición defectuosa en un periodo crítico de desarrollo. Además, la alteración nutricional agravaría y perpetuaría la alteración pancreática⁽¹⁰³⁾. En estudios posteriores, este mismo grupo halló una correlación entre el bajo peso al nacimiento y una secreción defectuosa de insulina en adultos a los 21 años de edad⁽¹⁰⁴⁾. Sin embargo, recientemente no ha sido posible evidenciar un defecto de secreción de insulina en chicos jóvenes nacidos PEG y además la función de las células beta parece ser normal^(105,106). Pero sí parece claro que el síndrome metabólico tiene lugar con mayor frecuencia en adultos nacidos PEG que en la población general⁽¹⁰⁷⁾. Beringue *et al*⁽¹⁰⁸⁾ confirmaron que la disfunción de las células beta no es el defecto primario asociado a la nutrición deficiente en la época fetal; encontraron una morfología de la célula beta, densidad de los islotes y porcentaje de área pancreática ocupada por células beta similar en fetos nacidos PEG que en los nacidos adecuados para la edad gestacional.

Así, Barker interpretó estos acontecimientos con la hipótesis que versa que una nutrición deficiente durante periodos críticos del desarrollo (ya sea en la época fetal o en la infancia precoz) tiene efectos permanentes, favoreciendo la aparición de una vulnerabilidad a padecer enfermedades en el futuro⁽¹⁰²⁾. La nutrición fetal inadecuada se debe a un suplemento inadecuado de nutrientes (pobre función placentaria o deficiente nutrición materna) o a un aumento de las necesidades fetales (un crecimiento rápido fetal), lo que produce cambios fisiológicos en el feto para conseguir adaptarse, entre los que se incluye un retraso del crecimiento, a expensas de mantener un flujo sanguíneo cerebral adecuado (a expensas de otros tejidos). La teoría del origen fetal de enfermedades del adulto propuesta por Barker sugiere que estos cambios persisten postnatalmente y resultan en alteraciones permanentes de la composición corporal, la estructura tisular y la fisiología del organismo⁽¹⁰²⁾.

Los mecanismos por los cuales se produce esta programación se pueden dividir en cambios estructurales, como disminución permanente del número de células en tejidos específicos, y cambios en los procesos homeostáticos celulares por alteraciones en la expresión génica⁽¹⁰⁶⁾. Ejemplos de los cambios estructurales son la reducción del número de nefronas, de la masa de células beta pancreáticas o de la masa muscular, todos ellos hechos descritos en recién nacidos PEG, que de persistir, pueden aumentar el riesgo de enfermedad posterior. Sobre las alteraciones homeostáticas los fetos con crecimiento restringido presentan un perfil endocrino alterado; tiene niveles más bajos de insulina y de IGFs⁽¹⁰⁷⁾.

En 1997 Leger *et al*⁽⁸⁰⁾ publican un estudio prospectivo caso-control sobre la relación del peso al nacimiento y la resistencia a la insulina desarrollado en Francia con más de 1.500 jóvenes adultos. La cohorte se seleccionó según sus datos al nacimiento. Se clasificaban como PEG si eran nacidos entre la semana 32-42 de edad gestacional con un peso al nacimiento por debajo del percentil 10 para su sexo y edad gestacional; el grupo de comparación nacidos adecuados para la edad gestacional fueron los nacidos entre las 32 y las 42 semanas de edad gestacional con un peso al nacimiento entre los percentiles 25 y 75; no se incluyeron recién nacidos gemelares en ninguno de los dos grupos. Las mediciones directas e indirectas mostraron que la insulinoresistencia fue más llamativa en el grupo de nacidos PEG. La concentración insulina/glucosa en ayunas fue mayor de forma significativa y el valor del índice *QUICKI* fue significativamente menor en el grupo nacidos PEG⁽¹⁰⁹⁾. Además, la sensibilidad a la insulina fue un 20 % menor en los individuos nacidos PEG de lo que fue en los nacidos adecuados a la edad gestacional. Esta insulinoresistencia era independiente de posibles factores de confusión como el IMC, la edad, una historia familiar de diabetes o dislipemia, uso de contraceptivos orales o el consumo de tabaco.

Los adultos nacidos PEG muestran una resistencia a la insulina moderada ya en la infancia, típicamente en el periodo de crecimiento recuperador que ocurre entre los 0 y 2 años de edad^(110,111). Soto *et al*⁽¹¹⁰⁾ encuentran una resistencia a la insulina sólo en niños nacidos PEG con crecimiento recuperador y no en los nacidos PEG sin este crecimiento ni en los nacidos adecuados para la edad gestacional, lo que sugiere que un rápido *catch-up* podría aumentar el riesgo de padecer alteraciones metabólicas^(111,112).

Jaquet *et al*⁽¹¹³⁾ en el estudio *Haguenau*, encontraron diferencias estadísticamente significativas en todos los componentes que conforman el síndrome metabólico a los 22 años de edad entre los nacidos PEG y los adecuados para la edad gestacional. En este estudio, el 2.3 % de los individuos nacidos PEG tenían un síndrome metabólico establecido, frente al 0.3 % de los nacidos adecuados para la edad gestacional. Además, la resistencia a la insulina se asociaba de forma estadísticamente significativa con otros indicadores de síndrome metabólico como un índice cintura/cadera elevado, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia e hiperglucemia

El crecimiento postnatal también es importante. Muchos de los estudios epidemiológicos muestran que el riesgo de desarrollar hipertensión arterial y *diabetes mellitus* tipo 2 en la edad adulta es mayor en hombres y mujeres nacidos PEG que desarrollan posteriormente una obesidad. Asimismo, los efectos adversos que tienen la hipertensión arterial o la intolerancia a la glucosa sobre un adulto obeso, son mayores si presenta el antecedente de nacer PEG. Esto ha dado lugar al concepto de que un individuo que precisa adaptarse durante la época fetal para convertirse en un “ahorrador” puede ser incapaz de mantener una homeostasis correcta cuando se expone a una sobrenutrición en la vida postfetal, denominado como “*adaptación-desadaptación*”⁽¹¹⁴⁾. Datos recientes de varias cohortes valorados longitudinalmente de forma auxológica aportan que los adolescentes con IMC por encima del percentil 50 presentan una fuerte asociación con la enfermedad en la edad adulta⁽¹¹⁵⁻¹¹⁷⁾. La intolerancia a los hidratos de carbono y el desarrollo de *diabetes mellitus* tipo 2 ocurren como consecuencia de la aparición de una resistencia a la insulina unida a una secreción alterada de la misma lo que origina, al prolongarse en el tiempo, un agotamiento de las células beta del páncreas. Estos hechos son causados por el periodo de desnutrición sufrido durante la época fetal y se exacerbaban cuando este periodo se continúa con otro de sobrenutrición ocasionando la obesidad^(118,119).

Tanto el bajo peso al nacer^(116,117) como el bajo peso al año de vida^(114,115) se han asociado con un aumento del riesgo de sufrir una intolerancia a los hidratos de carbono y *diabetes mellitus* tipo 2, siendo mayor esta correlación cuando se trataba de adultos varones y obesos.

Los adultos que desarrollan intolerancia a los hidratos de carbono y *diabetes mellitus* tipo 2 se caracterizan por presentar una rápida ganancia de peso durante los 2-3 primeros años de vida sin ser obesos en esta época de la vida^(114,115), por lo que este rebote adiposo precoz es el factor de riesgo más determinante para su aparición. Las medidas para prevenir esta insulinoresistencia deben empezar en la infancia y deben ir dirigidas no sólo a la población obesa sino a aquellos niños nacidos PEG que aumentan su IMC cruzando percentiles hacia los superiores⁽¹¹⁵⁾.

1.2.4 RESISTENCIA A LA INSULINA Y NIÑO NACIDO PEG (Figura 1).

Se han propuesto numerosos mecanismos para el desarrollo de insulinoresistencia en individuos nacidos PEG. Uno de los primeros fue la hipótesis del “fenotipo ahorrador” (“*thrifty fenotype*”), sugerido por Barker *et al*⁽¹³⁵⁾ que sugería que una nutrición deficiente durante periodos críticos del desarrollo fetal podría programar el desarrollo de una diabetes y de otros componentes de síndrome metabólico. Es una teoría que pone de manifiesto el papel del ambiente fetal en la etiología de enfermedades del adulto; sin embargo, otros estudios muestran que en individuos nacidos PEG como resultado de, por ejemplo, consumo de tabaco por parte de la madre, no presentan menor sensibilidad a la insulina de adultos, comparados con personas nacidas PEG como resultado de otros factores maternos o fetales⁽¹¹³⁾.

Otro mecanismo propuesto es el de la hipótesis del “*genotipo ahorrador*” (“*thrifty genotype*”) propuesta por Neel *et al*⁽¹²¹⁾ que sugiere que los genes que promueven la supervivencia y el crecimiento del feto en un ambiente desfavorable también promueven el desarrollo de resistencia a la insulina en un ambiente postnatal favorable.

En la última década, Poulsen *et al*⁽¹²²⁾ reportaron que el bajo peso al nacimiento en gemelos se asociaba con *diabetes mellitus* tipo 2 en la edad adulta. Estudiaron 14 pares de gemelos idénticos (monocigotos) y 14 pares de gemelos no idénticos (dicigotos), de 63-69 años de edad. En cada par, un gemelo tenía *diabetes mellitus* tipo 2 y el otro no, según un test de tolerancia oral a la glucosa. Mostraron que los gemelos diabéticos monocigotos tenían un peso menor al nacimiento de forma estadísticamente

significativa que sus gemelos idénticos genéticamente que no padecían diabetes. Así, confirmaban la teoría de que la asociación existente entre el bajo peso al nacimiento y el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 en la edad adulta estaba determinada únicamente por un genotipo común que predisponía a ambos.

Hales y Barker⁽¹²³⁾ sugieren que el feto se adapta a un ambiente intrauterino adverso utilizando los escasos nutrientes que le llegan para los órganos esenciales (como el cerebro) a expensas de otros órganos menos importantes (como el páncreas) inhibiendo de este modo el crecimiento fetal general. Este proceso daría lugar a cambios en la sensibilidad a la insulina y reduciría la masa de células beta que, aunque adecuada para mantener la homeostasis de la glucosa en el niño pequeño, predispone al desarrollo de una *diabetes mellitus* tipo 2 cuando los nutrientes abundan en una vida posterior⁽¹²⁴⁾.

El “*fetal salvage*” o supervivencia fetal propuesto por Hofman *et al*⁽¹²⁵⁾ sugiere que los fetos malnutridos mantienen un aporte constante de nutrientes a los órganos esenciales, desarrollando una resistencia a la insulina periférica⁽¹²⁴⁾. El desarrollo de la resistencia a la insulina favorece el desvío de la glucosa del músculo y la grasa hacia los órganos esenciales, como el cerebro. La insulina juega un rol fundamental en la homeostasis fetal, así como en la regulación del eje de IGF-I⁽¹²⁶⁾. Además, el crecimiento intrauterino seguido por un rápido crecimiento recuperador postnatal, produce grandes concentraciones de IGF-I, lo que predispone a resistencia a la insulina y *diabetes mellitus* tipo 2 en la vida adulta⁽¹²⁴⁾.

1.2.4.1 El tejido adiposo y la resistencia a la insulina.

El desarrollo anormal del tejido adiposo puede originar un crecimiento intrauterino retardado, según estudios de impedanciometría que muestran que la cantidad de tejido adiposo en neonatos nacidos PEG es drásticamente menor que el que presentan los neonatos nacidos adecuados a la edad gestacional^(127,128). Por otro lado, el crecimiento recuperador promueve un aumento de adiposidad, hecho corroborado por la cohorte de *Haguenau* en la que el IMC fue similar en adultos jóvenes nacidos PEG y adecuados a la edad gestacional, mientras que la masa grasa fue mayor en los nacidos PEG⁽¹¹³⁾. Este estudio también sugiere que además de la alteración del desarrollo del tejido adiposo fetal, existe una función alterada de dicho tejido en individuos nacidos

PEG, encontrando una resistencia precoz a la insulina en él. Además, las concentraciones de leptina y adiponectina circulantes en sujetos nacidos PEG fueron menores que las encontradas en nacidos adecuados para la edad gestacional, incluso tras la corrección con el IMC, género e hiperinsulinismo^(129,130).

El tejido adiposo era considerado tradicionalmente como un depósito inerte de energía, pero a día de hoy cobra vigencia el reconocimiento de que se trata de un órgano endocrino activo que secreta numerosas sustancias bioactivas, entre las que se incluyen moduladores de la sensibilidad a la insulina. Por ejemplo, la adiponectina se produce de forma exclusiva en el tejido adiposo y ejerce un papel fundamental en el efecto sensibilizador de la insulina⁽¹³¹⁻¹³³⁾. Jaquet *et al*⁽¹³⁴⁾ demostraron una correlación negativa entre la resistencia a la insulina y los niveles de adiponectina en niños nacidos adecuados para la edad gestacional y una reducción de los niveles de adiponectina sérica de forma significativa en niños nacidos PEG. La morfología y la función del tejido adiposo de los niños nacidos PEG están alteradas en el momento del nacimiento contribuyendo de forma crítica en el desarrollo de complicaciones metabólicas. Los cambios en el tejido adiposo también tienen lugar en el periodo postnatal en los niños nacidos PEG, con las consiguientes consecuencias a largo plazo. Así, se puede decir que las alteraciones del tejido adiposo que suceden in útero o en el periodo neonatal pueden programar una resistencia a la insulina y complicaciones metabólicas relacionadas con ésta⁽⁴⁸⁾.

La obesidad abdominal influye en el desarrollo de la resistencia a la insulina por la acción lipolítica del tejido adiposo y la secreción de adipocinas⁽¹³⁵⁻¹³⁸⁾. Nacer PEG predispone a una redistribución central del tejido adiposo que favorece la insulinoresistencia y el desarrollo del síndrome metabólico⁽¹³⁸⁻¹⁴¹⁾.

La adiponectina, se caracteriza porque su secreción acontece únicamente en adipocitos maduros. El factor que más parece influir en los niveles de adiponectinemia es la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, precediendo un descenso de la misma a la aparición de resistencia a la acción de la insulina y al desarrollo de *diabetes mellitus* tipo 2⁽¹³¹⁾. En lo referente a sus funciones, las más importantes son su capacidad para aumentar la sensibilidad periférica a la acción de la insulina y para ejercer un efecto protector sobre el desarrollo de arteriosclerosis. Existe una correlación

inversa entre los niveles de adiponectina con los indicadores de resistencia a la acción de la insulina ya en la obesidad infantil⁽¹³¹⁾. Los niveles circulantes de adiponectina descienden en los estados de insulinoresistencia como la *diabetes mellitus* tipo 2 y se correlacionan de manera inversa con el peso y la cantidad de tejido graso. La adiponectina también se sintetiza prenatalmente y sus niveles se correlacionan de manera positiva con el peso al nacer y puede jugar un papel permisivo del crecimiento prenatal⁽¹³²⁾. Los niños PEG con crecimiento recuperador presentarían niveles de adiponectina bajos a diferencia de los que no presentan dicho crecimiento recuperador. Todos estos hallazgos indicarían que una deficiencia de adiponectina sería un factor determinante para el desarrollo del síndrome metabólico observado en adolescentes y adultos con antecedente de recién nacido PEG⁽¹³³⁾.

El trabajo de Colle *et al*⁽¹⁴²⁾ fue el primero en afirmar que los niveles de glucosa e insulina plasmática en niños y adolescentes nacidos PEG eran mayores durante el periodo de crecimiento recuperador. La resistencia a la insulina es una manifestación precoz de los mecanismos mediante los que el crecimiento recuperador predispone a padecer otras enfermedades en la vida adulta⁽¹⁴³⁾. Dullo *et al*⁽¹⁴⁴⁾ afirman que la resistencia a la insulina aparece durante el *catch-up* y está relacionada con la masa grasa que se acumula, que es mayor a la masa muscular, hecho que ha sido demostrado en niños y adultos al recuperarse de enfermedades que producen pérdida de peso y malnutrición proteica. Se produce una desproporción entre la masa grasa y la masa magra, que no sólo es consecuencia de un exceso de ingesta de calorías⁽¹⁴⁴⁾; además existe un proceso fisiológico que promueve una utilización eficiente de la energía celular. Esta forma de depositarse la grasa puede deberse a una supresión de la termogénesis, por un mecanismo de conservación de energía que sucede a los periodos de déficit nutricional⁽¹⁴⁴⁾. Parece que hay un mecanismo de feedback negativo entre la termogénesis y la depleción de grasa durante los periodos de pérdida y recuperación de peso⁽¹⁴⁵⁾.

Durante un periodo de nutrición insuficiente, el músculo esquelético es el principal tejido de conservación de energía. También es el mayor tejido de absorción de glucosa a través de la acción de la insulina; una alteración en el metabolismo de la insulina produce una disminución en la utilización de la glucosa en el músculo, lo que conlleva una hiperinsulinemia. Además, la glucosa no usada, pasaría a formar parte de

la vía de la lipogénesis y depósito en el tejido adiposo, con el consecuente aumento de la masa grasa. La supresión de la termogénesis en el músculo esquelético es importante para la conservación de la energía y el reclutamiento de glucosa para la síntesis de grasa durante el crecimiento recuperador. Además, la supresión de la termogénesis en el músculo esquelético durante el *catch-up* redirige a la glucosa hacia un rápido reestablecimiento de unas adecuadas reservas de grasa. Todo esto contribuye a la existencia de un hiperinsulinismo y una resistencia a la insulina, que predispone a los individuos que experimentan un *catch-up* a otras alteraciones metabólicas como obesidad abdominal, diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular⁽¹⁴¹⁾.

La adquisición de grasa postnatal es un hito de gran importancia para el desarrollo de resistencia a la insulina y tiene gran impacto en la futura nutrición infantil. Los neonatólogos deben hacer balance sobre el efecto positivo de la nutrición para el cerebro y el desarrollo neurológico con el depósito de grasa de forma rápida y el futuro riesgo de insulinoresistencia. El contenido del calostro, que se produce los primeros días de la lactancia materna, puede limitar ganancias inapropiadas en los depósitos de grasa⁽¹⁴⁶⁾, resultando muy beneficioso para el futuro metabólico de estos niños.

Dos estudios sistemáticos han revisado la evidencia existente sobre la nutrición en el periodo neonatal y el riesgo a largo plazo de desarrollar obesidad y si la lactancia materna puede tener un efecto protector en este aspecto^(147,148). Las leches de fórmula con alto contenido calórico no son apropiadas para niños nacidos PEG. La leche materna tiene menor cantidad de calorías y proteínas y muestra patrones de respuesta diferentes de insulina que la leche de fórmula; además, contiene sustancias que pueden afectar a la composición corporal y al riesgo metabólico, como los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, que no están presentes en las leches de fórmula⁽¹⁴⁹⁾. La lactancia materna se asocia con una ganancia de peso en la infancia menor⁽¹⁵⁰⁾, que puede afectar a la composición corporal en la vida adulta. Además, la lactancia materna exclusiva durante al menos 24 semanas podría mejorar algunas de las alteraciones intelectuales que aparecen en los nacidos PEG. El peso al nacimiento se asocia fuertemente con el IMC futuro; una ganancia rápida de peso en la infancia se asocia con un aumento de la incidencia de obesidad en la vida adulta⁽¹⁵¹⁻¹⁵³⁾, por ello el tipo de lactancia utilizada en niños nacidos PEG es fundamental.

Comparando los niveles de insulina entre niños nacidos adecuados a su edad gestacional y niños nacidos PEG, podemos sacar las siguientes conclusiones: los nacidos PEG presentan niveles menores al nacimiento; al año de vida los nacidos PEG que han realizado crecimiento recuperador tienen mayores niveles de insulina basal y de marcadores de insulinoresistencia, hecho que también persiste a la edad de 3 años y en edades sucesivas^(110,154,155), en comparación con los nacidos PEG no recuperadores y los nacidos adecuados a la edad gestacional.

1.2.4.2 Crecimiento recuperador espontáneo y resistencia a la insulina.

En 1999 se comenzó a pensar en una teoría que relacionaba el crecimiento recuperador espontáneo con la resistencia a la insulina. El primer estudio comentaba que los individuos nacidos PEG que experimentaban un crecimiento recuperador espontáneo en el que alcanzaban un índice ponderal a los 7 años de edad superior a la media de la población, tenían mayor mortalidad por enfermedad coronaria⁽¹³⁶⁾. Desde entonces, muchos investigadores buscan cuál es el papel de este crecimiento recuperador en la resistencia a la insulina y en los desórdenes metabólicos. A los 8 años de edad, la resistencia a la insulina, las concentraciones de lípidos y la tensión arterial tienen una correlación inversa con el peso al nacimiento y una correlación positiva con el índice ponderal, viéndose los valores más elevados de dichos parámetros en los niños con los percentiles de peso al nacimiento más bajos y el índice de masa corporal más alto⁽¹³⁷⁻¹⁴⁰⁾. Un *catch-up* rápido en los primeros años de vida puede ser responsable de las posteriores alteraciones metabólicas que presenta esta población^(48,140).

Datos sugeridos del estudio *Haguenau*⁽¹¹³⁾ afirman que la resistencia a la insulina en los adultos no está influida por el peso al nacimiento en el rango entre 1130-3080 g o en la edad gestacional de 32-42 semanas. El índice ponderal se correlaciona de forma inversa con parámetros de resistencia a la insulina. En esta cohorte, la talla adulta media en SDS fue 0.75 ± 1.43 , mayor que la longitud al nacimiento ($p < 0.0001$); sin embargo, el 10% de los sujetos presentaban una baja talla de adultos (talla en SDS < -2). Aunque el crecimiento recuperador en la talla no se asocia con resistencia a la insulina u otros componentes del síndrome metabólico, el *catch-up* en el IMC se asoció de forma significativa con un aumento de la concentración de insulina en ayunas y otros

indicadores de insulinoresistencia. Así, el IMC es inversamente proporcional al IMC al nacimiento.

El crecimiento recuperador afecta al peso y a la talla; se trata de una respuesta adaptativa cuyo objetivo es capacitar a los nacidos PEG para alcanzar su potencial genético completo en cuanto a talla y peso⁽⁴⁸⁾. Sin embargo, este *catch-up* produce un excesivo depósito de grasa durante la recuperación nutricional que favorece por sí misma la resistencia a la insulina selectiva⁽¹⁴¹⁾. La resistencia a la insulina unida al crecimiento intrauterino restringido conlleva una remodelación de la composición corporal y del desarrollo del tejido adiposo, independientemente de la presencia o no de obesidad⁽¹⁰⁹⁾.

1.2.4.3 Eje hipotálamo-hipofiso-adrenal.

El estrés materno durante el embarazo puede producir hiperrespuestas en el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal del feto con un incremento del pico y de la duración de la secreción glucocorticoidea⁽¹⁵⁶⁻¹⁵⁹⁾. Los mecanismos implicados no han sido aclarados; el estrés produce cambios cardiovasculares, endocrinos (aumento de secreción de ACTH, glucocorticoides y catecolaminas), nutricionales (pérdida de apetito,...) y de comportamiento en la madre. Además existen efectos directos del estrés materno sobre la función placentaria; por ejemplo, las catecolaminas producen vasoconstricción placentaria.

La placenta es una barrera parcial al paso de glucocorticoides, ya que sintetiza 11-beta-hidroxisteroideshidrogenasa, enzima que convierte el cortisol y corticosterona en metabolitos inactivos. Los niveles y la actividad de esta enzima y la protección que ofrece al feto se encuentra reducida en modelos animales afectos de restricción de crecimiento y desnutrición materna⁽¹⁵⁶⁻¹⁶⁰⁾ y en embarazos humanos en los que existe un crecimiento intrauterino restringido⁽¹⁶⁰⁾. La disminución de la actividad de esta enzima aumenta el nivel de respuesta inducido por el estrés sobre el eje y produce niveles elevados de tensión arterial en el adulto así como hiperglucemia, con el desarrollo de hipertensión arterial, insulinoresistencia y *diabetes mellitus* tipo 2⁽¹⁵⁷⁾. Además, nacer PEG se ha asociado con niveles basales de cortisol más elevados tanto en población adulta⁽¹⁵⁷⁾, como en la infancia⁽¹⁶¹⁻¹⁶³⁾, hecho que podría explicar el

riesgo aumentado de presentar una adrenarquia precoz exagerada, hiperinsulinemia, pubertad precoz e hiperandrogenismo de origen ovárico en niñas⁽¹⁶⁴⁾.

El funcionamiento del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal debe permanecer intacto para un correcto desarrollo tanto fetal como en la vida extrauterina. Los recién nacidos PEG a menudo presentan concentraciones elevadas de hormona de crecimiento y niveles bajos de factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I) y proteínas de unión a factores de crecimiento similar a la insulina tipo 3 (IGFBP-3), lo que sugiere una insensibilidad a la GH. La normalización del eje GH-IGF-I sucede en poco tiempo (semanas-meses), presentando muchos niños una respuesta normal a los test de estimulación de GH y niveles normales de IGF-I e IGFBP-3^(63,165). La secreción espontánea de GH, medida diariamente en diversos estudios, muestra unos pulsos de secreción fuertes y frecuentes, con amplitud atenuada y una relativa elevación de la concentración de GH entre los pulsos acompañada de concentraciones reducidas de IGF-I⁽¹⁶⁶⁾. Este hecho es similar al observado en adultos que padecen una enfermedad crítica durante un largo periodo de tiempo⁽⁶⁵⁾, sugiriéndose que esta secreción alterada de GH al nacimiento pueda ser consecuencia de una enfermedad ocurrida en el útero⁽¹⁶⁷⁾.

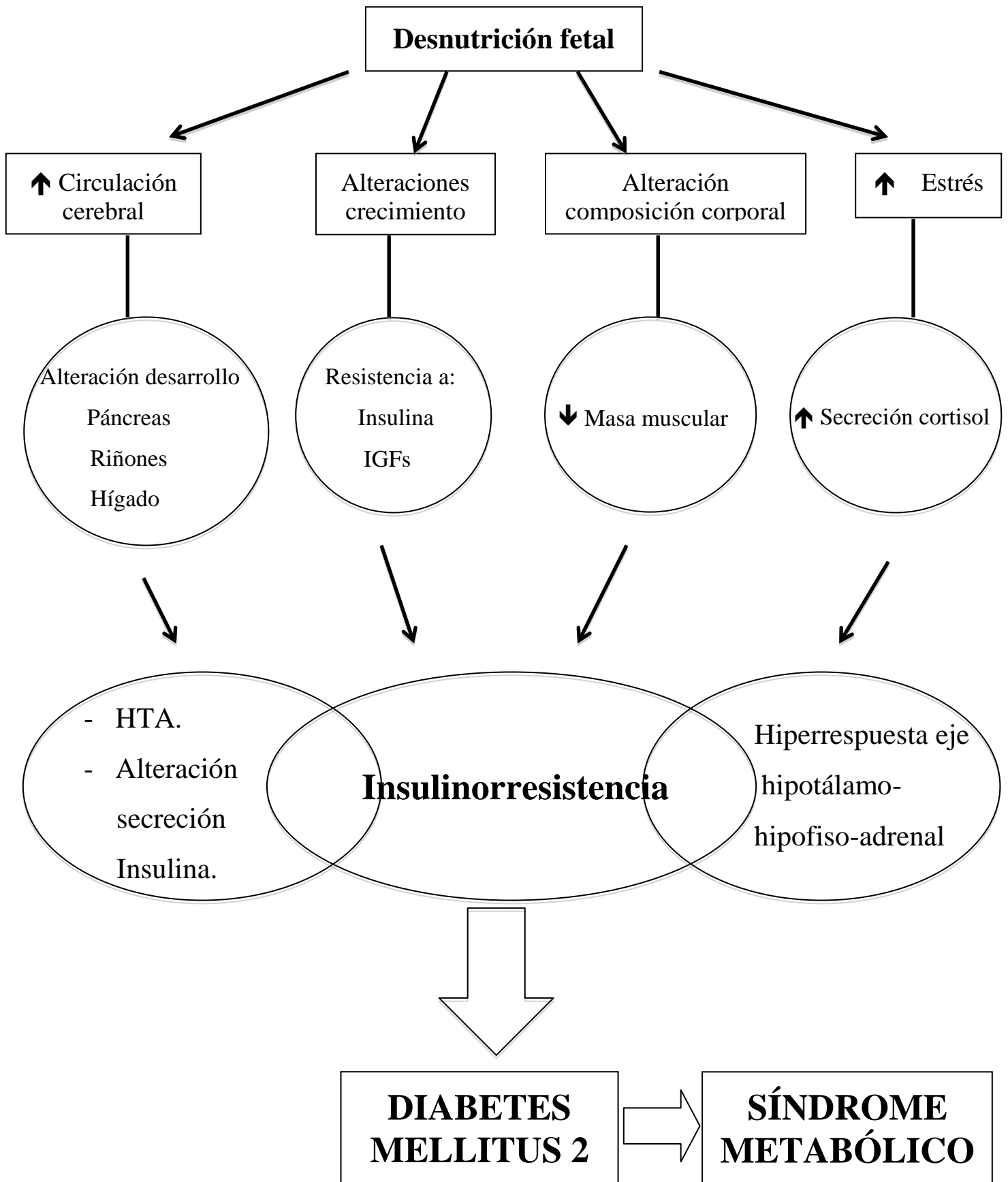
1.2.5 REVERSIBILIDAD DE LA PROGRAMACIÓN METABÓLICA.

Una vez estudiada la programación fetal, los investigadores centran sus esfuerzos en buscar la forma de revertirla. Así, de forma experimental la administración neonatal de leptina en ratas que fueron deficientemente nutridas in útero revierte su fenotipo de resistencia metabólica y obesidad que se llevaría a cabo al ingerir una dieta hipercalórica⁽¹⁶⁸⁾. Así, se cree que una nutrición deficiente durante el periodo fetal produce una hipoleptinemia durante este periodo crítico del desarrollo y que este hecho inicia la cascada metabólica. En las ratas, parece que existe un periodo ventana en la época neonatal donde se pudiera revertir la situación. Aunque el mecanismo preciso no está claro, una intervención precoz puede frenar esa cascada metabólica iniciada in útero. La deficiencia de leptina en animales además produce una alteración de la homeostasis energética, por alteración neuronal a nivel de núcleo arcuato, que se puede normalizar con el tratamiento con leptina exógena, pero sólo al administrarla en la

época neonatal⁽¹⁶⁹⁻¹⁷⁰⁾. La leptina reemplaza las señales de desnutrición recibidas en el desarrollo fetal, imitando un estado de normonutrición⁽¹⁷¹⁾. Además, es posible que la leptina afecte a la maduración hipotalámica y al desarrollo del páncreas⁽⁴⁸⁾.

Una nutrición relativamente deficiente en la época neonatal en recién nacidos prematuros se asocia con una menor resistencia a la insulina en la adolescencia⁽¹⁴⁶⁾. Y una ganancia rápida de peso en los primeros meses de vida es el inicio de una futura resistencia a la insulina que únicamente se podría revertir o prevenir por un cambio en los hábitos dietéticos durante las primeras semanas de vida^(48,172).

Figura 1. Efectos de la desnutrición fetal sobre el metabolismo.



1.2.6 ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.

Actualmente se acepta que el entorno desfavorable durante la vida intrauterina, que conduce a una restricción del crecimiento fetal y a bajo peso y/o longitud al nacer, aumenta el riesgo de enfermedad coronaria, accidentes cerebrovasculares y diabetes en el adulto⁽¹⁷³⁾.

Desde los primeros trabajos epidemiológicos, realizados a finales de los años 1980 en Gran Bretaña, se ha comprobado una significativa asociación de la patología cardiovascular y metabólica del adulto con el peso al nacer, en ambos sexos, en distintas etapas históricas (nacidos en los años 1920 y en los 1950) y en entornos geográficos diversos (Europa, India, Estados Unidos de América)⁽¹⁷⁴⁾. En el seguimiento de cohortes con gran número de individuos se ha podido demostrar que dicha asociación no obedece a factores de confusión tales como el nivel socioeconómico, tabaquismo, ocupación, entre otros.

Los factores de riesgo establecidos para la patología cardiovascular, como hipertensión arterial y dislipemia, o la tolerancia alterada a la glucosa y el aumento de la resistencia a insulina, correlacionan de forma inversa con el peso al nacer, y puede identificarse en adultos jóvenes una incidencia 6 veces mayor de síndrome metabólico en el grupo de bajo peso frente a los de peso elevado al nacer⁽¹⁷⁵⁾. Por otra parte, la aparición de eventos coronarios, cerebrovasculares o diabetes mellitus tipo 2 en sujetos nacidos pequeños para la edad gestacional es favorecida por el aumento en la edad adulta del índice de masa corporal y de la masa grasa.

El concepto que sugiere que los eventos en la época fetal pueden tener efectos permanentes en la salud del adulto y en el desarrollo de enfermedades no es algo nuevo. La mejoría de las condiciones de vida durante la infancia tiene beneficios a largo plazo sobre la salud en la vida adulta. El seguimiento de una cohorte de niños nacidos en 1946 en Gran Bretaña mostró que el bajo peso al nacer se asociaba a valores superiores de tensión arterial en el adulto⁽¹⁷⁶⁾. Estudios de hombres y mujeres ingleses nacidos entre 1911 y 1930 mostró que el menor peso al nacimiento o al año de edad se asociaba con un aumento del riesgo de morir por enfermedad cardiovascular o infarto^(177,178). Basado

en estos hechos, Barker sugirió que el origen de las enfermedades cardiovasculares del adulto se debía a los efectos de la deficiente nutrición durante la vida fetal y la infancia precoz^(177,179). Estas suposiciones despertaron el interés de muchos investigadores para buscar las consecuencias reales de las alteraciones de la vida fetal sobre la salud del adulto.

Se han realizado múltiples estudios por todo el mundo que confirman un nexo de unión entre el bajo peso al nacimiento y la enfermedad cardiovascular^(175,180,181). También se ha encontrado esta asociación con la hipertensión arterial y la *diabetes mellitus* tipo 2, que son factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular^(116,167). Estos efectos son lineales y graduales según el rango de bajo peso^(175,180). Se ha demostrado que esta relación depende del peso al nacimiento y no del hecho de ser prematuro⁽¹⁷⁵⁾. La mayoría de estudios se han limitado a utilizar el peso al nacimiento como medida de crecimiento fetal, pero hay evidencia de que las proporciones corporales al nacimiento tienen mayor correlación con la enfermedad adulta. Por ejemplo, un índice ponderal bajo al nacimiento (peso/longitud³) predice el desarrollo de enfermedad cardiovascular mejor que el peso al nacimiento^(181,182), y lo mismo sucede con el bajo peso al nacimiento en comparación con el perímetro cefálico^(174,183).

Por otro lado, la homocisteína es un potencial factor de riesgo utilizado en la prevención de futuros eventos cardíacos. Es un marcador biológico plasmático que participa en la regulación de la función cardiovascular y es, per sé, un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular^(48,184). En estudios realizados en niños nacidos PEG, se ha encontrado unos niveles más elevados que en la población nacidos adecuados a la edad gestacional, lo que parece ser otro factor influyente en la aparición de eventos cardiológicos y de síndrome metabólico en esta población⁽¹⁸⁵⁾.

Además, existe una correlación negativa entre el peso al nacimiento y los niveles de triglicéridos, de colesterol (salvo el HDL-colesterol) y de lipoproteínas A y B (alteraciones que podemos encontrar en niños y adultos nacidos PEG)⁽¹⁸⁶⁻¹⁸⁸⁾, aunque esto no es corroborado por todos los autores de forma tajante⁽¹⁸⁹⁾. Asimismo, existe una correlación positiva entre la resistencia a la insulina y los niveles de triglicéridos⁽¹⁹⁰⁻¹⁹¹⁾,

cuya importancia radica en que los niveles de triglicéridos también se relacionan con el desarrollo de enfermedad cardiovascular⁽¹⁹²⁾.

1.2.7 FUNCIÓN NEUROCOGNITIVA.

Nacer PEG es una condición que en sí misma puede tener una influencia negativa sobre el desarrollo neurocognitivo. Presentan un volumen cerebral disminuido que podría ser responsable de dicho deterioro cognitivo⁽¹⁹³⁾. Estudios morfológicos realizados mediante Resonancia Magnética muestran una disminución del volumen cortical, ya desde el nacimiento⁽¹⁹⁴⁾. El compromiso del crecimiento cerebral afecta sobre todo al volumen del hipocampo, zona relacionada íntimamente con la memoria, la densidad neuronal, el espesor y la mielinización⁽¹⁹⁵⁾.

Estos problemas son objetivables desde la primera infancia, ya que son niños que presentan un perímetro cefálico en los límites inferiores de la normalidad o por debajo⁽¹⁹⁶⁾; caminan o hablan algo más tarde que la población general; presentan con mayor frecuencia problemas neurológicos entre los que destacan el trastorno por déficit de atención e hiperactividad⁽¹⁹⁷⁾. Además, son más vulnerables ante las adversidades que los nacidos adecuados para la edad gestacional⁽¹⁹⁸⁾.

Mediante la realización de tests de desarrollo neurológico adecuados a cada edad podemos saber qué áreas se afectan más en cada edad⁽⁵³⁾. Así, entre los 3 y los 24 meses de edad, el área más afectada es la del control postural que evalúa función motora gruesa; entre los 3 y 6 años los peores resultados se obtienen en la escala de función motora que evalúa la coordinación de movimientos tanto finos como gruesos; a partir de los 7 años destacan los malos resultados en el cociente intelectual (CI).

Un porcentaje importante de los niños tienen problemas de concentración, pudiendo llegar a aparecer un trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Esta situación se hace más evidente al aumentar la exigencia de los cursos académicos, conduciendo, a menudo, a un fracaso escolar. Por ello, son niños que requieren un control a largo plazo, un seguimiento exhaustivo y, en algunos, casos tratamientos farmacológicos.

El deterioro del CI es una de las consecuencias más importantes de nacer PEG. Estos niños muestran una disminución de los valores de CI comparados con la población normal, desde los 3 meses hasta los 14 años de edad. Aproximadamente el 22% de esta población tendrá valores de CI por debajo de -2 SDS que empeoran progresivamente con la edad y, en algunos casos (alrededor del 10%), puede llegar a instaurarse un retraso mental severo⁽⁵³⁾.

Los niños nacidos PEG que experimentan en su evolución un crecimiento recuperador o *catch-up* muestran unos resultados algo más favorables que los no recuperadores, aunque también presentan un deterioro cognitivo bastante similar con el paso del tiempo, hallándose la diferencia en que el deterioro se inicia de forma más temprana en los no recuperadores, asemejándose los resultados entre ambos grupos al avanzar los años⁽¹⁹⁹⁾. El tratamiento con hormona de crecimiento mejora los resultados en el grupo de los no recuperadores, pero sin llegar a alcanzar los valores obtenidos por los que han experimentado el *catch-up* espontáneo⁽⁵³⁾. Se desconoce si una administración precoz de hormona de crecimiento, por ejemplo desde los 2 años de vida, pudiera prevenir estas consecuencias neurológicas negativas al aumentar los niveles de IGF-I, necesario para el desarrollo dendrítico⁽¹⁹⁹⁾.

1.3 TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN EL NIÑO NACIDO PEG.

1.3.1 EN RELACIÓN CON EL CRECIMIENTO.

El tratamiento con rhGH para pacientes nacidos PEG sin crecimiento recuperador espontáneo fue aprobado por la FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) en el año 2001 a una dosis de 0.48 mg/kg/semana. La recomendación dada en los Estados Unidos es que la rhGH está indicada como tratamiento a largo plazo en niños PEG sin crecimiento recuperador a partir de los 2 años de edad, definido como una talla por debajo de -2 SDS. La *Agencia Europea para la Evaluación de productos Medicinales (EMA)* aprobó esta indicación en el año 2003 para niños nacidos PEG sin

crecimiento recuperador espontáneo, definido como talla por debajo de -2.5 SDS, a la edad de 4 años o posteriormente a una dosis de 0.24 mg/kg/semana. La diferencia de edad se explica en que todavía existe una pequeña posibilidad de presentarse un catch-up espontáneo entre los 2 y 4 años de edad, especialmente en niños que fueron prematuros⁽⁴⁸⁾. La *FDA* defiende que la dosis de 0.48 mg/kg/semana es más eficaz durante el primer año de tratamiento, en el incremento de la velocidad de crecimiento y talla adulta final, que la de 0.24 mg/kg/semana. Sin embargo hay discrepancia según estudios acerca de esta afirmación⁽²⁰⁰⁾. En el año 2006, la *Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica* y la *Sociedad de Investigación sobre Hormona de crecimiento* concluyeron que la dosis apropiada era la comprendida entre 0,24-0,48 mg/kg/semana, señalando que el tratamiento no se asociaba a importantes efectos adversos⁽⁴⁴⁾.

Muchos ensayos clínicos han demostrado que el tratamiento con rhGH induce verdaderamente un crecimiento recuperador con una mejoría en la talla adulta que hacen que se recomiende dicho tratamiento en niños nacidos PEG sin crecimiento recuperador espontáneo a la edad de 3-4 años^(44,200). El objetivo inicial del tratamiento con rhGH es mejorar la velocidad de crecimiento para alcanzar un crecimiento recuperador que les permita alcanzar una talla normal en la infancia y adolescencia. El objetivo final es conseguir una talla adulta normal⁽²⁰¹⁾.

El tratamiento con rhGH está indicado para niños nacidos PEG que presentan una baja talla persistente, definida de formas diferentes según la región donde nos encontremos. En España este límite se sitúa en -2.5 SDS a la edad de 4 años, con una velocidad de crecimiento por debajo de los percentiles normales para su edad, tras descartar otras causas de baja talla, como crecimiento inhibido por administración de ciertos fármacos, enfermedad crónica, desórdenes endocrinos, deprivación emocional, o síndromes (a excepción del síndrome de *Silver Russell*, en el que el tratamiento con rhGH mejora la talla baja)⁽²⁰²⁻²⁰⁴⁾. Para maximizar la respuesta al tratamiento con rhGH, éste debe ser continuo en el tiempo y no intermitente, ya que se ha definido un *catch-down* o pérdida de crecimiento recuperador tras el tratamiento discontinuo con rhGH⁽²⁰⁵⁾. A pesar de ello sigue existiendo debate sobre los beneficios de una terapia continua frente a la discontinua. Una reciente publicación analizaba la respuesta tras 6 años de tratamiento incluyendo información de cuatro estudios multicéntricos

randomizados que utilizaban distintas modalidades de tratamiento⁽⁹⁰⁾. Dos de los estudios utilizaban tratamiento de forma continua a una dosis entre 0.24 y 0.48 mg/kg/semana y tras 6 años presentaban un incremento de talla de 2 ± 0.2 DS con 0.24 mg/kg/semana (n=35) y de 2.7 ± 0.2 DS con 0.48 mg/kg/semana (n=27). Entre 77 pacientes que reciben tratamiento de forma discontinua a una dosis de 0.24-0.7 mg/kg/semana, 47 participaron en una y 26 en las dos modalidades de tratamiento con una duración media de 2.0 años, con periodos sin tratamiento de 1-2 años; la dosis media durante los 6 años fue de 0.24 mg/kg/semana. La dosis de rhGH fue particularmente importante en la respuesta al tratamiento, observándose una rápida normalización de la talla en los que recibieron dosis más altas. La velocidad de crecimiento y los incrementos de talla fueron superiores en los grupos con tratamiento continuo con dosis de 0.48 mg/kg/semana que con 0.24 mg/kg/semana. La talla en SDS fue similar utilizando una dosis de inicio alta tras 2 años de tratamiento que con bajas dosis de forma continua tras 6 años de seguimiento. Demostraron que la interrupción del tratamiento en los pacientes con terapia discontinua producía una desaceleración del crecimiento (*catch-down growth*). Estudios más recientes indican que el tratamiento de forma continuada puede ser más efectivo que de forma discontinua en el tratamiento a largo plazo y cómo la interrupción se asocia con una reducción importante de la velocidad de crecimiento⁽²⁰⁴⁾.

La talla de los padres y la longitud al nacimiento parecen ser los únicos factores predictivos de talla adulta en niños PEG que no han presentado crecimiento recuperador espontáneo y están sin tratamiento. En los tratados, seguidos hasta talla adulta, la terapia con rhGH incrementa la talla adulta por encima de la prevista⁽²⁰¹⁾. Diversos ensayos clínicos han demostrado que la respuesta al tratamiento con rhGH es mejor cuanto antes se inicie, es decir, a menor edad de inicio, mejor respuesta al tratamiento^(44,202). Ranke *et al*⁽²⁰³⁾ analizaron los datos recopilados de 613 niños nacidos PEG que formaban parte del “*Kabi International Growth Study*” (*KIGS*); desarrollaron un modelo predictivo que permite individualizar el tratamiento con rhGH en niños nacidos PEG sin crecimiento recuperador. En su modelo, el 52% de la variabilidad de la respuesta en el primer año de tratamiento podía ser fácilmente explicado: la dosis de rhGH fue el predictor más importante contabilizando un 35% de la variabilidad de la respuesta; otros predictores durante el primer año fueron, en orden de importancia, la edad de inicio del tratamiento, peso en SDS al inicio del tratamiento y la talla de los padres en SDS. El modelo

predictivo para el segundo año de tratamiento muestra que la velocidad de crecimiento durante el primer año de tratamiento es el predictor más importante para el crecimiento posterior. La talla adulta estaría determinada por la respuesta inicial al tratamiento, que es dosis dependiente. El estudio confirmaba la mayor eficacia de iniciar el tratamiento cuanto antes y con la mayor dosis posible.

La dosis de rhGH es el factor pronóstico más importante de la respuesta al tratamiento durante el primer año⁽²⁰³⁻²⁰⁵⁾. Dosis altas al inicio del tratamiento se asocian con una mejor respuesta de la velocidad de crecimiento que dosis más bajas. Con una dosis de 0.1 UI/kg/día (0.24 mg/kg/semana) la respuesta es similar a la de pacientes afectados de déficit de GH que no eran PEG y se trataban con una dosis de 0.07 UI/kg/día (0.16 mg/kg/semana)⁽²⁰⁶⁾. El uso de dosis mayores (0.48 mg/kg/semana) es eficaz y seguro al inicio del tratamiento cuando se persigue obtener un crecimiento recuperador rápido. Dosis menores de 0.24 mg/kg/semana pueden ser efectivas a largo plazo, pero parecen ser dosis inadecuadas para los inicios de tratamiento a edades tardías⁽²⁰⁷⁾.

Hay diferencia en la respuesta al tratamiento entre niños nacidos PEG, incluso después de ajustar según la talla de los padres, en función de la edad de inicio de tratamiento o la duración del mismo⁽²⁰⁸⁾, ya que la edad a la que se inicia tiene una influencia importante en la respuesta al mismo. Los niños que empiezan tratamiento tarde (a los 9 o 10 años de edad) también se pueden beneficiar del mismo porque experimentan un aumento de velocidad de crecimiento, aunque menor que los que lo inician a edades inferiores.

En un estudio sueco los niños que comienzan al menos 2 años antes del inicio de la pubertad presentan una ganancia de talla adulta como media de +1.7 SDS, correspondiente a un incremento de 12 cm en la talla adulta, comparado con las predicciones pretratamiento⁽²⁰⁹⁾. Por el contrario, los pacientes que inician tratamiento a una edad mayor, presentan una ganancia de talla de +0.9 SDS, lo que corresponde a un incremento de 6 cm en talla adulta. Estudios similares muestran que, los que empiezan tratamiento a una edad media de 7.8 años presentan una ganancia de talla adulta de +2 SDS⁽²¹⁰⁾, mientras que los que iniciaron entre los 10-12 años sólo de +0.6 SDS⁽²¹¹⁾. Otros muchos estudios han mostrado los beneficios de empezar el tratamiento cuanto

antes y a la mayor dosis posible. Por ello es importante identificar a todos los niños que no han tenido crecimiento recuperador espontáneo lo más precozmente posible⁽²⁰⁴⁾.

El ensayo multicéntrico nórdico⁽²¹²⁾ estudió la evolución de 48 chicos prepuberales nacidos PEG y sin *catch-up* espontáneo que recibieron tratamiento con rhGH; no excluyeron a los que asociaban un déficit de GH; 12 de ellos no recibieron tratamiento durante 2 años, 16 lo recibieron a una dosis de 0.24 mg/kg/semana y 20 a una dosis de 0.48mg/kg/semana. En total 42 niños completaron los 2 años de seguimiento y 24 de los del grupo de tratados continuaron con el tratamiento 3 años. La respuesta fue positiva con un incremento de velocidad de crecimiento significativo en los tratados en comparación con los controles, que no presentaron crecimiento recuperador durante el periodo de estudio. Todos los tratados con las dosis altas de 0.48 mg/kg/semana que completaron los 3 años de tratamiento alcanzaron el percentil correspondiente a su talla genética sin observarse efectos secundarios en ese periodo de tiempo. El aumento de la velocidad de crecimiento dependía de la dosis de rhGH, como el más influyente y además observaron una correlación negativa entre la respuesta al tratamiento y la edad de inicio del mismo.

Se ha descrito una variante genética en el receptor de la GH que pudiera asociar variabilidad en la respuesta al tratamiento con GH en niños PEG⁽²¹³⁾. Se trata de una delección del exón 3 del gen del receptor de GH, que parece producir una aceleración de crecimiento 1.7-2 veces mayor que los niños que no presentan dicha delección. Este hecho fue corroborado por otro grupo de investigadores en niños con déficit de GH, en los que se observaba el mismo efecto tanto en su respuesta inicial al tratamiento como en su talla adulta⁽²¹⁴⁾. La importancia de este hecho radica en que aproximadamente el 50% de los ciudadanos europeos son homocigotos o heterocigotos para dicho polimorfismo. Sin embargo, recientemente Carrascosa *et al*⁽²¹⁵⁾ han mostrado que el polimorfismo d3-GH del receptor no tiene influencia sobre el efecto del tratamiento con rhGH en 68 pacientes prepuberales nacidos PEG. A pesar de la controversia encontrada sobre este tema, estos estudios nos hacen ver que en el futuro la realización de tests genéticos pueden ayudar a individualizar el tratamiento con rhGH para hacerlo más efectivo.

El tratamiento con rhGH es seguro además de efectivo en cuanto a la recuperación de la talla en niños nacidos PEG sin crecimiento recuperador espontáneo⁽²¹⁶⁾. La edad ósea suele ser normal o retrasada y se evidencia una aceleración de la maduración ósea con el tratamiento con rhGH, independientemente de la dosis administrada⁽²¹⁷⁾. Incluso en niños no tratados, se ha observado una aceleración de la maduración ósea mayor de un año en cada año. Por ello, la edad ósea es un mal predictor del inicio de la pubertad y de la talla adulta en niños nacidos PEG. Así, existe un cambio en la edad ósea/edad cronológica con una correlación positiva con el crecimiento recuperador⁽²¹⁶⁾, hecho observado también en otras patologías que emplean rhGH como parte de su tratamiento⁽²¹⁸⁾.

Respecto a los efectos secundarios, las bases de datos mundiales en las que se incluyen numerosos pacientes nos muestran que el tratamiento con rhGH es bien tolerado; no hay evidencia de que aumente el riesgo de malignidad⁽²¹⁹⁾. La hipertensión intracraneal benigna es una rara complicación del tratamiento con rhGH en pacientes nacidos PEG, con una frecuencia de 1 por cada 1000 individuos⁽²¹⁹⁾.

1.3.2 EN RELACIÓN CON FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.

La población nacida PEG de por sí presenta un aumento de riesgo de desarrollar obesidad, resistencia a la insulina y *diabetes mellitus* tipo 2 en la vida adulta⁽²²⁰⁾, pero parece ser mayor entre aquellos niños que presentan un crecimiento recuperador espontáneo que en los tratados con rhGH^(75,221-223).

Es por ello, que en el *Consenso Internacional sobre niños nacidos PEG* se aconseja evaluar el metabolismo y la tolerancia a la glucosa en esta población antes de iniciar el tratamiento con rhGH, demostrando que la mayoría de niños prepuberales no presentan dicha intolerancia. En la anamnesis de estos pacientes, debemos indagar sobre antecedentes familiares de *diabetes mellitus* tipo 2, ya que la resistencia a la insulina puede aumentar durante el tratamiento con rhGH, aunque es reversible al finalizar el mismo. En niños delgados sin historia familiar de diabetes, sería adecuado hacer un *screening* inicial de su situación con niveles basales y postprandiales de glucosa e insulina. Para aquellos que estén en pubertad, obesos o con otros factores de riesgo

(acantosis nigricans, pertenecer a un grupo étnico de riesgo, o tener una historia familiar de *diabetes mellitus* tipo 2) se debe realizar un estudio más exhaustivo⁽⁴⁴⁾.

Los niños nacidos PEG que presentan baja talla en la época prepuberal tienen menor ingesta calórica, grasa y de carbohidratos comparado con las recomendaciones de ingesta diaria. Durante el tratamiento con rhGH, la ingesta alimentaria se incrementa de forma significativa junto con un descenso de los niveles de leptina, hecho que indica que dicho feedback se mantiene intacto en estos niños nacidos PEG⁽²²⁴⁾.

No se han encontrado alteraciones en los niveles de glucosa, insulina o hemoglobina glicosilada en niños prepuberales tratados con una dosis entre 0.24 y 0.48 mg/kg/semana durante 6 años⁽²¹⁶⁾. En ensayos clínicos norteamericanos, no se han encontrado diferencias en los niveles de insulina ni de hemoglobina glicosilada, ni en los índices utilizados, como el *HOMA* o el *QUICKY*, en los niños nacidos PEG que recibieron tratamiento con rhGH⁽²¹⁹⁾. Aunque los niños nacidos PEG suelen desarrollar niveles elevados de insulina y una insulinoresistencia relativa durante el tratamiento con rhGH⁽²⁰²⁾, estos cambios parecen reversibles a largo plazo tras finalizar el tratamiento⁽²¹⁶⁾. En un estudio reciente sobre 37 adultos jóvenes nacidos PEG y tratados con rhGH durante 7.3 años de media, no hubo un aumento de riesgo de síndrome metabólico o de *diabetes mellitus* tipo 2, 6.5 años tras el cese del tratamiento, al compararlos con pacientes nacidos PEG que no habían recibido rhGH⁽²²⁵⁾.

Los niños nacidos PEG presentan además un riesgo inherente de enfermedad cardiovascular y dislipemia en la vida adulta. El tratamiento con rhGH consigue en aquellos que tienen hipertensión arterial antes de iniciarlo, una reducción de los valores previos⁽²²⁶⁾. Además los niveles de colesterol total y de lipoproteínas de baja densidad (LDL) descienden ya desde el primer año de tratamiento permaneciendo en rango normal posteriormente^(226,227).

El tratamiento con rhGH en niños nacidos PEG mejora la composición corporal, la tensión arterial y el metabolismo lipídico. En un estudio de 6 años duración y 79 pacientes, el índice de masa corporal (IMC) en SDS fue menor que antes del inicio del tratamiento disminuyendo por debajo de 0 SDS de forma significativa ($p < 0.001$)⁽²²⁶⁾. Esta normalización del IMC no se acompaña de otros cambios como el del porcentaje

de grasa corporal, pero sí se aprecia un aumento de la masa muscular. Leger *et al*⁽²²⁸⁾ estudiaron los efectos de 3 años de tratamiento con rhGH en 14 niños PEG comparándolos con niños nacidos PEG que no recibían tratamiento, que se utilizaron como controles; al final del tercer año, la masa muscular fue mayor de forma significativa en el grupo PEG con tratamiento que en el grupo control, mientras que la masa grasa fue similar en ambos.

1.4 DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y NIÑO NACIDO PEG.

1.4.1 FISIOLOGÍA DEL ENDOTELIO CAROTÍDEO.

La capa de células que componen el interior de la superficie de los vasos sanguíneos (endotelio) constituye una interfase entre el torrente sanguíneo y los tejidos. Pero, además de ser una barrera física, el endotelio mantiene los vasos sanguíneos abiertos y libres de coágulos mediante la liberación de factores vasoactivos⁽²²⁹⁾. El endotelio controla la permeabilidad y regula el crecimiento vascular; está involucrado en respuestas inmunes, mecanismos de inflamación, homeostasis y coagulación⁽²³⁰⁾.

En adultos, una función endotelial defectuosa se asocia con hipertensión, hiperglucemia y dislipemia⁽²³¹⁾. La disfunción endotelial es considerada además como un evento precoz de la formación de la placa de ateroma, que precede a la enfermedad cardiovascular^(230,231). El fallo en la vasodilatación endotelial en la circulación periférica se correlaciona con fallo en la función coronaria⁽²³²⁾, descrito en niños y adultos jóvenes con los clásicos factores de riesgo cardiovascular⁽²³³⁾. En los pacientes con enfermedad coronaria, el grado de disfunción endotelial predice la severidad de las lesiones ateroscleróticas y su pronóstico⁽²³⁴⁾. Estudios realizados en animales muestran que puede aparecer una disfunción endotelial en la época de adulto tanto por malnutrición como por sobrenutrición durante el embarazo⁽²³⁵⁾.

El endotelio produce óxido nítrico mediante la enzima óxido nítrico sintetasa⁽²³⁶⁾; el óxido nítrico es un potente vasodilatador mediante la relajación de el músculo liso vascular⁽²³⁷⁻²³⁹⁾. El descubrimiento del importante papel que desempeña el

óxido nítrico en la regulación de la función vascular provocó un gran interés en la valoración de la disfunción endotelial como marcador de daño vascular⁽²⁴⁰⁾; su déficit se debe al estrés celular y produce un cambio en el flujo sanguíneo, que se torna en turbulento, produce vasoconstricción e inicio de la placa de ateroma⁽²⁴⁰⁾. Existen niveles inferiores de óxido nítrico de forma significativa en niños y adolescentes que presentan obesidad, hipertensión, *diabetes mellitus*, hipercolesterolemia, exposición al humo de tabaco (ya sea de forma activa o pasiva) y enfermedad de *Kawasaki*⁽²⁴¹⁻²⁴²⁾. Algunas infecciones también colaboran con esta alteración de la función endotelial⁽²⁴³⁾.

La aterosclerosis produce cambios en las capas íntima y media de las arterias; causa lesiones focales características en la capa íntima de arterias de tamaño medio y largo⁽²⁴⁴⁾. Existen dos teorías acerca de la patogénesis de la aterosclerosis: hemodinámica y metabólica. La teoría hemodinámica sugiere que el daño hemodinámico que produce el flujo sanguíneo sobre la pared arterial es el primer y más importante factor etiológico. Según la teoría metabólica, la pared arterial sufre daño al contactar con lípidos, radicales libres del oxígeno y mediadores de inflamación. Ya que la aterosclerosis se produce en lugares particularmente expuestos a los mayores insultos hemodinámicos, parece que ambas teorías podrían actuar conjuntamente para el inicio de la enfermedad⁽²⁴⁴⁾.

Hasta los años 50, se pensaba que la aterosclerosis era una enfermedad que se desarrollaba únicamente en adultos. Sin embargo, las lesiones que se producen fueron descritas en arterias coronarias en niños muertos en la guerra de Corea⁽²⁴⁵⁾. Desde entonces han sido numerosos los estudios acerca de los factores causantes del daño arterial, pudiéndose resumir en tres tipos: hemodinámicos (tensión arterial), metabólicos (dislipemia, resistencia a la insulina, homocisteína) y factores inflamatorios⁽²⁴⁶⁾. La disminución de la función endotelial es pronóstico de un aumento de probabilidad de suceder eventos cardiovasculares⁽²⁴⁷⁻²⁴⁸⁾ y disminuye también la distribución sanguínea a nivel periférico y el metabolismo durante el ejercicio⁽²⁴⁹⁾. La elasticidad arterial influye en el flujo coronario; cuando se establece una rigidez de las paredes arteriales produce un descenso del flujo del mismo⁽²⁴⁹⁻²⁵¹⁾ pudiendo llegar a producir infarto, enfermedad microvascular, o fallo renal⁽²⁵¹⁾. En el proceso aterosclerótico, la inflamación juega un papel fundamental; niveles elevados de proteína C reactiva (PCR)

y otros marcadores inflamatorios pueden predecir un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular⁽²⁵²⁾.

1.4.2 ECOGRAFÍA CAROTÍDEA Y VALORES DE NORMALIDAD.

Los métodos no invasivos pueden valorar tanto la estructura como la función de la pared arterial. Se basa en la imagen de la pared arterial mediante ultrasonidos usando imágenes en alta resolución⁽²⁴⁴⁾, mediante la medición de las capas íntima y media, para valorar la estructura y las propiedades elásticas de la pared arterial⁽²⁵³⁾.

Las zonas más utilizadas para el estudio de las medidas carotídeas son la arteria carótida común, seno carotídeo y arteria carótida interna. Normalmente se toman medidas a 1-2 cm de la bifurcación carotídea, que es una zona fácilmente visible tanto en niños como en adultos⁽²⁴⁴⁾. La arteria femoral superficial es otra arteria utilizada para las mediciones arteriales y, con la excepción de niños obesos, es fácil de visualizar; esta arteria tiene mayor cantidad de músculo liso que la carótida⁽²⁴⁴⁾.

El estudio de la arteria carotídea común mediante ultrasonidos, desde el punto de vista tanto anatómico como con la realización de mediciones del diámetro y del índice íntima-media, cada vez cobra mayor importancia para la prevención, tratamiento y evaluación del riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, ya que nos da una idea sobre la estimación de las propiedades mecánicas arteriales⁽²⁵⁴⁻²⁵⁷⁾. Esta técnica se utiliza para estudiar determinantes de aterosclerosis y sus consecuencias; además, los cambios en el índice íntima-media a lo largo del tiempo son utilizados como predictores de futuros eventos cardiacos.

El método más utilizado es la medición manual por ultrasonidos modo-B, siendo las mediciones automáticas realizadas por radiofrecuencia una alternativa válida^(255,258-260). Los ultrasonidos nos proporcionan una imagen en 2D. La reproducibilidad de las medidas depende de la habilidad y experiencia del observador^(256,261,262). La Resonancia Magnética puede mejorar las imágenes obtenidas por los ultrasonidos, pero de momento, no es eficaz en los estadios precoces de aterosclerosis y precisa que ésta esté ya avanzada para su observación^(257,263-266).

La medición por ultrasonidos mediante el modo B puede realizarse en la arteria carótida común izquierda o derecha; las mediciones obtenidas son similares tanto en la arteria carótida común como en la carótida interna⁽²⁵⁸⁾, aunque es más fácil la medición en la carótida común⁽²⁵⁹⁾; se captura la mejor imagen en diástole, analizándola cualitativa y cuantitativamente por un analizador de imágenes, realizando el análisis de todas las medidas carótideas⁽²⁶⁰⁾. El análisis de la imagen se hace identificando los límites de la capa íntima y la media-adventicia de las paredes de la arteria. El índice íntima-media se calcula según el promedio de la media de mediciones realizadas en la arteria carótida común en su centímetro distal^(256,260).

Hay dos métodos principales de medir el índice íntima-media. El usado más frecuentemente se basa en una técnica manual en la que el examinador experimentado coloca manualmente el transductor y realiza las mediciones. La segunda forma se basa también en la colocación manual del transductor pero el observador traza una línea en el borde superior de la íntima y una segunda línea en el borde inferior de la media, calculando el índice íntima-media digitalmente por el ordenador⁽²⁵³⁾. Además, la presentación modo M de una arteria proporciona medidas de diámetros internos de una arteria tanto en sístole como en diástole, permitiéndonos conocer otros marcadores además del índice íntima-media como la sección transversal de la pared o de la luz del vaso⁽²⁶¹⁾. La sección transversal de la pared proporciona información del remodelado arterial⁽²⁶²⁾. Además, la relación entre los diámetros sistólico y diastólico ofrecen una estimación de las propiedades elásticas del vaso⁽²⁴⁴⁾.

La ecografía carotídea es una exploración barata, factible, fácil de llevar a cabo en manos entrenadas y bien tolerada por el explorador. Presenta una baja variabilidad inter e intraobservador cifrada entre el 3%⁽²⁶³⁾ y 4.9%⁽²⁶⁴⁾ según distintos estudios.

Se han utilizado diversas frecuencias de ultrasonidos en los estudios que comparan los valores del índice íntima-media, desde 5 MHz⁽²⁶⁵⁾, 10 MHz⁽²⁶³⁾ o 15 MHz⁽²⁶⁶⁾ sin llegar a un consenso de cuál es la más adecuada, aunque parece que se prefieren transductores de la mayor resolución posible⁽²⁶³⁾.

Un aumento del índice íntima-media se asocia con la presencia de otros factores cardiovasculares, enfermedad cardiovascular y cerebrovascular y aterosclerosis en otras zonas del sistema vascular tanto en adultos como en población pediátrica⁽²⁶⁷⁻²⁷¹⁾. Además es predictor del pronóstico cardiovascular⁽²⁷²⁾. Es un indicador de aterosclerosis generalizada. Es un método no invasivo ideal para la realización de *screening* poblacional y la realización de estudios para la valoración de intervenciones terapéuticas sobre el perfil lipídico o la hipertensión arterial. Aunque la enfermedad aterosclerótica ha sido considerada como un hallazgo en pacientes asintomáticos durante muchos años, esta primera manifestación es el preludio de una futura enfermedad que puede ser severa e incluso mortal. Por todo ello, la prevención primaria precoz de la aterosclerosis y de su progresión es uno de los actuales retos de la medicina⁽²⁶⁷⁾.

Zweibel⁽²⁷³⁾ y James *et al*⁽²⁷⁴⁾ fueron los primeros en describir las bases del estudio de imágenes por ultrasonidos de la pared arterial llamándolas línea I y M, representando el complejo íntima-media. Belcaro *et al*⁽²⁷⁵⁾ analizaron la relevancia clínica de los cambios en la pared arterial asociados con una arteriosclerosis precoz y describen 6 grados según el estado de la pared desde el punto de vista morfológico:

- a) grado I, aspecto normal (2 líneas distintas separadas por una región hipoecoica limpia);
- b) grado II, apariencia normal similar al grado anterior pero con línea I interrumpida en intervalos de menos de 5 mm;
- c) grado III, se distingue menos la línea I, con espesamiento de la región comprendida entre las líneas I y M;
- d) grado IV, placa presente, sin alteraciones en el flujo hemodinámico (por ejemplo, estenosis menor del 50%);
- e) grado V, placa presente, alteración del flujo hemodinámico (por ejemplo, estenosis mayor del 50%), pero sin síntomas;
- f) grado VI, placa presente, síntomas como claudicación, episodio isquémico transitorio o infarto.

Los valores del índice íntima-media se asocian con la presencia y severidad de los factores de riesgo cardiovasculares (conocidos o desconocidos)^(265,276).

El *Consenso de Mannheim* proporcionó unas recomendaciones para la medición del índice íntima-media en adultos, que son también seguidas en población pediátrica⁽²⁷⁶⁾:

- ¿Dónde realizar la medición? Preferiblemente en la arteria carótida común, en la pared que queda al fondo y, cuando sea posible, en el bulbo y arteria carótida interna, preferiblemente en zonas libres de placa de ateroma.

- ¿Cómo realizar la medición? Usando imágenes de alta definición con transductores lineales a frecuencias mayores de 7 MHz, a lo largo de un mínimo de 10 mm de un segmento arterial, usando un sistema de detección de bordes o un cursor manual. Cuando se use el cursor manual, es necesario realizar un control de calidad periódico. Los diámetros intraluminales deben medirse ya que permiten calcular la sección transversal de la pared y de la luz del vaso.

Respecto a los valores de normalidad en población sana, en población adulta se ha demostrado que los varones presentan valores más elevados que las mujeres⁽²⁷⁷⁾. En población adolescente sana hay estudios que no han encontrado diferencias en cuanto a los valores de elasticidad vascular carotídea ni en el espesor ni diámetro entre varones y mujeres de edades comprendidas entre los 10 y los 20 años⁽²⁷⁸⁾. El índice íntima-media aumenta ligeramente con la edad siendo su valor medio el comprendido entre 0.38 y 0.40 mm⁽²⁷⁸⁾ y 0.35 y 0.50 mm⁽²⁹⁷⁾ según autores. Jourdan *et al*⁽²⁷⁸⁾ elaboraron unos percentiles de normalidad a partir de un estudio realizado en 247 niños sanos caucásicos (Figura 2). En un estudio japonés⁽²⁷⁹⁾ realizado en 60 niños de entre 5 y 14 años de edad, encontraron unos valores similares con un incremento del índice íntima-media carotídeo de 9 $\mu\text{m}/\text{año}$, describiendo un incremento lineal con la edad.

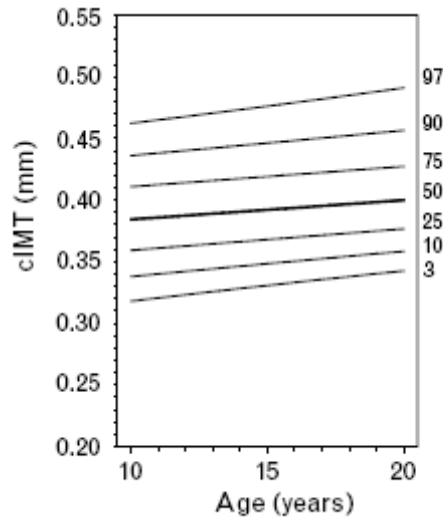


Figura 2. Percentiles del valor del índice íntima-media carotídeo distribuido por edad en adolescentes sanos de 10-20 años de edad (percentiles 3, 10, 25, 50, 75, 90 y 97) ⁽²⁷⁸⁾.

Verdoça *et al*⁽²⁸⁰⁾ realizaron un estudio en 93 niños asintomáticos entre 4 y 14 años. Observaron valores más elevados de índice íntima-media en los varones (0.46 ± 0.06 vs 0.43 ± 0.06 mm; $p=0.028$). Los más obesos también presentaban valores superiores (0.46 ± 0.08 vs 0.43 ± 0.06 mm; $p=0.023$), así como de triglicéridos. Böhm *et al*⁽²⁸¹⁾ realizaron un estudio en 267 niños de edades comprendidas entre 6 y 17 años. Observaron un incremento del índice íntima-media con la edad, de 0.51 mm a los 8 años hasta 0.55 mm a los 15 años, con valores más elevados en varones. El valor del índice se relacionaba con el sexo, la talla, la edad, el peso, el IMC y la tensión arterial sistólica⁽²⁸¹⁾.

Aunque los estudios que se han realizado sobre el índice íntima-media son en poblaciones diferentes y usando distintas técnicas y equipos, parece que existe una progresión de las medidas con la edad y mayores valores en varones, siendo difícil establecer unos valores de normalidad universales. En pacientes adultos se ha visto que el riesgo de padecer eventos cardiovasculares o cerebrales aumenta con un índice íntima-media de 0.822 mm o superior, considerando un valor anormalmente elevado cuando se sitúa en 0.68 mm (equivalente al percentil 75) y el riesgo de infarto con 0.75 mm o superior. Una progresión anual de 0.034 mm o más aumenta el riesgo de sufrir futuros eventos de forma significativa⁽²⁸²⁾.

En resumen, los valores de índice íntima-media carotídea en niños sanos aumentan de forma significativa con la edad, la talla, el IMC, la tensión arterial sistólica, homocisteína, PCR, LDL-colesterol y se relaciona de forma inversa con los valores de HDL-colesterol y apoproteína A1⁽²⁴⁴⁾. Además estudios realizados en adolescentes fumadores muestran que presentan mayores valores que sus homólogos que no presentan este hábito⁽²⁴⁴⁾.

1.4.3 DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y SÍNDROME METABÓLICO.

La enfermedad cardiovascular es la primera causa de muerte en la mayoría de países desarrollados como, por ejemplo Estados Unidos⁽²⁸³⁾. La aterosclerosis es una precursora de infarto y enfermedad coronaria, iniciándose ya en la infancia⁽²⁸⁴⁾. Así, la identificación de los factores de riesgo modificables deben ser nuestra prioridad en la práctica clínica diaria⁽²⁸⁵⁾. Estos factores de riesgo incluyen niveles elevados de lipoproteína de baja densidad (LDL), bajos de lipoproteína de alta densidad (HDL), hipertensión arterial, diabetes, hábito tabáquico y, el más importante, la obesidad⁽²⁸⁶⁾. Por ello, en todo programa de salud debe hacerse énfasis en la reducción de riesgo en niños y adolescentes mediante la promoción de un estilo de vida adecuado con alimentación saludable y realización de ejercicio físico de forma regular⁽²⁸⁵⁾.

La enfermedad cardiovascular es uno de los principales causantes de morbilidad y mortalidad en la población. La identificación de individuos de alto riesgo es fundamental para iniciar un tratamiento lo más precoz posible. Para ello, existen guías de práctica clínica para saber en qué momento iniciarla según los factores de riesgo presentes (por ejemplo la guía *Framingham*) y así saber si iniciar terapia para la hipercolesterolemia o la hipertensión arterial siendo crucial la decisión de iniciarla o no⁽²⁸⁷⁾. En los últimos años, se postula la ecografía carotídea y la medida del índice íntima-media como un factor añadido para una identificación precoz⁽²⁸⁸⁾.

El síndrome metabólico se basa en el concepto de que la existencia de un conjunto de factores de riesgo que se presentan simultáneamente en el mismo paciente predice un futuro desarrollo de enfermedad cardiovascular⁽⁹⁹⁾. En niños con sobrepeso, dislipemia, hipertensión, alteración del metabolismo hidrocarbonado y antecedente de

nacer PEG, existe una relación con el índice íntima-media carotídeo que también es predictor de enfermedad cardiovascular^(99,266,271,289,290).

El valor del índice íntima-media se relaciona con el peso, el índice de masa corporal y la tensión arterial sistólica en adultos jóvenes sanos (no obesos, sin hipertensión arterial), con edades comprendidas entre 18 y 25 años⁽²⁹¹⁾, lo que sugiere que la medida del índice íntima-media no es arbitraria sino que se comporta como otro factor de riesgo de enfermedad cardiovascular. Parece que la medida obtenida de la arteria carótida derecha da unos valores entre 2.2 y 3.1 % mayores que las obtenidas de la carótida izquierda ($p < 0.001$) y se relaciona de forma significativa con el índice de masa corporal ($r = 0.40$, $p < 0.01$) y con la medida de tensión arterial sistólica ($r = 0.34$, $p < 0.001$)⁽²⁹¹⁾.

Una dieta deficiente y la falta de ejercicio físico⁽²⁹²⁾ son los factores que más contribuyen al aumento de la prevalencia de obesidad en la infancia y en el precoz desarrollo de aterosclerosis⁽²⁹³⁾ y enfermedad cardiovascular⁽²⁹⁴⁾. La prevalencia de síndrome metabólico ha aumentado exponencialmente en las dos últimas décadas tanto en adultos como en adolescentes⁽²⁹⁵⁾. El síndrome metabólico y sus componentes se asocian con un aumento del índice íntima-media carotídeo en adultos⁽²⁹⁶⁾. El índice de masa corporal en la infancia se relaciona con el valor del índice íntima-media carotídeo en la edad adulta, una asociación que es independiente del índice de masa corporal que se tenga de adulto⁽²⁹⁷⁾. Además los niños obesos con índice íntima-media elevado al perder peso de forma sustancial presentan un descenso de éste además de una disminución de los factores de riesgo cardiovasculares^(266,298).

El desarrollo de las medidas íntima-media carotídeas mediante ultrasonidos permite diagnosticar aterosclerosis subclínicas en pacientes de riesgo y evitar su progresión⁽²⁸⁵⁾. El índice íntima-media carotídeo se relaciona en adultos con la presencia de aterosclerosis en las coronarias, aorta, arteria cerebral y arterias periféricas^(286,299,300) y se asocian con el desarrollo de infartos y muerte cardiovascular^(301,302); además el índice íntima-media carotídeo se utiliza como marcador precoz de aterosclerosis subclínica en la población pediátrica con factores de riesgo cardiovascular como hipertensión, diabetes, obesidad mórbida o hiperlipemia familiar⁽³⁰³⁻³⁰⁵⁾.

En adultos, el espesor de la capa íntima-media carotídea es un marcador precoz y sensible de un proceso vasculopático precoz⁽²⁷⁸⁾. Su medida va en aumento con la edad, el sexo masculino, el hábito tabáquico, la tensión arterial sistólica elevada, el colesterol sérico, homocisteína, fibrinógeno y la PCR⁽³⁰⁶⁾. El índice íntima-media carotídeo anticipa un riesgo de infarto miocárdico y muerte cardiovascular en la población general⁽³⁰⁷⁾. La rigidez arterial también está influida por la edad, hipertensión arterial sistólica, hábito tabáquico y niveles lipídicos⁽³⁰⁸⁾.

Varios estudios describen un incremento del índice íntima-media en niños con factores cardiovasculares conocidos^(309,310). Aunque las complicaciones de la enfermedad cardiovascular aparecen en la vida adulta, hay evidencia de que la arteriosclerosis empieza ya en la infancia⁽³¹¹⁾. Los factores de riesgo de presentar aterosclerosis subclínica son similares a los de enfermedad cardiovascular⁽³¹²⁾ y entre ellos se encuentra la elevación del índice íntima-media carotídea⁽²⁸⁰⁾. La edad, una historia familiar de enfermedad cardiovascular y la obesidad, se han asociado con aumento del índice íntima-media en los niños⁽³¹³⁾.

