

UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE ESPECIALIDADES MÉDICO-QUIRÚRGICAS

**“ESTUDIO DE BIOMARCADORES DE INFLAMACIÓN Y
DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN NIÑOS OBESOS
PREPÚBERES”**

M^a DOLORES MARTÍNEZ JIMÉNEZ

TESIS DOCTORAL

CÓRDOBA 2010

TITULO: *Estudio de biomarcadores de inflamación y de riesgo cardiovascular en niños obesos prepúberes*

AUTOR: *María Dolores Martínez Jiménez*

© Edita: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Córdoba. 2010
Campus de Rabanales
Ctra. Nacional IV, Km. 396
14071 Córdoba

www.uco.es/publicaciones
publicaciones@uco.es

ISBN-13: 978-84-693-6399-7

RAMÓN CAÑETE ESTRADA, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA POR LA UNIVERSIDAD DE CÁDIZ Y PROFESOR TITULAR DE PEDIATRÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

INFORMA:

Que Doña María Dolores Martínez Jiménez, Licenciada en Medicina por la Universidad de Córdoba, ha realizado bajo mi dirección, compartida con las Profas Dras Mercedes Gil Campos del Departamento de Especialidades Médico-Quirúrgicas y Concepción Aguilera García del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular 2, de la Universidad de Granada, el presente trabajo titulado **“ESTUDIO DE BIOMARCADORES DE INFLAMACION Y DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN NIÑOS OBESOS PREPUBERES”**, y que a mi juicio reúne los méritos suficientes para optar al grado de Doctor.

Y para que conste, firmo el presente en Córdoba a quince de Julio de dos mil diez.

**MERCEDES GIL CAMPOS, DOCTORA EN MEDICINA POR LA
UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA Y PROFESORA ASOCIADA DE
PEDIATRÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA
UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA**

INFORMA:

Que Doña María Dolores Martínez Jiménez, Licenciada en Medicina por la Universidad de Córdoba, ha realizado bajo mi dirección, compartida con los Profos Drs Ramón Cañete Estrada del Departamento de Especialidades Médico-Quirúrgicas de la Universidad de Córdoba y Concepción Aguilera García del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular 2, de la Universidad de Granada, el presente trabajo titulado **“ESTUDIO DE BIOMARCADORES DE INFLAMACION Y DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN NIÑOS OBESOS PREPUBERES”**, y que a mi juicio reúne los méritos suficientes para optar al grado de Doctor.

Y para que conste, firmo el presente en Córdoba a quince de Julio de dos mil diez.



Universidad de Granada

**CONCEPCIÓN AGUILERA GARCÍA, DOCTORA EN FARMACIA
POR LA UNIVERSIDAD DE GRANADA Y PROFESORA TITULAR
POR EL DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA
MOLECULAR 2 DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA**

INFORMA:

Que Doña MARÍA DOLORES MARTÍNEZ JIMÉNEZ, Licenciada en Medicina por la Universidad de Córdoba, ha realizado bajo mi dirección, compartida con los Profs Ramón Cañete Estrada y la Profa Mercedes Gil Campos del Departamento de Especialidades Médico Quirúrgicas de la Universidad de Córdoba el presente trabajo titulado y “ESTUDIO DE BIOMARCADORES DE INFLAMACIÓN Y DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN NIÑOS OBESOS PREPUBERES” y que a mi juicio reúne los méritos suficientes para optar al grado de Doctor.

Y para que conste, firmo el presente en Granada quince de julio de dos mil diez.

A mis padres

AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo es el resultado del esfuerzo y dedicación de un grupo de personas, que de un modo u otro, han contribuido de forma generosa en el mismo, y por ello quería dedicarles unas palabras de agradecimiento.

Al profesor Ramón Cañete Estrada, quién un día confió en mí obteniendo hoy los frutos de ese trabajo. Admiro su capacidad de trabajo, aunando el máximo rigor científico con la más cálida amistad. Por su seriedad en los momentos difíciles, que aunque de forma inesperada, comprendí desde ese mismo instante, y que le engrandecen no sólo como doctor, sino como persona. Quizás mi vocación sea otra rama de la pediatría: el primer sollozo, el latir del corazón que va deprisa, la muesca de los labios sugiriendo una sonrisa...el revuelo ya de esos niños, que juegan ajenos ante aquellas dificultades de los primeros días...¡Esa es mi vida!. A cambio, estos años de trabajo en endocrinología pediátrica, quizás tanto, como en mi día a día. Gracias.

A la doctora Mercedes Gil Campos, por la magnífica dirección de esta tesis. Por transmitirme la rectitud en el trabajo y sus conocimientos en esta área de la pediatría. Desde luego, un ejemplo de mujer a seguir...

A la ya profesora Concepción Aguilera, codirectora desde la distancia, por su permanente disposición.

Mis más sinceros agradecimientos a todas las personas que han colaborado en este proyecto desde el Departamento de Biología Molecular II de Granada. En especial al profesor Ángel Gil, por la inmensa dedicación prestada, la paciencia mostrada ante mis desconocimientos estadísticos y por transmitirme de forma tan sencilla las bases en el mundo de la investigación; a Josune Olza por su inestimable ayuda en la parte metodológica de esta tesis.

A Miguel Valle y Rosario Martos, por su colaboración en la selección de sujetos y análisis bioquímicos desde Pozoblanco.

Al doctor José Chacón, por la ilusión depositada en este trabajo y la dedicación en la realización de las ecografías de carótidas en los niños.

Al servicio de Radiología Infantil, en especial a la doctora Josefina Vicente, no sólo por la colaboración de las ecografías abdominales, sino por la disposición permanente para con los niños.

A mis compañeros de residencia, que me ayudaron en la selección de sujetos. ¡Qué tardes aquellas de visita en los colegios!... Gracias Rafa por impregnar de ilusión y motivación a los niños y a sus familias; sin tu apoyo, desde luego, no hubiera sido lo mismo.

A Amalia, enfermera de la consulta de Endocrinología pediátrica, por su amable participación en la recogida de muestras, siempre aderezadas con una sonrisa. Por echarme un “capote” en los momentos más necesarios y por esos ratitos de descanso, entre niño y niño que tan dulcemente recuerdo....

A Xac, por salvar mi ordenador casi a diario, aplacando mis nervios... Por sus ideas continuas y su eterna disposición. A Lola, por la espera ante los “arreglitos” del ordenador.

A Nati y Pepe por ejercer, de vez en cuando, de segundos padres y contribuir a que éste y otros proyectos.

A Fran, por caminar a mi lado durante la realización de este trabajo y más. Por su comprensión ante el tiempo dedicado en el mismo, su paciencia y apoyo ante las adversidades diarias, codo con codo, superando los obstáculos. ¡Cómo agradecerte...!

A mis hermanos, por el estímulo transmitido en mi trabajo diario desde mis primeros días. Por que entre nosotros sobran las palabras, basta con una mirada...

A mis padres, porque lo que soy se lo debo a ellos. No hay palabras para agradecerles su eterna comprensión, sus consejos y apoyo para la realización de este trabajo y todo cuanto hago.

A las familias y niños, quienes supieron comprender la importancia de este estudio, participando con ilusión en el mismo. Por el cambio logrado en alguno de ellos, no sin múltiples esfuerzos por parte de todos, aportando así nuestro granito de arena. Porque estos pequeñajos son el futuro y, probablemente, el motor del mundo.

FINANCIACIÓN

Esta tesis doctoral ha sido desarrollada gracias al:

Proyecto de Excelencia de la Junta de Andalucía publicado en BOJA nº 138, 18 Julio 2007 (Proyecto P06-CTS-02203).

Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) del Instituto Carlos III del Ministerio de Sanidad y Consumo (Proyecto de Investigación PI051968).

PUBLICACIONES

Algunos de los resultados obtenidos en la presente tesis doctoral han sido objeto de comunicaciones en diversos congresos y publicados en las siguientes revistas:

Gil-Campos M, Martínez-Jiménez MD, Olza Meneses J, Aguilera García CM, Martos R, Cañete Estrada R, Gil Hernández A. **Relaciones entre transaminasas plasmáticas y parámetros de resistencia insulínica e inflamación en niños obesos prepúberes.** Accésit como Mejor Póster. XVI Congreso de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), Valladolid, 21-23 mayo de 2009. Publicado en Revista Española de Pediatría, 2009; 65 (supl 1): 106. ISSN: 0034-947X.

Gil-Campos M, Olza J, Martínez-Jiménez MD, Aguilera CM, Cañete R, Gil A. **La obesidad central se asocia a resistencia insulínica e inflamación en niños obesos.** Comunicación oral en el XXIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nutrición Enteral y Parenteral (SENPE), Vigo, del 5-8 de Mayo de 2009. Publicación en Nutr Hosp 2009; 24 (supl 1): 65. ISSN: 0212-1611. Factor de impacto: 1,096 (2009).

Olza J, Martínez-Jiménez MD, Aguilera CM, Valle M, Cañete R, Gil, A, Gil-Campos M. **La obesidad se asocia a biomarcadores de riesgo cardiovascular en niños obesos prepúberes.** Comunicación tipo póster en el XXXI Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP), Alicante 5-8 de Mayo 2009. Publicado en An Ped, 2009; 70: 122. ISSN: 1695-4033

Martínez-Jiménez MD, Olza J, Gil-Campos M, Aguilera CM, Cañete R, Gil A. **Alteraciones de los biomarcadores de riesgo cardiovascular en niños obesos prepúberes.** Comunicación tipo póster en la XV Reunión de la Sociedad de Pediatría de Madrid y Castilla La Mancha, Ciudad Real, 14-15 Mayo 2010. Publicado en MCM Pediatría, 2010; 10: 103-104. ISSN: 1139-8420.

Gil-Campos M, Olza J, Martínez-Jiménez MD, Aguilera CM, Cañete R, Gil A. **Alteraciones de biomarcadores de inflamación en obesidad infantil.** Comunicación tipo póster en el XXV Congreso de la Sociedad Española de Nutrición Enteral y Parenteral (SENPE); 11-14 de Mayo de 2010. Publicado en Nutr Hosp. 2010; 25 (2): 57.

Martínez Jiménez MD. **Síndrome metabólico.** Mi Pediatra. 2010; 50: 28-30. ISSN: 1885-7205.

ÍNDICE.....	1
ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	5
ÍNDICE DE TABLAS.....	10
ÍNDICE DE FIGURAS.....	13
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	16
INTRODUCCIÓN.....	20
1. OBESIDAD INFANTIL: ASPECTOS GENERALES.....	22
1.1. Concepto y clasificación.....	22
1.2. Epidemiología.....	23
1.3. Valoración de la obesidad en la infancia.....	24
1.3.1. Índice de masa corporal.....	24
1.3.2. Perímetro cintura.....	27
1.3.3. Otros parámetros.....	27
1.4. Fisiología del tejido adiposo. Fisiopatología de la obesidad.....	28
1.5. Etiología.....	31
1.5.1. Factores de riesgo de la obesidad infantil.....	31
1.6. Comorbilidades e implicaciones para la salud.....	33
1.7. Prevención y tratamiento.....	35
1.7.1. Estrategias preventivas de la obesidad infantil.....	35
1.7.2. Tratamiento de la obesidad infantil.....	37
1) Motivación.....	38
2) Dieta.....	38
3) Ejercicio.....	39
4) Otros.....	39
1.7.3. Tratamiento de las complicaciones de la obesidad infantil.....	39
2. SÍNDROME METABÓLICO EN LA INFANCIA.....	40
2.1. Concepto y clasificación.....	40
2.2. Epidemiología.....	43
2.3. Etiología.....	44
2.4. Componentes del síndrome metabólico.....	49
2.4.1. Adiposidad.....	49
2.4.2. Resistencia a la insulina.....	52
2.4.3. Dislipemia.....	57

2.4.4. Hipertensión arterial.....	59
2.5. Otros nuevos componentes del síndrome metabólico.....	61
2.5.1. Hiperuricemia.....	61
2.5.2. Adipoquinas.....	63
a) Leptina.....	63
b) Adiponectina.....	65
c) Resistina.....	68
2.5.3. Biomarcadores inflamatorios.....	70
a) Interleuquina-6.....	70
b) Interleuquina-8.....	72
c) Proteína C reactiva ultrasensible.....	73
d) Metaloproteinasa-9.....	75
e) Mieloperoxidasa.....	76
f) Marcador quimioatractivo de los macrófagos de tipo 1.....	77
g) Factor de crecimiento hepatocitario.....	80
h) Factor de crecimiento neural.....	80
i) Factor de necrosis tumoral- α	81
2.5.4. Biomarcadores de riesgo cardiovascular.....	83
a) LDL-oxidada.....	84
b) Molécula soluble de adhesión celular vascular tipo 1.....	85
c) Molécula soluble de adhesión intercelular tipo 1.....	86
d) E-Selectina.....	87
e) Inhibidor del activador del plasminógeno-1 activo y total.....	88
2.5.5. Espesor de la capa media e interna de la arteria carótida.....	91
2.5.6. Enfermedad hepática grasa no alcohólica.....	95
a) Diagnóstico de la enfermedad hepática grasa no alcohólica.....	101
b) Tratamiento de la enfermedad hepática grasa no alcohólica.....	102
METODOLOGÍA.....	104
1. DISEÑO EXPERIMENTAL.....	106
1.1. Sujetos.....	106
1.2. Criterios de inclusión.....	106
1.3. Criterios de exclusión.....	107
1.4. Sujetos excluidos.....	107
2. MÉTODOS.....	108

2.1. Historia clínica.....	108
2.2. Antropometría y exploración física.....	108
2.3. Medida de tensión arterial.....	109
2.4. Toma de muestras.....	110
2.5. Determinaciones analíticas.....	110
2.5.1. Hematimetría y recuento leucocitario.....	110
2.5.2. Bioquímica general.....	110
2.5.3. Determinación hormonal.....	111
2.5.4. Determinación de adipocinas, biomarcadores inflamatorios, de riesgo cardiovascular y resistencia a la insulina.	111
2.6. Ecografía doppler de carótida.....	115
2.7. Ecografía hepática.....	116
2.8. Análisis estadístico.....	116
3. RESULTADOS.....	118
3.1. Antecedentes perinatales y de la primera infancia.....	120
3.2. Antropometría.....	121
3.3. Hematimetría y recuento leucocitario.....	122
3.4. Parámetros bioquímicos generales: uricemia y lipidograma	122
3.5. Biomarcadores relacionados con la resistencia insulínica.....	125
3.6. Adipocinas.....	127
3.7. Biomarcadores de inflamación.....	128
3.8. Biomarcadores de riesgo cardiovascular.....	130
3.9. Espesor de la capa íntima-media de la carótida.....	132
3.10. Función hepática y grado de ecogenicidad hepática.....	133
3.11. Niños prepúberes con síndrome metabólico.....	133
3.12. Correlaciones entre los datos antropométricos, parámetros bioquímicos, biomarcadores de resistencia a la insulina, inflamatorios y de riesgo cardiovascular, en niños obesos, sobrepesos y controles, prepúberes.....	135
3.13. Análisis de regresión logística binaria respecto a la obesidad infantil según Cole.....	149
3.14. Análisis de regresión logística binaria respecto al síndrome metabólico según Viner.....	151
DISCUSIÓN.....	152
1. Valoración antropométrica y de los antecedentes personales.....	154

2. Marcadores hematológicos y bioquímicos generales del estado de salud.....	156
3. Alteraciones relacionadas con el síndrome metabólico.....	158
3.1. Obesidad vs obesidad central.....	160
3.2. Obesidad y resistencia a la insulina.....	161
3.3. Obesidad y dislipemia.....	165
3.4. Obesidad e HTA.....	167
4. Obesidad infantil e hiperuricemia.....	168
5. Obesidad infantil y adipoquinas.....	169
5.1. Leptina.....	169
5.2. Adiponectina.....	173
5.3. Resistina.....	174
6. Alteraciones del sistema inflamatorio relacionadas con la obesidad infantil.....	175
6.1. Interleuquina-6.....	176
6.2. Interleuquina-8.....	177
6.3. Proteína C reactiva ultrasensible.....	178
6.4. Metaloproteinasa-9.....	179
6.5. Mieloperoxidasa.....	180
6.6. Marcador quimioatractivo de los macrófagos de tipo 1.....	181
6.7. Factor de crecimiento hepatocitario.....	182
6.8. Factor de crecimiento neural.....	182
6.9. Factor de necrosis tumoral- α	183
7. Alteraciones de los biomarcadores cardiovasculares en la obesidad infantil.....	184
7.1. LDL-oxidada.....	184
7.2. Molécula soluble de adhesión celular vascular tipo 1.....	185
7.3. Molécula soluble de adhesión intercelular tipo 1.....	186
7.4. E-Selectina.....	186
7.5. Inhibidor del activador del plasminógeno-1 activo y total.....	187
8. Implicaciones tras la medida del grosor de las capas íntima-media de la carótida en la obesidad infantil.....	188
9. La enfermedad hepática grasa no alcohólica en la etapa prepuberal.....	189
Anexo I.....	194
CONCLUSIONES.....	195
BIBLIOGRAFÍA.....	200
RESUMEN.....	231

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- ACAT-1: Acetil –coenzima A acetil-transferasa 1
Acil-CoA CL: Acil-coenzima A de cadena larga
adipoR-1 y 2: Receptor de adiponectina 1 y 2
Ado: Adenosina
ADP: Adenosín difostato
AGA: Alteración de la Glucemia en Ayunas
AGL: Ácidos grasos libres
ALT: Alanina aminotrasferasa
AMP: Adenosín monofosfato
AMPK: AMP- kinasa.
AP-1: Activador protéico-1
Apo-A1: Apoproteína- A1
Apo-B: Apoproteína- B
AST: Aspartato aminotrasferasa
ATF-6: Factor de transcripción activante 6
AT-II: Angiotensina II
ATP: Adenosín trifosfato
ATTICA: Análisis en el Tratamiento e Intervención de la Insuficiencia Cardíaca
AVENA: Alimentación y Valoración del Estado Nutricional en Adolescentes
BPEG: Bajo peso para la edad gestacional
C: Controles
cAMP-PKA: AMP cíclico-proten kinasa A
CDC: Centro de control de las enfermedades
CETP: Proteína transferidora de los ésteres de colesterol
CHCM: Concentración media de hemoglobina corpuscular
CIR: Retraso del crecimiento intrauterino
CPT-1: Enzima carnitina palmitoil transferasa-1
DM2: Diabetes Mellitus 2
DMG: Diabetes Mellitus gestacional
ECA: Enzima convertidora de angiotensina
ECV: Enfermedades cardiovasculares