1.4.3.1 **Disfunción endotelial y obesidad.**

Se ha encontrado una relación entre el IMC y el índice íntima-medio carotídeo tanto en varones como mujeres y persiste incluso cuando se excluyen a los pacientes obesos con IMC mayor del percentil 85, al estudiar únicamente a niños y adolescentes clasificados como de peso saludable (IMC menor del percentil 85)⁽²⁹⁷⁾. Los incrementos en el IMC y la presencia de obesidad durante la infancia se asocian con unos índices mayores de mortalidad debido a enfermedades cardiovasculares en la edad adulta⁽³⁰⁰⁾. El estudio de crecimiento de *Harvard*⁽³¹⁴⁾ muestra que el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular se multiplica por dos en varones que presentaron sobrepeso durante la infancia. Un IMC mayor del percentil 85 además se relaciona con la presencia de hipercolesterolemia o hipertensión en la infancia⁽³¹⁵⁾.

La población pediátrica que presenta factores de riesgo cardiovascular tienen mayores medidas de índice íntima-media carotídea^(303,304); sobre todo se relaciona con los valores de tensión arterial, la edad y el IMC^(297,316).

La obesidad en la infancia se asocia con disfunción arterial desde la adolescencia hasta la edad adulta⁽³¹⁷⁾. La distensibilidad carotídea se reduce y la rigidez arterial aumenta con los aumentos del IMC a cualquier edad, pero estos cambios son más pronunciados en la infancia^(318,319). La obesidad en los niños además se asocia con incremento del índice íntima-media^(271,309) del 9-25% que se relaciona directamente con el IMC^(317,320). Además presentan una disminución de la función endotelial⁽³¹⁷⁾.

Los niños con obesidad y síndrome metabólico tienen mayores valores de índice íntima-media y mayor diámetro arterial, tanto en sístole como en diástole, comparado con población infantil sana⁽³²¹⁾, lo que sugiere que el síndrome metabólico produce una remodelación arterial precoz. La rigidez arterial es mayor en niños con síndrome metabólico en comparación con niños obesos sin otros factores de riesgo, con similares valores de IMC, lo que sugiere que la función arterial se deteriora más al incrementarse más factores de riesgo cardiovascular^(322,323).

El mecanismo por el que la obesidad influye en la estructura y función arterial es desconocido hasta el momento⁽³²⁴⁾, aunque la disfunción endotelial y la rigidez arterial se relacionan con elevación de los niveles de factores proinflamatorios, como se demuestra con la elevación de PCR que presentan los niños obesos en comparación con delgados⁽³¹⁹⁻³²¹⁾. Los niveles elevados de leptina presentes en niños obesos quizás tengan alguna relación, ya que es sabido que existe una relación entre los niveles de leptina y la progresión de aterosclerosis^(325,326); además la leptina se asocia con la rigidez arterial de forma independiente de otros factores inflamatorios o de la resistencia a la insulina⁽³²⁶⁾. Otros factores que pueden influir son la resistencia a la insulina, el aumento de los lípidos séricos o la hipertensión arterial^(319-321,327), alteraciones frecuentemente encontradas en esta población.

Además en la población obesa se ha encontrado una correlación positiva entre el índice íntima-media y el efecto de insulinoresistencia que presentan, de forma independiente al grado de IMC, representado por el índice *HOMA*⁽³²⁸⁾.

1.4.3.2 Disfunción endotelial e hipertensión arterial.

La hipertensión se asocia con disfunción arterial en población adulta⁽²³⁶⁾ y en niños^(329,330). Los “*insultos*” que se producen sobre el sistema cardiovascular producen simultáneamente elevaciones de la tensión arterial, sobre todo la sistólica, y el valor del índice íntima-media carotídeo⁽³³¹⁾. Además una elevación persistente de la presión arterial produce un remodelamiento patológico de la pared arterial, con un aumento desproporcionado del espesor de la pared, en la que tanto la íntima como la media participan en esta respuesta adaptativa⁽²⁴⁴⁾. Estos “*insultos*” sobre el sistema cardiovascular son los que poco a poco favorecen el desarrollo de la aterosclerosis mediante una esclerosis hiperplásica y aumento de las resistencias periféricas. El aumento del índice íntima-media es, en parte, una reacción fisiológica al aumento de la presión sanguínea y ya puede observarse en la aorta de fetos humanos⁽³³²⁾. El factor predictivo hemodinámico más importante relacionado con el índice íntima-media carotídeo son las características pulsátiles del flujo sanguíneo, fundamentalmente el estado de la presión arterial sistólica^(278,333). Es importante reseñar que el índice íntima-media presenta una correlación positiva con la presión sanguínea, incluso cuando ésta se encuentra dentro de valores normales⁽²⁴⁴⁾. La hipertensión arterial es el factor fundamental en el desarrollo de aterosclerosis en niños y potencia las diferencias que existen en cuanto al sexo en la predicción de disfunción endotelial⁽³³⁴⁾.

1.4.3.3 Disfunción endotelial e hipercolesterolemia.

En las familias afectas de hipercolesterolemia familiar también se ha encontrado un incremento del índice íntima-media^(335,336), disfunción endotelial⁽³³⁷⁻³⁴⁰⁾ y rigidez arterial^(338,341). El mecanismo que produce estos cambios parecen ser debidos a los efectos perjudiciales de la hipercolesterolemia en la pared arterial que produce un aumento de la expresión de moléculas de adhesión, infiltración por parte de las LDL, oxidación y aumento de la inflamación⁽³⁴²⁾. Existe una correlación positiva entre el índice íntima media carotídeo y los niveles de triglicéridos, de colesterol (salvo el HDL-colesterol), de lipoproteínas A y B y de homocisteína⁽¹⁸⁶⁻¹⁸⁸⁾. En resumen, la dislipemia juega un papel fundamental en el desarrollo de aterosclerosis desde la infancia⁽³⁴³⁾.

1.4.3.4 Disfunción endotelial y diabetes.

Existe un incremento del índice íntima-media carotídeo en pacientes afectados de *diabetes mellitus* tipo 1 ya sean niños o adultos⁽³⁴⁴⁻³⁴⁸⁾, así como en diabéticos tipo 2⁽³⁴⁹⁾, tan relacionados con la obesidad⁽³⁵⁰⁾. Se relaciona tanto con el tiempo de evolución de la diabetes⁽³⁵¹⁾ como con la dosis de insulina utilizada, sugiriendo que los niveles elevados de insulina tienen una influencia negativa sobre la pared arterial⁽²³⁶⁾, cuando el control no es del todo adecuado. En estudios realizados en adultos se ha observado que se consigue disminuir el índice íntima-media carotídeo en los pacientes con tratamiento intensivo de su diabetes⁽³⁵²⁾, con dosis apropiadas de insulina. Estos pacientes presentan además una disminución de la función endotelial comparado con niños sanos^(345,348,353), que es debido a un estado proinflamatorio⁽³⁵⁴⁾. También se ha relacionado con una elevación de los niveles de homocisteína sérica⁽³⁵³⁾. Esta disfunción endotelial se describe en niños a pesar de presentar un control metabólico bueno-moderado (HbA1c $7.6 \pm 1.1\%$), estando asintomáticos desde el punto de vista cardiovascular y sin presentar otro tipo de factores de riesgo^(355,356).

1.4.3.5 Disfunción endotelial y niño nacido PEG.

Existe una asociación entre nacer PEG y la disfunción endotelial, aunque los resultados son contradictorios según estudios, debido a los métodos usados, los segmentos de la arteria carótida utilizados^(357,358), de las poblaciones utilizadas, las distintas edades a los que se les ha estudiado o los diferentes criterios de inclusión⁽²²⁹⁾ (Tabla III). Recopilando todos los datos existentes, el hallazgo más común es que la restricción del crecimiento fetal se asocia con una disfunción endotelial en humanos⁽³⁵⁹⁻³⁶¹⁾.

En adultos, el efecto del bajo peso al nacimiento parece tener la misma influencia sobre el endotelio vascular que la provocada por el tabaco⁽³⁶²⁾. El daño endotelial se debe a una restricción proteica en la época fetal, que podría compensarse con el suplemento con ácido fólico durante el embarazo⁽³⁶³⁾, lo que indica que una programación nutricional adversa del sistema vascular en la vida fetal podría ser revertida o inhibida⁽²²⁹⁾. El efecto beneficioso del ácido fólico proporciona además

otra posible explicación de por qué los pacientes prematuros no presentan disfunción endotelial: los niños prematuros reciben suplemento con ácido fólico después del nacimiento en la mayoría de países⁽²²⁹⁾. Los niveles de folato en el embarazo pueden condicionar la función endotelial en población pediátrica⁽³⁶³⁾. Además, tras el nacimiento, el crecimiento acelerador-recuperador también se asocia con disfunción endotelial⁽³⁶⁴⁾.

La relación entre nacer PEG y el índice íntima-media carotídeo es inversa según el grado de restricción de crecimiento^(365,366). Además una ingesta energética materna deficiente en el embarazo se asocia con un incremento del índice íntima-media a los 9 años de edad, especialmente si la malnutrición tiene lugar en el tercer trimestre⁽³⁶⁶⁾. Se puede concluir que el índice íntima-media carotídeo aumenta en la temprana infancia en niños con antecedente de nacer PEG⁽²²⁹⁾. Algunos datos adversos que ocurren durante el embarazo como el tabaquismo⁽³⁶⁵⁾, dislipemia⁽³⁶⁷⁾, y baja ingesta energética⁽³⁶⁸⁾ contribuyen simultáneamente en el aumento del índice íntima-media carotídea. (Tabla IV).

Tabla III. Estudios que relacionan la función endotelial con el bajo peso al nacimiento⁽²²⁹⁾.

Edad gestacional	Tamaño muestra	Edad grupo	Asociación entre PEG y disfunción endotelial	País
Pretérmino	54	Niños	No	Suecia
Pretérmino	60	Niños	No	Suecia
Pretérmino	60	Niños	No	Finlandia
Pretérmino	66	Adolescentes	No	Suecia
Pretérmino	216	Adolescentes	No	Inglaterra
Término	21	Niños	No	Holanda
Término	24	Adultos	No	Inglaterra
Término	27	Adultos	Sí	Inglaterra
Término	30	Adultos	Sí	Holanda
Término	30	Adultos	No	Holanda
Término	38	Niños	No	Inglaterra
Término	40	Niños	Sí	Suecia
Término	42	Niños	Sí	Suecia
Término	44	Adolescentes	No	Suecia
Término	44	Niños	Sí	Suecia
Término	78	Niños	Sí	Brasil
Término	82	Niños	Sí	Suecia
Término	315	Adultos	Sí	Inglaterra
Término	333	Niños	Sí	Inglaterra

Tabla IV. Estudios que relacionan el índice íntima-media carotídeo con el bajo peso al nacimiento⁽²²⁹⁾.

Edad grupo	Tamaño muestra	Arteria	Asociación entre PEG y aumento IMT	País
Niños	50	Aorta	Sí	Australia
Niños	56	Aorta	Sí	Turquía
Niños	80	Aorta	Sí	Turquía
Niños	111	Coronaria	No	Finlandia
Niños	216	Carótida	Sí	Inglaterra
Adolescentes	184	Carótida	No	Holanda
27-30 años	750	Carótida	No	Holanda
49-51 años	347	Carótida	Sí	Inglaterra
44-65 años	4635	Carótida	No	Inglaterra
58 años	730	Carótida	No	Holanda
Adultos	389	Carótida	No	Inglaterra

Los niños nacidos PEG presentan un incremento de la rigidez aórtica y carotídea^(369,370), que también es factor de riesgo independiente de morbimortalidad cardiovascular^(371,372); parece debido a la disminución de síntesis de elastina en las paredes aórticas que acompañan a la restricción de crecimiento fetal y un ambiente adverso fetal, ocasionando una disminución de la elasticidad⁽³⁷³⁾. Además el tabaquismo durante el embarazo (un importante factor de riesgo para nacer PEG) también produce aumento de la rigidez aórtica⁽³²⁴⁾.

La programación fetal o la hipótesis de un origen fetal de enfermedades del adulto sugieren que daños producidos durante un periodo crítico de desarrollo pueden modificar de forma permanente la estructura, fisiología o el metabolismo de algunos órganos, conduciendo a recién nacidos PEG que son más vulnerables a las influencias adversas del entorno en la vida adulta^(374,375). Estudios prospectivos sugieren que el efecto de dicha programación puede iniciarse desde la infancia, hecho que se puede ver con el desarrollo del proceso aterosclerótico y la disfunción endotelial^(376,377). Al nacimiento, los niveles de proteína C reactiva ultrasensible están incrementados en los niños nacidos PEG, tratándose de un marcador pronóstico de futura enfermedad cardiovascular^(378,379); estos niveles ya se encuentran elevados en el cordón umbilical y se relacionan con los futuros valores de tensión arterial⁽³⁷⁹⁾.

Nacer PEG tiene como consecuencia la presencia de disfunción endotelial en niños y adultos, independientemente de otros factores de riesgo^(376,378). Aunque muchas de las complicaciones de presentar aterosclerosis suceden durante la edad adulta (infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares), en las autopsias de niños y adolescentes con antecedente de nacer PEG, se ha confirmado la presencia de lesiones ateroscleróticas⁽³⁸⁰⁻³⁸²⁾.

1.4.4 ENDOTELIO CAROTÍDEO Y TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO.

Se ha implicado al déficit de hormona de crecimiento en la regulación de la función cardiovascular y como uno de los principales factores responsables del aumento de mortalidad por enfermedades cardiovasculares tanto en niños como en adultos⁽³⁸³⁻³⁸⁵⁾. Los pacientes adultos afectados de déficit de GH tienen más probabilidad de presentar factores de riesgo cardiovasculares como hiperlipidemia, un aumento de la grasa corporal, aterosclerosis prematura, disminución de la actividad fibrinolítica, aumento de la resistencia periférica a la insulina, intolerancia a la glucosa, estructura cardíaca anormal y alteración de la función cardíaca^(386,387). Presentan una reducción de la masa del ventrículo izquierdo, disminución de la fracción de eyección y alteraciones del volumen diastólico del ventrículo izquierdo^(388,389).

Recientemente se ha demostrado que los pacientes obesos presentan una secreción disminuida de GH, que se asocia con el fenotipo del obeso y se caracteriza con aumento del índice íntima-media carotídeo, dislipemia, resistencia a la insulina e inflamación⁽³⁹⁰⁾. El pico de secreción de GH tras la realización de tests de estímulo se correlaciona de forma negativa con los valores del índice íntima-media ($r = -0.35$; $p = 0.0003$)⁽³⁹⁰⁾.

El tratamiento con rhGH tanto a corto como a largo plazo es beneficioso gracias a sus efectos sobre la distribución de la grasa abdominal, la disminución de la LDL-colesterol y la mejoría de la función cardíaca, con aumento de la masa cardíaca^(387,391). El déficit de GH también se asocia con un aumento del número de placas de ateroma en arterias carótida y femoral, con un aumento del índice íntima-media^(387,392,393); el

tratamiento con rhGH revierte estos cambios precoces tanto en la morfología como en la función y podría indicar un posible efecto beneficioso del tratamiento con rhGH sobre el sistema vascular^(387,394,395).

En resumen, el tratamiento con rhGH en pacientes afectados de déficit de GH, mejora tanto los valores de índice íntima-media carotídeo como la función endotelial por acciones directas propias de la hormona sobre el endotelio arterial, como por el efecto beneficioso de sus acciones indirectas como son: disminución de los niveles de LDL-colesterol, colesterol total y triglicéridos, normalización de los valores de tensión arterial, redistribución de la grasa abdominal con aumento de la masa magra, disminución de los valores de IMC y mejoría de la función cardíaca.

1.4.5 PREVENCIÓN E INTERVENCIÓN SOBRE LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL.

El estudio de los determinantes de aterosclerosis en la población infantil nos muestra la importancia de la prevención de enfermedades en esta época, ya que existe una rápida progresión de la aterosclerosis entre los 15 y 19 años⁽³⁹⁶⁾.

La búsqueda de soluciones para revertir el daño endotelial es uno de los retos de la medicina actual, para intentar disminuir el riesgo de sufrir sus complicaciones cardiovasculares^(344,397). Es por ello que las intervenciones deben realizarse lo más precozmente posible. Por ejemplo, la edad a la que se inicia el tratamiento con estatinas en niños con hipercolesterolemia familiar es el principal predictor de regresión de los parámetros carotídeos⁽³⁹⁸⁾.

En el caso de la población obesa y de la población con antecedente de nacer PEG, las intervenciones en el estilo de vida, mediante la práctica de entrenamiento en el ejercicio aeróbico, pérdida de peso o modificaciones en los hábitos dietéticos son beneficiosas en cuanto a conseguir una mejoría en la salud arterial y en mejorar la disfunción arterial tanto en niños como en adultos^(236,399). Esta respuesta positiva ha hecho que se especule sobre si la modificación en los estilos de vida durante la infancia pueden mejorar la salud arterial, cualquiera que sea la patología que presente el

paciente⁽²³⁶⁾. Varias estrategias de intervención como actividad física, dieta y suplementar la dieta con antioxidantes pueden mejorar la función arterial en niños con o sin morbilidades cardiovasculares^(266,319,339,353,400-405).

El ejercicio físico aeróbico mejora la función endotelial en niños sanos^(406,407). El ejercicio puede explicar hasta el 23% de la variabilidad en los resultados obtenidos en el índice íntima-media⁽⁴⁰⁷⁾. Pero los resultados difieren según estudios, ya que la mejoría depende del tipo de ejercicio, la intensidad y la duración del mismo; así, el exceso de éstos podría resultar perjudicial consiguiendo el efecto contrario al deseado⁽²³⁶⁾. Esto es debido a que el ejercicio saludable produce que la pared arterial estimule la expresión del gen de la óxido nítrico sintetasa con un consecuente aumento en las concentraciones de óxido nítrico que resultan beneficiosas para la pared arterial, aumentando el flujo sanguíneo^(400,408), hecho que no sucede en tan alta medida con un exceso de ejercicio⁽²³⁶⁾. Similar al ejercicio físico, la intervención en la dieta, mediante reducción de grasas saturadas, presenta beneficios a largo plazo en la función endotelial en niños, aunque no en niñas⁽⁴⁰⁹⁾. Esta mejora se asocia con los cambios en los niveles de colesterol⁽²³⁶⁾.

Diversos estudios han mostrado mejoría en la función endotelial tras la normalización de los niveles lipídicos en familias afectas de hipercolesterolemia⁽³⁹⁴⁾, o tras la realización de ejercicio regular^(410,411). Estas intervenciones, también producen una mejoría en niños obesos, con *diabetes mellitus* tipo 1 e hiperlipemia⁽²³⁶⁾, llegando casi a normalizarse la función endotelial tras dichas intervenciones.

En obesos, el efecto positivo del ejercicio aparece tras 6-8 semanas de ejercicio realizado tres a cuatro veces por semana durante unos 60 minutos de media mediante la realización de deportes o actividades que requieran movimiento⁽⁴¹²⁾ o 30-50 minutos de ejercicio aeróbico que incremente de forma progresiva al 50-80 % de la máxima capacidad cardiaca según edad⁽⁴¹³⁾, o una combinación de ejercicio aeróbico y de resistencia⁽⁴¹⁴⁾. Sin embargo, no se han objetivado mejoras en el índice íntima-media carotídeo con intervenciones cortas. Seis semanas de intervención dietética, consistentes en una dieta equilibrada hipocalórica, mejora la función endotelial en niños con sobrepeso y obesidad⁽⁴¹⁵⁾. Si se combina el cambio dietético junto con la realización de

ejercicio físico de forma regular obtenemos un beneficio mayor^(415,416), superando el beneficio conseguido sólo con la dieta⁽⁴¹⁵⁾.

La rápida mejoría de la función endotelial en intervenciones durante un periodo corto de tiempo tras cambios en el estilo de vida en cuanto a dieta y/o ejercicio, sugieren que éstos mejoran la función vasodilatadora mediada por el óxido nítrico, probablemente debido a efectos tanto directos como indirectos⁽⁴¹⁶⁾, como una disminución de los marcadores proinflamatorios^(236,414), debido a la pérdida de peso y/o reducción del perímetro abdominal y, consecuentemente, de la grasa abdominal⁽⁴¹⁷⁾.

Las intervenciones a largo plazo producen mejoría tanto en el índice íntima-media como en la función endotelial en los niños con factores de riesgo cardiovascular^(236,353,415). Seis meses de ejercicio de forma regular mejora estos valores en los niños a riesgo respecto a población control sana⁽²³⁶⁾; lo mismo se ha observado tras 12 meses en intervenciones aisladas de dieta o ejercicio físico⁽³⁵³⁾. Una intervención de 12 meses con modificación de la dieta mediante educación nutricional, práctica de ejercicio físico y terapia comportamental mostraron mejoría del índice íntima-media carotídea únicamente en aquellos que conseguían perder peso⁽⁴¹⁵⁾.

En pacientes afectados de *diabetes mellitus* tipo 1, no se han realizado estudios sobre la intervención en dieta y ejercicio⁽³¹⁹⁾. Sin embargo, ocho semanas de suplementación con ácido fólico o vitamina B6 o una combinación de ambas, mejoran la dilatación dependiente del endotelio comparado con placebo en esta población^(236,418). Se ha sugerido como mecanismo de acción una mejoría en la regulación de la óxido nítrico sintetasa y en la producción de peroxinitrito mediada por la oxidación de tetrahidrofolato (BH4)⁽⁴¹⁹⁾. Además, el perfil inflamatorio y lipídico sérico pueden favorecer una respuesta positiva de la función endotelial al ácido fólico⁽³¹⁹⁾; esto no sucede en pacientes obesos debido al alto nivel de marcadores inflamatorios y lípidos séricos que presentan^(420,421). Este hecho sugiere que la administración de ácido fólico puede mejorar la función endotelial únicamente cuando se encuentra con una situación en la que no están muy elevados los marcadores inflamatorios ni está muy alterado el perfil lipídico⁽³¹⁹⁾. Los pacientes en los que se observa una mejoría con el ácido fólico, deberían seguir una terapia de forma continua para persistir su efecto, ya que si

suspendemos tras las ocho primeras semanas, el efecto positivo que experimentan desaparece⁽³¹⁹⁾.

En pacientes afectos de hiperlipemia de origen familiar se han observado resultados prometedores con suplementación de la dieta con ácido docosahexanoico, un ácido graso omega-3 que se encuentra en el aceite de pescado, combinado con una dieta baja en colesterol^(400,422-424). Resultados similares se observan al suplementar este tipo de dieta con vitaminas C y E⁽⁴²⁴⁾. Los antioxidantes reducen la inflamación y la inactivación de la óxido nítrico sintetasa producida por los radicales libres de oxígeno, aumentando la biodisponibilidad del óxido nítrico y mejorando la función endotelial^(236,425).

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

Los niños nacidos pequeños para la edad gestacional que realizan un crecimiento recuperador durante la infancia presentan con mayor frecuencia que la población general síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular en la edad adulta. Este grupo de niños presentan ya en la infancia y adolescencia marcadores clínicos y analíticos predictivos del síndrome metabólico de la edad adulta. Saber reconocer estos hallazgos es fundamental para evitar el desarrollo de enfermedad cardiovascular y el síndrome metabólico en la edad adulta. La demostración de esta hipótesis y la comprobación de la existencia de un daño endotelial ya presente en la infancia y/o adolescencia obligaría a aplicar las medidas preventivas de régimen nutricional y estilo de vida de manera más intensa y precoz en este grupo de niños nacidos PEG. El crecimiento recuperador farmacológico con hormona de crecimiento no asocia alteraciones clínicas y analíticas durante la infancia/adolescencia.

Hipótesis nula (H₀)

La condición PEG asociada a crecimiento espontáneo recuperador no se asocia con un mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico y disfunción endotelial que la población nacida PEG sin crecimiento recuperador y tratada con rhGH.

Hipótesis alternativa (H_a)

La condición PEG asociada a crecimiento espontáneo recuperador se asocia con un mayor riesgo de desarrollar un síndrome metabólico y disfunción endotelial que la población nacida PEG sin crecimiento recuperador y tratada con rhGH.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar la presencia de factores predictivos de Síndrome Metabólico en una población nacida PEG y su relación con el crecimiento espontáneo y el tratamiento con rhGH.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Estudiar las diferencias existentes a nivel clínico en relación al Síndrome Metabólico entre los niños nacidos PEG con catch-up espontáneo, niños nacidos PEG tratados con rhGH y una población control.
2. Estudiar las diferencias existentes a nivel analítico en relación al Síndrome Metabólico entre los niños nacidos PEG con catch-up espontáneo y los niños nacidos PEG tratados con rhGH.
3. Estudiar las diferencias existentes en relación a la disfunción endotelial entre los niños nacidos PEG con catch-up espontáneo, niños nacidos PEG tratados con rhGH y una población control.
4. Estudiar la influencia de los datos auxológicos al nacimiento con los factores predictivos de Síndrome Metabólico a lo largo de la infancia.

3. CASUÍSTICA Y MÉTODOS

3. CASUÍSTICA Y MÉTODOS

3.1. CASUÍSTICA.

3.1.1 Población estudiada.

La muestra estudiada comprende un total de 269 niños con edades comprendidas entre los 4 y 15 años de edad, divididos en los siguientes grupos:

- a) **95 Niños nacidos PEG** controlados en la consulta de Endocrinología Pediátrica del Hospital Universitario Miguel Servet **que precisaron tratamiento con rhGH**, al no haber mostrado crecimiento recuperador.
- b) **86 Niños nacidos PEG** que han presentado un **crecimiento recuperador espontáneo** situándose su talla y peso por encima del percentil 3, controlados en la consulta de Endocrinología Pediátrica del Hospital Universitario Miguel Servet.
- c) **88 Niños sanos con peso y talla normales** y nacidos adecuados a la edad gestacional, valorados en la consulta de Cardiología Infantil del Hospital Universitario Miguel Servet por soplo funcional y dados de alta posteriormente sin constatar patología.

La muestra ha sido dividida en dos grupos según la edad, entre 4 y 10 años y entre 11 y 15 años:

- Todos los pacientes pertenecientes al grupo entre 4 y 10 años presentan un estadio prepuberal definido por un volumen testicular < 4 ml en los varones y un estadio mamario infantil o grado I de Tanner en las mujeres.
- Todos los pacientes pertenecientes al grupo entre 11 y 15 años presentan un estadio puberal definido por un volumen testicular ≥ 4 ml en varones y un estadio mamario grado II-V de Tanner.

3.1.2 Criterios de inclusión

A) Para la población de niños nacidos PEG que reciben tratamiento con rhGH han sido:

- Longitud menor de - 2 SDS al nacimiento.
- Edad comprendida entre 4 y 15 años en el momento de la exploración.
- En tratamiento con rhGH en el momento de la exploración.
- Ausencia de enfermedad concomitante.

B) Para la población de niños nacidos PEG con crecimiento recuperador espontáneo:

- Longitud menor de - 2 SDS al nacimiento.
- Edad comprendida entre 4 y 15 años en el momento de la exploración.
- Crecimiento recuperador en el momento de la exploración situándose tanto la talla como el peso por encima de - 2 SDS.
- Ausencia de enfermedad concomitante.

C) Para la población de niños sanos:

- Longitud y peso al nacimiento entre - 2 SDS y + 2 SDS.
- Edad comprendida entre 4 y 15 años en el momento de la exploración.
- Talla y peso dentro de los percentiles aceptados para la población general como normales (p3-p97).
- Ausencia de enfermedad concomitante.

3.1.3 Criterios de exclusión (fueron aplicados en las siguientes situaciones).

- No cumplir con alguno de los criterios de inclusión.
- Recién Nacidos malformados.
- Cromosomopatias.
- Infección intrauterina.
- Embarazo múltiple.
- Enfermedad materna con patología orgánica.

3.1.4 Medidas Antropométricas.

Se han valorado los parámetros auxológicos al nacimiento y en el momento de realizar la exploración en los 269 niños estudiados.

- Peso.

Al nacimiento se empleó una báscula modelo SECA (peso mínimo 10 g). Para el momento de la exploración una báscula modelo Amgi-Imsa (peso mínimo 100 g). La medida se expresó en kilogramos (kg).

- Longitud o talla.

Al nacimiento se empleó un infantómetro modelo Holtain. Para el momento de la exploración se ha utilizado un tallímetro modelo Harpenden. Las medidas se expresaron en centímetros (cm). Para los niños menores de 2 años se emplea el término longitud mientras que para los mayores de 2 años el término talla.

- Perímetro cefálico.

Se utilizó cinta métrica flexible e inextensible. Las medidas se expresaron en centímetros (cm).

3.1.5 Medidas Carotídeas.

Mediante ecógrafo color de la casa TOSHIBA (Modelo “ECCOCEE”) y transductor lineal de a.f./a.r., de la misma casa, modelo PLF-805 ST de 8 MHZ.

3.1.6 Ordenador.

Para el manejo de datos se ha utilizado un PC con procesador intel core 2 duo en entorno Windows 7.

Los datos se introdujeron en una hoja de cálculo creada con el programa Microsoft Excel 2007. El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico SPSS para Windows versión 15.0.

3.2. MÉTODOS.

3.2.1 Edad.

La edad cronológica se valoró como años cumplidos sin considerar los meses.

3.2.2 Método antropométrico.

- Peso.

Al nacimiento se acostó al niño sobre la plataforma de la báscula sin tocar fuera de ella con ninguna extremidad y sin moverse. En el momento de la exploración se les colocó en el punto medio de la plataforma de la báscula sin tocarla en parte alguna.

- Longitud o talla.

Al nacimiento se colocó al niño en el infantómetro en posición horizontal apoyando el vértex en el tope fijo; se estiró ligeramente de la cabeza, colocando la palma sobre los pabellones auriculares, los pulgares sobre ambos parietales y los restantes dedos sobre la región temporo-occipital con el niño en decúbito supino. Se deslizó el tope móvil hasta tocar en el talón del pie izquierdo con la extremidad totalmente extendida; en todos los casos se movió la plataforma varias veces hasta tomar el dato definitivo. Ha sido realizado por parte de enfermería del servicio de Neonatal.

En el momento de la exploración se les colocó de pie en el tallímetro, en posición erecta, de manera que los tobillos, nalgas y hombros estaban perfectamente alineados, las manos y los brazos relajados con las palmas vueltas hacia dentro y la cabeza con el plano de Frankfurt paralelo al suelo. La pieza horizontal del tallímetro se deslizó verticalmente hasta tocar la cabeza del niño, haciendo la presión suficiente para aplastar el pelo. Realizado por las auxiliares de la consulta de Endocrinología Pediátrica.

- Perímetro cefálico.

Se colocó al niño con la cabeza erguida y se ajustó la cinta sobre la eminencia frontal y por detrás sobre la protuberancia occipital hasta conseguir la circunferencia máxima. Ha sido realizado por parte de enfermería del servicio de Neonatal.

Para el análisis de las medidas antropométricas y el cálculo de las desviaciones estándar se han utilizado los estándares de crecimiento del Estudio longitudinal de niños normales de la Fundación Andrea Prader.

3.2.3 Estudio bioquímico.

(Se realizó en todos los casos en ayunas entre las 8:00 y las 10:00 horas, por el Servicio de Bioquímica del Hospital Miguel Servet).

- Glucosa: determinada por el método de hexocinada a 340 nm, con equipo AU 2700/5400 (Beckman Coulter).
- Triglicéridos: determinado mediante el método lipasa/4-aminofenazona/peroxidasa, con equipo AU 2700/5400 (Beckman Coulter).
- Colesterol total: determinado mediante el método colesterol oxidasa, esterasa y peroxidasa, con equipo AU 2700/5400 (Beckman Coulter).
- HDL-colesterol: determinado mediante el método anticuerpos antiBlipoproteína/colesterol oxidasa, esterasa y peroxidasa, con equipo AU 2700/5400 (Beckman Coulter).
- LDL-colesterol: determinada por fórmula matemática, al estimar resto de tipos de colesterol, con equipo AU 2700/5400 (Beckman Coulter).
- Homocisteína: determinada mediante inmunofluorescencia, con equipo IMX (ABBOT).
- Lipoproteína (a): determinada mediante Inmunonefelometría cinética, con equipo Image 800 (Beckman Coulter).

- Insulina: determinada por inmunofluorescencia, con equipo Architect (Siemens).
- IGF-I: determinada por inmunofluorescencia, con equipo Architect (Siemens).
- IGF-BP-3: determinada por inmunofluorescencia, con equipo Architect (Siemens).

3.2.4 Parámetros de disfunción endotelial carotídea.

Mediante ecógrafo color de la casa TOSHIBA (Modelo “ECCOCEE”) y transductor lineal de a.f./a.r., de la misma casa, modelo PLF-805 ST de 8 MHZ, en posición de decúbito con el cuello un poco reclinado se insona la región laterocervical derecha a nivel del ángulo mandibular / esternocleidomastoideo, evidenciando la carótida primitiva, el seno carotídeo, así como ambas carótidas (externa e interna). Se realiza análisis morfológico, observando la permeabilidad de los vasos, morfología de paredes, pulsatilidad, presencia o ausencia de calcificaciones, características del flujo sanguíneo y presencia o ausencia de zonas estenóticas. A 10 mm aproximadamente del seno carotídeo se mensura la carótida primitiva de donde se obtienen los valores.

La distancia entre la interfase lumen-íntima y la interfase media adventicia refleja el complejo íntima-media. La exploración se registra y se almacena en formato digital para su análisis posterior. El índice íntima-media carotídeo se mide de acuerdo con el protocolo estandarizado para detección de bordes semi-automático usando un software de ordenador (Sigma Scan Pro 5.0), previamente descrito^(410,411).

El estudio fue realizado por el fallecido doctor Jesús María Remírez López (DEP). Se han estudiado los siguientes parámetros (en cortes longitudinal y transversal, tanto en sístole como en diástole):

- Diámetro del vaso (exterior), en mm.
- Diámetro de la luz del vaso (interior), en mm.
- Grosor de la pared posterior, en mm.
- Ángulo Arteria carótida externa-Arteria carótida interna, en grados.

- Índice Íntima-Media de la pared posterior, en mm.
- Área (en sección transversal), en cm^2 .
- Circunferencia (en sección transversal), en mm.

3.2.5 Método estadístico.

- Base de datos: en hoja de cálculo de Microsoft Excel 2007.
- Tipos de variable: Cuantitativa o Cualitativa.
- Eliminación de datos extremos y comprobación de su normalidad.
- Exploración gráfica de los datos: gráfico de cajas, gráfico de dispersión.
- Pruebas de normalidad: Gráficos de normalidad, gráficos de tendencia, test de normalidad (prueba de Kolmogorov-Smirnov; si en el resultado del test de Kolmogorov-Smirnov $p > 0,05$ se asume normalidad; si $p < 0,05$ no se asume normalidad).
- Comprobación de igualdad de varianzas: test de Levene. Si en el resultado en el test de Levene $p > 0,05$ se asume igualdad de varianzas; si $p < 0,05$ no se asume igualdad de varianzas.

3.2.5.1 Estadística descriptiva:

- Medidas de tendencia central: media.
- Medidas de dispersión: mínimo, máximo, desviación estándar.

3.2.5.2 Análisis de datos

- Variables cualitativas: se han comparado mediante el test de Chi cuadrado.
- Variables cuantitativas; se han utilizado en función de si cumplen parámetros de normalidad los siguientes test:

- Test paramétricos (si en el test de Kolmogorov-Smirnov $p > 0,05$ y por lo tanto se asume normalidad): t-student para 2 variables, ANOVA para más de 2 variables.
 - Test no paramétricos (si en el test de Kolmogorov-Smirnov $p < 0,05$ y por lo tanto no se asume normalidad): T-Wilcoxon, Kruskal-Wallis.
 - Cuando se comparan más de 2 variables cuantitativas mediante el test de ANOVA y $p < 0,05$, se realiza un test post-hoc para hallar las variables entre las que existe realmente significación, para lo cual se ha utilizado el test de Tuckey.
- Correlación: coeficiente de correlación de Spearman (r).
 - Estudio longitudinal variables relacionadas: mediante la t-student para variables relacionadas.

3.2.6 Aspectos éticos.

El estudio se ha llevado a cabo siguiendo las normas deontológicas reconocidas en la Declaración de Helsinki (52 Asamblea General de Edimburgo, Escocia, 2000), las normas de Buena Practica Clínica y cumpliendo con la legislación vigente española que regula la investigación biomédica en humanos (Ley 14/2007 de Investigación Biomédica). El proyecto del trabajo ha sido evaluado por la Comisión de Investigación del Hospital Miguel Servet. Para su realización, se ha explicado detalladamente el estudio y se ha pedido la conformidad de su padre/madre o tutor/a. Los datos serán protegidos de usos no permitidos por personas ajenas a la investigación y se respetará la confidencialidad de los mismos.

3.3 VARIABLES.

3.3.1 Variables cualitativas.

1. Grupo: 1. PEG rhGH = PEG con tratamiento con rhGH.
 2. PEG catch = PEG con catch-up espontáneo.
 3. Control = Grupo control.
2. Sexo: 1. Varón.
 2. Mujer.

3.3.2 Variables cuantitativas.

3. Edad (años).
4. T. PADRE = Talla padre (cm).
5. SDS TP = SDS talla padre.
6. T. MADRE = Talla madre (cm).
7. SDS TM = SDS talla madre.
8. TH = Talla genética (cm).
9. SDS TH = SDS talla genética.
10. EG = Edad gestacional (semanas).
11. PESO RN = Peso recién nacido (kg).
12. SDS PRN = SDS peso recién nacido.
13. LONG RN = Longitud recién nacido (cm).
14. SDS LRN = SDS longitud recién nacido.
15. IMC RN = Índice de masa corporal recién nacido (kg/m^2).
16. SDSIMCRN = SDS Índice de masa corporal recién nacido.
17. PC RN = Perímetro craneal recién nacido (cm).
18. SDS PCRN = SDS Perímetro craneal recién nacido.
19. PESO = Peso en el momento de exploración (kg).
20. SDS PESO = SDS peso en el momento de exploración.
21. TALLA = Talla en el momento de exploración (cm).
22. SDS TALLA = SDS talla en el momento de exploración.
23. SC = Superficie corporal en el momento de exploración (m^2).

24. IMC = Índice de masa corporal en el momento de exploración (kg/m^2).
25. SDS IMC = SDS Índice de masa corporal en el momento de exploración.
26. AÑOSrhGH = Años de tratamiento con rhGH.
27. TA SIST = Tensión arterial sistólica (mm Hg).
28. TA DIAST = Tensión arterial diastólica (mm Hg).
29. D EXT LS = Diámetro externo carotídeo sección longitudinal sístole (mm).
30. D INT LS = Diámetro interno carotídeo sección longitudinal sístole (mm).
31. GROSOR LS = Grosor pared carotídea sección longitudinal sístole (mm).
32. ÁNGULO LS = Ángulo carotídeo sección longitudinal sístole ($^{\circ}$).
33. IMLS = Índice íntima-media carotídea sección longitudinal sístole (mm).
34. D EXT LD = Diámetro externo carotídeo sección longitudinal diástole (mm).
35. D INT LD = Diámetro interno carotídeo sección longitudinal diástole (mm).
36. GROSOR LD = Grosor pared carotídea sección longitudinal diástole (mm).
37. ÁNGULO LD = Ángulo carotídeo sección longitudinal diástole ($^{\circ}$).
38. IMLD = Índice íntima-media carotídeo sección longitudinal diástole (mm).
39. D EXT TS = Diámetro externo carotídeo sección transversal sístole (mm).
40. D INT TS = Diámetro interno carotídeo sección transversal sístole (mm).
41. GROSOR TS = Grosor pared posterior carotídeo sección transversal sístole (mm).
42. IMTS = Índice íntima-media carotídeo sección transversal sístole (mm).
43. ÁREA TS = Área carotídea sección transversal sístole (cm^2).
44. CIRCUNF TS = Circunferencia carotídea transversal sístole (mm).
45. D EXT TD = Diámetro externo carotídeo sección transversal diástole (mm).
46. D INT TD = Diámetro interno carotídeo sección transversal diástole (mm).
47. GROSOR TD = Grosor pared posterior carotídeo sección transversal diástole (mm).
48. IMTD = Índice íntima-media carotídeo sección transversal diástole (mm).
49. ÁREA TD = Área carotídea sección transversal diástole (mm^2).
50. CIRCUNF TD = Circunferencia carotídea sección transversal diástole (mm).
51. EDAD PRE = Edad analítica pretratamiento (años).
52. GLUC PRE = Nivel de glucosa pretratamiento (mg/dL).
53. INSUL PRE = Nivel insulina pretratamiento (mcUI/mL).
54. FÓLICO = Ácido fólico (ng/mL).

55. VIT B12 = Vitamina B12 (pg/mL).
56. GLUCOSA = Glucosa postratamiento(mg/dL).
57. TRIGLICÉR = Triglicéridos (mg(dL).
58. COLESTER = Colesterol total (mg/dL).
59. HDL-C = HDL-Colesterol (mg/dL).
60. LDL-C = LDL-Colesterol (mg/dL).
61. LIPOPROT A = Lipoproteína (a) (mg/dL).
62. HOMOCIST = Homocisteína (mcmol/L).
63. IGF-I (ng/mL).
64. IGF-BP-3 (mcg/mL).
65. INSULINA = Insulina postratamiento (mcUI/mL).
66. INSU/GLU POST = Insulina/Glucosa pretratamiento.
67. HOMA PRE = Índice HOMA pretratamiento.
68. INS/GLU POST = Insulina/Glucosa postratamiento.
69. HOMA POST = Índice HOMA postratamiento.

3.3 BASE DE DATOS.

CASO	GRUPO	SEXO	EDAD	T. PADRE	SDS TP	T. MADRE	SDS TM
1	PEG rhGH	MUJER	4	169,7	-1,01	153,30	-1,73
2	PEG rhGH	VARÓN	4	162,0	-2,11	154,70	-1,47
3	PEG rhGH	MUJER	4	170,0	-0,97	156,00	-1,22
4	PEG rhGH	VARÓN	4	167,0	-1,4	155,00	-1,41
5	PEG rhGH	VARÓN	4	162,0	-2,11	154,70	-1,47
6	PEG rhGH	MUJER	4	155,0	-2,9	147,00	-2,9
7	PEG rhGH	VARÓN	5	172,0	-0,69	154,70	-1,47
8	PEG rhGH	VARÓN	5	162,0	-2,11	154,70	-1,47
9	PEG rhGH	MUJER	5	169,7	-1,01	153,30	-1,73
10	PEG rhGH	MUJER	5	167,0	-1,4	154,30	-1,49
11	PEG rhGH	VARÓN	5	175,0	-0,26	150,00	-2,34
12	PEG rhGH	VARÓN	5	167,0	-1,4	163,50	0,17
13	PEG rhGH	MUJER	5	170,0	-0,97	156,00	-1,2
14	PEG rhGH	MUJER	6	170,0	-0,97	156,00	-1,2
15	PEG rhGH	VARÓN	6	168,5	-1,18	155,00	-1,41
16	PEG rhGH	VARÓN	6	163,0	-1,97	145,00	-3,27
17	PEG rhGH	MUJER	6	167,0	-1,40	154,30	-1,54
18	PEG rhGH	VARÓN	6	155,8	-2,99	157,00	-1,04
19	PEG rhGH	MUJER	6	175,0	0,31	146,00	-3,09
20	PEG rhGH	VARÓN	7	179,0	0,61	157,00	-1,04
21	PEG rhGH	MUJER	7	170,0	-0,97	156,00	-1,22
22	PEG rhGH	VARÓN	7	169,0	-1,11	153,00	-1,78
23	PEG rhGH	MUJER	7	170,0	-0,97	156,00	-1,22
24	PEG rhGH	MUJER	7	173,0	-0,55	147,00	-2,9
25	PEG rhGH	MUJER	7	167,0	-1,4	154,30	-1,49
26	PEG rhGH	VARÓN	7	174,0	-0,4	149,20	-2,49
27	PEG rhGH	VARÓN	8	171,8	-0,72	156,40	-1,15
28	PEG rhGH	MUJER	8	173,0	-0,55	147,00	-2,9
29	PEG rhGH	MUJER	8	170,0	-0,97	154,80	-1,45
30	PEG rhGH	VARÓN	8	161,4	-2,19	151,50	-2,06
31	PEG rhGH	MUJER	8	172,0	-0,69	157,00	-1,04
32	PEG rhGH	VARÓN	8	157,0	-2,82	150,70	-2,21
33	PEG rhGH	MUJER	8	169,8	-1	162,70	0,02
34	PEG rhGH	MUJER	8	172,0	-0,69	158,00	-0,85
35	PEG rhGH	MUJER	9	172,0	-0,69	158,00	-0,85
36	PEG rhGH	MUJER	9	169,8	-1	162,70	0,02
37	PEG rhGH	VARÓN	9	170,0	-0,97	150,90	-2,17
38	PEG rhGH	MUJER	9	172,3	-0,64	153,00	-1,78
39	PEG rhGH	VARÓN	9	168,0	-1,26	155,00	-1,41
40	PEG rhGH	VARÓN	9	167,0	-1,4	162,70	0,02

CASO	TH	SDS TH	EG	PESO RN	SDS PRN	LONG RN	SDS LRN
1	154,3	-1,53	39	3,02	-0,62	46	-2,95
2	165,4	-1,61	38	2,77	-1,06	46	-2,59
3	155,8	-1,25	38	2,56	-1,72	46,7	-2,12
4	168,1	-1,24	35	1,94	-1,75	41,5	-3,15
5	165,4	-1,61	36	1,5	-3	40	-2,8
6	143,8	-3,48	41	2,3	-2,53	45	-3,26
7	170,5	-0,9	38	2,47	-2	45,5	-2,93
8	165,5	-1,61	38	2,92	-0,59	46	-2,59
9	154,4	-1,53	39	2,2	-2,84	46	-2,95
10	153,5	-1,69	38	1,85	-3,78	45	-3,6
11	169,6	-1,02	32	1,35	-1,26	37	-2,19
12	172,3	-0,63	36	2,8	0,26	42	-2,06
13	155,8	-1,25	29	0,9	-1,39	32	-2,42
14	156,5	-1,23	38	1,97	-3,56	44	-3,93
15	168,8	-1,13	40	2,8	-1,22	47	-2,29
16	161,1	-2,23	40	2,69	-1,31	46	-2,59
17	153,5	-1,69	39	1,95	-3,63	44	-3,93
18	163,5	-1,89	39	2,35	-1,8	43,5	-2,5
19	153,3	-1,71	39	2,44	-2,09	44	-3,93
20	175,1	-0,24	38	2,5	-1,91	46	-2,59
21	155,8	-1,25	37	2	-2,05	43	-2,46
22	168,1	-1,24	37	1,2	-2,4	37	-2,5
23	155,8	-1,25	38	2,99	-0,37	45	-3,26
24	152,8	-1,81	36	2,2	-2,84	45	-2,26
25	153,5	-1,69	38	1,9	-2,88	43	-3,41
26	168,7	-1,15	40	2,48	-2,08	47	-2,29
27	171,2	-0,8	38	2,5	-1,91	45	-3,26
28	152,8	-1,81	38	2,06	-3,28	44	-3,93
29	155,2	-1,36	29	0,9	-1,39	32	-2,42
30	163,5	-1,88	39	2,5	-2,03	45,5	-3,27
31	157,3	-0,97	37	2,16	-2,97	45	-3,26
32	160,9	-2,25	40	2,35	-1,74	45	-2,9
33	159,1	-0,64	40	2,285	-2,61	47	-2,29
34	157,8	-0,88	38	2,48	-1,97	46,8	-2,05
35	157,8	-0,88	37	1,78	-2,48	40	-3,98
36	159,1	-0,64	28	1	-0,43	33	-2,15
37	167,5	-1,31	29	0,9	-1,39	32	-2,42
38	155,5	-1,31	36	1,8	-1,84	42	-2,21
39	168,6	-1,17	40	2,285	-2,61	47	-2,29
40	171,9	-0,69	39	2,95	-0,81	47	-2,29

CASO	IMC RN	SDSIMCRN	PC RN	SDS PCRN	PESO	SDS PESO	TALLA
1	14,27	1,16	34	-0,17	13,5	-1,37	98
2	13,09	0,51	33	-0,6	14,1	-2,24	99,1
3	11,74	-0,68	35	0,76	15	-0,66	97
4	11,26	-1,1	.	.	14,3	-1,84	98,5
5	9,38	-2,76	.	.	13,5	-1,84	98,7
6	11,36	-1,01	32	-2,07	12,8	-1,7	92,7
7	11,93	-0,51	33	-0,6	19	-1,53	112,5
8	13,8	1,13	.	.	14,5	-2,5	94,3
9	10,4	-1,77	29	-3,71	13,6	-1,32	89,2
10	9,14	-2,72	.	.	15,5	-1,46	103,2
11	9,86	-2,33	27	-1,86	15,3	-2,21	105,8
12	15,87	1,72	33	0,04	14,9	-1,97	102,3
13	5,63	-6,52	30	2,47	14	-1,95	102,9
14	9,86	-2,05	.	.	17,6	-1,74	114,5
15	12,67	-0,05	.	.	15,3	-2,21	105,8
16	12,71	0,18	32	-1,79	15,2	-2,24	105,7
17	10,07	-2,14	32	-1,55	17,3	-1,53	115,2
18	12,42	-0,08	31	-2,24	18,5	-1,39	108,2
19	12,6	0,08	33	-0,61	17	-1,62	109,7
20	11,81	-0,61	.	.	19,1	-2,3	110
21	10,82	-1,45	28,5	-3,46	17,9	-1,63	112,1
22	8,77	-3	26,5	-2,3	20,6	-1,37	110,2
23	14,76	1,98	30	-2,62	19,5	-1,46	114,9
24	10,86	-1,45	.	.	17,6	-1,74	114,5
25	10,27	-1,97	32	-1,27	19	-1,94	108,3
26	11,23	-1,14	.	.	16,9	-2,41	114
27	12,35	-0,14	32,5	-0,97	21,8	-1,65	120,9
28	10,64	-1,64	32	-1,27	18,2	-1,59	111,6
29	5,63	-6,52	30	2,47	20	-1,36	115,5
30	12,08	-0,5	34	-0,35	22,7	-1,12	122,1
31	10,67	-1,62	.	.	27,1	-0,46	121,5
32	12,6	0,15	34	-0,37	16,5	-2,51	112,3
33	10,34	-1,81	30	-3,39	21,1	-1,76	124
34	11,32	-1,04	30	-2,62	22,5	-1,56	126,8
35	11,13	-1,22	30	0,15	24,7	-0,9	122,5
36	9,18	-2,68	.	.	27	-0,57	126,9
37	5,63	-6,52	30	2,47	30	-0,65	131,2
38	10,2	-1,91	31	-1,12	26,5	-0,98	123
39	10,34	-1,81	30	-3,39	23,5	-1,83	121,7
40	13,35	0,46	34	-0,17	27,5	-1,1	132,8

CASO	SDSTALLA	SC	IMC	SDS IMC	AÑOSrhGH	TA SIST	TA DIAST
1	-2,1	0,61	14,06	-1,21	0,5	88	53
2	-2,22	0,67	14,36	-1,39	1,5	85	47
3	-2,21	0,63	15,94	0,25	0,7	95	45
4	-2,51	0,69	14,74	-0,53	0,6	77	52
5	-2,06	0,68	13,86	-0,31	0,4	70	40
6	-2,92	0,57	14,9	-0,56	0,5	90	46
7	-1,9	0,77	15,01	-0,66	1	73	51
8	-4,6	0,62	16,31	0,25	0,5	82	55
9	-3,92	0,58	17,09	1,14	0,5	90	55
10	-2,01	0,67	14,55	-0,75	1,5	95	71
11	-2,2	0,67	13,67	-1,35	1,5	87	58
12	-2,1	0,65	14,24	-0,97	1	93	54
13	-1,94	0,63	13,22	-1,64	2	93	45
14	-1,76	0,75	13,42	-1,48	3	83	56
15	-2,2	0,67	13,67	-1,35	1,5	90	60
16	-2,22	0,67	13,6	-1,39	1,5	86	50
17	-0,73	0,74	13,04	-1,68	2,5	88	60
18	-2,26	0,75	15,8	-0,09	0,8	96	47
19	-2,06	0,72	14,13	-1,08	2	87	48
20	-2,63	0,76	15,79	-1,33	3	85	50
21	-2,32	0,75	14,24	-0,9	2,5	102	61
22	-2,83	0,79	16,96	0,25	2	90	55
23	-2,06	0,8	14,77	-0,84	2	90	48
24	-1,76	0,75	13,42	-1,48	3	91	58
25	-4,41	0,76	16,2	-0,4	0,5	90	58
26	-2,25	0,73	13	-1,79	1,5	91	64
27	-1,84	0,86	14,91	-1	2,5	96	48
28	-2,43	0,75	14,61	-0,9	2,5	99	50
29	-1,96	0,8	14,99	-0,79	2	95	60
30	-1,02	0,87	15,23	-0,74	3	92	60
31	-1,86	0,96	18,36	0,52	4	95	46
32	-2,58	0,72	13,08	-1,75	3	95	60
33	-1,49	0,73	13,72	-1,58	4	85	63
34	-1,07	0,89	13,99	-1,48	2,5	93	49
35	-1,56	0,92	16,46	-0,32	1	127	68
36	-0,87	0,97	16,77	-0,22	4,5	106	68
37	-0,97	1,05	17,43	-0,17	4,5	98	65
38	-2,25	0,95	17,52	0	4	97	54
39	-2,56	0,89	15,87	-0,81	3,5	95	50
40	-0,75	1	15,59	-0,92	2	100	67

CASO	D EXT LS	D INT LS	GROSOR LS	ÁNGULO LS	IMLS	D EXT LD	D INT LD
1	5,9	4	1	15	0,4	6,3	4,7
2	5,2	4,1	1,2	14	0,4	5,8	4,1
3	4,2	3,8	1	12	0,3	5,6	3,8
4	5,3	4	0,9	13	0,4	5,8	4,2
5	6,5	5,6	1,3	15	0,4	6,9	6,2
6	6,1	5	1,3	15	0,3	6,5	6,3
7	4,3	3,9	1	12	0,3	5,5	3,8
8	5,3	4,2	0,5	12	0,3	6,2	4,8
9	6,8	4,9	1,3	12	0,3	7,5	5,9
10	6,1	4,2	1,1	13	0,3	7,1	5,5
11	6,9	5	1,1	9	0,4	7	5,2
12	6,7	5,1	1,3	15	0,3	7	5,5
13	5,8	4,4	0,8	10	0,3	5,1	4,2
14	6,7	4,7	1,7	12	0,3	6,8	5
15	7,1	6	1,3	15	0,4	7,6	6,4
16	6,6	5,2	1,3	17	0,3	6,7	4,9
17	6,2	4,3	1	34	0,3	6,8	5
18	6	4,6	1	12	0,3	5,2	4,5
19	7,2	5,5	1	14	0,3	7,7	6,1
20	6,8	4,5	1,5	20	0,3	7,3	5,9
21	7,8	5,9	1,7	19	0,5	8,6	6,8
22	7,8	4,9	1,3	15	0,4	8,6	6
23	7,3	5	1,3	16	0,4	7,2	5,7
24	6,3	4,5	1,3	12	0,3	6,9	5,3
25	6,7	4,3	1,2	18	0,3	7,3	5,2
26	7,2	5,2	1,1	17	0,5	6,7	5,2
27	6,3	4,5	1,4	16	0,3	7,1	5,5
28	6,5	4,6	1,4	15,6	0,3	7,1	5,4
29	7	5,2	1,1	19	0,4	8	5,7
30	6,7	4,8	1,5	16	0,3	7,3	5,6
31	6,7	4,7	1,4	15	0,3	7,1	5,5
32	6,8	4,8	1,4	16	0,3	7,2	5,6
33	7,5	5	1,2	20	0,4	7,8	5,6
34	6,6	5,4	1	16	0,4	7,4	5,7
35	6,2	4,3	1,2	16	0,3	6,5	5,2
36	6,4	4,6	1,4	17	0,4	7	5,4
37	7,1	4,9	1,5	14	0,3	7,7	5,7
38	6,3	4,8	1,2	16	0,4	6,9	5,5
39	6,8	4,9	1,1	20	0,3	6,3	5,2
40	6,5	4,5	1,5	23	0,3	6,2	5,5

CASO	GROSOR LD	ÁNGULO LD	IMLD	D EXT TS	D INT TS	GROSOR TS	IMTS
1	0,9	16	0,3	5,1	4,1	0,8	0,3
2	1	15	0,3	5	4	1	0,3
3	0,9	13	0,3	5	4,1	1,1	0,3
4	1,2	14	0,3	5,2	4	0,9	0,4
5	1,1	15	0,3	5,3	4,2	1,2	0,3
6	1	16	0,3	5	4	1	0,3
7	0,9	12	0,3	5,1	4	1,1	0,3
8	0,8	13	0,3	5,6	3,9	1	0,3
9	0,9	12	0,3	5,9	4	0,8	0,3
10	0,7	11	0,3	5,4	3,6	0,7	0,3
11	0,9	10	0,4	6,4	5	0,8	0,4
12	0,8	17	0,3	6,8	5	1,6	0,4
13	0,7	15	0,2	5,9	4,5	0,8	0,3
14	1,4	11	0,3	5,3	4,3	1,3	0,3
15	0,9	16	0,3	7,3	5,7	0,9	0,3
16	1,3	18	0,3	5	3,9	0,5	0,3
17	1,3	35	0,4	5,4	4,5	1,2	0,3
18	1	17	0,3	6,1	4,6	1	0,3
19	1,3	15	0,3	5,9	4,4	1,2	0,3
20	1,1	19	0,3	5,7	3,9	0,8	0,3
21	1,4	21	0,4	7,2	5,9	0,8	0,3
22	1,4	15	0,3	7,6	6,4	1	0,4
23	0,9	19	0,3	6,8	5,8	1	0,3
24	0,6	13	0,3	5,8	4,3	0,9	0,3
25	1,3	19	0,3	6,2	4,7	0,7	0,3
26	0,9	20	0,5	6,3	5	1	0,5
27	1,1	16	0,3	6	3,5	1	0,3
28	1	15	0,3	5,8	3,4	0,9	0,4
29	1,2	20	0,3	7	5	1,2	0,2
30	1,1	17	0,3	6	3,6	0,9	0,4
31	0,9	16	0,3	5,9	3,7	1	0,4
32	1,2	17	0,3	6,1	3,8	1	0,4
33	1,1	20,1	0,3	7	5,1	1,1	0,2
34	0,7	18	0,4	6,8	5,1	0,9	0,5
35	1,1	16	0,3	6,9	5,9	1	0,3
36	1,3	17	0,4	7,2	6,2	1,1	0,4
37	2	15	0,4	7,2	5,3	0,7	0,4
38	1,1	16	0,4	6,9	6	1,2	0,4
39	1	17	0,3	6,8	5	0,9	0,4
40	1,3	15	0,3	7	4,8	1,2	0,3

CASO	ÁREA TS	CIRCUNF TS	D EXT TD	D INT TD	GROSOR TD	IMTD	ÁREA TD
1	0,17	14,5	5,8	4,6	0,9	0,3	0,23
2	0,2	15,6	5,4	4,4	0,8	0,3	0,23
3	0,2	17	5,5	4,3	1	0,3	0,25
4	0,19	16	5,2	4	0,9	0,3	0,21
5	0,2	16,3	5,4	4,1	1	0,3	0,22
6	0,22	18	5,6	4,4	1	0,3	0,26
7	0,21	17,5	5,5	4,3	1	0,3	0,25
8	0,18	15,2	6,4	4,9	0,8	0,3	0,23
9	0,25	17,6	6,2	5	1	0,3	0,31
10	0,22	16,7	5,7	4,5	0,9	0,3	0,29
11	0,2	15,7	7,4	5,8	0,9	0,4	0,26
12	0,26	18,1	7,2	5,6	1,3	0,4	0,33
13	0,16	14	5,3	4,3	0,8	0,3	0,26
14	0,2	16	6,8	5,4	1,1	0,3	0,3
15	0,26	18,2	7,3	6,2	0,7	0,3	0,33
16	0,19	15,4	6	5,1	0,4	0,3	0,22
17	0,22	15,9	6,3	4,6	0,9	0,3	0,34
18	0,17	15	5,5	4,5	1	0,3	0,27
19	0,2	26	6,4	4,6	1,5	0,3	0,22
20	0,17	14	6,6	4,8	0,9	0,3	0,27
21	0,31	19,6	8,3	6,6	1,1	0,3	0,42
22	0,49	24,8	9,5	7,1	1,5	0,3	0,51
23	0,25	18	7,6	6,3	1	0,3	0,34
24	0,24	17,3	6,4	4,7	0,7	0,3	0,27
25	0,35	20,9	7,3	5,8	0,9	0,3	0,34
26	0,25	17,6	7,2	5,4	0,9	0,5	0,4
27	0,19	15	6,2	5	1	0,3	0,19
28	0,2	15,7	6,6	5,1	1	0,3	0,2
29	0,27	18,5	7,2	5,8	0,6	0,3	0,33
30	0,2	16	6,6	5,2	1,1	0,3	0,21
31	0,2	15,7	6,5	4,9	0,9	0,3	0,22
32	0,2	16,1	6,7	5,1	1,1	0,3	0,24
33	0,27	18,5	7,1	5,7	0,7	0,3	0,33
34	0,25	12,8	7,1	5,8	0,7	0,4	19,5
35	0,27	17,8	7,1	6,2	0,8	0,3	0,29
36	0,3	19,3	7,5	6,6	0,7	0,4	0,32
37	0,27	18,6	7,1	6,1	1	0,4	0,35
38	0,3	19,8	7,1	6,3	0,8	0,4	0,3
39	0,25	18,7	6,7	6,5	0,9	0,3	0,27
40	0,22	19	6,5	6,1	1	0,3	0,3

CASO	CIRCUNF TD	EDAD PRE	GLUC PRE	INSUL PRE	FÓLICO	VIT B12	GLUCOSA
1	17	3	80	2	5,3	452	83
2	16	4	82	2	17,55	348	83
3	19	4	74	2	4,2	558	70
4	18	4	77	2	5,4	576	67
5	17	.	.	.	3,26	599	71
6	18	.	.	.	4,1	373	80
7	19	4	76	2	7,1	394	79
8	17,1	3	73	2	7,6	400	72
9	19,6	.	.	.	11,51	1496	74
10	17,9	4	80	2,02	3,41	530	88
11	18,1	.	.	.	6,6	549	77
12	20,3	4	81	4,16	4,23	417	75
13	18,1	3	92	2	19,31	542	88
14	19	3	83	2,03	5,6	333	80
15	20,4	3	91	2	13,57	227	80
16	16,5	3	79	2	7,3	435	93
17	20,6	4	78	12	5,52	601	106
18	19,2	4	95	2	5,16	609	85
19	16,5	4	71	3,55	10,6	505	65
20	18,5	4	81	2	4,89	341	87
21	22,9	5	72	2	7,51	362	72
22	25,3	4	61	3,01	4,93	664	80
23	20,7	7	73	25,7	5,83	582	76
24	18,5	7	90	10,9	5,7	333	90
25	20,6	5	77	2	7,65	429	76
26	22,3	4	73	2	12,77	495	87
27	18	5	93	2	4,04	424	98
28	16	5	86	2,18	7,14	524	74
29	20,3	4	73	3,62	7,27	479	83
30	17	4	89	6,21	5,64	401	68
31	16,8	6	95	20	4,8	353	100
32	17,1	4	74	2,12	7,82	628	81
33	20,2	4	87	3,31	2,14	563	83
34	0,3	4	60	2	6,4	455	97
35	19,8	5	90	3,83	7,42	595	97
36	20,4	5	85	3,35	7,62	482	79
37	21	9	81	2,31	4,96	358	92
38	20,1	5	81	12,9	4,13	423	82
39	19,4	6	90	2	5,67	563	70
40	20,3	5	89	2	7,79	443	83

CASO	TRIGLICÉR	COLESTER	HDL-C	LDL-C	LIOPROT A	HOMOCIST	IGF-I
1	44	165	47	109	3,67	2,32	133
2	38	184	49	127	21,5	4,04	164
3	57	197	54	132	3,83	7,37	126
4	36	147	44	95	47,3	6,62	276
5	175	236	46	155	12	4,16	178
6	96	229	60	150	20,4	8,9	105
7	20	128	.	.	5,25	2,36	47,8
8	90	191	45	100	12	5,6	245
9	51	135	37	88	2	3,21	201
10	52	146	58	78	9,34	4,13	276
11	78	187	49	122	113	6,05	230
12	154	206	26	149	4,6	3,2	56,6
13	47	196	62	125	36,3	4,79	194
14	120	141	45	100	10	9,6	404
15	43	146	47	91	5,12	4,7	272
16	60	187	62	113	10,13	5,36	353
17	32	197	66	124	24,4	5,99	243
18	80	232	60	156	160	6,94	321
19	100	181	43	137	19,8	7,5	342
20	39	131	40	84	9,74	5,05	171
21	46	116	31	76	49,4	5,55	62,2
22	274	186	36	95	35,6	9,46	174
23	33	177	68	102	13,8	5,46	414
24	55	111	56	88	13,4	6,5	586
25	37	211	64	139	15,3	5,32	153
26	32	168	55	107	11,1	4,58	249
27	60	151	66	73	57,4	5,58	351
28	36	147	53	87	11,8	4,16	217
29	40	165	45	112	17,9	6,04	414
30	91	196	66	112	10	4,03	422
31	40	115	34	73	68	5,83	260
32	106	132	61	50	6,76	5,2	244
33	58	172	64	96	2,76	5,57	456
34	24	154	62	87	8	4,9	349
35	41	123	59	56	9,9	7,65	427
36	50	139	42	87	40,6	5,51	350
37	141	155	41	86	21,3	7,06	952
38	68	233	56	164	15	5,6	355
39	29	125	51	69	3,74	5,43	269
40	34	182	65	110	132	6,88	167

CASO	IGF-BP3	INSULINA	INS/GLU PRE	HOMA PRE	INS/GLU POST	HOMA POST
1	3,65	2	0,03	0,40	0,02	0,41
2	4,5	2	0,02	0,40	0,02	0,41
3	3,6	2	0,03	0,37	0,03	0,35
4	4,72	2	0,03	0,38	0,03	0,33
5	2,77	7,88	.	.	0,11	1,38
6	3,08	2	.	.	0,03	0,4
7	1,7	2,27	0,03	0,38	0,03	0,61
8	3,38	2,61	0,03	0,36	0,04	0,46
9	3,1	3,1	.	.	0,04	0,57
10	4,96	8,41	0,03	0,40	0,1	1,83
11	3,74	14,3	.	.	0,19	2,72
12	3	2	0,05	0,83	0,03	0,37
13	3,86	2,98	0,02	0,45	0,03	0,65
14	4,01	4,41	0,02	0,42	0,06	0,87
15	2,28	2,93	0,02	0,45	0,04	0,58
16	4,1	3,29	0,03	0,39	0,04	0,76
17	5,7	11,9	0,15	2,31	0,11	3,11
18	2,01	6	0,02	0,47	0,07	1,26
19	4,56	2	0,05	0,62	0,03	0,32
20	4,2	6,62	0,02	0,40	0,08	1,42
21	2	2	0,03	0,36	0,03	0,36
22	5,1	4,51	0,05	0,45	0,06	0,89
23	5,01	4,09	0,35	4,63	0,05	0,77
24	5,36	6,2	0,12	2,42	0,07	1,38
25	5	2	0,03	0,38	0,03	0,38
26	3,8	2,68	0,03	0,36	0,03	0,58
27	5,1	10,8	0,02	0,46	0,11	2,61
28	2,79	2	0,03	0,46	0,03	0,37
29	5,11	8,61	0,05	0,65	0,1	1,76
30	4,1	23,2	0,07	1,36	0,34	3,9
31	3,7	17,4	0,21	4,69	0,17	4,3
32	3,8	2	0,03	0,39	0,02	0,4
33	6,34	7,02	0,04	0,71	0,08	1,44
34	4,97	2	0,03	0,30	0,02	0,48
35	4,02	8,86	0,04	0,85	0,09	2,12
36	3,2	12,5	0,04	0,70	0,16	2,44
37	4,2	7,33	0,03	0,46	0,08	1,67
38	3,77	2,16	0,16	2,58	0,03	0,44
39	4,01	2,12	0,02	0,44	0,03	0,37
40	4	2	0,02	0,44	0,02	0,41

CASO	GRUPO	SEXO	EDAD	T. PADRE	SDS TP	T. MADRE	SDS TM
41	PEG rhGH	VARÓN	9	168,0	-1,26	156,10	-1,2
42	PEG rhGH	VARÓN	9	167,0	-1,4	162,70	0,02
43	PEG rhGH	MUJER	9	172,3	-0,64	153,00	-1,78
44	PEG rhGH	MUJER	9	165,6	-1,6	153,60	-1,67
45	PEG rhGH	MUJER	10	169,8	-1	162,70	0,02
46	PEG rhGH	MUJER	10	160,5	-2,32	158,00	-0,85
47	PEG rhGH	MUJER	10	160,5	-2,32	158,00	-0,85
48	PEG rhGH	MUJER	10	169,8	-1	162,70	0,02
49	PEG rhGH	VARÓN	10	167,0	-1,4	153,00	-1,78
50	PEG rhGH	MUJER	10	175,0	-0,26	160,00	-0,48
51	PEG rhGH	VARÓN	10	167,0	-1,4	162,70	0,02
52	PEG rhGH	MUJER	10	166,5	-1,47	147,30	-2,84
53	PEG rhGH	VARÓN	10	175,0	-0,26	165,50	0,55
54	PEG rhGH	MUJER	10	168,0	-1,26	150,00	-2,34
55	PEG rhGH	MUJER	11	170,0	-0,97	152,00	-1,97
56	PEG rhGH	MUJER	11	168,0	-1,26	150,00	-2,34
57	PEG rhGH	MUJER	11	168,0	-1,26	150,00	-2,34
58	PEG rhGH	VARÓN	11	160,0	-2,39	160,00	-0,48
59	PEG rhGH	VARÓN	11	164,8	-1,71	163,40	0,15
60	PEG rhGH	MUJER	11	164,7	-1,72	158,20	-0,81
61	PEG rhGH	MUJER	11	164,7	-1,72	158,20	-0,81
62	PEG rhGH	MUJER	11	155,4	-3,05	162,10	-0,09
63	PEG rhGH	MUJER	12	150,0	-3,81	142,40	-3,76
64	PEG rhGH	MUJER	12	158,5	-2,61	160,20	-0,44
65	PEG rhGH	VARÓN	12	183,0	0,88	165,90	0,62
66	PEG rhGH	MUJER	12	164,7	-1,72	158,20	-0,81
67	PEG rhGH	MUJER	12	164,0	-1,82	158,10	-0,83
68	PEG rhGH	VARÓN	12	172,0	-0,69	151,00	-2,15
69	PEG rhGH	MUJER	12	162,7	-2,01	156,50	-1,13
70	PEG rhGH	MUJER	12	173,0	-0,55	148,00	-2,71
71	PEG rhGH	VARÓN	13	180,0	0,45	171,00	1,57
72	PEG rhGH	MUJER	13	162,7	-2,01	156,50	-1,13
73	PEG rhGH	MUJER	13	163,9	-1,84	159,30	-0,61
74	PEG rhGH	MUJER	13	160,0	-2,39	149,20	-2,49
75	PEG rhGH	MUJER	13	163,0	-1,97	161,30	-0,24
76	PEG rhGH	VARÓN	13	174,0	-0,4	148,00	-2,71
77	PEG rhGH	MUJER	13	159,0	-2,53	150,00	-2,34
78	PEG rhGH	MUJER	13	160,0	-2,39	160,10	-0,46
79	PEG rhGH	MUJER	13	162,5	-2,04	150,00	-2,34
80	PEG rhGH	VARÓN	14	172,0	-0,69	162,60	0,01

CASO	TH	SDS TH	EG	PESO RN	SDS PRN	LONG RN	SDS LRN
41	169,1	-1,09	38	2,5	-1,91	46,5	-2,26
42	171,9	-0,69	38	2,47	-2	45,5	-2,93
43	155,5	-1,31	37	2,25	-1,47	43	-2,23
44	152,5	-1,88	33	1,4	-1,44	37	-2,6
45	159,1	-0,64	36	1,72	-2	39	-3,27
46	152,1	-1,95	38	2,56	-1,72	46,7	-2,12
47	152,1	-1,85	38	2,53	-1,95	47	-2,29
48	159,1	-0,64	38	2,25	-1,95	44	-2,81
49	167,1	-1,38	38	2,35	-2,38	44	-3,93
50	160,3	-0,41	38	2,36	-1,66	45	-2,21
51	171,7	-0,69	38	2,335	-2,47	44,6	-3,86
52	149,7	-2,38	37	2,175	-1,53	43	-2,46
53	177,4	0,08	38	2,4	-2,3	45	-3,6
54	151,8	-1,99	38	2,47	-2	45,5	-2,93
55	153,8	-1,62	38	2,5	-1,91	46	-2,59
56	151,8	-1,99	37	1,61	-2,68	43	-2,46
57	151,8	-1,99	39	2,44	-2,09	44	-3,93
58	167,1	-1,38	38	2,85	-1,08	45	-3,6
59	171,2	-0,8	38	2,25	-2,7	46	-2,95
60	154,3	-1,54	38	2,515	-1,25	45	-2,21
61	154,3	-1,54	38	2,2	-2,84	45	-3,26
62	151,6	-2,04	38	1,9	-2,88	43	-3,41
63	139,1	-4,38	41	2,93	-1,05	46	-2,59
64	152,2	-1,93	38	2,3	-1,82	45	-2,21
65	181,6	0,67	39	2,72	-1,43	46	-2,9
66	154,3	-1,54	38	2,585	-1,06	45	-2,21
67	153,9	-1,61	38	2,48	-1,97	46,8	-2,05
68	168,6	-1,17	38	2,52	-1,84	46	-2,59
69	152,5	-1,88	40	2,69	-1,31	46	-2,59
70	153,4	-1,71	38	1,9	-2,88	43	-3,41
71	182,6	0,82	40	2,9	-0,95	47	-2,29
72	152,5	-1,88	35	1,38	-2,79	38	-4,23
73	154,5	-1,51	40	2,65	-1,44	45,5	-2,93
74	147,5	-2,81	36	0,98	-4,72	40	-3,94
75	155	-1,41	38	2,5	-1,91	46	-2,59
76	168,1	-1,24	33	1,4	-1,44	37	-2,6
77	147,4	-2,83	38	1,77	-3,26	42	-4
78	152,9	-1,8	29	0,9	-1,39	32	-2,42
79	149,1	-2,51	37	2,37	-2,38	44,5	-2,39
80	174,4	-0,34	38	2,02	-2,56	42	-4

CASO	IMC RN	SDSIMCRN	PC RN	SDS PCRN	PESO	SDS PESO	TALLA
41	11,56	-0,83	.	.	28,5	-1,35	130
42	11,93	-0,51	33	-0,6	23,5	-1,96	132,9
43	12,17	-0,43	32	-0,89	25,5	-1,25	123,8
44	10,23	-3,01	.	.	24	-1,52	131
45	11,31	-1,06	32	-0,54	25	-1,61	131
46	11,74	-0,68	35	0,76	23	-1,93	124
47	11,45	-0,97	.	.	22,2	-2,05	123,5
48	11,6	-0,84	32	-1,27	23	-1,64	128,7
49	12,14	-0,33	.	.	28,5	-1,35	130
50	11,65	-0,82	.	.	36	0,65	129,7
51	11,74	-0,75	.	.	23,5	-1,96	132,9
52	10,74	-1,56	30	-2,18	25	-1,61	131
53	11,85	-0,67	.	.	30,8	-0,82	136,2
54	11,93	-0,51	33	-0,6	23	-1,93	124
55	11,81	-0,61	.	.	29,6	-1,46	139,5
56	8,7	-3,04	30	-2,18	27	-1,45	133,8
57	12,6	0,08	33	-0,61	31,4	-0,82	134,6
58	14,07	1,01	.	.	28,5	-1,63	134,2
59	10,63	-1,59	.	.	27,1	-1,82	134,8
60	11,88	-0,55	36	1,43	27,8	-1,73	132,7
61	10,86	-1,45	34	0,08	28,6	-1,6	129,5
62	10,27	-1,97	32	-1,27	37,1	-0,54	141,4
63	13,55	0,92	33	-1,35	52,8	0,23	149,9
64	10,64	-1,65	33	-0,6	46,1	-0,04	147,4
65	12,85	0,09	35	0,32	46,2	0,11	144,3
66	11,96	-0,49	36	1,43	40,9	-0,61	146,9
67	11,32	-1,04	30	-2,62	40,9	-0,61	146,9
68	11,91	-0,53	.	.	35,2	-1,94	145,4
69	12,71	0,18	32	-1,79	33	-1,56	145,1
70	10,27	-1,97	32	-1,27	36,2	-1,08	139,1
71	13,13	0,29	.	.	35,2	-1,94	145,4
72	9,81	-2,37	30,5	-1,31	36,9	-1,43	143
73	12,8	0,26	32,5	-1,08	52,8	0,23	149,9
74	6,13	-4,99	.	.	34	-1,84	143,1
75	11,81	-0,61	.	.	33,5	-1,9	145,5
76	10,23	-3,01	.	.	50,4	0,6	157,1
77	10,03	-2,18	.	.	51	0,14	153,4
78	5,63	-6,52	30	2,47	27,3	-2,67	145,3
79	12,24	-0,58	33	-0,22	56,9	0,81	154,3
80	11,45	-0,93	32	-1,27	42,5	-1,4	154

CASO	SDSTALLA	SC	IMC	SDS IMC	AÑOSrhGH	TA SIST	TA DIAST
41	-1,9	1	16,86	-0,56	3	95	60
42	-0,9	0,93	13,31	-1,91	5,5	97	49
43	-2,23	0,94	16,64	-0,42	1,5	103	50
44	-0,81	0,93	13,99	-1,53	4	106	44
45	-1,44	0,95	14,57	-1,34	2,5	105	44
46	-2,73	0,89	14,96	-1,2	0,8	101	60
47	-2,82	0,88	14,56	-1,35	3,5	102	56
48	-1,1	0,91	13,89	-1,57	3,5	97	58
49	-1,9	1	16,86	-0,56	3	95	60
50	-1,07	1,14	21,4	1,58	7	100	65
51	-0,9	0,93	13,31	-1,91	5,5	85	50
52	-1,44	0,95	14,57	-1,34	2,5	106	50
53	-0,75	1,08	16,6	-0,62	2,5	97	50
54	-2,73	0,89	14,96	-1,2	0,8	100	55
55	-1,11	1,07	15,21	-1,28	4	100	46
56	-1,27	1	15,08	-1,2	3	86	57
57	-1,21	1,08	17,33	-0,37	6	96	70
58	-1,87	1,03	15,82	-1,06	5	102	57
59	-1,83	1	14,91	-1,36	4	96	70
60	-2,14	1,01	15,79	-1,05	7	92	64
61	-2,81	1	17,05	-0,62	3	97	56
62	-0,96	1,2	18,56	-0,13	4	98	58
63	-1,53	1,48	23,5	1,03	5	92	67
64	-1	1,37	21,22	0,47	5	98	50
65	-1,12	1,36	22,19	0,99	1,75	95	62
66	-1	1,29	18,95	-0,24	6	100	60
67	-1	1,29	18,95	-0,24	6	103	55
68	-0,99	1,19	16,65	-1,91	5	103	60
69	-1,32	1,15	15,67	-1,3	2,5	102	70
70	-2,08	1,18	18,71	-0,28	0,5	115	61
71	-0,99	1,19	16,65	-1,91	5	111	64
72	-2,25	1,21	18,04	-0,76	4	104	59
73	-1,53	1,48	23,5	1,03	5	97	61
74	-2,59	1,16	16,6	-1,19	8	102	51
75	-2,13	1,16	15,82	-1,44	1	117	60
76	0,57	1,48	20,42	0,4	3	110	56
77	-0,63	1,47	21,67	0,47	4	110	54
78	-2,24	1,05	12,93	-2,41	3	114	69
79	-0,49	1,56	23,9	1,2	5	123	58
80	-1,43	1,35	17,92	-0,86	1,5	100	65

CASO	D EXT LS	D INT LS	GROSOR LS	ÁNGULO LS	IMLS	D EXT LD	D INT LD
41	6,6	4,7	1,3	21	0,4	6,5	5,1
42	6,3	4,9	1,2	15	0,3	6,9	5,6
43	6,4	5,2	1	20	0,3	6,5	5,4
44	6,6	5	1,3	17	0,4	6,7	5,6
45	8,4	5,5	1,8	24	0,4	8,2	5,7
46	5,4	4,8	0,9	31	0,4	6,2	5,5
47	5,8	5	1	21	0,3	6	5,4
48	5,3	4,9	1,1	23	0,4	5,8	5,7
49	7,3	4,8	1,5	13	0,4	7,5	5,2
50	7	5,2	1	14	0,4	7,7	5,7
51	8,2	6	1,6	18	0,4	8,8	6,9
52	7,1	5,5	0,9	17	0,3	8,1	6,5
53	6,8	6,1	1,2	20	0,3	7,6	6,1
54	8,2	5,8	1	19	0,4	8,2	7
55	6	4,7	0,7	18	0,3	6	4,8
56	6,8	4,7	1,1	15	0,3	7	5
57	7,1	5	1,3	14	0,4	7,2	5,1
58	7,5	5,1	1,2	15	0,3	7,1	5
59	7	5	1	12	0,3	7,9	5,6
60	6,5	4,6	0,9	11	0,3	7,4	4,8
61	7,8	4,9	1,1	19	0,4	7,6	6,2
62	7,2	5,2	0,8	17	0,3	7,3	4,5
63	6,9	5	0,7	13	0,3	7,5	5,4
64	7,1	5,3	0,9	10	0,4	8	5,8
65	7,5	5,6	1,5	33	0,5	8	6,1
66	6,4	4,4	0,6	14	0,3	7,2	5,3
67	7,6	5,4	2	9	0,3	7,9	5,6
68	6,4	4,4	1	20	0,3	6,8	5,3
69	6,7	4,6	1,6	17	0,3	7,2	4,9
70	9	5,9	1,9	13	0,4	9,8	7
71	7,6	5,5	1,4	18	0,3	7,9	6
72	7,7	5,7	1,5	18	0,3	8	5,9
73	7,6	5,8	1,5	17	0,3	8,3	6,4
74	7,2	5,2	1,3	12	0,4	8,2	6
75	7,5	4,6	2,3	14	0,5	8,4	5,4
76	6,9	5,1	1,3	18	0,4	7,5	5,3
77	6,9	5,6	1,1	19	0,3	7,5	5,9
78	6,8	4,8	1,5	12	0,3	7,5	5,4
79	8,6	5,6	2	16	0,4	9,4	6,1
80	9,3	5,8	1,9	15	0,4	9,8	6,9

CASO	GROSOR LD	ÁNGULO LD	IMLD	D EXT TS	D INT TS	GROSOR TS	IMTS
41	1	17	0,3	6,5	5,4	1,1	0,3
42	1,1	14	0,4	6,7	5,1	1	0,3
43	1	16	0,3	6,8	55,6	0,8	0,3
44	1,2	15	0,3	6,9	4,6	1,2	0,3
45	1,3	28	0,3	6,6	5,3	0,7	0,4
46	0,9	37	0,4	5,3	4,5	0,7	0,4
47	1	22	0,3	5,4	4,4	0,9	0,3
48	0,9	24	0,4	5	4,1	0,8	0,4
49	1,1	16	0,3	7	4,4	1,3	0,4
50	1,2	13	0,4	7,1	6,2	1	0,3
51	1,4	19	0,2	7,8	6	1	0,4
52	1	20	0,3	7,2	5,7	1,2	0,3
53	1,3	17	0,3	7,5	5,6	1,1	0,3
54	1,2	18	0,3	7,3	5,2	0,9	0,3
55	0,7	19	0,4	6,2	4,9	0,7	0,4
56	1,1	15	0,3	6,4	4	1,3	0,3
57	1	16	0,3	6,7	4,1	1,2	0,4
58	1,2	17	0,3	6,6	4	1,3	0,3
59	0,9	15	0,3	7,1	5,1	1	0,3
60	0,8	13	0,4	7,5	4,5	0,8	0,3
61	1,3	16	0,3	6,1	4,6	1,2	0,4
62	1	15	0,3	6,5	5	1,2	0,3
63	1	12	0,4	6,2	5,5	1	0,3
64	1,3	8	0,4	7,2	6,4	0,9	0,3
65	1	21	0,3	7,1	5,5	0,9	0,6
66	0,9	15	0,3	6,6	4,9	1	0,3
67	1,5	11	0,3	6,2	4,9	1	0,3
68	1	20	0,3	6,5	4,8	1,2	0,4
69	1,3	13	0,4	5,8	4,5	1	0,4
70	2,3	15	0,3	8,7	7,3	1,3	0,4
71	1,2	17	0,4	6,4	5	1,1	0,5
72	1,4	18	0,4	6,3	5,3	1,2	0,6
73	1,8	17	0,3	8	6,1	1,7	0,3
74	1,4	10	0,4	7,1	6,4	0,9	0,3
75	1,4	16	0,4	7	4,3	1,6	0,5
76	1,5	21	0,4	6,5	4,9	0,8	0,4
77	1,3	20	0,4	7,4	5,3	1	0,3
78	1,1	11	0,4	7,2	5,5	1,2	0,3
79	2	15	0,4	7	5,8	0,8	0,3
80	2,1	17	0,4	7,6	5,6	0,9	0,4

CASO	ÁREA TS	CIRCUNF TS	D EXT TD	D INT TD	GROSOR TD	IMTD	ÁREA TD
41	0,26	19,2	6,8	6,7	0,8	0,3	0,29
42	0,28	19,6	7,1	6,9	0,9	0,4	0,31
43	0,24	19,5	6,5	6,2	1	0,3	0,32
44	0,19	18,9	6,8	6	0,9	0,3	0,29
45	0,29	19,2	7,2	5,8	0,7	0,3	0,34
46	0,2	15,7	6,3	5,2	0,8	0,4	0,29
47	0,21	16,1	6,2	5,3	1	0,3	0,28
48	0,2	14,9	6	4,9	0,7	0,4	0,25
49	0,21	16,2	6,9	5	1,3	0,4	0,22
50	0,33	21	7,3	6,8	0,9	0,3	0,37
51	0,34	20,6	6,9	6,1	1	0,2	0,36
52	0,29	20,3	6,3	5,8	1,2	0,3	0,33
53	0,3	20,1	6,5	6,3	1,3	0,3	0,29
54	0,28	19,5	7,1	5,9	1	0,3	0,31
55	0,26	18,1	7,2	5,6	0,8	0,3	0,36
56	0,2	16,9	6,4	4,9	1,2	0,3	0,21
57	0,21	17,2	6,8	5,1	1,1	0,4	0,22
58	0,31	16,8	6,1	5	1,3	0,3	0,28
59	0,22	16,1	6,8	4,9	1,1	0,3	0,26
60	0,25	17,4	6,5	5,3	0,7	0,3	0,21
61	0,26	15,8	5,9	5,2	1,5	0,4	0,32
62	0,28	18,1	7,1	4,9	1,2	0,3	0,29
63	0,24	17,3	6,6	5,3	1,1	0,3	0,26
64	0,36	21,2	7,6	7	0,8	0,3	0,41
65	0,28	19,1	7,8	6,5	1,2	0,3	0,39
66	0,29	19	7,1	5,4	1	0,3	0,32
67	0,25	17,5	7,1	5,4	0,7	0,3	0,24
68	0,21	16,2	7,5	5,3	1,3	0,4	0,27
69	0,18	15	6,3	4,8	0,9	0,4	0,25
70	0,33	20,4	9,6	7,5	1,3	0,4	0,45
71	0,29	18,9	7,1	5,5	0,7	0,5	0,32
72	0,31	19,6	7,4	5,7	0,7	0,5	0,35
73	0,34	20,6	7,8	6,1	1,2	0,3	0,42
74	0,33	21,2	7,5	7,3	1	0,3	0,4
75	0,21	16,2	8	5,5	1,7	0,5	0,2
76	0,26	18,2	7,5	5,4	1,7	0,5	0,27
77	0,25	17,8	7,6	6	1,2	0,3	0,31
78	0,26	21,2	7,7	6,3	1,6	0,4	0,36
79	0,29	19,2	7,4	6,4	1	0,3	0,42
80	0,36	21,4	8,6	6,9	1,3	0,3	0,12

CASO	CIRCUNF TD	EDAD PRE	GLUC PRE	INSUL PRE	FÓLICO	VIT B12	GLUCOSA
41	20	5	65	2	8,47	311	81
42	18,9	4	86	2	2,82	477	98
43	19,2	5	90	8	7,31	605	85
44	20,5	5	84	11,6	.	.	83
45	20,7	7	71	3,7	2,72	400	75
46	19,2	5	71	2	5,61	424	79
47	20,8	6	85	8	12	530	90
48	19	6	83	18,4	2,72	337	85
49	16,7	5	90	10	6,54	960	83
50	21,6	6	85	30,7	5,64	311	74
51	20,9	5	88	7,55	4,4	247	92
52	21,2	4	76	2	4,18	231	88
53	20,7	7	80	8,82	4,11	511	93
54	22,3	.	.	.	3,3	451	75
55	21,2	4	67	2,64	11,97	546	62
56	17,1	7	71	5,08	5,02	294	77
57	17,3	6	90	6,45	3,1	427	86
58	18,2	7	89	30,5	5,55	465	84
59	21,6	7	89	30,5	5,55	465	84
60	22,5	6	78	2,63	7,27	176	90
61	19,6	8	99	15,2	7,86	455	101
62	18,7	10	93	5	4,71	467	88
63	17,9	9	77	12,4	12	450	90
64	22,6	9	80	6,37	2,38	129	96
65	22,2	8	78	8,78	6,41	474	82
66	20	.	.	.	11,85	593	93
67	17,6	9	78	2	5,65	268	95
68	18,6	8	89	2	3,13	264	90
69	17,8	8	76	4,01	5,14	539	84
70	24	10	76	3,79	4,34	332	88
71	20,6	9	85	3,07	3,88	583	82
72	20,9	8	99	15,2	7,86	455	101
73	22,9	9	85	3,07	3,88	583	82
74	22	9	87	29,4	7,03	713	74
75	19	8	68	9,05	2,08	243	79
76	18,6	10	79	10	2,6	162	81
77	19,6	10	77	2	6,5	448	95
78	21,2	9	74	2	12,58	518	65
79	23	8	103	35	2,32	499	86
80	12,1	10	93	5,5	3	399	75

CASO	TRIGLICÉR	COLESTER	HDL-C	LDL-C	LIOPROT A	HOMOCIST	IGF-I
41	31	178	88	84	7,75	10,35	305
42	89	167	33	116	102	6,05	112
43	45	181	58	114	5,31	4,39	462
44	44	138	.	.	4,1	2,5	132
45	26	126	46	74	4,14	4,82	135
46	67	169	63	93	12,81	4,6	269
47	110	190	55	102	23	9,7	230
48	91	203	46	139	24,15	6,13	294
49	29	140	48	86	9,43	8,42	408
50	66	231	77	141	11,1	5,71	551
51	35	115	35	73	48,5	7,03	315
52	82	160	54	90	6,42	8,67	387
53	204	200	48	90	28	8,5	320
54	56	202	63	128	18	9,2	123
55	47	117	46	61	41,7	5,08	530
56	90	251	56	177	37	5,76	408
57	84	143	40	87	36,2	4,09	626
58	39	136	52	76	13,2	6,66	409
59	39	136	52	76	13,2	6,66	409
60	92	171	44	108	18,5	7,6	430
61	86	195	58	120	19,6	6,46	404
62	25	115	67	43	20,3	9,18	464
63	173	200	46	160	13	7,2	291
64	119	161	41	96	3,15	6,68	600
65	61	148	49	87	38,7	8,52	634
66	60	134	43	79	14,8	4,46	678
67	42	142	52	82	5,05	7,27	381
68	57	157	62	84	12,8	7,95	231
69	118	202	61	118	7,44	6,63	543
70	65	136	33	90	40,1	6,89	531
71	43	141	52	81	17,3	10,06	440
72	86	195	58	120	19,6	6,46	404
73	43	141	52	81	17,3	10,06	440
74	68	180	50	116	23,3	6,48	465
75	39	108	46	54	2	6,03	429
76	63	140	49	78	52	8,6	589
77	89	159	36	106	13,8	7,83	632
78	43	161	61	91	47,3	7,61	519
79	59	163	75	76	7,62	4,7	477
80	45	180	53	122	79,6	2,03	304

CASO	IGF-BP3	INSULINA	INS/GLU PRE	HOMA PRE	INS/GLU POST	HOMA POST
41	2,18	2	0,03	0,32	0,08	1,29
42	3,14	6,44	0,02	0,42	0,08	1,79
43	4,99	7,4	0,09	1,78	0,1	1,77
44	4,4	8,41	0,14	2,41	0,24	4,08
45	4,3	19,9	0,05	0,65	0,1	1,38
46	4,2	7,45	0,03	0,35	0,06	0,95
47	2,1	4,85	0,09	1,68	0,13	2,67
48	4,62	12	0,22	3,77	0,17	3,04
49	6,8	14,5	0,11	2,22	0,11	1,94
50	5,82	9,49	0,36	6,44	0,11	1,45
51	5,08	7,91	0,09	1,64	0,06	1,19
52	3,88	5,25	0,03	0,38	0,06	1,22
53	4,92	5,63	0,11	1,74	0,03	0,67
54	3,82	2,91	.	.	0,08	1,11
55	5,92	5,97	0,04	0,44	0,16	1,49
56	4,08	9,75	0,07	0,89	0,05	0,7
57	4,84	3,7	0,07	1,43	0,22	4,03
58	4,97	19	0,34	6,70	0,09	1,56
59	4,97	7,51	0,34	6,70	0,09	1,56
60	3,2	7,51	0,03	0,51	0,14	2,82
61	3,96	12,7	0,15	3,72	0,21	5,31
62	6	21,3	0,05	1,15	0,06	1,2
63	3,03	5,51	0,16	2,36	0,08	1,58
64	3,99	7,1	0,08	1,26	0,18	4,17
65	6,59	17,6	0,11	1,69	0,02	0,4
66	8	2	.	.	0,05	1,03
67	6	4,5	0,03	0,39	0,05	1,04
68	4,7	4,44	0,02	0,44	0,05	0,98
69	4,7	4,4	0,05	0,75	0,02	0,41
70	5,6	2	0,05	0,71	0,16	3,13
71	3,96	14,4	0,04	0,64	0,08	1,3
72	3,96	6,42	0,15	3,72	0,29	7,41
73	3,96	29,7	0,04	0,64	0,08	1,3
74	5,21	6,42	0,34	6,32	0,14	1,96
75	4,76	10,7	0,13	1,52	0,12	1,79
76	6,9	9,2	0,13	1,95	0,1	1,6
77	5,4	8,01	0,03	0,38	0,1	2,24
78	4,25	9,57	0,03	0,37	0,08	0,86
79	4,98	5,36	0,34	8,90	0,27	4,84
80	7,2	22,8	0,06	1,26	0,12	1,65

CASO	GRUPO	SEXO	EDAD	T. PADRE	SDS TP	T. MADRE	SDS TM
81	PEG rhGH	MUJER	14	178,0	0,16	164,00	0,27
82	PEG rhGH	VARÓN	14	163,0	-1,97	161,30	-0,24
83	PEG rhGH	VARÓN	14	170,0	-0,97	164,00	0,27
84	PEG rhGH	VARÓN	14	167,0	-1,4	157,00	-1,04
85	PEG rhGH	MUJER	14	170,0	-0,97	159,00	-0,66
86	PEG rhGH	VARÓN	14	175,0	-0,26	157,80	-0,89
87	PEG rhGH	MUJER	15	160,0	-2,39	150,30	-2,28
88	PEG rhGH	VARÓN	15	183,5	0,95	163,30	0,14
89	PEG rhGH	MUJER	15	160,0	-2,39	150,00	-2,34
90	PEG rhGH	MUJER	15	167,0	-1,4	156,70	-1,09
91	PEG rhGH	VARÓN	15	168,0	-1,26	148,50	-2,62
92	PEG rhGH	VARÓN	15	168,0	-1,26	148,50	-2,62
93	PEG rhGH	MUJER	15	161,0	-2,25	165,50	0,55
94	PEG rhGH	MUJER	15	163,0	-1,97	159,00	-0,66
95	PEG rhGH	MUJER	15	180,0	0,45	154,00	-1,6
96	PEG catch	MUJER	4	170,0	-0,97	157,70	-0,91
97	PEG catch	MUJER	4	164,0	-1,82	156,60	-1,11
98	PEG catch	MUJER	4	173,0	-0,55	168,00	1,01
99	PEG catch	VARÓN	4	156,0	-2,96	163,00	0,08
100	PEG catch	VARÓN	4	167,0	-1,4	162,70	0,02
101	PEG catch	VARÓN	4	160,0	-2,39	156,00	-1,22
102	PEG catch	MUJER	4	174,6	-0,32	159,00	-0,66
103	PEG catch	MUJER	4	168,0	-1,26	160,00	-0,48
104	PEG catch	MUJER	4	172,5	-0,62	157,00	-1,04
105	PEG catch	MUJER	4	170,0	-0,97	160,00	-0,48
106	PEG catch	VARÓN	4	180,0	0,45	150,00	-2,34
107	PEG catch	VARÓN	4	165,2	-1,65	161,90	-0,12
108	PEG catch	MUJER	4	172,0	-0,69	154,30	-1,54
109	PEG catch	MUJER	4	164,0	-1,82	158,00	-0,85
110	PEG catch	MUJER	4	173,0	-0,355	163,00	0,08
111	PEG catch	MUJER	4	160,0	-2,39	158,00	-0,85
112	PEG catch	MUJER	4	169,0	-1,11	158,00	-0,85
113	PEG catch	VARÓN	4	170,6	-0,89	152,70	-1,84
114	PEG catch	VARÓN	4	172,0	-0,69	157,50	-0,94
115	PEG catch	VARÓN	4	183,0	0,88	168,00	1,01
116	PEG catch	VARÓN	4	177,0	0,02	156,00	-1,22
117	PEG catch	MUJER	4	184,0	1,02	155,80	-1,26
118	PEG catch	VARÓN	5	161,0	-2,25	163,00	0,08
119	PEG catch	VARÓN	5	165,0	-1,68	148,80	-2,56
120	PEG catch	VARÓN	5	172,0	-0,69	150,00	-2,34

CASO	TH	SDS TH	EG	PESO RN	SDS PRN	LONG RN	SDS LRN
81	163,8	0,24	37	2,32	-2,47	43,5	-2,26
82	169,3	-1,07	38	2,5	-1,91	46	-2,59
83	174,1	-0,38	40	2,6	-1,59	45	-3,26
84	169,1	-1,09	39	2,44	-2,09	44	-3,93
85	157,4	-0,97	39	2,55	-1,75	46	-2,07
86	173,5	-0,47	38	2,7	-0,86	45	-3,26
87	148	-2,71	40	2,4	-2,36	45	-2,9
88	180,5	0,52	36	1,5	-3	40	-2,8
89	147,8	-2,74	40	2,7	-1,28	46,5	-2,26
90	154,7	-1,46	41	2,55	-1,75	46	-2,59
91	165,4	-1,63	38	2,5	-1,91	46	-2,59
92	165,4	-1,63	38	2,5	-1,91	46	-2,59
93	156,1	-1,2	38	2,92	-0,59	46	-2,59
94	153,8	-1,62	33	1,52	-2,2	41	-2,12
95	159,8	-0,5	38	2,7	-0,86	45	-3,26
96	156,7	-1,09	36	2,3	-0,79	42	-2,06
97	153,2	-1,75	40	2,4	-2,22	46,7	-2,12
98	163,4	0,15	40	2,5	-1,91	44,5	-3,6
99	166,6	-1,45	36	1,92	-1,99	41	-2,37
100	171,9	-0,69	36	1,5	-3	40	-2,8
101	165,4	-1,66	36	1,96	-1,88	41,5	-2,14
102	159,6	-0,54	38	2,05	-3,31	43,5	-4,27
103	156,8	-1,06	37	2,34	-2,41	46	-2,59
104	157,6	-0,92	34	2	-0,45	39	-2,3
105	157,8	-0,88	38	2,55	-1,75	45	-3,26
106	172,1	-0,67	40	2,75	-1,35	46	-2,95
107	170,7	-0,87	38	2,65	-1,62	45	-3,6
108	156	-1,22	40	2,15	-3	43,5	-4,27
109	153,8	-1,62	32	1,19	-1,71	37	-2,19
110	160,8	-0,32	40	3,23	0,38	46	-2,59
111	151,8	-1,99	38	1,93	-3,69	44	-3,93
112	156,4	-1,16	38	2,65	-1,44	46	-2,59
113	168,8	-1,14	39	2,19	-2,86	46	-2,95
114	171,9	-0,7	34	1,67	-1,42	38	-2,35
115	182,6	0,82	39	2,93	-0,86	46,5	-2,62
116	173,6	-0,46	34	1,45	-1,92	38	-2,35
117	162,7	0,04	37	2	-3,47	46,5	-2,26
118	169,1	-1,09	37	2,37	-2,38	44	-4,25
119	164	-1,82	38	2,7	-1,49	46,3	-2,75
120	168,1	-1,24	39	2,4	-2,3	45	-3,6

CASO	IMC RN	SDSIMCRN	PC RN	SDS PCRN	PESO	SDS PESO	TALLA
81	10,96	-1,36	32	-0,89	39	-1,71	145,7
82	11,81	-0,61	.	.	36,2	-1,81	153,1
83	12,84	0,29	34	-0,37	44,2	-1,01	148,7
84	12,6	0,08	33	-0,61	54,3	-0,08	155,9
85	12,05	-0,4	34	-0,17	49	-0,72	161,1
86	13,33	0,72	34	0,08	52,4	-0,31	152,6
87	11,85	-0,58	32,5	-1,79	51	-0,48	161,1
88	9,38	-2,76	.	.	49	-0,69	165
89	12,49	-0,02	35	0,34	44,7	-0,62	148,3
90	12,05	-0,4	31	-2,8	50,7	-0,52	160,2
91	11,81	-0,61	.	.	45,4	-1,16	150,5
92	11,81	-0,61	.	.	43,2	-1,42	151,4
93	13,8	1,13	.	.	36,7	-2,2	145,2
94	9,04	-3	28	-1,79	51	-0,48	161,1
95	13,33	0,72	34	0,08	54,3	-0,08	155,9
96	11,36	-1,01	.	.	12,8	-1,88	99
97	11	-1,32	.	.	11,5	-2,32	96,9
98	12,62	0,1	.	.	16,5	-1,59	106,5
99	11,84	-0,59	.	.	13,5	-1,5	93
100	9,38	-2,76	.	.	14,9	-1,75	105,2
101	11,66	-1,02	.	.	18,5	-1,74	107,7
102	10,83	-1,47	30,5	-2,29	17,3	-1,53	108,4
103	11,05	-1,28	34	-1,85	19,1	-1,5	113,1
104	13,15	0,56	.	.	19,5	1,12	111,2
105	12,59	0,07	.	.	13,5	-1,88	106,5
106	13	0,19	34	-0,68	18,7	-1,54	110
107	13,08	0,26	.	.	20	-2,05	112,6
108	11,36	-1,01	31	-0,37	16,5	-1,7	107,2
109	8,69	-3,36	33	2,17	20	-1,05	112,9
110	15,26	2,42	.	.	16,9	-1,76	110
111	9,96	-2,24	33,5	-0,26	18	-1,74	113,7
112	12,52	0,01	34	0,08	17,1	-1,42	108
113	10,35	-1,8	.	.	13,5	-1,5	95
114	9,03	-0,83	31	1,75	14	-1,61	105,1
115	13,85	0,61	35	-2,37	17,1	-0,76	114
116	10,04	-2,17	.	.	19,2	-0,23	114,6
117	9,25	-2,87	32	-0,89	20	-1,17	114,8
118	12,24	-0,37	33	-0,22	16,5	-1,4	104,7
119	12,76	-0,11	32	-1,26	14,4	-2,17	103
120	11,85	-0,67	35,5	0,65	16,8	-1,11	105

CASO	SDSTALLA	SC	IMC	SDS IMC	AÑOSrhGH	TA SIST	TA DIAST
81	-2,96	1,26	18,37	-0,81	4	131	65
82	-1,26	1,24	15,44	-1,63	2,5	111	57
83	-1,78	1,35	19,99	-0,06	2	122	64
84	-1,15	1,53	22,34	0,48	3,5	100	58
85	-0,1	1,47	18,88	-0,78	7	117	76
86	-1,81	1,49	22,5	0,54	2	114	64
87	-0,1	1,51	19,65	-0,5	11	135	68
88	-0,04	0,94	18	-0,81	7	108	46
89	-1,65	1,36	20,32	0,02	7	105	70
90	-0,28	1,5	19,76	-0,46	7	111	70
91	-2,23	1,37	20,04	-0,36	5	102	70
92	-2,05	1,35	18,85	-0,8	5	110	67
93	-3,28	1,22	17,41	-1,31	6	100	68
94	-0,1	1,51	19,65	-0,5	11	130	60
95	-1,15	1,53	22,34	0,48	3,5	105	72
96	-1,55	0,57	13,06	-1,93	0	85	47
97	-1,72	0,53	12,25	-2,61	0	91	59
98	-1,91	0,69	14,547	-0,34	0	100	53
99	-1,87	0,59	15,609	-1,08	0	79	50
100	-1,8	0,66	13,463	-1,11	0	91	57
101	-1,53	0,74	15,949	-1,25	0	77	48
102	-1,91	0,72	14,723	-0,76	0	106	65
103	-1,88	0,77	14,932	-0,79	0	93	53
104	1,81	0,77	15,77	0,11	0	85	53
105	-1,67	0,63	11,902	-0,45	0	84	62
106	-1,65	0,75	15,455	-0,63	0	109	64
107	-1,5	0,79	15,774	-0,55	0	88	57
108	-1,6	0,7	14,358	-0,94	0	85	45
109	-1,56	0,78	15,691	-0,86	0	96	50
110	-1,78	0,72	13,967	-1,24	0	99	52
111	-0,67	0,75	13,924	-1,23	0	90	55
112	-1,45	0,71	14,66	-0,74	0	110	60
113	-1,34	0,59	14,958	-0,75	0	98	60
114	-0,78	0,64	12,674	-1,97	0	95	58
115	0,25	0,74	13,158	-1,73	0	105	60
116	0,35	0,78	14,619	-1,04	0	99	53
117	-1,73	0,79	15,176	-0,63	0	95	50
118	-1,66	0,69	15,05	-0,27	0	100	65
119	-1,89	0,64	13,57	-1,44	0	105	50
120	-1,42	0,69	15,24	-0,26	0	106	51

CASO	D EXT LS	D INT LS	GROSOR LS	ÁNGULO LS	IMLS	D EXT LD	D INT LD
81	8,7	6	1	14	0,3	6,9	5,7
82	9,1	6,2	1,2	18	0,3	6,5	6,1
83	7,6	5,5	1,6	19	0,4	8,3	5,5
84	6,5	5,2	1,3	12	0,3	7,1	6,2
85	8,2	5,9	1,1	17	0,3	7,2	7,1
86	7,2	6	1,4	13	0,3	6,9	6,6
87	7,9	5,4	1,5	12	0,3	7,3	5,5
88	8	5,7	1,4	20	0,5	8,3	5,8
89	7,7	5	1,7	11	0,3	8,6	6,9
90	7	4,9	1,4	16	0,4	7,6	5,3
91	6,6	4,8	1,2	15	0,3	7,3	6,3
92	7,1	5,3	1	18	0,3	8,3	6,2
93	6,9	5,9	1,3	17	0,4	7,7	5,7
94	7,2	5,5	1,1	19	0,3	6,8	6,1
95	7,6	5,6	1,4	15	0,3	6,9	6
96	7,9	5,4	1,4	10	0,4	8,6	7
97	6,3	4,7	1,4	4	0,4	6,9	5,2
98	2,3	4,7	1,2	8	0,5	7,7	5,5
99	6,6	4,9	1	9	0,5	8,2	6,4
100	5,9	5,2	1,1	12	0,4	6,6	5,6
101	6,9	5,1	0,9	5	0,4	7,6	5,4
102	5,8	3,9	0,9	13	0,4	6,6	5
103	5,3	4,3	0,8	7	0,5	6,4	4,2
104	7,4	5,4	1	8	0,5	8,1	5,9
105	6,4	4,3	1,2	11	0,4	7	5
106	7	5,4	1,2	10	0,6	6,7	5
107	7,9	5	0,9	9	0,7	7,9	5,5
108	6,9	5	1,6	10	0,3	8	5,9
109	6,8	4,7	0,8	9	0,5	6,8	5,2
110	6,7	4,8	0,9	4	0,4	7,7	5,1
111	7,2	5,3	1	12	0,3	7,8	6,3
112	6,9	4,7	1,3	11	0,5	7,9	5,3
113	7,9	5,6	1	8	0,6	8,4	6,1
114	6,3	4,6	1,5	11	0,5	6,5	4,4
115	7,3	5,1	1,3	18	0,5	8,5	6,4
116	7,7	6,3	0,8	10	0,4	7,9	6,9
117	4,8	3,7	0,8	8	0,3	6	4,4
118	6,8	4,8	0,8	7	0,3	7,4	5,8
119	6,2	4,5	1,6	8	0,5	6,9	4,8
120	6,9	4,9	0,9	15	0,3	4	5,4

CASO	GROSOR LD	ÁNGULO LD	IMLD	D EXT TS	D INT TS	GROSOR TS	IMTS
81	1,7	13	0,3	7	5,4	1,2	0,3
82	1,1	19	0,3	6,1	5,2	1	0,3
83	1,2	14	0,4	8,2	5,8	1,3	0,3
84	1,6	20	0,4	7,5	5,7	1,5	0,4
85	1	21	0,3	6,6	4,9	0,8	0,3
86	1,2	17	0,4	6,9	5,1	0,9	0,3
87	1	15	0,2	7,5	5,3	1,3	0,3
88	1,3	21	0,5	7,4	5,3	1,3	0,5
89	1,5	16	0,3	7,5	6,1	1	0,3
90	1,3	17	0,4	6,7	4,5	1,1	0,3
91	0,7	16	0,3	6,2	4,9	0,6	0,3
92	1,4	19	0,3	6	5,2	1,4	0,3
93	1,1	17	0,4	6,5	5,8	1,2	0,4
94	1,6	21	0,3	6,7	5,9	1	0,3
95	0,9	18	0,3	5,9	5,2	1,6	0,4
96	1	10	0,4	7,5	5,8	1,1	0,4
97	0,9	6	0,5	6,2	4,7	0,8	0,4
98	2,1	9	0,3	5,6	4,7	0,9	0,4
99	1,2	12	0,4	7,9	6,4	0,7	0,3
100	0,8	13	0,4	6,6	5	1,1	0,5
101	0,8	6	0,2	6,4	4,5	0,7	0,5
102	1,1	15	0,4	5	3,4	1,2	0,4
103	1,1	9	0,3	5,2	4	1,3	0,3
104	1,1	8	0,5	7,3	6	1,1	0,3
105	1	13	0,4	5,6	4,5	0,9	0,4
106	0,9	11	0,4	7,1	5,1	1,2	0,6
107	0,9	12	0,6	6,7	4,7	1,2	0,4
108	0,6	9	0,3	6	4,5	1	0,5
109	0,8	10	0,5	5,5	3,8	0,7	0,3
110	1,5	15	0,3	6	4,2	1,1	0,4
111	0,8	14	0,3	8,2	6,9	1,1	0,5
112	0,9	13	0,4	5,8	4,9	1	0,4
113	1,4	9	0,4	7	5,1	1,1	0,4
114	0,8	12	0,4	5,6	3,9	0,7	0,3
115	1,3	13	0,4	6,4	4,6	1	0,3
116	1	12	0,4	6,9	5,4	1	0,4
117	0,7	11	0,5	5,1	4,3	0,8	0,3
118	0,7	9	0,3	6,2	4,8	0,9	0,5
119	1,2	12	0,6	7	5,1	1,3	0,4
120	0,9	16	0,3	6	5	1	0,5

CASO	ÁREA TS	CIRCUNF TS	D EXT TD	D INT TD	GROSOR TD	IMTD	ÁREA TD
81	0,31	20,6	8,1	6,1	1,2	0,3	0,18
82	0,25	22,4	7,7	6,2	1,5	0,3	0,28
83	0,29	21,3	6,9	5,8	1	0,3	0,43
84	0,37	18,5	8,6	6,9	1,3	0,4	0,35
85	0,33	19,9	8,2	6,5	1	0,4	0,28
86	0,34	21	6,9	5,8	1,2	0,3	0,37
87	0,44	23	7	5,4	1,5	0,3	0,46
88	0,38	22	8,5	6,4	1	0,5	0,46
89	0,35	20,9	7,8	6,5	1	0,3	0,38
90	0,26	18,3	6,7	5,5	0,8	0,3	0,31
91	0,18	15,2	6,4	5,8	0,5	0,3	0,27
92	0,26	18,2	7,8	6,2	1,3	0,3	0,3
93	0,25	19,5	7,2	5,9	1,3	0,3	0,21
94	0,33	21,2	6,9	5,8	0,9	0,3	0,33
95	0,29	23	7,7	6,1	1	0,3	0,29
96	0,25	18,5	7	6	1,1	0,4	0,29
97	0,18	14,9	5,9	5,1	0,7	0,4	0,22
98	0,21	16,2	7	5,6	1,5	0,3	0,25
99	0,57	27,2	9,2	7,8	0,8	0,3	0,59
100	0,22	16,7	6,4	5,2	0,8	0,4	0,23
101	0,15	13,8	7,3	5,1	0,8	0,5	0,23
102	0,11	12	6,1	4,3	0,9	0,5	0,17
103	0,16	14,3	5,9	4,5	0,7	0,3	0,18
104	0,35	20,9	7,8	6	0,8	0,3	0,39
105	0,4	15,4	6,8	5,1	0,8	0,4	0,25
106	0,25	17,9	7,3	6,3	0,7	0,4	0,43
107	0,2	15,9	6,9	5,3	0,7	0,5	0,3
108	0,19	15,2	7,3	5,4	1,3	0,5	0,31
109	0,21	16,3	7	4,8	1	0,5	0,28
110	0,22	16,8	7,3	5,8	0,8	0,5	0,26
111	0,42	23,2	7,9	7	1,2	0,4	0,54
112	0,23	17,1	6,1	5,3	0,9	0,3	0,26
113	0,25	17,6	7,3	6,1	0,9	0,4	0,35
114	0,18	14,9	5,1	4,3	0,9	0,5	0,17
115	0,57	17,3	7,3	5,5	1,3	0,3	0,34
116	0,29	19	7,6	5,9	0,8	0,5	0,36
117	0,14	14,8	6,2	4,8	1	0,3	0,2
118	0,26	18,1	7,3	6	0,6	0,3	0,29
119	0,22	16,7	5,7	4,1	0,6	0,2	0,16
120	0,22	16,7	7	5,3	0,9	0,3	0,39

CASO	CIRCUNF TD	EDAD PRE	GLUC PRE	INSUL PRE	FÓLICO	VIT B12	GLUCOSA
81	22,6	12	89	3,2	8,56	329	81
82	20,8	7	78	7,41	2,85	349	72
83	21,3	8	81	2,02	3,48	482	87
84	19,9	8	83	9,93	4,13	512	81
85	23,4	9	86	3,53	1,85	279	90
86	21,6	10	86	15,5	3,53	320	78
87	24	11	94	5	7,11	484	83
88	24	7	85	8,3	10,24	443	83
89	21,8	9	91	7,02	4,29	748	94
90	19,8	11	70	2,77	3,14	457	85
91	18,4	11	88	8,89	4,93	685	94
92	19,5	9	82	6,3	4,47	235	82
93	21,3	11	83	2	6,5	526	92
94	20,9	10	90	6	3	402	75
95	24	10	77	10,2	5,58	392	84
96	20,1	72
97	16,8	.	.	.	3,29	786	81
98	17,8	.	.	.	6,55	476	78
99	27,6	78
100	17,1	.	.	.	8,25	616	78
101	17,1	75
102	14,5	.	.	.	11,32	350	76
103	15,2	.	.	.	2,44	469	84
104	22,2	.	.	.	3,54	355	72
105	17,6	.	.	.	17,55	348	90
106	23	82
107	19,5	.	.	.	3,82	376	85
108	19,6	.	.	.	6,11	396	81
109	18,7	.	.	.	10	575	87
110	18,1	.	.	.	5,7	913	61
111	26,5	.	.	.	5,1	321	89
112	18,1	.	.	.	4,4	223	88
113	20,9	.	.	.	4,39	386	91
114	14,6	.	.	.	6,59	850	80
115	20,7	.	.	.	5,65	268	95
116	21,4	.	.	.	3,13	264	90
117	16	.	.	.	5,6	303	84
118	19,2	.	.	.	6,16	502	98
119	14,5	.	.	.	5,16	314	78
120	19,8	.	.	.	3,81	358	80

CASO	TRIGLICÉR	COLESTER	HDL-C	LDL-C	LIOPROT A	HOMOCIST	IGF-I
81	70	176	50	112	3,47	9,61	369
82	98	204	45	139	26,3	7,86	521
83	51	139	53	76	18,5	7,55	453
84	63	122	50	87	17,6	9,1	299
85	81	139	42	81	7,96	8,33	594
86	45	129	47	73	57	6,99	515
87	37	131	47	77	4,2	11,17	130
88	34	196	50	139	10,5	5,08	112
89	25	150	64	82	7,53	6,11	408
90	49	172	54	108	15,8	6,41	347
91	56	137	42	83	14,8	6,38	310
92	86	145	42	86	2,07	12,83	381
93	57	203	73	119	5,5	2,5	1066
94	42	185	55	122	79,6	2,03	304
95	36	117	46	63	2,24	6,69	309
96	38	158	52	98	18	6,35	.
97	45	169	43	117	53,6	8,04	176
98	75	147	53	91	2	5,07	108
99	74	138	31	92	3,67	5,65	249
100	50	223	67	146	11,7	7,05	129
101	56	202	63	128	.	.	123
102	48	141	32	99	33	5,2	112
103	54	147	52	84	15,5	4,6	448
104	87	205	55	95	5,5	3,67	251
105	75	166	40	99	21,5	4,04	198
106	74	136	52	69	21	6,3	.
107	70	154	42	98	2,39	7,14	266
108	38	166	50	109	11,4	5,56	101
109	64	107	38	56	6,35	4,99	355
110	21	126	50	71	8,34	5,24	443
111	55	156	45	86	9,32	8,75	381
112	65	213	67	133	2	8,79	677
113	78	145	52	77	19,7	5,53	773
114	21	125	53	68	15,7	5,15	184
115	42	142	52	82	5,05	7,27	474
116	57	157	62	84	12,8	7,95	231
117	150	158	48	53	25,4	8,2	275
118	119	163	34	105	7,46	.	380
119	47	141	56	75	4,77	6,98	215
120	59	128	42	74	4,15	8,99	656

CASO	IGF-BP3	INSULINA	INS/GLU PRE	HOMA PRE	INS/GLU POST	HOMA POST
81	5,2	6,5	0,04	0,70	0,08	1,3
82	4,87	14,7	0,10	1,43	0,2	2,61
83	4,96	5,05	0,02	0,40	0,06	1,08
84	2,65	6,2	0,12	2,04	0,08	1,24
85	5,08	13,5	0,04	0,75	0,15	3
86	5,57	7,51	0,18	3,29	0,1	1,45
87	3,18	11,2	0,05	1,16	0,13	2,3
88	2,99	2	0,10	1,74	0,02	0,41
89	3,84	6,08	0,08	1,58	0,06	1,41
90	4,9	12,2	0,04	0,48	0,14	2,56
91	4,53	8,33	0,10	1,93	0,09	1,93
92	6,23	9,3	0,08	1,28	0,11	1,88
93	9,5	7,88	0,02	0,41	0,09	1,79
94	7,2	6,82	0,07	1,33	0,09	1,26
95	4,48	5,22	0,13	1,94	0,06	1,08
96	.	6,5	.	.	0,09	1,16
97	5,7	8,1	.	.	0,1	1,62
98	3,4	3,3	.	.	0,04	0,64
99	4,22	5,4	.	.	0,07	1,04
100	3,5	2,22	.	.	0,03	0,43
101	3,82	5,97	.	.	0,08	1,11
102	4,06	7	.	.	0,09	1,31
103	4,6	11,1	.	.	0,13	2,3
104	5,6	8,5	.	.	0,12	1,51
105	3,62	2,81	.	.	0,03	0,62
106	.	11,5	.	.	0,14	2,33
107	4,6	20,8	.	.	0,24	4,37
108	3,3	4,71	.	.	0,06	0,94
109	3,5	14,5	.	.	0,17	3,11
110	6	18	.	.	0,3	2,71
111	6	14,5	.	.	0,16	3,19
112	6,5	14,6	.	.	0,17	3,17
113	7,7	9,83	.	.	0,11	2,21
114	5,3	4,46	.	.	0,06	0,88
115	6	4,44	.	.	0,05	1,04
116	4,7	4,4	.	.	0,05	0,98
117	4,65	10,2	.	.	0,12	2,12
118	5,39	9,6	.	.	0,1	2,32
119	4,5	11,3	.	.	0,14	2,18
120	5,3	24,4	.	.	0,31	4,82

CASO	GRUPO	SEXO	EDAD	T. PADRE	SDS TP	T. MADRE	SDS TM
121	PEG catch	VARÓN	5	187,0	1,44	165,90	0,62
122	PEG catch	MUJER	5	174,0	-0,4	158,50	-0,76
123	PEG catch	MUJER	5	174,0	-0,4	156,00	-1,22
124	PEG catch	VARÓN	5	176,0	-0,12	162,00	-0,11
125	PEG catch	VARÓN	5	175,0	-0,55	159,00	-0,66
126	PEG catch	VARÓN	5	173,0	-0,6	159,00	-0,66
127	PEG catch	VARÓN	5	160,5	-1,68	147,30	-1,88
128	PEG catch	MUJER	6	180,0	0,45	154,00	-1,6
129	PEG catch	VARÓN	6	179,0	0,31	164,00	0,27
130	PEG catch	VARÓN	6	172,0	0,16	162,60	0,91
131	PEG catch	VARÓN	6	174,0	-0,4	149,20	-2,49
132	PEG catch	VARÓN	6	164,8	-1,71	163,40	0,15
133	PEG catch	MUJER	7	184,0	1,02	172,00	1,76
134	PEG catch	VARÓN	7	164,0	-1,82	143,00	-3,64
135	PEG catch	MUJER	7	162,5	-2,04	150,00	-2,34
136	PEG catch	VARÓN	7	164,0	-1,82	157,70	-0,91
137	PEG catch	VARÓN	7	172,0	0,16	162,60	0,91
138	PEG catch	MUJER	7	164,0	-1,82	159,00	-0,66
139	PEG catch	VARÓN	8	175,0	-0,26	165,50	0,55
140	PEG catch	VARÓN	8	161,4	-2,19	151,50	-2,06
141	PEG catch	VARÓN	8	178,0	0,16	158,00	-0,85
142	PEG catch	MUJER	8	160,3	-2,35	144,30	-3,4
143	PEG catch	VARÓN	8	175,4	-0,2	151,60	-2,04
144	PEG catch	MUJER	9	170,0	-0,97	155,00	-1,41
145	PEG catch	MUJER	9	162,0	-2,11	162,00	-0,11
146	PEG catch	MUJER	9	164,0	-1,82	149,00	-2,53
147	PEG catch	VARÓN	9	176,2	-0,09	164,80	0,42
148	PEG catch	MUJER	10	175,0	-0,26	161,00	-0,29
149	PEG catch	MUJER	10	165,0	-1,68	161,50	-0,2
150	PEG catch	VARÓN	10	169,3	-1,07	158,40	-0,78
151	PEG catch	MUJER	11	180,5	0,52	167,20	0,86
152	PEG catch	MUJER	11	182,0	0,73	162,00	-0,11
153	PEG catch	MUJER	11	176,0	-0,12	155,00	-1,41
154	PEG catch	VARÓN	11	162,0	-2,11	154,70	-1,47
155	PEG catch	MUJER	11	171,0	-0,83	168,00	1,01
156	PEG catch	MUJER	11	162,0	-2,11	146,00	-3,09
157	PEG catch	MUJER	11	169,0	-1,11	161,00	-0,29
158	PEG catch	MUJER	12	166,6	-1,45	163,10	0,1
159	PEG catch	MUJER	12	162,5	-2,04	159,80	-0,52
160	PEG catch	MUJER	12	178,0	0,16	157,30	-0,98

CASO	TH	SDS TH	EG	PESO RN	SDS PRN	LONG RN	SDS LRN
121	180,95	0,85	30	0,95	-1,45	34	-2,52
122	158,5	-0,76	40	2,77	-1,06	45	-3,26
123	158,5	-0,76	36	2	-1,41	42	-2,06
124	175,5	-0,19	39	3,31	0,16	47	-2,29
125	173,5	-0,47	38	2,8	-1,22	47	-2,29
126	172,5	-0,62	38	2,6	-1,76	46,5	-2,62
127	160,4	-2,34	34	1,67	-1,2	38	-2,35
128	160,5	-0,39	39	2,22	-2,78	46,5	-2,26
129	178	0,16	38	2,16	-2,95	43,5	-4,58
130	173,8	-0,43	39	2,5	-2,03	45,5	-3,37
131	168,1	-1,24	40	2,59	-1,78	47	-2,29
132	170,6	-0,89	38	2,52	-1,97	44,5	-3,06
133	171,5	1,66	40	1,94	-3,66	45	-3,26
134	160	-2,39	37	2,37	-2,38	44,5	-2,39
135	149,75	-2,39	36	1,58	-2,28	41	-2,46
136	167,3	-1,36	31	0,78	-3,5	36	-3,52
137	173,8	-0,43	39	2,5	-2,03	45,5	-3,27
138	155	-1,41	36	1,95	-1,52	42	-2,06
139	177,4	0,08	38	2,48	-1,97	46,8	-2,05
140	162,9	-1,98	39	3,165	-0,23	47,3	-2,09
141	174	-0,40	36	0,98	-4,72	40	-3,94
142	145,8	-3,12	40	2	-3,47	46	-2,59
143	170	-0,97	41	2,4	-2,69	44	-3,94
144	157,1	-1,02	38	2,55	-1,75	46	-2,59
145	155,5	-1,32	36	1,56	-2,33	40	-2,87
146	150	-2,34	38	2,12	-3,05	47	-2,29
147	177	0,02	36	2,15	-1,43	41	-2,37
148	161,5	-0,20	38	2	-3,47	42	-5,28
149	156,5	-1,13	39	2,43	-2,13	46	-2,59
150	170,3	-0,93	38	2,98	-0,73	45	-3,6
151	167,35	0,89	40	2,15	-3	45	-3,26
152	165,5	0,55	39	2,65	-1,44	46	-2,59
153	159	-0,66	35	1,74	-1,43	41	-2,11
154	164,8	-1,71	39	2,55	-1,96	46	-2,22
155	163	0,08	32	0,85	-2,66	37	-2,19
156	147,5	-2,81	39	2,95	-0,5	46	-2,59
157	158,5	-0,76	37	2,04	-1,98	43	-2,23
158	158,3	-0,80	41	2,9	-0,66	46	-2,59
159	154,6	-1,48	38	2,75	-1,13	45	-3,26
160	161,15	-0,26	40	2,05	-3,31	43	-4,6

CASO	IMC RN	SDSIMCRN	PC RN	SDS PCRN	PESO	SDS PESO	TALLA
121	8,22	-3,78	.	.	15	-1,91	104,9
122	13,67	1,03	.	.	18,7	-1,14	108,9
123	11,07	-1,26	.	.	22,7	1,75	114,2
124	14,98	1,69	38	2,33	21	-1,47	115,8
125	12,67	-0,05	.	.	16	-1,46	102,7
126	12,02	-0,54	33,5	-0,29	16,5	-1,4	107
127	11,57	-0,83	30	-0,68	16,5	-1,4	109
128	10,27	-1,97	32,5	-1,21	22,7	0,34	109,7
129	11,4	-1	33,5	-0,29	25	0,77	110,3
130	12,08	-0,5	34,5	-0,02	23,6	0,33	114,1
131	11,72	-0,76	.	.	22,5	0,17	112,3
132	12,72	-0,01	34	0,04	17,2	-2,18	119,7
133	9,58	-2,58	.	.	21	-0,9	114
134	12,24	-0,58	33	-0,22	24,5	-0,33	123,1
135	9,39	-2,74	28,5	-2,43	22,8	-0,45	127,4
136	6,02	-5,71	25	-2,5	26,9	0,31	127
137	12,08	-0,5	34	-0,35	18,2	-1,9	115,2
138	10,54	-1,73	.	.	17,2	-1,84	115,2
139	11,32	-1,04	30	-2,62	17,2	-2,18	119,7
140	14,15	1,06	.	.	25,2	-0,74	122,3
141	6,13	-4,99	.	.	33,8	1,03	135,4
142	9,45	-2,69	31,5	-2,37	30,5	0,5	125,6
143	12,4	-0,26	31	-2,8	24,3	-0,89	119,9
144	12,05	-0,4	34	0,08	31	-0,2	135
145	9,75	-2,43	.	.	30	-0,43	142,3
146	9,6	-2,37	.	.	40	1,38	143,5
147	12,79	0,04	30	-1,59	30	-0,96	136
148	11,33	-1,03	33	-0,6	33,7	-0,42	131
149	11,48	-0,9	34,5	-0,02	42,3	0,9	139,8
150	14,72	1,49	33	-0,61	41,2	0,95	140
151	10,62	-1,66	.	.	40	1	143,2
152	12,52	0,01	33	-0,86	37	0,09	144,2
153	10,35	-2,12	.	.	31,2	-0,81	137,8
154	12,05	-0,52	.	.	39,3	-0,09	145,8
155	6,21	-5,54	.	.	35,1	-0,21	142,4
156	13,94	1,26	.	.	37,6	0,18	142,9
157	11,03	-1,3	.	.	42,5	1,09	145,2
158	13,7	1,05	.	.	50	1,19	154
159	13,58	0,94	34	0,08	41,9	0,1	140,1
160	11,08	-1,25	33	-1,08	74,5	4,48	152

CASO	SDSTALLA	SC	IMC	SDS IMC	AÑOSrhGH	TA SIST	TA DIAST
121	-1,45	0,65	13,63	-1,4	0	97	50
122	-1,27	0,75	15,77	-0,19	0	89	57
123	1,53	0,85	17,406	1,28	0	98	58
124	-2,1	0,82	15,66	-0,51	0	107	58
125	-1,96	0,68	15,17	-0,31	0	104	58
126	-1,8	0,7	14,41	-1,02	0	110	70
127	-1,57	0,71	13,89	-1,26	0	107	59
128	-1,62	0,83	18,86	1,71	0	105	60
129	-1,22	0,87	20,55	1,54	0	108	62
130	-1,01	0,86	18,13	1,13	0	100	65
131	-1,12	0,84	17,84	1,24	0	111	59
132	-0,73	0,75	12	-2,3	0	100	58
133	-1,88	0,81	16,16	-0,14	0	115	70
134	-0,33	0,92	16,17	-0,16	0	110	60
135	1,23	0,89	14,05	-1,17	0	110	75
136	0,43	0,97	16,68	0,1	0	110	66
137	-1,62	0,76	13,71	-1,39	0	117	79
138	-1,6	0,73	12,96	-1,7	0	109	64
139	-0,73	0,75	12	-2,3	0	107	69
140	-1,33	0,92	16,85	0,21	0	99	59
141	0,93	1,13	18,44	0,62	0	99	70
142	-0,55	1,03	19,33	1,02	0	100	70
143	-1,67	0,9	16,9	-0,01	0	90	52
144	0,07	1,08	17,01	-0,24	0	105	52
145	1,42	1,087	14,82	-1,18	0	110	70
146	1,66	1,26	19,42	0,75	0	111	63
147	-0,61	2,06	16,22	-0,78	0	130	85
148	-1,77	1,1	19,64	0,51	0	108	62
149	-0,19	1,28	21,64	1,26	0	99	48
150	0,01	1,26	21,02	1,13	0	120	80
151	0,61	1,26	19,51	0,86	0	105	49
152	0,6	1,22	17,79	-0,18	0	114	64
153	-0,55	1,09	16,43	-0,7	0	108	59
154	-0,05	1,26	18,49	-0,05	0	107	64
155	0,27	1,18	17,31	-0,36	0	114	64
156	0,36	1,22	18,41	0,05	0	106	44
157	0,81	1,31	20,16	0,86	0	105	44
158	1,19	1,46	21,08	0,76	0	100	55
159	-1,05	1,28	21,35	0,76	0	105	72
160	0,85	1,77	32,25	4,67	0	111	64

CASO	D EXT LS	D INT LS	GROSOR LS	ÁNGULO LS	IMLS	D EXT LD	D INT LD
121	7,3	5,3	1,3	10	0,4	7,8	6,3
122	7,2	5,8	1,1	15	0,4	7,9	6,4
123	6,4	4,5	0,9	13	0,3	6,8	5,4
124	6,9	4	1,2	15	0,5	7,4	5,4
125	6,5	4,6	1,2	14	0,4	7,2	6,1
126	6,9	5	1,1	9	0,4	7	5,2
127	5	4,3	1,1	13	0,3	5,8	4,1
128	6,6	4,5	1,3	8	0,3	7,7	5,6
129	7	3,9	1,3	16	0,4	7,3	5,7
130	6,9	4	1,2	15	0,4	7,4	5,6
131	7,2	5,2	1,1	15	0,3	8,3	6,5
132	6,8	4,4	1,1	15	0,4	7,5	5,7
133	7,4	5	1,1	14	0,4	7,6	5,6
134	10,1	5	2,6	13	0,3	8,7	6,1
135	6,7	5,2	1,3	16	0,4	7,9	5,7
136	7,2	5,4	1,3	23	0,3	7,3	5,8
137	7	4,9	1,4	17	0,4	7,1	5,1
138	6,6	5	1	12	0,3	7,7	5,5
139	8,5	6,3	1,2	19	0,3	8,3	5,8
140	12	6,1	3,2	16	0,4	9,1	6,2
141	12	6,1	3,2	15	0,4	9	6,3
142	6,9	4,9	1,5	16	0,5	7,5	6,4
143	6,9	5,3	1,4	19	0,3	7,4	5,8
144	7,1	5,5	1,4	17	0,4	7,9	6
145	7,2	6	1,3	16	0,5	7,3	6,2
146	7,4	5,8	1,4	15	0,5	7,5	6,4
147	7,1	4,9	1,2	15	0,4	7,6	5,8
148	7,7	6,1	1,4	16	0,3	7,7	6,5
149	7,4	5,7	1,3	13	0,5	7,4	5
150	8	4,9	1,5	17	0,7	9	5,8
151	7,9	6,4	1,5	19	0,4	7,8	6,6
152	7	5,1	1,1	18	0,4	6,5	5,3
153	6,5	5	0,8	13	0,3	6,9	6
154	8,5	6,9	1,8	17	0,5	8,4	7
155	7,5	5,8	1,6	15	0,4	8,2	5,8
156	7,5	5,3	1,4	17	0,3	8	6,1
157	7,7	5,5	1,5	18	0,5	7,9	6,3
158	6,7	4,7	1,6	15	0,4	7,8	7
159	6,8	5,2	1	17	0,6	7,6	5,6
160	7,6	5,9	1	16	0,4	7,6	6,5

CASO	GROSOR LD	ÁNGULO LD	IMLD	D EXT TS	D INT TS	GROSOR TS	IMTS
121	0,4	11	0,7	6,8	5,3	1,2	0,3
122	1,1	20	0,4	6,6	4,8	1,4	0,5
123	1,2	15	0,4	5,8	4,4	0,8	0,4
124	1,3	13	0,4	4,7	4	0,8	0,3
125	0,7	15	0,4	5,6	4,2	1	0,3
126	0,9	10	0,4	6,4	5	0,8	0,4
127	1	12	0,4	5,2	4,1	1	0,3
128	1,6	12	0,3	6,2	5,4	0,5	0,3
129	1,4	15	0,4	5	4,1	1,2	0,4
130	1,3	13	0,4	4,7	4	0,8	0,3
131	1	17	0,3	7,1	4,8	1,3	0,4
132	0,4	14	0,4	6	4,2	1,1	0,4
133	0,9	15	0,4	6,5	4,8	0,9	0,4
134	1,4	14	0,4	7,1	5	1,6	0,3
135	1,5	17	0,4	6,1	4,9	0,6	0,4
136	1,1	23	0,3	6,8	5,1	1,3	0,3
137	1,3	18	0,3	5,8	4,4	0,6	0,3
138	1,5	15	0,3	6,2	4,7	1	0,3
139	1,4	18	0,3	7,1	5,5	1	0,3
140	1,5	17	0,4	7,3	5,5	1,7	0,4
141	1,5	16	0,4	7,3	5,5	1,8	0,4
142	1,2	17	0,5	6,4	5,1	1	0,5
143	0,9	20	0,3	6,5	4,5	0,8	0,3
144	1,6	18	0,4	6,2	5,1	1	0,4
145	1,3	17	0,4	7,9	5,6	1,2	0,4
146	1,3	17	0,4	8,3	5,5	1,3	0,4
147	1	16	0,3	6,9	5,1	1,5	0,5
148	0,9	18	0,3	7	5,5	0,6	0,4
149	1,6	12	0,4	6,6	4,8	0,8	0,3
150	1,8	19	0,6	7,8	5,6	1,4	0,6
151	1,2	20	0,4	7,3	6	0,9	0,4
152	1	19	0,4	6,4	5,2	0,9	0,5
153	0,5	13	0,3	6,5	5	1,3	0,3
154	1,4	19	0,5	7,1	5,7	1,3	0,5
155	1,3	16	0,4	6,5	5,4	0,8	0,3
156	1,6	19	0,4	6,5	5,3	1,3	0,4
157	1,7	21	0,5	7,3	5,6	1,5	0,5
158	1	17	0,4	7	4,9	1,4	0,3
159	1,1	19	0,6	6,6	5,3	1	0,4
160	1,1	16	0,4	6,9	4,9	1	0,4

CASO	ÁREA TS	CIRCUNF TS	D EXT TD	D INT TD	GROSOR TD	IMTD	ÁREA TD
121	0,3	19,5	6,7	4,8	1,4	0,4	0,21
122	0,24	17,6	6,8	5,7	1,5	0,4	0,32
123	0,19	15,6	6,2	5,1	0,7	0,4	0,26
124	0,13	15,7	5,7	5,2	0,7	0,4	0,22
125	0,17	14	6,9	5,1	1	0,3	0,23
126	0,2	15,7	7,4	5,8	0,9	0,4	0,26
127	0,2	18,1	5,4	4,5	1	0,3	0,26
128	0,29	19,2	6,8	4,9	1,3	0,3	0,33
129	0,24	15	6	5,2	0,9	0,4	0,25
130	0,19	12,9	5,7	5,2	0,7	0,4	0,22
131	0,35	21,1	8,1	5,9	1,1	0,4	0,38
132	0,15	13,5	6,6	5	1	0,3	0,29
133	0,27	18,5	7,3	5,6	1	0,4	0,35
134	0,26	18	8,7	5,9	2,1	0,3	0,34
135	0,22	16,7	6,3	5,5	1,1	0,3	0,29
136	0,26	17	7,3	5,7	1	0,3	0,29
137	0,24	17,3	6,8	5,2	6,1	0,4	0,31
138	0,2	15,9	6,9	5,3	0,7	0,4	0,28
139	0,31	19,6	7,8	7,1	0,9	0,3	0,38
140	0,31	20	9,1	6	2,2	0,4	0,33
141	0,28	20	9	6,3	2,4	0,4	0,34
142	0,33	20,5	7,2	5,9	0,9	0,4	0,44
143	0,26	18,2	7,3	6,1	0,7	0,3	0,3
144	0,25	17,2	6,5	5,8	1,3	0,4	0,31
145	0,24	16,9	7,8	6	1,8	0,4	0,33
146	0,25	17,9	8,1	6,1	1,9	0,3	0,38
147	0,21	16,2	6,6	5,3	1	0,4	0,25
148	0,27	18,5	7,2	5,8	1	0,4	0,31
149	0,32	16,5	7,1	6	0,8	0,3	0,34
150	0,27	18,4	8,1	6,7	1,2	0,6	0,41
151	0,31	19	7,5	6	1,3	0,4	0,33
152	0,27	18,3	7,3	5,3	0,9	0,4	0,37
153	0,29	19,2	7	5,3	1	0,3	0,37
154	0,31	20,6	8,7	6,8	1	0,5	0,45
155	0,3	19,5	6,8	5,9	0,7	0,3	0,42
156	0,25	17,8	7,2	5,2	0,8	0,3	0,3
157	0,27	18,3	7,6	5,5	1,1	0,5	0,4
158	0,12	15	7,3	5,4	1,1	0,4	0,25
159	0,25	17,9	7,4	5,6	1	0,4	0,3
160	0,28	18,7	7,5	6,5	0,5	0,4	0,35

CASO	CIRCUNF TD	EDAD PRE	GLUC PRE	INSUL PRE	FÓLICO	VIT B12	GLUCOSA
121	16,4	.	.	.	5,6	333	80
122	20	.	.	.	4,1	373	80
123	18,2	.	.	.	7,42	595	97
124	16,5	.	.	.	6,5	526	92
125	17	.	.	.	7,65	497	77
126	18,1	.	.	.	11,97	546	62
127	19,2	.	.	.	4,93	685	94
128	20,3	.	.	.	2,39	479	79
129	17,3	.	.	.	7,79	443	83
130	16,5	.	.	.	7,03	713	74
131	22	.	.	.	7,98	337	78
132	19,2	.	.	.	2,85	349	72
133	21	.	.	.	4,51	495	71
134	20,7	.	.	.	3,29	786	81
135	19	78
136	19	.	.	.	7,06	534	81
137	19,6	.	.	.	6,8	517	110
138	18,9	.	.	.	9,35	740	99
139	22,1	.	.	.	7,85	825	79
140	21	.	.	.	3,3	451	75
141	21,4	.	.	.	6,55	476	78
142	23,6	.	.	.	7,62	482	79
143	19,3	.	.	.	7,65	481	81
144	21	.	.	.	3,54	355	72
145	22,5	.	.	.	8,09	402	95
146	21,9	.	.	.	4,17	461	99
147	17,8	.	.	.	6,54	960	83
148	19,8	.	.	.	4,95	205	80
149	26,8	.	.	.	4,77	691	87
150	22,8	.	.	.	11,83	469	82
151	20	.	.	.	10,08	526	75
152	21,6	.	.	.	4,33	636	87
153	21,7	.	.	.	9,29	425	95
154	23,4	.	.	.	5,1	321	89
155	22,9	.	.	.	8,09	402	95
156	19,5	.	.	.	4,8	514	92
157	21,2	.	.	.	3,72	360	82
158	17,8	.	.	.	2,85	334	101
159	19,5	.	.	.	5,61	424	91
160	20,9	.	.	.	5	293	81

CASO	TRIGLICÉR	COLESTER	HDL-C	LDL-C	LIOPROT A	HOMOCIST	IGF-I
121	120	141	45	100	10	9,6	404
122	96	229	60	150	20,4	8,9	105
123	41	123	59	56	9,9	7,65	427
124	57	203	73	119	5,5	2,5	1066
125	37	148	60	81	2	3,58	139
126	47	117	46	61	41,7	5,08	530
127	56	137	42	83	14,8	6,38	310
128	31	164	56	102	9,21	6,67	158
129	34	182	65	110	132	6,88	167
130	68	180	50	116	23,3	6,48	465
131	32	170	78	86	12,8	11,03	125
132	98	204	45	139	26,3	7,86	521
133	39	124	51	65	43,1	8,63	119
134	45	169	43	117	53,6	8,04	176
135	74	138	31	92	3,67	5,65	249
136	37	162	55	100	77	4,25	126
137	62	192	62	117	32,6	5,85	104
138	36	134	44	82	58,5	5,66	124
139	40	188	53	127	7,72	3,39	67,3
140	56	202	63	128	18	9,2	123
141	75	147	53	91	2	5,07	108
142	50	139	42	87	40,6	5,51	350
143	37	184	81	96	7,15	4,82	104
144	87	205	55	95	5,5	3,67	251
145	66	167	57	100	11,3	5,11	333
146	26	146	58	83	38,5	6,26	167
147	29	140	48	86	9,43	8,42	408
148	64	146	35	98	3,37	6,62	329
149	66	127	34	80	2,01	4,74	279
150	25	128	37	86	71,1	5,61	135
151	77	157	41	100	16,2	5,68	115
152	57	175	42	122	11,6	6,27	279
153	33	160	65	88	2,26	4,71	226
154	55	156	45	86	9,32	8,75	381
155	66	170	57	100	11,3	5,11	333
156	104	162	33	108	142	4,11	556
157	100	113	42	89	10,15	8,95	633
158	46	150	46	94	62,5	8,31	491
159	67	169	63	93	12,81	4,15	269
160	92	164	31	115	17,2	6,45	279

CASO	IGF-BP3	INSULINA	INS/GLU PRE	HOMA PRE	INS/GLU POST	HOMA POST
121	4,01	4,41	.	.	0,06	0,87
122	3,08	2	.	.	0,03	0,4
123	4,02	8,86	.	.	0,09	2,12
124	9,5	7,88	.	.	0,09	1,79
125	3,8	3	.	.	0,04	0,57
126	5,92	9,75	.	.	0,16	1,49
127	4,53	8,33	.	.	0,09	1,93
128	3,8	5,86	.	.	0,07	1,14
129	4	2	.	.	0,02	0,41
130	5,21	10,7	.	.	0,14	1,96
131	3,6	7,36	.	.	0,09	1,42
132	4,87	14,7	.	.	0,2	2,61
133	5,4	5,96	.	.	0,08	1,04
134	5,7	3,49	.	.	0,04	0,7
135	4,22	2	.	.	0,03	0,39
136	3,4	8	.	.	0,1	1,6
137	3,6	13,8	.	.	0,13	3,75
138	3,1	15,6	.	.	0,16	3,81
139	3,3	2	.	.	0,03	0,39
140	3,82	5,97	.	.	0,08	1,11
141	3,4	2	.	.	0,03	0,39
142	3,2	12,5	.	.	0,16	2,44
143	3,2	6,94	.	.	0,09	1,39
144	5,6	8,5	.	.	0,12	1,51
145	5,1	13,3	.	.	0,14	3,12
146	4,3	5,28	.	.	0,05	1,29
147	6,8	9,49	.	.	0,11	1,94
148	4,5	6,07	.	.	0,08	1,2
149	6,8	15,4	.	.	0,18	3,31
150	4,7	12	.	.	0,15	2,43
151	3,2	6,74	.	.	0,09	1,25
152	6,3	8,31	.	.	0,1	1,79
153	5,8	6,02	.	.	0,06	1,41
154	6	14,5	.	.	0,16	3,19
155	5,1	15,5	.	.	0,16	3,64
156	3,8	16,4	.	.	0,18	3,73
157	6,5	26,3	.	.	0,32	5,32
158	5,8	13,4	.	.	0,13	3,34
159	4,2	14,85	.	.	0,16	3,34
160	5,4	19,9	.	.	0,25	3,98

CASO	GRUPO	SEXO	EDAD	T. PADRE	SDS TP	T. MADRE	SDS TM
161	PEG catch	VARÓN	12	172,0	-0,69	156,90	-1,06
162	PEG catch	MUJER	12	175,2	-0,23	156,10	-1,2
163	PEG catch	MUJER	13	170,0	-0,97	154,00	-1,6
164	PEG catch	MUJER	13	160,5	-2,32	158,00	-0,85
165	PEG catch	MUJER	13	160,0	-2,39	144,80	-3,31
166	PEG catch	VARÓN	13	165,0	-1,68	146,20	-3,05
167	PEG catch	MUJER	13	170,0	-0,97	162,00	-0,11
168	PEG catch	MUJER	13	168,3	-1,21	146,80	-2,94
169	PEG catch	MUJER	14	160,0	-2,39	160,10	-0,46
170	PEG catch	VARÓN	14	172,0	-0,69	154,70	-1,47
171	PEG catch	MUJER	14	168,5	-1,18	156,00	-1,22
172	PEG catch	VARÓN	14	171,8	-0,72	156,40	-1,15
173	PEG catch	MUJER	14	162,5	-2,04	150,00	-2,34
174	PEG catch	MUJER	14	162,7	-2,01	156,50	-1,13
175	PEG catch	VARÓN	15	165,0	-1,68	146,20	-3,05
176	PEG catch	VARÓN	15	180,0	0,45	162,00	-0,11
177	PEG catch	MUJER	15	160,0	-2,39	150,80	-2,19
178	PEG catch	MUJER	15	163,9	-1,84	159,30	-0,61
179	PEG catch	VARÓN	15	169,3	-1,07	158,40	-0,78
180	PEG catch	MUJER	15	179,0	0,31	165,00	0,45
181	PEG catch	VARÓN	15	172,0	-0,69	156,90	-1,06
182	CONTROL	VARÓN	4
183	CONTROL	VARÓN	4
184	CONTROL	VARÓN	4
185	CONTROL	VARÓN	4
186	CONTROL	VARÓN	4
187	CONTROL	VARÓN	4
188	CONTROL	VARÓN	4
189	CONTROL	MUJER	4
190	CONTROL	VARÓN	4
191	CONTROL	MUJER	4
192	CONTROL	VARÓN	4
193	CONTROL	VARÓN	4
194	CONTROL	MUJER	4
195	CONTROL	VARÓN	4
196	CONTROL	MUJER	4
197	CONTROL	MUJER	4
198	CONTROL	MUJER	4
199	CONTROL	MUJER	4
200	CONTROL	MUJER	4

CASO	TH	SDS TH	EG	PESO RN	SDS PRN	LONG RN	SDS LRN
161	171	-0,83	40	3,225	-0,44	47	-2,04
162	159,1	-0,65	39	2,87	-0,75	46,5	-2,26
163	155,5	-1,32	38	2,1	-3,16	44	-3,93
164	152,75	-1,83	40	2,35	-1,74	45	-2,9
165	145,5	-3,18	37	2,32	-2,47	43,5	-2,26
166	162,1	-2,09	33	1,4	-1,44	37	-2,6
167	159,5	-0,57	39	2,55	-1,75	46	-2,07
168	151	-2,15	40	2,4	-2,36	45	-2,9
169	153,5	-1,69	36	1,75	-1,97	42	-2,21
170	169,85	-0,99	37	2,25	-1,47	43	-2,23
171	155,1	-1,39	35	1,94	-1,75	41,5	-3,15
172	170,6	-0,89	28	1	-0,43	33	-2,15
173	149,75	-2,40	40	2,7	-1,28	46,5	-2,26
174	153,1	-1,76	38	1,9	-2,88	43	-3,41
175	162,1	-2,09	33	1,4	-1,44	37	-2,6
176	177,5	0,09	40	2,285	-2,61	47	-2,29
177	148,9	-2,55	33	1,52	-2,2	41	-2,12
178	155,1	-1,39	39	2,35	-1,8	43,5	-2,5
179	170,3	-0,93	38	2,98	-0,73	45	-3,6
180	165,5	0,55	39	2,19	-2,88	45	-3,26
181	171	-0,83	39	3,22	-0,08	50,2	-0,2
182	.	.	40	3,20	-0,14	50,1	-0,27
183	.	.	41	2,72	-1,43	50,2	-0,2
184	.	.	40	3,00	-0,68	48,1	-1,58
185	.	.	40	3,65	1,08	51,2	0,45
186	.	.	39	3,26	0,03	50,3	-0,14
187	.	.	38	3,41	0,43	50,1	-0,27
188	.	.	39	3,67	1,14	52,1	1,04
189	.	.	38	3,33	0,69	48,90	-0,64
190	.	.	38	3,55	0,81	50,00	-0,33
191	.	.	39	3,53	1,31	51,40	1,03
192	.	.	40	2,89	-0,97	49,40	-0,73
193	.	.	39	3,45	0,54	51,40	0,58
194	.	.	38	2,75	-1,13	48,20	-1,11
195	.	.	38	2,73	-1,41	47,70	-1,84
196	.	.	39	2,92	-0,59	49,40	-0,31
197	.	.	40	2,70	-1,28	47,80	-1,38
198	.	.	39	3,10	-0,03	50,50	0,43
199	.	.	38	2,67	-1,38	47,50	-1,58
200	.	.	38	2,91	-0,62	48,20	-1,11

CASO	IMC RN	SDSIMCRN	PC RN	SDS PCRN	PESO	SDS PESO	TALLA
161	14,6	1,4	.	.	38	-0,79	147
162	13,27	0,67	34	-0,17	41,9	0,1	140,1
163	10,85	-1,46	.	.	33,5	-1,45	145,5
164	12,6	0,15	34	-0,37	40,2	-0,65	146,8
165	10,96	-1,36	32	-0,89	72,2	3,57	159
166	10,23	-3,01	.	.	34	1,95	131
167	12,05	-0,4	34	-0,17	45,6	0,04	146,5
168	11,85	-0,58	32,5	-1,79	51	0,14	149,5
169	9,92	-3,05	.	.	56,9	1,4	156
170	12,17	-0,43	32	-0,89	88,2	3,27	167,3
171	11,26	-1,1	.	.	47,4	0,26	150,3
172	9,18	-2,68	.	.	75,2	2,57	165,3
173	12,49	-0,02	35	0,34	56,1	0,18	154,2
174	10,27	-1,97	32	-1,27	41,1	-0,45	151,7
175	10,23	-3,01	.	.	49	-0,69	165
176	10,34	-1,81	30	-3,39	44,2	-1,01	148,7
177	9,04	-3	28	-1,79	57,6	0,33	153
178	12,42	-0,08	31	-2,24	56,9	1,4	156
179	14,72	1,49	33	-0,61	45,2	-1,07	156,6
180	10,81	-1,49	.	.	48,5	0,3	149,5
181	12,78	0,03	.	.	71	2,31	162,4
182	12,75	0,01	.	.	15,1	-0,95	99
183	10,79	-1,47	.	.	20	1,43	106,6
184	12,97	0,17	.	.	16,5	-0,73	109
185	13,92	0,89	.	.	20	1,43	110,2
186	12,88	0,11	.	.	14	-1,13	99
187	13,59	0,64	.	.	20,2	-1,9	120,3
188	13,52	0,59	.	.	23,9	-1,6	128,9
189	13,93	1,25	.	.	17,4	0,09	105
190	14,20	1,1	.	.	17,2	-1,92	110,2
191	13,36	0,75	.	.	15	-0,66	98,4
192	11,84	-0,68	.	.	16,6	-0,03	106,5
193	13,06	0,24	.	.	20,5	1,35	113,1
194	11,84	-0,59	.	.	21,1	0,96	108,3
195	12,00	-0,56	.	.	20	1,43	106,6
196	11,97	-0,48	.	.	14	-1,13	99
197	11,82	-0,61	.	.	18,8	0,25	108,3
198	12,16	-0,31	.	.	14	-1,13	97
199	11,83	-0,59	.	.	15	-0,66	98,4
200	12,53	0,01	.	.	14	-1,13	99