EEM: Error estándar de la media

eNOs: Sintetasa del óxido nítrico endotelial

E-se: Selectina endotelial

ESPAGHAN: Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición

EUROSTAT: Oficina de estadística de la Comisión europea

FA: Fosfatasa alcalina

FABP: Proteína transportadora de ácidos grasos

FABP-4: Proteína transportadora de ácidos grasos adipocitaria-4

FAD⁺: Dinucleótido de Flavín-adenín oxidado

FADH₂: Dinucleótido de Flavín-adenín reducido

FasL: Fas ligando

FDA: Agencia de Administración de Fármacos y Alimentos

FIZZ: Moléculas con una zona inflamatoria

FSH: Hormona estimulante de folículo

GGT: Gamma-glutaril transferasa

GLUT-1: Transportador de glucosa- 1

GLUT-4: Transportador de glucosa- 4

GPAT: Glicerol Fosfato Acilcoenzima A Transferasa

H₂O₂: Peróxido de hidrógeno

HCM: Concentración Media de Hemoglobina

HDL-c: Lipoproteína de alta densidad-colesterol

HGF: Factor de crecimiento hepatocitario

HLS: Lipasa hormona-sensible

HNE: 4-hidroxinoneal

HOMA: Índice de resistencia a la insulina

HTA: Hipertensión arterial

IAM: Infarto agudo de miocardio

IDF: Federación Internacional de Diabetes

IG: Intolerancia a la Glucosa

IGF-1: Factor de crecimiento tipo insulina-I

IKK: IκB kinasa

IL-1 β: Interleuquina-1 beta

IL-6: Interleuquina-6

IL-8: Interleuquina-8

IMC: Índice de masa corporal
IMT: Espesor capas íntima-media de la arteria carótida
INF- γ : Interferón gamma
iNOs: Sintetasa del óxido nítrico inducible
IOTF: Internacional Obesity Task Force
IPK3: Fosfatidil inositol 3 kinasa
IRE-1: Proteína reclutadora de inositol-1
IRS-1: Sustrato receptor de la insulina intracelular-1
JNK: Jun N-terminal Kinasa
LDL-c: LDL-colesterol
LDLox: LDL oxidada
LH: Hormona luteínica
LH: Hormona luteinizante
LM: Lactancia materna
LPL: Lipoproteín-lipasa
LPS: Lipopolisacáridos
LRP: Proteína relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad
L-Se: Selectina leucocitaria
LXR: Receptor hepático X
MCP-1: Marcador quimioatractivo de los macrófagos de tipo 1
MDA: Malondialdehido
MEC: Matriz extracelular
MIF: Factor inhibidor de la migración macrofágica
MnSOD: Manganese superóxido dismutasa
MPO: Mieloperoxidasa
MTP-2: Metaloproteasa-2
MTP-3: Metaloproteasa-3
MTP-9: Metaloproteasa-9
NAD⁺: Dinucleótido de nicotinamida adenina oxidado
NADH: Dinucleótido de nicotinamida adenina reducido
NAFLD: Enfermedad hepática no alcohólica
NAOS: Estrategia de Nutrición, Actividad Física y Prevención de la Obesidad
NASH: Esteatohepatitis no alcohólica
NCEP: National Cholesterol Education Program

NDPH: Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato

NF- κ B: Factor nuclear kappa B

NGF: Factor de crecimiento neural

NO: Óxido nítrico

NOs: Sintetasa del óxido nítrico

NT-proBNP: Péptido N-terminal natriurético procerebral

OB: Obesos

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odd ratio

p: Percentil

PAI-1: Inhibidor del factor activador del plasminógeno 1

PAI-1a: Inhibidor del factor activador del plasminógeno 1 activo

PAI-1t: Inhibidor del factor activador del plasminógeno 1 total

PAOS: Código de Autorregulación de la Publicidad de los Alimentos

PBEF: Factor realzador de la colonia de células pre-B

PC: Perímetro cintura

PCR: Proteína C reactiva ultrasensible

PECAM-1: Molécula de adhesión celular plaquetaria-endotelial

PEEG: Peso elevado para la edad gestacional

PEG: Pequeño para la edad gestacional

PERK: Kinasa pancreática del retículo endoplásmico

PKA: Proteín kinasa-A

PKC: Proteín kinasa-C

PPAR- α : Receptor activación-proliferación peroxisomal- α

PPAR- γ : Receptor activación-proliferación peroxisomal- γ

P-Se: Selectina plaquetaria

QUICKI: Índice de sensibilidad a la insulina

RBP-4: Proteína transportadora del retinol -4

RCT: Transportador reverso del colesterol

RCV: Riesgo cardiovascular

RDW: Curva de distribución del volumen de los hematíes

RE: Retículo endoplásmico

REML: Moléculas resistina-like

RI: Resistencia a la insulina

RN: Recién nacido
ROS: Especies reactivas de oxígeno
RR: Riesgo relativo
sICAM-1: Forma soluble de la molécula de adhesión intercelular de carácter inmunoglobulina tipo 1.
SM: Síndrome metabólico
SNS: Sistema nervioso simpático
sOB-R: Transportador soluble de la leptina
SOCS-1 y 3: Supresor de señal de citoquinas
SOG: Prueba de sobrecarga oral de glucosa
SP: Sobrepesos
SR-A: Receptores A mendigos macrofágicos
SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona
sVCAM-1: Forma soluble de la molécula de adhesión celular de los vasos de tipo 1.
T: Testosterona
T4: Tiroxina
TA: Tensión arterial
TAD: Tensión arterial diastólica
TA-II: Tromboxano A-II
TAM: Tensión arterial media
TAS: Tensión arterial sistólica
TG: Triglicéridos
TGF- β : Factor β transformador del crecimiento
TIMP-1: Inhibidor tisular de la metaloproteinasa-1
TNFR1: Receptor 1 del TNF- α
TNFR2: Receptor 2 del TNF- α
TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa
tPA: Activador del plasminógeno tipo tisular
TSH: Hormona estimulante de tiroides
TSH: Hormona estimulante de tiroides
UCP-2: Proteína desacoplante-2
UDP- glucosa: Uridina difosfato glucosa
uPA: Activador del plasminógeno tipo urokinasa
uPAR: Receptor superficial de uPA

VCM: Volumen Corpuscular Medio

VEGF: Factor de crecimiento del endotelio vascular

VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad

VPM: Volumen Plaquetario Medio

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

XBP-1: Proteína transportadora X-box (XBP1)

β -OAG: β -oxidación de los ácidos grasos

ÍNDICE DE TABLA

Tabla 1. Clasificación de la obesidad infantil utilizando el índice de masa corporal según la Internacional Obesity Task Force (Cole et al, 2000).....	26
Tabla 2. Puntos de corte para el percentil 99 del índice de masa corporal según edad y género (Sarah et al, 2007).....	26
Tabla 3. Adipoquinas más importantes segregadas por los adipocitos y las células de la matriz tisular (Modificada de Chudek y Wiecek, 2008).	30
Tabla 4. Comparación de criterios diagnósticos del síndrome metabólico en adultos.....	41
Tabla 5. Clasificaciones para el diagnóstico de síndrome metabólico en la infancia.....	187
Tabla 6. Estudio MIRACLE: Factores basados en la evidencia científica de que aportan un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular (Brambilla et al, 2007).....	39
Tabla 7. Diluciones seriadas y concentraciones resultantes de las adipocitoquinas del kit Human serum Adipokine Panel A.....	112
Tabla 8. Medidas antropométricas de los niños obesos, sobrepesos y controles, prepúberes.....	121
Tabla 9. Datos hematológicos de la serie celular roja y blanca de los niños obesos, sobrepesos y controles, prepúberes.....	122
Tabla 10. Parámetros bioquímicos generales en niños obesos, sobrepesos y controles, prepúberes.....	124
Tabla 11. Valores de los marcadores hepáticos en niños obesos, sobrepesos y controles, prepúberes.....	133
Tabla 12. Criterios de síndrome metabólico según Viner y colaboradores (2004) que cumplían los niños prepúberes.....	134
Tabla 13. Correlaciones entre el IMC e IMC z score y los parámetros antropométricos, bioquímicos, biomarcadores inflamatorios, de riesgo cardiovascular y de resistencia a la insulina, en niños obesos, sobrepesos y controles, prepúberes.....	136
Tabla 14. Correlaciones entre el PC y los parámetros bioquímicos, biomarcadores de resistencia a la insulina, inflamatorios y de riesgo cardiovascular, en niños obesos, sobrepesos y controles, prepúberes. Tabla anexa con las citadas correlaciones ajustadas según IMC z score.....	137

Tabla 15. Correlaciones entre los biomarcadores de resistencia a la insulina y los parámetros bioquímicos, biomarcadores inflamatorios y de riesgo cardiovascular, en niños obesos, sobrepesos y controles, prepúberes. Tabla anexa con las citadas correlaciones ajustadas según IMC z score.....	138
Tabla 16. Correlaciones entre el lipidograma y las adipoquinas, biomarcadores inflamatorios y de riesgo cardiovascular, en niños obesos, sobrepesos y controles, prepúberes. Tabla anexa con las citadas correlaciones ajustadas según IMC z score.....	139
Tabla 17. Correlaciones entre el ácido úrico y los parámetros bioquímicos, adipoquinas, biomarcadores inflamatorios y de riesgo cardiovascular, en niños obesos, sobrepesos y controles, prepúberes. Tabla anexa con las citadas correlaciones ajustadas según IMC z score.....	140
Tabla 18. Correlaciones entre la leptina y los parámetros bioquímicos, biomarcadores inflamatorios y de riesgo cardiovascular, en niños obesos, sobrepesos y controles, prepúberes. Tabla anexa con las citadas correlaciones ajustadas según IMC z score.....	141
Tabla 19. Correlaciones entre la adiponectina y resistina y PCR, en niños obesos, sobrepesos y controles prepúberes. Tabla anexa con las citadas correlaciones ajustadas según IMC z score.....	142
Tabla 20. Correlaciones entre la resistina y las cifras tensionales y PAI-1a, en niños obesos, sobrepesos y controles, prepúberes. Tabla anexa con las citadas correlaciones ajustadas según IMC z score.....	143
Tabla 21. Correlaciones entre la proteína C reactiva ultrasensible y los parámetros inflamatorios y de riesgo cardiovascular, en niños obesos, sobrepesos y controles, prepúberes. Tabla anexa con las citadas correlaciones ajustadas según IMC z score.....	144
Tabla 22. Correlaciones entre el factor de necrosis tumoral- α y los biomarcadores inflamatorios y de riesgo cardiovascular, en niños obesos, sobrepesos y controles, prepúberes. Tabla anexa con las citadas correlaciones ajustadas según IMC z score.....	145
Tabla 23. Correlaciones entre diversos biomarcadores inflamatorios y los biomarcadores de riesgo cardiovascular, en niños obesos, sobrepesos y controles prepúberes. Tabla anexa con las citadas correlaciones ajustadas según IMC z score.....	146

Tabla 24. Correlaciones entre las cifras tensionales y la E-se, en niños obesos, sobrepesos y controles, prepúberes. Tabla anexa con las citadas correlaciones ajustadas según.....	147
Tabla 25. Correlaciones entre algunos de los biomarcadores de riesgo cardiovascular en niños obesos, sobrepesos y controles prepúberes. Tabla anexa con las citadas correlaciones ajustadas según IMC z score.....	148
Tabla 26. Correlaciones entre la ALT y el PAI-1a, en niños obesos, sobrepesos y controles, prepúberes. Tabla anexa con las citadas correlaciones ajustadas según IMC z score.....	149
Tabla 27. Correlaciones entre la obesidad infantil definida por Cole y colaboradores (2000) y los parámetros bioquímicos, de resistencia a la insulina, inflamatorios y de riesgo cardiovascular.....	150
Tabla 28. Análisis factorial en niños prepúberes de la obesidad respecto a variables antropométricas, biomarcadores de resistencia a la insulina, inflamatorios y de riesgo cardiovascular.....	150
Tabla 29. Correlaciones entre el síndrome metabólico definida por Viner y colaboradores (2004) y los parámetros bioquímicos, de resistencia a la insulina, inflamatorios y de riesgo cardiovascular, en niños prepúberes.....	151
Tabla 30. Análisis factorial en niños prepúberes del síndrome metabólico y variables antropométricas, biomarcadores de resistencia a la insulina, inflamatorios y de riesgo cardiovascular.....	151

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Cambios del índice de masa corporal respecto al crecimiento del niño.....	25
Figura 2. Fisiología del adipocito.....	29
Figura 3. Factores etiológicos que condicionan el síndrome metabólico.....	45
Figura 4. Teoría portal de la interrelación entre el incremento de ácidos grasos libres de la obesidad y la resistencia a la insulina.....	46
Figura 5. Teoría endocrina sobre como la obesidad induce RI.....	48
Figura 6. Integración molecular del estrés y la respuesta inflamatoria con la acción insulínica	56
Figura 7. Función de la proteína transferidora de ésteres de colesterol en la dislipemia	59
Figura 8. Interrelaciones de la adiponectina con otros biomarcadores.....	66
Figura 9. Factores etiopatogénicos y consecuencias del incremento de la proteína C reactiva.....	74
Figura 10. Estímulos causantes de la infiltración macrofágica en el tejido adiposo.....	78
Figura 11. Intervención fisiopatológica del TNF- α en el proceso inflamatorio subclínico asociado a la obesidad.....	82
Figura 12. Cambio conformacional del PAI-1 de activo a latente.....	89
Figura 13. Proceso de inflamación vascular durante la ateromatosis.....	93
Figura 14. Consecuencias de la resistencia a la insulina y la obesidad durante la esteatohepatitis no alcohólica.....	99
Figura 15. Desarrollo de lesiones en la esteatohepatitis no alcohólica, debidas al incremento de especies reactivas de oxígeno y peroxidación lipídica.....	100
Figura 16. Técnica de ELISA para detección de LDLox.....	115
Figura 17. Antecedentes perinatales de peso elevado para la edad gestacional y bajo peso para la edad gestacional en niños obesos, sobrepesos y controles, prepúberes.....	120
Figura 18. Antecedentes de la lactancia recibida en niños obesos, sobrepesos y controles, prepúberes.....	121
Figura 19. Medidas de ácido úrico en niños obesos, sobrepesos y controles prepúberes.....	123

Figura 20. Niveles plasmáticos de colesterol, triglicéridos y HDLc en niños obesos, sobrepesos y controles, prepúberes.....	125
Figura 21. Niveles plasmáticos de glucemia e insulina y valores de los índices de HOMA y QUICKI en niños obesos, sobrepesos y controles, prepúberes.....	126
Figura 22. Niveles plasmáticos de adiponectina, resistina y leptina en niños obesos, sobrepesos y controles, prepúberes.....	127
Figura 23. Concentraciones plasmáticas de PCR, MPO, IL-6, IL-8, HGF, NGF y TNF- α en niños obesos, sobrepesos y controles, prepúberes.....	129
Figura 24. Niveles plasmáticos de sICAM-1, sVCAM-1 y E-se en niños obesos, sobrepesos y controles, prepúberes.....	130
Figura 25. Niveles plasmáticos de PAI-1a y PAI-1t y TAS y TAD en niños obesos, sobrepesos y controles, prepúberes.....	131
Figura 26. Medida del grosor de la capa íntima-media de la carótida en niños obesos, sobrepesos y controles, prepúberes.....	132
Figura 27. Alteraciones en la ecogenicidad hepática según la clasificación de Papandreou y colaboradores (2007), en niños obesos y controles, prepúberes.....	134
Figura 28. Correlaciones entre el HDLc y la adiponectina y entre los triglicéridos y el PAI-1a, ajustadas según IMC z score.....	139
Figura 29. Correlación entre la alanina transaminasa y el ácido úrico, ajustados según IMC z score.....	140
Figura 30. Correlaciones entre el IMC z score y el TNF- α y la leptina.....	142
Figura 31. Correlación entre la mieloperoxidasa y la resistina.....	143
Figura 32. Correlaciones entre la PCR e IMC z score y leptina, ajustadas esta última según IMC z score.....	144
Figura 33. Correlaciones entre el NGF y HGF y TNF- α , ajustadas según IMC z score.....	145
Figura 34. Correlaciones entre el sVCAM-1 y el PAI-1t con la metaloproteinas-9, ajustados según IMC z score.....	147
Figura 35. Gráfica comparativa de la evolución del IMC desde el nacimiento resaltando la precocidad del rebote adiposo en los niños obesos estudiados.....	155
Figura 36. Posible mecanismo que interrelaciona la resistencia a la insulina y la hiperuricemia.....	169

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Hipótesis

Hipótesis conceptual: En la obesidad existe una inflamación crónica de bajo grado caracterizada por dislipemia, daño oxidativo celular, resistencia a la insulina (RI) y por la expresión y secreción de moléculas biomarcadoras del proceso inflamatorio y del daño endotelial que conducen a la formación precoz de placas de ateroma y al posterior desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV).

Hipótesis operativa: Estas moléculas biomarcadoras se relacionan con la aparición precoz de factores de riesgo metabólico y cardiovascular en el niño obeso prepúber.

Objetivo general

Determinar los biomarcadores de dislipemia, RI, inflamación y de riesgo cardiovascular en la obesidad infantil durante el período prepuberal y su asociación con el grado de obesidad y con la presencia de síndrome metabólico (SM), así como con el posible desarrollo de ateromatosis y de hígado graso.

Objetivos específicos

1° Seleccionar aproximadamente 150 niños obesos y 150 niños controles, prepúberes, valorando el grado de obesidad, RI y la presencia de SM, mediante criterios clínicos y bioquímicos estandarizados y aceptados internacionalmente.

2° Determinar los biomarcadores asociados a RI (adipoquinas: leptina, adiponectina, resistina); biomarcadores inflamatorios (interleuquina-6 (IL-6), interleuquina-8 (IL-8), proteína C reactiva ultrasensible (PCR), metaloproteína-9 (MMP-9), mieloperoxidasa (MPO), factor quimioatractivo de los de los macrófagos de tipo 1 (MCP-1), factor de crecimiento hepatocitario (HGF), factor de crecimiento neural (NGF), factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y biomarcadores de riesgo cardiovascular (LDL-oxidada (LDLox), forma soluble de la molécula de adhesión celular de los vasos

de tipo 1 (sVCAM-1), forma soluble de la molécula de adhesión intercelular de carácter inmunoglobulina tipo 1 (sICAM-1), selectina (sE), y factores implicados en la coagulación (inhibidor del factor activador del plasminógeno 1-activo (PAI-1 activo) y total (PAI-1 total)).

3° Conocer el posible grado de ateromatosis en los niños obesos prepúberes mediante la medida del grosor de la capa íntima y media de la arteria carótida a través de ecografía doppler.

4° Conocer la existencia y grado de esteatosis hepática en los niños obesos prepúberes mediante ecografía abdominal y parámetros bioquímicos de función hepática.

5° Determinar la asociación entre el sobrepeso y la obesidad con el SM, así como con biomarcadores de RI, inflamatorios y de riesgo cardiovascular analizados, en niños prepúberes.

6° Determinar las asociaciones entre el grado de ateromatosis y daño hepático, con los biomarcadores de RI, inflamatorios y de riesgo cardiovascular estudiados.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. OBESIDAD INFANTIL: ASPECTOS GENERALES

1.1 Concepto y clasificación

La obesidad infantil es la patología nutricional más prevalente de los países desarrollados (Fussenegger et al, 2008). Se define como el exceso de grasa corporal o de tejido adiposo, siendo el resultado de una excesiva ingesta de nutrientes y/o de un gasto energético disminuido, mantenido de forma crónica.

La obesidad es una enfermedad crónica, compleja, de origen multifactorial que suele iniciarse en la infancia y adolescencia y que atiende tanto a factores genéticos como ambientales. Algunos autores, resaltan la importancia del entorno en su desarrollo, debido a que en este trastorno nutricional influyen arraigadas y profundas normas sociales, difícilmente modificables (Oda, 2008).

En el 95 por ciento de los casos, la obesidad es de causa nutricional, exógena o primaria, y, sólo en el 5 por ciento de los casos, es endógena, monogénica o secundaria a otras enfermedades o a la ingesta de fármacos. Según la distribución de grasa corporal, la obesidad se clasifica en central o androide, tipo manzana, con predominio de tejido graso en la región intrabdominal, o periférica, ginoide o tipo pera, con acúmulo graso fundamentalmente en la región fémoro-glútea. Esta distribución varía según el género y la raza, siendo en la infancia predominantemente mixta. La diferencia en la distribución de la masa grasa corporal por géneros, fue descrita en 1940 y explicada parcialmente por las diferencias hormonales; los andrógenos se relacionan con un incremento del tejido adiposo visceral, asociándose con factores de riesgo cardiovascular, mientras que los estrógenos se relacionan con el tejido adiposo periférico o subcutáneo (Sweeting, 2007). Durante la pubertad, acontecen cambios en la distribución de grasa corporal influenciadas por la leptina, que inducen la secreción de GnRH y de gonadotropinas. Además, la leptina se correlaciona muy positivamente con el índice de masa corporal (IMC), transmitiendo información sobre la energía almacenada disponible al cerebro. La concentración sérica de leptina, se incrementa en las mujeres durante la pubertad, pero disminuyen en los varones después de iniciarse la misma, en el estadio 2 de maduración

gonadal, originando el característico patrón androide y ginoide de distribución de grasa característico del adolescente y del adulto (Muñoz, 2007).

1.2 Epidemiología

Actualmente, la obesidad es considerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como “una epidemia mundial creciente” y “uno de los problemas de salud pública más descaradamente visibles, aunque más desatendidos”, siendo la segunda causa de mortalidad prematura y evitable, después del tabaco (OMS, 2008). La Internacional Obesity Task Force (IOTF) la considera la “enfermedad del milenio” (IOTF, 2008).

La OMS estima que 1 billón de personas en el mundo tienen sobrepeso y que al menos 300 millones de éstos son obesos (Smyth y Heron, 2005). Además, la obesidad en adultos condiciona un millón de muertes anuales y un 6 por ciento de los costes sanitarios europeos (Fussenegger et al, 2008). El Ministerio de Sanidad Español estima que los costes asociados a la obesidad representan un 7 por ciento del gasto sanitario. Según datos de la OMS, en 2006 la prevalencia infantil de sobrepeso y obesidad en Europa era del 31,8 y 7,9 por ciento, respectivamente, estimándose un incremento para el 2010 del 38,2 y 10 por ciento, respectivamente. Así, casi el 50 por ciento de los niños europeos presentarán sobrepeso u obesidad. En España, la prevalencia de obesidad infantil ha aumentado considerablemente en las dos últimas décadas. Así, se ha pasado del 4,9 por ciento documentado en el estudio PAIDOS en 1984, hasta el 13,9 por ciento objetivado en el estudio enKid en el año 2000 y del 12,4 por ciento para el sobrepeso (Serra et al, 2001). Esto es, un 26,3 por ciento de los niños españoles tienen obesidad o sobrepeso (Salas-Salvadó et al, 2007).

1.3 Valoración de la obesidad en la infancia

La valoración de la obesidad infantil es más dificultosa que en el adulto, debido a que los niños experimentan continuos cambios en la composición corporal durante el crecimiento y desarrollo, característico de esta etapa de la vida.

El compartimiento graso corporal puede ser medido de forma directa mediante diferentes técnicas como la hidrodensitometría, pletismografía, tomografía computarizada, resonancia magnética, absorciometría dual energética de rayos X o bioimpedanciometría. Hoy día, estos métodos no se realizan en la práctica diaria, reservándose su uso para la investigación clínica. Sin embargo, disponemos de otras técnicas más accesibles, fáciles y reproducibles, basadas en la antropometría, como son el IMC o de Quetelet (Sweeting, 2007), la medición del perímetro de la cintura (PC), el cociente cintura-cadera, la medición de los pliegues cutáneos o el índice nutricional.

1.3.1 Índice de masa corporal.

El IMC mide de forma indirecta la masa grasa corporal total, pues no distingue entre masa grasa y la libre de grasa; a pesar de ello, su uso es aceptado internacionalmente (Salas-Salvadó et al, 2007). Se calcula como peso (Kg) / talla² (m). Este índice varía con el desarrollo madurativo del niño, edad y género, por lo que debe ser expresado en percentiles (p) según las citadas variables. Además, se han constatado cambios raciales de IMC, superior en los mexicanos americanos y los inmigrantes del sudeste asiático, e inferior en la raza negra, por lo que se deben usar las tablas de referencia para cada población. En los niños menores de dos años no es correcto usar el IMC sino que se deben utilizar tablas de peso referido a la talla (Krebs et al, 2007).

Actualmente, se desconoce la prevalencia mundial de obesidad infantil, puesto que los estudios sobre esta patología utilizan las tablas regionales. Para subsanar este problema, se ha establecido internacionalmente por consenso usar las tablas poblacionales de IMC elaboradas por Cole y colaboradores (2000) con fines epidemiológicos, realizadas mediante una proyección matemática de los valores

correspondientes a la definición de obesidad y sobrepeso en adultos hacia edades anteriores.

El IMC se incrementa desde el nacimiento hasta el año de vida descendiendo posteriormente hasta que de nuevo, a los 5-6 años vuelve a ascender hasta la pubertad (Figura 1). Al punto de inflexión del IMC se le denomina “rebote adiposo” (Sweeting, 2007).

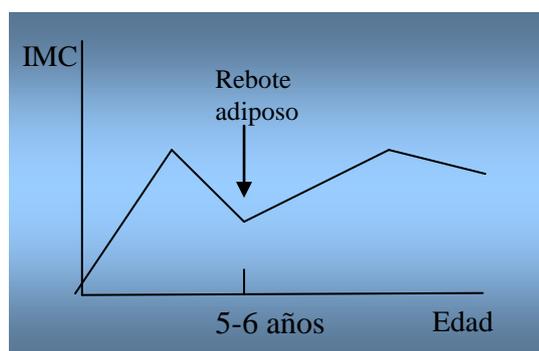


Figura 1. Cambios del índice de masa corporal respecto al crecimiento del niño.

Obsérvese que a la edad de 5-6 años se produce un punto de inflexión ascendente en el IMC conocido como rebote adiposo.

IMC: Índice de masa corporal.

Según el IMC la obesidad en adultos se define por $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ y el sobrepeso como $IMC 25-29,9 \text{ kg/m}^2$. La obesidad a su vez se subclasifica en grados según el riesgo cardiovascular, como: grado I al $IMC 30-34,5 \text{ kg/m}^2$, grado II al $IMC 35-39,9 \text{ kg/m}^2$, grado III u obesidad mórbida, considerada como $IMC 40-49,9 \text{ kg/m}^2$ y grado IV u obesidad extrema $IMC > 50 \text{ kg/m}^2$ (Salas-Salvadó et al, 2007). En la infancia, se considera obesidad el $IMC \geq p 95$ y sobrepeso el $IMC p 85-94$ según la clasificación de Cole y colaboradores (2000) (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de la obesidad infantil utilizando el índice de masa corporal según la Internacional Obesity Task Force (Cole et al, 2000).

IMC (kg/m ²)	Clasificación
p <5	Bajo peso
p 5-84	Normopeso
p 85-94	Sobrepeso
p >95	Obesidad

IMC: Índice de masa corporal; p: Percentiles.

Las gráficas de distribución normal no diferencian el IMC en p 99, que define a la obesidad severa, y suponen un mayor riesgo para la salud. No obstante, existen tablas específicas para los IMC p 99 (Tabla 2) (Sarah et al, 2007).

Tabla 2. Puntos de corte para el percentil 99 del índice de masa corporal según edad y género (Sarah et al, 2007).

Edad (años)	Puntos de corte del IMC p 99 (kg/m ²)	
	Niños	Niñas
5	20,1	21,5
6	21,6	23,0
7	23,6	24,6
8	25,6	26,4
9	27,6	28,2
10	29,3	29,9
11	30,7	31,5
12	31,8	33,1
13	32,6	34,6
14	33,2	36,0

IMC: Índice de masa corporal; p: Percentiles.

El IMC puede ser expresado en forma de z score para establecer comparaciones entre niños de diferentes edades y géneros. Su fórmula es: medición individual de IMC – mediana IMC según edad y género/desviación estándar según edad y género. Su interpretación es: $z < -1,28$, $\pm 1,28$ o $> 1,65$ corresponde al $p < 10$, $p 10-90$ y $p > 95$, respectivamente (Dalmau et al, 2007).

1.3.2 Perímetro cintura

Otro de los parámetros empleados en la medición de la adiposidad es el PC, que estima de manera más específica la grasa visceral que el IMC (Cook et al, 2003). La medida estandarizada debe de ser tomada con una cinta métrica flexible en el punto medio entre la última costilla y la cresta ilíaca superior, existiendo tablas normalizadas de PC según género y edad (Moreno et al, 2003).

En modelos de regresión multivariante se ha objetivado que el PC es más eficiente que el IMC para predecir cambios o alteraciones en la RI, la tensión arterial (TA), los niveles séricos de colesterol y de triglicéridos (TG) (Barnett, 2008). Por ello, el PC proporciona mayor información predictiva que el IMC sobre el riesgo cardiovascular y metabólico (Cook et al, 2005; Canoy et al, 2007). Aunque se desconocen los puntos de corte de riesgo, se asume un riesgo elevado con un PC en el $p 90-95$.

1.3.3 Otros parámetros

Los pliegues cutáneos son otros de los parámetros antropométricos empleados para medir la adiposidad, debido a que hasta el 80 por ciento de la misma la conforma la grasa subcutánea. Son cuatro los comúnmente empleados: tricípital, bicipital, subescapular y suprailíaco. Su gran limitación es que son menos reproducibles, ya que requieren la experiencia de un personal entrenado para su medición correcta y el uso de fórmulas para determinar el porcentaje de grasa corporal total a partir de los mismos (Fuentes, 2007).

Por otra parte, el índice nutricional valora el exceso de peso teniendo en cuenta la edad, género, peso y talla. Se obtiene relacionando el peso actual con el ideal para la talla, que es el percentil de peso que corresponde para el mismo percentil de talla actual. Esto es: $\text{peso actual (Kg)} / \text{talla actual (m)} : \text{peso ideal (Kg)} / \text{talla actual (m)}$. Un índice superior a 120 define a la obesidad y entre 110-120 el sobrepeso (Martínez y Pedrón, 2009).

1.4 Fisiología del tejido adiposo. Fisiopatología de la obesidad

Actualmente, al tejido adiposo considerado desde antaño como el principal órgano de reserva grasa, se le han atribuido otras propiedades como órgano endocrino y participante de la respuesta inmune. La masa grasa corporal está distribuida en un 20 por ciento de grasa visceral y un 80 por ciento en el tejido adiposo subcutáneo. Por otra parte, el 80 por ciento del peso de la masa magra son lípidos, de los cuales, el 90 por ciento son TG.

En función del balance energético, el tejido adiposo tenderá a la lipólisis de los TG, actuando la lipoproteína lipasa (LPL), hacia ácidos grasos libres (AGL) y glicerol o tenderá hacia la esterificación de ambos compuestos formando TG (Figura 2).

Así, en épocas prolongadas de balance energético positivo, el tejido adiposo responde reclutando preadipocitos (células sin capacidad de reserva grasa aún) que proliferan (hiperplasia), e hipertrofiando los adipocitos maduros con el consiguiente crecimiento estromal y vascular ante la hipoxia adipocitaria. Alteraciones a cualquiera de estos tres niveles, moduladas por factores adipocitarios o no adipocitarios, conllevan consecuencias metabólicas e inmunes. De igual modo, el balance energético positivo incrementa la concentración de AGL en la circulación sistémica, acumulándose en músculo esquelético y en hígado, generando una lipotoxicidad que aumenta la RI. También dará lugar a dislipemia, enfermedad hepática no alcohólica (NAFLD) e hipertensión arterial (HTA). A ésta RI se suma la insulinopenia generada por el acúmulo lipídico pancreático y al efecto tóxico que conduce a la apoptosis celular. Si se cronifica este estado se establecerá la Diabetes Mellitus 2 (DM2).

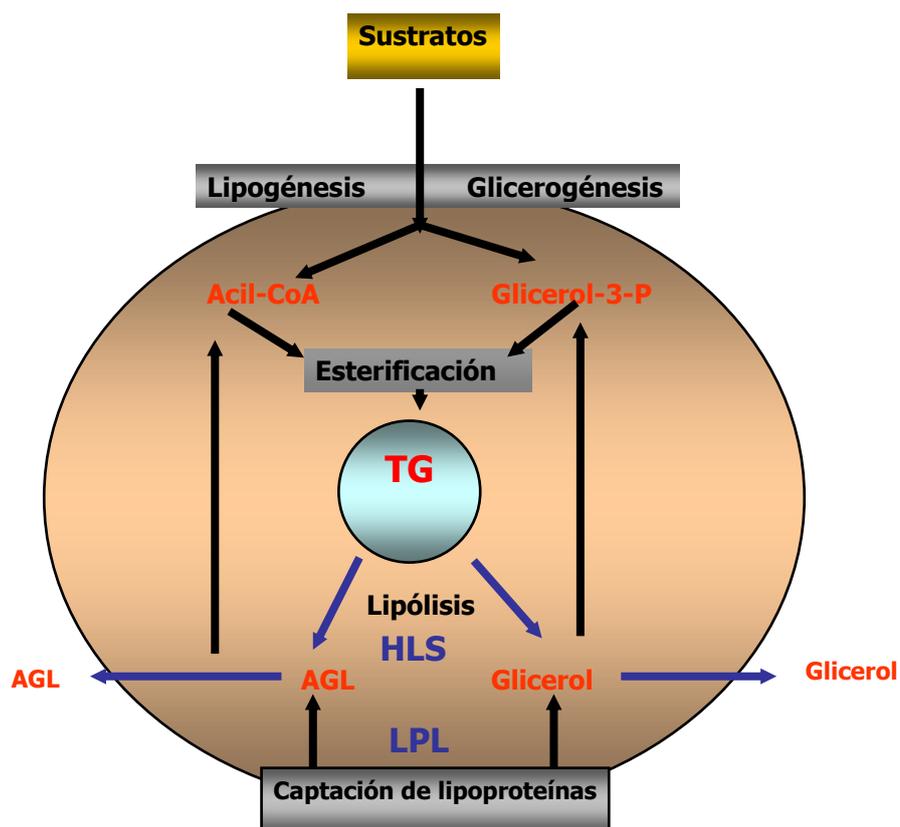


Figura 2. Vías metabólicas del tejido adiposo blanco (Tomado de Aguilera et al, 2006).

Acil-CoA: Acil-Coenzima A; AGL: Ácidos Grasos Libres; Glicerol-3P: Glicerol-3 fosfato; HLS: Lipasa hormona-sensible; LPL: Lipoproteín lipasa; TG: Triglicéridos.

El tejido adiposo, como órgano endocrino, segrega biomarcadores activos, principalmente por las células estromales presentes en el mismo (células endoteliales, fibroblastos, leucocitos y macrófagos) y en menor medida por los adipocitos. Son conocidos como adipocitoquinas o adipoquinas (término más aceptado puesto que no todas las proteínas sintetizadas y segregadas son citoquinas). Destacan la leptina, adiponectina, resistina y visfatina, entre otras, actualmente en investigación como el vaspin (Wada, 2008) y la proteína transportadora del retinol-4 (RBP-4), y biomoléculas inflamatorias como la TNF- α , IL-6, IL-8, MCP-1, PAI-1, HGF, NGF (Chudek y Wiecek, 2008)...que, actuando sobre diferentes órganos como cerebro, hígado, músculo esquelético y sistema inmune, modulan el balance energético, la sensibilidad a la insulina, el metabolismo hidrocarbonado y lipídico, la inflamación, aterogénesis, hemostasia, TA...(Tabla 3). El desequilibrio en las mismas que se produce en la

obesidad, puede dar lugar a un incremento del riesgo metabólico y cardiovascular (Trayhurn y Word, 2004; Rabe et al, 2008). No obstante, la expresión génica del tejido adiposo es dinámica y modificable con las variaciones ponderales.

Tabla 3. Adipoquinas más importantes segregadas por los adipocitos y las células de la matriz tisular (Modificada de Chudek y Wiecek, 2008).