CASO	SDSTALLA	SC	IMC	SDS IMC	AÑOSrhGH	TA SIST	TA DIAST
161	-0,7	1,24	17,59	-0,55	0	130	60
162	-1,05	1,28	21,35	0,76	0	106	50
163	-1,16	1,16	15,82	-1,23	0	102	56
164	-0,93	1,28	18,65	-0,32	0	120	68
165	1,51	1,79	28,56	3,08	0	115	65
166	1,61	1,11	19,81	1,5	0	131	65
167	-0,9	1,36	21,25	0,53	0	116	67
168	-1,38	1,45	22,82	0,85	0	130	60
169	0,75	1,57	23,38	1,21	0	115	61
170	0,24	2,02	31,51	3,89	0	111	70
171	-0,24	1,41	20,98	0,44	0	106	68
172	0,12	1,86	27,52	2,94	0	123	58
173	-1,46	1,55	23,59	0,98	0	100	65
174	0,08	1,32	17,86	-0,53	0	102	70
175	-0,04	0,94	18	-0,81	0	122	64
176	-1,78	1,35	19,99	-0,06	0	109	70
177	-1,58	1,51	24,61	1,21	0	127	68
178	0,75	1,57	23,38	1,21	0	100	50
179	-1,05	1,4	18,43	-0,66	0	114	69
180	-0,21	1,4	21,7	0,58	0	120	80
181	-0,17	1,73	26,92	2,77	0	114	64
182	-1,29	0,63	15,41	-0,11	0	87	49
183	0,15	0,77	17,6	1,72	0	96	51
184	-0,25	0,71	13,89	-1,26	0	79	49
185	0,1	0,78	16,47	0,23	0	96	54
186	-1,69	0,6	14,88	-0,58	0	81	58
187	-1,23	0,82	13,958	-1,47	0	84	58
188	0,21	0,92	14,384	-1,38	0	112	67
189	-0,05	0,71	15,78	0,12	0	91	61
190	0,05	0,73	14,163	-1,15	0	109	53
191	-1,29	0,64	15,49	0	0	85	51
192	-1,34	0,7	14,636	-0,76	0	90	52
193	1,12	0,8	16,026	-0,21	0	113	70
194	-0,19	0,83	17,99	1,67	0	84	60
195	0,15	0,77	17,6	1,72	0	84	58
196	-1,12	0,62	14,28	-1,04	0	104	60
197	0,13	0,75	16,029	0,08	0	102	61
198	-1,69	0,6	14,88	-0,58	0	90	55
199	-1,29	0,64	15,49	-0,1	0	92	57
200	-1,12	0,62	14,28	-1,04	0	100	55

CASO	D EXT LS	D INT LS	GROSOR LS	ÁNGULO LS	IMLS	D EXT LD	D INT LD
161	7,8	5,9	1,3	21	0,6	8,1	6
162	7,6	6	1	16	0,5	7,6	6,6
163	7,3	5,3	1	16	0,4	8,3	6
164	6,6	5,7	0,8	16	0,3	7,7	5,9
165	7	4,8	1,4	14	0,4	7,9	5,7
166	7,8	5,7	1,7	18	0,4	8,6	6,4
167	7,8	5,3	1,3	21	0,4	8,2	5,5
168	8,9	6,3	1	11	0,3	8,8	7,3
169	7,6	4,6	1,7	11	0,3	8,2	6,1
170	9,9	7,3	2,5	16	0,6	9,1	7,2
171	7,9	5,6	1,5	15	0,4	8,5	6,7
172	8	5,9	1,4	20	0,5	8,8	6,3
173	10,2	6,9	1,8	16	0,3	9,4	6,8
174	7,6	6	0,8	16	0,3	7,2	5
175	8	5,7	1,4	20	0,6	8,3	5,8
176	8,6	6,3	1,5	17	0,4	7,8	6,8
177	8,9	5,9	0,9	21	0,4	8,1	6,4
178	9,4	8,4	1,2	23	0,5	7,5	5,9
179	8,5	7,7	1,7	19	0,4	8,4	7,1
180	7,6	5,9	2	25	0,5	9,1	5,6
181	9,1	6,3	1,6	19	0,5	8	6,1
182	7,5	5	1,9	23	0,3	8,6	5,9
183	7,2	4,9	1,2	10	0,3	7,5	5,5
184	6,7	4,9	1,2	9	0,3	7,6	5,5
185	5,9	4,5	1,1	10	0,3	7,1	5,3
186	6,3	4,1	0,8	7	0,3	6,9	5,4
187	6,6	4,8	0,8	11	0,3	7,6	5,4
188	7,8	5,2	1,2	8	0,3	8,5	6,8
189	8	4,6	1,2	6	0,3	7,9	5,2
190	7,1	5,1	1,2	10	0,4	7,2	5,3
191	5,8	3,8	1	7	0,3	6,5	4,7
192	6,5	5,3	1,3	8	0,3	7,5	5,9
193	6,9	4,5	1,5	6	0,3	7,2	5,5
194	6,4	4,4	1,1	7	0,3	7	5,4
195	7,3	4,9	1,3	9	0,3	7,7	5,3
196	6,8	4,2	3,9	10	0,3	7,1	5,2
197	6,3	4,3	1,6	9	0,3	7,7	5,1
198	5,7	4,2	1,2	7	0,3	7	5,3
199	5,3	4,3	1,2	10	0,4	6,5	5
200	6,3	3,8	1,3	8	0,3	7,1	4,4

CASO	GROSOR LD	ÁNGULO LD	IMLD	D EXT TS	D INT TS	GROSOR TS	IMTS
161	1,4	23	0,7	7,7	5,5	1,4	0,6
162	1,2	16	0,5	7	5	1	0,5
163	1,4	19	0,4	7,6	5,5	1	0,4
164	1,1	16	0,4	6,4	5,4	0,7	0,3
165	1,4	15	0,4	7,2	5,5	1,1	0,4
166	1,7	19	0,4	7,7	6,1	1	0,4
167	1,5	21	0,4	6,6	5	1,2	0,4
168	0,7	13	0,3	6,9	4,8	1,2	0,3
169	1	16	0,3	7,3	5,8	1,2	0,3
170	1,3	20	0,5	7,4	5,6	1,4	0,5
171	1,6	17	0,4	7,1	5,9	0,7	0,4
172	1,5	22	0,5	7,4	5,6	1,1	0,4
173	1,1	16	0,4	9,4	6,7	2,1	0,3
174	1,2	15	0,4	6,8	5	1,4	0,3
175	1,3	21	0,7	7,4	5,3	1,3	0,6
176	1,4	22	0,4	8	5,9	1,6	0,3
177	1,6	18	0,5	7,4	4,8	1,4	0,4
178	1,1	23	0,4	7,6	5,2	1,2	0,3
179	1,9	19	0,5	6,9	6,3	1,8	0,5
180	1,8	17	0,5	8,2	6,8	1,5	0,4
181	2,1	22	0,4	7,1	6	1,2	0,4
182	1,4	47	0,4	6,9	5,3	5,3	0,4
183	1	12	0,4	6,1	4,4	1,3	0,4
184	0,8	8	0,3	6,2	4,7	0,7	0,5
185	1,3	11	0,5	6,4	4,7	1	0,3
186	1	8	0,3	5,5	4	1	0,4
187	1,5	12	0,4	6,8	5,3	1,1	0,4
188	0,8	9	0,4	7,3	5,6	1	0,3
189	1,6	7	0,4	5,9	4,8	1,1	0,4
190	1	12	0,4	5,4	4,6	1	0,4
191	1	8	0,5	4,3	3,2	1,2	0,4
192	0,8	10	0,4	5,7	5	0,7	0,4
193	0,5	9	0,3	7	4,7	4,7	0,3
194	0,7	9	0,4	6,4	5,2	1,3	0,4
195	1,5	9	0,4	6,4	4,3	0,8	0,3
196	1,3	12	0,4	6	3,9	1,2	0,4
197	1,5	10	0,5	5,8	4,1	0,7	0,4
198	1,2	9	0,3	6,2	4	1,5	0,4
199	1	11	0,4	6	5,2	0,6	0,4
200	1,6	11	0,3	7	5,4	1,1	0,4

CASO	ÁREA TS	CIRCUNF TS	D EXT TD	D INT TD	GROSOR TD	IMTD	ÁREA TD
161	0,36	23	8,5	6,6	1,1	0,6	0,44
162	0,28	18,7	7,5	6,5	0,5	0,4	0,35
163	0,34	20,6	8	5,7	1,3	0,5	0,37
164	0,25	17,8	7,2	5,7	1,2	0,4	0,29
165	0,31	19,8	7,3	5,4	1,4	0,4	0,33
166	0,31	19,2	8,7	6,3	1,3	0,3	0,39
167	0,26	18,1	7,1	5,2	1,2	0,4	0,3
168	0,27	18,4	7,5	5,7	1	0,3	0,35
169	19,7	0,3	7,9	6,5	0,9	0,3	0,37
170	0,37	21,7	9,3	7	0,8	0,4	0,5
171	0,3	19,5	8	7,1	1,2	0,3	0,4
172	0,36	21,2	8	6,3	0,9	0,5	0,43
173	0,44	22,5	9,5	7,1	1,5	0,3	0,44
174	0,24	17,4	6,6	5,2	1,1	0,4	0,3
175	0,38	22	8,5	6,4	1	0,5	0,46
176	0,41	21	8,4	6,5	1,3	0,3	0,33
177	0,29	23	8,1	7,1	1,5	0,4	0,45
178	0,39	25	8,3	5,9	1,1	0,5	0,29
179	0,34	19	7,9	6,7	1	0,3	0,34
180	0,33	18	8,1	6,9	1,6	0,4	0,39
181	0,27	21	8,2	6,2	1,9	0,3	0,28
182	0,24	17,4	7,5	5,5	1,2	0,3	0,3
183	0,3	19,3	6,9	5,6	0,8	0,3	0,24
184	0,23	17	5,7	5,1	1	0,2	0,23
185	0,19	15,6	6,5	4,9	0,8	0,5	0,19
186	0,19	15,6	6,3	4,8	0,7	0,3	0,23
187	0,25	17,6	7,2	5,1	0,8	0,3	0,33
188	0,27	18,4	6,6	5,9	1	0,3	0,31
189	0,4	16	7,1	5,2	0,9	0,4	0,23
190	0,25	17,6	6,9	5,1	0,4	0,4	0,34
191	0,13	12,6	5,4	4	0,7	0,3	0,17
192	0,25	17,8	6,8	5,2	1,2	0,4	0,28
193	0,25	17,6	7,3	5,4	0,6	0,4	0,32
194	0,21	16,2	7	5,8	0,7	0,3	0,23
195	0,18	15,2	6,5	4,9	0,8	0,4	0,22
196	0,18	15,2	6,1	4,6	1	0,4	0,22
197	0,17	15	6,7	5,1	1,2	0,3	0,23
198	0,16	14,5	7	4,8	1,2	0,3	0,27
199	0,25	17,6	6,6	5,3	1	0,5	0,22
200	0,29	19	7,5	6,4	0,9	0,3	0,28

CASO	CIRCUNF TD	EDAD PRE	GLUC PRE	INSUL PRE	FÓLICO	VIT B12	GLUCOSA
161	25	82
162	21	.	.	.	6,39	420	83
163	21,5	72
164	19,2	.	.	.	4,67	282	75
165	20,6	95
166	0,22	.	.	.	5,21	272	89
167	19,7	.	.	.	5,06	497	77
168	21	.	.	.	5,71	545	83
169	21,7	.	.	.	2,15	151	75
170	25,4	.	.	.	10	575	87
171	22,5	.	.	.	7,4	208	89
172	23,3	.	.	.	2,6	162	81
173	23,3	80
174	19,5	.	.	.	8,63	696	82
175	24	.	.	.	8,75	320	77
176	21,6	.	.	.	9,48	691	85
177	23	98
178	24,1	.	.	.	4,4	223	88
179	22,5	.	.	.	8,4	365	91
180	21,9	.	.	.	4,39	386	91
181	23	.	.	.	5,26	369	69
182	19,6	.	.	.			
183	17,3	.	.	.			
184	17	.	.	.			
185	15,6	.	.	.			
186	17,1	.	.	.			
187	20,4	.	.	.			
188	19,8	.	.	.			
189	17,1	.	.	.			
190	20,7	.	.	.			
191	14,6	.	.	.			
192	18,7	.	.	.			
193	20,8	.	.	.			
194	17	.	.	.			
195	16,8	.	.	.			
196	16,5	.	.	.			
197	17,2	.	.	.			
198	18,4	.	.	.			
199	16,7	.	.	.			
200	18,7	.	.	.			

CASO	TRIGLICÉR	COLESTER	HDL-C	LDL-C	LIOPROT A	HOMOCIST	IGF-I
161	74	136	52	69	21	6,3	.
162	65	123	34	76	5,41	8,13	314
163	.	127	.	.	18,4	6,67	466
164	71	167	44	109	58,3	5,52	612
165	69	122	32	76	41	12,5	613
166	44	128	45	74	2	7,18	232
167	20	150	58	88	37,2	5,92	384
168	40	160	93	59	7,15	5,01	406
169	74	182	43	124	14,2	10,79	303
170	64	107	38	56	6,35	4,99	355
171	49	161	47	104	40,4	5,71	416
172	63	140	49	78	52	8,6	589
173	124	159	35	100	3,79	6,49	687
174	52	173	54	109	151	7,07	415
175	109	236	64	150	19	8,2	210
176	48	460	51	99	7,81	3,52	513
177	127	187	53	108	.	.	342
178	65	213	67	133	2	8,79	677
179	51	156	61	85	4,69	5,41	189
180	78	145	52	77	19,7	5,53	773
181	53	127	42	74	37,5	12,17	603

CASO	IGF-BP3	INSULINA	INS/GLU PRE	HOMA PRE	INS/GLU POST	HOMA POST
161	.	11,5	.	.	0,14	2,33
162	5,3	6,06	.	.	0,07	1,24
163	6,2	12,9	.	.	0,18	2,42
164	6,5	14	.	.	0,19	2,59
165	4,23	26,4	.	.	0,28	6,19
166	4,2	9,99	.	.	0,11	2,2
167	4,9	18,77	.	.	0,24	3,57
168	5	4,46	.	.	0,05	0,91
169	6,3	10,8	.	.	0,14	2
170	3,5	14,5	.	.	0,17	3,11
171	5,7	13,7	.	.	0,15	3,01
172	6,9	8,01	.	.	0,1	1,6
173	4,32	10,2	.	.	0,13	2,01
174	5,2	7,39	.	.	0,09	1,5
175	7,2	5,47	.	.	0,07	1,04
176	6,8	13,16	.	.	0,15	2,76
177	4,26	9,55	.	.	0,1	2,31
178	6,5	14,6	.	.	0,17	3,17
179	4,6	17,12	.	.	0,19	3,85
180	7,7	9,83	.	.	0,11	2,21
181	6,4	18,19	.	.	0,26	3,1

CASO	GRUPO	SEXO	EDAD	T. PADRE	SDS TP	T. MADRE	SDS TM
201	CONTROL	MUJER	4
202	CONTROL	MUJER	4
203	CONTROL	MUJER	4
204	CONTROL	VARÓN	4
205	CONTROL	VARÓN	4
206	CONTROL	MUJER	4
207	CONTROL	MUJER	4
208	CONTROL	MUJER	4
209	CONTROL	MUJER	5
210	CONTROL	VARÓN	5
211	CONTROL	VARÓN	5
212	CONTROL	MUJER	5
213	CONTROL	VARÓN	5
214	CONTROL	MUJER	5
215	CONTROL	VARÓN	5
216	CONTROL	VARÓN	5
217	CONTROL	MUJER	5
218	CONTROL	MUJER	6
219	CONTROL	VARÓN	6
220	CONTROL	VARÓN	6
221	CONTROL	MUJER	6
222	CONTROL	VARÓN	6
223	CONTROL	MUJER	6
224	CONTROL	VARÓN	6
225	CONTROL	VARÓN	6
226	CONTROL	VARÓN	7
227	CONTROL	VARÓN	7
228	CONTROL	MUJER	7
229	CONTROL	MUJER	7
230	CONTROL	VARÓN	8
231	CONTROL	MUJER	9
232	CONTROL	MUJER	9
233	CONTROL	MUJER	9
234	CONTROL	VARÓN	9
235	CONTROL	VARÓN	10
236	CONTROL	VARÓN	10
237	CONTROL	VARÓN	10
238	CONTROL	MUJER	10
239	CONTROL	MUJER	10
240	CONTROL	MUJER	11

CASO	TH	SDS TH	EG	PESO RN	SDS PRN	LONG RN	SDS LRN
201	.	.	39	2,65	-1,44	48,00	-1,25
202	.	.	40	2,75	-1,13	48,70	-0,78
203	.	.	39	3,56	1,41	52,40	1,7
204	.	.	38	2,87	-1,64	48,00	-1,64
205	.	.	39	3,27	0,05	49,00	-0,99
206	.	.	41	3,40	0,91	52,30	1,64
207	.	.	40	3,54	1,34	49,00	-0,58
208	.	.	41	3,26	0,47	49,40	-0,31
209	.	.	41	2,82	-0,91	47,30	-1,72
210	.	.	39	3,50	0,68	51,20	0,45
211	.	.	40	2,83	-1,14	50,00	-0,33
212	.	.	38	3,02	-0,28	48,00	-1,25
213	.	.	39	3,35	0,27	50,80	0,19
214	.	.	38	3,52	1,28	50,70	0,56
215	.	.	39	3,18	-0,19	49,10	-0,92
216	.	.	40	3,00	-0,68	50,30	-0,14
217	.	.	39	2,95	-0,5	48,20	-1,11
218	.	.	38	3,20	0,28	48,80	-0,71
219	.	.	38	3,25	0,01	50,10	-0,27
220	.	.	39	3,48	0,62	48,90	-1,05
221	.	.	40	3,40	0,91	52,60	1,84
222	.	.	38	2,73	-1,41	49,10	-0,92
223	.	.	38	3,39	0,88	52,30	1,64
224	.	.	39	3,41	0,43	50,20	-0,2
225	.	.	38	3,60	0,95	49,40	-0,73
226	.	.	39	3,26	0,03	50,10	-0,27
227	.	.	40	2,81	-1,19	49,60	-0,59
228	.	.	39	3,52	1,28	49,90	0,03
229	.	.	40	3,26	0,47	48,50	-0,91
230	.	.	38	2,55	-1,89	48,60	-1,25
231	.	.	39	2,90	-0,66	49,50	-0,24
232	.	.	40	3,25	0,44	48,70	-0,78
233	.	.	38	3,02	-0,28	48,30	-1,05
234	.	.	39	2,71	-1,46	48,40	-1,38
235	.	.	38	2,70	-1,49	47,90	-1,71
236	.	.	39	3,05	-0,54	48,80	-1,12
237	.	.	40	3,35	0,27	49,00	-0,99
238	.	.	39	3,08	-0,09	50,10	0,16
239	.	.	41	3,25	0,44	51,10	0,83
240	.	.	38	3,28	0,53	49,70	-0,11

CASO	IMC RN	SDSIMCRN	PC RN	SDS PCRN	PESO	SDS PESO	TALLA
201	11,50	-0,89	.	.	17,4	0,09	105
202	11,60	-0,8	.	.	15	-0,66	97
203	12,97	0,4	.	.	21,1	0,96	108,3
204	12,46	-0,21	.	.	15,6	-1,46	107,5
205	13,62	0,66	.	.	23,8	-0,64	115,7
206	12,43	-0,07	.	.	21,8	0,13	117
207	14,74	1,97	.	.	13,2	-1,7	99,7
208	13,36	0,75	.	.	20,8	0,45	119,6
209	12,60	0,08	.	.	19	-0,11	106,8
210	13,35	0,46	.	.	21,5	0,63	112,5
211	11,32	-1,07	.	.	20,3	0,33	110,2
212	13,11	0,53	.	.	13,5	-1,37	100
213	12,98	0,18	.	.	22	0,25	122
214	13,69	1,04	.	.	18	-0,55	107
215	13,19	0,34	.	.	22,5	0,82	115
216	11,86	-0,66	.	.	23,1	-0,79	111,5
217	12,70	0,17	.	.	24,9	1,12	116
218	13,44	0,82	.	.	26	0,41	126,4
219	12,95	0,16	.	.	27	-1,19	125
220	14,55	1,37	.	.	22,4	-0,26	116
221	12,29	-0,19	.	.	20,3	-0,73	114
222	11,32	-1,07	.	.	22,1	-0,28	117
223	12,39	-0,1	.	.	22,3	-0,16	122,5
224	13,53	0,6	.	.	24,1	0,28	119
225	14,75	1,52	.	.	31	1,83	129
226	12,99	0,19	.	.	28,1	0,32	126,1
227	11,42	-0,99	.	.	27,5	0,47	131
228	14,14	1,43	.	.	25,8	0,08	126
229	13,86	1,19	.	.	29,6	0,69	135
230	10,80	-1,46	.	.	27,2	-0,67	123,5
231	11,84	-0,59	.	.	23	-1,08	124
232	13,70	1,05	.	.	25	-0,7	124
233	12,95	0,38	.	.	33	0,82	133
234	11,57	-0,88	.	.	26,5	-1,03	131,5
235	11,77	-0,73	.	.	32,5	-0,52	132
236	12,81	0,05	.	.	47	1,47	151,1
237	13,95	0,92	.	.	41,1	0,66	140
238	12,27	-0,21	.	.	36,5	0,01	142,1
239	12,45	-0,06	.	.	39,5	0,47	138,7
240	13,28	0,68	.	.	30,6	-1,23	145

CASO	SDSTALLA	SC	IMC	SDS IMC	AÑOSrhGH	TA SIST	TA DIAST
201	-0,05	0,71	15,78	0,12	0	114	66
202	-2,21	0,63	15,94	0,25	0	84	56
203	-0,19	0,83	17,99	1,67	0	100	58
204	-1,45	0,68	13,499	-0,73	0	103	52
205	-0,71	0,87	17,779	0,32	0	99	52
206	0,32	0,84	15,93	0,01	0	110	59
207	-1,35	0,6	13,28	-1,73	0	110	58
208	1,29	0,83	14,541	0,03	0	100	52
209	-0,97	0,75	16,66	0,67	0	100	58
210	-0,06	0,82	16,99	0,91	0	92	56
211	-0,67	0,79	16,72	-0,2	0	98	52
212	-1,9	0,61	13,5	-1,21	0	109	54
213	1,3	0,86	14,78	-0,64	0	100	57
214	-1,06	0,73	15,72	0,02	0	95	60
215	0,26	0,85	17,01	0,88	0	92	62
216	-0,56	0,85	18,58	-0,19	0	81	44
217	0,08	0,89	18,5	1,54	0	89	50
218	1,12	0,95	16,27	-0,06	0	116	70
219	-1,5	0,96	17,28	-0,23	0	91	50
220	-0,83	0,85	16,65	0,35	0	105	68
221	-1,13	0,8	15,62	-0,29	0	114	65
222	-0,53	0,85	16,14	0,07	0	108	65
223	0,92	0,87	14,86	-0,7	0	90	55
224	-0,21	0,89	17,02	0,57	0	113	47
225	1,21	1,05	18,63	1,27	0	107	62
226	-0,1	0,99	17,67	0,49	0	100	50
227	1,21	1	16,02	-0,23	0	107	66
228	0,57	0,95	16,25	-0,17	0	105	56
229	1,6	1,06	16,24	-0,21	0	120	73
230	-1,65	0,93	17,83	0,12	0	105	60
231	-0,86	0,89	14,96	-0,96	0	117	68
232	-0,96	0,93	16,26	-0,38	0	110	59
233	0,73	1,1	18,66	0,66	0	128	61
234	-0,55	0,98	15,32	-0,94	0	104	60
235	-1,26	1,09	18,65	0,19	0	106	57
236	1,33	1,4	20,59	0,85	0	90	52
237	-0,3	1,26	20,97	1,02	0	114	54
238	0,22	1,2	18,08	-0,08	0	94	53
239	-0,39	1,23	20,53	0,85	0	115	65
240	0,01	1,11	14,55	-1,5	0	97	53

CASO	D EXT LS	D INT LS	GROSOR LS	ÁNGULO LS	IMLS	D EXT LD	D INT LD
201	6,7	4,9	1,2	37	0,4	7,3	5,8
202	5,6	4,3	1,1	10	0,3	6,4	4,7
203	5,7	4,5	1,3	11	0,3	6,5	5,1
204	4,9	3,8	0,9	9	0,4	6,3	5
205	7,5	5,4	1,3	11	0,4	8,9	6,3
206	6,7	4,8	1,7	10	0,4	5,9	5,5
207	7,2	5,6	1,1	12	0,4	7,3	5,5
208	6,3	4,3	1,3	8	0,3	7,4	5,4
209	5,6	3,7	1,1	9	0,3	6,3	4,4
210	7,5	4,4	1,5	10	0,4	7,7	5,6
211	6,7	5,2	1,5	15	0,3	7,2	5,3
212	6	3,9	1,1	15	0,3	6,3	4,6
213	6,5	5,2	1,3	10	0,3	7,5	5,6
214	7,3	5,4	1,3	12	0,2	7,7	5,9
215	7,1	5,6	0,4	13	0,3	7,6	6
216	6,5	5	1,2	15	0,3	7,1	5,4
217	6,7	5	1,2	13	0,3	7,2	6
218	6,2	4,4	1,2	14	0,3	7,2	5,6
219	4,6	4	1,1	13	0,3	5,8	3,9
220	6,5	4,6	1,2	14	0,3	7,2	6,1
221	6,9	4,6	1,4	19	0,3	7,4	5,6
222	6,1	4,8	1,1	13	0,3	5,1	4,6
223	6,7	4,7	1,7	.	0,3	6,8	5
224	7,2	5,2	1,1	15	0,3	8,3	6,5
225	6,8	4,4	1,1	15	0,3	7,5	5,7
226	6,7	5,7	1,3	13	0,3	8,3	6,3
227	7	5,1	1,1	17	0,3	6,5	5,1
228	7	5,2	1,4	17	0,4	6,9	5,8
229	7,8	5,9	1,7	19	0,5	8,6	6,8
230	7	5,2	0,8	9	0,3	8,1	6,6
231	6,2	4,3	1,2	16	0,3	6,5	5,2
232	7,1	5,5	1,4	17	0,3	7,9	6
233	7,2	6	1,3	16	0,3	7,3	6,2
234	7	4,8	1,1	14	0,3	7,3	5,5
235	8	6,2	1,5	11	0,4	8,4	6,3
236	8,3	5,8	1,5	14	0,4	8,5	6,3
237	8	5,9	1,5	17	0,4	8,5	6,7
238	8,4	5,5	1,8	24	0,4	8,2	5,7
239	7,7	6,1	1,4	16	0,3	7,7	6,5
240	6,4	5,2	0,9	11	0,4	6,8	5,4

CASO	GROSOR LD	ÁNGULO LD	IMLD	D EXT TS	D INT TS	GROSOR TS	IMTS
201	0,9	38	0,4	6,3	4,7	1	0,3
202	1	9	0,4	4,7	3,9	1,1	0,4
203	0,8	12	0,4	6,2	4,3	0,7	0,4
204	0,9	11	0,4	5,7	3,9	1,6	0,3
205	0,8	13	0,3	6,8	5,4	1	0,3
206	1,7	9	0,5	5,8	4	1,2	0,4
207	1,5	12	0,4	5,8	4,1	1,1	0,4
208	1,3	8	0,3	6,6	5	0,9	0,4
209	1	10	0,4	5,3	3,6	0,9	0,3
210	1,7	12	0,2	5,7	4,6	0,9	0,3
211	1	19	0,4	6	4,6	1,1	0,4
212	1	16	0,3	5,3	4,2	0,9	0,3
213	1,3	10	0,4	6,4	4,5	1,3	0,3
214	1,4	13	0,3	7,3	5,4	1,3	0,3
215	1	13	0,3	7,5	5,6	1,6	0,3
216	1	17	0,3	6,7	4,9	1,7	0,3
217	1	13	0,3	6,1	4,3	0,9	0,3
218	0,8	12	0,3	5,6	4	0,8	0,3
219	0,9	12	0,3	5,2	4,1	1,1	0,3
220	0,7	15	0,3	5,6	4,2	1	0,3
221	1,1	19	0,3	6,3	4,6	0,9	0,3
222	1,2	17	0,3	5,9	4,8	1,2	0,3
223	1,4	.	0,3	5,3	4,3	1,3	0,3
224	1	17	0,3	7,1	4,8	1,3	0,4
225	0,4	14	0,3	6	4,2	1,1	0,3
226	1	14	0,3	6,5	5,5	0,5	0,2
227	0,9	20	0,3	6,4	5,2	1,1	0,3
228	1	19	0,3	6,7	5,8	1,3	0,3
229	1,4	21	0,4	7,2	5,9	0,8	0,3
230	0,7	10	0,3	6,8	5,7	0,7	0,4
231	1,1	16	0,3	6,9	5,9	1	0,3
232	1,6	18	0,3	6,2	5,1	1	0,3
233	1,3	17	0,4	7,9	5,6	1,2	0,4
234	1	16	0,3	6,8	5,1	1,5	0,3
235	1,5	11	0,3	7,6	5,8	0,7	0,3
236	1,4	15	0,4	8,1	6,4	0,8	0,3
237	1,4	19	0,3	7,6	5,7	1,2	0,3
238	1,3	28	0,3	6,6	5,3	0,7	0,4
239	0,9	18	0,3	7	5,5	0,6	0,4
240	1,1	12	0,4	6,2	4,5	0,5	0,3

CASO	ÁREA TS	CIRCUNF TS	D EXT TD	D INT TD	GROSOR TD	IMTD	ÁREA TD
201	0,29	19,2	7,5	5,8	1,1	0,3	0,32
202	0,18	15,1	5,6	4,5	0,9	0,4	0,18
203	0,16	14,1	6,7	5,9	0,8	0,3	0,22
204	0,18	13,5	6,3	4,8	1,1	0,5	0,25
205	0,19	18,5	7,9	6,1	1,8	0,3	0,3
206	0,22	16,8	7	4,7	0,9	0,4	0,19
207	0,17	14,5	6,8	4,5	1,1	0,3	0,25
208	0,23	17,1	7,2	5,8	1,3	0,3	0,28
209	0,16	14	6,2	3,9	1,2	0,3	0,18
210	0,17	14,6	7,8	5,2	1,1	0,3	0,25
211	0,2	15,7	7,2	6,2	1,4	0,3	0,3
212	0,17	14,5	5,7	4,7	1	0,3	0,23
213	0,2	15,7	6,8	5,6	0,9	0,3	0,33
214	0,41	22,6	7,5	6,1	1	0,3	0,45
215	0,25	17	7,8	6,1	1,4	0,3	0,28
216	0,26	17,9	7,2	5,6	1,3	0,4	0,33
217	0,25	17,6	6,3	5,2	1,2	0,3	0,29
218	0,22	17,2	5,9	4,9	1,1	0,3	0,3
219	0,21	17,8	5,6	4,3	1,2	0,3	0,24
220	0,17	14	6,9	5,1	1	0,3	0,23
221	0,25	17,8	7,3	5,4	1,1	0,3	0,36
222	0,17	16	5,7	4,6	1,1	0,3	0,27
223	0,2	16	6,8	5,4	1,1	0,3	0,3
224	0,35	21,1	8,1	5,9	1,1	0,3	0,38
225	0,15	13,5	6,6	5	1	0,3	0,29
226	0,23	17,1	7,2	5,8	0,8	0,3	0,26
227	0,25	17,6	7,1	5,4	0,9	0,4	0,35
228	0,25	19	7,6	6,3	1	0,3	0,34
229	0,31	19,6	8,3	6,6	1,1	0,3	0,42
230	0,33	20,4	7,9	6	0,8	0,3	0,4
231	0,27	17,8	7,1	6,2	0,8	0,3	0,29
232	0,25	17,2	6,5	5,8	1,3	0,4	0,31
233	0,24	16,9	7,8	6	1,8	0,4	0,33
234	0,21	16,2	6,3	5,3	1	0,3	0,25
235	0,37	21,5	7,7	6,5	1	0,3	0,41
236	0,34	21	8,4	6,7	0,9	0,4	0,47
237	0,31	20,3	6,9	6,1	1	0,3	0,36
238	0,29	19,2	7,2	5,8	0,7	0,3	0,34
239	0,27	18,5	7,2	5,8	1	0,4	0,31
240	0,23	17,1	6,5	4,7	1,4	0,4	0,26

CASO	CIRCUNF TD	EDAD PRE	GLUC PRE	INSUL PRE
201	20,1	.	.	.
202	15,2	.	.	.
203	16,7	.	.	.
204	17,8	.	.	.
205	20,3	.	.	.
206	15,6	.	.	.
207	17,9	.	.	.
208	18,7	.	.	.
209	14,9	.	.	.
210	17,6	.	.	.
211	19,5	.	.	.
212	17	.	.	.
213	24	.	.	.
214	23,7	.	.	.
215	18,7	.	.	.
216	20,3	.	.	.
217	19,5	.	.	.
218	18,1	.	.	.
219	20	.	.	.
220	17	.	.	.
221	21	.	.	.
222	18,9	.	.	.
223	19	.	.	.
224	22	.	.	.
225	19,2	.	.	.
226	18,2	.	.	.
227	21,3	.	.	.
228	20,7	.	.	.
229	22,9	.	.	.
230	22,3	.	.	.
231	19,8	.	.	.
232	21	.	.	.
233	22,5	.	.	.
234	17,8	.	.	.
235	22,8	.	.	.
236	24,4	.	.	.
237	20,9	.	.	.
238	20,7	.	.	.
239	19,8	.	.	.
240	18,2	.	.	.

CASO	GRUPO	SEXO	EDAD	T. PADRE	SDS TP	T. MADRE	SDS TM
241	CONTROL	MUJER	11
242	CONTROL	MUJER	11
243	CONTROL	VARÓN	11
244	CONTROL	VARÓN	11
245	CONTROL	VARÓN	11
246	CONTROL	VARÓN	12
247	CONTROL	VARÓN	12
248	CONTROL	MUJER	12
249	CONTROL	MUJER	12
250	CONTROL	MUJER	12
251	CONTROL	MUJER	12
252	CONTROL	MUJER	12
253	CONTROL	MUJER	12
254	CONTROL	MUJER	13
255	CONTROL	VARÓN	13
256	CONTROL	MUJER	13
257	CONTROL	VARÓN	13
258	CONTROL	MUJER	13
259	CONTROL	VARÓN	13
260	CONTROL	MUJER	14
261	CONTROL	VARÓN	14
262	CONTROL	MUJER	14
263	CONTROL	VARÓN	14
264	CONTROL	VARÓN	15
265	CONTROL	VARÓN	15
266	CONTROL	MUJER	15
267	CONTROL	MUJER	15
268	CONTROL	MUJER	15
269	CONTROL	VARÓN	15

CASO	TH	SDS TH	EG	PESO RN	SDS PRN	LONG RN	SDS LRN
241	.	.	39	3,15	0,13	51,00	0,77
242	.	.	40	3,11	0,01	49,80	-0,04
243	.	.	39	2,75	-1,35	50,20	-0,2
244	.	.	41	3,32	0,19	51,00	0,32
245	.	.	40	3,29	0,11	50,40	-0,07
246	.	.	39	3,00	-1,31	48,50	-0,68
247	.	.	38	3,95	1,89	51,00	0,32
248	.	.	41	3,05	-0,19	50,00	0,09
249	.	.	41	3,65	1,69	51,20	0,9
250	.	.	38	2,61	-1,56	47,60	-1,52
251	.	.	38	2,53	-1,81	48,70	-0,78
252	.	.	39	3,31	0,63	51,40	1,03
253	.	.	38	2,52	-1,84	47,40	-1,65
254	.	.	40	2,80	-0,97	47,10	-1,85
255	.	.	38	3,25	0,01	48,80	-1,12
256	.	.	39	3,63	1,63	51,00	0,77
257	.	.	40	2,55	-1,89	49,30	-0,79
258	.	.	39	2,85	-0,81	51,20	0,9
259	.	.	40	2,61	-1,73	48,00	0,58
260	.	.	38	3,23	0,38	52,10	1,5
261	.	.	39	2,85	-1,08	51,70	-0,01
262	.	.	41	3,30	0,59	50,00	0,09
263	.	.	38	3,25	0,01	50,50	0,71
264	.	.	39	2,95	-0,81	50,60	1,04
265	.	.	40	2,57	-1,84	49,30	0,58
266	.	.	39	2,90	-0,66	49,40	-0,31
267	.	.	38	2,87	-0,75	49,50	-0,24
268	.	.	40	3,23	0,38	51,00	0,77
269	.	.	41	2,84	-1,11	51,7	0,78

CASO	IMC RN	SDSIMCRN	PC RN	SDS PCRN	PESO	SDS PESO	TALLA
241	12,11	-0,35	.	.	27,1	-1,73	137
242	12,54	0,03	.	.	40,1	0,05	140
243	10,91	-1,38	.	.	55	1,61	150
244	12,76	0,02	.	.	48	0,72	140,9
245	12,95	0,16	.	.	35	-0,92	142
246	12,75	0,01	.	.	38	-0,79	147
247	15,19	1,85	.	.	51,5	0,79	156,5
248	12,20	-0,27	.	.	47	-0,13	160
249	13,92	1,24	.	.	38	-1,05	152
250	11,52	-0,87	.	.	51	0,2	159
251	10,67	-1,62	.	.	40	-0,55	142,5
252	12,53	0,02	.	.	48,5	-0,14	162,7
253	11,22	-1,14	.	.	41	-0,74	152,1
254	12,62	0,1	.	.	52,3	0,2	164
255	13,65	0,68	.	.	49	-0,12	156
256	13,96	1,27	.	.	57	0,76	162
257	10,49	-1,69	.	.	47	-0,32	166
258	10,87	-1,44	.	.	40,9	-1,14	160,5
259	11,33	-0,76	.	.	46,5	0,2	154
260	11,90	-0,54	.	.	46	-0,91	157
261	10,66	-0,32	.	.	49	-0,69	165
262	13,20	0,61	.	.	47	-0,74	157
263	12,74	0,65	.	.	51,5	0,79	156,5
264	11,52	0,62	.	.	40,2	-1,79	155,7
265	10,57	0,3	.	.	51	-1,23	158,7
266	11,88	-0,55	.	.	55,4	0,26	167,5
267	11,71	-0,7	.	.	48,4	-0,57	151
268	12,42	-0,08	.	.	54,2	0,32	160
269	10,63	-0,41	.	.	45,8	-1,19	151,1

CASO	SDSTALLA	SC	IMC	SDS IMC	AÑOSrhGH	TA SIST	TA DIAST
241	-1,35	1,01	14,44	-1,54	0	103	59
242	-0,93	1,25	20,46	0,64	0	116	65
243	0,11	1,54	24,44	1,92	0	105	59
244	-1,19	1,5	24,18	1,83	0	88	41
245	-1,03	1,17	17,36	-0,54	0	105	57
246	-0,7	1,24	17,59	-0,55	0	103	53
247	0,57	1,49	21,03	0,62	0	104	62
248	0,97	1,44	18,36	-0,53	0	135	79
249	-0,26	1,27	16,45	-1,09	0	122	72
250	0,55	1,5	20,17	0,01	0	118	68
251	-1,3	1,26	19,7	0,17	0	92	62
252	1,19	1,48	18,32	-0,62	0	81	44
253	-0,33	1,32	17,72	-0,7	0	89	50
254	1,3	1,54	19,45	-0,3	0	84	60
255	-0,34	1,46	20,13	0,12	0	84	58
256	0,9	1,6	21,72	0,45	0	104	60
257	1,82	1,49	17,06	-1,04	0	102	61
258	0,61	1,35	15,88	-1,47	0	90	55
259	0,23	1,41	19,61	0,14	0	92	57
260	-0,67	1,41	18,66	-0,73	0	95	50
261	-0,04	0,94	18	-0,81	0	100	67
262	-0,6	1,43	19,07	-0,56	0	95	60
263	0,57	1,49	21,03	0,62	0	97	49
264	-1,19	1,32	16,582	-1,63	0	103	50
265	-1,78	1,5	20,25	-0,07	0	106	44
266	1,57	1,61	19,75	-0,33	0	105	44
267	-1,84	1,42	21,23	0,16	0	101	60
268	-0,56	1,55	21,172	-0,25	0	110	66
269	-1,96	1,39	20,06	-0,16	0	117	79

CASO	D EXT LS	D INT LS	GROSOR LS	ÁNGULO LS	IMLS	D EXT LD	D INT LD
241	7,9	6,4	1,5	19	0,4	7,8	6,6
242	7,5	5,8	1,6	15	0,4	8,2	5,8
243	6,9	5,7	1,2	14	0,3	7,3	6
244	6,5	5,2	1,1	17	0,3	8	6,6
245	7,3	6	1,4	11	0,3	7,1	5,8
246	7,4	5,9	1,3	12	0,4	7,5	6,1
247	7,1	6,4	1,5	11	0,3	8,1	6,2
248	8,1	6,5	1,3	14	0,3	8,9	7,8
249	8,5	6	1,9	14	0,4	9,5	6,7
250	6,9	5	0,7	.	0,3	7,5	5,4
251	7,1	5,3	0,9	10	0,4	8	5,8
252	6,7	4,7	1,6	15	0,4	7,8	7
253	6,9	5	1	11	0,3	7,4	5,5
254	7,3	5,4	1	13	0,4	7,6	5,9
255	7,1	4,7	1,3	13	0,4	7,6	5,5
256	7,3	5,4	1,3	12	0,4	8,1	6,1
257	6,9	5,5	0,9	13	0,3	7,2	6,1
258	6,5	5,1	1	10	0,3	6,8	5,6
259	7,1	5,3	1,2	12	0,3	7,5	6,4
260	8,1	6	46	14	0,4	8,8	6,5
261	8	5,9	1,4	20	0,4	8,8	6,3
262	9	6,4	1,7	12	0,4	9	6,6
263	7,5	5,4	1,5	13	0,3	8	5,8
264	6,5	4,6	1,2	15	0,3	7	6,1
265	6,7	5	1,4	12	0,3	7,5	5,8
266	7,1	4,5	1,1	17	0,3	7,7	6,1
267	6,2	5,2	1	10	0,3	8	5,9
268	8,2	6,1	1,7	14	0,4	8,3	6,5
269	6,7	5	0,9	13	0,3	7,6	6

CASO	GROSOR LD	ÁNGULO LD	IMLD	D EXT TS	D INT TS	GROSOR TS	IMTS
241	1,2	20	0,4	7,3	6	0,9	0,3
242	1,3	16	0,3	6,5	5,4	0,8	0,3
243	1	15	0,4	5,8	5,2	1	0,3
244	1,6	17	0,3	6,4	5,9	1,2	0,3
245	1,2	11	0,3	5,9	5	0,9	0,3
246	0,7	13	0,3	6,1	5	0,8	0,4
247	1	11	0,3	7	5,8	0,7	0,3
248	0,9	17	0,4	6,4	6	1	0,4
249	2,1	15	0,3	8,5	7,1	1,3	0,3
250	1	.	0,4	6,2	5,5	1	0,3
251	1,3	8	0,4	7,2	6,4	0,9	0,3
252	1	17	0,4	7	4,9	1,4	0,3
253	1	10	0,4	7,2	5,2	1,1	0,3
254	1	15	0,4	6,7	4,9	0,7	0,3
255	1,7	14	0,4	7,9	5,6	1,3	0,3
256	1,4	11	0,3	7	6,3	0,9	0,3
257	1,3	11	0,3	7	5,3	1,2	0,3
258	0,9	19	0,4	6,5	5,9	1	0,4
259	1,2	14	0,3	7,1	6	1,3	0,3
260	1,3	15	0,3	7,6	5,5	1,2	0,3
261	1,5	22	0,3	7,4	5,6	1,1	0,3
262	2,3	15	0,3	7,2	0,4	1,2	0,3
263	1,5	14	0,4	7	4,9	1,5	0,4
264	0,7	16	0,3	6,1	4,8	0,6	0,3
265	1,5	12	0,3	7,5	5,4	0,8	0,3
266	1,2	15	0,3	7,1	5,6	1	0,3
267	1,1	17	0,3	7,9	4,9	1,3	0,3
268	1,8	19	0,4	8,3	6,1	1,4	0,4
269	1,5	13	0,3	6,9	5,5	1,1	0,3

CASO	ÁREA TS	CIRCUNF TS	D EXT TD	D INT TD	GROSOR TD	IMTD	ÁREA TD
241	0,31	19	7,5	6	1,3	0,3	0,33
242	0,3	19,5	6,8	5,9	0,7	0,3	0,42
243	0,29	21,3	7,1	5,9	1	0,3	0,33
244	0,33	19,4	6,5	6	1,3	0,3	0,29
245	0,24	17,5	6,9	5,6	1,1	0,3	0,24
246	0,27	18,4	6,9	5,8	0,9	0,3	0,3
247	0,23	19,6	7,5	6,3	0,7	0,3	0,36
248	0,38	21,9	8	5,9	0,7	0,4	0,3
249	0,33	20,1	9,3	7,4	1,3	0,4	0,45
250	0,24	17,3	6,6	5,3	1,1	0,3	0,26
251	0,36	21,2	7,6	7	0,8	0,3	0,41
252	0,12	15	7,3	5,4	1,1	0,3	0,25
253	0,22	16,7	7,6	5,8	0,6	0,4	0,26
254	0,32	20	7	5,5	0,7	0,3	0,31
255	0,27	18,4	6,2	6,3	1,3	0,3	0,33
256	0,31	21	7,3	7	1	0,3	0,37
257	0,28	21,3	6,9	6,1	1,2	0,3	0,31
258	0,31	18,7	7,1	5,1	1,5	0,4	0,28
259	0,36	19	6,5	5,6	1	0,3	0,3
260	0,32	20	7,8	5,5	1,3	0,3	0,32
261	0,36	21,2	8	6,3	0,9	0,3	0,43
262	0,27	18,5	7,4	6	1,1	0,3	0,33
263	0,2	16	7,1	5	1	0,3	0,27
264	0,18	15	6,4	5,8	0,5	0,3	0,27
265	0,34	20,7	8,1	6,9	0,9	0,3	0,38
266	0,27	19,5	7	6,1	0,9	0,3	0,33
267	0,31	20	6,9	5,7	1,1	0,3	0,29
268	0,4	23,1	7,6	6,5	1,3	0,4	0,39
269	0,33	19	7,3	6,1	1,2	0,3	0,31

CASO	CIRCUNF TD	EDAD PRE	GLUC PRE	INSUL PRE
241	20	.	.	.
242	22,9	.	.	.
243	21	.	.	.
244	19,4	.	.	.
245	20,3	.	.	.
246	19,3	.	.	.
247	21	.	.	.
248	19,3	.	.	.
249	24	.	.	.
250	17,9	.	.	.
251	22,6	.	.	.
252	17,8	.	.	.
253	17,9	.	.	.
254	21,7	.	.	.
255	20,4	.	.	.
256	21,4	.	.	.
257	20	.	.	.
258	21,3	.	.	.
259	19,5	.	.	.
260	20,2	.	.	.
261	23,3	.	.	.
262	20,3	.	.	.
263	18,6	.	.	.
264	18,4	.	.	.
265	21,8	.	.	.
266	21	.	.	.
267	19,9	.	.	.
268	23,2	.	.	.
269	22,3	.	.	.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 RESULTADOS DEL GRUPO DE 4-10 AÑOS.

4.1.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DEL GRUPO DE 4-10 AÑOS.

4.1.1.1 DISTRIBUCIÓN POR SEXO DEL GRUPO DE 4-10 AÑOS.

Se han estudiado 167 pacientes distribuidos de la siguiente forma:

- 54 PEG con tratamiento con rhGH (24 varones y 30 mujeres).
- 55 PEG con catch-up espontáneo (30 varones y 25 mujeres).
- 58 Controles (30 varones y 28 mujeres).

Los tres grupos estudiados son homogéneos en cuanto al sexo ($p= 0,553$), por lo que son grupos comparables entre sí.

4.1.2 ESTUDIO DE NORMALIDAD DE LA MUESTRA DEL GRUPO DE 4-10 AÑOS.

4.1.2.1 TEST DE KOLMOGOROV-SMIRNOV PARA LOS ANTECEDENTES AUXOLÓGICOS FAMILIARES DEL GRUPO DE 4-10 AÑOS.

- Los valores de talla padre, SDS talla padre, Talla madre, SDS talla madre, talla genética y SDS talla genética se distribuyen mediante una distribución normal.

4.1.2.2 TEST DE KOLMOGOROV-SMIRNOV PARA LOS DATOS AL NACIMIENTO DEL GRUPO DE 4-10 AÑOS.

- Los valores de peso de RN, SDS peso RN, SDS IMC RN, perímetro cefálico RN y SDS perímetro cefálico RN se distribuyen mediante una distribución normal.
- Los valores de edad gestacional, longitud RN, SDS longitud RN e IMC RN no se distribuyen mediante una distribución normal.

4.1.2.3 TEST DE KOLMOGOROV-SMIRNOV PARA LOS DATOS DE LA EXPLORACIÓN FÍSICA DEL GRUPO DE 4-10 AÑOS.

- Los valores de edad peso, talla, SDS talla, superficie corporal, IMC, años de tratamiento, TA sistólica y TA diastólica se distribuyen mediante una distribución normal.
- Los valores de SDS peso y SDS IMC no se distribuyen mediante una distribución normal.

4.1.2.4 TEST DE KOLMOGOROV-SMIRNOV PARA LOS DATOS DE LA ECOGRAFÍA CAROTÍDEA DEL GRUPO DE 4-10 AÑOS.

- Los valores de diámetro interno LS, diámetro externo LD, diámetro interno LD, diámetro externo TS, circunferencia TS, diámetro externo TD, diámetro interno TD, y circunferencia TD se distribuyen mediante una distribución normal.
- Los valores de diámetro externo LS, grosor LS, ángulo LS, índice íntima-media LS, grosor LD, ángulo LD, índice íntima-media LD, diámetro interno TS, grosor TS, índice íntima-media TS, área TS, grosor TD, índice íntima-media TD y área TD no se distribuyen mediante una distribución normal.

4.1.2.5 TEST DE KOLMOGOROV-SMIRNOV PARA LOS DATOS ANALÍTICOS DEL GRUPO DE 4-10 AÑOS.

- Los valores de glucosa pretratamiento, vitamina B12, glucosa, colesterol, HDL-colesterol, LDL-colesterol, homocisteína, IGF-I, IGF-BP-3 y HOMA postratamiento se distribuyen mediante una distribución normal.
- Los valores de edad pretratamiento, insulina pretratamiento, ácido fólico, triglicéridos, lipoproteína A, insulina, relación insulina/glucosa pretratamiento, HOMA pretratamiento y relación insulina/glucosa postratamiento no se distribuyen mediante una distribución normal.

4.1.3 ESTUDIO DE HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS DEL GRUPO DE 4-10 AÑOS.

4.1.3.1 TEST DE LEVENE PARA LOS DATOS AUXOLÓGICOS FAMILIARES DEL GRUPO DE 4-10 AÑOS.

- Los valores de talla madre, SDS talla madre, talla genética y SDS talla genética presentan igualdad de varianzas.
- Los valores de talla padre y SDS talla padre no presentan igualdad de varianzas.

4.1.3.2 TEST DE LEVENE PARA LOS **DATOS AL NACIMIENTO** DEL GRUPO DE 4-10 AÑOS.

- Los valores de SDS peso recién nacido, perímetro craneal RN y SDS perímetro craneal RN presentan igualdad de varianzas.
- Los valores de edad gestacional, peso RN, longitud RN, SDS longitud RN IMC RN y SDS IMC RN no presentan igualdad de varianzas.

4.1.3.3 TEST DE LEVENE PARA LOS DATOS EN LA **EXPLORACIÓN FÍSICA** DEL GRUPO DE 4-10 AÑOS.

- Los valores de peso, talla, SDS talla, superficie corporal, IMC, SDS IMC, TA sistólica y TA diastólica presentan igualdad de varianzas.
- Los valores de SDS Peso no presentan igualdad de varianzas.

4.1.3.4 TEST DE LEVENE PARA LOS DATOS DE LA **ECOGRAFÍA CAROTÍDEA** DEL GRUPO DE 4-10 AÑOS.

- Los valores de diámetro externo LS, diámetro interno LS, grosor LS, ángulo LS, diámetro externo LD, diámetro interno LD, diámetro externo TS, diámetro interno TS, índice íntima-media TS, área TS, circunferencia TS, diámetro externo TD, y circunferencia TD presentan igualdad de varianzas.
- Los valores de índice íntima-media LS, grosor LD, ángulo LD, índice íntima-media LD, grosor TS, grosor TD, índice íntima-media TD, diámetro interno TD y área TD no presentan igualdad de varianzas.

4.1.3.5 TEST DE LEVENE PARA LOS **DATOS ANALÍTICOS** DEL GRUPO DE 4-10 AÑOS.

- Los valores de Ácido fólico, vitamina B12, glucosa, colesterol, HDL-colesterol, LDL-colesterol, lipoproteína A, homocisteína, IGF-I, IGF-BP-3, insulina, relación insulina/glucosa e índice de HOMA presentan igualdad de varianzas.
- Los valores de triglicéridos no presentan igualdad de varianzas.

4.1.4 ESTADÍSTICA COMPARATIVA DEL GRUPO DE 4-10 AÑOS.

4.1.4.1 ESTADÍSTICA COMPARATIVA DE LOS DATOS AUXOLÓGICOS FAMILIARES DEL GRUPO DE 4-10 AÑOS.

Tabla V. Análisis estadístico entre los antecedentes auxológicos familiares vs. haber presentado catch-up espontáneo o precisar tratamiento con rhGH en pacientes entre 4 y 10 años de edad.

GRUPO		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Sig.
TALLA PADRE	PEG CON TRATAMIENTO	54	168,3	5,85	0,79	0,07
	PEG CON CATCH-UP	55	170,4	7,09	0,95	
SDS T PADRE	PEG CON TRATAMIENTO	54	-1,19	0,93	0,12	0,057
	PEG CON CATCH-UP	55	-0,86	1,13	0,15	
TALLA MADRE	PEG CON TRATAMIENTO	54	155,6	4,79	0,65	0,012
	PEG CON CATCH-UP	55	157,9	6,05	0,81	
SDS T MADRE	PEG CON TRATAMIENTO	54	-1,37	1,17	0,16	0,006
	PEG CON CATCH-UP	55	-0,82	1,10	0,14	
SDS T GENÉTICA	PEG CON TRATAMIENTO	54	-1,31	0,88	0,12	0,005
	PEG CON CATCH-UP	55	-0,91	0,87	0,11	

Se observan diferencias estadísticamente significativas en el estudio comparativo entre el grupo PEG con tratamiento con rhGH y PEG con catch-up espontáneo para los valores de talla madre ($p=0,025$), SDS talla madre ($p=0,035$) y SDS talla genética ($p=0,005$), obteniendo **valores superiores** en todos los casos **en el grupo de PEG con catch-up espontáneo.**

4.1.4.2 ESTADÍSTICA COMPARATIVA DE LOS DATOS AL NACIMIENTO DEL GRUPO DE 4-10 AÑOS.

Tabla VI. Análisis estadístico entre los datos al nacimiento vs. el grupo al que pertenecen en pacientes entre 4 y 10 años de edad.

		N	Media	Desviación típica	Error típico	Sig
EDAD GESTACIONAL	PEG CON TRATAMIENTO	54	37,1	2,88	0,39	0,000
	PEG CON CATCH-UP	55	37,4	2,33	0,31	
	CONTROLES	58	39,1	0,94	0,12	
	Total	167	37,9	2,34	0,18	
PESO RN	PEG CON TRATAMIENTO	54	2,18	0,53	0,07	0,000
	PEG CON CATCH-UP	55	2,21	0,55	0,07	
	CONTROLES	58	3,13	0,31	0,04	
	Total	167	2,52	0,65	0,05	
SDS PESO RN	PEG CON TRATAMIENTO	54	-1,93	0,82	0,11	0,000
	PEG CON CATCH-UP	55	-2,02	1,01	0,13	
	CONTROLES	58	-0,12	0,93	0,12	
	Total	167	-1,33	1,28	0,09	
LONGITUD RN	PEG CON TRATAMIENTO	54	43,3	4,06	0,55	0,000
	PEG CON CATCH-UP	55	43,6	3,25	0,43	
	CONTROLES	58	49,5	1,35	0,17	
	Total	167	45,5	4,22	0,32	
SDS LONGITUD RN	PEG CON TRATAMIENTO	54	-2,81	0,60	0,081	0,000
	PEG CON CATCH-UP	55	-2,88	0,75	0,10	
	CONTROLES	58	-0,41	0,91	0,12	
	Total	167	-2,00	1,39	0,11	
IMC RN	PEG CON TRATAMIENTO	54	11,18	1,93	0,26	0,000
	PEG CON CATCH-UP	55	11,38	1,90	0,25	
	CONTROLES	58	12,76	0,96	0,13	
	Total	167	11,79	1,78	0,14	
SDS IMC RN	PEG CON TRATAMIENTO	54	-1,22	1,70	0,23	0,000
	PEG CON CATCH-UP	55	-1,01	1,53	0,21	
	CONTROLES	58	0,11	0,78	0,10	
	Total	167	-0,69	1,50	0,11	

Se observan **diferencias estadísticamente significativas** en el estudio comparativo entre el grupo PEG con tratamiento con rhGH, PEG con catch-up espontáneo y controles para los valores de edad gestacional ($p=0,000$), peso RN ($p=0,000$), SDS peso RN ($p=0,000$), longitud RN ($p=0,000$), SDS longitud RN ($p=0,000$), IMC RN ($p=0,000$) y SDS IMC RN ($p=0,000$).

Tabla VII. Análisis post-hoc mediante el test de Tukey de los datos al nacimiento vs. el grupo al que pertenecen en pacientes entre 4 y 10 años de edad.

Variable dependiente	(I) GRUPO	(J) GRUPO	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.
EDAD GESTACIONAL	PEG CON TRATAMIENTO	PEG CON CATCH-UP	-0,27	0,42	0,797
		CONTROLES	-1,93	0,41	0,000
	PEG CON CATCH-UP	PEG CON TRATAMIENTO	0,27	0,42	0,797
PESO RN		CONTROLES	-1,66	0,41	0,000
	CONTROLES	PEG CON TRATAMIENTO	1,93	0,41	0,000
		PEG CON CATCH-UP	1,66	0,41	0,000
	PEG CON TRATAMIENTO	PEG CON CATCH-UP	-0,03	0,09	0,928
		CONTROLES	-0,95	0,09	0,000
	PEG CON CATCH-UP	PEG CON TRATAMIENTO	0,03	0,09	0,928
SDS PESO RN		CONTROLES	-0,92	0,08	0,000
	CONTROLES	PEG CON TRATAMIENTO	0,95	0,09	0,000
		PEG CON CATCH-UP	0,92	0,09	0,000
	PEG CON TRATAMIENTO	PEG CON CATCH-UP	0,09	0,17	0,864
		CONTROLES	-1,81	0,17	0,000
	PEG CON CATCH-UP	PEG CON TRATAMIENTO	-0,09	0,17	0,864
LONGITUD RN		CONTROLES	-1,90	0,17	0,000
	CONTROLES	PEG CON TRATAMIENTO	1,81	0,17	0,000
		PEG CON CATCH-UP	1,90	0,17	0,000
	PEG CON TRATAMIENTO	PEG CON CATCH-UP	-0,27	0,58	0,889
		CONTROLES	-6,22	0,58	0,000
	PEG CON CATCH-UP	PEG CON TRATAMIENTO	0,27	0,58	0,889
SDS LONGITUD RN		CONTROLES	-5,95	0,57	0,000
	CONTROLES	PEG CON TRATAMIENTO	6,22	0,58	0,000
		PEG CON CATCH-UP	5,95	0,57	0,000
	PEG CON TRATAMIENTO	PEG CON CATCH-UP	0,07	0,14	0,858
		CONTROLES	-2,39	0,14	0,000
	PEG CON CATCH-UP	PEG CON TRATAMIENTO	-0,07	0,14	0,858
IMC RN		CONTROLES	-2,47	0,14	0,000
	CONTROLES	PEG CON TRATAMIENTO	2,39	0,14	0,000
		PEG CON CATCH-UP	2,47	0,14	0,000
	PEG CON TRATAMIENTO	PEG CON CATCH-UP	-0,19	0,31	0,807
		CONTROLES	-1,57	0,31	0,000
	PEG CON CATCH-UP	PEG CON TRATAMIENTO	0,19	0,31	0,807
SDS IMC RN		CONTROLES	-1,37	0,31	0,000
	CONTROLES	PEG CON TRATAMIENTO	1,57	0,31	0,000
		PEG CON CATCH-UP	1,37	0,31	0,000
	PEG CON TRATAMIENTO	PEG CON CATCH-UP	-0,21	0,26	0,709
		CONTROLES	-1,34	0,26	0,000
	PEG CON CATCH-UP	PEG CON TRATAMIENTO	0,21	0,26	0,709
	CONTROLES	-1,13	0,26	0,000	
	PEG CON TRATAMIENTO	1,34	0,26	0,000	
	PEG CON CATCH-UP	1,13	0,26	0,000	

- Al comparar el grupo de controles con el grupo PEG con tratamiento con rhGH:
 - El grupo controles presenta valores **estadísticamente mayores** en edad gestacional (p=0,000), peso RN (p= 0,000), SDS peso RN (p= 0,000), longitud RN (p= 0,000), SDS longitud RN (p= 0,000), IMC RN (p= 0,000) y SDS IMC RN (p= 0,000).
- Al comparar el grupo de controles con el grupo PEG con catch-up espontáneo:
 - El grupo controles presenta valores **estadísticamente mayores** en edad gestacional (p= 0,000), peso RN (p= 0,000), SDS peso RN (p= 0,000), longitud RN (p= 0,000), SDS longitud RN (p= 0,000), IMC RN (p= 0,000) y SDS IMC RN (p= 0,000).
- Los grupos PEG con tratamiento con rhGH y PEG con catch-up espontáneo son **homogéneos** respecto a todos los valores estudiados al nacimiento, ya que no se han encontrado diferencias entre ellos.

4.1.4.3 ESTADÍSTICA COMPATATIVA DE LOS DATOS DE LA EXPLORACIÓN FÍSICA DEL GRUPO DE 4-10 AÑOS.

Tabla VIII. Análisis estadístico entre los datos de la exploración física y tensión arterial vs. el grupo al que pertenecen en pacientes entre 4 y 10 años de edad.

		N	Media	Desviación típica	Error típico	Sig
EDAD	PEG CON TRATAMIENTO	54	7,37	2,01	0,27	0,000
	PEG CON CATCH-UP	55	5,75	1,95	0,26	
	CONTROLES	58	5,57	2,01	0,26	
	Total	167	6,21	2,14	0,16	
PESO	PEG CON TRATAMIENTO	54	20,59	5,34	0,72	0,298
	PEG CON CATCH-UP	55	21,14	7,19	0,97	
	CONTROLES	58	22,48	7,12	0,93	
	Total	167	21,43	6,63	0,51	
SDS PESO	PEG CON TRATAMIENTO	54	-1,46	0,39	4,13	0,053
	PEG CON CATCH-UP	55	-,90	1,05	0,14	
	CONTROLES	58	-,13	0,94	0,12	
	Total	167	-2,75	17,50	1,35	
TALLA	PEG CON TRATAMIENTO	54	115,9	12,37	1,68	0,893
	PEG CON CATCH-UP	55	114,9	12,02	1,62	
	CONTROLES	58	115,8	12,98	1,71	
	Total	167	115,5	12,41	0,96	
SDS TALLA	PEG CON TRATAMIENTO	54	-2,00	0,83	0,11	0,000
	PEG CON CATCH-UP	55	-0,96	1,06	0,14	
	CONTROLES	58	-0,34	0,95	0,12	
	Total	167	-1,08	1,17	0,09	
SUPERFICIE CORPORAL	PEG CON TRATAMIENTO	54	0,812	0,13	0,02	0,662
	PEG CON CATCH-UP	55	0,83	0,24	0,03	
	CONTROLES	58	0,84	0,17	0,02	
	Total	167	0,82	0,19	0,01	
IMC	PEG CON TRATAMIENTO	54	15,09	1,61	0,21	0,003
	PEG CON CATCH-UP	55	15,57	2,32	0,31	
	CONTROLES	58	16,32	1,77	0,23	
	Total	167	15,68	1,98	0,15	
SDS IMC	PEG CON TRATAMIENTO	53	-0,85	0,74	0,10	0,570
	PEG CON CATCH-UP	55	-0,51	1,03	0,13	
	CONTROLES	57	-0,31	0,93	0,03	
	Total	165	-1,48	13,46	1,04	
TA SISTÓLICA	PEG CON TRATAMIENTO	54	93,5	9,04	1,23	0,000
	PEG CON CATCH-UP	55	101,0	10,44	1,41	
	CONTROLES	58	100,2	11,35	1,49	
	Total	167	98,3	10,82	0,83	
TA DIASTÓLICA	PEG CON TRATAMIENTO	54	54,5	7,21	0,98	0,002
	PEG CON CATCH-UP	55	59,7	8,69	1,17	
	CONTROLES	58	57,6	6,31	0,82	
	Total	167	57,3	7,69	0,59	

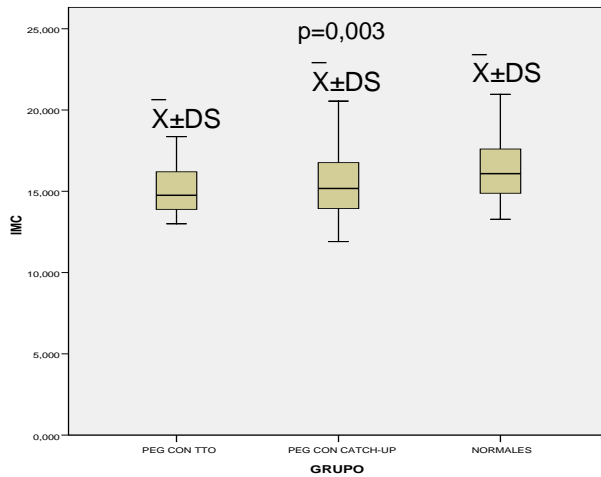
Existen **diferencias estadísticamente significativas** en el estudio comparativo entre el grupo PEG con tratamiento con rhGH, PEG con catch-up espontáneo y

controles para los valores de Edad en el momento de la exploración (p=0,000), SDS talla (p= 0,000), IMC (p= 0,003), TA sistólica (p=0,000) y TA diastólica (p= 0,002).

Tabla IX. Análisis post-hoc mediante el test de Tukey de los datos de exploración y tensión arterial vs. el grupo al que pertenecen en pacientes entre 4 y 10 años de edad.

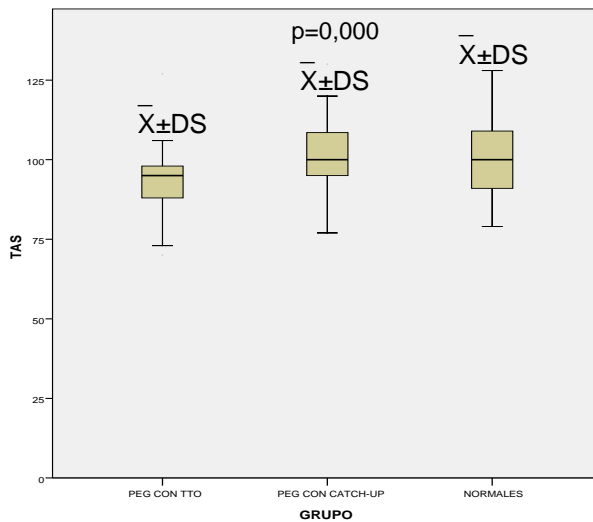
Variable dependiente	(I) GRUPO	(J) GRUPO	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.
EDAD	PEG CON TRATAMIENTO	PEG CON CATCH-UP	1,62	0,43	0,000
		CONTROLES	1,80	0,43	0,000
	PEG CON CATCH-UP	PEG CON TRATAMIENTO	-1,62	0,43	0,000
		CONTROLES	0,17	0,43	0,886
	CONTROLES	PEG CON TRATAMIENTO	-1,80	0,43	0,000
		PEG CON CATCH-UP	-0,17	0,43	0,886
SDS TALLA	PEG CON TRATAMIENTO	PEG CON CATCH-UP	-1,03	0,18	0,000
		CONTROLES	-1,65	0,18	0,000
	PEG CON CATCH-UP	PEG CON TRATAMIENTO	1,03	0,18	0,000
		CONTROLES	-0,62	0,18	0,002
	CONTROLES	PEG CON TRATAMIENTO	1,65	0,18	0,000
		PEG CON CATCH-UP	0,62	0,18	0,002
IMC	PEG CON TRATAMIENTO	PEG CON CATCH-UP	-0,48	0,36	0,388
		CONTROLES	-1,23	0,36	0,003
	PEG CON CATCH-UP	PEG CON TRATAMIENTO	0,48	0,36	0,388
		CONTROLES	-0,74	0,36	0,101
	CONTROLES	PEG CON TRATAMIENTO	1,23	0,36	0,003
		PEG CON CATCH-UP	0,74	0,36	0,101
TA SISTÓLICA	PEG CON TRATAMIENTO	PEG CON CATCH-UP	-7,51	1,98	0,001
		CONTROLES	-6,74	1,95	0,002
	PEG CON CATCH-UP	PEG CON TRATAMIENTO	7,51	1,98	0,001
		CONTROLES	0,77	1,94	0,916
	CONTROLES	PEG CON TRATAMIENTO	6,74	1,95	0,002
		PEG CON CATCH-UP	-0,77	1,94	0,916
TA DIÁSTOLICA	PEG CON TRATAMIENTO	PEG CON CATCH-UP	-5,17	1,42	0,001
		CONTROLES	-3,04	1,40	0,081
	PEG CON CATCH-UP	PEG CON TRATAMIENTO	5,17	1,42	0,001
		CONTROLES	2,12	1,40	0,287
	CONTROLES	PEG CON TRATAMIENTO	3,04	1,40	0,081
		PEG CON CATCH-UP	-2,12	1,40	0,287

- Al comparar el grupo de controles con el grupo PEG con tratamiento con rhGH:
 - El **grupo PEG con tratamiento con rhGH** presenta una edad media en el momento de la exploración superior de forma estadísticamente significativa (p=0,000).
 - El grupo **controles** presenta valores **estadísticamente mayores** en SDS talla (p=0,000), IMC (p=0,003) y TA sistólica (p=0,002).
- Al comparar el grupo de controles con el grupo PEG con catch-up espontáneo:
 - El grupo **controles** presenta valores **estadísticamente mayores** en SDS talla (p=0,002).
- Al comparar el grupo PEG con catch-up espontáneo con el grupo PEG con tratamiento con rhGH:
 - El **grupo PEG con tratamiento con rhGH** presenta una **edad media** en el momento de la exploración **superior** de forma estadísticamente significativa (p=0,000).
 - El grupo **PEG con catch-up espontáneo** presenta **valores** estadísticamente **mayores** en SDS talla (0,000), **TA sistólica** (p= 0,001) y **TA diastólica** (p=0,001).



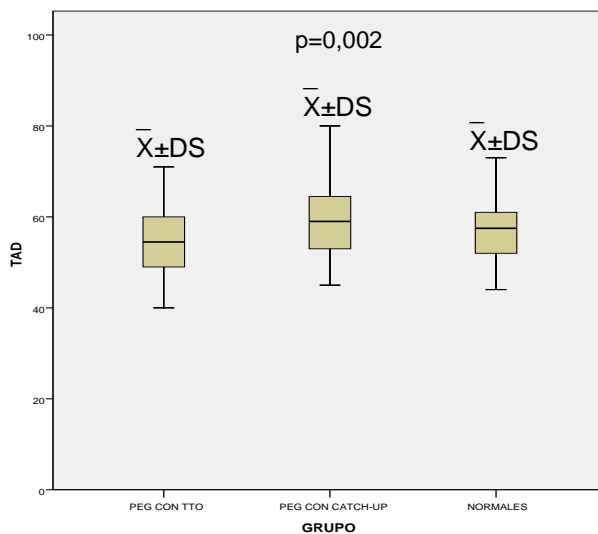
Entre los 4 y 10 años, el **grupo control** presenta un **IMC mayor** que los niños nacidos PEG, siendo de forma estadísticamente significativa únicamente con los PEG con rhGH.

Figura 3. Valores de IMC en pacientes de 4-10 años.



Entre los 4 y 10 años, el **grupo PEG con catch-up espontáneo** presenta unos valores de forma estadísticamente significativa de **Tensión Arterial Sistólica mayores** que los niños nacidos PEG con rhGH.

Figura 4. Valores de tensión arterial sistólica en pacientes de 4-10 años.



Entre los 4 y 10 años, el **grupo PEG con catch-up espontáneo** presenta unos valores de forma estadísticamente significativa de **Tensión Arterial Diastólica mayores** que los niños nacidos PEG con rhGH.

Figura 5. Valores de tensión arterial diastólica en pacientes de 4-10 años.

4.1.4.4 ESTADÍSTICA COMPARATIVA DE LOS DATOS DE LA ECOGRAFÍA CAROTÍDEA DEL GRUPO DE 4-10 AÑOS.

Tabla X. Análisis estadístico entre los datos de la ecografía carotídea sección longitudinal vs. el grupo al que pertenecen en pacientes entre 4 y 10 años de edad.

		N	Media	Desviación típica	Error típico	Sig
D EXT LS	PEG CON TRATAMIENTO	54	6,54	0,84	0,11	0,043
	PEG CON CATCH-UP	55	7,05	1,41	0,18	
	CONTROLES	58	6,74	0,79	0,11	
	Total	167	6,78	1,06	0,08	
D INT LS	PEG CON TRATAMIENTO	54	4,87	0,54	0,07	0,313
	PEG CON CATCH-UP	55	5,01	0,62	0,08	
	CONTROLES	58	4,85	0,63	0,08	
	Total	167	4,91	0,60	0,04	
GROSOR LS	PEG CON TRATAMIENTO	54	1,21	0,24	0,03	0,521
	PEG CON CATCH-UP	55	1,27	0,47	0,06	
	CONTROLES	58	1,30	0,43	0,05	
	Total	167	1,26	0,39	0,03	
ANGULO LS	PEG CON TRATAMIENTO	54	16,67	4,56	0,62	0,000
	PEG CON CATCH-UP	55	12,43	4,06	0,54	
	CONTROLES	57	12,59	5,19	0,68	
	Total	166	13,87	5,01	0,38	
IMLS	PEG CON TRATAMIENTO	54	0,34	0,05	0,01	0,000
	PEG CON CATCH-UP	55	0,41	0,09	0,01	
	CONTROLES	58	0,32	0,05	0,01	
	Total	167	0,36	0,08	0,01	
D EXT LD	PEG CON TRATAMIENTO	54	6,96	0,84	0,11	0,003
	PEG CON CATCH-UP	55	7,49	0,85	0,11	
	CONTROLES	58	7,32	0,77	0,10	
	Total	167	7,26	0,84	0,06	
D INT LD	PEG CON TRATAMIENTO	54	5,45	0,69	0,09	0,247
	PEG CON CATCH-UP	55	5,66	0,64	0,08	
	CONTROLES	58	5,55	0,63	0,08	
	Total	167	5,56	0,65	0,05	
GROSOR LD	PEG CON TRATAMIENTO	54	1,07	0,23	0,03	0,741
	PEG CON CATCH-UP	55	1,11	0,33	0,04	
	CONTROLES	58	1,11	0,30	0,04	
	Total	167	1,10	0,29	0,02	
ANGULO LD	PEG CON TRATAMIENTO	54	17,18	4,92	0,67	0,001
	PEG CON CATCH-UP	55	13,69	3,63	0,48	
	CONTROLES	57	14,15	6,89	0,91	
	Total	166	14,98	5,53	0,43	
IMLD	PEG CON TRATAMIENTO	54	0,32	0,05	0,01	0,000
	PEG CON CATCH-UP	55	0,39	0,09	0,01	
	CONTROLES	58	0,35	0,06	0,01	
	Total	167	0,35	0,07	0,01	

Existen **diferencias estadísticamente significativas** en el estudio comparativo entre el grupo PEG con tratamiento con rhGH, PEG con catch-up espontáneo y controles para los valores de diámetro externo LS ($p= 0,043$), ángulo LS ($p=0,000$),

índice íntima-media LS (p=0,000), diámetro externo LD (p= 0,003), ángulo LD (p= 0,001), índice íntima-media LD (p=0,000).

Tabla XI. Análisis post-hoc mediante el test de Tukey de los datos de la ecografía carotídea sección longitudinal vs. el grupo al que pertenecen en pacientes entre 4 y 10 años de edad.