Adipoquinas	Adipocitos	Células de la matriz tisular
Adiponectina	+++	+
Leptina	+++	-
Resistina	+/-	+++
Visfatina	+/-	+++
IL-6	+/-	+++
IL-8	+	+++
TNF- α	+/-	+++
PAI-1	++	+++
HGF	+/-	+++
NGF	+++	-
MCP-1	-	+++

IL-6: interleuquina-6, IL-8: interleuquina-8, HGF: factor de crecimiento hepatocitario, NGF: factor de crecimiento neural, MCP-1: proteína quimioattractiva de los monocitos-1, PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno-1, TNF- α : factor de necrosis tumoral- α .

Asimismo y en determinados estados patológicos como la obesidad, el tejido adiposo segrega sustancias quimioattractivas para los macrófagos que incrementan y perpetúan el proceso inflamatorio (Fain, 2006). Este proceso inflamatorio crónico inducido por la obesidad, sobre todo visceral, implica un riesgo de desarrollo de otras enfermedades como la RI, DM2 (Murphy y Bloom, 2006), aterosclerosis y NAFLD (Ferrante, 2007). Recientemente, por la íntima relación existente entre la patología del tejido adiposo y las enfermedades metabólicas se han creado términos como “Adiposopatía” por Bays y colaboradores (2006) y “Diabesidad” por Golay y colaboradores (2005), relacionando la obesidad con la DM2.

En conclusión, para la normal homeostasis lipídica y glucémica se requiere un tejido adiposo normofuncionante, el cual se ve alterado en estados patológicos como la obesidad por la secreción de adipoquinas que favorecen la RI, por el incremento de la lipólisis y la alteración en el almacenamiento de TG. Todo ello conduce al incremento de AGL en la sangre, que conducen a una reserva lipídica muscular y hepática aumentada, que perjudica a la señal insulínica.

1.5 Etiología

La obesidad primaria o exógena es un desorden multifactorial, resultado de la interacción del entorno socio-ambiental desfavorable sobre un individuo con una predisposición poligénica. Se traduce en un exceso de grasa corporal, como consecuencia de un balance energético positivo, generalmente por un incremento del consumo calórico asociado a una deficiente actividad física, favorecido por un “entorno obesogénico” (Martínez et al, 2006). La OMS valora como causas fundamentales de la epidemia de obesidad, los estilos de vida sedentarios, las dietas ricas en grasa y de alta densidad energética y el incremento de la urbanización (Smyth y Heron, 2005).

La obesidad puede tener un origen endógeno, respondiendo a una alteración monogénica (Síndrome de Prader-Willi, Síndrome de Lawrence-Moon-Bield, Síndrome de Alstrom...) o secundaria a fármacos (corticoesteroides, antidepresivos, anticonvulsivantes, antihistamínicos...) o a otras endocrinopatías (Síndrome de Cushing, hipotiroidismo, acromegalia, feocromocitoma...) (Acere, 2008).

1.5.1 Factores de riesgo de la obesidad infantil

Los factores de riesgo para el desarrollo de obesidad exógena en la infancia, según el Plan Integral de Obesidad Infantil de Andalucía (2007-2012) son:

1. Antecedentes familiares de obesidad, DM, HTA, ECV precoz (definida en hombres antes de los 55 años y en mujeres antes de los 65 años), dislipemia... (Dalmau et al, 2007). La obesidad de uno o de ambos progenitores incrementa el riesgo de obesidad infantil por 3 o 10,

respectivamente, siendo más importante la maternal, interviniendo para ello tanto la genética como los hábitos familiares.

2. La Obesidad y el PC materno durante la gestación favorecen en desarrollo de SM en los descendientes (Hirschler et al, 2007).
3. La DM gestacional (DMG) supone un riesgo significativo del 50 por ciento de desarrollo de SM en los hijos, si éste además es pequeño para la edad gestacional (PEG) (considerado como un peso al nacimiento inferior al p 10) a diferencia del recién nacido (RN) con peso adecuado o si es PEG fruto de una madre sin DMG (Money et al, 2005). Ambos factores, tanto la DMG y el antecedente de PEG, están asociados a la RI, incrementando el riesgo de desarrollo de DM2 (Franks et al, 2007).
4. Los factores genéticos: hasta octubre de 2005, han sido descritos más de 600 genes, marcadores y regiones cromosómicas, implicados en la obesidad. Todos los cromosomas humanos a excepción del Y, presentan al menos un *locus* candidato relacionado con la obesidad (Rankinen et al, 2006).
5. El bajo peso al nacer con *catch-up* rápido, antes de los 2 años (Ong et al, 2000).
6. El peso elevado al nacimiento, considerado como superior a 4000 g, es reconocido como factor de riesgo para algunos autores, siempre y cuando se asocie a DMG (Boney et al, 2005; Schaefer-Graf et al, 2005), a diferencia de otros autores (Eriksson, 2006), que incluso consideran que protege del riesgo cariometabólico (Bouhours-Nouet et al, 2008).
7. El tipo de lactancia y la duración de la misma. La lactancia materna (LM) afecta tanto a la ingesta proteica, secreción insulínica y modulación del depósito grasa y el desarrollo adipocitario (Quak et al, 2008). Por otra parte, se ha objetivado que los niños alimentados al pecho presentan mejores perfiles lipídicos, cifras tensionales y desarrollo neuroconductual (Wu y Chen, 2009). Esto parece estar en relación a la presencia de hormonas como la leptina, adiponectina, factor de crecimiento tipo insulina-I (IGF-1), grelina, obestatina y resistina en la leche materna (Savino et al, 2009).
8. La edad de inicio del *beikost*, que actualmente se recomienda a partir del 4-6º mes. La introducción precoz del mismo puede conllevar un aumento del peso corporal.

9. El consumo elevado de proteínas animales en los primeros años de vida y una dieta rica en ácidos grasos saturados trans y poliinsaturados n-6 (Cañete et al, 2007).
10. El rebote adiposo precoz, antes de los 5-6 años, se ha relacionado con mayor predisposición y persistencia de obesidad infantil. También es un factor de riesgo el incremento a partir de los 8 años de más de 2 unidades de IMC al año. Así, la infancia es considerada una etapa crítica para el desarrollo de obesidad.
11. Diversos estilos de vida: sedentarismo, ver la televisión, internet, jugar a los videojuego..., más de 2 horas diarias. A esto se puede asociar un “sobreconsumo pasivo”, con ingesta de *snacks* y otros productos de alto contenido graso y poco volumen.
12. Hábitos nutricionales: preferencia de comida rápida, de alta densidad energética y bebidas azucaradas. Se ha producido un cambio en la alimentación infantil, incrementándose el consumo calórico total a expensas de proteínas y grasa asociado a un bajo consumo de frutas, verduras y hortalizas. El estudio enKid reveló que 8,2 por ciento de los niños españoles no desayunaban (Serra et al, 2001). Además, en las últimas décadas, se han incrementado el tamaño de las raciones alimentarias.
13. Los estratos socioeconómicos bajos en los países desarrollados y los estratos poblacionales que ascienden en capacidad económica en los países en vías de desarrollo favorecen la obesidad (Kristensen et al, 2006). El nivel educativo menor de la madre predispone al consumo de alimentos perjudiciales como embutidos, carnes, *snacks* y bebidas azucaradas, propiciando la obesidad en los hijos.

1.6 Comorbilidades e implicaciones para la salud.

Ya desde el año 400 AC, Hipócrates observó que “la muerte repentina es más común en aquéllos que eran naturalmente obesos que en delgados”. De este modo, la obesidad infantil puede asociar alteraciones en todos los aparatos del organismo, en la infancia o en etapas posteriores (Cruz et al, 2003; Cañete et al, 2010):

1. Psíquicas: los niños obesos pueden presentar baja autoestima, ansiedad, depresión... que favorece el aislamiento social. Este estado psicológico, predispone al fracaso escolar, sedentarismo y a trastornos de la conducta alimentaria, pudiendo agravar la obesidad.
2. Neurológicas: *Pseudotumor cerebri* o hipertensión intracraneal benigna, desórdenes del sueño...
3. Ortopédicas: la obesidad infantil favorece la epifisiolisis femoral, pie plano, escoliosis, enfermedad de Blount, espondilolistesis, escoliosis, artritis y fractura de cadera, que se ha descrito en mujeres obesas adultas.
4. Cardiovasculares: hipertrofia del ventrículo izquierdo, ateromatosis, HTA, infarto agudo de miocardio (Haffner, 2007)... El sobrepeso en adolescentes aumenta el riesgo en 8,5 de padecer HTA en la edad adulta. El incremento moderado del IMC y sobretodo del PC, como medidor directo de la adiposidad visceral, se asocian a un riesgo elevado de muerte por ECV (August et al, 2008; Steven y Haffner, 2008).
5. Respiratorias: asma, disnea de esfuerzo, síndrome de apnea obstructiva del sueño...
6. Metabólicas: alteraciones en la tolerancia a la glucosa, RI, DM 2 (hasta 80 por ciento de las personas con sobrepeso) (Smyth y Heron, 2005), dislipemias (entre las más comunes son el descenso de lipoproteínas de alta densidad-colesterol (HDLc) y la hipertrigliceridemia (August et al, 2008), el incremento de VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad), hipercolesterolemia (Cook et al, 2003; Van Gaal et al, 2006)), SM (hasta 50 por ciento de los obesos severos) (Weiss et al, 2004), hiperuricemia y gota en adultos... (Dalmau et al, 2007; Gil-Campos et al, 2009).
7. Gastrointestinales: dolor abdominal, reflujo gastroesofágico, estreñimiento, enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD) en 22,5-55,8 por ciento de los niños obesos, litiasis biliar (sobretodo en el género femenino que pierde rápidamente peso tras un régimen alimentario restrictivo), cáncer colorrectal e intestinal...
8. Endocrinológicas: pseudohipogenitalismo, adipomastia y/o ginecomastia, pubertad retrasada (probablemente por la hiperleptinemia), síndrome de ovario poliquístico, disfunciones menstruales (como consecuencia del hiperandrogenismo), infertilidad (MacLaren et al, 2007)... Suelen aparecer

- pubarquia y telarquia adelantadas, correlacionándose con el IMC (Wang Y, 2002).
9. Nefrológicas: enuresis nocturna, proteinuria, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, pudiendo progresar a insuficiencia renal crónica o revertir con la pérdida de peso (Adelman et al, 2001).
 10. Dermatológicas: *acantosis nigricans* en relación a la RI (hasta el 55 por ciento de niños obesos afro-americanos y el 8 por ciento de caucasianos) (Nguyen et al, 2001; Viner et al, 2005). Es frecuente evidenciar en el abdomen de los niños obesos estrías de distensión, acné, hirsutismo... siendo considerados factores de riesgo de RI (Eyzaguirre y Mericq, 2009).
 11. Neoplasias de diferentes órganos en adultos, cuyo mecanismo es desconocido por el momento (Calle y Kaaks, 2004; Van Kruijsdijk et al, 2009).
 12. Infecciones: en la obesidad se producen alteraciones del sistema inmune, tanto humoral como celular, esencialmente relacionadas con la resistencia periférica a la leptina, incrementándose la susceptibilidad a las infecciones (Muñoz et al, 2004; Falagas y Kompoti, 2006).
 13. Buco-dentales: la caries dental se correlaciona significativamente con un IMC elevado en la infancia (Willershausen et al, 2007).
 14. Envejecimiento prematuro con menor esperanza de vida (Chudek y Wiecek, 2008).

1.7 Prevención y tratamiento

1.7.1 Estrategias preventivas de la obesidad infantil

La obesidad supone actualmente un problema de salud pública debido al aumento alarmante de su prevalencia y las implicaciones para la salud que de ella se derivan. Por ello, la OMS elaboró en mayo de 2004, en la 57ª Asamblea Mundial de la Salud, una “Estrategia Mundial sobre Régimen Alimentario, Actividad Física y Salud”. Sus objetivos principales eran “reducir los factores de riesgo y de morbilidad, promover la concienciación y conocimiento general, y fomentar los planes políticos de actuación y seguimiento de la investigación científica”.

El Ministerio de Salud y Consumo Español ideó en 2005 una estrategia para la nutrición, actividad física y prevención de la obesidad (estrategia NAOS) que tiene como objetivo “fomentar una alimentación saludable y promover la actividad física para invertir la tendencia ascendente de la prevalencia de la obesidad y con ello, reducir sustancialmente, la morbilidad y mortalidad atribuible a las enfermedades crónicas”. Dentro de este marco se estableció en septiembre de 2005 el código PAOS (Autorregulación de la Publicidad de los Alimentos) dirigida a menores, en el que se subscribieron 33 empresas españolas. Posteriormente, en mayo de 2007, en la Comisión de las Comunidades Europeas celebrada en Bruselas, se estableció “la estrategia europea sobre nutrición, sobrepeso y obesidad” cuyo objetivo es “la promoción de la dieta saludable y la actividad física: una dimensión europea para la prevención del sobrepeso, la obesidad y las enfermedades crónicas”. Desde entonces se han adoptado hasta 200 iniciativas diferentes por parte de los estados miembros. Ejemplos de las mismas son la reforma de la política de la agricultura común, dentro de la que se encuentra la organización de mercado común que promueve el consumo de frutas y verduras dentro de la escuela, financiando hasta el 60 por ciento de los productos. Otros ejemplos son el programa de energía inteligente europea que promueve ir al trabajo caminando o en bicicleta (Comisión de las Comunidades Europeas, 2007).

Las medidas adoptadas para modificar los estilos de vida previniendo la obesidad deben de estar monitorizadas para determinar la efectividad de las mismas. Para ello se cuenta con la Inspección de la intervención en salud Europea y la EUROSTAT (Oficina de Estadística de la Comisión Europea) como indicador del consumo, de los patrones de conducta y de las tendencias. Las intervenciones preventivas sobre la obesidad infantil no mejoran actualmente la prevalencia de la misma aunque sí muestran mejoras en el conocimiento y comportamiento poblacional (Summerbell et al, 2005; Kamath et al, 2008). Según la Encuesta Andaluza de Salud de 2003, hasta el 60 por ciento de los progenitores encuestados no percibían la obesidad del hijo (López-Siguero et al, 2005), siendo este hecho más frecuente en padres con sobrepeso u obesidad (Jeffery et al, 2005). Por otra parte, alrededor del 40 por ciento de los niños obesos subestiman su peso y el 33 por ciento de los médicos perciben erróneamente la obesidad de los niños (Chaimovitz et al, 2008). Hay que resaltar que la participación de los padres en la prevención de la obesidad infantil es primordial, y que ésta dependerá de la capacidad para reconocer el problema.

Las estrategias preventivas deben incluir la recomendación de LM exclusiva hasta el 6° mes (Muñoz y Dalmau, 2008), iniciando el *beikost* a partir entonces, fomentar hábitos alimentarios y de actividad física adecuados, de forma precoz. Estos deben incluir el control por parte de los progenitores del consumo proteico elevado, sobretodo en la etapa inicial de la vida, las comidas de alta densidad energética, ricas en AG saturados y trans, “comidas rápidas” y porciones alimentarias, el incremento de fibra, frutas y verduras, y establecer un horario regular de comidas, sin prescindir del desayuno (Cañete et al, 2007; August et al, 2008). El éxito de estas medidas dependerá fundamentalmente de la implicación familiar creando un entorno propicio para el niño (McGovern et al, 2008).

1.7.2 Tratamiento de la obesidad infantil

El tratamiento de los niños obesos deberá ser precoz e individualizado, tras estudiar las comorbilidades que pueden presentarse en la infancia. Este se fundamentará en tres pilares básicos, como son motivación, dieta y ejercicio. El clínico deberá indagar y conocer los hábitos de vida del niño, que generalmente son el reflejo de los familiares e incidirá en los posibles errores adquiridos, procurando una alimentación saludable, ajustando la energía ingerida a las necesidades reales, y promocionando la actividad física, siendo fundamental para ello el apoyo familiar (Dalmau et al, 2007).

Tanto la hipertrofia del tejido subcutáneo como el incremento de grasa visceral son modificables a través de los cambios nutricionales y la actividad física. Se ha demostrado que la modificación de los hábitos de vida en la infancia, apoyados por la familia, provocan un modesto efecto sobre la obesidad, siendo menor sin la implicación familiar (disminución del IMC $1,5 \text{ k/m}^2$ y $0,4 \text{ k/m}^2$, respectivamente) (Young et al, 2007). Gracias a la adopción y mantenimiento de estilos de vida saludables se consigue una mejoría en los parámetros metabólicos, con descenso del tamaño adipocitario y cambios en la expresión génica, descendiendo el estado inflamatorio subyacente a la obesidad (Skilton y Celermajer, 2006; Nicoletti et al, 2003; Heilbronn et al, 2001). Ello conlleva menor riesgo o mejoría de comorbilidades como la DM2, dislipemia (disminuyendo el nivel de TG y LDL oxidada (LDLox) e incrementando la HDLc) e HTA (Rector et al, 2007). No obstante, la disminución de grasa subcutánea tras la

liposucción, no altera los niveles plasmáticos de PCR, IL-6, TNF- α ni adiponectina, y por tanto, no repercute sobre la sensibilidad a la insulina ni sobre el riesgo cardiovascular (Klein et al, 2004).

1) Motivación

La motivación del niño y su familia son imprescindibles en el tratamiento exitoso de la obesidad, así como en la adherencia y mantenimiento de los cambios de vida adoptados. La importancia y dificultad del tratamiento psicológico de los niños obesos radica en que éstos pueden presentar problemas psíquicos asociados y, frecuentemente, pertenecen a familias de progenitores obesos, que practican hábitos de vida poco saludables y profundamente arraigados.

2) Dieta

En cuanto a la dieta o “comida saludable”, se deberá corregir los errores dietéticos y elaborar un plan de intervención individualizado, según el grado de obesidad. Así en los niños con sobrepeso u obesidad leve sólo será necesario la corrección de errores dietéticos; en la moderada, además de lo anterior, se perseguirá una dieta hipocalórica ajustada a la edad, pues el mantenimiento de peso a lo largo del tiempo junto al incremento de la talla provocará una disminución del IMC; en la grave o rebelde, se establecerá una dieta hipocalórica acorde a su edad, con una restricción calórica de hasta el 25-30 por ciento (Soriano y Muñoz, 2007; Dalmau et al, 2007). Se deberá recomendar seguir la dieta mediterránea, por sus reconocidos beneficios nutricionales. Esta consiste en una amplia variedad de comida y gran porcentaje de hidratos de carbono, poseyendo una capacidad saciante alta, previniendo así la cetogénesis. Estas características la hacen fácilmente seguible, siendo válida tanto para el tratamiento de la obesidad como en etapas posteriores de mantenimiento. Por ello, ha demostrado ser efectiva en la pérdida ponderal de un modo más estable (Garaulet y Pérez de Heredia, 2010).