Variable dependiente	(I) GRUPO	(J) GRUPO	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.
D EXT LS	PEG CON TRATAMIENTO	PEG CON CATCH-UP	-0,51	0,20	0,034
		CONTROLES	-0,19	0,19	0,579
	PEG CON CATCH-UP	PEG CON TRATAMIENTO	0,51	0,20	0,034
		CONTROLES	0,31	0,19	0,267
ANGULO LS	PEG CON TRATAMIENTO	PEG CON CATCH-UP	0,19	0,19	0,579
		CONTROLES	-0,31	0,19	0,267
	PEG CON CATCH-UP	PEG CON TRATAMIENTO	4,24	0,88	0,000
		CONTROLES	4,08	0,88	0,000
IMLS	PEG CON TRATAMIENTO	PEG CON CATCH-UP	-4,24	0,88	0,000
		CONTROLES	-0,16	0,87	0,982
	PEG CON CATCH-UP	PEG CON TRATAMIENTO	-4,08	0,88	0,000
		CONTROLES	0,16	0,87	0,982
D EXT LD	PEG CON TRATAMIENTO	PEG CON CATCH-UP	-0,06	0,01	0,000
		CONTROLES	0,02	0,01	0,187
	PEG CON CATCH-UP	PEG CON TRATAMIENTO	0,06	0,01	0,000
		CONTROLES	0,09	0,01	0,000
ANGULO LD	PEG CON TRATAMIENTO	PEG CON CATCH-UP	-0,02	0,01	0,187
		CONTROLES	-0,09	0,01	0,000
	PEG CON CATCH-UP	PEG CON TRATAMIENTO	-0,53	0,15	0,003
		CONTROLES	-0,36	0,15	0,056
IMLD	PEG CON TRATAMIENTO	PEG CON CATCH-UP	0,53	0,15	0,003
		CONTROLES	0,17	0,15	0,517
	PEG CON CATCH-UP	PEG CON TRATAMIENTO	0,36	0,15	0,056
		CONTROLES	-0,17	0,15	0,517
ANGULO LD	PEG CON TRATAMIENTO	PEG CON CATCH-UP	3,49	1,02	0,002
		CONTROLES	3,03	1,01	0,009
	PEG CON CATCH-UP	PEG CON TRATAMIENTO	-3,49	1,02	0,002
		CONTROLES	-0,46	1,01	0,889
IMLD	PEG CON TRATAMIENTO	PEG CON CATCH-UP	-3,03	1,01	0,009
		CONTROLES	0,46	1,01	0,889
	PEG CON CATCH-UP	PEG CON TRATAMIENTO	-0,07	0,01	0,000
		CONTROLES	-0,02	0,01	0,078
ANGULO LD	PEG CON TRATAMIENTO	PEG CON CATCH-UP	0,07	0,01	0,000
		CONTROLES	0,04	0,01	0,005
	PEG CON CATCH-UP	PEG CON TRATAMIENTO	0,03	0,01	0,078
		CONTROLES	-0,04	0,01	0,005

- Al comparar el grupo de controles con el grupo PEG con tratamiento con rhGH:
 - El grupo PEG con tratamiento con rhGH presenta valores estadísticamente mayores en ángulo LS (p= 0,000) y ángulo LD (p= 0,009).
- Al comparar el grupo de controles con el grupo PEG con catch-up espontáneo:
 - El **grupo PEG con catch-up espontáneo** presenta **valores** estadísticamente **mayores** en **índice íntima-media LS** (p= 0,000) e **índice íntima-media LD** (p= 0,005).
- Al comparar el grupo PEG con catch-up espontáneo con el grupo PEG con tratamiento con rhGH:
 - El **grupo PEG con catch-up espontáneo** presenta **valores** estadísticamente **mayores** en diámetro externo LS (p= 0,034), **índice íntima-media LS** (p= 0,000), diámetro externo LD (p= 0,003) e **índice íntima-media LD** (p= 0,000).
 - El grupo PEG con tratamiento con rhGH presenta valores estadísticamente mayores en ángulo LS (p= 0,000) y ángulo LD (p= 0,002).

Tabla XII. Análisis estadístico entre los datos de la ecografía carotídea sección transversal vs. el grupo al que pertenecen en pacientes entre 4 y 10 años de edad.

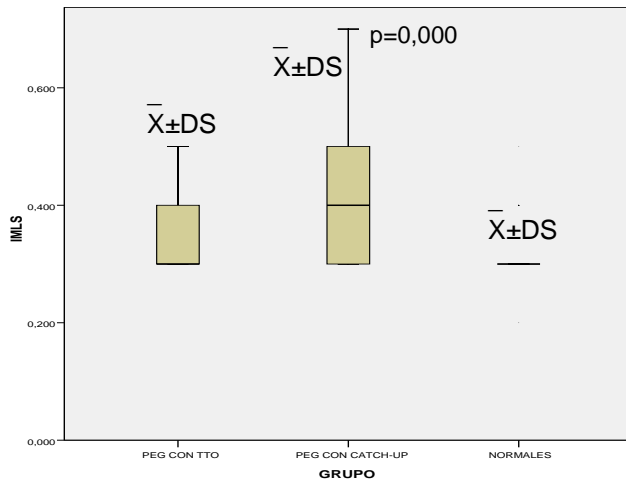
		N	Media	Desviación típica	Error típico	Sig
D EXT TS	PEG CON TRATAMIENTO	54	6,25	0,82	0,11	0,619
	PEG CON CATCH-UP	55	6,41	0,86	0,11	
	CONTROLES	58	6,32	0,76	0,10	
	Total	167	6,33	0,81	0,06	
D INT TS	PEG CON TRATAMIENTO	54	5,67	6,96	0,94	0,452
	PEG CON CATCH-UP	55	4,86	0,65	0,08	
	CONTROLES	58	4,81	0,68	0,09	
	Total	167	5,11	3,99	0,31	
GROSOR TS	PEG CON TRATAMIENTO	54	0,97	0,19	0,02	0,096
	PEG CON CATCH-UP	55	1,03	0,27	0,03	
	CONTROLES	58	1,17	0,77	0,10	
	Total	167	1,06	0,51	0,03	
IMTS	PEG CON TRATAMIENTO	54	0,33	0,06	0,01	0,000
	PEG CON CATCH-UP	55	0,38	0,08	0,01	
	CONTROLES	58	0,34	0,05	0,01	
	Total	167	0,35	0,07	0,01	
AREA TS	PEG CON TRATAMIENTO	54	0,24	0,05	0,01	0,497
	PEG CON CATCH-UP	55	0,25	0,08	0,01	
	CONTROLES	58	0,23	0,06	0,01	
	Total	167	0,24	0,07	0,01	
CINCUNF TS	PEG CON TRATAMIENTO	54	17,65	2,50	0,34	0,417
	PEG CON CATCH-UP	55	17,24	2,55	0,34	
	CONTROLES	58	17,05	2,17	0,28	
	Total	167	17,31	2,41	0,18	
D EXT TD	PEG CON TRATAMIENTO	54	6,62	0,78	0,11	0,029
	PEG CON CATCH-UP	55	7,02	0,89	0,12	
	CONTROLES	58	6,91	0,70	0,09	
	Total	167	6,85	0,81	0,06	
D INT TD	PEG CON TRATAMIENTO	54	5,45	0,81	0,11	0,611
	PEG CON CATCH-UP	55	5,55	0,70	0,09	
	CONTROLES	58	5,41	0,64	0,08	
	Total	167	5,47	0,72	0,05	
GROSOR TD	PEG CON TRATAMIENTO	54	0,93	0,20	0,02	0,096
	PEG CON CATCH-UP	55	1,14	0,78	0,11	
	CONTROLES	58	1,02	0,24	0,03	
	Total	167	1,03	0,49	0,03	
IMTD	PEG CON TRATAMIENTO	54	0,32	0,04	0,01	0,000
	PEG CON CATCH-UP	55	0,37	0,07	0,01	
	CONTROLES	58	0,33	0,06	0,01	
	Total	167	0,34	0,06	0,01	
AREA TD	PEG CON TRATAMIENTO	54	0,64	2,61	0,35	0,364
	PEG CON CATCH-UP	55	0,30	0,08	0,01	
	CONTROLES	58	0,28	0,06	0,01	
	Total	167	0,41	1,48	0,11	
CIRCUNF TD	PEG CON TRATAMIENTO	54	18,97	3,21	0,43	0,524
	PEG CON CATCH-UP	55	19,55	2,86	0,38	
	CONTROLES	58	19,10	2,33	0,31	
	Total	167	19,21	2,81	0,21	

Existen diferencias **estadísticamente significativas** en el estudio comparativo entre el grupo PEG con tratamiento con rhGH, PEG con catch-up espontáneo y controles para los valores de índice íntima-media TS ($p= 0,000$), diámetro externo TD ($p= 0,029$) e índice íntima-media TD ($p= 0,000$).

Tabla XIII. Análisis post-hoc mediante el test de Tukey de los datos de la ecografía carotídea vs. el grupo al que pertenecen en pacientes entre 4 y 10 años de edad.

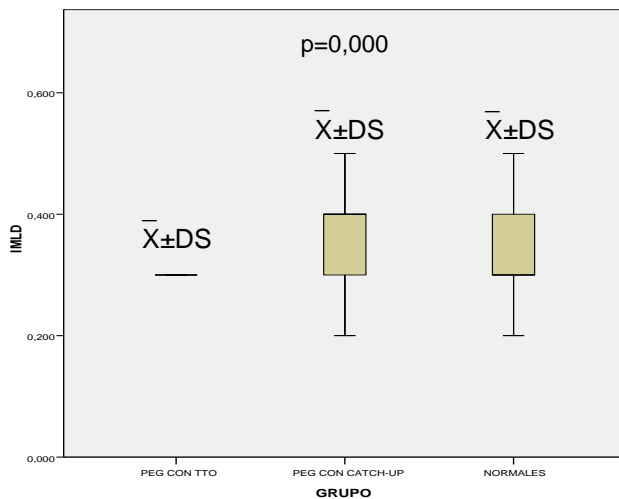
Variable dependiente	(I) GRUPO	(J) GRUPO	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.
IMTS	PEG CON TRATAMIENTO	PEG CON CATCH-UP	-0,05	0,01	0,000
		CONTROLES	-0,01	0,01	0,731
	PEG CON CATCH-UP	PEG CON TRATAMIENTO	0,05	0,01	0,000
		CONTROLES	0,04	0,01	0,003
	CONTROLES	PEG CON TRATAMIENTO	0,01	0,01	0,731
		PEG CON CATCH-UP	-0,04	0,01	0,003
D EXT TD	PEG CON TRATAMIENTO	PEG CON CATCH-UP	-0,39	0,15	0,028
		CONTROLES	-0,29	0,15	0,130
	PEG CON CATCH-UP	PEG CON TRATAMIENTO	0,39	0,15	0,028
		CONTROLES	0,10	0,15	0,773
	CONTROLES	PEG CON TRATAMIENTO	0,29	0,15	0,130
		PEG CON CATCH-UP	-0,10	0,15	0,773
IMTD	PEG CON TRATAMIENTO	PEG CON CATCH-UP	-0,06	0,01	0,000
		CONTROLES	-0,01	0,01	0,562
	PEG CON CATCH-UP	PEG CON TRATAMIENTO	0,05	0,01	0,000
		CONTROLES	0,04	0,01	0,001
	CONTROLES	PEG CON TRATAMIENTO	0,01	0,01	0,562
		PEG CON CATCH-UP	-0,04	0,01	0,001

1. Al comparar el grupo de controles con el grupo PEG con catch-up espontáneo:
 - El **grupo PEG con catch-up espontáneo** presenta **valores** estadísticamente **mayores** en **índice íntima-media TS** ($p= 0,003$), **índice íntima-media TD** ($p= 0,001$).
2. Al comparar el grupo PEG con catch-up espontáneo con el grupo PEG con tratamiento con rhGH:
 - El **grupo PEG con catch-up espontáneo** presenta **valores** estadísticamente **mayores** en **índice íntima-media TS** ($p= 0,000$), diámetro externo TD ($p= 0,028$), **índice íntima-media TD** ($p= 0,000$).



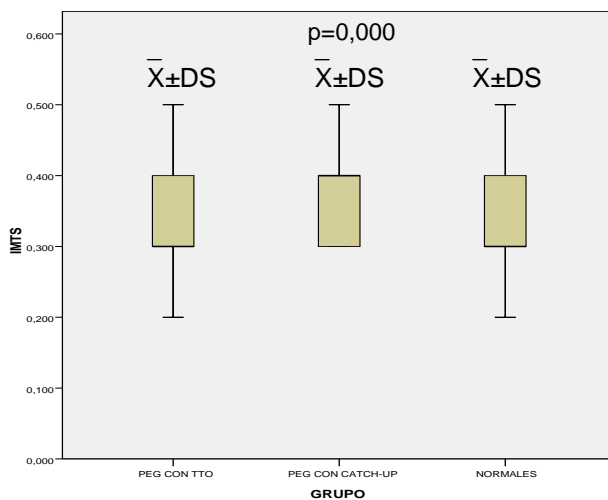
Entre los 4 y 10 años, el **grupo PEG con catch-up espontáneo** presenta unos valores de forma estadísticamente significativa de **Índice íntima-media carotídea LS** mayores que los niños PEG con rhGH y los controles.

Figura 6. Valores de índice íntima-media carotídea sección longitudinal en sístole en pacientes de 4-10 años.



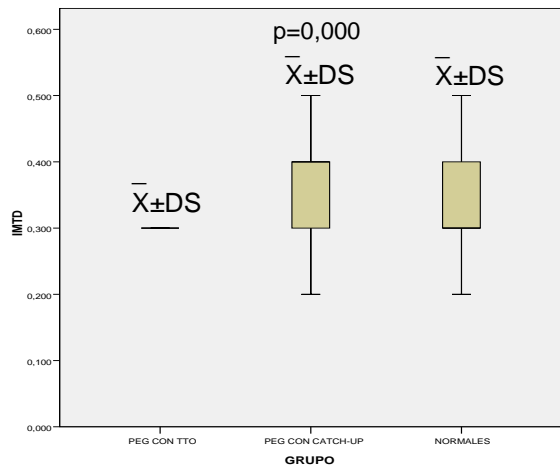
Entre los 4 y 10 años, el **grupo PEG con catch-up espontáneo** presenta unos valores de forma estadísticamente significativa de **Índice íntima-media carotídea LD** mayores que los niños PEG con rhGH y los controles.

Figura 7. Valores de índice íntima-media carotídea sección longitudinal en diástole en pacientes de 4-10 años.



Entre los 4 y 10 años, el **grupo PEG con catch-up espontáneo** presenta unos valores de forma estadísticamente significativa de **Índice íntima-media carotídea TS** mayores que los niños PEG con rhGH y los controles.

Figura 8. Valores de índice íntima-media carotídea sección transversal en sístole en pacientes de 4-10 años.



Entre los 4 y 10 años, el **grupo PEG con catch-up espontáneo** presenta unos valores de forma estadísticamente significativa de **Índice íntima-media carotídea TD mayores** que los niños PEG con rhGH y los controles.

Figura 9. Valores de índice íntima-media carotídea sección transversal en diástole en pacientes de 4-10 años.

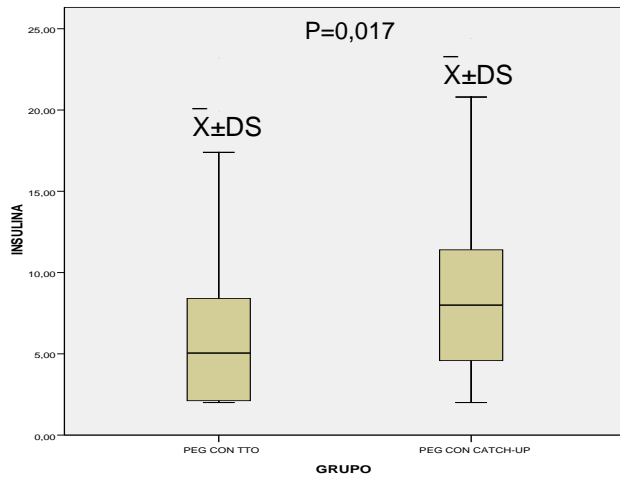
4.1.4.5 ESTADÍSTICA COMPARATIVA DE LOS DATOS ANALÍTICOS DEL GRUPO DE 4-10 AÑOS.

Tabla XIV. Análisis estadístico entre los datos analíticos vs. haber presentado catch-up espontáneo o precisar tratamiento con rhGH en pacientes entre 4 y 10 años de edad.

	GRUPO	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Sig.
GLUCOSA	PEG CON TRATAMIENTO	54	82,44	9,12	1,24	0,972
	PEG CON CATCH-UP	55	82,38	9,15	1,23	
TRIGLICÉRIDOS	PEG CON TRATAMIENTO	54	68,18	48,27	6,57	0,173
	PEG CON CATCH-UP	55	58,05	25,69	3,46	
COLESTEROL	PEG CON TRATAMIENTO	54	168,88	34,20	4,65	0,109
	PEG CON CATCH-UP	55	159,07	29,09	3,92	
HDL-COLESTEROL	PEG CON TRATAMIENTO	52	52,48	12,19	1,69	0,553
	PEG CON CATCH-UP	55	51,12	11,31	1,52	
LDL-COLESTEROL	PEG CON TRATAMIENTO	52	104,50	26,93	3,73	0,048
	PEG CON CATCH-UP	55	94,94	22,41	3,02	
LIPOPROTEÍNA A	PEG CON TRATAMIENTO	54	25,53	33,01	4,49	0,377
	PEG CON CATCH-UP	54	20,61	23,83	3,24	
HOMOCISTEINA	PEG CON TRATAMIENTO	54	5,93	1,92	0,26	0,271
	PEG CON CATCH-UP	53	6,33	1,82	0,25	
IGF-I	PEG CON TRATAMIENTO	54	282,45	154,50	21,02	0,911
	PEG CON CATCH-UP	53	286,30	198,64	27,28	
IGF-BP-3	PEG CON TRATAMIENTO	54	4,04	1,10	0,15	0,007
	PEG CON CATCH-UP	53	4,68	1,29	0,17	
INSULINA	PEG CON TRATAMIENTO	54	6,26	4,90	0,66	0,017
	PEG CON CATCH-UP	55	8,56	5,02	0,67	
INSU/GLUCOS	PEG CON TRATAMIENTO	54	0,07	0,06	0,01	0,014
	PEG CON CATCH-UP	55	0,11	0,06	0,01	
HOMA	PEG CON TRATAMIENTO	54	1,30	1,02	0,14	0,027
	PEG CON CATCH-UP	55	1,75	1,07	0,14	

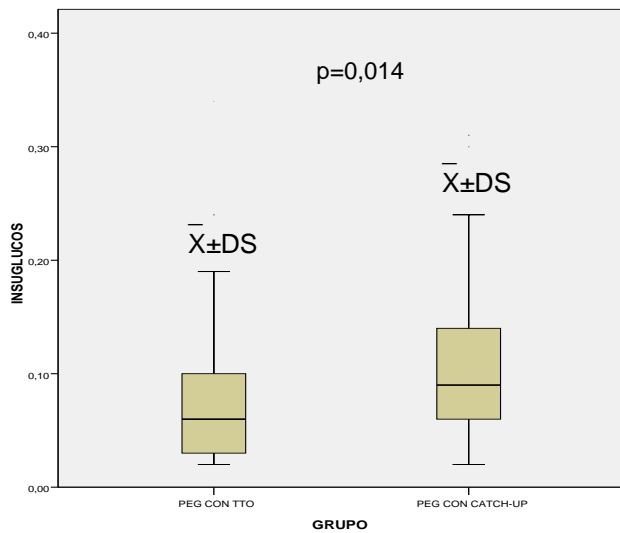
Al comparar los resultados analíticos entre el grupo PEG con tratamiento con rhGH y PEG con catch-up espontáneo se ha obtenido:

1. El grupo **PEG con tratamiento con rhGH** presenta **valores** estadísticamente **superiores** para **LDL-colesterol** ($p= 0,048$).
2. El grupo **PEG con catch-up espontáneo** presenta **valores** estadísticamente **superiores** para **IGF-BP-3** ($p=0,017$), **insulina** ($p= 0,017$), **relación insulina/glucosa** ($p= 0,014$), e **índice de HOMA** ($p= 0,027$).



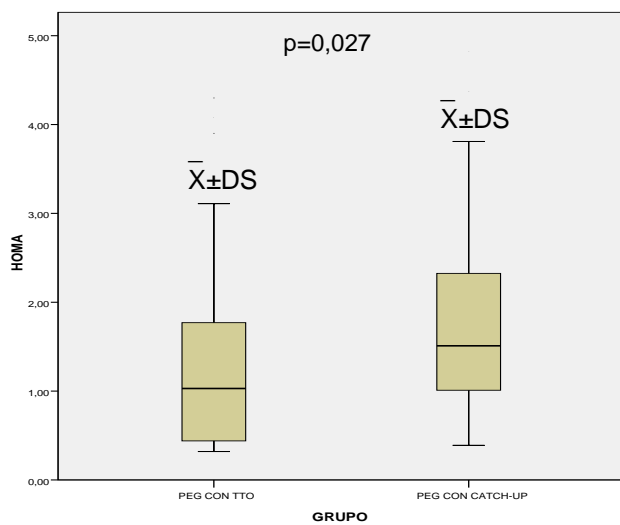
Entre los 4 y 10 años, el **grupo PEG con catch-up espontáneo** presenta unos valores de forma estadísticamente significativa de **Insulina mayores** que los niños PEG con rhGH.

Figura 10. Niveles de insulina en pacientes de 4-10 años.



Entre los 4 y 10 años, el **grupo PEG con catch-up espontáneo** presenta valores de forma estadísticamente significativa de **Relación Insulina/Glucosa mayores** que los niños PEG con rhGH y los controles.

Figura 11. Relación insulina/glucosa en pacientes de 4-10 años.



Entre los 4 y 10 años, el **grupo PEG con catch-up espontáneo** presenta unos valores de forma estadísticamente significativa de **Índice HOMA mayores** que los niños PEG con rhGH y los controles.

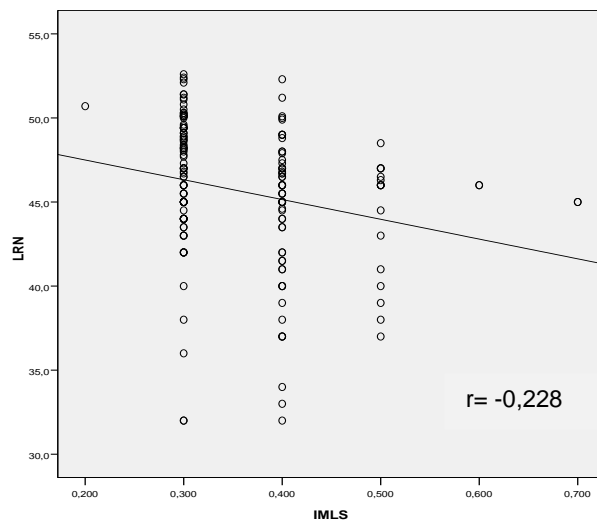
Figura 12. Valores de índice de HOMA en pacientes de 4-10 años.

4.1.5 ESTUDIO DE CORRELACIONES DEL GRUPO TOTAL ENTRE 4-10 AÑOS EN RELACIÓN A LOS DATOS DE TENSIÓN ARTERIAL Y ECOGRAFÍA CAROTÍDEA.

4.1.5.1 ESTUDIO DE CORRELACIONES DE LOS DATOS AL NACIMIENTO DEL GRUPO DE 4-10 AÑOS.

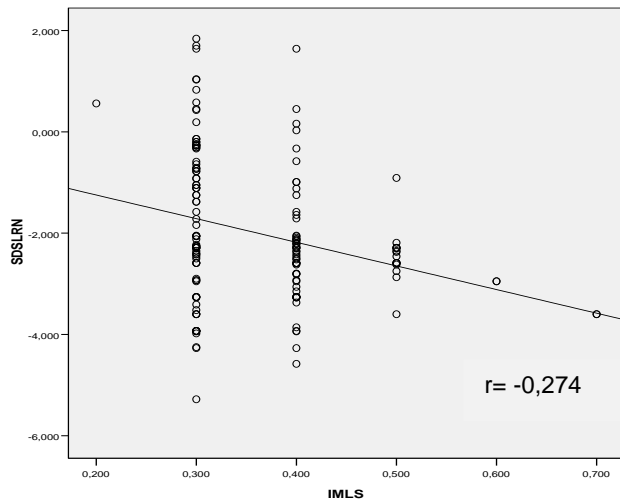
Se han encontrado correlaciones entre:

- Índice íntima-media LS con:
 1. Longitud RN ($r = -0,228$, $p = 0,003$).
 2. SDS longitud RN ($r = -0,274$ y $p = 0,000$).
- Índice íntima-media TS y SDS longitud RN ($r = -0,154$, $p = 0,048$).
- Índice íntima-media TD y longitud RN ($r = -0,162$, $p = 0,037$).



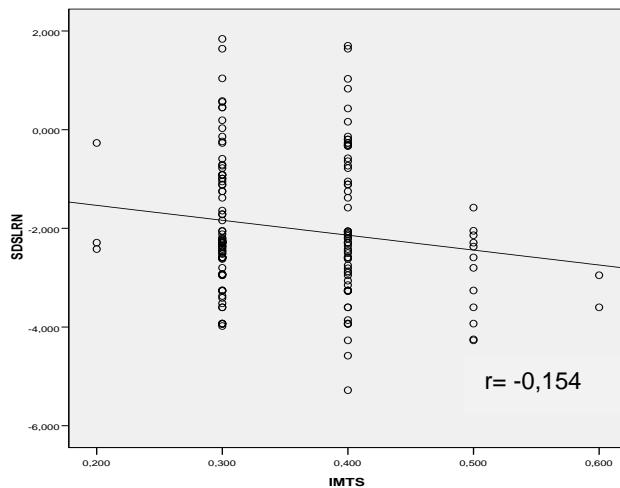
Entre los 4 y 10 años, se ha encontrado una **correlación negativa** entre la **Longitud al nacimiento** y el **Índice íntima-media LS**.
A menor Longitud RN, mayor Índice íntima-media LS.

Figura 13. Gráfico de dispersión relacionando el índice íntima-media carotídeo sección longitudinal en sístole con la longitud de recién nacido, en pacientes de 4-10 años.



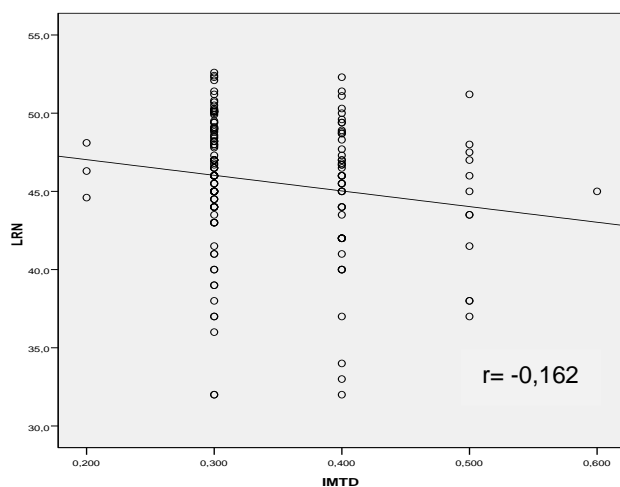
Entre los 4 y 10 años, se ha encontrado una **correlación negativa entre el SDS de la Longitud al nacimiento y el Índice íntima-media LS.**
A menor SDS Longitud RN, mayor Índice íntima-media LS.

Figura 14. Gráfico de dispersión relacionando el índice íntima-media carotídeo sección longitudinal en sístole con la longitud de recién nacido en desviación estándar, en pacientes de 4-10 años.



Entre los 4 y 10 años, se ha encontrado una **correlación negativa entre el SDS de la Longitud al nacimiento y el Índice íntima-media TS.**
A menor SDS Longitud RN, mayor Índice íntima-media TS.

Figura 15. Gráfico de dispersión relacionando el índice íntima-media carotídeo sección transversal en sístole con la longitud de recién nacido en desviación estándar, en pacientes de 4-10 años.



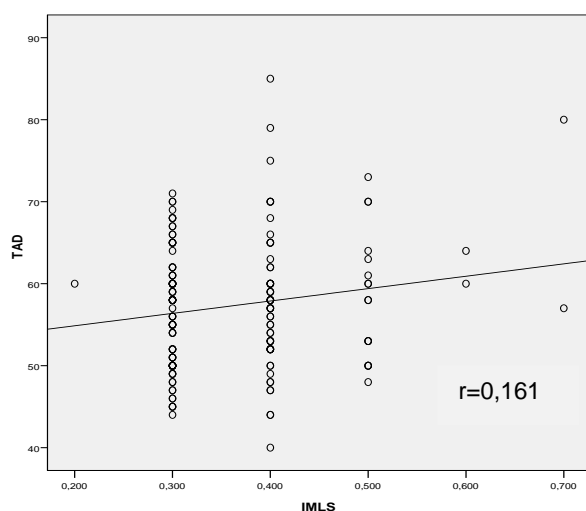
Entre los 4 y 10 años, se ha encontrado una **correlación negativa entre la Longitud al nacimiento y el Índice íntima-media TD.**
A menor Longitud RN, mayor Índice íntima-media TD.

Figura 16. Gráfico de dispersión relacionando el índice íntima-media carotídeo sección transversal en diástole con la longitud de recién nacido, en pacientes de 4-10 años.

4.1.5.2 ESTUDIO DE CORRELACIONES DE LOS DATOS DE LA EXPLORACIÓN FÍSICA DEL GRUPO DE 4-10 AÑOS.

Se han encontrado correlaciones entre:

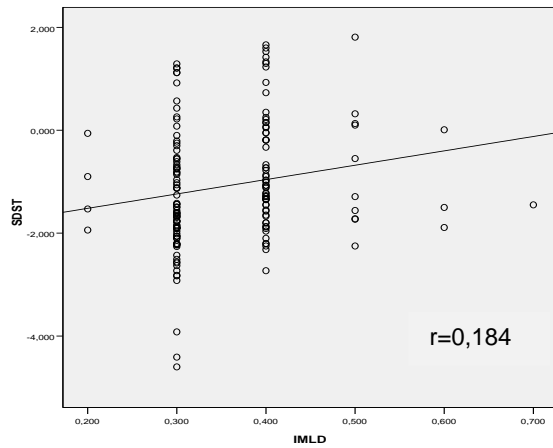
- Tensión arterial sistólica con:
 1. Edad en el momento de la exploración ($r= 0,347$, $p= 0,000$).
 2. Peso ($r= 0,408$, $p= 0,000$). T
 3. Talla ($r= 0,440$, $p= 0,000$).
 4. SDS talla ($r= 0,339$, $p= 0,000$).
 5. IMC ($r= 0,231$, $p= 0,003$).
 6. Superficie corporal ($r= 0,459$, $p= 0,000$).
 7. Tensión arterial diastólica ($r= 0,577$, $p= 0,000$).
- Tensión arterial diastólica con:
 1. Edad en el momento de la exploración ($r= 0,191$, $p= 0,010$).
 2. Peso ($r= 0,245$, $p= 0,000$),.
 3. SDS peso ($r= 0,161$, $p= 0,038$).
 4. Talla ($r= 0,275$, $p= 0,000$).
 5. SDS talla ($r= 0,278$, $p= 0,000$).
 6. Superficie corporal ($r= 0,330$, $p= 0,000$).
 7. Tensión arterial sistólica ($r= 0,577$, $p= 0,000$).
- Índice íntima-media LS y Tensión arterial diastólica ($r= 0,161$, $p=0,038$).
- Índice íntima-media LD con:
 1. Edad en el momento de la exploración ($r= 0,200$, $p= 0,010$).
 2. SDS talla ($r= 0,184$, $p= 0,017$).
 3. Tensión arterial diastólica ($r= 0,154$, $p=0,047$).
- Índice íntima-media TD con Tensión arterial diastólica ($r= 0,197$, $p=0,011$).



Entre los 4 y 10 años, se ha encontrado una **correlación positiva entre la Tensión arterial diastólica y el Índice íntima-media LS.**

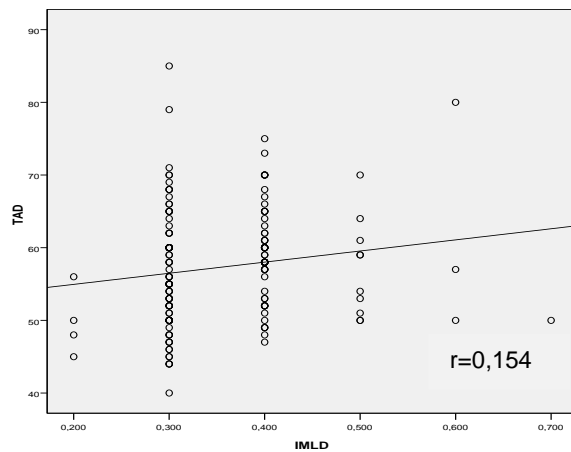
A mayor Tensión arterial diastólica, mayor Índice íntima-media LS.

Figura 17. Gráfico de dispersión relacionando el índice íntima-media carotídeo sección longitudinal en sístole con la tensión arterial diastólica, en pacientes de 4-10 años.



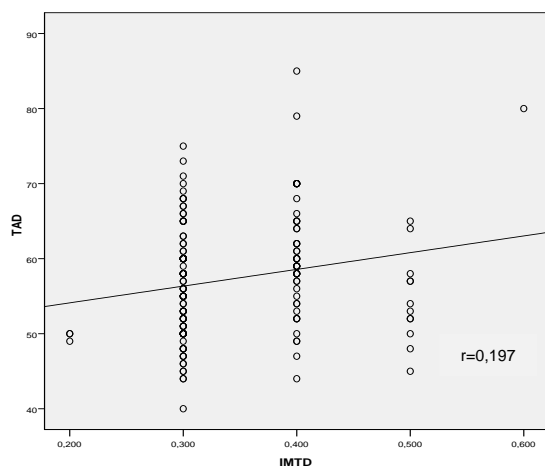
Entre los 4 y 10 años, se ha encontrado una **correlación positiva entre el SDS talla y el Índice íntima-media LD.**
A mayor SDS talla, mayor Índice íntima-media LD.

Figura 18. Gráfico de dispersión relacionando el índice íntima-media carotídeo sección longitudinal en diástole con la talla en desviación estándar en el momento de la exploración, en pacientes de 4-10 años



Entre los 4 y 10 años, se ha encontrado una **correlación positiva entre la Tensión arterial diastólica y el Índice íntima-media LD.**
A mayor Tensión arterial diastólica, mayor Índice íntima-media LD.

Figura 19. Gráfico de dispersión relacionando el índice íntima-media carotídeo sección longitudinal en diástole con la tensión arterial diastólica en el momento de la exploración, en pacientes de 4-10 años.



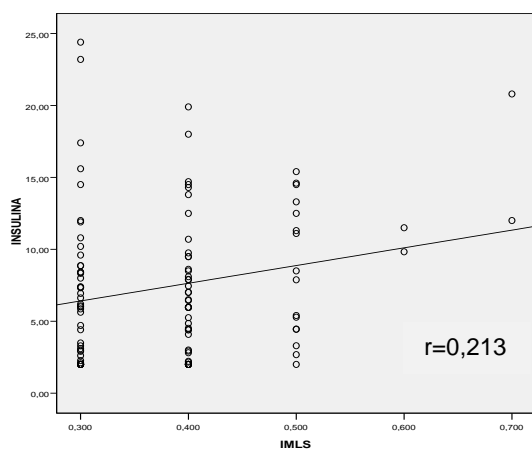
Entre los 4 y 10 años, se ha encontrado una **correlación positiva entre la Tensión arterial diastólica y el Índice íntima-media TD.**
A mayor Tensión arterial diastólica, mayor Índice íntima-media TD.

Figura 20. Gráfico de dispersión relacionando el índice íntima-media carotídeo sección transversal en diástole con la tensión arterial diastólica en el momento de la exploración, en pacientes de 4-10 años.

4.1.5.3 ESTUDIO CORRELACIONES DE LOS DATOS ANALÍTICOS DEL GRUPO DE 4-10 AÑOS.

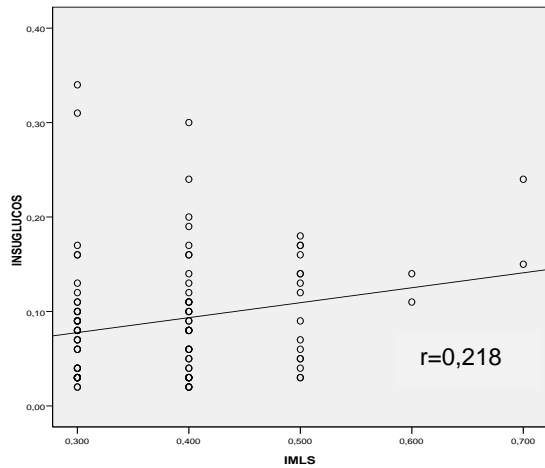
Se han encontrado correlaciones entre:

- Tensión arterial sistólica con:
 1. Triglicéridos ($r= 0,204$, $p= 0,033$).
 2. Colesterol ($r= 0,229$, $p= 0,017$).
 3. LDL-colesterol ($r= 0,277$, $p= 0,004$).
 4. Glucosa ($r= 0,194$, $p= 0,043$).
 5. Insulina ($r= 0,247$, $p= 0,010$).
 6. Relación insulina/glucosa ($r= 0,269$, $p= 0,030$).
 7. Índice HOMA ($r= 0,268$, $p= 0,005$).
- Índice íntima-media LS con:
 1. Insulina ($r= 0,213$, $p= 0,026$).
 2. Relación insulina/glucosa ($r= 0,218$, $p= 0,023$).
 3. Índice HOMA ($r= 0,184$, $p= 0,049$).
- Índice íntima-media LD con:
 1. Insulina ($r= 0,170$, $p= 0,048$).
 2. Relación insulina/glucosa ($r= 0,170$, $p= 0,037$).
- Índice íntima-media TS con:
 1. Insulina ($r= 0,163$, $p= 0,040$).
 2. Relación insulina/glucosa ($r= 0,117$, $p= 0,032$).



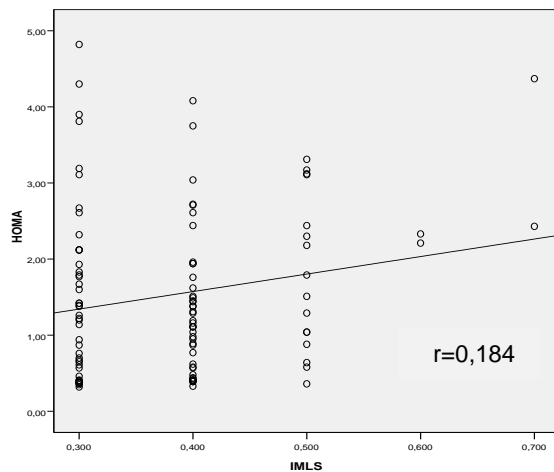
Entre los 4 y 10 años, se ha encontrado una **correlación positiva entre el valor de Insulina y el Índice íntima-media LS**. A mayor nivel de Insulina, mayor Índice íntima-media LS.

Figura 21. Gráfico de dispersión relacionando el índice íntima-media carotídeo sección longitudinal en sístole con los niveles de insulina, en pacientes de 4-10 años.



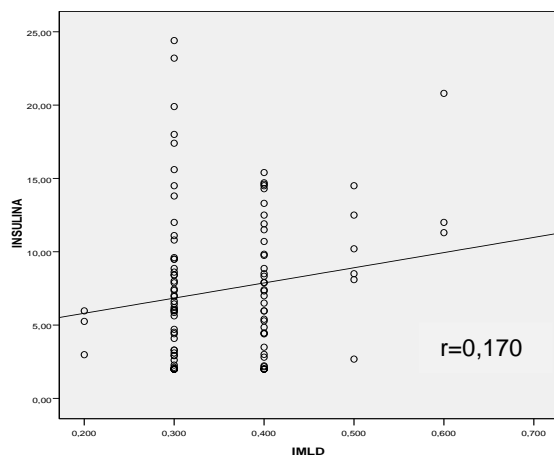
Entre los 4 y 10 años, se ha encontrado una **correlación positiva entre la relación Insulina/Glucosa y el Índice íntima-media LS.**
A mayor relación Insulina/Glucosa, mayor Índice íntima-media LS.

Figura 22. Gráfico de dispersión relacionando el índice íntima-media carotídeo sección longitudinal en sístole con la relación insulina/glucosa, en pacientes de 4-10 años.



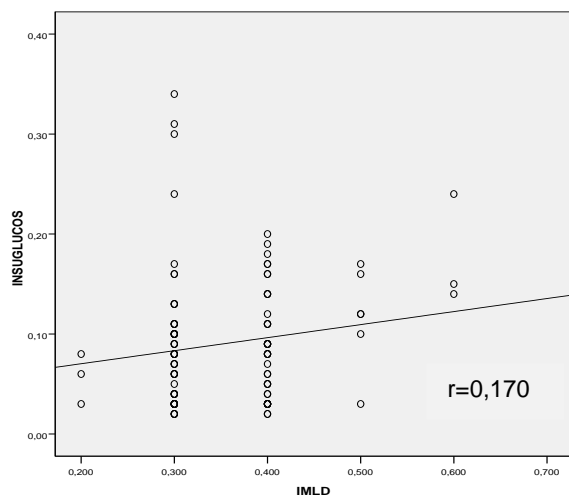
Entre los 4 y 10 años, se ha encontrado una **correlación positiva entre el índice HOMA y el Índice íntima-media LS.**
A mayor índice HOMA, mayor Índice íntima-media LS.

Figura 23. Gráfico de dispersión relacionando el índice íntima-media carotídeo sección longitudinal en sístole con el índice de HOMA, en pacientes de 4-10 años.



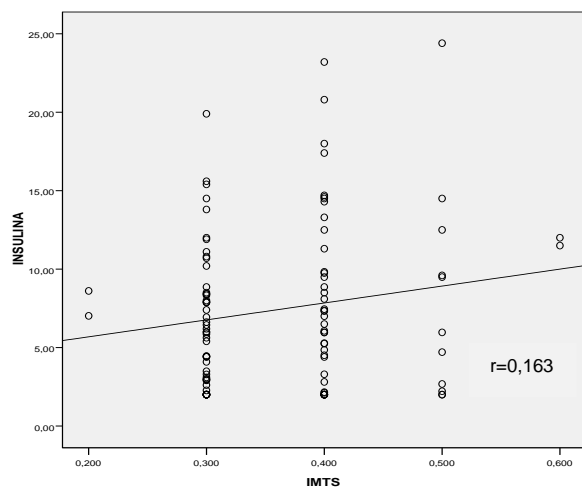
Entre los 4 y 10 años, se ha encontrado una **correlación positiva entre el valor de Insulina y el Índice íntima-media LD.**
A mayor nivel de insulina, mayor Índice íntima-media LD.

Figura 24. Gráfico de dispersión relacionando el índice íntima-media carotídeo sección longitudinal en diástole con los niveles de insulina, en pacientes de 4-10 años.



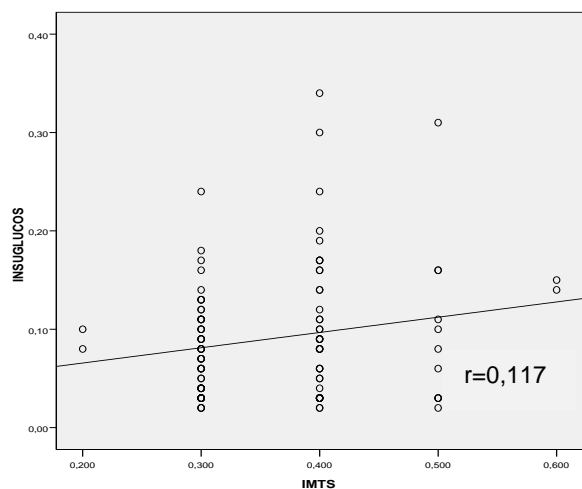
Entre los 4 y 10 años, se ha encontrado una **correlación positiva** entre la **relación Insulina/Glucosa** y el **Índice íntima-media LD**.
A mayor relación Insulina/Glucosa, mayor Índice íntima-media LD.

Figura 25. Gráfico de dispersión relacionando el índice íntima-media carotídeo sección longitudinal en diástole con la relación insulina/glucosa, en pacientes de 4-10 años.



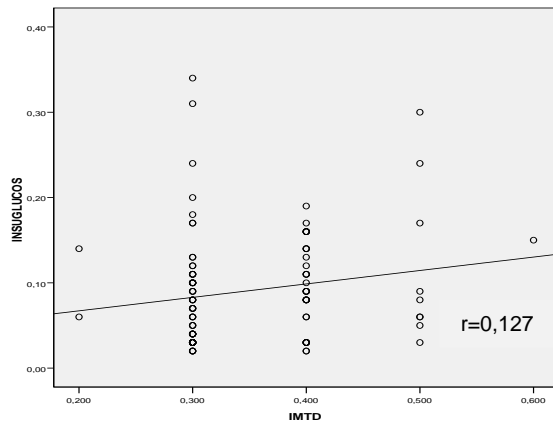
Entre los 4 y 10 años, se ha encontrado una **correlación positiva** entre el **valor de Insulina** y el **Índice íntima-media TS**.
A mayor valor de insulina, mayor Índice íntima-media TS.

Figura 26. Gráfico de dispersión relacionando el índice íntima-media carotídeo sección transversal en sístole con el nivel de insulina, en pacientes de 4-10 años.



Entre los 4 y 10 años, se ha encontrado una **correlación positiva** entre la **relación Insulina/Glucosa** y el **Índice íntima-media TS**.
A mayor relación Insulina/Glucosa, mayor Índice íntima-media TS.

Figura 27. Gráfico de dispersión relacionando el índice íntima-media carotídeo sección transversal en sístole con la relación insulina/glucosa, en pacientes de 4-10 años.



Entre los 4 y 10 años, se ha encontrado una **correlación positiva** entre la **relación Insulina/Glucosa** y el **Índice íntima-media TD**.
A mayor relación Insulina/Glucosa, mayor Índice íntima-media TD.

Figura 28. Gráfico de dispersión relacionando el índice íntima-media carotídeo sección transversal en diástole con la relación insulina/glucosa, en pacientes de 4-10 años.

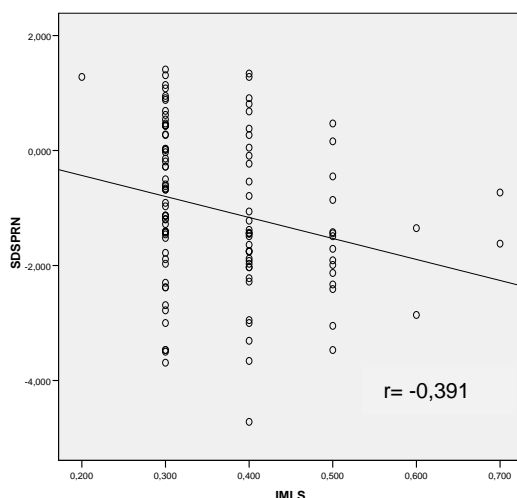
4.1.6 ESTUDIO DE CORRELACIONES DEL GRUPO 4-10 AÑOS SEGÚN EL GRUPO AL QUE PERTENECEN EN RELACIÓN A LOS DATOS DE TENSIÓN ARTERIAL Y ECOGRAFÍA CAROTÍDEA.

4.1.6.1 ESTUDIO DE CORRELACIONES DEL GRUPO 4-10 AÑOS CON CATCH-UP ESPONTÁNEO.

4.1.6.1.1 ESTUDIO DE CORRELACIONES DE LOS DATOS AL NACIMIENTO DEL GRUPO 4-10 AÑOS CON CATCH-UP ESPONTÁNEO.

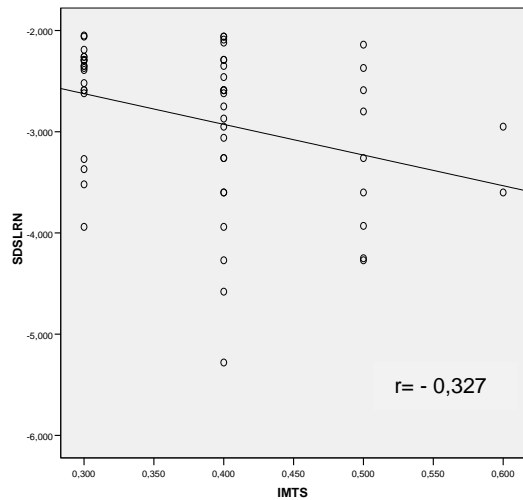
En el grupo PEG con catch-up espontáneo se han encontrado correlaciones entre:

- Tensión arterial sistólica y SDS longitud RN ($r = -0,228$, $p = 0,005$).
- Índice íntima-media LS y SDS peso RN ($r = -0,391$, $p = 0,031$).
- Índice íntima-media TS y SDS longitud RN ($r = -0,327$, $p = 0,015$).



En el grupo **PEG con catch-up espontáneo**, entre los 4 y 10 años, se ha encontrado una **correlación negativa** entre **SDS Peso RN** y el **Índice íntima-media LS**.
A menor SDS Peso RN, mayor Índice íntima-media LS.

Figura 29. Gráfico de dispersión relacionando el índice íntima-media carotídeo sección longitudinal en sístole con el peso recién nacido en desviación estándar, en pacientes de 4-10 años.



En el grupo **PEG con catch-up espontáneo**, entre los 4 y 10 años, se ha encontrado una **correlación negativa entre SDS Longitud RN y el Índice íntima-media TS**.
A menor SDS Longitud RN, mayor Índice íntima-media TS.

Figura 30. Gráfico de dispersión relacionando el índice íntima-media carotídeo sección transversal en sístole con la longitud recién nacido en desviación estándar, en pacientes de 4-10 años.

4.1.6.1.2 ESTUDIO DE CORRELACIONES DE LOS DATOS DE LA EXPLORACIÓN FÍSICA DEL GRUPO 4-10 AÑOS CON CATCH-UP ESPONTÁNEO.

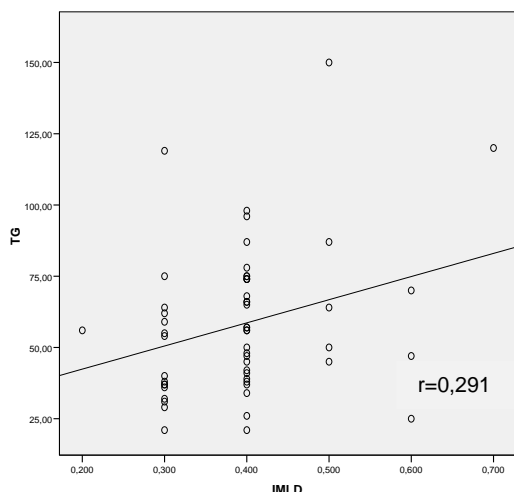
En el grupo PEG con catch-up espontáneo se han encontrado correlaciones entre:

- Tensión arterial sistólica con:
 1. Peso ($r= 0,419$, $p= 0,000$).
 2. Talla ($r= 0,494$, $p= 0,000$).
 3. Tensión arterial diastólica ($r= 0,716$, $p= 0,000$).
- Tensión arterial diastólica con:
 1. Peso ($r= 0,349$, $p= 0,009$).
 2. Talla ($r= 0,449$, $p= 0,001$).
 3. Tensión arterial diastólica ($r= 0,716$, $p= 0,000$).

4.1.6.1.3 ESTUDIO DE CORRELACIONES DE LOS DATOS ANALÍTICOS DEL GRUPO 4-10 AÑOS CON CATCH-UP ESPONTÁNEO.

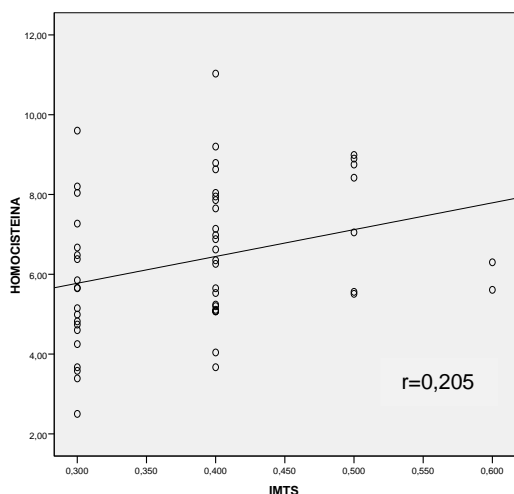
En el grupo PEG con catch-up espontáneo se han encontrado correlaciones entre:

- Tensión arterial sistólica con:
 1. Triglicéridos ($r= 0,284$, $p= 0,036$).
 2. Lipoproteína (a) ($r= 0,290$, $p= 0,034$).
- Tensión arterial diastólica con:
 1. Lipoproteína (a) ($r= 0,333$, $p= 0,014$).
- Índice íntima-media LD y triglicéridos ($r= 0,291$, $p= 0,031$).
- Índice íntima-media TS y homocisteína ($r= 0,205$, $p= 0,032$).



En el grupo **PEG con catch-up espontáneo**, entre los 4 y 10 años, se ha encontrado una **correlación positiva entre Triglicéridos y el Índice íntima-media LD**.
A mayores niveles de Triglicéridos, mayor Índice íntima-media LD.

Figura 31. Gráfico de dispersión relacionando el índice íntima-media carotídeo sección longitudinal en diástole con los valores de triglicéridos, en pacientes de 4-10 años.



En el grupo **PEG con catch-up espontáneo**, entre los 4 y 10 años, se ha encontrado una **correlación positiva entre Homocisteína y el Índice íntima-media TS**.
A mayor valor de Homocisteína, mayor Índice íntima-media TS.

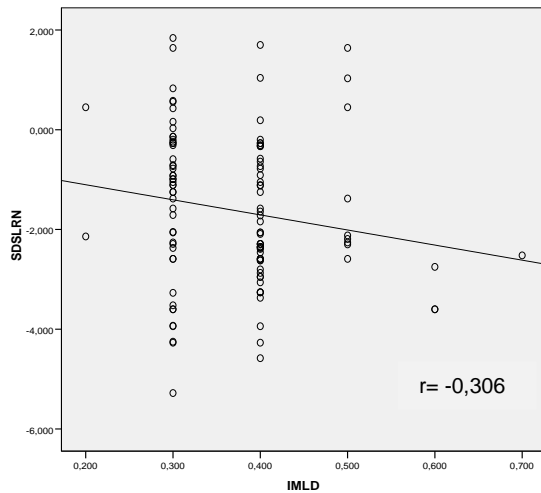
Figura 32. Gráfico de dispersión relacionando el índice íntima-media carotídeo sección transversal en sístole con los valores de homocisteína, en pacientes de 4-10 años.

4.1.6.2 ESTUDIO DE CORRELACIONES DEL GRUPO 4-10 AÑOS CON TRATAMIENTO CON rhGH.

4.1.6.2.1 ESTUDIO DE CORRELACIONES DE LOS DATOS AL NACIMIENTO DEL GRUPO 4-10 AÑOS CON TRATAMIENTO CON rhGH.

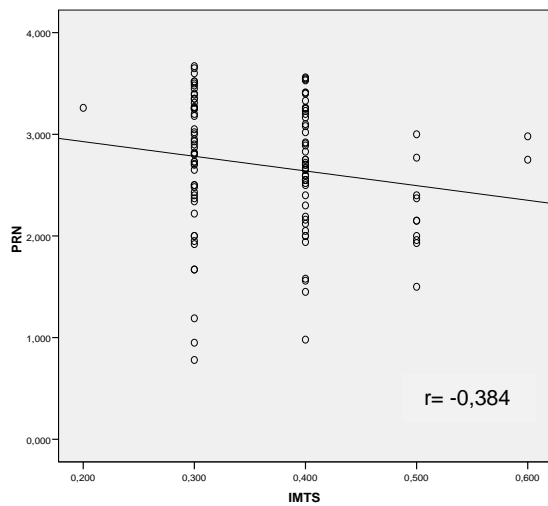
En el grupo PEG con tratamiento con rhGH se han encontrado correlaciones entre:

- Índice íntima-media LD y SDS longitud RN ($r = -0,306$, $p = 0,025$).
- Índice íntima-media TS y peso RN ($r = -0,384$, $p = 0,037$).
- Índice íntima-media TD con:
 1. Peso RN ($r = -0,289$, $p = 0,034$).
 2. SDS longitud RN ($r = -0,341$, $p = 0,012$).



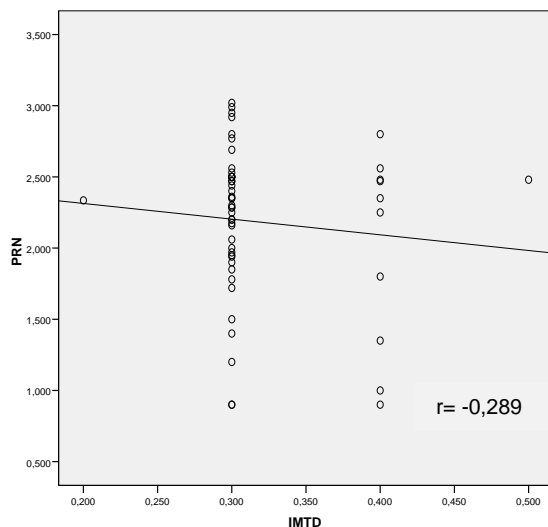
En el grupo **PEG con rhGH**, entre los 4 y 10 años, se ha encontrado una **correlación negativa entre SDS Longitud RN y el Índice íntima-media LD.**
A menor SDS Longitud RN, mayor Índice íntima-media LD.

Figura 33. Gráfico de dispersión relacionando el índice íntima-media carotídeo sección longitudinal en diástole con la longitud recién nacido en desviación estándar, en pacientes de 4-10 años.



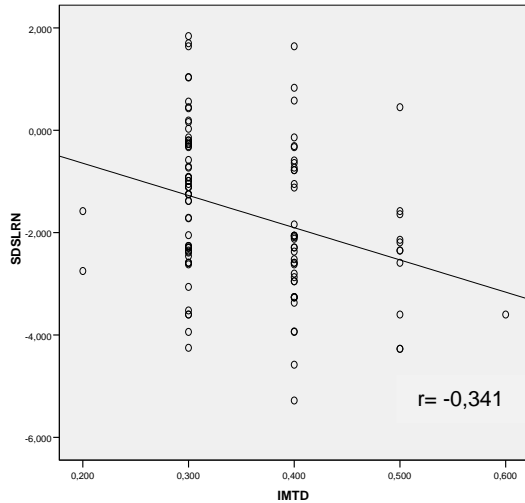
En el grupo **PEG con rhGH**, entre los 4 y 10 años, se ha encontrado una **correlación negativa entre Peso RN y el Índice íntima-media TS.**
A menor Peso RN, mayor Índice íntima-media TS.

Figura 34. Gráfico de dispersión relacionando el índice íntima-media carotídeo sección transversal en sístole con el peso recién nacido, en pacientes de 4-10 años.



En el grupo **PEG con rhGH**, entre los 4 y 10 años, se ha encontrado una **correlación negativa entre Peso RN y el Índice íntima-media TD.**
A menor Peso RN, mayor Índice íntima-media TD.

Figura 35. Gráfico de dispersión relacionando el índice íntima-media carotídeo sección transversal en diástole con el peso recién nacido, en pacientes de 4-10 años.



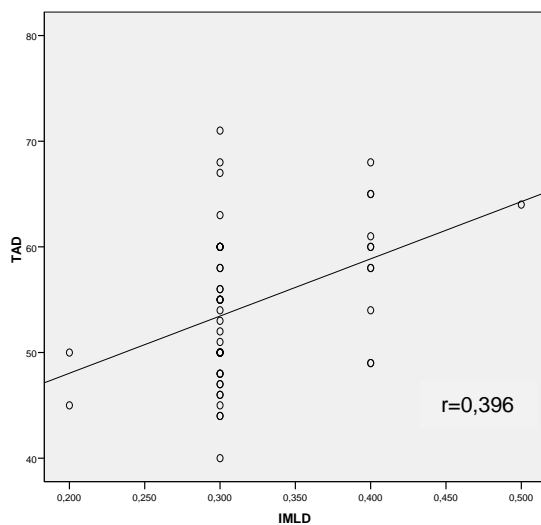
En el grupo **PEG con rhGH**, entre los 4 y 10 años, se ha encontrado una **correlación negativa entre SDS Longitud RN y el Índice íntima-media TD**.
A menor SDS Longitud RN, mayor Índice íntima-media TD.

Figura 36. Gráfico de dispersión relacionando el índice íntima-media carotídeo sección transversal en diástole con el SDS longitud recién nacido, en pacientes de 4-10 años.

4.1.6.2.2 ESTUDIO DE CORRELACIONES DE LOS DATOS DE LA EXPLORACIÓN FÍSICA DEL GRUPO 4-10 AÑOS CON TRATAMIENTO CON rhGH.

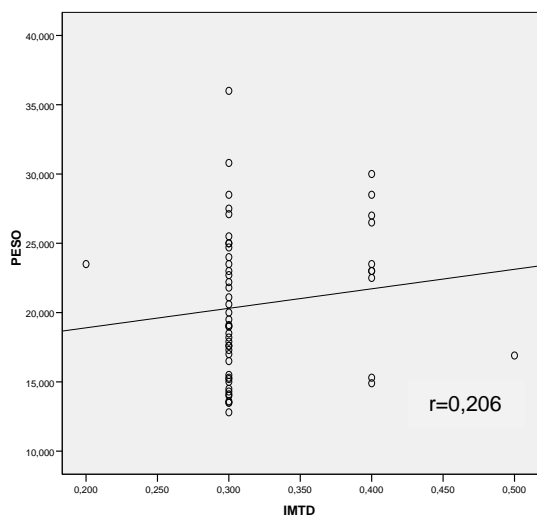
En el grupo PEG con tratamiento con rhGH se han encontrado correlaciones entre:

- Tensión arterial sistólica con:
 1. Peso ($r= 0,545$, $p= 0,000$).
 2. SDS peso ($r= 0,390$, $p= 0,004$).
 3. Talla ($r=0,528$, $p= 0,000$).
 4. IMC ($r= 0,283$, $p= 0,038$).
 5. Tensión arterial diastólica ($r= 0,299$, $p= 0,028$).
- Índice íntima-media LD y tensión arterial diastólica ($r= 0,396$, $p= 0,003$).
- Índice íntima-media TD con:
 1. Peso ($r= 0,206$, $p= 0,024$).
 2. Tensión arterial diastólica ($r=0,382$, $p= 0,039$).



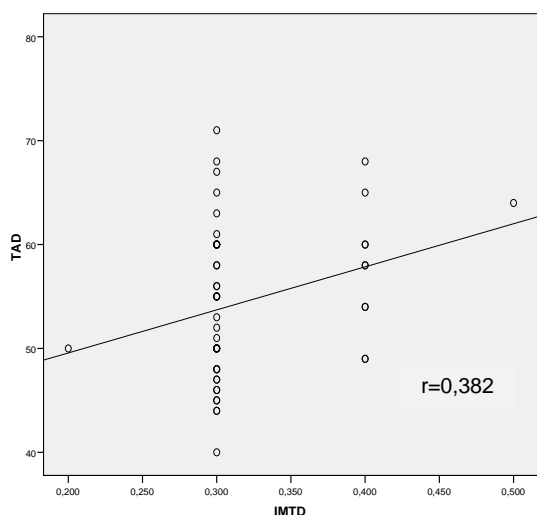
En el grupo **PEG con rhGH**, entre los 4 y 10 años, se ha encontrado una **correlación positiva entre Tensión arterial diastólica y el Índice íntima-media LD**.
A mayor Tensión arterial diastólica, mayor Índice íntima-media LD.

Figura 37. Gráfico de dispersión relacionando el índice íntima-media carotídeo sección longitudinal en diástole con la tensión arterial diastólica, en pacientes de 4-10 años.



En el grupo **PEG con rhGH**, entre los 4 y 10 años, se ha encontrado una **correlación positiva entre Peso y el Índice íntima-media TD**.
A mayor Peso, mayor Índice íntima-media TD.

Figura 38. Gráfico de dispersión relacionando el índice íntima-media carotídeo sección transversal en diástole con el peso, en pacientes de 4-10 años.



En el grupo **PEG con rhGH**, entre los 4 y 10 años, se ha encontrado una **correlación positiva entre Tensión arterial diastólica y el Índice íntima-media TD**.
A mayor Tensión arterial diastólica, mayor Índice íntima-media TD.

Figura 39. Gráfico de dispersión relacionando el índice íntima-media carotídeo sección transversal en diástole con la tensión arterial diastólica, en pacientes de 4-10 años.

4.1.6.2.3 ESTUDIO DE CORRELACIONES DE LOS DATOS ANALÍTICOS DEL GRUPO 4-10 AÑOS CON TRATAMIENTO CON rhGH.

En el grupo PEG con tratamiento con rhGH se han encontrado correlaciones entre:

- Tensión arterial sistólica con:
 1. LDL-colesterol ($r = 0,298$, $p = 0,032$).
 2. Índice de HOMA ($r = 0,282$, $p = 0,038$).

4.1.7 ESTUDIO ANALÍTICO DE MUESTRAS RELACIONADAS (SEGUIMIENTO LONGITUDINAL): GLUCOSA, INSULINA, RELACIÓN INSULINA/GLUCOSA E ÍNDICE DE HOMA PRE Y POSTRATAMIENTO EN PACIENTES ENTRE 4 Y 10 AÑOS.

Tabla XV. Estadísticos descriptivos de muestras relacionadas en pacientes entre 4 y 10 años: glucosa, insulina, insulina/glucosa y HOMA antes y después del tratamiento con rhGH.

	Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
GLUCOSA pre	80,93	49	8,44	1,20
GLUCOSA post	83,16	49	9,23	1,31
INSULINA pre	5,59	49	6,43	0,91
INSULINA post	6,22	49	4,95	0,71
INS/GLUC pre	0,06	49	0,07	0,01
INS/GLUC post	0,07	49	0,06	0,01
HOMA pre	1,14	49	1,33	0,19
HOMA post	1,31	49	1,04	0,14

Tabla XVI. Análisis estadístico de muestras relacionadas en pacientes entre 4 y 10 años: glucosa, insulina, insulina/glucosa y HOMA antes y después del tratamiento con rhGH.

	Diferencias relacionadas					t	gl	Sig (bilat)
	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% de confianza para la	Intervalo de confianza diferencia			
GLUCOSApre - GLUCOSApost	-2,22	10,90	1,55	-5,35	0,91	-1,42	48	0,160
INSULINApre – INSULINA post	-0,63	6,41	0,91	-2,47	1,21	-0,69	48	0,492
INS/GLUCpre-INS/GLUCpost	-0,01	0,08	0,01	-0,03	0,02	-0,50	48	0,617
HOMA pre-HOMA post	-0,17	1,28	0,18	-0,53	0,19	-0,92	48	0,357

No se han encontrado **diferencias estadísticamente significativas** entre los valores de glucosa, **insulina, relación insulina/glucosa e índice de HOMA, antes de iniciar el tratamiento y a los 2,34 años** de iniciado el tratamiento con rhGH.

4.2. RESULTADOS DEL GRUPO DE 11-15 AÑOS.

4.2.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DEL GRUPO 11-15 AÑOS.

4.2.1.1 DISTRIBUCIÓN POR SEXO DEL GRUPO DE 11-15 AÑOS.

Se han estudiado 102 pacientes distribuidos de la siguiente forma:

- 41 PEG con tratamiento con rhGH (14 varones vs 27 mujeres).
- 31 PEG con catch-up espontáneo (9 varones vs 22 mujeres).
- 30 Controles (13 varones vs 17 mujeres).

Los tres grupos estudiados son homogéneos en cuanto al sexo ($p= 0,495$), por lo que son grupos comparables entre sí.

4.2.2 ESTUDIO DE NORMALIDAD DE LA MUESTRA DEL GRUPO DE 11-15 AÑOS.

4.2.2.1 TEST DE KOLMOGOROV-SMIRNOV PARA LOS ANTECEDENTES AUXOLÓGICOS FAMILIARES DEL GRUPO DE 11-15 AÑOS.

- Los valores de talla padre, SDS talla padre, Talla madre, SDS talla madre y SDS talla genética se distribuyen mediante una distribución normal.
- Los valores de talla genética no se distribuyen mediante una distribución normal.

4.2.2.2 TEST DE KOLMOGOROV-SMIRNOV PARA LOS DATOS AL NACIMIENTO DEL GRUPO DE 11-15 AÑOS.

- Los valores de peso de RN, SDS peso RN, IMC RN, perímetro cefálico RN y SDS perímetro cefálico RN se distribuyen mediante una distribución normal.
- Los valores de edad gestacional, longitud RN, SDS longitud RN y SDS IMC RN no se distribuyen mediante una distribución normal.

4.2.2.3 TEST DE KOLMOGOROV-SMIRNOV PARA LOS DATOS DE LA EXPLORACIÓN FÍSICA DEL GRUPO DE 11-15 AÑOS.

- Los valores de edad, peso, SDS peso, talla, SDS talla, superficie corporal, IMC, SDS IMC, años de tratamiento, TA sistólica y TA diastólica se distribuyen mediante una distribución normal.

4.2.2.4 TEST DE KOLMOGOROV-SMIRNOV PARA LOS DATOS DE LA ECOGRAFÍA CAROTÍDEA DEL GRUPO DE 11-15 AÑOS.

- Los valores de diámetro externo LS, diámetro interno LS, ángulo LS, diámetro externo LD, diámetro interno LD, grosor LD, ángulo LD, diámetro externo TS, grosor TS, circunferencia TS, diámetro externo TD, diámetro interno TD, grosor TD, área TD y circunferencia TD se distribuyen mediante una distribución normal.
- Los valores de grosor LS, índice íntima-media LS, índice íntima-media LD, diámetro interno TS, índice íntima-media TS, área TS e índice íntima-media TD no se distribuyen mediante una distribución normal.

4.2.2.5 TEST DE KOLMOGOROV-SMIRNOV PARA LOS DATOS ANALÍTICOS DEL GRUPO DE 11-15 AÑOS.

- Los valores de edad pretratamiento, glucosa pretratamiento, ácido fólico, vitamina B12, glucosa, triglicéridos, colesterol, HDL-colesterol, LDL-colesterol, homocisteína, IGF-I, IGF-BP-3, insulina, relación insulina/glucosa pretratamiento, relación insulina/glucosa postratamiento e índice de HOMA postratamiento se distribuyen mediante una distribución normal.
- Los valores de insulina pretratamiento, lipoproteína (a) e índice de HOMA pretratamiento no se distribuyen mediante una distribución normal.

4.2.3 ESTUDIO DE HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS DEL GRUPO DE 11-15 AÑOS.

4.2.3.1 TEST DE LEVENE PARA LOS ANTECEDENTES AUXOLÓGICOS FAMILIARES DEL GRUPO DE 11-15 AÑOS.

- Los valores de talla padre, SDS talla padre, talla madre, SDS talla madre, talla genética y SDS talla genética presentan igualdad de varianzas.

4.2.3.2 TEST DE LEVENE PARA LOS DATOS AL NACIMIENTO DEL GRUPO DE 11-15 AÑOS.

- Los valores de peso RN, SDS peso RN, SDS longitud RN, IMC RN, perímetro craneal RN y SDS perímetro craneal RN presentan igualdad de varianzas.
- Los valores de edad gestacional, longitud RN y SDS IMC RN no presentan igualdad de varianzas.

4.2.3.3 TEST DE LEVENE PARA LOS DATOS DE LA **EXPLORACIÓN FÍSICA** DEL GRUPO DE 11-15 AÑOS.

- Los valores de talla, SDS talla, superficie corporal, SDS IMC, TA sistólica y TA diastólica presentan igualdad de varianzas.
- Los valores de peso, SDS peso e IMC no presentan igualdad de varianzas.

4.2.3.4 TEST DE LEVENE PARA LOS DATOS DE LA **ECOGRAFÍA CAROTÍDEA** DEL GRUPO DE 11-15 AÑOS.

- Los valores de diámetro externo LS, diámetro interno LS, ángulo LS, diámetro externo LD, diámetro interno LD, grosor LD, ángulo LD, diámetro externo TS, diámetro interno TS, grosor TS, circunferencia TS, diámetro externo TD, diámetro interno TD, grosor TD, área TD y circunferencia TD presentan igualdad de varianzas.
- Los valores de grosor LS, índice íntima-media LS, índice íntima-media LD, índice íntima-media TS, área TS e índice íntima-media TD, no presentan igualdad de varianzas.

4.2.3.5 TEST DE LEVENE PARA LOS **DATOS ANALÍTICOS** DEL GRUPO DE 11-15 AÑOS.

- Los valores de Ácido fólico, vitamina B12, glucosa, triglicéridos, colesterol, HDL-colesterol, LDL-colesterol, homocisteína, IGF-I, IGF-BP-3, insulina, relación insulina/glucosa e índice de HOMA presentan igualdad de varianzas.
- Los valores de lipoproteína (a) no presentan igualdad de varianzas.

4.2.4 ESTADÍSTICA COMPARATIVA DEL GRUPO DE 11-15 AÑOS.

4.2.4.1 ESTADÍSTICA COMPARATIVA DE LOS DATOS AUXOLÓGICOS FAMILIARES DEL GRUPO DE 11-15 AÑOS.

Tabla XVII. Análisis estadístico entre los antecedentes auxológicos familiares vs. haber presentado catch-up espontáneo o precisar tratamiento con rhGH en pacientes entre 11 y 15 años de edad.

	GRUPO	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Sig.
TALLA Padre	PEG CON TRATAMIENTO	41	166,6	7,41	1,15	0,186
	PEG CON CATCH-UP	31	168,9	6,66	1,19	
SDS T padre	PEG CON TRATAMIENTO	41	-1,44	1,16	0,18	0,136
	PEG CON CATCH-UP	31	-1,12	1,06	0,19	
TALLA madre	PEG CON TRATAMIENTO	41	156,6	6,33	0,98	0,935
	PEG CON CATCH-UP	31	156,4	6,21	1,11	
SDS T madre	PEG CON TRATAMIENTO	41	-1,10	1,17	0,18	0,939
	PEG CON CATCH-UP	31	-1,13	1,13	0,20	
SDS T GENÉTICA	PEG CON TRATAMIENTO	41	-1,43	0,89	0,14	0,254
	PEG CON CATCH-UP	31	-1,15	1,00	0,17	

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el estudio comparativo entre el grupo PEG con tratamiento con rhGH y PEG con catch-up espontáneo en los antecedentes auxológicos familiares.

4.2.4.2 ESTADÍSTICA COMPARATIVA DE LOS DATOS AL NACIMIENTO DEL GRUPO DE 11-15 AÑOS.

Tabla XVIII. Análisis estadístico entre los datos al nacimiento vs. el grupo al que pertenecen en pacientes entre 11 y 15 años de edad.

		N	Media	Desviación típica	Error típico	Sig.
EDAD GESTACIONAL	PEG CON TRATAMIENTO	41	37,8	2,21	0,34	0,005
	PEG CON CATCH-UP	31	37,4	3,01	0,54	
	CONTROLES	30	39,2	1,08	0,19	
	Total	102	38,1	2,35	0,23	
PESO RN	PEG CON TRATAMIENTO	41	2,28	0,52	0,08	0,000
	PEG CON CATCH-UP	31	2,23	0,60	0,11	
	CONTROLES	30	3,04	0,35	0,06	
	Total	102	2,49	0,61	0,06	
SDS PESO RN	PEG CON TRATAMIENTO	41	-1,95	0,81	0,12	0,000
	PEG CON CATCH-UP	31	-1,73	0,88	0,15	
	CONTROLES	30	-0,38	1,08	0,19	
	Total	102	-1,42	1,13	0,11	
LONGITUD RN	PEG CON TRATAMIENTO	41	44,04	3,03	0,47	0,000
	PEG CON CATCH-UP	31	43,53	3,60	0,64	
	CONTROLES	30	49,97	1,34	0,24	
	Total	102	45,63	3,99	0,39	
SDS LONGITUD RN	PEG CON TRATAMIENTO	41	-2,86	0,61	0,09	0,000
	PEG CON CATCH-UP	31	-2,59	0,76	0,13	
	CONTROLES	30	0,05	0,85	0,15	
	Total	102	-1,92	1,48	0,14	
IMC RN	PEG CON TRATAMIENTO	41	11,42	1,81	0,28	0,156
	PEG CON CATCH-UP	31	11,52	1,79	0,32	
	CONTROLES	30	12,15	1,18	0,21	
	Total	102	11,66	1,66	0,16	
SDS IMC RN	PEG CON TRATAMIENTO	41	-0,99	1,57	0,24	0,023
	PEG CON CATCH-UP	31	-0,99	1,61	0,28	
	CONTROLES	30	-0,12	0,87	0,15	
	Total	102	-0,73	1,45	0,14	

Se observan **diferencias estadísticamente significativas** en el estudio comparativo entre el grupo PEG con tratamiento con rhGH, PEG con catch-up espontáneo y controles para los valores de edad gestacional ($p=0,005$), peso RN ($p=0,000$), SDS peso RN ($p=0,000$), longitud RN ($p=0,000$), SDS longitud RN ($p=0,000$) y SDS IMC RN ($p=0,023$).

Tabla XIX. Análisis post-hoc mediante el test de Tukey de los datos al nacimiento vs. el grupo al que pertenecen en pacientes entre 11 y 15 años de edad.

Variable dependiente	(I) GRUPO	(J) GRUPO	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.
EDAD GESTACIONAL	PEG CON TRATAMIENTO	PEG CON CATCH-UP	0,37	0,53	0,761
		CONTROLES	-1,43	0,54	0,025
	PEG CON CATCH-UP	PEG CON TRATAMIENTO	-0,37	0,53	0,761
		CONTROLES	-1,81	0,57	0,006
PESO RN	PEG CON TRATAMIENTO	PEG CON CATCH-UP	1,43	0,54	0,025
		CONTROLES	1,81	0,57	0,006
	PEG CON CATCH-UP	PEG CON TRATAMIENTO	0,04	0,12	0,917
		CONTROLES	-0,75	0,12	0,000
SDS PESO RN	PEG CON TRATAMIENTO	PEG CON CATCH-UP	-0,04	0,12	0,917
		CONTROLES	-0,80	0,12	0,000
	PEG CON CATCH-UP	PEG CON TRATAMIENTO	0,75	0,12	0,000
		CONTROLES	0,80	0,12	0,000
LONGITUD RN	PEG CON TRATAMIENTO	PEG CON CATCH-UP	-0,22	0,21	0,568
		CONTROLES	-1,57	0,22	0,000
	PEG CON CATCH-UP	PEG CON TRATAMIENTO	0,22	0,21	0,568
		CONTROLES	-1,34	0,23	0,000
SDS LONGITUD RN	PEG CON TRATAMIENTO	PEG CON CATCH-UP	1,57	0,22	0,000
		CONTROLES	1,34	0,23	0,000
	PEG CON CATCH-UP	PEG CON TRATAMIENTO	0,51	0,68	0,739
		CONTROLES	-5,92	0,68	0,000
SDS IMC RN	PEG CON TRATAMIENTO	PEG CON CATCH-UP	-0,51	0,68	0,739
		CONTROLES	-6,43	0,73	0,000
	PEG CON CATCH-UP	PEG CON TRATAMIENTO	5,92	0,68	0,000
		CONTROLES	6,43	0,73	0,000
SDS IMC RN	PEG CON TRATAMIENTO	PEG CON CATCH-UP	-0,26	0,17	0,293
		CONTROLES	-2,92	0,17	0,000
	PEG CON CATCH-UP	PEG CON TRATAMIENTO	0,26	0,17	0,293
		CONTROLES	-2,65	0,18	0,000
SDS IMC RN	PEG CON TRATAMIENTO	PEG CON CATCH-UP	2,92	0,17	0,000
		CONTROLES	2,65	0,18	0,000
	PEG CON CATCH-UP	PEG CON TRATAMIENTO	-0,09	0,39	0,968
		CONTROLES	-0,86	0,34	0,034
SDS IMC RN	PEG CON TRATAMIENTO	PEG CON CATCH-UP	-0,00	0,33	0,968
		CONTROLES	-0,86	0,36	0,050
	PEG CON CATCH-UP	PEG CON TRATAMIENTO	0,86	0,34	0,034
		CONTROLES	0,86	0,36	0,050

- Al comparar el grupo de controles con el grupo PEG con tratamiento con rhGH:
 - El grupo **controles presenta valores estadísticamente mayores** en edad gestacional ($p=0,025$), peso RN ($p= 0,000$), SDS peso RN ($p= 0,000$), longitud RN ($p= 0,000$), SDS longitud RN ($p= 0,000$) y SDS IMC RN ($p= 0,034$).
- Al comparar el grupo de controles con el grupo PEG con el grupo PEG con catch-up espontáneo:
 - El grupo **controles presenta valores estadísticamente mayores** en peso RN ($p= 0,000$), SDS peso RN ($p= 0,000$), longitud RN ($p= 0,000$), SDS longitud RN ($p= 0,000$) e IMC RN ($p= 0,000$).
- Los grupos PEG con tratamiento con rhGH y PEG con catch-up espontáneo son **homogéneos** respecto a todos los valores estudiados al nacimiento, ya que no se han encontrado diferencias entre ellos.

4.2.4.3 ESTADÍSTICA COMPARATIVA DE LOS DATOS DE LA EXPLORACIÓN FÍSICA DEL GRUPO DE 11-15 AÑOS.

Tabla XX. Análisis estadístico entre los datos de la exploración física y tensión arterial vs. el grupo al que pertenecen en pacientes entre 11 y 15 años de edad.

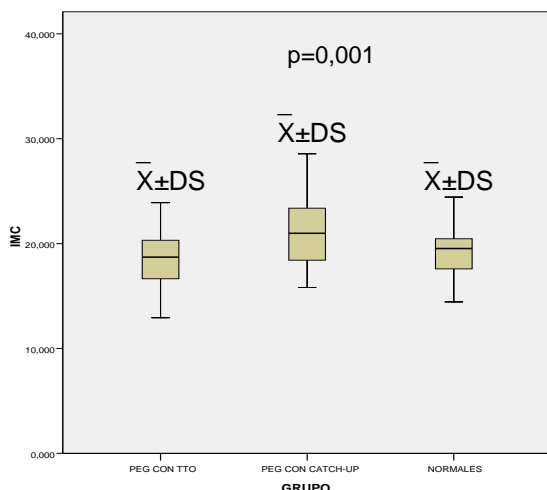
		N	Media	Desviación típica	Error típico	Sig.
EDAD	PEG CON TRATAMIENTO	41	13,02	1,44	0,22	0,878
	PEG CON CATCH-UP	31	13,03	1,49	0,27	
	CONTROLES	30	12,87	1,43	0,26	
	Total	102	12,98	1,44	0,14	
PESO	PEG CON TRATAMIENTO	41	41,2	9,14	1,42	0,008
	PEG CON CATCH-UP	31	49,1	14,17	2,54	
	CONTROLES	30	45,7	7,29	1,33	
	Total	102	44,94	10,92	1,08	
SDS PESO	PEG CON TRATAMIENTO	41	-0,95	0,83	0,13	0,000
	PEG CON CATCH-UP	31	0,60	1,44	0,25	
	CONTROLES	30	-0,33	0,82	0,14	
	Total	102	-0,29	1,23	0,12	
TALLA	PEG CON TRATAMIENTO	41	147,6	8,61	1,34	0,006
	PEG CON CATCH-UP	31	149,9	8,45	1,51	
	CONTROLES	30	154,3	8,27	1,51	
	Total	102	150,3	8,82	0,87	
SDS TALLA	PEG CON TRATAMIENTO	41	-1,38	0,85	0,13	0,000
	PEG CON CATCH-UP	31	-0,15	0,93	0,16	
	CONTROLES	30	-0,18	1,04	0,19	
	Total	102	-0,65	1,10	0,11	
SUPERFICIE CORPORAL	PEG CON TRATAMIENTO	41	1,27	0,18	0,02	0,023
	PEG CON CATCH-UP	31	1,39	0,24	0,04	
	CONTROLES	30	1,38	0,16	0,03	
	Total	102	1,34	0,21	0,02	
IMC	PEG CON TRATAMIENTO	41	18,69	2,70	0,42	0,001
	PEG CON CATCH-UP	31	21,50	4,21	0,75	
	CONTROLES	30	19,14	2,38	0,43	
	Total	102	19,68	3,35	0,33	
SDS IMC	PEG CON TRATAMIENTO	41	-0,50	0,87	0,13	0,000
	PEG CON CATCH-UP	31	0,78	1,41	0,25	
	CONTROLES	30	-0,25	0,86	0,15	
	Total	102	-0,03	1,19	0,11	
TA SISTÓLICA	PEG CON TRATAMIENTO	41	106,4	10,98	1,71	0,001
	PEG CON CATCH-UP	31	112,5	9,24	1,66	
	CONTROLES	30	101,4	12,07	2,20	
	Total	102	106,8	11,56	1,14	
TA DIASTÓLICA	PEG CON TRATAMIENTO	41	61,8	7,06	1,10	0,104
	PEG CON CATCH-UP	31	62,1	8,31	1,49	
	CONTROLES	30	58,1	9,54	1,74	
	Total	102	60,8	8,33	0,82	

Se observan **diferencias estadísticamente significativas** en el estudio comparativo entre el grupo PEG con tratamiento con rhGH, PEG con catch-up espontáneo y controles para los valores de peso ($p= 0,008$), SDS peso (0,000), superficie corporal ($p= 0,023$), IMC ($p= 0,001$), SDS IMC (0,000) y TA sistólica (0,001).

Tabla XXI. Análisis post-hoc mediante el test de Tukey de los datos de exploración y tensión arterial vs. el grupo al que pertenecen en pacientes entre 11 y 15 años de edad.

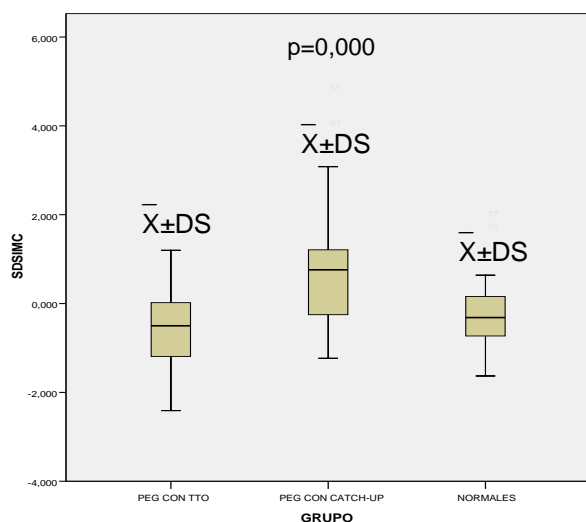
Variable dependiente	(I) GRUPO	(J) GRUPO	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.
PESO	PEG CON TRATAMIENTO	PEG CON CATCH-UP	-7,90	2,49	0,006
		CONTROLES	-4,51	2,52	0,179
	PEG CON CATCH-UP	PEG CON TRATAMIENTO	7,90	2,49	0,006
SDS PESO	PEG CON TRATAMIENTO	CONTROLES	3,38	2,68	0,421
		PEG CON TRATAMIENTO	4,51	2,52	0,179
	PEG CON CATCH-UP	PEG CON CATCH-UP	-3,38	2,68	0,421
		CONTROLES	-1,56	0,25	0,000
	CONTROLES	PEG CON TRATAMIENTO	-0,62	0,25	0,042
		PEG CON CATCH-UP	1,56	0,25	0,000
TALLA	PEG CON TRATAMIENTO	CONTROLES	0,94	0,27	0,002
		PEG CON CATCH-UP	0,62	0,25	0,042
	PEG CON CATCH-UP	PEG CON TRATAMIENTO	-0,94	0,27	0,002
		CONTROLES	-2,35	2,01	0,476
	CONTROLES	PEG CON TRATAMIENTO	-6,67	2,03	0,004
		PEG CON CATCH-UP	2,35	2,01	0,476
SDS TALLA	PEG CON TRATAMIENTO	CONTROLES	-4,32	2,16	0,119
		PEG CON CATCH-UP	6,67	2,03	0,004
	PEG CON CATCH-UP	PEG CON TRATAMIENTO	4,32	2,16	0,119
		CONTROLES	-1,24	0,22	0,000
	CONTROLES	PEG CON TRATAMIENTO	-1,19	0,22	0,000
		PEG CON CATCH-UP	1,24	0,22	0,000
SUPERFICIE CORPORAL	PEG CON TRATAMIENTO	CONTROLES	0,04	0,23	0,983
		PEG CON CATCH-UP	1,19	0,22	0,000
	PEG CON CATCH-UP	PEG CON TRATAMIENTO	-0,04	0,23	0,983
		CONTROLES	-0,11	0,04	0,036
	CONTROLES	PEG CON TRATAMIENTO	-0,10	0,04	0,081
		PEG CON CATCH-UP	0,11	0,04	0,036
IMC	PEG CON TRATAMIENTO	CONTROLES	0,01	0,05	0,951
		PEG CON CATCH-UP	0,10	0,04	0,081
	PEG CON CATCH-UP	PEG CON TRATAMIENTO	-0,01	0,05	0,951
		CONTROLES	-2,80	0,75	0,001
	CONTROLES	PEG CON TRATAMIENTO	-0,45	0,75	0,824
		PEG CON CATCH-UP	2,80	0,75	0,001
SDS IMC	PEG CON TRATAMIENTO	CONTROLES	2,35	0,81	0,012
		PEG CON CATCH-UP	0,45	0,75	0,824
	PEG CON CATCH-UP	PEG CON TRATAMIENTO	-2,35	0,81	0,012
		CONTROLES	-1,28	0,25	0,000
	CONTROLES	PEG CON TRATAMIENTO	-0,24	0,25	0,612
		PEG CON CATCH-UP	1,28	0,25	0,000
TA SISTÓLICA	PEG CON TRATAMIENTO	CONTROLES	1,04	0,27	0,001
		PEG CON CATCH-UP	0,24	0,25	0,612
	PEG CON CATCH-UP	PEG CON TRATAMIENTO	-1,04	0,27	0,001
		CONTROLES	-6,07	2,57	0,053
	CONTROLES	PEG CON TRATAMIENTO	5,01	2,60	0,137
		PEG CON CATCH-UP	6,07	2,57	0,053
		CONTROLES	11,08	2,77	0,000
		PEG CON TRATAMIENTO	-5,01	2,60	0,137
		PEG CON CATCH-UP	-11,08	2,77	0,000

1. Al comparar el grupo de controles con el grupo PEG con tratamiento con rhGH:
 - El grupo **controles** presenta **valores estadísticamente mayores** en SDS peso ($p=0,042$), talla ($p= 0,004$) y SDS talla ($p=0,000$).
2. Al comparar el grupo de controles con el grupo PEG con catch-up espontáneo:
 - El grupo **PEG con catch-up espontáneo** presenta **valores** estadísticamente **mayores** en **IMC** ($p=0,012$), **SDS IMC** ($p= 0,001$) y **TA sistólica** ($p= 0,000$).
3. Al comparar el grupo PEG con catch-up espontáneo con el grupo PEG con tratamiento con rhGH:
 - El grupo **PEG con catch-up espontáneo** presenta **valores** estadísticamente **mayores** en **peso** ($p= 0,006$), SDS talla ($0,000$), superficie corporal ($p= 0,036$), **IMC** ($p=0,001$) y **SDS IMC** ($p=0,000$).



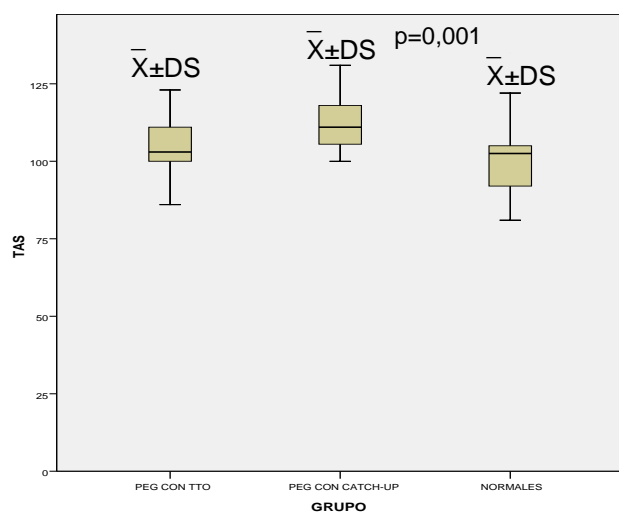
Entre los 11 y 15 años, el **grupo PEG con catch-up espontáneo** presenta unos valores de forma estadísticamente significativa de **IMC mayores** que los niños PEG con rhGH y los controles.

Figura 40. Valores de índice de masa corporal en pacientes de 11-15 años.



Entre los 4 y 10 años, el **grupo PEG con catch-up espontáneo** presenta unos valores de forma estadísticamente significativa de **Índice de masa corporal en desviación estándar** que los niños PEG con rhGH y los controles.

Figura 41. Valores de índice de masa corporal en desviación estándar en pacientes de 11-15 años.



Entre los 11 y 15 años, el **grupo PEG con catch-up espontáneo** presenta unos valores de **Tensión arterial sistólica mayores** que los niños PEG con rhGH y los controles, siendo estadísticamente significativa sobre los controles.

Figura 42. Valores de tensión arterial sistólica en pacientes de 11-15 años.

4.2.4.4 ESTADÍSTICA COMPARATIVA DE LOS DATOS DE LA ECOGRAFÍA CAROTÍDEA DEL GRUPO DE 11-15 AÑOS.

Tabla XXII. Análisis estadístico entre los datos carotídeos sección longitudinal vs. el grupo al que pertenecen en pacientes entre 11 y 15 años de edad.

		N	Media	Desviación típica	Error típico	Sig.
D EXT LS	PEG CON TRATAMIENTO	41	7,38	0,76	0,11	0,002
	PEG CON CATCH-UP	31	7,93	0,92	0,16	
	CONTROLES	30	7,24	0,67	0,12	
	Total	102	7,51	0,83	0,08	
D INT LS	PEG CON TRATAMIENTO	41	5,27	0,48	0,07	0,000
	PEG CON CATCH-UP	31	5,91	0,85	0,15	
	CONTROLES	30	5,48	0,57	0,10	
	Total	102	5,53	0,68	0,06	
GROSOR LS	PEG CON TRATAMIENTO	41	1,31	0,37	0,05	0,346
	PEG CON CATCH-UP	31	1,38	0,39	0,07	
	CONTROLES	30	2,75	8,17	1,49	
	Total	102	1,75	4,43	0,43	
ANGULO LS	PEG CON TRATAMIENTO	41	15,73	4,01	0,62	0,000
	PEG CON CATCH-UP	31	17,29	3,13	0,56	
	CONTROLES	29	13,34	2,52	0,46	
	Total	101	15,52	3,68	0,36	
IMLS	PEG CON TRATAMIENTO	41	0,34	0,06	0,01	0,000
	PEG CON CATCH-UP	31	0,42	0,09	0,02	
	CONTROLES	30	0,34	0,05	0,01	
	Total	102	0,36	0,08	0,01	
D EXT LD	PEG CON TRATAMIENTO	41	7,66	0,80	0,12	0,056
	PEG CON CATCH-UP	31	8,07	0,62	0,11	
	CONTROLES	30	7,84	0,65	0,12	
	Total	102	7,84	0,72	0,07	
D INT LD	PEG CON TRATAMIENTO	41	5,77	0,62	0,09	0,002
	PEG CON CATCH-UP	31	6,23	0,58	0,10	
	CONTROLES	30	6,13	0,51	0,09	
	Total	102	6,02	0,61	0,06	
GROSOR LD	PEG CON TRATAMIENTO	41	1,27	0,35	0,06	0,766
	PEG CON CATCH-UP	31	1,32	0,33	0,06	
	CONTROLES	30	1,27	0,37	0,06	
	Total	102	1,29	0,35	0,04	
ANGULO LD	PEG CON TRATAMIENTO	41	16,26	3,22	0,50	0,000
	PEG CON CATCH-UP	31	18,35	2,77	0,49	
	CONTROLES	29	14,62	3,20	0,59	
	Total	101	16,43	3,38	0,33	
IMLD	PEG CON TRATAMIENTO	41	0,34	0,06	0,01	0,000
	PEG CON CATCH-UP	31	0,44	0,09	0,02	
	CONTROLES	30	0,34	0,05	0,01	
	Total	102	0,37	0,08	0,01	

Existen **diferencias estadísticamente significativas** en el estudio comparativo entre el grupo PEG con tratamiento con rhGH, PEG con catch-up espontáneo y

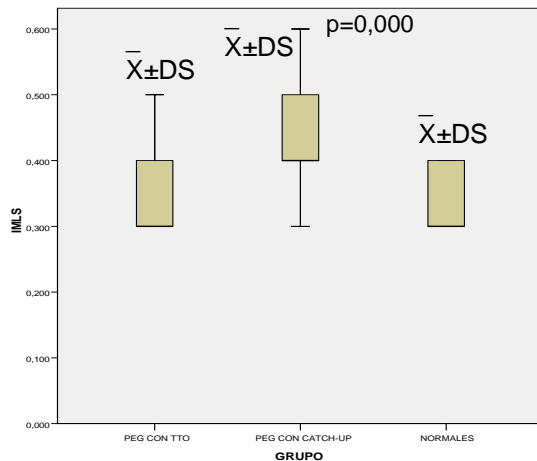
controles para los valores de diámetro externo LS ($p= 0,002$), diámetro interno LS ($p= 0,000$), ángulo LS ($p=0,000$), índice íntima-media LS ($p=0,000$), diámetro interno LD ($p= 0,002$), ángulo LD ($p= 0,000$), índice íntima-media LD ($p=0,000$).

Tabla XXIII. Análisis post-hoc mediante el test de Tukey de los datos carotídeos sección longitudinal vs. el grupo al que pertenecen en pacientes entre 11 y 15 años de edad.

Variable dependiente	(I) GRUPO	(J) GRUPO	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.
D EXT LS	PEG CON TRATAMIENTO	PEG CON CATCH-UP	-0,54	0,18	0,013
		CONTROLES	0,14	0,18	0,738
	PEG CON CATCH-UP	PEG CON TRATAMIENTO	0,54	0,18	0,013
		CONTROLES	0,68	0,20	0,003
	CONTROLES	PEG CON TRATAMIENTO	-0,14	0,18	0,738
		PEG CON CATCH-UP	-0,68	0,20	0,003
D INT LS	PEG CON TRATAMIENTO	PEG CON CATCH-UP	-0,63	0,15	0,000
		CONTROLES	-0,21	0,15	0,370
	PEG CON CATCH-UP	PEG CON TRATAMIENTO	0,63	0,15	0,000
		CONTROLES	0,42	0,16	0,029
	CONTROLES	PEG CON TRATAMIENTO	0,20	0,15	0,370
		PEG CON CATCH-UP	-0,42	0,16	0,029
ANGULO LS	PEG CON TRATAMIENTO	PEG CON CATCH-UP	-1,55	0,80	0,134
		CONTROLES	2,38	0,81	0,012
	PEG CON CATCH-UP	PEG CON TRATAMIENTO	1,55	0,80	0,134
		CONTROLES	3,94	0,87	0,000
	CONTROLES	PEG CON TRATAMIENTO	-2,38	0,81	0,012
		PEG CON CATCH-UP	-3,94	0,87	0,000
IMLS	PEG CON TRATAMIENTO	PEG CON CATCH-UP	-0,08	0,01	0,000
		CONTROLES	-0,01	0,01	0,951
	PEG CON CATCH-UP	PEG CON TRATAMIENTO	0,08	0,01	0,000
		CONTROLES	0,07	0,01	0,000
	CONTROLES	PEG CON TRATAMIENTO	0,01	0,01	0,951
		PEG CON CATCH-UP	-0,07	0,01	0,000
D INT LD	PEG CON TRATAMIENTO	PEG CON CATCH-UP	-0,46	0,13	0,003
		CONTROLES	-0,35	0,14	0,033
	PEG CON CATCH-UP	PEG CON TRATAMIENTO	0,46	0,13	0,003
		CONTROLES	0,11	0,14	0,747
	CONTROLES	PEG CON TRATAMIENTO	0,35	0,14	0,033
		PEG CON CATCH-UP	-0,10	0,14	0,747
ANGULO LD	PEG CON TRATAMIENTO	PEG CON CATCH-UP	-2,08	0,73	0,015
		CONTROLES	1,65	0,74	0,076
	PEG CON CATCH-UP	PEG CON TRATAMIENTO	2,08	0,73	0,015
		CONTROLES	3,73	0,79	0,000
	CONTROLES	PEG CON TRATAMIENTO	-1,64	0,74	0,076
		PEG CON CATCH-UP	-0,09	0,01	0,000
IMLD	PEG CON TRATAMIENTO	CONTROLES PEG CON	0,01	0,01	0,945
		TRATAMIENTO	0,09	0,01	0,000
	PEG CON CATCH-UP	CONTROLES	0,09	0,01	0,000
		PEG CON TRATAMIENTO	-0,01	0,01	0,945
	CONTROLES	PEG CON TRATAMIENTO	-0,09	0,01	0,000
		PEG CON CATCH-UP	-0,09	0,01	0,000

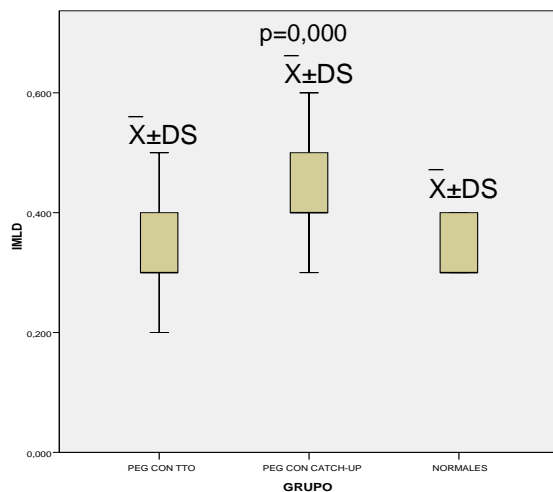
- Al comparar el grupo de controles con el grupo PEG con tratamiento con rhGH:
 - El grupo **controles** presenta **valores estadísticamente mayores** en ángulo LS ($p= 0,012$).
- Al comparar el grupo de controles con el grupo PEG con catch-up espontáneo:
 - El grupo **PEG con catch-up espontáneo** presenta **valores estadísticamente mayores** en diámetro externo LS ($p= 0,003$), diámetro interno LS ($p= 0,029$), ángulo LS ($p= 0,000$), **índice íntima-media LS** ($p= 0,000$), ángulo LD ($p=0,000$) e **índice íntima-media LD** ($p=0,000$).

3. Al comparar el grupo PEG con catch-up espontáneo con el grupo PEG con tratamiento con rhGH:
- El **grupo PEG con catch-up espontáneo** presenta **valores** estadísticamente **mayores** en diámetro externo LS ($p= 0,013$), diámetro interno LS ($p= 0,000$), **índice íntima-media LS** ($p= 0,000$), diámetro interno LD ($p= 0,003$), ángulo LD ($p= 0,015$) e **índice íntima-media LD** ($p=0,000$).



Entre los 11 y 15 años, el **grupo PEG con catch-up espontáneo** presenta unos valores de forma estadísticamente significativa de **Índice íntima-media LS mayores** que los niños PEG con rhGH y los controles.

Figura 43. Valores de índice íntima-media carotídea en sección longitudinal en sístole en función de pertenecer al grupo de PEG con tratamiento, PEG con catch-up o población control, en pacientes de 11-15 años.



Entre los 11 y 15 años, el **grupo PEG con catch-up espontáneo** presenta unos valores de forma estadísticamente significativa de **Índice íntima-media LD mayores** que los niños PEG con rhGH y los controles.

Figura 44. Valores de índice íntima-media carotídea en sección longitudinal en diástole en función de pertenecer al grupo de PEG con tratamiento, PEG con catch-up o población control, en pacientes de 11-15 años.

Tabla XXIV. Análisis estadístico entre los datos carotídeos sección transversal vs. el grupo al que pertenecen en pacientes entre 11 y 15 años de edad.

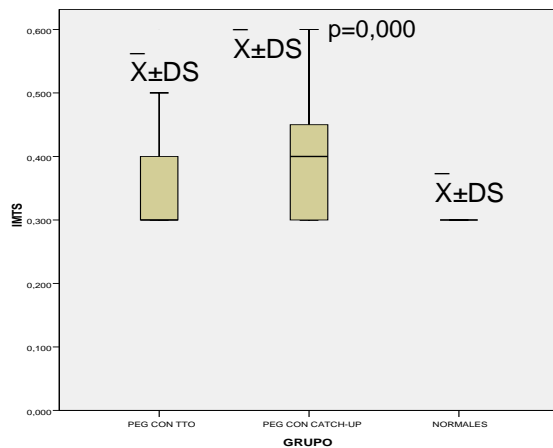
		N	Media	Desviación típica	Error típico	Sig.
D EXT TS	PEG CON TRATAMIENTO	41	6,84	0,65	0,10	0,074
	PEG CON CATCH-UP	31	7,20	0,61	0,11	
	CONTROLES	30	6,96	0,67	0,12	
	Total	102	6,98	0,66	0,06	
D INT TS	PEG CON TRATAMIENTO	41	5,23	0,68	0,11	0,321
	PEG CON CATCH-UP	31	5,51	0,52	0,09	
	CONTROLES	30	5,35	1,09	0,19	
	Total	102	5,35	0,78	0,07	
GROSOR TS	PEG CON TRATAMIENTO	41	1,11	0,24	0,03	0,027
	PEG CON CATCH-UP	31	1,22	0,31	0,05	
	CONTROLES	30	1,03	0,25	0,04	
	Total	102	1,12	0,27	0,02	
IMTS	PEG CON TRATAMIENTO	41	0,35	0,08	0,01	0,000
	PEG CON CATCH-UP	31	0,40	0,08	0,01	
	CONTROLES	30	0,31	0,03	0,01	
	Total	102	0,35	0,08	0,01	
AREA TS	PEG CON TRATAMIENTO	41	0,28	0,05	0,01	0,301
	PEG CON CATCH-UP	31	0,93	3,48	0,62	
	CONTROLES	30	0,28	0,06	0,01	
	Total	102	0,48	1,92	0,19	
CINCUNF TS	PEG CON TRATAMIENTO	41	19,05	2,17	0,33	0,983
	PEG CON CATCH-UP	31	19,08	4,04	0,72	
	CONTROLES	30	19,18	1,97	0,35	
	Total	102	19,10	2,80	0,27	
D EXT TD	PEG CON TRATAMIENTO	41	7,35	0,75	0,11	0,002
	PEG CON CATCH-UP	31	7,83	0,69	0,12	
	CONTROLES	30	7,22	0,63	0,11	
	Total	102	7,46	0,73	0,07	
D INT TD	PEG CON TRATAMIENTO	41	5,85	0,68	0,11	0,252
	PEG CON CATCH-UP	31	6,11	0,63	0,11	
	CONTROLES	30	5,95	0,61	0,11	
	Total	102	5,96	0,64	0,06	
GROSOR TD	PEG CON TRATAMIENTO	41	1,11	0,28	0,04	0,410
	PEG CON CATCH-UP	31	1,10	0,30	0,05	
	CONTROLES	30	1,03	0,25	0,04	
	Total	102	1,08	0,28	0,03	
IMTD	PEG CON TRATAMIENTO	41	0,34	0,07	0,01	0,000
	PEG CON CATCH-UP	31	0,39	0,08	0,01	
	CONTROLES	30	0,32	0,04	0,01	
	Total	102	0,35	0,07	0,01	
AREA TD	PEG CON TRATAMIENTO	41	0,31	0,08	0,01	0,005
	PEG CON CATCH-UP	31	0,36	0,06	0,01	
	CONTROLES	30	0,32	0,05	0,01	
	Total	102	0,33	0,07	0,01	
CIRCUNF TD	PEG CON TRATAMIENTO	41	20,49	2,42	0,37	0,684
	PEG CON CATCH-UP	31	21,04	4,25	0,76	
	CONTROLES	30	20,49	1,72	0,31	
	Total	102	20,66	2,93	0,29	

Existen **diferencias estadísticamente significativas** en el estudio comparativo entre el grupo PEG con tratamiento con rhGH, PEG con catch-up espontáneo y controles para los valores de grosor TS ($p= 0,027$), índice íntima-media TS ($p= 0,000$), diámetro externo TD ($p= 0,002$), índice íntima-media TD ($p= 0,000$) y área TD ($p= 0,005$).

Tabla XXV. Análisis post-hoc mediante el test de Tukey de los datos carotídeos sección transversal vs. el grupo al que pertenecen en pacientes entre 11 y 15 años de edad.

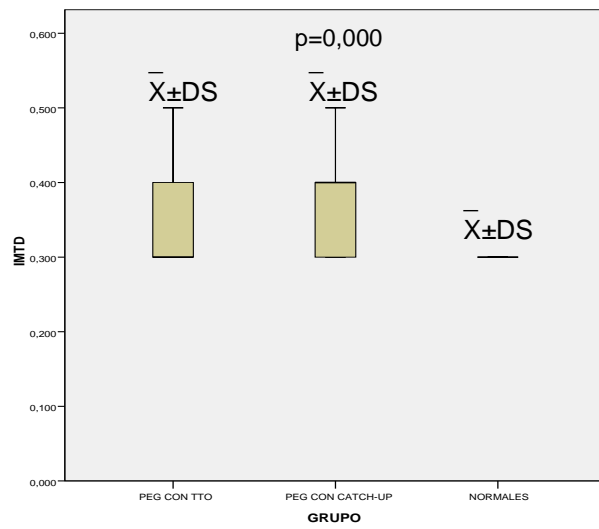
Variable dependiente	(I) GRUPO	(J) GRUPO	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.
GROSOR TS	PEG CON TRATAMIENTO	PEG CON CATCH-UP	-0,11	0,06	0,173
		CONTROLES	0,07	0,06	0,518
	PEG CON CATCH-UP	PEG CON TRATAMIENTO	0,11	0,06	0,173
		CONTROLES	0,18	0,06	0,022
	CONTROLES	PEG CON TRATAMIENTO	-0,07	0,06	0,518
		PEG CON CATCH-UP	-0,18	0,06	0,022
IMTS	PEG CON TRATAMIENTO	PEG CON CATCH-UP	-0,04	0,01	0,042
		CONTROLES	0,03	0,01	0,080
	PEG CON CATCH-UP	PEG CON TRATAMIENTO	0,04	0,01	0,042
		CONTROLES	0,08	0,01	0,000
	CONTROLES	PEG CON TRATAMIENTO	-0,03	0,01	0,080
		PEG CON CATCH-UP	-0,08	0,01	0,000
D EXT TD	PEG CON TRATAMIENTO	PEG CON CATCH-UP	-0,48	0,16	0,012
		CONTROLES	0,12	0,16	0,728
	PEG CON CATCH-UP	PEG CON TRATAMIENTO	0,48	0,16	0,012
		CONTROLES	0,61	0,17	0,003
	CONTROLES	PEG CON TRATAMIENTO	-0,12	0,16	0,728
		PEG CON CATCH-UP	-0,61	0,17	0,003
IMTD	PEG CON TRATAMIENTO	PEG CON CATCH-UP	-0,04	0,01	0,014
		CONTROLES	0,02	0,01	0,312
	PEG CON CATCH-UP	PEG CON TRATAMIENTO	0,04	0,01	0,014
		CONTROLES	0,07	0,01	0,000
	CONTROLES	PEG CON TRATAMIENTO	-0,02	0,01	0,312
		PEG CON CATCH-UP	-0,07	0,01	0,000
AREA TD	PEG CON TRATAMIENTO	PEG CON CATCH-UP	-0,05	0,01	0,005
		CONTROLES	-0,01	0,01	0,814
	PEG CON CATCH-UP	PEG CON TRATAMIENTO	0,05	0,01	0,005
		CONTROLES	0,04	0,01	0,045
	CONTROLES	PEG CON TRATAMIENTO	0,01	0,01	0,814
		PEG CON CATCH-UP	-0,04	0,01	0,045

- Al comparar el grupo de controles con el grupo PEG con tratamiento con rhGH:
 - El grupo **controles** presenta **valores estadísticamente mayores** en ángulo LS ($p= 0,012$).
- Al comparar el grupo de controles con el grupo PEG con catch-up espontáneo:
 - El **grupo PEG con catch-up espontáneo** presenta **valores** estadísticamente **mayores** en grosor TS ($p= 0,022$), **índice íntima-media TS** ($p= 0,000$), diámetro externo TD ($p= 0,013$) e **índice íntima-media TD** ($p= 0,000$).
- Al comparar el grupo PEG con catch-up espontáneo con el grupo PEG con tratamiento con rhGH:
 - El **grupo PEG con catch-up espontáneo** presenta **valores** estadísticamente **mayores** en **índice íntima-media TS** ($p= 0,042$), diámetro externo TD ($p= 0,012$), **índice íntima-media TD** ($p= 0,014$) y área TD ($p= 0,045$).



Entre los 11 y 15 años, el **grupo PEG con catch-up espontáneo** presenta unos valores de forma estadísticamente significativa de **Índice íntima-media TS mayores** que los niños PEG con rhGH y los controles.

Figura 45. Valores de índice íntima-media carotídea en sección transversal en sístole en función de pertenecer al grupo de PEG con tratamiento, PEG con catch-up o población control, en pacientes de 11-15 años.



Entre los 11 y 15 años, el **grupo PEG con catch-up espontáneo** presenta unos valores de forma estadísticamente significativa de **Índice íntima-media TD mayores** que los niños PEG con rhGH y los controles.

Figura 46. Valores de índice íntima-media carotídea en sección transversal en diástole en función de pertenecer al grupo de PEG con tratamiento, PEG con catch-up o población control, en pacientes de 11-15 años.

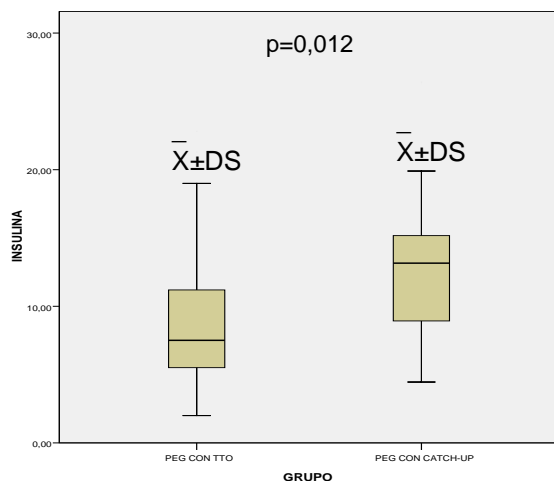
4.2.4.5 ESTADÍSTICA COMPARATIVA DE LOS DATOS ANALÍTICOS DEL GRUPO DE 11-15 AÑOS.

Tabla XXVI. Análisis estadístico entre los datos analíticos vs. haber presentado catch-up espontáneo o precisar tratamiento con rhGH en pacientes entre 11 y 15 años de edad.

	GRUPO	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Sig.
GLUCOSA	PEG CON TRATAMIENTO	41	84,65	8,50	1,32	0,837
	PEG CON CATCH-UP	31	85,06	7,94	1,42	
TRIGLICÉRIDOS	PEG CON TRATAMIENTO	41	63,53	29,36	4,58	0,515
	PEG CON CATCH-UP	30	67,90	25,40	4,63	
COLESTEROL	PEG CON TRATAMIENTO	41	157,48	31,05	4,84	0,462
	PEG CON CATCH-UP	31	165,64	61,08	10,97	
HDL-COLESTEROL	PEG CON TRATAMIENTO	41	51,07	9,04	1,41	0,503
	PEG CON CATCH-UP	30	49,30	13,14	2,40	
LDL-COLESTEROL	PEG CON TRATAMIENTO	41	95,51	27,69	4,32	0,903
	PEG CON CATCH-UP	30	94,76	21,47	3,92	
LIPOPROTEÍNA A	PEG CON TRATAMIENTO	41	21,64	19,48	3,04	0,336
	PEG CON CATCH-UP	30	28,14	36,41	6,64	
HOMOCISTEINA	PEG CON TRATAMIENTO	41	6,96	2,22	0,34	0,903
	PEG CON CATCH-UP	30	6,89	2,24	0,41	
IGF-I	PEG CON TRATAMIENTO	41	448,43	162,96	25,45	0,511
	PEG CON CATCH-UP	30	422,03	171,15	31,24	
IGF-BP-3	PEG CON TRATAMIENTO	41	5,03	1,40	0,21	0,178
	PEG CON CATCH-UP	30	5,46	1,16	0,21	
INSULINA	PEG CON TRATAMIENTO	41	9,34	5,91	0,92	0,012
	PEG CON CATCH-UP	31	12,85	5,47	0,98	
INSULINA/GLUCOSA	PEG CON TRATAMIENTO	41	0,10	0,06	0,01	0,026
	PEG CON CATCH-UP	31	0,15	0,06	0,01	
HOMA	PEG CON TRATAMIENTO	41	1,99	1,42	0,22	0,023
	PEG CON CATCH-UP	31	2,71	1,20	0,21	

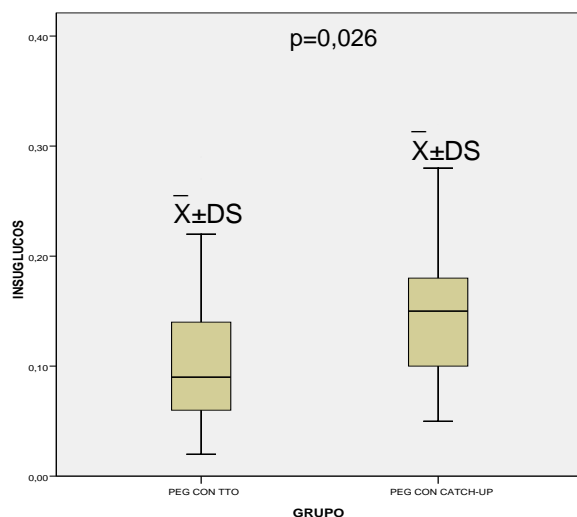
Al comparar los resultados analíticos entre el grupo PEG con tratamiento con rhGH y PEG con catch-up espontáneo se ha obtenido:

- El grupo **PEG con catch-up espontáneo** presenta **valores** estadísticamente **superiores** para **insulina** ($p= 0,012$), **relación insulina/glucosa** ($p= 0,026$), e **índice de HOMA** ($p= 0,023$).



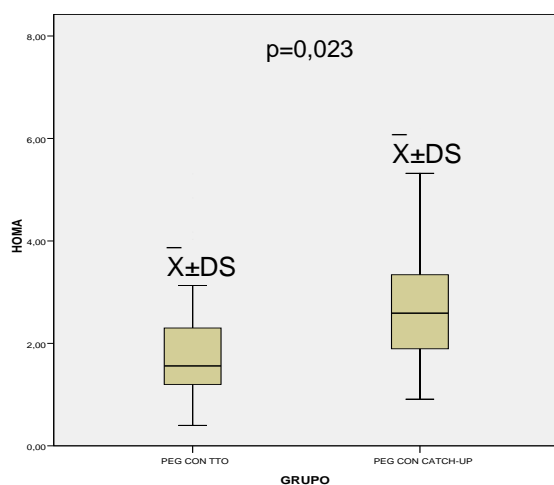
Entre los 11 y 15 años, el **grupo PEG con catch-up espontáneo** presenta unos valores de forma estadísticamente significativa de **Insulina mayores** que los niños PEG con rhGH.

Figura 47. Niveles de insulina en función de pertenecer al grupo de PEG con tratamiento o con catch-up, en pacientes de 11-15 años.



Entre los 11 y 15 años, el **grupo PEG con catch-up espontáneo** presenta valores de forma estadísticamente significativa de **Relación Insulina/Glucosa mayores** que los niños PEG con rhGH.

Figura 48. Valores de la relación insulina/glucosa en función de pertenecer al grupo de PEG con tratamiento o con catch-up, en pacientes de 11-15 años.



Entre los 11 y 15 años, el **grupo PEG con catch-up espontáneo** presenta valores de forma estadísticamente significativa de **Índice HOMA mayores** que los niños PEG con rhGH.

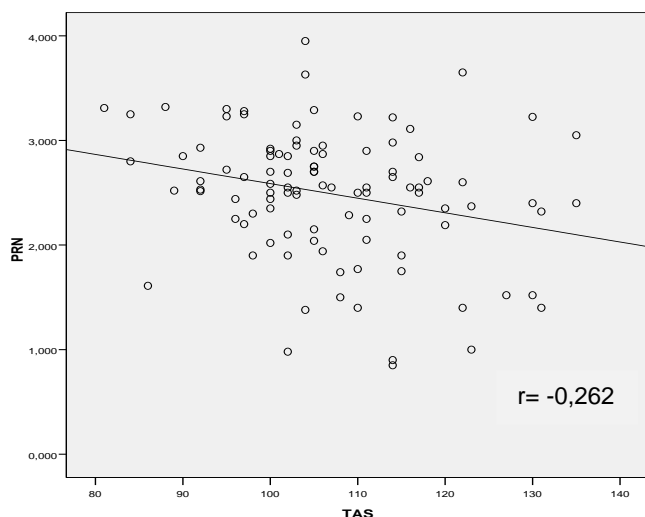
Figura 49. Valores de índice de HOMA en función de pertenecer al grupo de PEG con tratamiento o con catch-up, en pacientes de 11-15 años.

4.2.5 ESTUDIO DE CORRELACIONES DEL GRUPO TOTAL ENTRE 11-15 AÑOS RELACIÓN A LOS DATOS DE TENSIÓN ARTERIAL Y ECOGRAFÍA CAROTÍDEA.

4.2.5.1 ESTUDIO DE CORRELACIONES DE LOS DATOS AL NACIMIENTO DEL GRUPO DE 11-15 AÑOS.

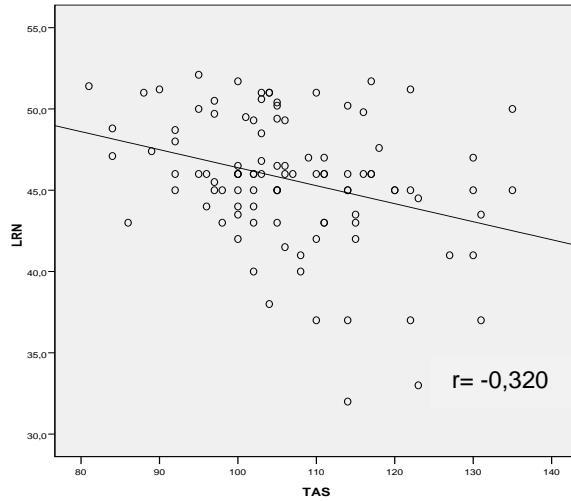
Se han encontrado correlaciones entre:

- Tensión arterial sistólica con:
 1. Peso RN ($r = -0,262$, $p = 0,008$).
 2. Longitud RN ($r = -0,320$, $p = 0,001$).
- Tensión arterial diastólica y SDS longitud RN ($r = -0,196$, $p = 0,048$).
- Índice íntima-media LD con:
 1. Peso RN ($r = -0,197$, $p = 0,047$).
 2. Longitud RN ($r = -0,316$, $p = 0,01$).
 3. SDS longitud RN ($r = -0,324$, $p = 0,024$).
- Índice íntima-media TS con:
 1. Longitud RN ($r = -0,268$, $p = 0,007$).
 2. SDS longitud RN ($r = -0,294$, $p = 0,003$).
- Índice íntima-media TD con:
 1. Peso RN ($r = -0,243$, $p = 0,014$).
 2. Longitud RN ($r = -0,335$, $p = 0,001$).
 3. SDS longitud RN ($r = -0,243$, $p = 0,014$).



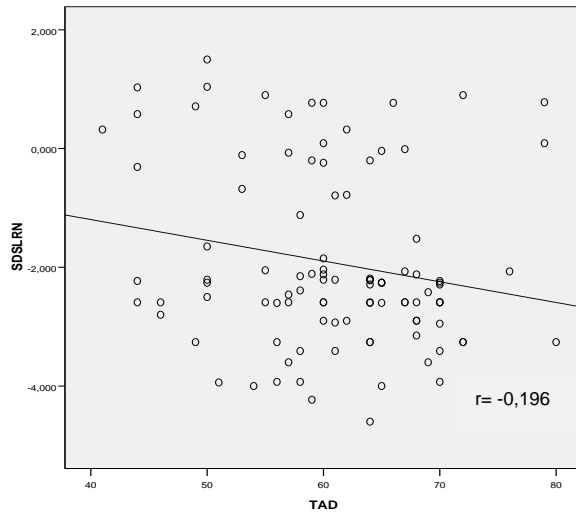
Entre los 11 y 15 años, se ha encontrado una **correlación negativa entre el Peso RN y la Tensión arterial sistólica**. A menor Peso RN, mayor Tensión arterial sistólica.

Figura 50. Gráfico de dispersión relacionando la tensión arterial sistólica con el peso de recién nacido, en pacientes de 11-15 años.



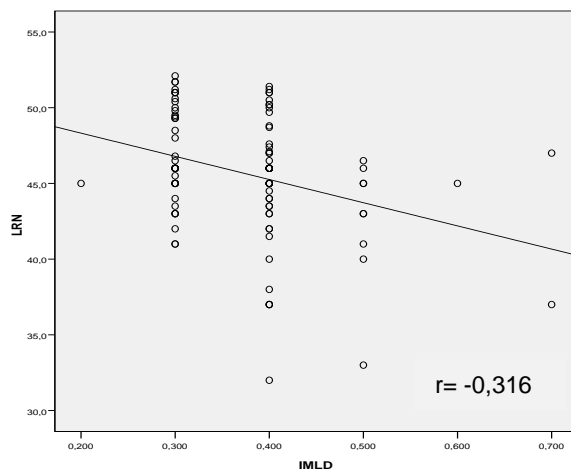
Entre los 11 y 15 años, se ha encontrado una **correlación negativa entre la Longitud RN y la Tensión arterial sistólica.**
A menor Longitud RN, mayor Tensión arterial sistólica.

Figura 51. Gráfico de dispersión relacionando la tensión arterial sistólica con la longitud de recién nacido, en pacientes de 11-15 años.



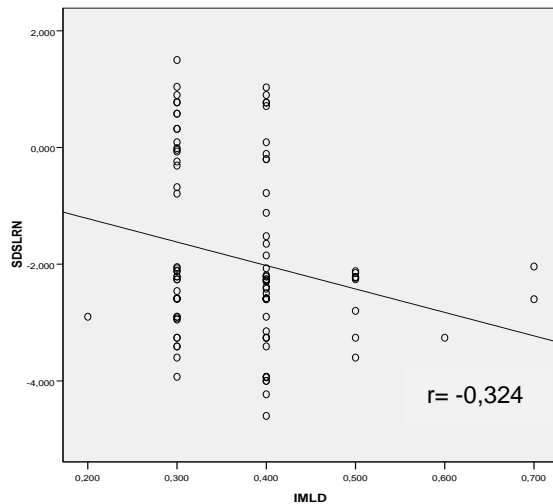
Entre los 11 y 15 años, se ha encontrado una **correlación negativa entre el SDS Longitud RN y la Tensión arterial sistólica.**
A menor SDS Longitud RN, mayor Tensión arterial diastólica.

Figura 52. Gráfico de dispersión relacionando la tensión arterial diastólica con la longitud de recién nacido en desviación estándar, en pacientes de 11-15 años.



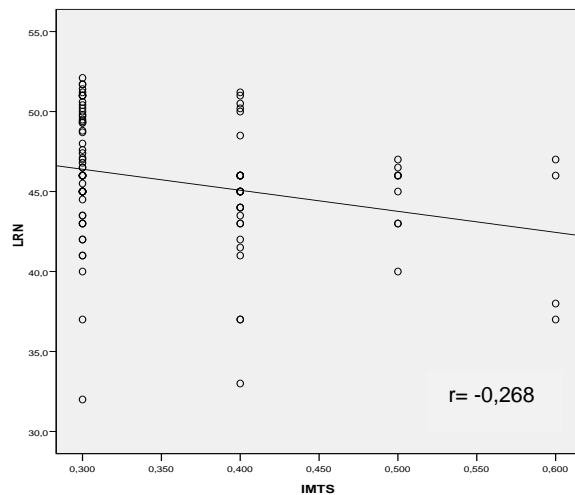
Entre los 11 y 15 años, se ha encontrado una **correlación negativa entre la Longitud RN y el Índice íntima-media LD.**
A menor Longitud RN, mayor Índice íntima-media LD.

Figura 53. Gráfico de dispersión relacionando el índice íntima-media carotídeo en sección longitudinal en diástole con la longitud de recién nacido, en pacientes de 11-15 años.



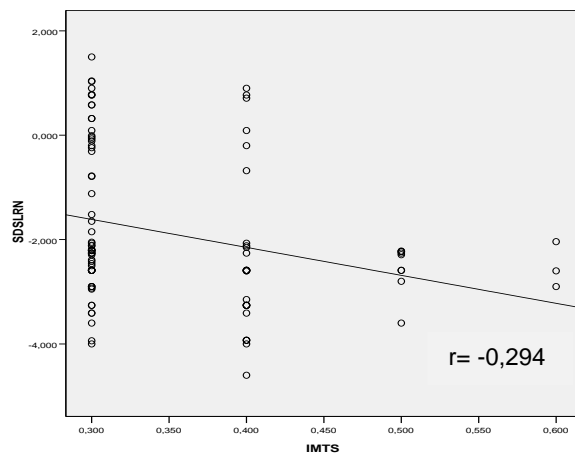
Entre los 11 y 15 años, se ha encontrado una **correlación negativa entre el SDS Longitud RN y el Índice íntima-media LD.** A menor SDS Longitud RN, mayor Índice íntima-media LD.

Figura 54. Gráfico de dispersión relacionando el índice íntima-media carotídeo en sección longitudinal en diástole con la longitud de recién nacido en desviación estándar, en pacientes de 11-15 años.



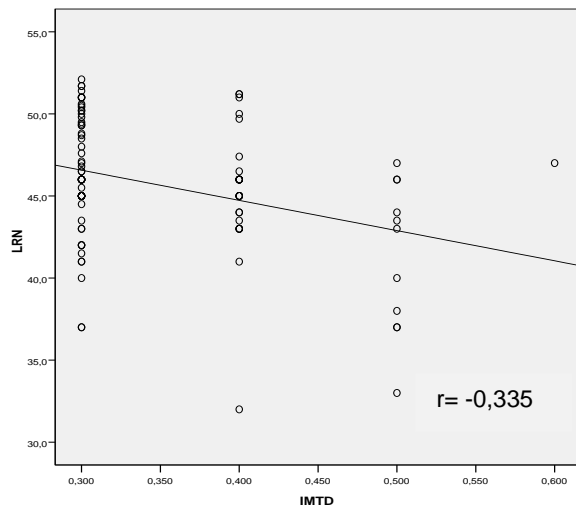
Entre los 11 y 15 años, se ha encontrado una **correlación negativa entre la Longitud RN y el Índice íntima-media TS.** A menor Longitud RN, mayor Índice íntima-media TS.

Figura 55. Gráfico de dispersión relacionando el índice íntima-media carotídeo en sección transversal en sístole con el índice íntima-media carotídeo en sección transversal en sístole, en pacientes de 11-15 años.



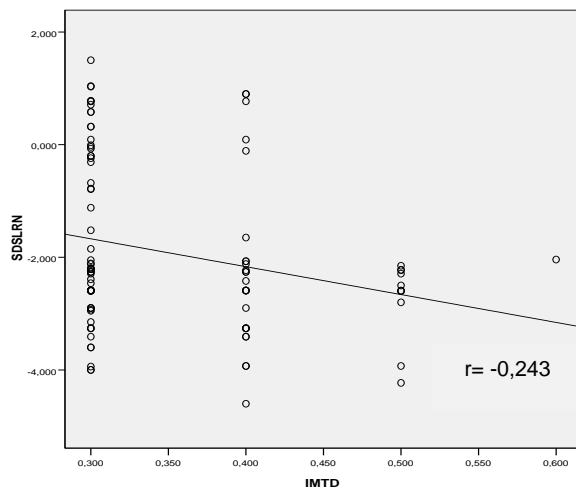
Entre los 11 y 15 años, se ha encontrado una **correlación negativa entre el SDS Longitud RN y el Índice íntima-media TS.** A menor SDS Longitud RN, mayor Índice íntima-media TS.

Figura 56. Gráfico de dispersión relacionando el índice íntima-media carotídeo en sección transversal en sístole con la longitud de recién nacido en desviación estándar, en pacientes de 11-15 años.



Entre los 11 y 15 años, se ha encontrado una **correlación negativa entre la Longitud RN y el Índice íntima-media TD.**
A menor Longitud RN, mayor Índice íntima-media TD.

Figura 57. Gráfico de dispersión relacionando el índice íntima-media carotídeo en sección transversal en diástole con la longitud de recién nacido, en pacientes de 11-15 años.



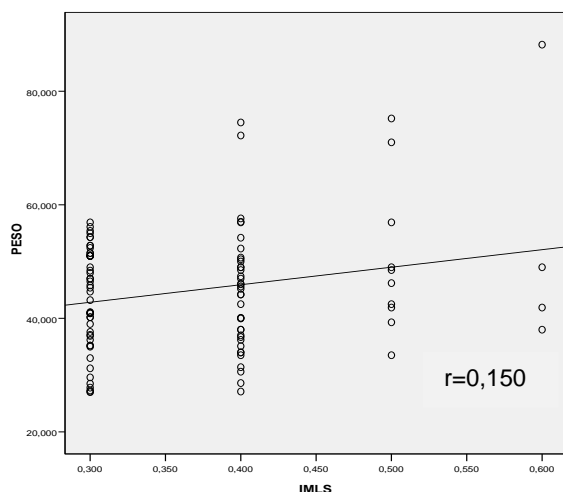
Entre los 11 y 15 años, se ha encontrado una **correlación negativa entre el SDS Longitud RN y el Índice íntima-media TD.**
A menor SDS Longitud RN, mayor Índice íntima-media TD.

Figura 58. Gráfico de dispersión relacionando el índice íntima-media carotídeo en sección transversal en diástole con la longitud de recién nacido en desviación estándar, en pacientes de 11-15 años.

4.2.5.2 ESTUDIO DE CORRELACIONES DE LOS DATOS DE LA EXPLORACIÓN FÍSICA DEL GRUPO DE 11-15 AÑOS.

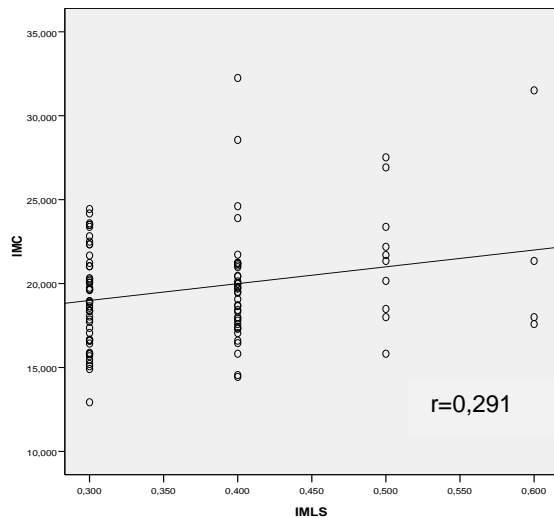
Se han encontrado correlaciones entre:

- Tensión arterial sistólica con:
 1. Edad en el momento de la exploración ($r= 0,283$, $p= 0,004$).
 2. Tensión arterial diastólica ($r= 0,415$, $p= 0,000$).
- Tensión arterial diastólica con:
 1. Edad en el momento de la exploración ($r= 0,256$, $p= 0,009$).
 2. Peso ($r= 0,228$, $p= 0,021$).
 3. Tensión arterial sistólica ($r= 0,415$, $p= 0,000$).
- Índice íntima-media LS con:
 1. Peso ($r= 0,150$, $p= 0,021$).
 2. IMC ($r= 0,291$, $p= 0,015$).
 3. SDS IMC ($r= 0,298$, $p= 0,002$).
- Índice íntima-media TS con SDS IMC ($r= 0,190$, $p= 0,035$).
- Índice íntima-media TD con:
 1. Peso ($r= 0,481$, $p= 0,002$).
 2. Talla ($r= 0,467$, $p= 0,002$).
 3. SDS IMC ($r= 0,227$, $p= 0,022$).
 4. Tensión arterial sistólica ($r= 0,227$, $p= 0,022$).



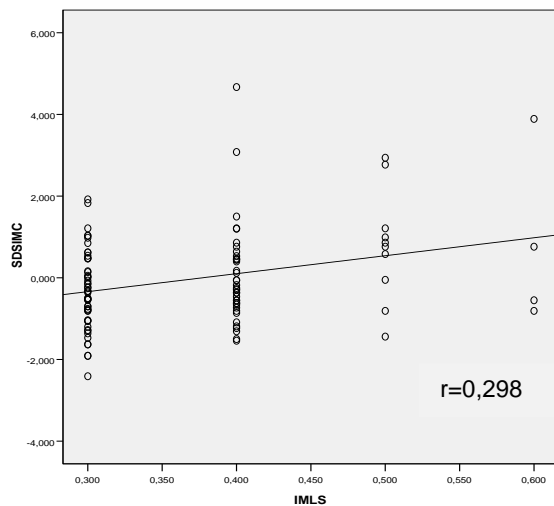
Entre los 11 y 15 años, se ha encontrado una **correlación positiva entre el Peso y el Índice íntima-media LS**.
A mayor Peso, mayor Índice íntima-media LS.

Figura 59. Gráfico de dispersión relacionando el índice íntima-media carotídeo en sección longitudinal en sístole con el peso en el momento de la exploración, en pacientes de 11-15 años.



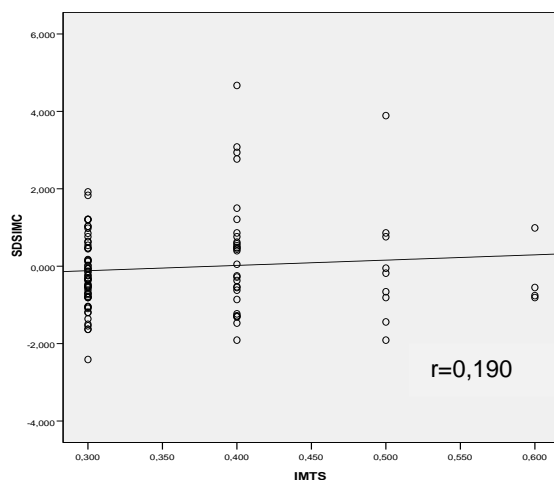
Entre los 11 y 15 años, se ha encontrado una **correlación positiva entre el IMC y el Índice íntima-media LS.**
A mayor IMC, mayor Índice íntima-media LS.

Figura 60. Gráfico de dispersión relacionando el índice íntima-media carotídeo en sección longitudinal en sístole con el índice de masa corporal en el momento de la exploración, en pacientes de 11-15 años.



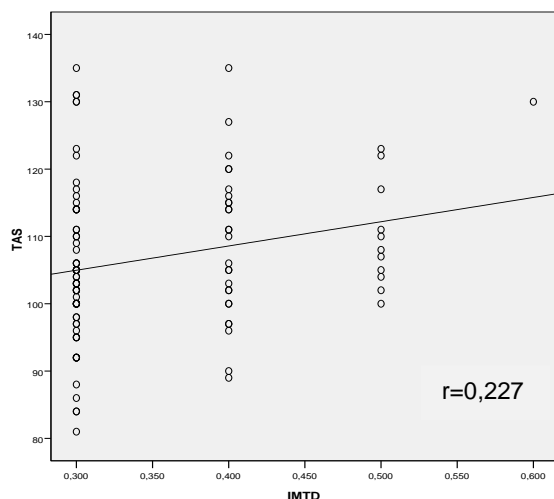
Entre los 11 y 15 años, se ha encontrado una **correlación positiva entre el SDS IMC y el Índice íntima-media LS.**
A mayor SDS IMC, mayor Índice íntima-media LS.

Figura 61. Gráfico de dispersión relacionando el índice íntima-media carotídeo en sección longitudinal en sístole con el índice de masa corporal en desviación estándar en el momento de la exploración, en pacientes de 11-15 años.



Entre los 11 y 15 años, se ha encontrado una **correlación positiva entre el SDS IMC y el Índice íntima-media TS.**
A mayor SDS IMC, mayor Índice íntima-media TS.

Figura 62. Gráfico de dispersión relacionando el índice íntima-media carotídeo en sección transversal en sístole con el índice de masa corporal en desviación estándar en el momento de la exploración, en pacientes de 11-15 años.



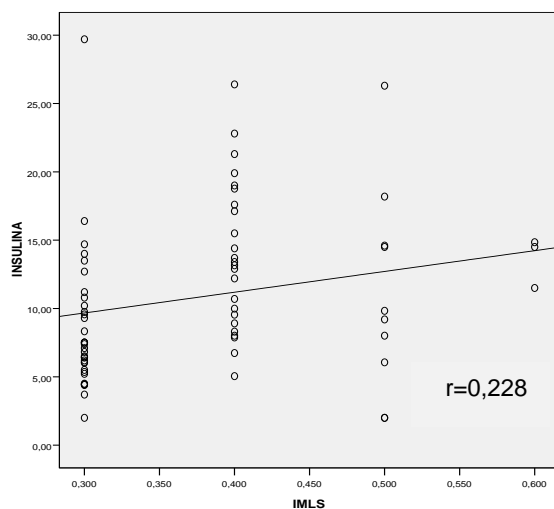
Entre los 11 y 15 años, se ha encontrado una **correlación positiva entre la Tensión arterial sistólica y el Índice íntima-media TD.**
A mayor Tensión arterial sistólica, mayor Índice íntima-media TD.

Figura 63. Gráfico de dispersión relacionando el índice íntima-media carotídeo en sección transversal en diástole con la tensión arterial sistólica, en pacientes de 11-15 años.

4.2.5.3 ESTUDIO DE CORRELACIONES DE LOS DATOS ANALÍTICOS DEL GRUPO DE 11-15 AÑOS.

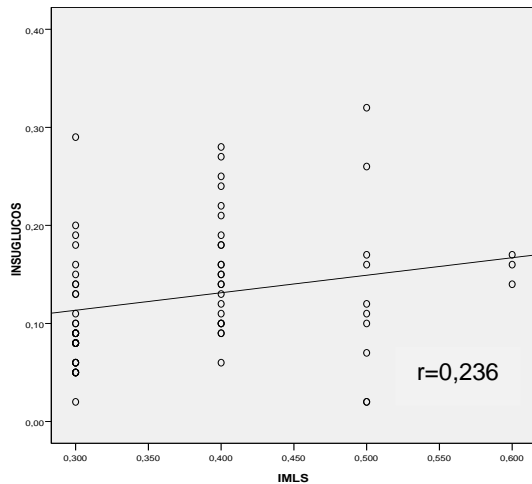
Se han encontrado correlaciones entre:

- Tensión arterial sistólica y LDL-colesterol ($r= 0,231$, $p= 0,043$).
- Índice íntima-media LS con:
 1. Insulina ($r= 0,228$, $p= 0,005$).
 2. Relación insulina/glucosa ($r= 0,236$, $p= 0,040$).
 3. Índice HOMA ($r= 0,205$, $p= 0,040$).
- Índice íntima-media LD y triglicéridos ($r= 0,250$, $p= 0,036$).
- Índice íntima-media TS con los valores de LDL-colesterol ($r= 0,387$, $p= 0,014$).



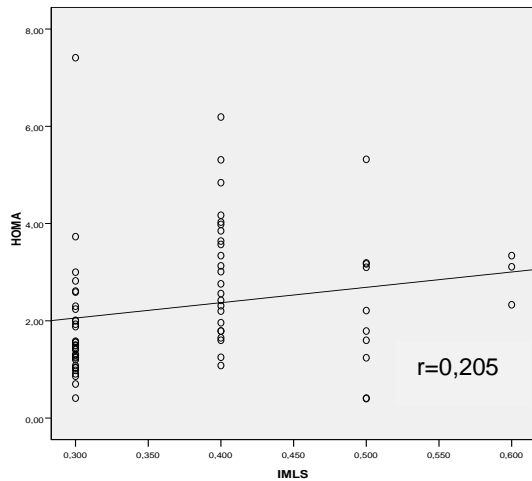
Entre los 11 y 15 años, se ha encontrado una **correlación positiva entre la Insulina y el Índice íntima-media LS.**
A mayor nivel de Insulina, mayor Índice íntima-media LS.

Figura 64. Gráfico de dispersión relacionando el índice íntima-media carotídeo en sección longitudinal en sístole con los niveles de insulina, en pacientes de 11-15 años.



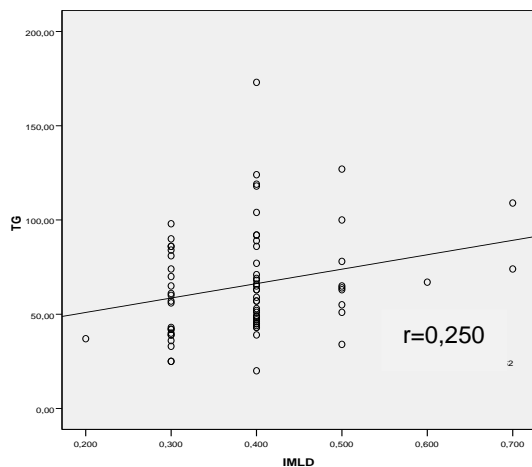
Entre los 11 y 15 años, se ha encontrado una **correlación positiva entre la relación Insulina/Glucosa y el Índice íntima-media LS.**
A mayor relación Insulina/Glucosa, mayor Índice íntima-media LS.

Figura 65. Gráfico de dispersión relacionando el índice íntima-media carotídeo en sección longitudinal en sístole con la relación insulina/glucosa, en pacientes de 11-15 años.



Entre los 11 y 15 años, se ha encontrado una **correlación positiva entre el índice HOMA y el Índice íntima-media LS.**
A mayor índice HOMA, mayor Índice íntima-media LS.

Figura 66. Gráfico de dispersión relacionando el índice íntima-media carotídeo en sección longitudinal en sístole con el índice HOMA, en pacientes de 11-15 años.



Entre los 11 y 15 años, se ha encontrado una **correlación positiva entre Triglicéridos y el Índice íntima-media LD.**
A mayores niveles de Triglicéridos, mayor Índice íntima-media LD.

Figura 67. Gráfico de dispersión relacionando el índice íntima-media carotídeo en sección longitudinal en diástole con los niveles de triglicéridos, en pacientes de 11-15 años.

4.2.6 ESTUDIO DE CORRELACIONES EN EL GRUPO DE 11-15 AÑOS SEGÚN EL GRUPO AL QUE PERTENECEN RELACIÓN A LOS DATOS DE TENSIÓN ARTERIAL Y ECOGRAFÍA CAROTÍDEA.

4.2.6.1 ESTUDIO DE CORRELACIONES EN EL GRUPO DE 11-15 AÑOS CON CATCH-UP ESPONTÁNEO.

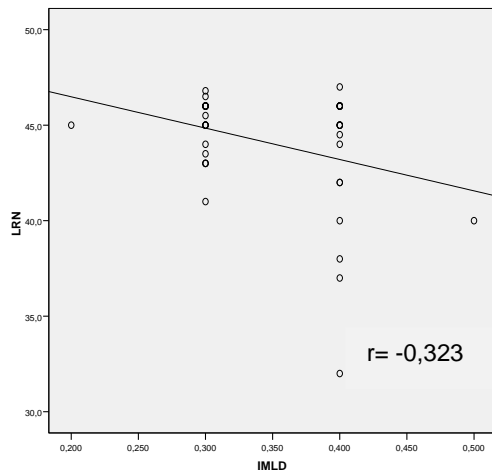
No se han encontrado correlaciones estadísticamente significativas en este grupo de pacientes, salvo los valores de índice íntima-media carotídeos entre ellos, estudiados en sus distintas secciones.

4.2.6.2 ESTUDIO DE CORRELACIONES EN EL GRUPO DE 11-15 AÑOS CON TRATAMIENTO CON rhGH.

4.2.6.2.1 ESTUDIO DE CORRELACIONES DE LOS DATOS AL NACIMIENTO EN EL GRUPO DE 11-15 AÑOS CON TRATAMIENTO CON rhGH.

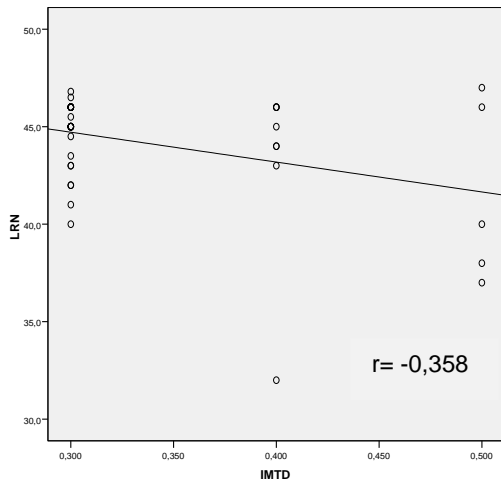
En el grupo con tratamiento con rhGH se han encontrado correlaciones entre:

- Tensión arterial diastólica y SDS peso RN ($r = -0,440$, $p = 0,004$).
- Índice íntima-media LD y longitud RN ($r = -0,323$, $p = 0,039$).
- Índice íntima-media TD y longitud RN ($r = -0,358$, $p = 0,021$).



En el grupo con tratamiento con rhGH, entre los 11 y 15 años, se ha encontrado una **correlación negativa entre la longitud RN y el Índice íntima-media LD.** A menor longitud RN, mayor Índice íntima-media LD.

Figura 68. Gráfico de dispersión relacionando el índice íntima-media carotídeo en sección longitudinal en diástole con longitud recién nacido, en pacientes de 11-15 años.



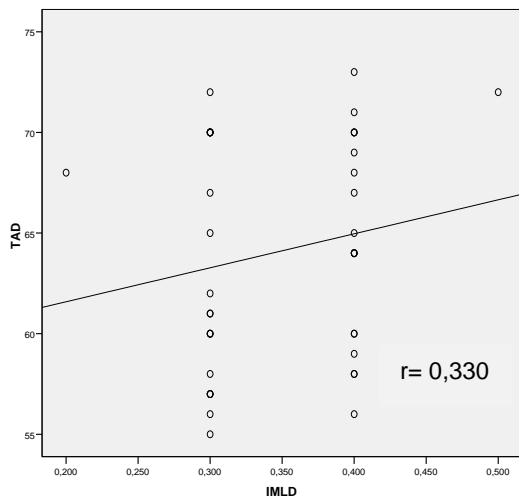
En el grupo con tratamiento con rhGH, entre los 11 y 15 años, se ha encontrado una **correlación negativa entre la longitud RN y el Índice íntima-media TD.**
A menor longitud RN, mayor Índice íntima-media TD.

Figura 69. Gráfico de dispersión relacionando el índice íntima-media carotídeo en sección transversal en diástole con la longitud recién nacido, en pacientes de 11-15 años.

4.2.6.2.2 ESTUDIO DE CORRELACIONES DE LOS DATOS DE LA **EXPLORACIÓN FÍSICA** EN EL GRUPO DE 11-15 AÑOS CON TRATAMIENTO CON rhGH.

En el grupo con tratamiento con rhGH se han encontrado correlaciones entre:

- Tensión arterial sistólica con:
 1. Peso ($r= 0,353$, $p= 0,024$).
 2. Talla ($r= 0,544$, $p= 0,000$).
- Índice íntima-media LD y tensión arterial diastólica ($r= 0,330$, $p= 0,035$).



En el grupo con tratamiento con rhGH, entre los 11 y 15 años, se ha encontrado una **correlación positiva entre la Tensión arterial diastólica y el Índice íntima-media LD.**
A mayor Tensión arterial diastólica, mayor Índice íntima-media LD.

Figura 70. Gráfico de dispersión relacionando el índice íntima-media carotídeo en sección longitudinal en diástole con la tensión arterial diastólica, en pacientes de 11-15 años.

4.2.7 ESTUDIO ANALÍTICO DE MUESTRAS RELACIONADAS (SEGUIMIENTO LONGITUDINAL): GLUCOSA, INSULINA, RELACIÓN INSULINA/GLUCOSA E ÍNDICE DE HOMA PRE Y POSTRATAMIENTO EN PACIENTES ENTRE 11 Y 15 AÑOS.

Tabla XXVII. Estadísticos descriptivos de muestras relacionadas en pacientes entre 11 y 15 años: glucosa, insulina, insulina/glucosa y HOMA antes y después del tratamiento con rhGH.

	Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
GLUCOSApr	83,57	40	8,48	1,34
GLUCOSApst	84,45	40	8,50	1,34
INSULINApr	8,74	40	8,53	1,35
INSULINApst	9,46	40	5,94	0,93
INS/GLUCpre	0,10	40	0,09	0,01
INS/GLUCpost	0,11	40	0,06	0,01
HOMApr	1,88	40	2,00	0,31
HOMApst	2,01	40	1,43	0,22

Tabla XXVIII. Análisis estadístico de muestras relacionadas en pacientes entre 11 y 15 años: glucosa, insulina, insulina/glucosa y HOMA antes y después del tratamiento con rhGH.

Diferencias relacionadas								
	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% de para la	Intervalo confianza diferencia	t	gl	Sig (bilat)
GLUCOSpre – GLUCOSpost	-0,87	9,49	1,50	-3,91	2,16	-0,58	39	,563
INSULpre – INSULpost	-0,71	8,79	1,39	-3,53	2,09	-0,51	39	,608
INS/GLUCpre–INS/GLUCpost	-0,01	0,09	0,01	-0,04	0,02	-0,60	39	,547
HOMApr – HOMApst	-0,13	2,03	0,32	-0,78	0,51	-0,41	39	,681

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los valores de **glucosa, insulina, relación insulina/glucosa e índice de HOMA, antes de iniciar el tratamiento y a los 4,65 años** de iniciado el tratamiento con rhGH.

4.2.8 ESTUDIO ANALÍTICO DE MUESTRAS RELACIONADAS (SEGUIMIENTO LONGITUDINAL): GLUCOSA, INSULINA, RELACIÓN INSULINA/GLUCOSA E ÍNDICE DE HOMA PRE Y POSTRATAMIENTO EN PACIENTES ENTRE 4 Y 15 AÑOS.

Tabla XXIX. Estadísticos descriptivos de muestras relacionadas en pacientes entre 4 y 15 años: glucosa, insulina, insulina/glucosa y HOMA antes y después del tratamiento con rhGH.

	Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
GLUCOSApre	82,12	89	8,51	0,90
GLUCOSApost	83,74	89	8,88	0,94
INSULINApre	7,01	89	7,57	0,80
INSULINApost	7,68	89	5,62	0,59
INS/GLUCpre	,08	89	0,08	0,01
INS/GLUCpost	,09	89	0,06	0,01
HOMApré	1,47	89	1,69	0,18
HOMApóst	1,62	89	1,27	0,13

Tabla XXX. Análisis estadístico de muestras relacionadas en pacientes entre 4 y 15 años: glucosa, insulina, insulina/glucosa y HOMA antes y después del tratamiento con rhGH.

Diferencias relacionadas								
	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% de para la	Intervalo confianza diferencia	T	gl	Sig (bilat)
GLUCOSpre – GLUCOSpost	-1,61	10,25	1,08	-3,77	0,54	-1,48	88	,140
INSULINpre – INSULINpost	-0,67	7,52	0,79	-2,25	0,91	-0,84	88	,402
INS/GLUCpre-INS/GLUpost	-0,01	0,08	0,01	-0,02	0,01	-0,81	88	,419
HOMApré - HOMApóst	-0,15	1,65	0,17	-0,50	0,19	-0,87	88	,384

No se han encontrado **diferencias significativas** entre los valores de glucosa, insulina, relación insulina/glucosa e índice de HOMA, antes y después de iniciar el tratamiento con rhGH.

4.3 PARÁMETROS DE SÍNDROME METABÓLICO.

Se ha realizado un estudio de distintos parámetros de síndrome metabólico y la frecuencia que se ha encontrado en los distintos grupos y en las distintas edades de estudio. Además de los ítems clásicos incluidos en la definición de síndrome metabólico, se han incluido otros como la relación insulina/glucosa, el índice de HOMA o el índice íntima-media carotídeo.