3) Ejercicio físico

Se recomienda la realización de un mínimo de 30-60 minutos diarios de ejercicio físico aeróbico moderado. Se limitarán las actividades sedentarias como ver la TV, internet, jugar a videojuegos..., a un máximo de 1-2 horas diarias (August et al, 2008).

4) Otros

Tras el fracaso de estos tres principios básicos, se puede recurrir a la terapia farmacológica y/o quirúrgica, con unas indicaciones muy precisas en la edad pediátrica. La experiencia en la infancia de fármacos antiobesidad es muy limitada. La Agencia de Administración de Fármacos y Alimentos (FDA) no aprueba el uso de los mismos en niños ni adolescentes jóvenes, por lo que se reserva a pacientes adolescentes en los que el crecimiento se encuentre finalizado. Las indicaciones son niños obesos en los que la dieta y el ejercicio físico han fracasado o niños con sobrepeso, con comorbilidades severas y antecedentes familiares de DM2 o ECV precoz (August et al, 2008).

Finalmente, la cirugía bariátrica se contempla como la última opción terapéutica, siendo las indicaciones en la infancia muy restrictivas, debido a que la pérdida brusca de peso puede influir negativamente en el crecimiento. Además, generalmente las comorbilidades de la obesidad en la infancia son menos graves y el pronóstico de la misma mejor (Dalmau et al, 2007).

1.7.3 Tratamiento de las complicaciones de la obesidad infantil

El tratamiento de cada una de estas patologías excede de este trabajo. No obstante, como se señaló con anterioridad, la pérdida de peso corporal y la reducción de masa grasa, a través de la alimentación y el ejercicio físico, puede mejorar las comorbilidades de la obesidad.

2. SÍNDROME METABÓLICO EN LA INFANCIA.

2.1 Concepto y clasificación.

El SM o síndrome X fue descrito por primera vez por Vague y colaboradores (1980) seguido por Reaven en 1988. Desde entonces, se han publicado numerosas definiciones, la mayoría basadas en la definición de la National Cholesterol Education Program. Este síndrome, representa un conjunto de alteraciones antropométricas, fisiológicas y bioquímica cuyos mecanismos subyacentes son hoy por hoy parcialmente comprendidos, que condicionan un riesgo elevado de ECV y DM2 (Day, 2007). Los pacientes con SM tienen un riesgo 2 veces mayor de desarrollar ECV en los próximos 5-10 años que las personas que no padecen dicho síndrome; asimismo el riesgo de desarrollar DM2 es 5 veces superior (Alberti et al, 2009).

La Asociación Americana de Cardiología junto con el Instituto Nacional Estadounidense de Cardiología, Neumología y Hematología lo definen como “un conjunto de factores de riesgo interrelacionados de origen metabólico que parecen promover directamente el desarrollo de ECV”. Entre los factores de riesgo de SM destacan la obesidad, dislipemia, HTA, hiperglucemia, estados protrombóticos y proinflamatorios (Smyth y Heron, 2005; Liu et al, 2006; Saland, 2007). Estas alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad central se inician en la infancia pudiendo manifestarse en la adolescencia o en adultos jóvenes (Misra, 2000), mostrando una tendencia secular de SM en niños obesos (Cook et al, 2005; Chen et al, 2005; Earl et al, 2008).

La diversidad de criterios diagnósticos del SM que existe en adultos (Tabla 4), se acentúa al tratar de proponer una definición estándar en niños (Anexo 1, Tabla 5), puesto que los valores de referencia difieren según el género, la edad y el estado puberal (Chen et al, 2005). Algunos autores consideran que la adiposidad es una condición “*sine qua non*” para el diagnóstico de SM considerando como criterio diagnóstico principal el PC y no el IMC (Zimmet et al, 2007). No obstante, el SM también se observa en 1 por ciento de niños no obesos (Oda, 2008).

Tabla 4. Comparación de criterios diagnósticos del síndrome metabólico en adultos.

Factores de riesgo	OMS	NCEP ATPIII	IDF
Criterios	DM/AGA o IG o RI más 2/5	≥ 3/5	PC elevado más 2/4
Obesidad	PC/PCadera>0.9hombres; >0.85 mujeres y/o IMC >30kg/m ²	PC≥102cm hombres; ≥88cm mujeres	PC dependiendo de etnia* ≥150 mg/dL
TG	≥150 mg/dL	≥150 mg/dL	<40mg/dL
HDL-c	<35mg/dL hombres; <49mg/dL mujeres	<40mg/dL hombres;<50mg/dL mujeres	hombres;<50mg/dL mujeres
TA	≥140/90 mmHg	TAS≥130 o TAD≥85mmHg	TAS≥130 o TAD≥85mmHg
Glucemia ayunas	DM o AGA o IG	≥100 mg/dL	≥100 mg/dL
Microalbuminuria	>30 mg albúmina/g creatinina		

*Asiáticos: hombres >90cm, mujeres >80cm. Europeos: hombres >94cm, mujeres >80cm. Estadounidenses: hombres >102cm, mujeres >88cm.

AGA: Alteración de la glucemia en ayunas; DM: Diabetes Mellitus; HDLc: Colesterol de alta densidad lipídica; IDF: Federación Internacional de la Diabetes; IG: Intolerancia a la glucosa; IMC: Índice de masa corporal; NCEP ATP III: Programa de Educación Nacional de Colesterol, Panel III; OMS: Organización Mundial de la Salud; P: Perímetro; PC: Perímetro cintura; RI: Resistencia a la insulina; TA: Tensión arterial; TAD: Tensión arterial diastólica; TAS: Tensión arterial sistólica; TG: Triglicéridos.

Referencias bibliográficas: Alberti et al, 1998; NCEP, ATP III, 2002; Alberti et al, 2005

Otras alteraciones que merecen ser consideradas en el SM son la RI (incluida en algunas definiciones), el aumento de marcadores inflamatorios como la PCR, TNF- α e IL-6 (Ridker et al, 2004), o trombogénicos como el PAI-1 y fibrinógeno, fibrinolíticos y la disfunción plaquetaria que pueden incrementar el RCV (RCV) (Grundy, 2008; Berg y Scherer, 2007), descenso de la Apo-A1, incremento de la Apo-B, partículas LDLc pequeñas y densas, microalbuminuria e hiperuricemia (Cañete et al, 2007). Tanto el aumento de la insulinemia basal como la hipoadiponectinemia son considerados predictores del SM al correlacionarse con todos sus componentes principales (Lee et al, 2007).

Algunos autores proponen que la NAFLD se incluya como componente del SM debido a su frecuente asociación e implicación para la salud y así como la cuantificación de PCR, al ser un marcador de inflamación crónica frecuentemente empleado, fuertemente asociado a la RI y a la obesidad y por ser factor de riesgo tanto de la DM2 como de las ECV (Oda, 2008).

Actualmente, se cuestionan diferentes aspectos del SM como su valor clínico, los criterios de definición, por ambiguos e incompletos, y su poder predictivo, al considerar que no supera al de sus componentes de manera aislada (Dalmau et al, 2007; Saland, 2007; Oda, 2008). De tal forma, se está considerando el excluir del SM a los pacientes diagnosticados de DM 2 y/o ECV, puesto que este diagnóstico no aportaría una información pronóstica superior. De todo ello, surge el concepto de riesgo cardiometabólico debiendo considerar el lugar de un tratamiento individualizado de los factores de RCV, una intervención del conjunto, en un acto único (Barnett, 2008).

Ante estos puntos oscuros del SM, se ideó el estudio MIRACLE, que valora los factores de riesgo metabólico de forma individual y realiza una estimación del conjunto para el desarrollo de ECV (Brambilla et al, 2007). Basándose en la evidencia científica, proponen 10 factores (Tabla 6) para valorar el riesgo metabólico de desarrollo de ECV. Así, los niños que cumplan 5 o más de estos factores, requerirán un estudio exhaustivo y seguimiento especializado.

Tabla 6. Estudio MIRACLE: Factores basados en la evidencia científica que aportan un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular (Brambilla et al, 2007).

Factores	Definición o criterio de riesgo
Historia familiar de ECV precoz	ECV <55 años en hombres y <65 años en mujeres
Historia familiar de DM2	Un familiar de 1 ^{er} grado
Historia familiar de HTA	Un familiar de 1 ^{er} grado
Antecedentes personales de RN PEG	Peso al nacimiento <p10 según género y edad gestacional
Etnia	Indo-asiático, hispanico, afroamericano.
IMC	IMC correspondiente al valor adulto de >30kg/m ²
PC	>p90 según género, edad y etnia
HTA	TAS o TAD >p90 según género, edad y talla
<i>Acantosis nigricans</i>	Una lesión
AGA o DM2	AGA: glucemia en ayunas 110-126 mg/dL o 140-199 mg/dL a las 2 horas de la sobrecarga de glucosa. DM2: glucemia en ayunas >126 mg/dL o > 200 mg/dL a las 2 horas de la sobrecarga de glucosa

AGA: Alteración de la Glucosa en Ayunas; DM2: Diabetes Mellitus 2; ECV: Enfermedad Cardiovascular; HTA: Hipertensión Arterial; IMC: Índice de Masa Corporal; p: Percentil. PC: Perímetro Cintura; RN PEG: Recién Nacido Pequeño para la Edad Gestacional; TAS: Tensión Arterial Sistólica; TAD: Tensión Arterial Diastólica.

2.2 Epidemiología

Esta disparidad de criterios respecto al SM, sin que exista una definición estándar, genera diferencias sustanciales en cuanto a la prevalencia (Tabla 5). Se estima que uno de cada cuatro adultos presenta SM en el mundo (Grundy, 2008). La prevalencia de SM en la infancia varía del 4.2 por ciento (Cook et al, 2003) hasta el 49.7 por ciento, en obesos severos (Weiss et al, 2004).

Por otra parte, la DM es declarada por la OMS como una enfermedad epidémica. Así, han pasado de padecerla 30 millones de personas en 1985 a 217 millones en 2005 y se prevee un incremento de al menos 366 millones de personas para el 2030. Se estima que a nivel mundial el 0.024 por ciento de los niños menores de 14 años padecen DM (Hanas et al, 2006). Este incremento de prevalencia atañe fundamentalmente a la DM2, permaneciendo la DM1 estable. Así, la prevalencia de nuevos pacientes con DM2 en

Europa es del 0.5-1 por ciento (Cali et al, 2008). La OMS atribuye este aumento de prevalencia a factores de riesgo como la edad, obesidad, dietas poco saludables y estilos de vida sedentarios (Smyth y Heron, 2005). Actualmente, se está produciendo un aumento paralelo DM2 asociado al incremento de la obesidad infantil. Hasta el 30 por ciento de los niños obesos asocian RI u otras alteraciones metabólicas (Cañete et al, 2007).

2.3 Etiología

Antiguamente, se creía que la causa subyacente entre las alteraciones metabólicas propias del SM y la obesidad era el ambiente (incremento de ingesta y descenso de la actividad física), idea fundada por el National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATIII, 2001), la Federación Internacional de Diabetes (IDF, 2006) y la Asociación Americana de Cardiología, Neumología y el Instituto de Hematología (Grundy et al, 2005). Posteriormente, la OMS cambió el concepto de causa subyacente hacia la RI (Viner et al, 2005; Borgman et al, 2006), como ya el mismo Reaven indicó (1988). Actualmente, esta hipótesis está siendo desplazada por otra en la que el proceso inflamatorio crónico subyacente a la obesidad (Das, 2001), sería el responsable principal de favorecer el SM en pacientes obesos (Ritchie y Connel, 2007; Steven y Haffner, 2007). Diversos autores proponen que ambos procesos, RI e inflamación crónica, sean considerados el nexo de unión entre la obesidad, fundamentalmente central, y el SM y ECV (Berg y Scherer, 2007; Haffner, 2007). Finalmente, otros autores van más allá, postulando que sean tres los mecanismos subyacentes al SM: RI, inflamación crónica y obesidad central (Figura 3) (Oda, 2008).

Para explicar la interrelación entre éstos desórdenes se han propuesto dos teorías: “la portal” y “la endocrina”, que asociadas cumplen este cometido.

La teoría portal propone la relación fisiopatológica entre el tejido adiposo visceral, la RI y el SM a través del efecto directo de los AGL sobre el hígado (Figura 4). En la obesidad central, el tejido adiposo visceral favorece la lipólisis de los TG en AGL, que vía portal acceden al hígado, favoreciendo el aumento de apoproteína- B (apo-B) y VLDL. En los tejidos periféricos, la LPL degrada a los TG de las VLDL en AGL y en el

hígado, la lipasa hepática (HL) los degrada en LDL pequeñas y densas con mayor capacidad aterogénica. A nivel muscular, los AGL inhiben la captación de glucosa a través de la proteína quinasa-C (PKC) favoreciendo un estado de hiperglucemia que a su vez favorece la neoglucogénesis hepática y la inhibición la glucogenolisis, el incremento de la secreción pancreática de insulina, así como un menor aclaramiento hepático de insulina (Misra y Vikram, 2003).

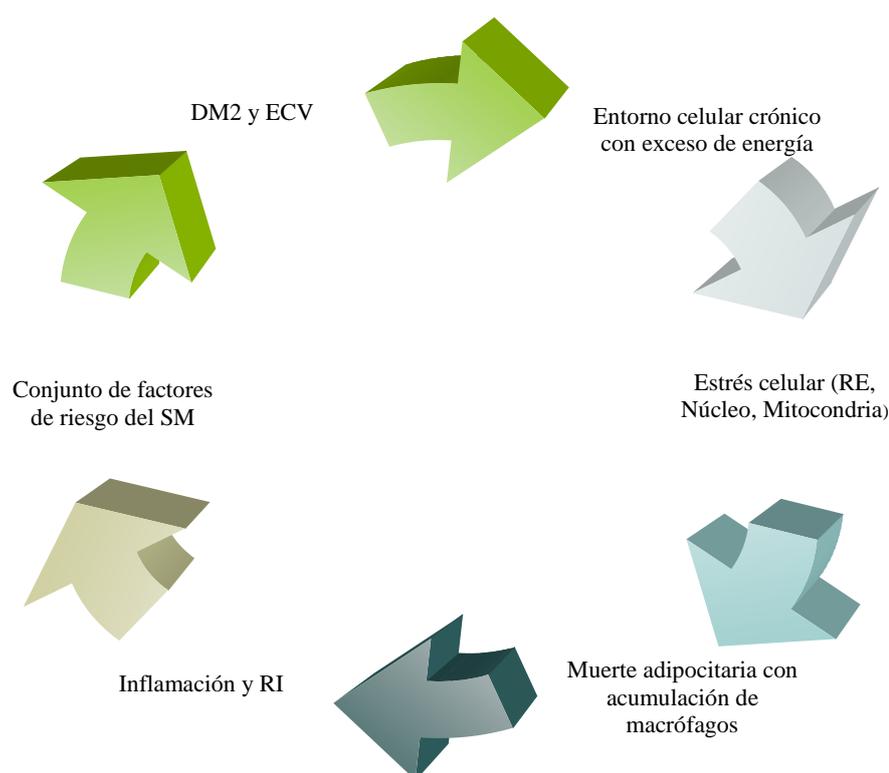


Figura 3. Factores etiológicos que condicionan el síndrome metabólico.

En la obesidad se produce una hiperplasia e hipertrofia celular, ante el exceso crónico de nutrientes, que conlleva a un estrés celular con cambios en la secreción de adipoquinas. Esto altera la sensibilidad periférica insulínica. Además, provocan una inflamación crónica, favorecida por la muerte adipocitaria con la acumulación de macrófagos. Tanto la inflamación crónica, subclínica, como la resistencia a la insulina conducen a un conjunto de factores de riesgo metabólico que incrementan el riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus 2.

DM2: Diabetes Mellitus 2; ECV: Enfermedades Cardiovasculares; RE: Retículo Endoplásmico; RI: Resistencia a la Insulina; SM: Síndrome Metabólico.

El hiperinsulinismo favorece el acúmulo de TG tanto en el hígado como en el músculo esquelético, disminuyendo la traslocación del transportador de glucosa- 4 (GLUT-4) y favoreciendo la apoptosis de las células β -pancreáticas (Eyzaguirre y Mericq, 2009). De perdurar estas circunstancias, se producirá un estado de insulinopenia tanto por el aumento de los requerimientos de insulina, ante el estado crónico de hiperglucemia, como por el efecto tóxico de los AGL sobre las células β pancreáticas (Aguilera et al, 2008).

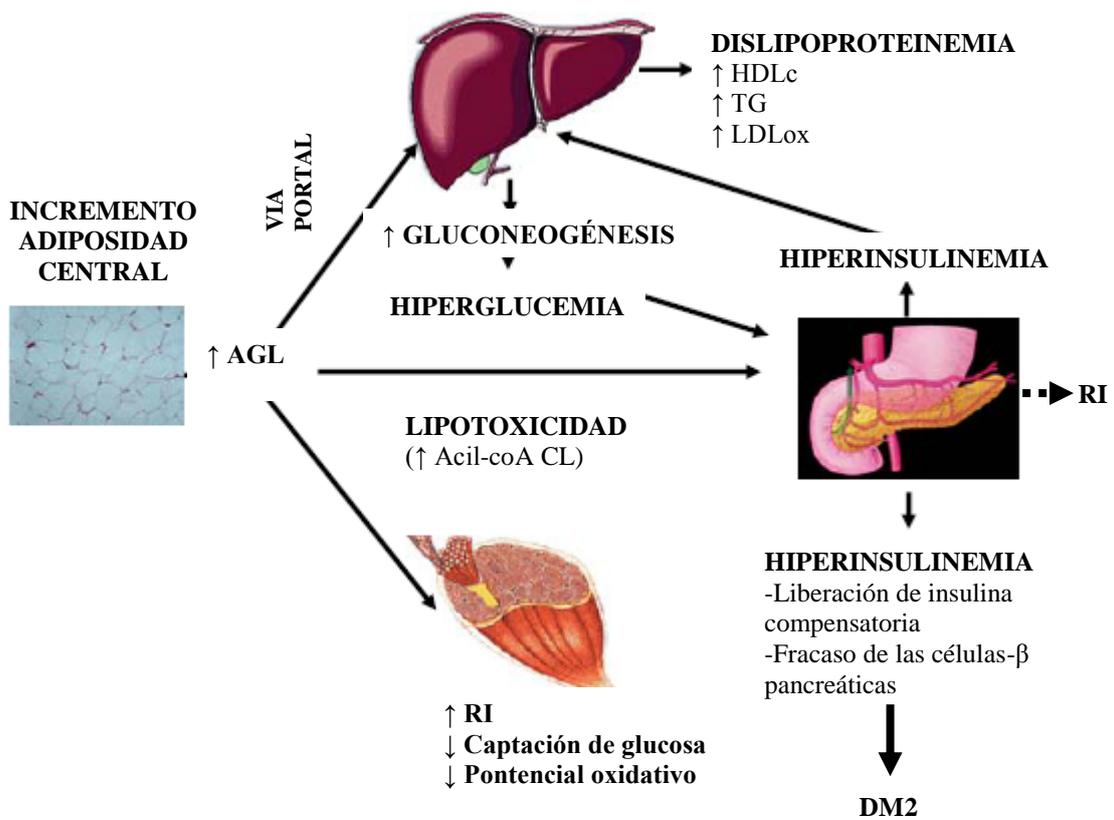


Figura 4. Teoría portal de la interrelación entre el incremento de ácidos grasos libres de la obesidad y la resistencia a la insulina. (Modificado de Cañete et al, 2006).
 AGL: Ácidos grasos libres; Acil-coA CL: Acil-Coenzima A de Cadena Larga; DM2: Diabetes Mellitus 2; HDLc: Lipoproteínas de alta densidad-colesterol; LDLox: lipoproteínas de baja densidad oxidada; RI: Resistencia a la Insulina; TG: Triglicéridos.