4.3.1 GRUPO 4-10 AÑOS.

Tabla XXXI. Frecuencias encontradas en distintos parámetros de síndrome metabólico según el grupo al que pertenecen entre 4-10 años.

	rhGH	Catch-up	p
IMC > 2DS	0%	3,50%	0,035
TAsistólica > p97	1,80%	5,30%	0,023
TAdiastólica >p97	1,80%	5,30%	0,023
Glucosa >100mg/dL	1,80%	1,80%	0,786
Triglicéridos > 100 mg/dL	12,90%	5,30%	0,043
Colesterol >250 mg/dL	0%	0%	0,879
LDL-colest >150 mg/dL	5,50%	1,80%	0,245
HDL-colest <40 mg/dL	11,10%	14,80%	0,343
Insulina/Glucosa >0,3	1,80%	3,50%	0,411
HOMA >2,5	9,20%	16,10%	0,030
Índice íntima-media >0,4 (4-10 años) >0,45 (11-15 años)	3,70%	30,40%	0,001

El grupo nacido **PEG con catch-up espontáneo** presenta una **incidencia superior** de todos los parámetros de síndrome metabólico en comparación con el grupo con tratamiento con rhGH, salvo para triglicéridos y LDL-colesterol, siendo la diferencia **estadísticamente significativa** para el **IMC, TA sistólica, TA diastólica, índice de HOMA e índice íntima-media carotídeo.**

4.3.2 GRUPO 11-15 AÑOS.

Tabla XXXII. Frecuencias encontradas en distintos parámetros de síndrome metabólico según el grupo al que pertenecen entre 11-15 años.

	rhGH	<i>Catch-up</i>	p
IMC > 2DS	0%	19,35%	0,020
TAsistólica > p97	9,70%	16,10%	0,040
TAdiastólica >p97	9,70%	16,10%	0,040
Glucosa >100mg/dL	2,40%	3,20%	0,090
Triglicéridos > 100 mg/dL	7,30%	12,90%	0,132
Colesterol >250 mg/dL	2,40%	3,20%	0,671
LDL-colest >150 mg/dL	4,80%	3,20%	0,452
HDL-colest <40 mg/dL	2,40%	19,40%	0,020
Insulina/Glucosa >0,3	0%	3,20%	0,011
HOMA >2,5	21,90%	51,60%	0,001
Índice íntima-media >0,4 (4-10 años) >0,45 (11-15 años)	7,30%	35,50%	0,001

El grupo nacido **PEG con *catch-up* espontáneo** presenta una **incidencia superior** de todos los parámetros de síndrome metabólico en comparación con el grupo con tratamiento con rhGH, siendo la diferencia **estadísticamente significativa** para el **IMC, TA sistólica, TA diastólica, HDL-colesterol, relación insulina/glucosa, índice de HOMA e índice íntima-media carotídeo.**

Se observa como tanto el **número de ítems** como su frecuencia en el grupo nacido **PEG con *catch-up* espontáneo** aumenta con la edad.

4.4 RESUMEN DE LOS RESULTADOS.

4.4.1 GRUPO 4-10 AÑOS.

A) COMPARACION DE MEDIAS ENTRE GRUPOS.

1.- El grupo de pacientes nacidos **PEG con catch-up espontáneo** presenta de forma estadísticamente significativa:

- TA sistólica y diastólica mayor que el grupo de nacidos PEG con tratamiento con rhGH.
- Índice íntima-media LS, índice íntima-media LD, índice íntima-media TS e índice íntima-media TD mayor que el grupo de nacidos PEG con tratamiento con rhGH y el grupo control.
- Valores de insulina, relación insulina/glucosa e índice de HOMA mayor que el grupo de nacidos PEG con tratamiento con rhGH.

2.- El grupo pacientes nacidos **PEG con tratamiento con rhGH** presenta de forma estadísticamente significativa:

- Edad en el momento de la exploración mayor que el grupo de nacidos PEG con catch-up espontáneo y el grupo control.
- Valores de LDL-colesterol mayores que el grupo de nacidos PEG con catch-up espontáneo.

B) ESTUDIO DE CORRELACIONES.

1.- Grupo total.

- a) El **índice íntima-media carotídeo** se correlaciona de forma estadísticamente significativa con:

- Longitud al nacimiento (correlación negativa).
- SDS longitud al nacimiento (correlación negativa).
- Edad en el momento de la exploración (correlación positiva).
- SDS talla (correlación positiva).
- TA sistólica (correlación positiva).
- Insulina (correlación positiva).
- Relación insulina/glucosa (correlación positiva).
- Índice de HOMA (correlación positiva).

b) La **Tensión arterial sistólica** se correlaciona de forma positiva y estadísticamente significativa con:

- Edad.
- Peso.
- Talla.
- SDS talla.
- IMC.
- TA diastólica.
- Triglicéridos.
- Colesterol total.
- LDL-colesterol.
- Glucosa.
- Insulina.
- Relación insulina/glucosa.
- Índice de HOMA.

c) La **Tensión arterial diastólica** se correlaciona de forma positiva y estadísticamente significativa con:

- Edad.
- Peso.
- SDS peso.
- Talla.
- SDS talla.
- TA sistólica.

2.- Grupo PEG con catch-up espontáneo.

- a) El **índice íntima-media carotídeo** se correlaciona de forma estadísticamente significativa con:
- SDS peso al nacimiento (correlación negativa).
 - SDS longitud al nacimiento (correlación negativa).
 - Triglicéridos (correlación positiva).
 - Homocisteína (correlación positiva).
- b) La **Tensión arterial sistólica** se correlaciona de forma estadísticamente significativa con:
- SDS longitud al nacimiento (correlación negativa).
 - Peso (correlación positiva).
 - Talla (correlación positiva).
 - TA diastólica (correlación positiva).
 - Lipoproteína (a) (correlación positiva).
- c) La **Tensión arterial diastólica** se correlaciona de forma positiva y estadísticamente significativa con:
- Peso.
 - Talla.
 - TA diastólica.
 - Lipoproteína (a).

3.- Grupo PEG con tratamiento con rhGH.

- a) El **índice íntima-media carotídeo** se correlaciona de forma estadísticamente significativa con:
- Peso al nacimiento (correlación negativa).
 - SDS longitud al nacimiento (correlación negativa).
 - TA diastólica (correlación positiva).
 - Lipoproteína (a) (correlación positiva).

b) La **Tensión arterial sistólica** se correlaciona de forma positiva y estadísticamente significativa con:

- Peso.
- SDS peso.
- Talla.
- IMC.
- TA diastólica.
- LDL-colesterol.
- Índice de HOMA.

C) ESTUDIO LONGITUDINAL METABOLISMO HIDROCARBONADO.

No se han encontrado **diferencias estadísticamente significativas** entre los valores de glucosa, **insulina, relación insulina/glucosa e índice de HOMA**, antes de iniciar el tratamiento y a los 2,34 años de iniciado el tratamiento con rhGH.

4.4.2 GRUPO 11-15 AÑOS.

A) COMPARACION DE MEDIAS ENTRE GRUPOS.

1.- El grupo pacientes nacidos **PEG con catch-up espontáneo** presenta de forma estadísticamente significativa:

- Peso y SDS peso mayores que el grupo de nacidos PEG con tratamiento con rhGH.
- IMC y SDS IMC mayores que el grupo de nacidos PEG con tratamiento con rhGH y el grupo control.
- TA sistólica mayor que el grupo control.

- Índice íntima-media LS, índice íntima-media LD, índice íntima-media TS e índice íntima-media TD mayor que el grupo de nacidos PEG con tratamiento con rhGH y el grupo control.
- Valores de insulina, relación insulina/glucosa e índice de HOMA mayor que el grupo de nacidos PEG con tratamiento con rhGH.

B) ESTUDIO DE CORRELACIONES.

1.- Grupo total.

- a) El **índice íntima-media carotídeo** se correlaciona de forma estadísticamente significativa con:
 - Peso al nacimiento (correlación negativa).
 - Longitud al nacimiento (correlación negativa).
 - SDS longitud al nacimiento (correlación negativa).
 - Peso (correlación positiva).
 - IMC (correlación positiva).
 - SDS IMC (correlación positiva).
 - TA sistólica (correlación positiva).
 - Triglicéridos (correlación positiva).
 - LDL-colesterol (correlación positiva).
 - Insulina (correlación positiva).
 - Relación insulina/glucosa (correlación positiva).
 - Índice de HOMA (correlación positiva).

- b) La **Tensión arterial sistólica** se correlaciona de forma estadísticamente significativa con:
 - Peso al nacimiento (correlación negativa).
 - Longitud al nacimiento (correlación negativa).
 - Edad (correlación positiva).
 - TA diastólica (correlación positiva).
 - Triglicéridos (correlación positiva).

- LDL-colesterol (correlación positiva).
- c) La **Tensión arterial diastólica** se correlaciona de forma estadísticamente significativa con:
 - SDS longitud al nacimiento (correlación negativa).
 - Edad (correlación positiva).
 - Peso (correlación positiva).
 - TA sistólica (correlación positiva).

2.- Grupo PEG con tratamiento con rhGH.

- a) El **índice íntima-media carotídeo** se correlaciona de forma estadísticamente significativa con:
 - Longitud al nacimiento (correlación negativa).
 - TA diastólica (correlación positiva).
- b) La **Tensión arterial sistólica** se correlaciona de forma positiva y estadísticamente significativa con:
 - Peso.
 - Talla.
- c) La **Tensión arterial sistólica** se correlaciona de forma negativa y estadísticamente significativa con:
 - SDS peso al nacimiento.

D) ESTUDIO LONGITUDINAL METABOLISMO HIDROCARBONADO.

No se han encontrado **diferencias estadísticamente significativas** entre los valores de glucosa, **insulina, relación insulina/glucosa e índice de HOMA**, antes de iniciar el tratamiento y a los 4,65 años de iniciado el tratamiento con rhGH.

5. DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

5.1 INTRODUCCIÓN.

Después de la publicación de 1989 en la que Barker⁽¹⁰²⁾ lanzó la hipótesis de la existencia de una posible relación entre el tamaño al nacimiento y la enfermedad isquémica cardíaca en la vida adulta, muchos investigadores han tratado de encontrar la relación entre el crecimiento fetal y las enfermedades del adulto. Muchos de los estudios epidemiológicos muestran que el riesgo de desarrollar hipertensión arterial y diabetes *mellitus* tipo 2 en la edad adulta es mayor en los hombres y mujeres nacidos PEG que desarrollan posteriormente una obesidad. Asimismo, los efectos adversos que tienen la hipertensión arterial o la intolerancia a la glucosa sobre un adulto obeso, son mayores si presenta el antecedente de nacer PEG. El síndrome metabólico se presenta con mayor frecuencia en la población nacida PEG que en la población no PEG.

Tras superar el periodo neonatal, aproximadamente el 85-90% de los niños nacidos PEG experimentan un crecimiento recuperador (*catch-up growth*) de forma espontánea, alcanzando una talla por encima de -2 SDS. Suele producirse antes de los 2 años; en el 80 % de los casos ocurre en los primeros 6 meses de vida^(75,76). Sin embargo, el 10-15 % de los niños nacidos PEG continúan con una talla por debajo de -2 SDS durante toda la infancia, adolescencia y edad adulta, siendo el grupo susceptible de ser tratados con hormona de crecimiento recombinante^(76,77). Un *catch-up* rápido se ha asociado con posteriores cambios en la composición corporal como sobrepeso y obesidad⁽⁸⁰⁾. Los pacientes nacidos PEG son propensos a aumentar su IMC sobre todo a expensas de una adiposidad central y grasa intraabdominal⁽⁸²⁾, produciendo una insulinoresistencia que estaría presente ya entre los 2 y los 4 años^(80,83). Estos hechos se asocian en la vida adulta con enfermedad cardiovascular y diabetes y, en su conjunto, dan lugar al síndrome metabólico⁽⁸⁴⁾.

Muchos autores han investigado sobre la existencia de una programación temprana, durante el periodo fetal^(80,112,113,220). Actualmente se acepta que el entorno desfavorable durante la vida intrauterina, que conduce a una restricción del crecimiento

fetal y a bajo peso y/o longitud al nacer, aumenta el riesgo de enfermedad coronaria, accidentes cerebrovasculares y diabetes en el adulto⁽¹³⁸⁾. Los factores de riesgo establecidos para la patología cardiovascular, como hipertensión arterial y dislipemia, o la tolerancia alterada a la glucosa y el aumento de la resistencia a insulina, correlacionan de forma inversa con el peso a nacer, y puede identificarse en adultos jóvenes una incidencia 6 veces mayor de síndrome metabólico en el grupo de bajo peso frente a los de peso elevado al nacer^(139,140). Este aumento de riesgo de desarrollar obesidad, resistencia a la insulina y *diabetes mellitus* tipo 2 en la vida adulta parece ser mayor entre aquellos niños que presentan un crecimiento recuperador espontáneo que en los tratados con rhGH^(75,221-223). Además, el tratamiento con rhGH en niños nacidos PEG mejora la composición corporal, la tensión arterial y el metabolismo lipídico⁽²²⁵⁾. En adultos, el efecto del bajo peso al nacimiento parece tener la misma influencia sobre el endotelio vascular que la provocada por el tabaco⁽³⁶²⁾. La relación entre nacer PEG y el índice íntima-media carotídeo es inversa según el grado de restricción de crecimiento^(365,366). El tratamiento con rhGH mejora tanto los valores de índice íntima-media carotídeo como la función endotelial por acciones directas propias de la hormona sobre el endotelio arterial, como por el efecto beneficioso de sus acciones indirectas^(387,393-395).

El objetivo principal de este trabajo es conocer y evaluar la presencia de factores predictivos de síndrome metabólico y de disfunción endotelial en una población nacida PEG durante la infancia y adolescencia y conocer la influencia del tipo de crecimiento recuperador que experimentan, bien sea espontáneo o bien sea inducido por el tratamiento con rhGH. Para ello se ha realizado un análisis tanto a nivel clínico, analítico y de disfunción endotelial. A nivel clínico se han estudiado los siguientes datos: peso, talla, IMC, TA; a nivel analítico estudiado los siguientes datos: glucosa basal, triglicéridos, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, lipoproteína (a), homocisteína, insulina, relación insulina/glucosa e índice de HOMA; y para valorar la presencia de disfunción endotelial se ha realizado una ecografía carotídea para conocer el índice íntima-medio carotídeo y distintos parámetros de morfología endotelial. La muestra la componen 182 pacientes PEG divididos en dos grupos en función de si han experimentado un crecimiento espontáneo (n=86) o de si han recibido tratamiento con rhGH (n=95). Como población control se han estudiado 87 niños con peso y talla normales y ausencia de patología endocrinometabólica. A su vez la muestra se ha

dividido en dos momentos de estudio: prepuberal y puberal. Se trata de un estudio transversal, ya que los pacientes han sido evaluados en un momento puntual de su evolución. En un pequeño grupo de pacientes (n=89) que recibieron tratamiento con rhGH se ha podido realizar un estudio longitudinal para determinados valores analíticos (glucosa, insulina, relación insulina/glucosa e índice de HOMA).

Los principales resultados del estudio radican en el hecho de que el grupo de pacientes PEG con *catch-up* espontáneo presentan valores superiores de forma estadísticamente significativa de IMC, tensión arterial sistólica, índice íntima-media carotídeo, insulina, relación insulina/glucosa e índice de HOMA, respecto a los pacientes PEG con tratamiento con rhGH y la población control, presentando estos dos últimos grupos resultados similares. Así mismo, en el estudio de correlaciones, el índice íntima-media carotídeo se correlaciona de forma negativa con el peso y la longitud al nacimiento, y de forma positiva con la tensión arterial (diastólica entre los 4-10 años y sistólica entre los 11-15 años) y los valores de insulina, relación insulina/glucosa e índice de HOMA; en el grupo 11-15 años la correlación también es positiva con niveles de triglicéridos y de LDL-colesterol. Se ha realizado un estudio longitudinal analítico en los pacientes que reciben tratamiento con rhGH, no observándose alteración del metabolismo hidrocarbonado al comparar los valores previos al inicio del tratamiento y posteriormente. El estudio realizado indica que los niños/as PEG con crecimiento espontáneo presentan durante la infancia y adolescencia parámetros clínico-analíticos de síndrome metabólico y parámetros de ecografía carotídea más elevados y de mayor riesgo que los pacientes PEG en tratamiento con rhGH, si bien no presentan los signos clínicos y analíticos definitorios de síndrome metabólico.

5.2 EN RELACIÓN AL SÍNDROME METABÓLICO.

En este estudio, además de analizar el riesgo de desarrollar síndrome metabólico y alteraciones cardiovasculares en una población nacida pequeña para la edad gestacional, se ha querido distinguir entre aquéllos que realizan un *catch-up* espontáneo de los que precisan del tratamiento con hormona de crecimiento para dicho crecimiento recuperador. Aquéllos que presentan un *catch-up* espontáneo y, sobre todo si es muy

rápido y precoz en el tiempo, tienen más riesgo de desarrollar estas alteraciones en un futuro más o menos cercano. Pero en la literatura actual, hay pocos estudios sobre la evolución en los que precisan tratamiento con hormona de crecimiento. Los pacientes adultos afectados de déficit de GH tienen más probabilidad de presentar factores de riesgo cardiovasculares como hiperlipidemias, un aumento de la grasa corporal, aterosclerosis prematura, disminución de la actividad fibrinolítica, aumento de la resistencia periférica a la insulina, intolerancia a la glucosa, estructura cardíaca anormal y alteración de la función cardíaca^(386,387).

El síndrome metabólico o síndrome de resistencia a la insulina es un conjunto de alteraciones caracterizadas por resistencia a la insulina, hiperinsulinismo, anomalías en el metabolismo de la glucosa, dislipemia, hipertensión y obesidad⁽⁹⁸⁾. Al igual que sucede en adultos, no hay un consenso en la definición de síndrome metabólico en la población pediátrica^(49,99). Se trata de un problema emergente con una prevalencia en la infancia que varía según la definición empleada situándose entre el 4-10 % de todos los adolescentes y el 30 % de los que padecen sobrepeso^(100,101). Los adultos nacidos PEG muestran una resistencia a la insulina moderada ya en la infancia, típicamente en el periodo de crecimiento recuperador que ocurre entre los 0 y 2 años de edad^(111,112). Soto *et al*⁽¹¹⁰⁾ encuentran una resistencia a la insulina sólo en niños nacidos PEG con crecimiento recuperador y no en los nacidos PEG sin este crecimiento ni en los nacidos adecuados para la edad gestacional, lo que sugiere que un rápido catch-up podría aumentar el riesgo de padecer alteraciones metabólicas^(110,111). El síndrome metabólico se basa en el concepto de que la existencia de un conjunto de factores de riesgo que se presentan simultáneamente en el mismo paciente predice un futuro desarrollo de enfermedad cardiovascular⁽⁹¹⁾.

5.2.1 A NIVEL CLÍNICO.

A) Peso talla e Índice de masa corporal.

El **crecimiento recuperador** afecta al peso y a la talla; se trata de una respuesta adaptativa cuyo objetivo es capacitar a los nacidos PEG para alcanzar su potencial genético completo en cuanto a talla y peso⁽⁴⁸⁾. En los últimos años, se discute si un

crecimiento recuperador rápido es beneficioso o perjudicial, ya que puede asociarse con riesgo de desarrollar obesidad en la infancia y posteriormente síndrome metabólico⁽⁸⁰⁾. Así, un *catch-up* rápido se asocia con posteriores cambios en la composición corporal como sobrepeso y obesidad⁽⁸⁰⁾. Los pacientes nacidos PEG son propensos a aumentar su IMC sobre todo a expensas de una adiposidad central y grasa intraabdominal⁽⁸²⁾. Este incremento de grasa abdominal continúa después de la recuperación de peso y talla y la recuperación que ocurre en los 2 primeros años de vida. Este *catch-up* produce un excesivo depósito de grasa durante la recuperación nutricional que favorece por sí misma la resistencia a la insulina selectiva⁽¹⁴¹⁾. Esta resistencia a la insulina unida al crecimiento intrauterino restringido conlleva una remodelación de la composición corporal y del desarrollo del tejido adiposo, independientemente de la presencia o no de obesidad⁽¹⁰⁹⁾.

En el presente estudio en el **grupo de 4-10 años**, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas para el peso o el IMC (tanto en valor absoluto como en desviación estándar) entre los pacientes nacidos PEG con *catch-up* espontáneo y los que reciben tratamiento con hormona de crecimiento; sí que hay diferencias en cuanto a la talla en desviación estándar, ya que los que reciben tratamiento todavía se encuentran en fase de recuperación. Éste último grupo llevan de media 2,3 años de tratamiento, por lo que los resultados parecen entrever que ambos grupos han realizado el *catch-up* en cuanto al peso sin despuntar ninguno de los dos grupos sobre el otro.

En el **grupo de 11-15 años**, los pacientes nacidos PEG con *catch-up* espontáneo presentan valores superiores de forma estadísticamente significativa de peso e IMC (tanto en valor absoluto como en desviación estándar) en comparación con el grupo que recibe tratamiento con hormona de crecimiento y con el grupo control. Los datos sugieren que, durante la pubertad, el grupo recuperador espontáneo realiza un aumento de peso mayor al que realizan los otros dos grupos, que debería ser estrechamente vigilado. Interesaría saber, si este aumento de peso se realiza a base de ganancia de masa grasa o masa magra, que por las limitaciones del estudio no es posible discernir en este momento, pero que será una futura vía de estudio. El grupo que recibe tratamiento con hormona de crecimiento presenta una talla inferior de forma estadísticamente significativa (tanto en valor absoluto como en desviación estándar) respecto a los otros dos grupos; la talla que alcanzan es normal para la edad, aunque por debajo de la media

poblacional. Sí que es importante reseñar que en este momento, la talla de nuestros pacientes que reciben hormona de crecimiento está situada en el carril genético marcado por sus progenitores, lo que indicaría el efecto positivo que ha tenido el tratamiento sobre la recuperación de la talla y la baja talla familiar relativa que presenta nuestra muestra, ya que dicho carril genético se encuentra por debajo de la media poblacional, aunque dentro de la normalidad.

B) Tensión arterial.

Respecto a los resultados obtenidos de tensión arterial, el grupo con *catch-up* espontáneo entre 4-10 años presenta valores superiores de forma estadísticamente significativa de tensión arterial sistólica y diastólica, aunque sin llegar a ser patológicos, lo que podría indicar el inicio de futuras alteraciones vasculopáticas. En este grupo un 5,3% de los pacientes del grupo nacido PEG con *catch-up* espontáneo presenta valores de TA sistólica mayor al percentil 97 y diastólica mayor al percentil 90, mientras que en el grupo con tratamiento con rhGH afecta al 1,8% ($p=0,023$). La hipertensión arterial se asocia con disfunción arterial en población adulta⁽²³⁶⁾ y en niños^(329,330). Los “insultos” que se producen sobre el sistema cardiovascular producen simultáneamente elevaciones de la tensión arterial⁽³³¹⁾. Además una elevación persistente de la presión arterial produce un remodelamiento patológico de la pared arterial, con un aumento desproporcionado del espesor de la pared, en la que tanto la íntima como la media participan en esta respuesta adaptativa⁽²⁴⁴⁾. Estos “insultos” sobre el sistema cardiovascular son los que poco a poco favorecen el desarrollo de la aterosclerosis mediante una esclerosis hiperplásica y aumento de las resistencias periféricas. La hipertensión arterial es el factor fundamental en el desarrollo de aterosclerosis en niños⁽³³⁴⁾.

Respecto a los resultados obtenidos de tensión arterial en el grupo de 11-15 años, el grupo con *catch-up* espontáneo presenta valores superiores de forma estadísticamente significativa de tensión arterial sistólica, respecto a los otros dos grupos del estudio, presentando varios pacientes valores superiores al percentil 97 para su edad y sexo. Asimismo, los resultados en el grupo de nacidos PEG con tratamiento con hormona de crecimiento, son similares a los obtenidos en el grupo control. En cuanto a la tensión arterial diastólica no se han observado diferencias entre los tres

grupos. En este grupo un 16,1% de los pacientes del grupo nacido PEG con *catch-up* espontáneo presenta valores de TA sistólica mayor al percentil 97 y diastólica mayor al percentil 90, mientras que en el grupo con tratamiento con rhGH afecta al 9,7% (p=0,004).

Hovi *et al*⁽⁴²⁶⁾ estudian la tensión arterial de forma ambulatoria durante 24 horas de 118 pacientes de edades comprendidas entre 18 y 27 años, nacidos con muy bajo peso (<1,5 kg) comparándolos con una cohorte de 120 pacientes nacidos adecuados a la edad gestacional (3,6 kg de media); reportan hipertensión arterial en 11 de los pacientes de bajo peso al nacimiento y en 3 del grupo control, con una odds ratio de 4.0 (1.1-14.8). Filler *et al*⁽⁴²⁷⁾ analizan 3024 niños entre 2 y 18 años obteniendo correlación entre la tensión arterial sistólica con el IMC de la madre en el embarazo y no con el peso al nacimiento, y entre la tensión arterial diastólica con el peso al nacimiento y el IMC de la madre en el embarazo. Bilge *et al*⁽⁴²⁸⁾ en su estudio con 39 niños nacidos PEG y 27 nacidos adecuados a la edad gestacional de 8 años de edad media, no encuentran diferencias en cuanto a la tensión arterial mediante MAPA. En los pacientes que precisan tratamiento con rhGH, se ha observado cómo en aquéllos que tienen hipertensión arterial antes de iniciarlo, se produce una reducción de los valores previos⁽²²⁵⁾.

En este estudio, las mediciones de los datos de exploración física (peso, longitud/talla) han sido realizadas por el personal de enfermería que se encarga de dicha labor diariamente en la práctica clínica habitual. Quizás hubiera sido de mucha utilidad incluir parámetros como los pliegues cutáneos (bicipital, tricípital, subescapular, suprailíaco) o el perímetro abdominal para obtener mayor información, pero no se han incluido al no tenerlos registrados en un número importante de pacientes. Tras valorar los resultados obtenidos, la mayoría de estos parámetros serán incluidos en la práctica clínica diaria de la consulta. La medición de la tensión arterial sistólica y diastólica han sido realizadas siempre por el mismo observador, evitando el sesgo interobservador. Sería interesante para futuros estudios la comprobación de los valores elevados de tensión arterial mediante MAPA (Monitoreo Ambulatorio de Presión Arterial) para poder corroborar realmente los resultados y así iniciar las medidas necesarias para revertirlo. Como continuación de este trabajo, en coordinación con la unidad de

Nefrología Pediátrica, se va a llevar a cabo la realización de MAPA en los niños nacidos PEG que han presentado alteración tanto de tensión arterial, como analítica.

- **CORRELACIONES EN RELACIÓN AL ESTUDIO DE TENSIÓN ARTERIAL.**

En el **grupo de 4-10 años**, existe una correlación positiva entre la tensión arterial diastólica y el índice íntima-media carotídeo.

En el **grupo de 11-15 años**, el peso y la longitud al nacimiento (tanto en valor absoluto como en desviación estándar) se correlacionan de forma negativa con los valores de tensión arterial sistólica y diastólica. Respecto a los datos de la exploración física, tanto la edad, como el peso y el índice de masa corporal correlacionan de forma positiva con el valor de tensión arterial sistólica. Al analizar los dos grupos de estudio por separado (PEG con tratamiento con rhGH y PEG con catch-up espontáneo) únicamente se encuentra correlación positiva entre la tensión arterial diastólica Y EL índice íntima-media carotídeo en el grupo PEG con tratamiento con rhGH. En el grupo con *catch-up* espontáneo no se han hallado correlaciones probablemente debido a la homogeneidad de resultados en este grupo y al bajo número de pacientes estudiados.

En niños con sobrepeso, dislipemia, hipertensión, alteración del metabolismo hidrocarbonado y antecedente de nacer PEG, existe una relación con el índice íntima-media carotídeo que es predictor de enfermedad cardiovascular^(99,266,271,285,286). El tratamiento con rhGH en niños nacidos PEG mejora la tensión arterial y el metabolismo lipídico⁽²²⁵⁾.

5.2.2 A NIVEL BIOQUÍMICO.

Nacer PEG predispone a una redistribución central del tejido adiposo que favorece la insulinoresistencia y el desarrollo del síndrome metabólico⁽¹³⁵⁾. Comparando los niveles de insulina entre niños nacidos adecuados a su edad gestacional y niños nacidos PEG, podemos sacar las siguientes conclusiones: los nacidos PEG presentan niveles menores al nacimiento; al año de vida los nacidos PEG que han

realizado crecimiento recuperador tienen mayores niveles de insulina basal y de marcadores de insulinoresistencia, hecho que también persiste a la edad de 3 años y en edades sucesivas^(110,154,155), en comparación con los nacidos PEG no recuperadores y los nacidos adecuados a la edad gestacional. Existe un incremento de grasa abdominal durante el periodo de *catch-up* y que continúa después de la recuperación de peso y talla⁽⁸⁴⁾; además, la recuperación que ocurre en los 2 primeros años de vida, produce una insulinoresistencia que estaría presente ya entre los 2 y los 4 años^(80,83). Los adultos nacidos PEG muestran una resistencia a la insulina moderada ya en la infancia, típicamente en el periodo de crecimiento recuperador que ocurre entre los 0 y 2 años de edad^(110,111).

La homocisteína es un potencial factor de riesgo utilizado en la prevención de futuros eventos cardíacos. Es un marcador biológico plasmático que participa en la regulación de la función cardiovascular y es, per sé, un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular^(48,184). En estudios realizados en niños nacidos PEG, se ha encontrado unos niveles más elevados que en la población nacidos adecuados a la edad gestacional, lo que parece ser otro factor influyente en la aparición de eventos cardiológicos y de síndrome metabólico en esta población⁽¹⁸⁵⁾. Sin embargo, en este estudio no hemos encontrado diferencias entre la población PEG ni valores elevados en comparación con la población de referencia.

Se ha realizado una analítica sanguínea a los pacientes nacidos pequeños para la edad gestacional, coincidiendo con controles analíticos de su seguimiento clínico en la consulta. Esta analítica no se ha realizado en la población control, al no considerarse necesaria, ya que se dispone de valores de normalidad en cada laboratorio, además de valores de referencia para población pediátrica. Se ha realizado un estudio básico de posibles marcadores de síndrome metabólico (perfil lipídico, como colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol o triglicéridos, insulina, relación insulina/glucosa, índice de HOMA, homocisteína, lipoproteína a), aunque pensamos que en futuros estudios, se puede ampliar con otros cuyo uso no está totalmente universalizado tales como adipoquinas, resistina o factor de necrosis tumoral.

La asunción del papel activo del tejido adiposo desde un punto de vista endocrino se ha producido tras la constatación de que tanto los adipocitos como las

células de la matriz estromo-vascular son capaces de sintetizar y secretar una serie de péptidos activos, denominados genéricamente adipokinas, con acción tanto local (autocrina y paracrina) como a distancia (endocrina) tras su liberación al torrente circulatorio.

La adiponectina, se caracteriza porque su secreción acontece únicamente en adipocitos maduros. El factor que más parece influir en los niveles de adiponectinemia es la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, precediendo un descenso de la misma a la aparición de resistencia a la acción de la insulina y al desarrollo de diabetes *mellitus* tipo 2⁽¹³¹⁾. En lo referente a sus funciones, las más importantes son su capacidad para aumentar la sensibilidad periférica a la acción de la insulina y para ejercer un efecto protector sobre el desarrollo de arteriosclerosis; así se ha demostrado su capacidad para inhibir la gluconeogénesis hepática y su acción protectora del endotelio vascular inhibiendo la expresión de moléculas de adhesión e inflamatorias. Existe una correlación inversa entre los niveles de adiponectina con los indicadores de resistencia a la acción de la insulina ya en la obesidad infantil⁽¹³¹⁾. Los niveles circulantes de adiponectina descienden en los estados de insulinoresistencia como la diabetes *mellitus* tipo 2 y se correlacionan de manera inversa con el peso y la cantidad de tejido graso. La adiponectina también se sintetiza prenatalmente y sus niveles se correlacionan de manera positiva con el peso al nacer y puede jugar un papel permisivo del crecimiento prenatal^(132,133). Se han reportado niveles variables de adiponectina en niños PEG en la edad prepuberal, posiblemente dependiendo del tipo de caracterización del niño PEG y de su severidad⁽¹³³⁾. Los niños PEG con crecimiento recuperador presentarían niveles de adiponectina bajos a diferencia de los que no presentan dicho crecimiento recuperador. Todos estos hallazgos indicarían que una deficiencia de adiponectina sería un factor determinante para el desarrollo del síndrome metabólico observado en adolescentes y adultos con antecedente de RN PEG^(132,133).

La resistina es una proteína rica en cisteína que se produce en las células mononucleares del tejido adiposo y en células como macrófagos y monocitos. Antagoniza el metabolismo de la glucosa y bloquea la acción de la insulina en tejidos periféricos. Se han encontrado niveles elevados en la obesidad que estaría relacionado con la resistencia a la insulina. Se la relaciona también con la arteriosclerosis incrementándose en estados inflamatorios⁽¹³³⁾.

El factor de necrosis tumoral (TNFalfa) es una citoquina implicada en la respuesta inflamatoria sistémica producida por macrófagos y monocitos del tejido adiposo; se ha relacionado con el desarrollo de resistencia a la insulina, obesidad y diabetes *mellitus* tipo 2. Se postula que factores estresantes perinatales reprogramarían los niveles de TNFalfa hacia una hiperproducción en la vida postnatal que contribuirían al desarrollo de un estado de resistencia a la insulina. La diferente regulación de las adipokinas en el PEG pueden ser predictivas del desarrollo de enfermedades metabólicas en la edad adulta⁽¹³³⁾.

También sería interesante la realización de un test de tolerancia oral a la glucosa en aquellos niños que inician alteraciones del metabolismo hidrocarbonado.

C) En relación al metabolismo hidrocarbonado.

En el grupo de 4-10 años, el grupo PEG que realiza *catch-up* espontáneo presenta valores superiores de forma estadísticamente significativa de **insulina, relación insulina/glucosa y de índice de HOMA**. Cabe reseñar que aunque estos valores medios aún no se encuentran encuadrados en la definición de patológicos, ya se deja entrever un aumento de dichos valores y podrían ser interpretados como una llamada de atención para realizar una prevención en estos pacientes y evitar su progresión. Sin embargo, respecto a la relación insulina/glucosa un 3,5 % de los que experimentan *catch-up* presentan valores superiores a 0,3 en comparación con el grupo de tratamiento que es de 1,8%; respecto al índice de HOMA un 16,1 % de los que experimentan *catch-up* presentan valores superiores a 2,5 en comparación con el grupo de tratamiento que es de 9,2% (p=0,03).

En el grupo de 11-15 años, el grupo PEG que realiza *catch-up* espontáneo presenta valores superiores de forma estadísticamente significativa de **insulina, relación insulina/glucosa y de índice de HOMA**, aumentando las diferencias entre los dos grupos, con respecto a la existente entre 4-10 años. En esta edad, respecto a la relación insulina/glucosa un 3,2 % de los que experimentan *catch-up* presentan valores superiores a 0,3 en comparación con el grupo de tratamiento que es de 0% (p=0,011); respecto al índice de HOMA un 51,6 % de los que experimentan *catch-up* presentan

valores superiores a 2,5 en comparación con el grupo de tratamiento que es de 21,9% (p=0,03).

El trabajo de Colle *et al*⁽¹⁴²⁾ fue el primero en afirmar que los niveles de glucosa e insulina plasmática en niños y adolescentes nacidos PEG eran mayores durante el periodo de crecimiento recuperador. La resistencia a la insulina es una manifestación precoz de los mecanismos mediante los que el crecimiento recuperador predispone a padecer otras enfermedades en la vida adulta⁽¹⁴³⁾. Dullo *et al*⁽¹⁴⁴⁾ afirman que la resistencia a la insulina aparece durante el *catch-up* y está relacionada con la masa grasa que se acumula, que es mayor a la masa muscular. Tanto el bajo peso al nacer^(116,117) como el bajo peso al año de vida^(114,115) se han asociado con un aumento del riesgo de sufrir una intolerancia a los hidratos de carbono y diabetes *mellitus* tipo 2. Soto *et al*⁽¹¹⁰⁾ encuentran una resistencia a la insulina sólo en niños nacidos PEG con crecimiento recuperador y no en los nacidos PEG no recuperadores ni en los nacidos adecuados para la edad gestacional, lo que sugiere que un rápido *catch-up* podría aumentar el riesgo de padecer alteraciones metabólicas^(110,111).

- **ESTUDIO ANALÍTICO DE MUESTRAS RELACIONADAS RESPECTO AL METABOLISMO HIDROCARBONADO.**

En este estudio, se ha realizado un estudio analítico básico antes de iniciar el tratamiento y a lo largo de la evolución del tratamiento en los pacientes que precisan hormona de crecimiento. Destacan los valores de glucosa, insulina, relación insulina/glucosa e índice de HOMA. No se han encontrado diferencias entre los resultados obtenidos antes de iniciar el tratamiento y a los 2,3 años en el grupo de 4-10 años, y 4,65 años en el grupo de los 11-15 años, lo que sugiere que en esta muestra de pacientes nacidos PEG, no ha existido variación respecto a su metabolismo hidrocarbonado, ni aparición de insulinoresistencia. Los valores encontrados aumentan ligeramente aunque siempre dentro de valores considerados como normales y sin encontrar diferencias estadísticamente significativas.

Sas *et al*⁽²¹⁶⁾, no encuentran alteraciones en los niveles de glucosa, insulina o hemoglobina glicosilada en niños prepuberales tratados con una dosis entre 0.24 y 0.48 mg/kg/semana durante 6 años⁽²¹⁶⁾. En ensayos clínicos norteamericanos, no se han

encontrado diferencias en los niveles de insulina ni de hemoglobina glicosilada, ni en los índices utilizados, como el HOMA o el QUICKY, en los niños nacidos PEG que recibieron tratamiento con rhGH⁽²¹⁹⁾. En un estudio reciente sobre 37 adultos jóvenes nacidos PEG y tratados con rhGH durante 7.3 años de media, no hubo un aumento de riesgo de síndrome metabólico o de diabetes *mellitus* tipo 2, 6.5 años tras el cese del tratamiento, al compararlos con pacientes nacidos PEG que no habían recibido rhGH⁽²²⁴⁾.

D) En relación al perfil lipídico.

En el **grupo de 4-10 años**, los pacientes con tratamiento con rhGH presentan valores superiores de LDL-colesterol con respecto a los que realizan un *catch-up* espontáneo, aunque dentro del rango de normalidad. Los valores de colesterol total y de HDL-colesterol son similares en ambos grupos. Respecto al resultado obtenido de los valores de triglicéridos, colesterol total, LDL-colesterol y HDL-colesterol ambos grupos de estudio presentan dichos valores alterados con unas frecuencias similares.

En el **grupo de 11-15 años**, los valores de colesterol total, HDL-colesterol y LDL-colesterol son similares en ambos grupos. Sin embargo, respecto al HDL-colesterol un 19,4 % de los que experimentan *catch-up* presentan valores inferiores a 40 mg/dL, en comparación con el grupo de tratamiento que es de 2,4(p=0,02).

Jaquet *et al*⁽¹¹³⁾ en el estudio *Haguenau*, encontraron diferencias estadísticamente significativas en todos los componentes que conforman el síndrome metabólico a los 22 años de edad entre los nacidos PEG y los adecuados para la edad gestacional.

E) Tratamiento con rhGH y síndrome metabólico.

En este estudio, la población de nacidos PEG en tratamiento con rhGH presenta valores similares a la población control para los marcadores bioquímicos. Además, el tratamiento con rhGH no produce por sí misma alteración del metabolismo

hidrocarbonado. El tratamiento con rhGH no empeora ninguno de los parámetros estudiados en esta población de niños nacidos PEG.

La población nacida PEG de por sí presenta un aumento de riesgo de desarrollar obesidad, resistencia a la insulina y diabetes *mellitus* tipo 2 en la vida adulta⁽²²⁰⁾, pero parece ser mayor entre aquellos niños que presentan un crecimiento recuperador espontáneo que en los tratados con rhGH^(75,221-223). El tratamiento con rhGH en niños nacidos PEG mejora la composición corporal, la tensión arterial y el metabolismo lipídico⁽²²⁵⁾. Produce además un descenso de los niveles de colesterol total y de lipoproteínas de baja densidad (LDL) ya desde el primer año de tratamiento permaneciendo en rango normal posteriormente^(225,226). De Kort *et al*⁽⁴²⁹⁾ evalúan el efecto tras cuatro años de tratamiento con rhGH en 404 pacientes nacidos PEG objetivando un descenso de la tensión arterial sistólica y diastólica, del porcentaje de masa grasa y una mejoría de la sensibilidad a la insulina.

La prevalencia de síndrome metabólico es mayor en pacientes afectos de déficit de hormona de crecimiento que no han recibido tratamiento con rhGH en comparación con los que han recibido al menos 2 años de tratamiento⁽⁴³⁰⁾. El efecto del tratamiento con rhGH durante 4 años sobre los factores de riesgo cardiovascular y metabólico es similar tanto en pacientes nacidos PEG, pretérmino y a término⁽⁴³¹⁾.

Se han buscado asociaciones del aumento de prevalencia de síndrome metabólico en esta población y diferentes ejes hormonales entre ellos el eje corticosuprarrenal; una mayor exposición de los niños nacidos PEG al cortisol les predispondría para el desarrollo de hipertensión arterial y síndrome metabólico⁽⁴³²⁾. Existe un incremento de los niveles de cortisol en niños y adultos nacidos PEG. El metabolismo periférico del cortisol está modulado por la enzima 11 β hidroxisteroide deshidrogenasa que cataliza el paso de la cortisona inactiva a cortisol potenciando los efectos periféricos tisulares del cortisol⁽⁴³²⁾. Mientras que el déficit de GH se asocia con una hiperactividad de dicha enzima, la administración de rhGH es capaz de inhibir su acción a través de la inhibición de la expresión génica⁽⁴³³⁾. La actividad de esta enzima estimulada mediante la administración de acetato de cortisona es mayor en la población nacida PEG (de edad prepuberal) que en los controles y se normaliza con la administración de rhGH⁽⁴³³⁾. Además en la población nacida PEG, pero no en la

población control, la actividad enzimática de la 11 β hidroxisteroide deshidrogenasa se correlaciona negativamente con la edad gestacional y con el peso al nacer, siendo mayor en los niños con menor peso y con mayor prematuridad⁽⁴³³⁾. No se correlaciona ni con la edad ni con la talla ni con el índice HOMA ni con la respuesta al tratamiento con rhGH, indicando que dicha hiperactividad sería intrínseca al niño nacido PEG y de origen prenatal y no adquirida con el paso del tiempo⁽⁴³³⁾. La hiperactividad enzimática en los niños nacidos PEG determinaría una mayor biodisponibilidad y acción intracrina del cortisol que actuaría como factor permisivo para el desarrollo de un síndrome metabólico y que el tratamiento con rhGH normalizaría dicha actividad y actuaría como factor protector para el desarrollo del síndrome metabólico⁽⁴³³⁾.

5.3 EN RELACIÓN A LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL.

La ecografía carotídea y la medición del índice íntima-media carotídeo es un parámetro universalmente utilizado en población adulta para la identificación precoz de enfermedad cardiovascular en pacientes con factores de riesgo⁽²⁸⁴⁾. Esta técnica inocua, cada vez es de uso más extendido en población pediátrica obesa, afecta de diabetes *mellitus*, o hipercolesterolemia. Los niños nacidos PEG presentan un aumento de riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular de adulto, por lo que la ecografía carotídea es una técnica ideal para su valoración y seguimiento. Así, el índice íntima-media carotídeo es predictor de enfermedad cardiovascular en niños con sobrepeso, dislipemia, hipertensión, alteración del metabolismo hidrocarbonado y antecedente de nacer PEG^(99,266,271,285,286).

El estudio de la arteria carotídea común mediante ultrasonidos, desde el punto de vista tanto anatómico como con la realización de mediciones del diámetro y del índice íntima-media, cada vez cobra mayor importancia para la prevención, tratamiento y evaluación del riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, ya que nos da una idea sobre la estimación de las propiedades mecánicas arteriales⁽²⁵⁴⁾. Esta técnica se utiliza para estudiar determinantes de aterosclerosis y sus consecuencias; además, los cambios en el índice íntima-media a lo largo del tiempo son utilizados como predictores de futuros eventos cardíacos. Al realizar el estudio carotídeo, el parámetro más importante

a valorar es el índice íntima-media, ya que se considera que es un indicador de desarrollo de evento cardiovascular; la formación de la placa de ateroma se produce por engrosamiento parietal. Además, en este estudio se han querido valorar otros parámetros de la arteria carótida que nos pudieran proporcionar más información.

En adultos, el espesor de la capa íntima-media carotídea es un marcador precoz y sensible de un proceso vasculopático precoz⁽²⁷⁸⁾. Su medida va en aumento con la edad, el sexo masculino, el IMC, el hábito tabáquico, la tensión arterial sistólica elevada, el colesterol sérico, homocisteína, fibrinógeno y la PCR⁽³⁰⁶⁾. El índice íntima-media carotídeo anticipa un riesgo de infarto miocárdico y muerte cardiovascular en la población general⁽³⁰⁷⁾. Existe una asociación entre nacer PEG y la disfunción endotelial, aunque los resultados son contradictorios según estudios, debido a los métodos usados, los segmentos de la arteria carótida utilizados^(357,358), de las poblaciones utilizadas, las distintas edades a los que se les ha estudiado o los diferentes criterios de inclusión⁽²²⁹⁾. La restricción del crecimiento fetal se asocia con una disfunción endotelial en humanos⁽³⁵⁹⁻³⁶¹⁾. La relación entre nacer PEG y el índice íntima-media carotídeo es inversa según el grado de restricción de crecimiento^(365,366).

Nacer PEG tiene como consecuencia la presencia de disfunción endotelial en niños y adultos, independientemente de otros factores de riesgo^(376,377). Aunque muchas de las complicaciones de presentar aterosclerosis suceden durante la edad adulta (infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares,...), en las autopsias de niños y adolescentes con antecedente de nacer PEG, se ha confirmado la presencia de lesiones ateroscleróticas^(380,381). Varios estudios describen un incremento del índice íntima-media en niños con factores cardiovasculares conocidos^(309,310). Aunque las complicaciones de la enfermedad cardiovascular aparecen en la vida adulta, hay evidencia de que la arteriosclerosis empieza ya en la infancia⁽³¹¹⁾. Los factores de riesgo de presentar aterosclerosis subclínica son similares a los de enfermedad cardiovascular⁽³¹²⁾ y entre ellos se encuentra la elevación del índice íntima-media carotídea⁽²⁸⁰⁾.

En el **grupo de 4-10 años**, los pacientes nacidos pequeños para la edad gestacional que han experimentado un *catch-up* espontáneo presentan valores superiores de forma estadísticamente significativa de índice íntima-media carotídea estudiado tanto en sección longitudinal como transversal y valorado en sístole como en diástole, en

comparación tanto con el grupo PEG que recibe tratamiento con hormona de crecimiento, como con el grupo control; los valores obtenidos en estos dos últimos grupos son similares. Estos hallazgos ponen de manifiesto el inicio de una alteración vascular en los pacientes PEG con crecimiento recuperador espontáneo ya en esta edad temprana de la vida. Por otro lado, en los pacientes con tratamiento con rhGH los valores son similares a los obtenidos en la población control lo que sugiere que el *catch-up* farmacológico que experimentan podría ser más adecuado desde el punto de vista cardiovascular, que el espontáneo que se realice de forma muy rápida, y sobre todo a base de ganancia de masa grasa, lo que pudiera resultar perjudicial a largo plazo. En este estudio, un 30,4 % de los nacidos PEG con *catch-up* espontáneo presentan un índice íntima-media carotídeo mayor de 0,4 mm, por un 3,7% en el grupo de PEG en tratamiento con rhGH (p=0,001).

Al igual que sucede en el grupo de 4-10 años, en este estudio, los pacientes entre **11-15 años** nacidos pequeños para la edad gestacional que presentan *catch-up* espontáneo, presentan valores superiores de forma estadísticamente significativa de índice íntima-media carotídea estudiado tanto en sección longitudinal como transversal y valorado en sístole como en diástole, en comparación tanto con el grupo PEG que recibe tratamiento con hormona de crecimiento, como con el grupo control, siendo mayores las diferencias entre ellos, mientras que los valores obtenidos entre estos dos últimos grupos siguen siendo similares. En este estudio, un 35,5 % de los nacidos PEG con *catch-up* espontáneo presentan un índice íntima-media carotídeo mayor de 0,45 mm, por un 7,3% en el grupo de PEG en tratamiento con rhGH (p=0,001). Los pacientes nacidos PEG que han experimentado un crecimiento recuperador espontáneo presentan valores superiores de una gran mayoría de parámetros carotídeos, fundamentalmente los referentes a la relación íntima-media carotídea, considerados como predictores de futura enfermedad cardiovascular.

Salonen *et al*⁽⁴³⁴⁾ analizan el índice íntima-media carotídeo en 70 adultos de 20 años (35 nacidos PEG y 35 adecuados a la edad gestacional) observando una correlación inversa con la longitud al nacimiento. Oren *et al*⁽⁴³⁵⁾ estudian el índice íntima carotídeo en 700 adultos alemanes de entre 27 y 30 años concluyendo que aquéllos con el antecedente de bajo peso al nacimiento que presentaron un crecimiento postnatal exagerado presentaban valores superiores de forma estadísticamente

significativa. Koklu *et al*⁽⁴³⁶⁾ realizan la medición del índice íntima-media aórtico en 40 recién nacidos PEG y 40 controles obteniendo valores superiores en los nacidos PEG. En esta línea, Skilton *et al*⁽⁴³⁷⁾ miden el índice íntima-media aórtico en 25 recién nacidos PEG y 25 adecuados a la edad gestacional obteniendo valores superiores de forma estadísticamente significativa en los PEG.

En niños con sobrepeso, dislipemia, hipertensión, alteración del metabolismo hidrocarbonado y antecedente de nacer PEG, existe una relación con el índice íntima-media carotídeo que también es predictor de enfermedad cardiovascular^(99,266,271,285,286). Varios estudios describen un incremento del índice íntima-media en niños con factores cardiovasculares conocidos^(309,310). La edad, una historia familiar de enfermedad cardiovascular y la obesidad, se han asociado con aumento del índice íntima-media en los niños⁽³¹³⁾. Aunque las complicaciones de la enfermedad cardiovascular aparecen en la vida adulta, hay evidencia de que la arteriosclerosis empieza ya en la infancia⁽³¹¹⁾, como se demuestra con las alteraciones ecográficas halladas en estos estudio. Los factores de riesgo para presentar aterosclerosis subclínica son similares a los de enfermedad cardiovascular⁽³¹²⁾ y entre ellos se encuentra la elevación del índice íntima-media carotídea⁽²⁸⁰⁾.

Los niños con obesidad y síndrome metabólico tienen mayores valores de índice íntima-media y mayor diámetro arterial, tanto en sístole como en diástole, comparado con población infantil sana⁽³²¹⁾, lo que sugiere que el síndrome metabólico produce una remodelación arterial precoz. La hipertensión se asocia con disfunción arterial en población adulta⁽²³⁶⁾ y en niños^(329,330). En las familias afectas de hipercolesterolemia familiar también se ha encontrado un incremento del índice íntima-media^(341,342), disfunción endotelial⁽³³⁷⁻³⁴⁰⁾ y rigidez arterial^(338,341). Existe un incremento del índice íntima-media carotídeo en pacientes afectos de diabetes *mellitus* tipo 1 ya sean niños o adultos⁽³⁴⁴⁻³⁴⁸⁾, así como en diabéticos tipo 2⁽³⁴⁹⁾, tan relacionados con la obesidad⁽³⁵⁰⁾. Se relaciona tanto con el tiempo de evolución de la diabetes⁽³⁵¹⁾ como con la dosis de insulina utilizada, sugiriendo que los niveles elevados de insulina tienen una influencia negativa sobre la pared arterial⁽²³⁶⁾, cuando el control no es del todo adecuado.

En este trabajo, las exploraciones carotídeas han sido realizadas por el Dr. Jesús Remírez (DEP), experimentado radiólogo con mucha experiencia en este campo.

Aunque en la literatura sólo se encuentra estudio de carótidas en una sección y habitualmente sólo se menciona el índice íntima-media, parámetro más importante de la exploración, se quiso realizar tanto en sección longitudinal y transversal y en sístole y diástole, estudiando todos los parámetros posibles. Muchos estudios realizan las mediciones en ambas carótidas primitivas (izquierda y derecha) o en la carótida externa o izquierda de uno o los dos lados, sin que exista un consenso universal; en éste se ha realizado estudio de la arteria carótida primitiva derecha.

5.3.1 CORRELACIONES EN RELACIÓN A LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL.

En el **grupo de 4-10 años**, se ha encontrado una correlación negativa entre la longitud al nacimiento (valor absoluto y SDS) y el índice íntima-media carotídeo. Esta correlación es positiva al comparar éste con los valores analíticos de insulina, relación insulina/glucosa e índice de HOMA. Además, existe una correlación positiva entre la tensión arterial diastólica y el índice íntima-media carotídeo. Al analizar los dos grupos de estudio por separado (PEG con tratamiento con rhGH y PEG con catch-up espontáneo) se encuentra una correlación negativa entre el peso al nacimiento y el índice íntima-media carotídeo en ambos grupos y positiva entre éste último con los niveles de triglicéridos y de homocisteína únicamente en el grupo con *catch-up* espontáneo. Respecto a los datos de la exploración física, tanto la edad, como el peso y el índice de masa corporal correlacionan de forma positiva con el valor de índice íntima-media carotídeo.

En el **grupo de 11-15 años**, el peso y la longitud al nacimiento (tanto en valor absoluto como en desviación estándar) se correlacionan de forma negativa con el índice íntima-media carotídeo. Existe una correlación positiva entre los valores de triglicéridos, LDL-colesterol, insulina, relación insulina/glucosa e índice de HOMA con el índice íntima-media carotídeo. Respecto a los datos de la exploración física, tanto la edad, como el peso y el índice de masa corporal correlacionan de forma positiva con el valor de índice íntima-media carotídeo, así como el valor de tensión arterial sistólica. Al analizar los dos grupos de estudio por separado (PEG con tratamiento con rhGH y PEG con catch-up espontáneo) únicamente se encuentra correlación negativa entre el SDS

peso al nacimiento y la longitud al nacimiento con el índice íntima-media carotídeo y positiva entre éste y la tensión arterial diastólica en el grupo PEG con tratamiento con rhGH. En el grupo con *catch-up* espontáneo no se han hallado correlaciones probablemente debido a la homogeneidad de resultados en este grupo y al bajo número de pacientes estudiados.

Se ha observado en el grupo de mayor edad que, además ya presenta una pubertad establecida, la correlación con el índice íntima-media carotídeo es mayor para los mismos parámetros analíticos que en el grupo de 4-10 años (insulina, relación insulina/glucosa e índice de HOMA), apareciendo nuevas correlaciones con los valores de triglicéridos y de LDL-colesterol. Además a los 11-15 años ya existe una correlación positiva entre la tensión arterial sistólica y el índice íntima-media carotídeo.

Aunque no se ha señalado en la sección de resultados, se ha realizado un estudio de correlaciones en función del sexo, obteniéndose resultados similares tanto en varones como en mujeres y extrapolables al grupo general, por lo que se puede decir que los resultados obtenidos no varían en función del sexo.

El valor del índice íntima-media se ha relacionado con el peso, el índice de masa corporal y la tensión arterial sistólica en adultos jóvenes sanos (no obesos, sin hipertensión arterial), con edades comprendidas entre 18 y 25 años⁽²⁸⁷⁾, lo que sugiere que la medida del índice íntima-media no es arbitraria sino que se comporta como otro factor de riesgo de enfermedad cardiovascular. Además, se ha descrito una relación entre el IMC y el índice íntima-medio carotídeo tanto en varones como mujeres y persiste incluso cuando se excluyen a los pacientes obesos con IMC mayor del percentil 85, al estudiar únicamente a niños y adolescentes clasificados como de peso saludable (IMC menor del percentil 85)⁽²⁹⁷⁾. En niños con sobrepeso, dislipemia, hipertensión, alteración del metabolismo hidrocarbonado y antecedente de nacer PEG, existe una relación con el índice íntima-media carotídeo que también es predictor de enfermedad cardiovascular^(99,266,271,285,286).

5.3.2 TRATAMIENTO CON rhGH Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL.

En este estudio, la población de nacidos PEG en tratamiento con rhGH presenta valores similares a la población control tanto para los marcadores carotídeos, sugiriendo que el catch-up farmacológico que presenta esta población pudiera ser menos perjudicial que el efectuado espontáneamente en los primeros años de la vida postnatal. El tratamiento con rhGH no empeora ninguno de los parámetros estudiados en esta población de niños nacidos PEG.

El tratamiento con rhGH tanto a corto como a largo plazo es beneficioso gracias a sus efectos sobre la distribución de la grasa abdominal, la disminución de la LDL-colesterol y la mejoría de la función cardiaca, con aumento de la masa cardiaca^(387,391). El déficit de GH también se asocia con un aumento del número de placas de ateroma en arterias carótida y femoral, con un aumento del índice íntima-media^(387,392,393); el tratamiento con rhGH revierte estos cambios precoces tanto en la morfología como en la función y podría indicar un posible efecto beneficioso del tratamiento con rhGH sobre el sistema vascular^(387,394,395). Mejora tanto los valores de índice íntima-media carotídeo como la función endotelial por acciones directas propias de la hormona sobre el endotelio arterial, como por el efecto beneficioso de sus acciones indirectas como son: disminución de los niveles de LDL-colesterol, colesterol total y triglicéridos, normalización de los valores de tensión arterial, redistribución de la grasa abdominal con aumento de la masa magra, disminución de los valores de IMC y mejoría de la función cardiaca^(387,393-395).

La disfunción endotelial es un evento de desarrollo precoz en los pacientes afectados de déficit de GH⁽⁴³⁸⁾; se debe a que los niveles descendidos de GH e IGF-I producen alteración de marcadores cardiovasculares como la homocisteína, óxido nítrico, proteína C reactiva, fibrinógeno o plasminógeno asociado a cambios en el metabolismo lipídico y de hidratos de carbono⁽⁴³⁸⁾. Estos cambios son reversibles mediante la administración de rhGH, mejorando los niveles de IGF-I y produciendo mejoría de la elasticidad y función arterial⁽⁴³⁸⁾. Asimismo la administración conjunta de

rhGH/rhIGF-I tendría un efecto mayor a la administración aislada de rhGH⁽⁴³⁸⁾. Se ha valorado la biodisponibilidad de óxido nítrico en pacientes sanos antes y tras la administración de rhGH durante 10 días objetivándose un aumento de la misma con mejoría de marcadores de riesgo cardiovascular⁽⁴³⁹⁾. En adultos con déficit de GH, existe un aumento de los niveles de factor vascular de crecimiento endotelial (VEGF), implicado en el aumento de morbilidad y mortalidad cardiovascular, al estar implicado en mecanismos de tipo oxidativo⁽⁴⁴⁰⁾. El tratamiento con rhGH se muestra eficaz en la disminución del VEGF y consecuentemente del riesgo cardiovascular⁽⁴⁴¹⁾.

En pacientes con enfermedad renal crónica que presentan disfunción endotelial, responsable de un aumento de morbimortalidad cardiovascular, se ha observado cómo ciclos cortos de tratamiento con rhGH mejoran de forma significativa el flujo sanguíneo en las zonas afectas, aumentando el flujo postisquémico⁽⁴⁴²⁾.

5.4 EN RELACIÓN A LA MUESTRA Y EL TIPO DE ESTUDIO.

Los elementos positivos de dicho trabajo radican en que ha sido realizado en una misma Unidad, por lo cual tanto la muestra como su seguimiento clínico ha sido homogéneo, existe una excelente relación entre la Maternidad del hospital con la Unidad de Endocrinología con lo que se consigue que los niños nacidos PEG acudan a la consulta de una forma precoz; además, respecto a los resultados, indicar que todos los estudios analíticos se han realizado en el mismo laboratorio del hospital, mientras que todas las ecografías carotídeas han sido realizadas por un mismo explorador.

Respecto a las limitaciones del estudio destaca el hecho de ser un estudio transversal, con lo que será necesario proseguirlo de forma longitudinal en una segunda fase, para poder confirmar los resultados obtenidos. Se ha realizado un estudio de tipo transversal, en el que se han valorado distintos parámetros a cada sujeto que ha participado en el estudio, únicamente en una oportunidad. De todos es sabido que lo ideal es realizar un estudio longitudinal en el que se valore a cada paciente en distintos momentos temporales, para así ver las variaciones que en él se producen, su evolución.

El objetivo de este trabajo es realizar una estimación de los marcadores de síndrome metabólico en una población nacida pequeña para la edad gestacional y poder estimar en qué momento de la vida comienzan a manifestarse. Una vez realizado esto y habiendo observado que realmente se presentan las alteraciones metabólicas, sería interesante llevar a cabo estudios longitudinales para poder ampliar el conocimiento sobre esta población.

Este trabajo está compuesto por 269 niños de edades comprendidas entre los 4 y los 15 años. En lo que respecta a la población nacida pequeña para la edad gestacional, está formada por 181 niños, de los cuales 86 han realizado un crecimiento recuperador espontáneo y 95 no han realizado crecimiento recuperador y han recibido tratamiento con rhGH. No se ha tenido en cuenta el tipo de lactancia recibida al nacimiento ni la posible existencia de diferencias en cuanto al porcentaje de lactancia materna/artificial en cada grupo de estudio.

Al analizar la población PEG, observamos que se trata de familias afectas de una relativa baja talla familiar, ya que su talla genética se encuentra alrededor de -1,2 SDS. Quizás, si se realizara el análisis de una población PEG con tallas familiares por encima de las de nuestra muestra, los resultados obtenidos podrían variar, probablemente empeorando, al tratarse de recién nacidos, además de pequeños para la edad gestacional, por debajo de su potencial genético. No han sido valorados los antecedentes familiares de tipo cardiovascular, tales como diabetes *mellitus*, hipertensión arterial, obesidad o alteración del perfil lipídico.

Las consecuencias del crecimiento fetal restringido sobre la composición corporal repercuten más allá de la infancia, observándose dichos hallazgos en la edad adulta⁽⁸⁵⁾. La ganancia de peso en la infancia es el mejor predictor de la composición corporal en la adolescencia y edad adulta, siendo menor el efecto de la longitud al nacimiento⁽⁸⁶⁾. Existen multitud de estudios que demuestran una correlación entre el bajo peso al nacimiento, el crecimiento recuperador y el síndrome metabólico aunque sólo uno de ellos compara recién nacidos PEG con adecuados para la edad gestacional⁽⁸⁷⁾. En este estudio, respecto a los datos al nacimiento, al ser todos controlados en la consulta de Endocrinología Pediátrica, cuyo motivo más frecuente de consulta es la talla baja, nos encontramos con una población que presenta una longitud

al nacimiento alrededor de $-2,8$ SDS, mientras que el peso al nacimiento se sitúa en torno a -2 SDS, es decir, se trata de una muestra nacida pequeña para la edad gestacional, con mayor afectación de la longitud que del peso. Este hecho es fundamental a la hora de valorar los resultados, ya que la mayoría de estudios realizados hasta la fecha, relacionan el desarrollo de síndrome metabólico con niños nacidos PEG, presentando pesos al nacimiento muy inferiores a los de nuestra población, sin analizar en profundidad la importancia de la longitud. Así pues, sería de esperar que al estudiar poblaciones con pesos menores al nacimiento, los resultados podrían estar más alterados en comparación con este trabajo.

Esta población PEG presenta una edad gestacional de 37^1 semanas en el grupo de 4-10 años y 37^5 semanas en el de 11-15 años. Este hecho contrasta con las 39 semanas de edad gestacional que presenta de media el grupo de los controles. Por lo tanto, se trata de una muestra de prematuros tardíos, casi a término, aunque sin llegar a serlo.

Sería interesante para próximos trabajos, incluir dentro de los grupos de comparación un grupo de niños nacidos PEG que no hayan realizado *catch-up* y no estén en tratamiento con rhGH, para poder valorar si existe verdaderamente una programación fetal en esta población, o si las alteraciones metabólicas se deben a una ganancia rápida y excesiva de grasa, y si el tratamiento con rhGH realmente no empeora su situación metabólica en los niños que reciben dicho tratamiento.

5.5 APLICABILIDAD DEL ESTUDIO.

Este trabajo tiene una aplicabilidad asistencial y clínica muy definida ya que estudia a una población pediátrica de riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico en la edad adulta con objeto de poder establecer medidas preventivas. Identificar los factores de riesgo cardiovascular y metabólicos en edades tempranas de la vida es de vital importancia de cara a la prevención de la enfermedad cardiovascular, dado que hay fuertes evidencias de la regresión de la enfermedad a través de la intervención sobre los factores de riesgo modificables. La demostración de

la hipótesis de que los niños nacidos PEG que desarrollan sobrepeso y obesidad se comportan de manera diferente al resto de niños obesos (en relación a marcadores analíticos, adipokinas y de disfunción endotelial) con una aparición más precoz del daño metabólico obligaría a seleccionar este grupo de niños como de especial riesgo cardiovascular y metabólico para establecer medidas preventivas ya en la infancia y adolescencia. Ello hace que este estudio tenga importantes aplicaciones prácticas en el campo de la salud pública y en la medicina preventiva. Supone trabajar en la prevención de las enfermedades prevalentes del adulto con alto impacto económico, social, sanitario y laboral. El estudio de los determinantes de aterosclerosis en la población infantil nos muestra la importancia de la prevención de enfermedades en esta época, ya que existe una rápida progresión de la aterosclerosis entre los 15 y 19 años⁽³⁹⁶⁾.

La búsqueda de soluciones para revertir el daño endotelial es uno de los retos de la medicina actual, para intentar disminuir el riesgo de sufrir sus complicaciones cardiovasculares^(344,397). Es por ello que las intervenciones deben realizarse lo más precozmente posible. Por ejemplo, la edad a la que se inicia el tratamiento con estatinas en niños con hipercolesterolemia familiar es el principal predictor de regresión de los parámetros carotídeos⁽³⁹⁸⁾. En el caso de la población obesa y de la población con antecedente de nacer PEG, las intervenciones en el estilo de vida, mediante la práctica de entrenamiento en el ejercicio aeróbico, pérdida de peso o modificaciones en los hábitos dietéticos son beneficiosas en cuanto a conseguir una mejoría en la salud arterial y en mejorar la disfunción arterial tanto en niños como en adultos^(236,399). Esta respuesta positiva ha hecho que se especule sobre si la modificación en los estilos de vida durante la infancia pueden mejorar la salud arterial, cualquiera que sea la patología que presente el paciente⁽²³⁶⁾. Varias estrategias de intervención como actividad física, dieta y suplementar la dieta con antioxidantes pueden mejorar la función arterial en niños con o sin morbilidades cardiovasculares^(266,319,339,353,400-405). El ejercicio físico aeróbico mejora la función endotelial en niños sanos^(406,407). El ejercicio puede explicar hasta el 23% de la variabilidad en los resultados obtenidos en el índice íntima-media⁽⁴⁰⁷⁾. El ejercicio saludable produce que la pared arterial estimule la expresión del gen de la óxido nítrico sintetasa con un consecuente aumento en las concentraciones de óxido nítrico que resultan beneficiosas para la pared arterial, aumentando el flujo sanguíneo^(400,408), hecho que no sucede en tan alta medida con un exceso de ejercicio⁽²³⁶⁾. Asimismo, la intervención en la dieta, mediante reducción de grasas saturadas, presenta beneficios a

largo plazo en la función endotelial⁽⁴⁰⁹⁾. Esta mejora se asocia con los cambios en los niveles de colesterol⁽²³⁶⁾.

En obesos, el efecto positivo del ejercicio aparece tras 6-8 semanas de ejercicio realizado tres a cuatro veces por semana durante unos 60 minutos de media mediante la realización de deportes o actividades que requieran movimiento⁽⁴¹²⁾ o 30-50 minutos de ejercicio aeróbico que incremente de forma progresiva al 50-80 % de la máxima capacidad cardiaca según edad⁽⁴¹³⁾, o una combinación de ejercicio aeróbico y de resistencia⁽⁴¹⁴⁾. Sin embargo, no se han objetivado mejoras en el índice íntima-media carotídeo con intervenciones cortas. Seis semanas de intervención dietética, consistentes en una dieta equilibrada hipocalórica, mejora la función endotelial en niños con sobrepeso y obesidad⁽⁴¹⁵⁾. Si se combina el cambio dietético junto con la realización de ejercicio físico de forma regular obtenemos un beneficio mayor^(415,416), superando el beneficio conseguido sólo con la dieta⁽⁴¹⁵⁾. La rápida mejoría de la función endotelial en intervenciones durante un periodo corto de tiempo tras cambios en el estilo de vida en cuanto a dieta y/o ejercicio, sugieren que éstos mejoran la función vasodilatadora mediada por el óxido nítrico, probablemente debido a efectos tanto directos como indirectos⁽⁴¹⁶⁾, como una disminución de los marcadores proinflamatorios^(236,414), debido a la pérdida de peso y/o reducción del perímetro abdominal y, consecuentemente, de la grasa abdominal⁽⁴¹⁷⁾.

Teniendo en cuenta estas premisas, la pauta de actuación con los niños nacidos PEG atenderá a los siguientes aspectos:

1) Fomento de la lactancia materna y evitación de fórmulas reforzadas. Si la lactancia debe ser la recomendación universal para todo tipo de recién nacidos, en esta población constituye la alimentación idónea, al adaptarse a las necesidades de los lactantes; además es importante evitar la sobrecarga de calorías para conseguir rápidas recuperaciones de peso.

2) Control regular del peso e IMC. La premisa fundamental en la población y sobre todo en estos pacientes es evitar aumentos importantes de peso e IMC, ya que se asocian con una adiposidad central, nada recomendable para nuestros niños, ya que es el

origen de las siguientes alteraciones que se producen: insulinoresistencia, hipertensión arterial, síndrome metabólico, disfunción vascular,...

3) Vigilancia estricta de los que superen un IMC > p50. Es muy importante promover medidas que eviten el sobrepeso y la obesidad en esta población para evitar añadir mayor número de factores de riesgo a los inherentes que presenta esta población.

4) Atención al rebote adiposo antes de los 5 años, seguimiento estricto y recomendaciones adecuadas. Sería fundamental conseguir un crecimiento recuperador espontáneo lo más lento posible, mediante la explicación a los familiares de la situación del paciente; se trata de un niño nacido PEG, recuperando su carril genético aproximadamente el 85% de ellos y teniendo la posibilidad de un tratamiento seguro y eficaz para el 15% restante. Por ello, es fundamental aconsejar a las familias de la forma correcta, evitando preocupaciones en ellos debido a la situación que presente el paciente.

5) Control de la tensión arterial desde los 3 años dentro del programa de salud. Esta población de por sí presenta factores de riesgo cardiovascular, por lo que debemos hacer énfasis en la prevención primaria y secundaria de otros posibles factores de riesgo para conseguir evitarlos.

6) Determinación de lípidos plasmáticos a partir de 5 años en obesos y en los que tengan antecedentes familiares de dislipemia.

7) El tratamiento y la dieta en los casos de dislipemia seguirá las recomendaciones generales para la población.

8) Deberá prevenirse especialmente el hábito tabáquico y tabaquismo pasivo. Como se ha explicado, el tabaco, ya sea de forma activa o pasiva, es el principal factor etiológico para un crecimiento restringido durante el embarazo, por lo que se trata de una medida de prevención primaria para evitar el nacimiento de niños PEG, evitando las futuras comorbilidades que acarrea esta entidad.

9) Si existen antecedentes familiares de diabetes *mellitus* tipo 2, presencia de obesidad o acantosis, o en etnias con alta prevalencia, determinación de glucemia basal o sobrecarga oral con glucosa.

10) En los pacientes sometidos a tratamiento con hormona de crecimiento debe vigilarse estrechamente el metabolismo hidrocarbonado. Aunque se ha demostrado que el tratamiento con rhGH es eficaz y seguro, se trata de una población que, per sé, presenta un riesgo de diabetes mellitus tipo 2 por lo que es preciso realizar controles periódicamente.

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. La condición PEG asociada a crecimiento recuperador espontáneo, durante la prepubertad, no se ha asociado a riesgo clínico metabólico, evaluado mediante el peso, IMC y TA, que han sido semejantes a la población control. No obstante, los valores de TA han resultado ser superiores a los de los niños PEG tratados con rhGH.
2. Durante la pubertad, en los niños nacidos PEG con crecimiento recuperador espontáneo se ha evidenciado la existencia de mayor riesgo metabólico, evaluado mediante el IMC y TA sistólica, con respecto a la población control.
3. Tanto en la prepubertad, como en la pubertad, los niños nacidos PEG con crecimiento recuperador espontáneo muestran menor sensibilidad a la insulina, determinada mediante la relación insulina/glucosa e índice de HOMA, que la población nacida PEG sin crecimiento recuperador espontáneo y tratada con rhGH.
4. Nacer con bajo peso y/o longitud para la edad gestacional se asocia en la infancia y adolescencia con signos ecográficos de mayor disfunción endotelial.
5. Los niños nacidos PEG con crecimiento recuperador espontáneo muestran ya desde la infancia signos ecográficos de disfunción endotelial, indicativos de mayor riesgo cardiovascular, que persiste en la pubertad.
6. Los niños nacidos PEG en tratamiento con rhGH no presentan signos ecográficos de disfunción endotelial en relación a la población control.
7. En los niños nacidos PEG que no han experimentado crecimiento recuperador no se ha constatado alteración del metabolismo hidrocarbonado y el tratamiento con rhGH no ha inducido cambios en dicho metabolismo.

8. En los niños nacidos PEG sin crecimiento recuperador espontáneo, el tratamiento con rhGH no produce alteraciones en ninguno de los parámetros estudiados evaluadores de síndrome metabólico.
9. En los niños nacidos PEG sin crecimiento recuperador espontáneo, el tratamiento con rhGH no se acompaña de alteraciones de disfunción endotelial.
10. Los niños nacidos PEG que experimentan crecimiento recuperador espontáneo, a diferencia de los que no lo presentan, pueden tener alteraciones muy precoces que conduzcan a un síndrome metabólico. La disfunción endotelial ya está presente en la infancia y una menor sensibilidad insulínica se ha constatado en la edad prepuberal, persistiendo en la pubertad.

7. BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Hernández M. El patrón de crecimiento humano: factores que regulan el crecimiento. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez-Hierro F, editores. Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia. Barcelona: Doyma; 2000. p. 63-81.
2. Carrascosa A, Ballabriga A. Crecimiento y nutrición. Retraso de crecimiento de origen nutricional. En: Ballabriga A, Carrascosa A, editores. Nutrición en la infancia y adolescencia. 2.ª ed. Madrid: Ergón; 2006. p. 891-918.
3. Thomis MA, Towne B. Genetic determinants of prepubertal and pubertal growth and development. *Food Nutr Bull* 2006; 27:257-78.
4. Ulijaszek SJ. The international growth standard for children and adolescent project: Environmental influences on preadolescent and adolescent growth in weight and height. *Food Nutr Bull* 2007;27:279-94.
5. WHO. Nutrition. Global surveillance through anthropometric measurements, Part I. *Weekly Epidemiological Record* 1987;62:37-8.
6. WHO Working Group. Use and interpretation of anthropometric indicators of nutritional status. *Bull WHO* 1986;64:929-41.
7. Styne DM. Fetal growth. *Clin Perinatol* 1998;25:917-38.
8. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med* 1999;340:1234-8.
9. Ballabriga A, Carrascosa A. Nutrición fetal: retraso de crecimiento intrauterino. En: Ballabriga A, Carrascosa A, editores. Nutrición en la infancia y adolescencia. Madrid: Ergón; 2006. p. 1-51.
10. Carrascosa A, Vicens-Calvet E, Yeste D, Espadero R, Ulied A, and the SGA Spanish Collaborative Group. Children born small for gestational age (SGA) who fail to achieve catch up growth by 2-8 years of age are short from infancy to adulthood. *Pediatr Endocr Rev* 2006;1:15-27.
11. Chatelain P, Carrascosa A, Bona G, Ferrández-Llongás A, Sippell W. Growth hormone therapy for short children born small for gestational age. *Horm Res* 2007;68:300-9.
12. Leon DA, Lithell HO, Vagero D, Koupilova I, Mohsen R, Berglund L, Lithell UB, McKeigue PM. Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischaemic heart disease: cohort study of 15 000 Swedish men and women born 1915-29. *BMJ* 1998;317:241-5.
13. Barker DJ. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci (Lond)* 1998;95:115-28.
14. Wilcox AJ. On the importance and the unimportance of birth-weight. *Int J Epidemiol* 2001;30:1233-41.
15. Lubchenco LO, Hansaman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from live birth-weight data of 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963;32:793-800.
16. Brenner WE, Edelman DA, Hendricks CH. A standard of fetal growth for the United States of America. *Am J Obstet Gynecol.* 1976;126:555-64.
17. Gairdner D, Pearson J. A growth chart for premature and other infants. *Arch Dis Child* 1971;46:783-7.