El paradigma endocrino propone que las adipoquinas secretadas por el tejido adiposo visceral son responsables de la RI y del estado inflamatorio crónico que conducen al SM (Figura 5). Así por ejemplo, la leptina es la principal adipoquina que se encarga de regular el apetito y de prevenir la esteatosis. A través de la activación del AMP-Kinasa (AMP-K) inhibe la acetil coenzima-A carboxilasa que permite la formación de TG. En la obesidad, se produce un estado de resistencia a la leptina con hiperleptinemia, por lo que se tiende a la esteatosis y a la hipertrigliceridemia. Por otra parte, la adiponectina posee funciones antiesteatósicas, insulinosensibilizante, antiaterogénicas y antiinflamatorias, soliendo estar disminuida en la obesidad. Esta adipoquina es considerada un factor independientemente correlacionado con el SM (Liu et al, 2006). El PAI-1a es otra adipoquina que aumenta en la obesidad y favorece un estado procoagulador, incrementando el riesgo de ECV al que también contribuyen la sICAM-1, la sVCAM-1 y la E-Selectina, que facilitan la progresión de la aterosclerosis al favorecer la unión de los leucocitos al endotelio vascular, entre otras acciones. Estos cambios en cuanto a las adipoquinas, preceden a cualquier alteración de metabolitos como AGL y glucosa asociados a la RI en la infancia (Cañete et al, 2007).

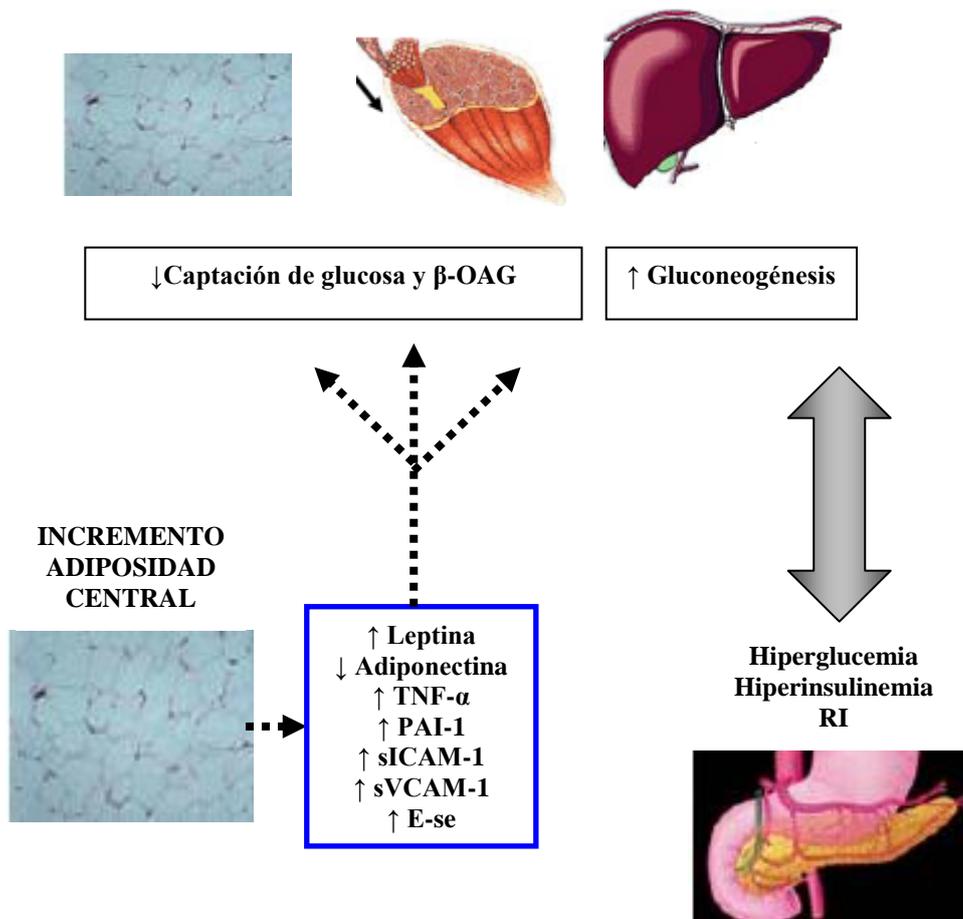


Figura 5. Teoría endocrina sobre como la obesidad induce RI.

β -OAG: β -oxidación de los ácidos grasos; E-se: Selectina Endotelial; PAI-1: Inhibidor del activador del plasminógeno-1; RI: Resistencia a la Insulina; sICAM-1: Forma soluble de la molécula de adhesión intercelular de carácter inmunoglobulina tipo 1; sVCAM-1: Forma soluble de la molécula de adhesión celular de los vasos de tipo 1; TNF- α : Factor de necrosis tumoral- α .

El SM se inicia ya desde la vida intrauterina, siendo más frecuente en niños con antecedentes de retraso del crecimiento intrauterino (CIR) (2.3 por ciento) que en niños que tuvieron un peso adecuado a la edad gestacional (0.4 por ciento). Esta relación podría ser debida al daño adipocitario sufrido en la etapa fetal. La hipótesis del “fenotipo económico intraútero o de la reprogramación”, intenta explicar el estado de RI que pueden padecer los niños con antecedentes de CIR o recién nacidos PEG, evidenciable desde etapas tempranas (Cañete et al, 2007). En ella se describen cómo desde la etapa intrauterina, ante la restricción calórica en la que se desarrollan los fetos, se ven obligados a desviar los nutrientes desde diferentes órganos como el músculo esquelético e hígado hacia los órganos nobles como el cerebro y corazón. Parece que estos niños sufren una alteración hepática, con aumento de la respuesta inflamatoria

(incrementando la PCR y disminuyendo la transcripción del receptor de activación-proliferación peroxisomal- α (PPAR- α)) y aumento de la síntesis lipídica (incremento de lipasa y sintetasa de los AG), que les predispone a la obesidad, a la inflamación crónica subclínica y al NAFLD (Magee et al, 2008). En estos niños, la velocidad y el momento en el que alcancen el *catch-up* o período en el que la curva de crecimiento se normaliza, es determinante en el riesgo de padecer RI (Ong et al, 2000). De este modo, el antecedente de CIR, se ha propuesto como factor de riesgo independiente de ECV y RI (Köner et al, 2007). De igual modo, los hijos de madres con DMG u obesas presentan un riesgo elevado de RI y SM puesto que los fetos, intraútero, han sufrido una adaptación hepática y pancreática al exceso de nutrientes con incremento de la secreción de insulina (Haslam y James, 2005; Franks et al, 2007; Saland, 2007; Nathan y Moran, 2008).

2.4 Componentes del síndrome metabólico

En adelante, se valorará los diferentes criterios antropométricos, fisiológicos y bioquímicos que componen el SM en la infancia.

2.4.1 Adiposidad

La obesidad central es considerada por algunos autores como una condición “*sine qua non*” para el diagnóstico de SM (Zimmet et al, 2007). Para otros, la obesidad no es una condición obligatoria pero si un componente útil como *screening* del citado síndrome (Alberti et al, 2009). Si bien es cierto que no todos los pacientes obesos tienen alteraciones metabólicas, tampoco todos los pacientes con enfermedades metabólicas tienen obesidad. Esto está relacionado con el mecanismo de depósito de la grasa más que con la cantidad total de grasa corporal depositada (Blüher, 2009). Según la predisposición genética y la acción de diversos factores (como la angiotensina II (AT-II), angiotensinógeno, catecolaminas, glucocorticoides...) se tenderá a la hipertrofia (diferenciación celular con maduración e incremento de la lipogénesis de los adipocitos existentes) o a la hiperplasia celular. El tejido adiposo visceral crece mediante hiperplasia e hipertrofia celular, mientras que el subcutáneo crece fundamentalmente mediante hiperplasia celular. Ésta genera un número mayor de adipocitos funcionales

reduciendo el riesgo metabólico. No obstante, el incremento y la expresión diferencial de las adipocinas durante la obesidad, propicia una diferenciación anormal de los preadipocitos, con mayor capacidad de acumulación lipídica y menor sensibilidad insulínica (Smith et al, 2007). Además, el crecimiento del tejido adiposo visceral, mediante la hipertrofia celular, conlleva una disfunción celular con consecuencias metabólicas desfavorables (Bays et al, 2008) al promover la lipólisis, liberando mayor cantidad de AGL y tendiendo a menor oxidación de los mismos. Esta situación se potencia porque la hipoadiponectinemia característica de la obesidad favorece la disminución de la β -oxidación de los ácidos grasos (β -OAG) (Van Gaal et al, 2006).

Por otro lado, el incremento del tejido adiposo subcutáneo abdominal en pacientes obesos empeora el RCV que produce el tejido adiposo visceral. Además, la acumulación de tejido adiposo pericárdico y perivascular, a través de la lipólisis y de la liberación de biomarcadores inflamatorios, promueven directamente las ECV. Este último tejido, juega un papel importante en la función vascular. El incremento del mismo que se produce en la obesidad o SM, contribuye a la disminución de la sintetasa del óxido nítrico (NOs) y aumento de los aniones superóxidos, por incremento en la expresión adipocitaria de oxidasas (a través de la activación del factor nuclear- κ B (NF- κ B)), de MCP-1 que favorece el reclutamiento macrofágico, del PAI-1, de la IL-6 y de la adiponectina (Guzik et al, 2007).

Además, existen diferencias sustanciales entre el tejido adiposo visceral y subcutáneo, fundamentalmente en cuanto a la producción de biomoléculas, la actividad de diferentes receptores y procesos enzimáticos relacionados con el metabolismo lipídico, siendo el tejido adiposo visceral metabólicamente más activo que el subcutáneo (Haslam y James, 2005; Borgman y McErlean, 2006) y más proaterogénico (Meyer y Gokce, 2007). Cabe destacar:

1. Los AGL resultantes de la lipólisis del tejido adiposo visceral son eliminados hacia la circulación portal que suministra el 80 por ciento del flujo hepático, mientras que los resultantes del tejido adiposo subcutáneo pasan directamente a la circulación sistémica. De este modo, el tejido adiposo visceral, vía portal, ejerce una regulación positiva sobre las citoquinas inflamatorias hepáticas, como la PCR (Guilherme et al, 2008).

2. El tejido adiposo visceral segrega mayor cantidad de resistina, IL-6, IL-8, PAI-1, TNF- α , angiotensinógeno y factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) comparado con el tejido adiposo subcutáneo (Berg y Scherer, 2007; Chudek y Wiecek, 2008). Estudios como el de ATTICA (Análisis en el Tratamiento e Intervención de la Insuficiencia Cardíaca), realizado en Grecia, demuestran que la grasa visceral se asocia, a través de un proceso inflamatorio, a un mayor riesgo coronario. Los niveles de PCR, IL-6 y TNF- α , se asociaron a obesidad central (Panagiotakos et al, 2005); la IL-6 y TNF- α , regulan la síntesis hepática de PCR, por ello la obesidad central puede explicar mejor la variabilidad en los marcadores inflamatorios que el IMC.
3. El tejido adiposo subcutáneo expresa mayor cantidad de adiponectina que el visceral (Hernández-Morante et al, 2008).
4. La LPL muestra mayor actividad y tiene más receptores de glucocorticoides, andrógenos y activación-proliferación peroxisomal- γ (PPAR- γ) en el tejido adiposo visceral que en el subcutáneo (Bays et al, 2008). Los PPAR- γ son estimulantes de la adipogénesis, de la sensibilidad a la insulina tras su unión a los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, y por otra parte, disminuyen la síntesis lipídica (Cañete et al, 2007).
5. Ambos tejidos pueden producir HTA debido a la hipertrofia celular gracias a la secreción adipocitaria de angiotensinógeno, enzima convertidora de angiotensina (ECA), estimulación del sistema nervioso simpático (SNS)... Este riesgo está incrementado en el caso del tejido adiposo visceral, que puede generar una disfunción endotelial asociada a la IL-6, PCR y TNF- α . Así pues, el PC se correlaciona con la tensión arterial sistólica (TAS) (Dimitrijevic-Sreckovic et al, 2007).
6. Se ha evidenciado una mayor infiltración de macrófagos en el tejido adiposo visceral que en el subcutáneo, reflejo pues de un mayor estado inflamatorio (Van Gaal et al, 2006).

El crecimiento del tejido adiposo que acontece en la obesidad, debe ser seguido de un crecimiento vascular, que permita nutrir al mayor número de células. La consecuente neovascularización, se produce por menor tensión de oxígeno celular,

liberación de factores proangiogénicos por parte de los macrófagos y mayor expresión de los mismos por los adipocitos hipóxicos. Además, biomoléculas como el PAI-1, VEGF y leptina controlan la proliferación, migración y supervivencia de las células endoteliales (Sengenés, et al, 2007). Por otra parte, la hipoxia favorece la expresión del transportador de glucosa-1 (GLUT-1) e IL-6, estimulando la respuesta inflamatoria macrofágica e inhibiendo la diferenciación de los preadipocitos (Trayhurn et al, 2008). Cuando los adipocitos exceden la capacidad de almacenaje lipídico y fracasan en la proliferación celular, los lípidos se acumulan en diferentes sitios sin función de reserva, influyendo negativamente en la señal insulínica, favoreciendo la apoptosis y la alteración de la TAS (Van Gaal et al, 2006).

Por todo lo anterior, el PC al estimar mejor la adiposidad, sobretodo visceral, es considerado el mejor predictor de muerte por ECV en personas mayores, siendo superior su poder predictor al IMC y la relación cintura- cadera (Haffner, 2007), e incluso en niños (Cook et al, 2003; Cruz et al, 2004).

2.4.2 Resistencia a la insulina

La RI se define como un estado de respuesta anómala o defectuosa de la insulina en los tejidos periféricos (músculo esquelético, tejido adiposo e hígado) donde no ejerce de forma adecuada sus acciones, condicionando un aumento en la producción de la misma (Ten y Maclaren, 2004). Se produce por alteraciones en la cascada de señalización insulínica, por defectos en la producción o degradación de la misma o por la inhibición de su receptor (Chiarelli y Marcovecchio, 2008). Otros mecanismos que se postulan para explicar el desarrollo de la RI son: disminución del aclaramiento de insulina, efecto antilipolisis de la misma, aumento de determinadas adipoquinas y citoquinas proinflamatorias que influyen en la sensibilidad tisular de la insulina, así como fracaso acelerado de las células β pancreáticas. Tiene un origen multifactorial interviniendo factores genéticos, ambientales y hormonales. El principal factor de riesgo es la obesidad y en menor medida el sedentarismo, la pubertad, la etnia y los antecedentes familiares de DM2 y/o intolerancia a la glucosa (IG), obesidad, dislipemia o enfermedad arteriosclerótica precoz (antes de los 50 años) (Akinci et al, 2007).

La hiperinsulinemia en niños prepúberes se define por valores $\geq 15.05 \mu\text{U/L}$ (Goran y Gower, 2001) y se considera un buen predictor de la RI con un valor predictivo positivo (VPP) del 100 por ciento y valor predictivo negativo (VPN) del 95 por ciento (Viner et al, 2005).

Generalmente, la RI está precedida por un estado bioquímico de alteración de la glucemia en ayunas (AGA) y/o IG, caracterizado por una glucemia en ayunas entre 110-125 mg/dL y cifras de glucosa a las 2 horas de la sobrecarga oral de glucosa (SOG) entre 140-199 mg/dL, respectivamente. Ambos estados considerados “prediabéticos” pueden solaparse y revertirse modificando los estilos de vida y reduciendo el peso corporal tanto en adultos como en niños obesos (Cali y Caprio, 2008). No obstante, suponen un riesgo relativamente alto para en desarrollo de DM2 (Craig y Hattersley, 2006). El índice de resistencia a la insulina (HOMA, Homeostasis Model Assessment) y el índice cuantitativo de sensibilidad a la insulina (QUICKI, Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) son dos índices validados que determinan la resistencia y sensibilidad periférica a la insulina, respectivamente (Conwell et al, 2004). El índice HOMA es definido por el cociente $\text{insulinemia } (\mu\text{U/mL}) \times \text{glucemia basal (Mol/L)} / 22.5$ (Matthews et al, 1985). El índice QUICKI por su parte, es definido como $1 / \log \text{insulinemia basal } (\mu\text{U/mL}) + \log \text{glucemia basal (mg/dL)}$ (Katz et al, 2000).

Se ha objetivado en adultos obesos una correlación negativa entre el IMC y el índice de HOMA, considerando una alta sensibilidad a la insulina niveles < 2.3 (Guilherme et al, 2008). Unos autores, consideran un RCV elevado si los valores superan 2,4 y 3 en prepúberes y púberes, respectivamente (Soriano y Muñoz, 2007) y, para otros, los mayores de 3.43 (García Cuartero et al, 2007) o un p95 del índice HOMA en valores ≥ 2.03 (Massucio et al, 2009). Otro estudio realizado en niños y adolescentes españoles proponen considerarlo como *screening* de SM en niños valores próximos a 3 (Tresaco et al, 2005) y como estrategia terapéutica para comprobar la eficacia de pérdida ponderal y la prevención de diversas enfermedades crónicas (Lusting et al, 2006). Este índice también fue usado para estimar la función de las células β pancreáticas (HOMA-B por ciento) mediante la fórmula: $20 \times \text{insulinemia en ayunas } (\mu\text{U/mL}) / \text{glucemia en ayunas (mmol/L)} - 3.5$, asumiendo que un adulto normal tiene un 100 por ciento de células β pancreáticas funcionantes (Viner et al, 2005).

Valores inferiores a 1.1 del índice QUICKI se consideran patológicos en la infancia (García Cuartero et al, 2007).

Por otra parte, se ha pasado de una tradicional visión glucocéntrica de la RI asociada a la obesidad, a una lipocéntrica (Savage et al, 2005). Se han propuesto tres alteraciones para explicar la RI asociada a la obesidad (Peterson y Shulman, 2006), mediante estudios basados en resonancia magnética espectroscópica:

1. El aumento de AGL que se produce en la obesidad, disminuye la sensibilidad a la insulina en el músculo esquelético por un menor transporte de glucosa a través del GLUT-4. Esta glucosa, de entrar en el miocito, y gracias a una hexoquinasa y una uridina difosfato glucosa (UDP- glucosa) se transforma en glucógeno. A su vez, esta disminución de la sensibilidad a la insulina en el músculo esquelético produce un estado de hiperglucemia que provoca mayor secreción de insulina.
2. Por otra parte, el aumento de AGL provoca acúmulo de lípidos en el miocito y hepatocito, inhibiendo al sustrato receptor de la insulina intracelular-1 (IRS-1) que se encuentra unido al GLUT-4 y a la fosfatidil inositol 3 kinasa (IPK3) produciendo de igual modo menor síntesis de glucógeno. La obesidad visceral, más que la obesidad *per se*, es la que se relaciona con la RI al derivar a los AGL directamente al hígado a través de la porta.
3. Tanto en personas obesas como en diabéticos, se producen alteraciones mitocondriales en el músculo esquelético y en tejido adiposo, a nivel ultraestructural y funcional, hasta del 40 por ciento de su actividad, con menor capacidad de transporte de electrones de la cadena respiratoria mitocondrial, menor capacidad de fosforilación del IRS, menor fosforilación oxidativa de los AGL a través del glicerol fosfato acilcoenzima A transferasa (GPAT) y menor contenido de DNA mitocondrial. Esto desencadena un aumento de lípidos intracelulares del 80 por ciento.

Existen 6 receptores de la insulina intracelulares (IRS-1-6), pertenecientes a la familia de los receptores tirosina kinasa. La insulina estimula la fosforilación de la tirosina del IRS activando al receptor. Por el contrario la fosforilación de la serina por parte de los lípidos, el TNF- α y el supresor de señal de citoquinas (SOCS), inactivan el

IRS, favoreciendo la RI (Ueki et al, 2004). La jun N-terminal kinasa (JNK), IκB kinasa (IKK) y PKC promueven la expresión génica del NF-κB. La JNK se encuentra incrementada a nivel adipocitario y hepático en la obesidad, incrementando la exposición del TNF-α y AGL dentro del retículo endoplásmico (RE) (organela celular que se encarga de la ensamblaje de proteínas que posteriormente serán secretadas o formarán parte de diferentes membranas). La acumulación en el RE de proteínas desdobladas, así como la fluctuación de energía o nutrientes propia de la obesidad, o en situaciones de hipoxia o ante infecciones virales, incrementan las demandas proteicas del RE, favoreciendo el estrés. Bajo estas condiciones y gracias a la activación de las JNK e IKK (que inhiben la IRS-1 propiciando la RI), al incremento de las citoquinas proinflamatorias hepáticas y a la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) (el RE es la mayor fuente de ROS y por lo tanto, causante de estrés oxidativo celular) se produce la inflamación corporal (Hotamisligil, 2006) (Figura 6).

Por otra parte, la hiperinsulinemia se relaciona con el aumento de síntesis de VLDL, así como con la hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia LDLc. La RI, a través de la LPL de los tejidos periféricos, se asocia a las dos últimas dislipemias (Dalmau et al, 2007).

Además, el hiperinsulinismo se relaciona con la HTA debido a la acción de la insulina de retener sodio de forma crónica, estimular al SNS y el crecimiento de la musculatura lisa vascular, asociado a la predisposición genética y la acción del medioambiente (Dalmau et al, 2007). La hiperglucemia también contribuye al desarrollo de ECV, debido a que disminuye la síntesis de NO e incrementa la A II y la endotelina-1, favoreciendo la vasoconstricción y la permeabilidad vascular. Por otra parte, favorece el incremento del PAI-1, tendiendo a la trombogénesis (Palomo et al, 2006). Adicionalmente, la insulina favorece la síntesis endotelial de NOs y la biocapacidad del óxido nítrico (NO), propiedad que se encuentra limitada si coexiste una disfunción endotelial (Palomo et al, 2006), a través de la enzimas intracelulares IKK (inhibidora de la NF-κB) y la JNK (Ritchie y Connell, 2005).

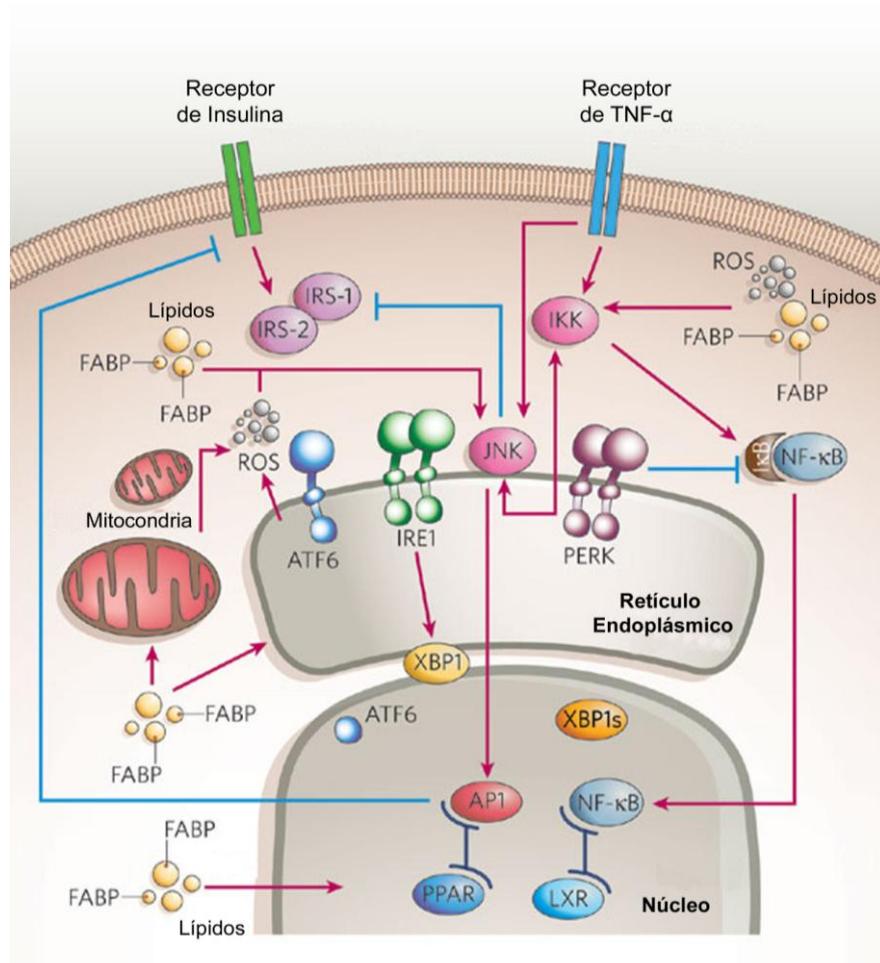


Figura 6. Integración molecular del estrés y la respuesta inflamatoria con la acción insulínica (Tomada de Hotamisligil, 2006).

El sustrato receptor de insulina tipo 1 y 2 (IRS-1 e IRS-2) son esenciales en las señales moleculares para la acción de la insulina. La activación de jun N-terminal kinasa (JNK) tanto por el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), lípidos (cuya actividad biológica está regulada por sus proteínas transportadoras (FABP) actuando como chaperonas) especies reactivas de oxígeno (ROS) (producidas por la mitocondria y retículo endoplásmico (RE)) y el activador protéico-1 (AP-1), conduce a la fosforilación de la serina del IRS 1 y 2, inhibiendo la señal insulínica. Similares estímulos, incluyendo la kinasa pancreática del retículo endoplásmico (PERK) activan al IKK que inhibe la señal insulínica mediante la transcripción del factor nuclear- κ B (NF- κ B). La proteína reclutadora de inositol-1 (IRE-1), PERK y factor de transcripción activante 6 (ATF-6), se activan ante el exceso de proteínas mal ensambladas en el RE, deteniendo esta síntesis. Los lípidos, por sí mismo, pueden regular la transcripción mediante los receptores de activación-proliferación peroxisomal (PPAR) y el receptor hepático X (LXR). Tanto el ATF6 como la proteína transportadora X-box (XBP1) son reguladores cruciales en la función del RE y la respuesta adaptativa.

Finalmente, este estado de RI puede conducir a la DM2. Ésta se define bioquímicamente como cifras de glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dL y/o ≥ 200 mg/dL a las 2 horas de la SOG. La DM2 se diferencia de la DM1 por su curso más lento e insidioso, sin presentar los signos clásicos de la última. Los niños con DM2 suelen ser obesos, púberes o pospúberes, el 80 por ciento tiene antecedentes familiares de DM y frecuentemente presentan *acantosis nigricans*, obesidad central, HTA, adipomastia, estrías de distensión, acné e hirsutismo, como signos clínicos de RI (Eyzaquirre y Mericq, 2009). El péptido C e insulinemia basal se encuentran en cifras normales o elevadas. El 85-98 por ciento de los niños con DM1 presentan autoanticuerpos pancreáticos positivos y sólo el 36 por ciento de los DM2 (Cali y Caprio, 2008).

Los sujetos con DM2 muestran RI en el músculo esquelético, aumento de la producción hepática de glucosa y disminución de la secreción pancreática de insulina inducida por la glucosa en los estadios finales de RI. Con el tiempo este estado de insulinopenia empeora debido a la hiperglucemia crónica (glucotoxicidad) y la lipotoxicidad.

2.4.3 Dislipemia

La asociación entre la obesidad y las alteraciones del metabolismo lipídico esta ampliamente documentada. Así, los niños obesos tienden a tener elevado el colesterol total, el LDLc y los TG y disminuido el HDLc (Dalmau et al, 2007). Se estima que la obesidad infantil incrementa 2,4 el riesgo de hipercolesterolemia y 8 el aumento de LDLc (Lobstein et al, 2004). De este modo, el mayor aporte de sustratos que se produce en la obesidad, favorece el paso de AGL al hígado, contribuyendo al incremento del VLDL y, finalmente, al LDLc (Forga et al, 2002).

Las dislipemias asociadas a la obesidad infantil consideradas componentes del SM son la hipertrigliceridemia e hipocolesterolemia HDLc (Viner et al, 2004; Weiss et al, 2004).). Asimismo, se ha evidenciado una persistencia de los valores de LDLc y HDLc, además de PCR y TA en la infancia, incrementando la probabilidad de que estos niños se conviertan en adultos obesos y con dislipemia, adquiriendo un riesgo especial de aterogénesis y RCV (Juonala et al, 2006; Dalmau et al, 2007). Por otra parte, tanto el

aumento de LDLc como el descenso de HDLc se consideran de RCV, tras evidenciar una correlación con el porcentaje del espesor de las capas íntima-media (IMT) carotídeo afectado en estudios sobre necropsias de adolescentes y jóvenes (Strong et al, 1999).

Fundamentalmente, se ha demostrado que tanto la obesidad, como la hiperglucemia o estados de intolerancia a la misma y los bajos niveles de HDLc en la infancia, predisponen al desarrollo posterior de DM2, siendo necesaria la actuación precoz en tales circunstancias (Franks et al, 2007). Estas alteraciones del metabolismo lipídico están asociadas al hiperinsulinismo. Éste, favorece la síntesis hepática de VLDL, incrementando los TG plasmáticos; inhibe a la LPL tisular, disminuyendo el aclaramiento de TG y LDLc; finalmente, favorece el descenso del HDLc al incrementar la degradación de la Apo-A1 (Dalmau et al, 2007). Además, pacientes con obesidad y DM2 asocian anormalidades lipídicas como son: hipoHDLc, incremento de las LDLox e hipertrigliceridemia. Esto es debido, en parte a la proteína transferidora de los ésteres de colesterol (CETP), adipoquina principalmente producida en el hígado, que se encarga de transferir los ésteres de colesterol del HDLc a las Apo-B del VLDL y LDLc, que se convierten en pequeñas y densas (LDLox) con gran capacidad aterogénica, penetrando más fácilmente a través del endotelio vascular (Barnett, 2008) (Figura 7).

Por otra parte, dentro del estudio del perfil lipídico infantil deberían ser medidas las apo-B y la apo-A1, pues tanto el incremento de la primera como el descenso de la segunda, características de niños obesos (Zhang et al, 2008), indican una predisposición al desarrollo de aterosclerosis en etapas posteriores (Juonala et al, 2008). Además, la apo-B se asocia más íntimamente con diversos biomarcadores inflamatorios y RI, que los TG y colesterol total y sus fracciones (Sniderman y Faraj, 2007).

La pérdida de peso, tras dieta y ejercicio físico, conlleva una disminución de los lípidos hepáticos y aumento de la HDLc, mejorando la sensibilidad a la insulina (Peterson y Shulman, 2006; Rector et al, 2007).

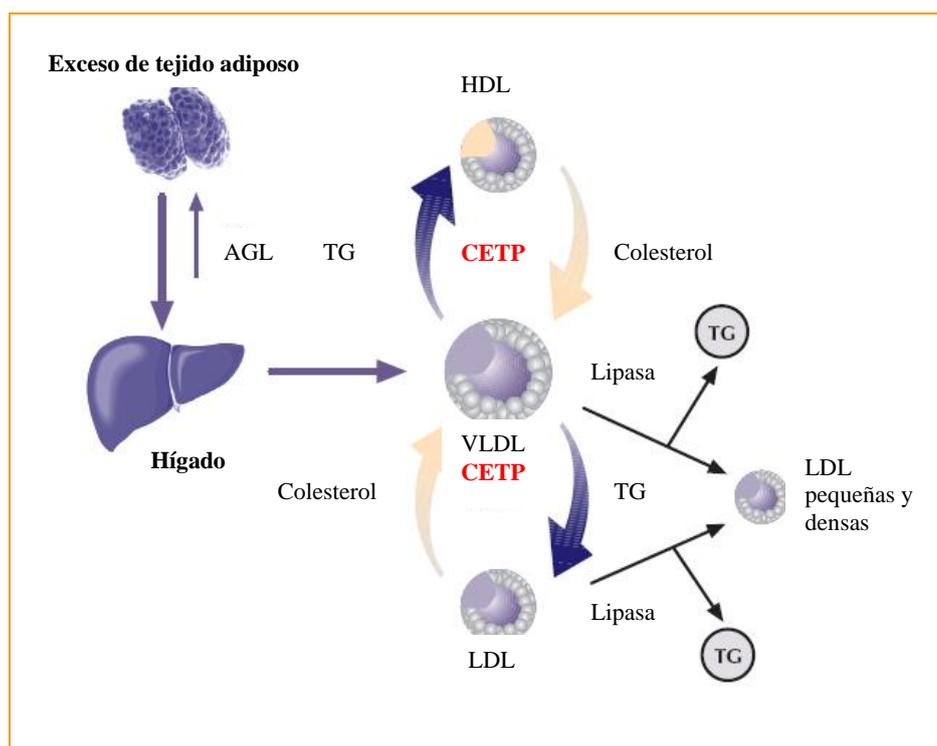


Figura 7. Función de la proteína transferidora de ésteres de colesterol en la dislipemia (Tomada de Barnett, 2008).

AGL: Ácidos grasos libres; CETP: Proteína transferidora de ésteres de colesterol; HDL: Lipoproteína de alta densidad; LDL: Lipoproteína de baja densidad; TG: Triglicéridos; VLDL: Lipoproteína de muy baja densidad.

2.4.4 Hipertensión arterial

La obesidad contribuye al desarrollo de disfunciones vasculares y cardíacas gracias a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), la estimulación del SNS, la RI, la elevación de los AGL y leptina y la disminución de adiponectina, entre otros factores:

1. La activación de SRAA asociada a la obesidad, se produce por la secreción adipocitaria de angiotensinógeno y de la ECA que estimulan la síntesis de aldosterona. Por este motivo, tanto el angiotensinógeno como la AT-II, se encuentran elevados en pacientes obesos, contribuyendo a la HTA por su efecto vasoconstrictor. La aldosterona a su vez, favorece el incremento de la volemia (de por sí aumentado en pacientes obesos, con mayor superficie corporal) y de la TA, las diselectrolitemias como la

hipokaliemia e hipomagnesemia, el incremento del PAI-1 (que aumenta la viscosidad sanguínea) y de la agregación plaquetaria y el aumento de ROS (Haslam y James, 2005). Además la activación de este sistema favorece el incremento de la MEC favoreciendo el remodelamiento fibroso perivascular. La AT-II induce la expresión endotelial de la sVCAM-1, sICAM-1 y MCP-1, contribuyendo a la proliferación endotelial e incrementando la inflamación vascular (Berg y Scherer, 2007). Todas estas alteraciones aceleran la aterosclerosis, producen HTA, hipertrofia del ventrículo izquierdo, síndrome coronario agudo, arritmias y fibrosis cardiaca. Se ha evidenciado que el descenso de peso disminuye la activación del SRAA (Govindarajan et al, 2008).