18. Largo RH, Walli R, Duc G, Fanconi A, Prader A. Evaluation of perinatal growth. Presentation of combined intra- and extrauterine growth standards for weight, length and head circumference. *Helv Paediatr Acta* 1980;35:419-36.
19. Jiménez R, Figueras J, Villanueva C, Botet F. Valoración del crecimiento intrauterino a nivel del mar entre las 25 y 44 semanas de gestación. *Arch Pediatr* 1982;33:191-3.
20. Malvehy J, Fontan F, Iglesias J, Perez X, Espigol D, Aragon C, et al. Relación entre el peso de nacimiento y la edad de gestación en una población de recién nacidos del Hospital Maternal "Valle de Hebron". *An Esp Pediatr* 1988;28:497-502.
21. Pastor E. Curvas de desarrollo peso-talla fetal según la edad gestacional. *Acta Pediatr Esp* 1991;49:333-7
22. Delgado P, Melchor JC, Rodríguez-Alarcón J, Linares A, Fernández-Llebreg L, Barbazán MJ, et al. Curvas de desarrollo fetal de los recién nacidos en el Hospital de Cruces (Vizcaya). I. Peso. *An Esp Ped* 1996;44:50-4.
23. Delgado P, Melchor JC, Rodríguez-Alarcón J, Linares A, Fernández-Llebreg L, Barbazán MJ, et al. Curvas de desarrollo fetal de los recién nacidos en el Hospital de Cruces (Vizcaya). II. Longitud, perímetro e índice ponderal. *An Esp Ped* 1996;44:55-9.
24. Thomas P, Peabody J, Turnier V, Clark RH. A new look at intrauterine growth and the impact of race, altitude, and gender. *Pediatrics* 2000;106:21.
25. Kramer MS, Morin I, Yang H, Platt RW, Usher R, McNamara H, et al. Why are babies getting bigger? Temporal trends in fetal growth and its determinants. *J Pediatr* 2002;141:538-42.
26. Alonso T. Antropometría neonatal: Comparación étnica. *Acta Pediatr Esp* 1999;57:309-12.
27. Carrascosa A, Yeste D, Copil A, Almar J, Salcedo S, Gussinyé M. Patrones antropométricos de los recién nacidos pretérmino y a término (24-42 semanas de edad gestacional) en el Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron (Barcelona) (1997-2002). *An Pediatr* 2004;60:406-16.
28. Copil A, Yeste D, Teixidó R, Macià J, Santana S, Almar J, et al. Patrones antropométricos de los recién nacidos a término de grupos étnicos de raza no caucásica procedentes de Africa subsahariana, Marruecos y Sudamérica nacidos en Cataluña. *An Pediatr* 2006;65:454-60.
29. García-Dihinx Villanova J. Curvas de peso, longitud y perímetro cefálico según edad gestacional y sexo, de recién nacidos vivos en el Hospital Infantil Universitario Miguel Servet de Zaragoza. Tesis Doctoral Universidad de Zaragoza; 2002.
30. Karna P, Brooks K, Muttineni J, Karmaus W. Anthropometric measurements for neonates, 23 to 29 weeks gestation, in the 1990s. *Pediatr Perinatal Epidemiol* 2005;19:215-26.
31. Carrascosa A, Ferrández A, Yeste D, García-Dihinx J, Romo A, Copil A, et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte I: valores de peso y longitud en recién nacidos de 26-42 semanas de edad gestacional. *An Pediatr* 2008;68:544-51.
32. García-Dihinx J, Carceller R. Crecimiento intrauterino retardado frente a pequeño para su edad gestacional. *An Esp Pediatr* 2002;57:582-94.
33. Mahadevan N, Pearce M, Steer P. The proper measure of intrauterine growth retardation is function, not size. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:1032-5.

34. Goldenberg RL, Cliver SP. Small for gestational age and intrauterine growth restriction: Definitions and standards. *Clin Obstet Gynecol* 1997;40:704-14.
35. Usandizaga M, Ortiz-Caro J, Celorio JA, Calero F, García Elvira JI, Usandizaga JA. Definition of intrauterine growth retardation. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1984;44:656-8.
36. Usher R, McLean F. Intrauterine growth of live-born Caucasian infants at sea level: Standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks of gestation. *J Pediatr* 1969;74:901-10.
37. Morales-Rosello J. Physiologic restriction versus genetic weight potential: Study in normal fetuses and in fetuses with intrauterine growth retardation. *J Ultrasound Med* 1999;18:343-7.
38. Chard T. The myth of fetal growth retardation at term. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:1076-81.
39. Danielian P, Allman A, Steer P. Is obstetric and neonatal outcome worse in fetuses who fail to reach their growth potential? *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:452-4.
40. Goldenberg RI, Cutter GR, Hoffman HJ. Intrauterine growth retardation: Standards for diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:271-7.
41. Metcalf J. Clinical assessment of nutritional status at birth. Fetal malnutrition and SGA are not synonymous. *Pediatr Clin North Am* 1994;41:875-91.
42. Ferrández A, Labarta JI, Mayayo E. Children born small for gestational age: Multidisciplinary approach. *Pediatr Endocrinol Rev* 2009;6:324-5.
43. Alonso T. Valoración neonatal del crecimiento fetal. Ed Artegraf S.A, Madrid 2002;240-1.
44. Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega ACS, Czernichow P. International Small for Gestational Age Advisory Board Consensus Development Conference Statement: Management of Short Children Born Small for Gestational Age. *Pediatrics* 2003;111:1253-61.
45. Laron Z, Mimouni F. Confusion Around the Definition of Small for Gestational Age (SGA). *Ped Endocrinol Rev* 2005;3:364-5.
46. Barker DJP. Outcome of low birth weight. *Horm Res* 1994;42:223-30.
47. Wit JM, Finken MJJ, Rijken M, Walwnkamp MJE, Oostdijk W, Veen J. To the Editor. *Pediatr Endocrinol Rev* 2005;3:52-3.
48. Saenger P, Czernichow P, Hugher I, Reiter EO. Small for Gestational Age: Short Stature and Beyond. *Endocrine Reviews* 2007;28:219-51.
49. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, JHohansson G, Rapaport R, Rogol A. Consensus Statement: Management of the Child Born Small for Gestational Age through to Adulthood: A Consensus Statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:804-10.
50. Hindmarsch PC, Geary MP, Rodeck CH, Kingdom JC, Cole TJ. Intrauterine growth and its relationship to size and shape at birth. *Pediatr Res* 2002;52:263-8.
51. Vik T, Markestad T, Ahlsten G, Gebre-Medhin M, Jacobsen G, Hoffman HJ, et al. Body proportions and early neonatal morbidity in small-for-gestational-age infants of successive births. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;165:76-81.
52. Romo A, Carceller R, Tobajas J. Intrauterine Growth Retardation (IUGR): Epidemiology and Etiology. *Pediatr Endocrinol Rev* 2009;6:332-6.
53. Puga B, Puga PG, de Arriba A, Armendariz Y, Labarta JI, Longas AF. Psychomotor and intellectual development (Neurocognitive Function) of

- children born small for gestational age (SGA). Transversal and longitudinal study. *Pediatr Endocrinol Rev* 2009;6:358-70.
54. Fabre E, González de Agüero R, Sobreviela M. Dieta materna y crecimiento fetal. *Prog Obstet Gynecol* 1993;36:19-39.
 55. Hardy JB, Mellits DD. Does maternal smoking during pregnancy have a long term effect on the child? *Lancet* 1973;2:1332-6.
 56. Gabriel R, Alsat E, Evain-Brion D. Alteration of epidermal growth factor receptor in placental membranes of smokers: relationship with intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1238-43.
 57. Little RE. Moderate alcohol use during pregnancy and decreased infants birth weight. *Am J Public Health* 1977;67:1154-6.
 58. Sokol RJ, Miller SI, Reed G. Alcohol abuse during pregnancy. An epidemiologic study. *Alcoholism* 1980;4:135-45.
 59. González-Merlo J, Mestres J, Urme J. Patrón de malformaciones en la descendencia de madres alcohólicas. Síndrome alcohólico-fetal. Symposium sobre subnormalidad mental; Barcelona 1977. En: Esteban-Altirriba J, Sabater J, Balaña F eds. *Prevención de la subnormalidad*. Barcelona: Salvat Editores 1979;313-44.
 60. Carrera JM, Izquierdo M, López-Lacal S. Etiología del crecimiento intrauterino retardado. En: Carrera y col, eds. *Crecimiento normal y patológico*. Barcelona: Masson SA 1997;225-48.
 61. Rinehart BK, Terrone DA, Taylor CW, Isler CM, Larmon JE, Roberts WE. Single umbilical artery is associated with an increased incidence of structural and chromosomal anomalies and growth restriction. *Amer J Perinatol* 2000;17:229-32.
 62. Baron J, Klein KO, Colli MJ, Yanovski JA, Novosad JA, Bacher JD, et al. Catch-up growth after glucocorticoid excess: a mechanism intrinsic to the growth plate. *Endocrinology* 1994;135:1367-71.
 63. Léger J, Noel M, Lima JM, Czernichow P. Growth factors and intrauterine growth retardation: evidence for the activation of the insulin-like growth factor (IGF) I, and IGF-binding protein 3 levels in children with intrauterine growth retardation compared with normal control subjects: prospective study from birth to two years of age. *Pediatr Res* 1996;40:101-7.
 64. Boguszewsky M, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. Spontaneous 24-hour growth hormone profiles in prepubertal small for gestational age children. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2599-2606.
 65. Van der Berghe G, de Zegher F. Anterior pituitary function during critical illness and dopamine treatment. *Crit Care Med* 1996;24:1580-90.
 66. de Zegher F, Francois I, van Helvoirt M, Van der Berghe G. Clinical review 89: small as fetus and short as child: from endogenous to exogenous growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2021-6.
 67. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:198-206.
 68. Giudice LC, de Zegher F, Gargosky SE, Dsupin BA, de las Fuentes L, Crystal RA, et al. Insulin-like growth factors and their binding proteins in the term and preterm human fetus and neonate with normal and extremes of intrauterine growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1548-55.

69. Johnson LB, Dahlgren J, Leger J, Gelerand L, Savage MO, Czernichow P, et al. Association between insulin-like growth factor I (IGF-I) polymorphism, circulating IGF-I, and pre and postnatal growth in two European small for gestational age populations. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4805-10.
70. Abuzzahab MJ, Schneider A, Goddard A, Grigorescu F, Lautier C, Keller E, et al. IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. *N Engl J Med* 2003;349:2211-22.
71. Juul A, Scheike T, Davidsen M, Gyllenberg J, Jorgensen T. Low serum insulin-like growth factor I is associated with increased risk of ischemic heart disease: a population-based case-control study. *Circulation* 2002;106:939-44.
72. Verkauskiene R, Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, Czernichow P, Levi-Marchal C. Smallness for gestational age is associated with persistent change in insulin-like growth factor I (IGF-I) and the ratio of IGF-I/IGF-binding protein-3 in adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5672-6.
73. Cianfarini S, Ladaki C, Geremia C. Hormonal regulation of postnatal growth in children born small for gestational age. *Horm Res* 2006;65:70-4.
74. Kilby MD, Verhaeg J, Gittoes N, Somerset DA, Clark PM, Franklyn JA. Circulating thyroid hormone concentrations and placental thyroid hormone receptor expression in normal human pregnancy and pregnancy complicated by intrauterine growth restriction (IUGR). *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2964-71.
75. Ong KL, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB, for the Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood Study Team. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ* 2000;320:967-71.
76. Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Postnatal growth of children born small for gestational age. *Acta Paediatr Suppl* 1997;423:193-5.
77. Karlberg JP, Albertsson-Wikland K, Kwan EY, Lam BC, Low LC. The timing of early postnatal catch-up growth in normal, full-term infants born short for gestational age. *Horm Res* 1997;48:17-24.
78. Reiter EO, Rosenfeld RG. Normal and aberrant growth. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology*. 9th ed. Philadelphia, PA:WB Saunders;1998:1427-1507.
79. Luo ZC, Low LC, Karlberg J. A comparison of target height estimated and final height attained between Swedish and Hong Kong Chinese children. *Acta Paediatr* 1999;88:248-52.
80. Leger J, Levy-Marchal C, Bloch J. Reduced final height and indications for insulin resistance in 20 years old born small for gestational age: regional cohort study. *BMJ* 1997;315:341-7.
81. Ong K. Catch-up growth in small for gestational age babies: good or bad? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007;14:30-4.
82. Kulseng S, Jennekens-Schinkel A, Naess P, et al. Defects in cognitive function were seen in very low birthweight, but not in term SGA adolescents. *Acta Paediatr* 2006;95:224-30.
83. Modi N, Thomas EL, Harrington TA, et al. Novel application of magnetic resonance imaging scanning in newborn infants helped to show a very close correlation between early gains in length and adiposity. *Pediatr Res* 2006;60:345-8.

84. Ibanez L, Ong K, Dunger DB, de Zegher F. Early development of adiposity and insuline resistance alter catch-up weight gain in small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2153-8.
85. Argente J, Mehls O, Barrios V. Growth and body composition in very young SGA children. *Pediatr Nephrol* 2010;25:679-85.
86. 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;93:3804-9.
87. Leunissen RWJ, Stijnen T, Hokken-Koelega S. Influence of birth size on body composition in early adulthood: the programming factors for growth and metabolism (PROGRAM)-study. *Clin Endocrinol* 2009;70:245-51.
88. Nobili V, Alisi A, Panera N, Agostini C. Low Barth weight and catch-up-growth associated with metabolic syndrome: a ten year systematic review. *Pediatr Endocrinol Rev* 2008;6:241-7.
89. Amador-Licona N, Martínez-Cordero C, Guízar-Mendoza JM, Malacara JM, Hernández J, Alcalá JF. Catch-up growth in infants born small for gestacional age- A longitudinal Study. *Journal of Pediatr Endocrinol&Metab* 2007;20:379-86.
90. de Zegher F, Albertsson-Wikland K, Wollmann HA. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: growth responses with continuous and discontinuous regimens over 6 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2816-21.
91. Boguszewski M, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. Spontaneous 24-hour growth hormone profiles in prepubertal small for gestational age children. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2599-2606.
92. Larroque B, Bertrais S, Czernichow P, Léger J. School difficultéis in 20-years-olds who were born small for gestational age at term in a regional cohort study. *Pediatrics* 2001;108:111-5.
93. Van Weissenbruch MM, Delamarre-Van de Waal HA. Early influences on the tempo of puberty. *Horm Res* 2006;65:105-11.
94. Ibañez L, Potau N, Ferrer A, Rodriguez-Hierro F, Marcos MV, de Zegher F. Reduced ovulation rate in adolescent girls born small for gestacional age. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3391-3.
95. English PB, Goldberg DE, Wolff C, Smith D. Parental and birth characteristics in relation to testicular cancer risk among males born between 1960 and 1995 in California (United States). *Cancer Causes Control* 2003;14:815-25.
96. Main KM, Jensen RB, Asklund C. Low Birth Weight and Male Reproductive Function. *Horm Res* 2006;65:116-22.
97. Ibañez L, de Zegher F. Puberty after prenatal growth restraint. *Horm Res* 2006;65:112-5.
98. Grundy SM, Cleman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute scientific statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
99. Reinehr T, de Sousa G, Toschke AM, Andler W. Comparison of metabolic syndrome prevalence using eight different definitions: a critical approach. *Arch Dis Child* 2007;92:1067-72.
100. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents. Findings from the third National

- Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:821-7.
101. De Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004;110:2494-7.
 102. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989;2:577-80.
 103. Hales CN, Desai M, Ozanne SE. The thrifty phenotype hypothesis: how does it look after 5 years? *Diabet Med* 1997;14:189-95.
 104. Phillips DI, Barker DJ, Hales CN, Hirst S, Osmond C. Thinness at birth and insulin resistance in adult life. *Diabetologia* 1994;37:150-4.
 105. Jaquet D, Gaboriau A, Czernichow P, Levy-Marchal C. Insulin resistance early in adulthood in subjects born with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1401-6.
 106. Flanagan DE, Moore VM, Godsland IF, Cockington RA, Robinson JS, Phillips DI. Fetal growth and the physiological control of glucose tolerance in adults: a minimal model analysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;278:700-6.
 107. Arends N, Boonstra V, Duivenvoorden H, Hofman P, Cutfield W, Hokken-Koeleg A. Reduced insulin sensitivity and the presence of cardiovascular risk factors in short prepubertal children born small for gestational age (SGA). *Clinical Endocrinology* 2005;62:44-50.
 108. Beringue F, Blondeau B, Castellotti MC, Breant B, Czernichow P, Polak M. Endocrine pancreas development in growth-retarded human fetuses. *Diabetes* 2002;51:385-91.
 109. Levy-Marchal C, Czernichow P. Small for gestational age and the metabolic syndrome: which mechanism is suggested by epidemiological and clinical studies? *Horm Res* 2006;65:123-30.
 110. Soto N, Bazaes RA, Peña V, Salazar T, Avila A, Iniguez G, Ong KK, Dunger DB, Mericq MV. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age 1 year: results from a prospective cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3645-50.
 111. Yajnik CS, Lubree HG, Rege SS, Naik SS, Deshpande JA, Deshpande SS, Joglekar CV, Yudkin JS. Adiposity and hyperinsulinemia in Indians are present at birth. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5575-80.
 112. Veening MA, Van Weissenbruch MM, Delemarre-Van De Waal HA. Glucose tolerance, insulin sensitivity, and insulin secretion in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4657-61.
 113. Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, Collin D, Czernichow P, Levy-Marchal C. Dynamic change in adiposity from fetal to postnatal life is involved in the metabolic syndrome associated with reduced fetal growth. *Diabetologia* 2005;48:849-55.
 114. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJP. Early adiposity rebound in childhood and risk of type 2 diabetes in adult life. *Diabetologia* 2003;46:190-4.
 115. Bhargava SK, Sachdev HPS, Fall CHD. Relation of serial changes in childhood body mass index to impaired glucose tolerance in young adulthood. *N Engl J Med* 2004;350:865-75.

116. Newsome CA, Shiell AW, Fall CHD, Phillips DIW, Shier R, Law CM. Is birthweight related to later glucose and insulin metabolism? A systematic review. *Diabetic Med* 2003;23:339-48.
117. Hales CN, Barker DJP, Clark PMS. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991;303:1019-22.
118. Hales CN, Barker DJP. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992;35:595-601.
119. Hales CN, Barker DJP. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull* 2001;60:5-20.
120. 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. *Diabetologia* 1993;36:62-7.
121. Neel JV. Diabetes mellitus: a “thrifty” genotype rendered detrimental by “progress”? *Am J Hum Genet* 1962;14:353-62.
122. Poulsen P, Vaag AA, Kyvik KO, Møller Jensen D, Beck-Nielsen H. Low birth weight is associated with NIDDM in discordant monozygotic and dizygotic twin pairs. *Diabetologia* 1997;40:439-46.
123. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992;35:595-601.
124. Cianfarani S, Germani D, Branca F. Low birthweight and adult insulin resistance: the “catch-up growth” hypothesis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1999;81:71-3.
125. Hofman PL, Cutfield WS, Robinson EM, Bergman RN, Menon RK, Sperling MA, Gluckman PD. Insulin resistance in short children with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:402-6.
126. Hofman PL, Regan F, Cutfield WS. Prematurity: another example of perinatal metabolic programming? *Horm Res* 2006;66:33-9.
127. Petersen S, Gotfredsen A, Knudsen FU. Lean body mass in small for gestational age and appropriate for gestational age infants. *Pediatr* 1988;113:886-9.
128. Lapillonne A, Braillon P, Claris O, Chatelain PG, Delmas PD, alle BL. Body composition in appropriate and in small for gestational age infants. *Acta Paediatr* 1997;86:196-200.
129. Jaquet D, Leger J, Tabone MD, Czernichow P, Levy-Marchal C. High serum leptin concentrations during catch-up growth of children born with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1949-53.
130. Jaquet D, Gaboriau A, Czernichow P, Levy-Marchal C. Relatively low serum leptin levels in adults born with intra-uterine growth retardation. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:491-5.
131. Miras M, Ochetti M, Martín S, Silvano L, Sobrero G, Castro L, et al. Serum levels of adiponectin and leptin in children born small for gestational age: relation to insulin sensitivity parameters. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2010 May;23:463-71.
132. Tenhola S, Todorova B, Jääskeläinen J, Jänne OA, Raivio T, Voutilainen R. Serum glucocorticoids and adiponectin associate with insulin resistance in children born small for gestational age. *Eur J Endocrinol*. 2010 Mar;162:551-7.
133. Challa AS, Evagelidou EN, Cholevas VI, Kiortsis DN. Growth factors and adipocytokines in prepubertal children born small for gestational age: relation to insulin resistance. *Diabetes Care*. 2009 Apr; 32:714-9.

134. Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, Czernichow P, Levy-Marchal C. Low serum adiponectin levels in subjects born small for gestational age: impact on insulin sensitivity. *Int J Obes* 2006;30:83–7.
135. Maiorana A, Del Bianco C, Cianfarini S. Adipose Tissue: a metabolic regulator. Potential implications for the metabolic outcome of subjects born small for gestational age (SGA). *Rev Diabet Stud* 2007;4:134-46.
136. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Winter PD, Osmond C, Barker DJ. Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ* 1999;318:427–31.
137. Bavdekar A, Yajnik CS, Fall CH, Bapat S, Pandit AN, Deshpande V, et al. Insulin resistance syndrome in 8-year-old Indian children: small at birth, big at 8 years, or both? *Diabetes* 1999;48:2422–9.
138. Raghupathy P, Antonisamy B, Geethanjali FS, Saperia J, Leary SD, Priya G, et al. Glucose tolerance, insulin resistance and insulin secretion in young south Indian adults: Relationships to parental size, neonatal size and childhood body mass index. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:283-92.
139. Challa A, Evagelidou E, Cholevas V, Kiortsis D, Giapros V, Drougia A, et al. Growth factors and adipocytokines in prepubertal children born small for gestational age. *Diabetes Care* 2009;32:714-9.
140. Meas T, Deghmoun S, Alberti C, Carreira E, Armoogum P, Chevenne D, et al. Independent effects of weight gain and fetal programming on metabolic complications in adults born small for gestational age. *Diabetologia* 2010;53:907-13.
141. Dulloo AG. Regulation of fat storage via suppressed thermogenesis: a thrifty phenotype that predisposes individuals with catch-up growth to insulin resistance and obesity. *Horm Res* 2006;65:90 –7.
142. Colle E, Schiff D, Andrew G, Bauer CB, Fitzhardinge P. Insulin responses during catch-up growth of infants who were small for gestational age. *Pediatrics* 1976;57:363-71.
143. Ong KK, Dunger DB. Birth weight, infant growth and insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 2004;151:131-9.
144. Dulloo AG, Jacquet J, Montani JP. Pathways from weight fluctuations to metabolic diseases: focus on maladaptive thermogenesis during catch-up fat. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:46–57.
145. Dulloo AG, Jacquet J. An adipose-specific control of thermogenesis in body weight regulation. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:22-9.
146. Singhal A, Fewtrell M, Cole TJ, Lucas A. Low nutrient intake and early growth for later insulin resistance in adolescents born preterm. *Lancet* 2003;361:1089 – 97.
147. Owen CG, Martin RM, Whincup PH, Smith GD, Cook DG. Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: a quantitative review of published evidence. *Pediatrics* 2005;115:1367–77.
148. Arenz S, Ruckerl R, Koletzko B, von Kries R. Breast-feeding and childhood obesity: a systematic review. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:1247–56.
149. Groh-Wargo S, Jacobs J, Auestad N, O’Connor DL, Moore JJ, Lerner E. Body composition in preterm infants who are fed long-chain polyunsaturated fatty acids: a prospective, randomized, controlled trial. *Pediatr Res* 2005;57:712–8.
150. Ong KK, Preece MA, Emmett PM, Ahmed ML, Dunger DB. Size at birth and early childhood growth in relation to maternal smoking, parity and infant breast-

- feeding: longitudinal birth cohort study and analysis. *Pediatr Res* 2002;52:863–7.
151. Monteiro PO, Victora CG. Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life: a systematic review. *Obes Rev* 2005;6:143–54.
 152. Rogers I. The influence of birthweight and intrauterine environment on adiposity and fat distribution in later life. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:755–77.
 153. Baird J, Fisher D, Lucas P, Kleijnen J, Roberts H, Law C. Being big or growing fast: systematic review of size and growth in infancy and later obesity. *BMJ* 2005;331:929.
 154. Mericq V, Ong K, Bazaes R, Peña V, Avila A, Salazar T, et al. Longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion from birth to age three years in small and appropriate for gestational age children. *Diabetologia* 2005;48:2609–14.
 155. Bazaes RA, Salazar TE, Pittaluga E. Glucose and lipid metabolism in small for gestational age infants at 48 hours of age. *Pediatrics* 2003;111:804–9.
 156. Matthews SG. Early programming of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:373–80.
 157. Philips DIW. Programming of adrenocortical function and the fetal origins of adult disease. *J Endocrinol Invest* 2001;24:742–6.
 158. Edwards LJ, Coulter CL, Symonds ME, McMilen IC. Prenatal undernutrition, glucocorticoids and the programming of adult hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001;28:938–41.
 159. Bertram CE, Hanson ME. Prenatal programming of postnatal endocrine responses by glucocorticoids. *Reproduction* 2002;124:459–67.
 160. Seckl JR, Cleasby M, Nyirenda MJ. Glucocorticoids, 11 beta hydroxysteroid dehydrogenase, and fetal programming. *Kidney Int* 2000;57:1412–17.
 161. Tenhola S, Martikainen A, Rahiala E, Parviainen M, Halonen P, Voutilainen R. Increased adrenocortical and adrenomedullary hormonal activity in 12 year-old children born small for gestational age. *J Pediatr* 2002;141:477–82.
 162. Dahlgren J, Boguszewski M, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. Adrenal steroid hormones in short children born small for gestational age. *Clin Endocrinol* 1998;49:353–61.
 163. Francois I, de Zegher F. Adrenarche and fetal growth. *Pediatr Res* 1997;41:440–2.
 164. Ibanez I, Dimartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature adrenarche-normal variant of forerunner of adult disease? *Endocr Rev* 2000;21:671–96.
 165. Holt RIG. Fetal programming of the growth hormone-insulin-like growth factor axis. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:392–7.
 166. Gluckman PD, Pinal CS. Regulation of fetal growth by the somatotrophic axis. *Br J Nutr* 2003;133:1741–6.
 167. Huxley RR, Shiell AW, Law CM. The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature. *J Hypertens* 2000;18:815–31.
 168. Vickers MH, Gluckman PD, Coveny AH, Hofman PL, Cutfield WS, Gertler A, et al. Neonatal leptin treatment reverses developmental programming. *Endocrinology* 2005;146:4211–6.
 169. Bouret SG, Draper SJ, Simerly RB. Trophic action of leptin on hypothalamic neurons that regulate feeding. *Science* 2004;304:108–10.

170. Wabitsch M, Fuchs M, Denzer C, Fischer-Posovsky P. Obesity and weight regulation. In: Carel J-C, Hochberg Z, eds. Yearbook of pediatric endocrinology 2006. Basel, Switzerland:Karger;149–62.
171. Gluckman PD, Hanson MA. The consequences of being born small, an adaptive perspective. *Horm Res* 2006;65:5–14.
172. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, Winter PD. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991;303:1019–22.
173. Waterland RA, Garza C. Potential mechanisms of metabolic imprinting that lead to chronic disease. *Am J Clin Nutr* 1999;69:179-97.
174. Martyn CN, Barker DJP, Osmond C. Mother's pelvic size, fetal growth, and death from stroke and coronary heart disease in men in the UK. *Lancet* 1996;348:1264-8.
175. Leon DA, Lithell HO, Vagero D. Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischaemic heart disease: cohort study of 15000 Swedish men and women born 1915-29. *BMJ* 1998;317:241-5.
176. Wadsworth MEJ, Cripps HA, Midwinter RE, Colley JRT. Blood pressure in a national birth cohort at the age of 36 related to social and familial factors, smoking and body mass. *BMJ* 1985;291:1543-8.
177. Barker DJP, Osmond C, Winter PDW, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989;ii:577-80.
178. Osmond C, Barker DJP, Winter PD, Fall CHD, Simmonds SJ. Early growth and death from cardiovascular disease in women. *BMJ* 1993;307:1519-24.
179. Barker DJP. Mothers, babies and health in later life. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1998.
180. Rich-Edwards JW, Stampfer MJ, Mansin J. Birthweight and risk of cardiovascular disease in a cohort of women followed up since 1976. *BMJ* 1997;315:396-400.
181. Forsen T, Eriksson JG, Tuomilehto J, Teramo K, Osmond C, Barker DJP. Mother's weight in pregnancy and coronary heart disease in a cohort of Finnish men: follow up study. *BMJ* 1997;315:837-40.
182. Lucas A. Programming by early nutrition in man. *Ciba Found Symp No 156*, 1991:38-50.
183. Nieto-Díaz A, Villar J, Matorras-Weining R, Valenzuela-Ruiz P. Intra-uterine growth retardation at term: association between anthropometric and endocrine parameters. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75:127-31.
184. Toumba M, Hadjimetriou A, Topouzi M, Savva S, Demetriadou R, Kanaris C, et al. Evaluation of the Auxological and Metabolic Status in Prepubertal Children Born Small for Gestational Age. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 2005;18:677-88.
185. Franco M, Higa E, D'Almeida V, de Sousa F, Sawaya A, Fortes Z, et al. Homocysteine and Nitric Oxide are related to Blood Pressure and Vascular Function in Small-for-Gestational-Age Children. *Hypertension* 2007;50:396-402.
186. Meas T. Fetal origins of insulin resistance and the metabolic syndrome: a key role for adipose tissue? *Diabetes Metab* 2010;36:11-20.
187. Lauren L, Jarvelin MR, Elliott P, Sovio U, Spellman A, McCarthy M, et al. Relationship between birthweight and blood lipid concentrations in later life: evidence from the existing literature. *Int J Epidemiol* 2003;32:862-76.

188. Kajantie E, Barker DJ, Osmond C, Forsen C, Eriksson JG. Growth before 2 years of age and serum lipids 60 years later: the Helsinki Birth Cohort study. *Int J Epidemiol* 2008;37:280-9.
189. Torre P, Ladaki C, Scirè G, Spadoni GL, Cianfarini GS. Catch-up growth in body mass index is associated neither with reduced insulin sensitivity nor with altered lipid profile in children born small for gestational age. *J Endocrinol Invest* 2008;31:760-4.
190. Rotteveel J, van Weissenbruch M, Twisk J, Delemarre A. Abnormal lipid profile and hyperinsulinaemia after a mixed meal: additional cardiovascular risk factors in young adults born preterm. *Diabetologia* 2008;51:1369-75.
191. Axelsen M, Smith U, Eriksson JW, Taskinen MR, Janson PA. Postprandial hypertriglyceridemia and insulin resistance in normoglycemic first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 1999;131:27-31.
192. Elbery LE, Stamler J, Neaton JD. Relation of triglyceride levels, fasting and nonfasting, to fatal and nonfatal coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2003;163:1077-83.
193. Van Wassenaer A. Neurodevelopmental consequences of being born SGA. *Pediatr Endocrinol Rev* 2005;3:372-7.
194. Dubois, J, Benders M, Borradori-Tolsa, C Cachia A, Lazeyras F, Ha-Vinh Leuchter R, et al. Primary cortical folding in the human newborn: an early marker of later functional development. *Brain* 2008;131:2028-41.
195. Puga B, Ferrández-Longás A, García Romero R, Mayayo E, Labarta JI. Psychomotor and intellectual development of children born with intrauterine growth retardation (IUGR). *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17:457-62.
196. Bergvall N, Iliadou A, Johansson S, Tuvemo T, Cnattingius S. Risks for low intellectual performance related to being born small for gestational age are modified by gestational age. *Pediatrics* 2006;117:460-7.
197. Ester W, Bannink E, van Dijk M, Willemsen R, Van der Kaay D, de Ridder M, Hokken-Koelega A. Subclassification of small for gestational age children with persistent short stature: growth patterns and response to GH treatment. *Horm Res* 2008;69:89-98.
198. Andersson HW, Gotlieb SJ, Nelson KG. Home environment and cognitive abilities in infants born small for gestational age. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1997;165:82-6.
199. Lagrou K, Froidecoeur C, Thomas M, Massa G, Beckers D, Craen M. Concerns expectations and perception regarding stature, physical appearance and psychosocial functioning before and during high-dose growth hormone treatment of short pre-pubertal children born small for gestational age. *Horm Res* 2008;69:334-42.
200. de Zegher F, Ong K, van Helvoirt M, Mohn A, Woods K, Dunger D. High-dose growth hormone (GH) treatment in non-GH-deficient children born small for gestational age induces growth responses related to pretreatment GH secretion and associated with a reversible decrease in insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:148-51.
201. Ranke MB, Lindberg A, for the KIGS International Board. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age or with Silver-Russell syndrome: results from KIGS, including the first report on final height. *Acta Paediatr Suppl* 1996;417:18-26.
202. Sas T, de Waal W, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Growth hormone treatment in children with short stature born small

- for gestational age: 5 years results of a randomized, double-blind, dose-response trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3064-70.
203. Ranke MB, Lindberg A, Cowell CT, Wikland KA, Reiter EO, Wilton P, Price DA; KIGS International Board. Prediction of response to growth hormone treatment in short children born small for gestational age: analysis of data from KIGS. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:125-31.
 204. Chatelain P, Carrascosa A, Bona G, Ferrandez-Longas A, Sippell W. Growth Hormone Therapy for Short Children Born Small for Gestational Age. *Horm Res* 2007;68:300-9.
 205. Simon D, Leger J, Fjellestad-Paulsen A, Crabbe R, Czernichow P. Intermittent recombinant growth hormone treatment in short children born small for gestational age: four-years results of a randomized trial of two different treatment regimens. *Horm Res* 2006;66:118-23.
 206. Ranke MB, Guilbaud O, Lindberg A, Cole T. Prediction of the growth response in children with various growth disorders treated with growth hormone: analyses of data from the KIGS. *Acta Paediatr Suppl* 1993;391:82-8.
 207. de Zegher F, Francois I, van Helvoirt M, Beckers D, Ibanez L, Chatelain P. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age. *Trends Endocrinol Metab* 1998;9:233-7.
 208. de Zegher F, Ong KK, Ibáñez L, Dunger DB. Growth hormone therapy in short children born small for gestational age. *Horm Res* 2006;65:145-52.
 209. Dahlgren J, Wickland KA. Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone. *Pediatr Res* 2005;216-22.
 210. Albanese A, Stanphone R. GH treatment induces sustained catch-up growth in children with intrauterine growth retardation: 7-year results. *Horm Res* 1997;48:173-7.
 211. Carel JC, Chatelain P, Rochiccioli P, Chaussain JL. Improvement in adult height after growth hormone treatment in adolescents with short stature born small for gestational age: results of a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1587-93.
 212. Boguszewski M, Albertsson-Wikland K, Aronsson S, Gustafsson J, Hagēnas L, Westgren U, et al. Growth hormone treatment of short children born small-for-gestational-age: the Nordic Multicentre Trial. *Acta Paediatr* 1998;87:257-63.
 213. Dos Santos C, Essioux L, Teinturier C, Tauber M, Goffin V, Bougneres P. A common polymorphism of the growth hormone receptor is associated with increased responsiveness to growth hormone. *Nat Genet* 2004;36:720-4.
 214. Jorge AA, Marchisotti FG, Montenegro LR, Carvalho LR, Mendoca BB, Arnhold IJ. Growth hormone (GH) pharmacogenetics: influence of GH receptor exon 3 retention or deletion on first year-growth response and final height in patients with severe GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1076-80.
 215. Carrascosa A, Esteban C, Espadero R, Fernández-Cancio M, Andaluz P, Clemente M, et al. The d3/fl-growth hormone receptor polymorphism does not influence the effect of GH treatment (66 mcg/k/day) or the spontaneous growth in short non-GH-deficient small for gestational-age children: results from a two-year controlled prospective study in 170 Spanish patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3281-6.
 216. Sas T, Mulder P, Aanstoot HJ, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, et al. Carbohydrate metabolism during long-term growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age. *Clin Endocrinol* 2001;54:243-51.

217. Arends NJ, Boonstra VH, Mulder PG, Odink RJ, Stokvis-Brntsma WH, Rongen-Westerlaken C, et al. GH treatment and its effect on bone mineral density, bone maturation and growth in short children born small for gestational age: 3-year results of a randomized, controlled GH trial. *Clin Endocrinol* 2003;59:779-87.
218. Mauras N, Attie KM, Reiter EO, Saenger P, Baptista J. High dose recombinant human growth hormone (GH) treatment of GH-deficient patients in puberty increases near-final height: a randomized, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3653-60.
219. Cutfield WS, Lindberg A, Rapaport R, Wajnrajch MP, Saenger P. Safety of growth hormone treatment in children born small for gestational age: the US trial and KIGS analysis. *Horm Res* 2006;65:153-9.
220. Léger J, Levy-Marchal C, Bloch J, Pinet A, Chevenne D, Porquet D, et al. Reduced final height and indications for insuline resistance in 20 year olds born small for gestational age : regional cohort study. *BMJ* 1997;315:341-7.
221. Ong KK, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohorte study. *BMJ* 2000;320:967-71.
222. Forsen T, Eriksson J, Tuomilehto J, Reunanen A, Osmond C, Barker D. The fetal and childhood growth of persons who develop type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2000;133:176-82.
223. Ong KK, Petry CJ, Emmett PM, Sandhu MS, Kiess W, Hales CN, et al. Insulin sensitivity and secretion in normal children related to size at birth, postnatal growth, and plasma insuline-like growth factor-I levels. *Diabetologia* 2004;47:1064-70.
224. Boonstra VH, Arends NJ, Stijnen T, Blum WF, Akkerman O, Hokken-Koelega AC. Food intake of children with short stature born small for gestational age before and during a randomized GH trial. *Horm Res* 2006;65:23-30.
225. van Dijk, Bannink EM, van Pareren YK, Mulder PG, Hokken-Koelega AC. Risk factors for diabetes mellitus type 2 and metabolic syndrome are comparable for previously growth hormone (GH)-treated young adults born small for gestational age (SGA) and untreated short SGA controls. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:160-5.
226. Sas T, Mulder P, Hokken-Koelega A. Body composition, blood pressure, and lipid metabolism before and during long-term growth hormone (GH) treatment in children with short stature born small for gestational age either with or without GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3786-92.
227. van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reser M, Hokken-Koelega A. Effect of discontinuation of growth hormone treatment on risk factors for cardiovascular disease in adolescents born small for gestacional age. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:347-53.
228. Leger J, Garel C, Fjellestad-Paulsen A, Hassan M, Czernichow P. Human growth hormone treatment of short-stature children born small for gestacional age: effect on muscle and adipose tissue mass Turing a 3-year treatment period and alter 1 year´s with-drawal. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3512-6.
229. Norman M. Low birth weight and the developing vascular tree: a systematic review. *Acta Paediatr* 2008;97:1165-72.
230. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation* 2007;115:1285-95.

231. Schiffrin EL. Beyond blood pressure: the endothelium and atherosclerosis progresión. *Am J Hypertens* 2002;15:115-22.
232. Ijzerman RG, de Jongh RT, Beijk MA, van Weissenbruch MM, Delemarre-van de Waal HA, Serné EH, et al. Individuals at increased coronary heart disease risk are characterized by an impaired microvascular function in skin. *Eur J Clin Invest* 2003;33:536-42.
233. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111-5.
234. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899-906.
235. Armitage JA, Khan IY, Taylor PD, Nathanielsz PW, Poston L. Developmental programming of the metabolic syndrome by maternal nutritional imbalance: how strong is the evidence from experimental models in mammals? *J Physiol* 2004;561:355-77.
236. Fernhall B, Agiovlasitis S. Arterial function in youth: window into cardiovascular risk. *J Appl Physiol* 2008;105:325-33.
237. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-65.
238. Sader MA, Celermajer DS. Endothelial function, vascular reactivity and gender differences in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 2002;53:597-604.
239. Celermajer DS. Testing endothelial function using ultrasound. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;32:29-32.
240. Gidding SS. Noninvasive cardiac Imaging: Implications for risk assessment in adolescents and young adults. *Ann Med* 2008;40:506-13.
241. Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, Donald A, Ferrannini E, Halcox J, et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2005;23:233-46.
242. Rochini AP, Moorehead C, Katch V, Key J, Finta KM. Forearm resistance vessel abnormalities and insulin resistance in obese adolescents. *Hypertension* 1992;19:615-20.
243. Charakida M, Donald AE, Terese M, Leary S, Halcox JP, Ness A, et al. Endothelial dysfunction in childhood infection. *Circulation* 2005;111:660-5.
244. Litwin M, Niemirska A. Intima-media thickness measurements in children with cardiovascular risk factors. *Pediatr Nephrol* 2009;24:707-19.
245. Virmani R, Robinowitz M, Geer JC, Breslin PP, Beyer JC, McAlister HA. Coronary artery atherosclerosis revisited in Korean war combat casualties. *Arch Pathol Lab Med* 1987;111:972-6.
246. McMahan CA, Gidding SS, Viikari JSA, Juonala M, Kahonen M, Hutri-Kahonen N, et al. Association of pathobiologic determinants of atherosclerosis in youth risk score and 15-year change in risk score with carotid artery intima-media thickness in young adults (from the cardiovascular risk in young finns study). *Am J Cardiol* 2007;100:1124-9.

247. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899–1906.
248. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000;101:948–54.
249. Kingwell BA. Nitric oxide as a metabolic regulator during exercise: effects of training in health and disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000;27: 239–50.
250. Kingwell BA, Berry KL, Cameron JD, Jennings GL, Dart AM. Arterial compliance increases after moderate-intensity cycling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1997;273:2186–91.
251. O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension* 2005;46:200–4.
252. Rondó P, Lemos J, Pereira J, Oliveira J, Innocente LR. Relationship between birthweight and arterial elasticity in childhood. *Clin Sci* 2008;115:317-26.
253. Pyke K, Tschakovsky M. The relationship between shear stress and flow-mediated dilatation: implications for the assessment of endothelial function. *J Physiol* 2005;2:357–69.
254. Baldassarre D, De Jong A, Amato M, Werba JP, Castelnovo S, Frigerio B, et al. Carotid intima-media thickness and markers of inflammation, endothelial damage and hemostasis. *Ann Med* 2008;40:21-44.
255. Dogan S, Platinga Y, Dijk JM, van der Graaf Y, Grobbee DE. Manual B-Mode Versus Automated Radio-Frequency Carotid Intima-Media Thickness Measurements. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:1137-44.
256. Duivenvoorden R, de Groot E, Elsen BM, Lámeris JS, van der Geest RJ, Stroes ES, et al. In vivo Quantification of Carotid Artery Wall Dimensions. Tesla MRI Versus B-Mode Ultrasound Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2:235-42.
257. Underhill HR, Kerwin WS, Hatsukami TS, Yuan C. Automated measurement of mean wall thickness in the common carotid artery by MRI: a comparison to intima-media thickness by B-mode ultrasound. *J Magn Reson Imaging* 2006;24:379-87.
258. Howard G, Sharrett AR, Heiss G, Evans GW, Chambless LE, Riley WA, et al. Carotid artery intima-media thickness distribution in general population as evaluated by B-mode ultrasound. *Stroke* 1993;24:1297-304.
259. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Savage PJ, Borhani NO, Kittner SJ, et al. Thickening of carotid wall. A marker for atherosclerosis in the elderly? *Stroke* 1996;27:224-31.
260. de Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, Duriez P, Smit AJ, Fruchart JC, et al. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation* 2004;109:33-8.
261. Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Increased common carotid intima-media thickness. Adaptive response or a reflection of atherosclerosis? Findings from the Rotterdam study. *Stroke* 1997;28:2442–7.
262. Seçil M, Altay C, Gülcü C, Çeçe H, Göktay A, Dicle O. Automated measurement of intima–media thickness of carotid arteries in ultrasonography by computer software. *Diagn Interv Radiol* 2005;11:105–8.
263. Böhm B, Hartmann K, Buck M, Oberhoffer R. Sex differences of carotid intima-media thickness in healthy children and adolescents. *Atherosclerosis* 2009;206:458-63.

264. Sass C, Herbeth B, Chapet O. Intima-media thickness and diameter of carotid and femoral arteries in children, adolescents and adults from the Stanislas cohort: effect of age, sex, anthropometry and blood pressure. *J Hypertens* 1998;16:1593-602.
265. Veller M, Fisher C, Nicolaides A, Renton S, Geroulakos G, Stafford, et al. Measurements of the ultrasonic intima-media complex thickness in normal subjects. *J Vasc Surg* 1993;17:719-25.
266. Wunsch R, de Sousa G, Toschke AM, Reinehr T. Intima-media thickness in obese children before and after weight loss. *Pediatrics* 2006;118:2334-40.
267. Aminbakhsh A, Mancini GBJ. Carotid intima-media thickness measurements: What defines an abnormality? A systematic review. *Clin Invest Med* 1999;22:149-57.
268. Rosfors S, Hallerstam S, Jensen-Urstand K, Zetterling M, Carlstrom C. Relationship between intima-media thickness in the common carotid artery and the atherosclerosis in the carotid bifurcation. *Stroke* 1998;29:1378-82.
269. Slyper AH. Clinical review 168: what vascular ultrasound testing has revealed about pediatric atherogenesis, and a potential clinical role for ultrasound in pediatric risk assessment. *J Clin Endocrinol* 2004;89:3089-95.
270. Lande MB, Carson NL, Roy J, Meagher CC. Effects of childhood primary hypertension on carotid intima media thickness: a matched controlled study. *Hypertension* 2006;48:40-4.
271. Reinehr T, Kiess W, de Sousa G, Stoffel-Wagner B, Wunsch R. Intima media thickness in childhood obesity: relations to inflammatory marker, glucose metabolism, and blood pressure. *Metabolism* 2006;55:113-8.
272. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu C, Stanley PA. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998;128:262-9.
273. Zweibel WJ. High resolution B-mode and duplex carotid sonography. In: Zweibel WJ, ed. *Introduction to vascular sonography*. New York: Grune & Stratton 1982:103-9.
274. James EM, Earnest F, Forbes GS, Reese DF, Houser OW, Folger WN. High resolution dynamic ultrasound imaging of the carotid bifurcation: a prospective evaluation. *Radiology* 1982;144:853-8.
275. Belcaro G, Barsotti A, Nicolaides AN. "Ultrasonic biopsy": a noninvasive screening technique to evaluate the cardiovascular risk and to follow up the progression and the regression of atherosclerosis. *Vasa* 1991;20:40-50.
276. Touboul P-J, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Desvarieux M, et al. Mannheim intima-media thickness Consensus (2004–2006). *Cerebrovasc Dis* 2007;23:75–80.
277. Temelkova-Kuktschiev T, Fischer S, Koehler C. Intima-media thickness in healthy probands without risk factors for atherosclerosis. *Dtsch Med Wochenschr* 2001;126:193-7.
278. Jourdan C, Wühl E, Litwin M, Fahr K, Trelewicz J, Jobs K, et al. Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. *J Hypertens* 2005;23:1707-15.
279. Ishizu T, Ishimitsu T, Yanagi H, Seo Y, Obara K, Moriyama N, et al. Effect of age on carotid arterial intima-media thickness in childhood. *Heart Vessels* 2004;19:189–95.

280. Verdoça AM, Baldisserotto M, de los Santos CA, Poli-de-Figueiredo CE, d'Avila D. Cardiovascular risk factors and carotid intima-media thickness in asymptomatic children. *Pediatr Cardiol* 2009;30:1055-60.
281. Böhm B, Hartmann K, Buck M, Oberhoffer R. Sex differences of carotid intima-media thickness in healthy children and adolescents. *Atherosclerosis* 2009;206:458-63.
282. Aminbakhsh A, Mancini GBJ. Carotid intima-media thickness measurements: What defines an abnormality? A systematic review. *Clin Invest Med* 1999;22:149-57.
283. Minino AM, Heron MP, Murphy SL, Kochanek KD. Deaths: final data for 2004. *Natl Vital Stat Rep* 2007;55:1-119.
284. Strong JP, Malcom GT, Maman CA, Tracy RE, Newman WP, Herderick EE, et al. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA* 1999;281:727-35.
285. Mittelman SD, Gilsanz P, Mo AO, Wood J, Dorey F, Gilsanz V. Adiposity Predicts Carotid Intima-Media Thickness in Healthy Children and Adolescents. *J Pediatr* 2010;156:592-7.
286. Rohani M, Jogestrand T, Ekberg M, van der Linden J, Källner G, Jussila R, et al. Interrelation between the extent of atherosclerosis in the thoracic aorta, carotid intima-media thickness and the extent of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2005;179:311-6.
287. Plantinga Y, Dogan S, Grobbee DE, Bots ML. Carotid intima-media thickness measurement in cardiovascular screening programmes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:639-44.
288. Stein JH, Korcaz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:93-111.
289. Taitakari OT, Juonala M, Kahonen M, Aittonen L, Laitinen T, Mäki-Torkko N, et al. Cardiovascular risk factors in childhood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA* 2003;290:2271-6.
290. Davis PH, Dawson JD, Riley WA. Carotid intima-media thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: the Muscatine Study. *Circulation* 2001;104:2815-9.
291. González J, Wood JC, Dorey FJ, Wren TAL, Gilsanz V. Reproducibility of Carotid Intima-Media Thickness Measurements in Young Adults. *Radiology* 2008;247:465-71.
292. Roberts CK, Barnard RJ. Effects of exercise and diet on chronic disease. *J Appl Physiol* 2005;98:3-30.
293. Aggoun Y. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Pediatr Res* 2007;61:653-9.
294. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-28.
295. Duncan GE, Li SM, Zhou XH. Prevalence and trends of a metabolic syndrome phenotype among US adolescents, 1999-2000. *Diabetes Care* 2004;27:2438-43.
296. Skilton MR, Moulin P, Serusclat A, Nony P, Bonnet F. A comparison of the NCEP-ATPIII, IDF and AHA/NHLBI metabolic syndrome definitions with relation to early carotid atherosclerosis in subjects with hypercholesterolemia or

- at risk of CVD: evidence for sex-specific differences. *Atherosclerosis* 2007;190:416-22.
297. Freedman DS, Patel DA, Srinivasan SR, Chen W, Tang R, Bond MG, et al. The contribution of childhood obesity to adult carotid intima-media thickness: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes* 2008;32:749-56.
 298. Croymans DM, Sanchez A, Barth JD, Roberts C. Carotid intima-media thickness, dietary intake, and cardiovascular phenotypes in adolescents: relation to metabolic syndrome. *Metabolism Clinical and Experimental* 2010;59:533-9.
 299. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode Imaging in observational Studies of atherosclerosis progresión. *Circulation* 1993;87:56-65.
 300. Howard G, Sharrett AR, Heiss G, Evans GW, Chambless LE, Riley WA, et al. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Stroke* 1993;24:1297-304.
 301. Hollander M, Hak AE, Koudstaal PJ, Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, et al. Comparison between measures of atherosclerosis and risk of stroke: the Rotterdam Study. *Stroke* 2003;34:2367-72.
 302. Granér M, Varpula M, Kahri J, Salonen RM, Nyyssönen K, Nieminen MS, et al. Association of carotid intima-media thickness with angiographic severity and extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2006;97:624-9.
 303. Järvisalo MJ, Jartti L, Näntö-Salonen K, Irjala K, Rönnemaa T, Hartiala JJ, et al. Increased aortic intima-media thickness: a marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation* 2001;104:2943-7.
 304. Krantz JS, Mack WJ, Hodis HN, Liu CR, Liu CH, Haufman FR. Early Honest of subclinical atherosclerosis in young persons with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2004;145:452-7.
 305. Ishizu T, Ishimitsu T, Yamagi H, Seo Y, Obara K, Moriyama N. et al. *Heart Vessels* 2004;19:189-95.
 306. Bots ML, Dijk JL, Oren A, Grobbee DE. Carotid intima-media thickness, arterial stiffness and risk of cardiovascular disease: Current evidence. *J Hypertens* 2002;20:2317-25.
 307. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor to myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl Med* 1999;340:14-22.
 308. Benetos A, Laurent S, Hoeks AP, Boutouyrie PH, Safar ME. Arterial alterations with aging and high blood pressure. A noninvasive study of carotid and femoral arteries. *Arterioscler Thromb* 2004;13:90-7.
 309. Woo KS, Chook P, Yu CW. Overweight in children is associated with arterial endothelial dysfunction and intima-media thickening. *Int Obes Relat Metab Disord* 2004;28:852-7.
 310. Meyer AA, Joharchi MS, Kundt G. Predicting the risk of early atherosclerotic disease development in children after repair of aortic coartation. *Eur Heart J* 2005;26:617-22.
 311. Beauloye V, Zech F, Mong HTT, Clapuyt P, Maes M, Brichard SM. Determinants of early atherosclerosis in obese children and adolescents. *J Clin Endocrin Metab* 2007;92:3025-32.
 312. Fox CS, Polak JF, Chazaro I, Cupples A, Wolf PA, D'Agostino RA, et al. Genetic and environmental contributions to atherosclerosis phenotypes in men and women: heritability of carotid intima-media thickness in the Framingham Heart Study. *Stroke* 2003;34:397-401.

313. Juonala M, Viikari JSA, Rasanen L, Helenius H, Pietikainen M, Raitakari OT. Young adults with family history of coronary heart disease have increased arterial vulnerability to metabolic risk factors. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1376–82.
314. Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajcma CJ, Dietz WH. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents: a follow-up of the Harvard Groth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med* 1992;327:1350-5.
315. Skelton JA, Rudolph CD. Overweight and obesity. In: Kliegman RM, Berhman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: Saunders;2007.
316. Yang XZ, Liu Y, Mi J, Tang CS, Du JB. Pre-clinical atherosclerosis evaluated by carotid artery intima-media thickness and the risk factors in children. *Chin Med J* 2007;120:359-62.
317. Zebekakis PE, Nawrot T, Thijs L, Balkestein EJ, van der Heijden-Spek J, Van Bortel LM, et al. Obesity is associated with increased arterial stiffness from adolescence until old age. *J Hypertens* 2005;23:1839–46.
318. Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, et al. Increased carotid intima-media thickness and stiffness in obese children. *Diabetes Care* 2004;27:2506–8.
319. Meyer AA, Kundt G, Lenschow U, Schuff-Werner P, Kienast W. Improvement of early vascular changes and cardiovascular risk factors in obese children after a six-month exercise program. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1865–70.
320. Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, De Michele M, Iannuzzo G, Chiariello G, et al. Carotid artery wall hypertrophy in children with metabolic syndrome. *J Hum Hypertens* 2008;22:83–8.
321. Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, Renis M, Agrusta M, Romano L, et al. Carotid artery stiffness in obese children with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2006;97:528–31.
322. Toledo-Corral C, Ventura E, Hodis H, Weigensberg M, Lane C, Li Y, et al. Persistence of the metabolic syndrome and its influence on carotid artery intima media thickness in overweight Latino children. *Atherosclerosis* 2006;594-8.
323. Nishina PM, Naggert JK, Verstuyft J, Paigen B. Atherosclerosis in genetically obese mice: the mutants obese, diabetes, fat, tubby, and lethal yellow. *Metabolism* 1994;43:554–8.
324. Kyrklund-Blomberg NB, Hu J, Gennser G. Chronic effects of maternal smoking on pulse waves in the fetal aorta. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006; 19:495–501.
325. O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340:14–22.
326. Singhal A, Farooqi IS, Cole TJ, O’Rahilly S, Fewtrell M, Kattahorn M, et al. Influence of leptin on arterial distensibility: a novel link between obesity and cardiovascular disease? *Circulation* 2002;106:1919–24.
327. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D, et al. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet* 2001;358:1400–4.
328. Giannini C, de Giorgis T, Scarinci A, Cataldo I, Marcovecchio ML, Chiarelli F, et al. Increased carotid intima-media thickness in pre-pubertal children with constitutional leanness and severe obesity: the speculative role of insulin

- sensitivity, oxidant status, and chronic inflammation. *European Journal of Endocrinology* 2009;161:73-80.
329. Sorof JM, Alexandrov AV, Garami Z, et al. Carotid ultrasonography for detection of vascular abnormalities in hypertensive children. *Pediatr Nephrol* 2003;18:1020-4.
 330. McMahan CA, Gidding SS, Fayad ZA, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP, McGill HC. Risk scores predict atherosclerotic lesions in young people. *Arch Intern Med* 2005;165:883-90.
 331. Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Increased common carotid intima media thickness. Adaptive response or a reflection of atherosclerosis? Findings from the Rotterdam study. *Stroke* 1997;28:2442-7.
 332. Martyn CE, Greenwald SE. A hypothesis about mechanism for the programming of blood pressure and vascular disease in early life. *Clin Exp Pharm Physiol* 2001;28:948-51.
 333. Zureik M, Touboul PJ, Bonithon-Kopp C, Courbon D, Berr C, Leroux C, et al. Cross-sectional and 4-year longitudinal associations between brachial pulse pressure and common carotid intima-media thickness in a general population. The EVA study. *J Hypertens* 1999;30:550-5.
 334. Juonala M, Viikari JS, Rönnemaa T. Elevated blood pressure in adolescent boys predicts endothelial dysfunction: the cardiovascular risk in young Finns study. *Hypertension* 2006;48:424-30.
 335. Lavrencic A, Kosmina B, Keber I, Videcnik V, Keber D. Carotid intima-media thickness in young patients with familial hypercholesterolaemia. *Heart* 1996;76:321-5.
 336. Pauciullo P, Iannuzzi A, Sartorio R, Irace C, Covetti G, Di Costanzo A, Rubba P. Increased intima-media thickness of the common carotid artery in hypercholesterolemic children. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1075-9.
 337. Virkola K, Pesonen E, Akerblom HK, Siimes MA. Cholesterol and carotid artery wall in children and adolescents with familial hypercholesterolaemia: a controlled study by ultrasound. *Acta Paediatr* 1997;86:1203-7.
 338. Aggoun Y, Szezepanski I, Bonnet D. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events in children. *Pediatr Res* 2005;58:173-8.
 339. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111-5.
 340. de Jongh S, Lilien MR, Bakker HD, Hutten BA, Kastelein JJ, Stroes ES. Family history of cardiovascular events and endothelial dysfunction in children with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2002;163:193-7.
 341. Leeson CP, Whincup PH, Cook DG, Mullen MJ, Donald AE, Seymour CA, Deanfield JE. Cholesterol and arterial distensibility in the first decade of life: a population-based study. *Circulation* 2000;101:1533-8.
 342. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-9.
 343. Morrison KM, Dyal L, Conner W, Helden E, Newkirk L, Yusuf S, et al. Cardiovascular risk factors and non-invasive assessment of subclinical atherosclerosis in youth. *Atherosclerosis* 2010;208:501-5.
 344. Jarvisalo MJ, Putto-Laurila A, Jartti L. Carotid artery intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Diabetes* 2002;51:493-8.

345. Jarvisalo MJ, Raitakari M, Toikka JO, Putto-Laurila A, Rontu R, Laine S, et al. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation* 2004;109:1750–5.
346. Muis MJ, Bots ML, Bilo HJ, Hoogma RP, Hoekstra JB, Grobbee DE, et al. High cumulative insulin exposure: a risk factor of atherosclerosis in type 1 diabetes? *Atherosclerosis* 2005;181:185–92.
347. Muis MJ, Bots ML, Grobbee DE, Stolk RP. Insulin treatment and cardiovascular disease: friend or foe? A point of view. *Diabet Med* 2005;22:118–26.
348. Suys B, de Beeck LO, Rooman R, Kransfeld S, Heuten H, Goovaerts I, et al. Impact of oxidative stress on the endothelial dysfunction of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: protection by superoxide dismutase? *Pediatr Res* 2007;62:456–61.
349. Shah A, Dolan L, Kimball T, Gao Z, Khoury P, Daniels S, et al. Influence of duration of diabetes, glycemic control, and traditional cardiovascular risk factors on early atherosclerotic vascular changes in adolescents and young adults with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3740-5.
350. Urbina E, Kimball T, McCoy C, Khoury P, Daniels S, Dolan L. Youth with obesity and obesity-related type 2 diabetes mellitus demonstrate abnormalities in carotid structure and function. *Circulation* 2009;119:2913-9.
351. Rabago R, Gómez-Díaz R, Tanus J, Avelar F, Ramírez E, Nishimura E, et al. Carotid intima-media thickness in Pediatric type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007;30:2599-602.
352. Nathan DM, Lachin J, Cleary P, Orchard T, Brillon DJ, Backlund JY, et al. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2003;348:2294–2303.
353. Pena AS, Wiltshire E, Gent R, Hirte C, Couper J. Folic acid improves endothelial function in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2004;144:500–4.
354. Odermarsky M, Nilsson A, Lernmark A, Sjoblad S, Liuba P. Atherogenic vascular and lipid phenotypes in young patients with Type 1 diabetes are associated with diabetes high-risk HLA genotype. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293:3175–9.
355. Hurks R, Eisinger MJ, Goovaerts I, van Gaal L, Vrints C, Weyler J, et al. Early endothelial dysfunction in young type 1 diabetics. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;37:611-5.
356. Short K, Blackett P, Gardner A, Copeland K. Vascular health in children and adolescents: effects of obesity and diabetes. *Vascular Health and Risk Management* 2009;5:973-90.
357. Bonamy AK, Bendito A, Martin H, Andolf E, Sedin G, Norman M. Preterm birth contributes to increased vascular resistance and higher blood pressure in adolescent girls. *Pediatr Res* 2005;58:845–9.
358. Hansell J, Henareh L, Agewall S, Norman M. Non-invasive assessment of endothelial function – relation between vasodilatory responses in skin microcirculation and brachial artery. *Clin Physiol Funct Imaging* 2004;24:317–22.
359. Franco MC, Christofalo DM, Sawaya AL, Ajzen SA, Sesso R. Effects of low birth weight in 8- to 13-year-old children: implications in endothelial function and uric acid levels. *Hypertension* 2006; 48:45–50.

360. Halvorsen CP, Andolf E, Hu J, Pilo C, Winbladh B, Norman M. Discordant twin growth in utero and differences in blood pressure and endothelial function at 8 years of age. *J Intern Med* 2006;259:155–63.
361. Leeson CP, Kattenhorn M, Morley R, Lucas A, Deanfield JE. Impact of low birth weight and cardiovascular risk factors on endothelial function in early adult life. *Circulation* 2001;103:1264–8.
362. Torrens C, Brawley L, Anthony FW, Dance CS, Dunn R, Jackson AA, et al. Folate supplementation during pregnancy improves offspring cardiovascular dysfunction induced by protein restriction. *Hypertension* 2006;47:982–7.
363. Martin H, Lindblad B, Norman M. Endothelial function in newborn infants is related to folate levels and birth weight. *Pediatrics* 2007;119:1152–8.
364. Singhal A, Lucas A. Early origins of cardiovascular disease: is there a unifying hypothesis? *Lancet* 2004;363:1642–5.
365. Gunes T, Koklu E, Yikilmaz A, Ozturk MA, Akcakus M, Kurtoglu S, et al. Influence of maternal smoking on neonatal aortic intima-media thickness, serum IGF-I and IGFBP-3 levels. *Eur J Pediatr* 2007;166:1039–44.
366. Rondó P, Lemos J, Pereira J, Oliveira J, Innocente LR. Relationship between birthweight and arterial elasticity in childhood. *Clinical Science* 2008;115:317–26.
367. Koklu E, Kurtoglu S, Akcakus M, Koklu S, Buyukkayhan D, Gumus H, et al. Increased aortic intima-media thickness is related to lipid profile in newborns with intrauterine growth restriction. *Horm Res* 2006;65:269–75.
368. Gale CR, Jiang B, Robinson SM, Godfrey KM, Law CM, Martyn CN. Maternal diet during pregnancy and carotid intima-media thickness in children. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1877–82.
369. Mori A, Uchida N, Inomo A, Izumi S. Stiffness of systemic arteries in appropriate- and small-for-gestational-age newborn infants. *Pediatrics* 2006;118:1035–41.
370. Tauzin L, Rossi P, Giusano B, Gaudart J, Boussuges A, Fraisse A, et al. Characteristics of arterial stiffness in very low birth weight premature infants. *Pediatr Res* 2006;60:592–6.
371. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002;39:10–5.
372. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003;34:1203–6.
373. Martyn CN, Greenwald SE. Impaired synthesis of elastin in walls of aorta and large conduit arteries during early development as an initiating event in pathogenesis of systemic hypertension. *Lancet* 1997;350:953–5.
374. Lucas A, Fewtrell MS, Cole TJ. Fetal origins of adult disease: the hypothesis revisited. *Br. Med. J* 1999;391:245–9.
375. Barker DJ, Eriksson JG, Forsen T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int. J. Epidemiol* 2002;31:1235–9.
376. Leeson CP, Kattenhorn M, Morley R, Lucas A, Deanfield JE. Impact of low birth weight and cardiovascular risk factors on endothelial function in early adult life. *Circulation* 2001;103:1264–8.
377. Norman M, Martin H. Preterm birth attenuates association between low birth weight and endothelial dysfunction. *Circulation* 2003;108:996–1001.

378. Goodfellow J, Bellamy MF, Gorman ST. Endothelial function is impaired in fit young adults of low birth weight. *Cardiovasc. Res* 1998;40:600–6.
379. Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 2001;47:403-11.
380. Singhal A., Cole TJ, Fewtrell M, Deanfield J, Lucas A. Is slower early growth beneficial for long-term cardiovascular health? *Circulation* 2004;109:1108–13.
381. Trevisanuto D, Avezzi F, Cavallin F, Doglioni N, Marzolo M, Verlato F, et al. Arterial wall thickness and blood pressure in children who were born small for gestational age: correlation with umbilical cord high-sensitivity C-reactive protein. *Arch Dis Child* 2008;95:31-4.
382. Bergvall N, Iliadou A, Johansson S, de Faire U, Kramer MS, Pawitan Y, et al. Genetic and shared environmental factors do not confound the association between Birth weight and hypertension: a study among Swedish twins. *Circulation* 2007;115:2931-8.
383. Abdu T, Neary R, Elhaad T, Akber M, Clayton RN. Coronary risk in growth hormone deficient hypopituitary adults: increased predicted risk is due largely to lipid profile abnormalities. *Clin Endocrinol* 2001;55:209–16.
384. Bengtsson BA, Christiansen JS, Cuneo RC, Sacca L. Cardiovascular effects of GH. *J Endocrinol* 1997;152:1–3.
385. Lombardini G, Colao A, Marzullo P. Is growth hormone bad for your heart: cardiovascular impact of GH deficiency and excess. *J Endocrinol* 1997;155:33–7.
386. Lanes R, Soros A, Flores K, Gunczler P, Carrillo E, Bandel J. Endothelial function, carotid artery intima-media thickness, epicardial adipose tissue, and left ventricular mass and function in growth hormone-deficient adolescents: apparent effects of growth hormone treatment on these parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3978-82.
387. Lanes R, Gunczler P, Lopez E, Esaa S, Villaroel O, Revel-Chion R. Cardiac Mass and function, carotid artery intima-media thickness, and lipoprotein levels in growth hormone-deficient adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1061-5.
388. Longobardi S, Cuocolo A, Merola B, et al. Left ventricular function in young adults with childhood and adulthood onset growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol* 1998;48:137–43.
389. Colao A, Cuocolo A, Di Somma C. Impaired cardiac performance in elderly patients with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3950-5.
390. Makimura H, Stanley T, Mun D, Chen C, Wei J, Connelly J, et al. Reduced growth hormone secretion is associated with increased carotid intima-media thickness in obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:5131-8.
391. Ter Maaten JC, De Boer H, Kamp O. Long-term effects of growth hormone (GH) replacement in men with childhood-onset GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2373–80.
392. Kostro J, Tolwinska J, Urban M, Gardziejczyk M, Glowinska B. Cardiac mass and function, carotid artery intima media thickness, homocysteine and lipoprotein levels in children and adolescents with growth hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17:1405-13.
393. Pfeifer M, Verhovec R, Zizek B. Growth hormone (GH) treatment reverses early atherosclerotic changes in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 84:453–7.

394. Colao A, Di Somma C, Di Maio S, Salerno M, Klain A, et al. Common Carotid intima-media thickness in growth hormone (GH)-deficient adolescents: a prospective study after GH withdrawal and restarting GH replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2659-65.
395. Borson-Chazot F, Serusclat A, Kalfallah Y. Decrease in carotid intimamedia thickness after one year growth hormone (GH) treatment in adults with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1329–33.
396. McGill HC, McMahan CA, Gidding SS. Preventing heart disease in the 21st century: implications of the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) study. *Circulation* 2008;117:1216-27.
397. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002;347:797–805.
398. Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A, van Trotsenburg AS, van der Graf A, de Groot E, et al. Statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: the younger the better. *Circulation* 2007;116:664–8.
399. Tanaka H, Safar ME. Influence of lifestyle modification on arterial stiffness and wave reflections. *Am J Hypertens* 2005;18:137–44.
400. de Jongh S, Lilien MR, Roodt J, Stroes ES, Bakker HD, Kastelein JJ. Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2117–21.
401. de Jongh S, Ose L, Szamosi T, Gagne C, Lambert M, Scott R, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with simvastatin. *Circulation* 2002;106:2231–7.
402. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D, et al. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet* 2001;358:1400–4.
403. Wiltshire EJ, Gent R, Hirte C, Pena A, Thomas DW, Couper JJ. Endothelial dysfunction relates to folate status in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes* 2002;51:2282–6.
404. Reed KE, Warburton DE, Lewanczuk RZ, Haykowsky MJ, Scott JM, Whitney CL, et al. Arterial compliance in young children: the role of aerobic fitness. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12:492–7.
405. Treiber F, Papavassiliou D, Gutin B, Malpass D, Yi W, Islam S, et al. Determinants of endothelium-dependent femoral artery vasodilation in youth. *Psychosom Med* 1997;59:376–81.
406. Green DJ, Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *J Physiol* 2004;561:1–25.
407. Hambrecht R, Adams V, Erbs S, Linke A, Kränkel N, Shu Y, et al. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2003;107:3152–8.
408. Raitakari OT, Ronnema T, Jarvisalo MJ, Kaitosaari T, Volanen I, Kallio K, et al. Endothelial function in healthy 11-year-old children after dietary intervention with onset in infancy: the Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project for children (STRIP). *Circulation* 2005;112:3786–94.

409. Watts K, Beye P, Siafarikas A, O'Driscoll G, Jones TW, Davis EA, et al. Effects of exercise training on vascular function in obese children. *J Pediatr* 2004;144:620-5.
410. Watts K, Beye P, Siafarikas A, O'Driscoll G, Jones TW, Davis EA, et al. Effects of exercise training on vascular function in obese children. *J Pediatr* 2004;144:620-5.
411. Kelly AS, Wetzsteon RJ, Kaiser DR, Steinberger J, Bank AJ, Dengel DR. Inflammation, insulin, and endothelial function in overweight children and adolescents: the role of exercise. *J Pediatr* 2004;145:731-6.
412. Watts K, Beye P, Siafarikas A, Davis EA, Jones TW, O'Driscoll G, et al. Exercise training normalizes vascular dysfunction and improves central adiposity in obese adolescents. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1823-7.
413. Woo KS, Chook P, Yu CW, Sung RY, Qiao M, Leung SS, et al. Effects of diet and exercise on obesity related vascular dysfunction in children. *Circulation* 2004;109:1981-6.
414. Kelishadi R, Hashemi M, Mohammadifard N, Asgary S, Khavarian N. Association of changes in oxidative and proinflammatory states with changes in vascular function after a lifestyle modification trial among obese children. *Clin Chem* 2008;54:147-53.
415. Green DJ, Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *J Physiol* 2004;561:1-25.
416. Singhal A. Endothelial dysfunction: role in obesity-related disorders and the early origins of CVD. *Proc Nutr Soc* 2005;64:15-22.
417. Suys B, de Beeck LO, Rooman R, Kransfeld S, Heuten H, Goovaerts I, Vrints C, et al. Impact of oxidative stress on the endothelial dysfunction of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: protection by superoxide dismutase? *Pediatr Res* 2007;62:456-61.
418. MacKenzie KE, Wiltshire EJ, Gent R, Hirte C, Piotto L, Couper JJ. Folate and vitamin B6 rapidly normalize endothelial dysfunction in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2006;118:242-53.
419. Antoniadou C, Shirodaria C, Warrick N, Cai S, de Bono J, Lee J, et al. 5-Methyltetrahydrofolate rapidly improves endothelial function and decreases superoxide production in human vessels: effects on vascular tetrahydrobiopterin availability and endothelial nitric oxide synthase coupling. *Circulation* 2006;114:1193-1201.
420. Pena AS, Wiltshire E, Gent R, Piotto L, Hirte C, Couper J. Folic acid does not improve endothelial function in obese children and adolescents. *Diabetes Care* 2007;30:2122-7.
421. Pena AS, Wiltshire E, MacKenzie K, Gent R, Piotto L, Hirte C, et al. Vascular endothelial and smooth muscle function relates to body mass index and glucose in obese and nonobese children. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4467-71.
422. de Jongh S, Ose L, Szamosi T, Gagne C, Lambert M, Scott R, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with simvastatin. *Circulation* 2002;106:2231-7.
423. Engler MM, Engler MB, Malloy M, Chiu E, Besio D, Paul S, et al. Docosahexaenoic acid restores endothelial function in children with hyperlipidemia: results from the EARLY study. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004;42:672-9.

424. Engler MM, Engler MB, Malloy MJ, Chiu EY, Schloetter MC, Paul SM, et al. Antioxidant vitamins C and E improve endothelial function in children with hyperlipidemia: Endothelial Assessment of Risk from Lipids in Youth (EARLY) Trial. *Circulation* 2003;108:1059–63.
425. Böhm B, Hartmann K, Buck M, Oberhoffer R. Sex differences of carotid intima-media thickness in healthy children and adolescents. *Atherosclerosis* 2009;206:458-63.
426. Hovi P, Anderson S, Raikonen K, Strang-Karlsson S, Jarvenpaa AL, Eriksson JG, et al. Ambulatory blood pressure in young adults with very low birth weight. *J Pediatr* 2010;156:54-9.
427. Filler G, Yasin A, Kesarwani P, Garg AX, Lindsay R, Sharma AP. Big mother or small baby: wich predicts hypertension?. *J Clin Hypertens* 2011;13:35-41.
428. Bilge I, Poyrazoglu S, Bas F, Emre S, Sirin A, Gokalp S, et al. Ambulatory blood pressure monitoring and renal functions in term small-for-gestational age children. *Pediatr Nephrol* 2011;26:119-26.
429. de Kort SW, Willemsen RH, van der Kaay DC, Hokken-Koelega AC. The effect of growth hormone treatment on metabolic and cardiovascular risk factors is similar in preterm and term short, small for gestational age children. *Clin Endocrinol* 2009;71:65-73.
430. van der Klaauw AA, Biermasz NR, Feskens EJ, Bos MB, Smit JW, Roelfsema F, et al. The prevalence of the metabolic syndrome is increased in patients with GH deficiency, irrespective of long-term substitution with recombinant human GH. *Eur J Endocrinol.* 2007;156:455-62.
431. de Kort SW, Willemsen RH, van der Kaay DC, Hokken-Koelega AC. The effect of growth hormone treatment on metabolic and cardiovascular risk factors is similar in preterm and term short, small for gestational age children. *Clin Endocrinol.*2009;71:65-73.
432. Agha A, and Monson JP. Modulation of glucocorticoid metabolism by the growth hormone – IGF-1 axis. *Clinical Endocrinology* 2007;66: 459–65.
433. Zuckerman-Levin N, Tsivlin L, Knopf C, Flor O, Shen-Orr Z, Levin M, Hochberg Z. 11 β hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity in short small-for-GA children in response to GH therapy. *Pediatr Res* 2011;70:208-12.
434. Salonen M, Tenhola S, Laitinen T, Lyyra-Laitinen T, Romppanen J, Jaaskelainen J, et al. Tracking seum lipid levels and the association of cholesterol concentrations, blood pressure and cigarette smoking with carotid artery intima-media thickness in young adults born small for gestational age. *Circ J* 2010;74:2419-25.
435. Oren A, Vos LE, Uiterwaal CS, Gorissen WH, Grobbee DE, Bots ML. Birth weight and carotid intima-media thicknes: new perspectives from the atherosclerosis risk in young adults (ARYA) study. *Ann Epidemiol* 2004;14:8-16.
436. Koklu E, Kurtoglu S, Akcakus M, Koklu S, Buyukkayhan D, Gumus H, et al. Increased aortic intima-media thickness is related to lipid profile in newborns with intrauterine growth restriction. *Horm Res* 2006;65:269-75.
437. Skilton MR, Evans N, Griffiths KA, Harmer JA, Celermajer DS. Aortic wall thickness in newborns with intrauterine growth restriction. *Lancet* 2005;365:1484-6.
438. Thum T, Fleissner F, Klink I, Tsikas D, Jakob M, Bauersachs J, et al. Growth hormone treatment improves markers of systemic nitric oxide bioavailability via insulin-like growth factor-I. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4172-9.

439. Murray RD, Randeve HS, Lewandowski KC, Komorowski J, Lawrance JA, Adams JE, et al. Serum vascular endothelial growth factor (VEGF) is elevated in GH deficient adults. *Growth Horm IGF Res.* 2011;21:96-101.
440. Karbownik-Lewinska M, Kokoszko A, Lewandowski KC, Shalet SM, Lewinski A. GH replacement reduces increased lipid peroxidation in GH-deficient adults. *Clin Endocrinol.* 2008;68:957-64.
441. Graham MR, Evans P, Thomas NE, Davies B, Baker JS. Changes in endothelial dysfunction and associated cardiovascular disease morbidity markers in GH-IGF axis pathology. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2009;9:371-81.
442. Nissel R, Fischer DC, Puhlmann A, Holdt-Lehmann B, Mitzner A, Petzsch M, et al. Short-term growth hormone treatment and microcirculation: effects in patients with chronic kidney disease. *Microvasc Res.* 2009;78:246-52.