2. La obesidad incrementa la estimulación del SNS que produce HTA y un mayor RCV como consecuencia de la hipertrofia cardiaca y de la musculatura lisa vascular, el remodelamiento arterial y la disfunción endotelial. Los mecanismos propuestos son la estimulación del SNS, la activación del SRAA, hiperinsulinismo, aumento de AGL, hiperleptinemia y alteración de la sensibilidad de los barorreceptores arteriales (Govindarajan et al, 2008).
3. Como se ha descrito con anterioridad la RI favorece la HTA.
4. El incremento de AGL que se produce en la obesidad, influyen en el desarrollo de las ECV por diferentes mecanismos: disminuyen la producción endotelial de NO favoreciendo la vasoconstricción, aumentan los requerimientos de oxígeno miocárdico, disminuyen la contractilidad del mismo y favorecen las arritmias. A su vez, predisponen a la RI en el músculo esquelético y en el hígado e incrementan la producción de ROS por parte de los monocitos (Van Gaal et al, 2006), induciendo una disfunción endotelial (Dimitrijevic-Sreckovic et al, 2007).
5. Tanto la hiperleptinemia como la hipoadiponectinemia características de la obesidad también intervienen en el desarrollo de la HTA.
6. La hiperuricemia característica de la obesidad, predispone a la HTA, incluso en niños prepúberes, correlacionándose positivamente con la misma (Gil-Campos et al, 2009).

2.5 Otros nuevos componentes del síndrome metabólico

2.5.1 Hiperuricemia

Se ha evidenciado una relación positiva entre la hiperuricemia y el SM en adultos, fundamentalmente en mujeres (Rho et al, 2008). Zimmet (1992) propuso el término de “síndrome X plus” al incorporar la hiperuricemia como un criterio diagnóstico más del SM. La correlación es evidente cuando se cumplen tres o más alteraciones del síndrome (uricemia de 4.6 mg/dL frente al 5,9 mg/dL), siendo más fuerte la relación con el PC (García y Martínez, 2008). Siguiendo los criterios diagnósticos de la ATPIII la prevalencia de SM en pacientes adultos con niveles de ácido úrico < 6 mg/dL es del 18,9 por ciento frente al 70,7 por ciento cuando los niveles de ácido úrico son > 10 mg/dL.

El ácido úrico es el principal producto del metabolismo de las purinas surgiendo desde la xantina por la acción de la xantina oxidasa. Los niveles plasmáticos normales en niños son 3,5-7 mg/dL. La hiperuricemia se asocia a la ingesta de alcohol y/o dieta rica en purinas, a personas con deterioro de la función renal u obesas.

La hiperuricemia que se produce en el SM es causada tanto por una disminución en la excreción urinaria de urato como por un incremento de su síntesis. Dependiendo de la predominancia en la localización del tejido adiposo, la hiperuricemia será debida, en mayor o menor proporción, a cada uno de estos procesos: en la obesidad visceral es producida en un 80 por ciento por una menor eliminación renal frente al 66 por ciento en la obesidad de tipo subcutáneo. La menor excreción urinaria de urato se relaciona con la hiperinsulinemia que aumenta la reabsorción de sodio y ácido úrico en el túbulo renal proximal, documentado en obesos e hipertensos (Lippi et al, 2008). El incremento de síntesis de urato responde tanto a mayor ingesta de fructosa, que se fosforila en el hígado degradando al ATP, como en situaciones de isquemia local, donde se favorece la degradación del ATP, aumentando la síntesis de urato y de radicales libres de oxígeno. En condiciones de isquemia, la xantina oxidasa cataliza el paso de xantina a ácido úrico utilizando una molécula de oxígeno, conduciendo a la formación de radicales libres de oxígeno como es el anión superóxido y peróxido de hidrógeno, favoreciendo el

crecimiento de las placas de ateroma (Paravicini y Touyz, 2008). Esto nos lleva a pensar que la hiperuricemia podría ser tanto causa como efecto del SM.

Por otro lado, el incremento de ácidos grasos-acetil-Co A en tejidos periféricos, incrementa la formación de AMP y por ende del ácido úrico (Bakker et al, 2001; Gil-Campos et al, 2009)

La hiperuricemia estimula la proliferación de las células musculares lisas vasculares y favorece la disfunción endotelial al disminuir el NO, contribuyendo así a la inflamación vascular. Por otro lado, estimula la síntesis de factores de crecimiento plaquetario, de la MCP-1 (Kanellis et al, 2003), la IL-6, el TNF- α y la PCR (Pacífico et al, 2009).

En la infancia, hay estudios que corroboran la relación positiva entre hiperuricemia (> 7 mg/dL) y obesidad, así como entre IMC y ALT y GGT, como indicador de NALFD (Oyama et al, 2006; Pacífico et al, 2009), así como en niños prepùberes (Gil-Campos et al, 2009). Oyama y colaboradores (2006) objetivaron que el 8.8 por ciento de los niños estudiados entre 9 y 15 años, cumplían criterios de hiperuricemia frente al 0.6 por ciento de las niñas. Esta diferencia se explica por el menor aclaramiento renal de ácido úrico durante la pubertad, alcanzando niveles más bajos a los 11 años en las niñas mientras que en los niños va aumentando la uricemia durante la adolescencia por este motivo.

Otros estudios en niños, evidencian una correlación positiva entre la uricemia y la TAS (Feig y Jonhson, 2003), TG y entre la relación colesterol total, HDLc, insulina e índice de HOMA (Gil-Campos et al, 2009). Además, la hiperuricemia se ha relacionado con el incremento del RCV (Gilardini et al, 2006), presentando una correlación positiva con el IMT de la carótida en niños obesos (Pacífico et al, 2009).

2.5.2 Adipoquinas

Los adipocitos inducen la expresión y secreción de diversas proteínas de fase aguda como la PCR, PAI-1, fibrinógeno, factor de complemento 3 y 4, amiloide A y ceruloplasmina; citoquinas proinflamatorias como la IL-6, IL-8 y TNF- α ; moléculas de activación endotelial como la sVCAM-1-1, sICAM-1-1 y E-Selectina y adipoquinas como la leptina, adiponectina, resistina y visfatina, en respuesta a señales infecciosas o inflamatorias (Berg y Scherer, 2005). En los siguientes 3 apartados, se valoraran algunos de los citados biomarcadores.

a) Leptina

La leptina fue la primera adipoquina que se descubrió en 1950. Es una hormona polipeptídica de 167 aminoácidos codificada por el gen *ob*, sintetizada y segregada por el adipocito, y en menor medida por los miocardiocitos, hepatocitos y las células endoteliales (Gualillo et al, 2007). Sus receptores se hallan ampliamente distribuidos por el organismo humano, encontrándose en diversos órganos como el corazón, pulmón, hígado, riñón y páncreas y en células como los leucocitos, plaquetas, células endoteliales y musculares lisas vasculares. Tanto la leptina como su receptor presentan similitudes estructurales y funcionales con la familia de la IL-6. Su síntesis varía en función del género, edad, factores hormonales y, fundamentalmente, en función del porcentaje de grasa corporal, siendo considerada como un marcador de la cantidad de grasa corporal total (Antua-Puente et al, 2008). La estimulación adrenérgica, a través del AMPc, y la somatostatina inhiben su síntesis, mientras que la insulina, de manera preponderante, los glucocorticoides, el TNF- α (Fantuzzi y Faggioni, 2000), la IL-1, la AII y la endotelina la incrementan.

El transportador soluble de la leptina (sOB-R) es capaz de bloquearla o saturarla si éste se encuentra en grandes cantidades. La leptina se incrementa con la edad a diferencia del sOB-R. De igual modo, en pacientes obesos hay un aumento de la concentración de leptina con niveles de su transportador disminuidos. Lo contrario ocurre en situaciones de demanda o deficiencia energética, como es el caso de neonatos con pérdida ponderal, malnutridos o en pacientes con DM1, detectándose niveles elevados de sOB-R que saturan a la leptina, encentrándose disminuida, lo que favorece

menor gasto energético y mayor apetito para contrarrestar dichas situaciones nutricionalmente desfavorables. Sin embargo, esta regulación no sirve como predictora del SM (Körner et al, 2007).

En la obesidad se produce una resistencia a la leptina encontrándose sus niveles sanguíneos elevados, por mecanismos que todavía se desconocen parcialmente. Se ha demostrado, tanto de manera *in vitro* como *in vivo*, que la PCR es la principal proteína que favorece la resistencia de la leptina al unirse a la misma, disminuyendo su funcionalidad tras inhibir su unión al receptor (Che et al, 2006). Por otra parte, el incremento de leptina induce la expresión hepática de PCR. Esta teoría es cuestionada por otros autores que argumentan que el incremento de PCR por la hiperleptinemia no es fisiológicamente significativo en estudios *in vivo* (Hutchinson et al, 2007; Gertler et al, 2007).

Su principal función es la del control de la ingesta, actuando en el núcleo ventromedial hipotalámico donde se encuentra el núcleo de la saciedad. Asimismo se encarga de incrementar el metabolismo energético mediante la termogénesis.

Es una hormona insulino-sensibilizante gracias a la activación de la AMPK (Antua-Puente et al, 2008). La leptina inhibe el metabolismo graso a través de varias vías, frenando la síntesis de ácidos grasos y TG y aumentando la oxidación lipídica (Blanco Quirós et al, 2000). La leptina es proaterogénica propiciando la proliferación y migración de las células musculares lisas, la angiogénesis, la hiperplasia de la neoíntima vascular y la inflamación vascular a través del estrés oxidativo, la MCP-1, la endotelina (produciendo vasoconstricción), el NF-K β y MTP-2 (Sengenés et al, 2007; Kralisch et al, 2008). Favorece la quimiotaxis de los neutrófilos y la proliferación y diferenciación de los monocitos a través de secreción de TNF- α , IL-6 y MCP-1 por parte de los mismos (Guzik et al, 2006). Posee funciones antiapoptóticas de diferentes células como los linfocitos T, las células leucémicas y los progenitores hematopoyéticos linfocitario y megacariocitario (Fantuzzi y Faggioni, 2000), favoreciendo la diferenciación y proliferación de las mismas (Chudek y Wiecek, 2008). Además promueve la agregación plaquetaria en personas obesas (Nakata et al, 1999; Van Gaal et al, 2006). Se correlaciona positivamente con el PAI-1 y el factor de Von Willebrand, independientemente de la obesidad.

Por otra parte, la leptina contribuye a la vasculopatía a través de la regulación central sobre el SNS (Berg y Scherer, 2007), así como la regulación negativa sobre el NO endotelial y la natriuresis, presentando una correlación positiva con la HTA (Gualillo et al, 2007). Además, induce una disfunción endotelial al incrementar la sICAM-1 y sVCAM-1 (Guzik et al, 2006).

Asimismo, esta adipocina ejerce una regulación positiva de la respuesta inflamatoria inmune al incrementar la capacidad fagocitaria de los monocitos-macrófagos e favorecer la secreción de citoquinas proinflamatorias como el TNF- α , IL-6, IL-12 y PCR (Loffreda et al, 1998; Fantuzzi y Faggioni, 2000). Por otra parte, modula la respuesta de los linfocitos T hacia los Th1, que segregan citoquinas proinflamatorias como el INF- γ e IL-2 (Pacífico et al, 2006). Inhibe la producción de linfocitos T memoria y aumenta la producción de los linfocitos B. La resistencia periférica de la leptina en la obesidad conduce a una disfunción del sistema inmune aumentando la susceptibilidad a las infecciones (Muñoz et al, 2004).

b) Adiponectina

La adiponectina es una hormona polipeptídica de 247 aminoácidos con una amplia actividad biológica y originada de manera exclusiva en el tejido adiposo por el adipocito maduro. Consta de un dominio globular, similar al colágeno VIII y X y el factor C1q, y de un cuerpo. Existen dos formas de adiponectina: oligoméricas o de bajo peso molecular, constituidos por trímeros o hexámeros, y de alto peso molecular, formados por 12-18 unidades. Esta última es la forma más activa, correlacionándose con anormalidades metabólicas en obesos, por lo que se considera un predictor precoz de SM (con una odd ratio (OR)=10) (Körner et al, 2007). Su concentración sanguínea es elevada, de 5-10 mg/mL, constituyendo el 0.01 por ciento del total de proteínas plasmáticas (Guzik et al, 2006). Presenta diferencias de concentración en cuanto al género existiendo valores más elevados en mujeres que en hombres. Se conocen dos receptores: el adipoR-1 en músculo esquelético, sobre todo en ratones y el adipoR-2 principalmente en hígado (Yamauchi et al, 2003; Gil-Campos et al, 2004).

La regulación de esta adipoquina es compleja (Figura 8): la aumentan los agonistas del PPAR γ y descienden sus niveles hormonas como la insulina, catecolaminas, glucocorticoides, prolactina, hormona de crecimiento, andrógenos... La relación con la insulina es controvertida, últimamente se sostiene que es positivo, exclusivamente en el tejido adiposo visceral (Hernández-Morente et al, 2008). Además, es capaz de autorregularse en situaciones de estrés metabólico. Presenta una regulación negativa recíproca con el TNF- α (Sengenés et al, 2007), disminuyendo la expresión endotelial de las moléculas de adhesión vascular y citoquinas; la IL-6 la inhibe y la adiponectina, a su vez, inhibe a la PCR, demostrándose una correlación negativa con la PCR y la IL-6 en mujeres obesas (Gilardini et al, 2006).

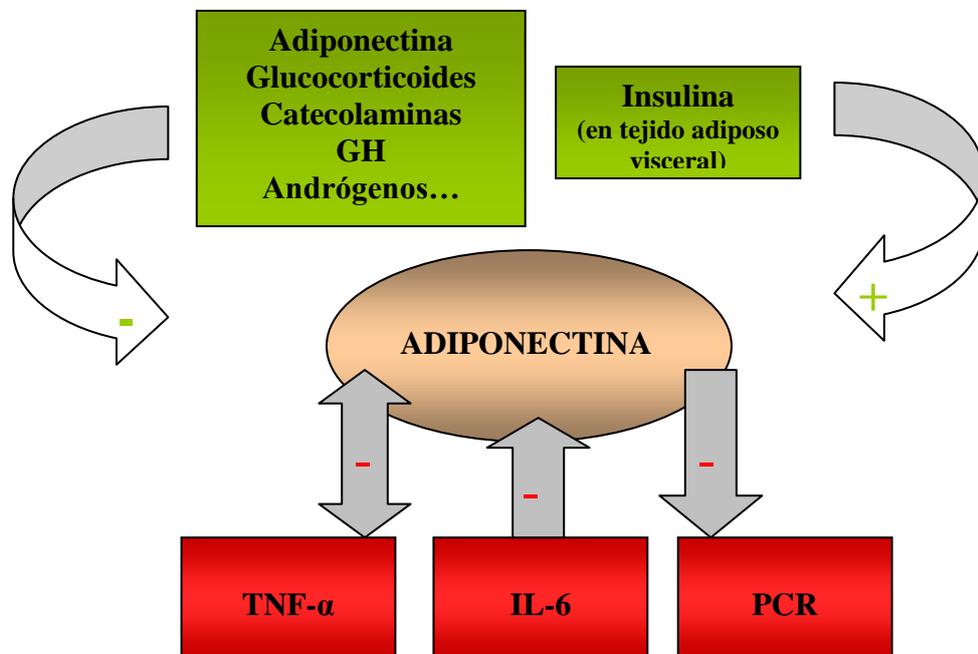


Figura 8. Interrelaciones de la adiponectina con otros biomarcadores.
 IL-6: Interleuquina-6; GH: Hormona de crecimiento; PCR: Proteína C Reactiva; TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral- α .

La adiponectina posee propiedades antiaterogénicas, antiinflamatorias, vasculoprotectivas, insulinosensibilizantes y antiesteatóticas. Asimismo, se ha demostrado una correlación con otros componentes del SM, en análisis de regresión múltiple, como la RI, HTA y dislipemia. Esto es explicado en parte por la supresión

transcripcional de adiponectina que produce el TNF- α , incrementado en ambas situaciones (Van Gaal et al, 2006). Así, se ha demostrado que el descenso de peso en obesos, incrementa el nivel de adiponectina como consecuencia de la activación del PPAR- γ .

La adiponectina se correlaciona negativamente con la LDLox (Guzik et al, 2006) y con el IMT de la carótida que representa el daño vascular precoz (Körner et al, 2007) aunque es controvertida la relación con la enfermedad coronaria (Ouchi y Walsh, 2007).

La adiponectina modula la respuesta inflamatoria produciendo efectos antiinflamatorios y vasculoprotectores (Gilardini et al, 2006; Ouchi y Walsh, 2007):

1. Actúa sobre las células endoteliales:

- 1.1. Estimulando la AMPK que fosforila la Nos endotelial. Ésta suprime la respuesta vascular inflamatoria. De este modo la adiponectina aumenta la expresividad y actividad de la NOs, con propiedades vasodilatadoras, reestableciendo la supresión de la misma por la LDLox.
- 1.2. Inhibe la activación endotelial por estímulos proinflamatorios. Así, el TNF- α activa al cAMP-PKA favoreciendo la adherencia monocitaria a través de la sVCAM-1, sICAM-1, E-Selectina e IL-8, que dañan el endotelio, precipitando efectos aterogénicos. La adiponectina se opone a este proceso gracias a la inhibición del TNF- α .
- 1.3. Del mismo modo, el TNF- α activa al NF-KB que activa a las células endoteliales. Una vez más, la adiponectina evita esta activación a través de la inhibición del TNF- α (Ritchie y Connell, 2005; Berg y Scherer, 2007).
- 1.4. Disminuye la formación de ROS producida por el estímulo que la hiperglucemia genera sobre la cAMP-PKA.
- 1.5. Favoreciendo la migración y diferenciación capilar.

2. Sobre los macrófagos:

- 2.1. Inhibe los “receptores A mendigos” (SR-A), disminuyendo la formación de células espumosas y la concentración de ésteres de colesterol macrofágicos, así como la capacidad fagocitaria (Trayhurn y Wood, 2004).

- 2.2. A través de la IL-10 incrementa la producción del inhibidor de la metaloproteinasa-1 (TIMP-1) macrofágica.
 - 2.3. Inhibe el NF-KB, disminuyendo la producción de IL-6 y TNF- α .
3. Sobre las células cardiacas:
 - 3.1. Previene la apoptosis de los miocardiocitos y fibroblastos.
 - 3.2. A través de la ciclooxigenasa-2 y sus metabolitos, las prostaglandinas E2, inhiben la producción del TNF- α .

La adiponectina es una hormona insulinosensibilizante: incrementa la β -OAG, disminuye la glucemia sin modificar los niveles de insulina (Tilg y Moschen, 2008), disminuye los AGL y TG. Estas acciones las lleva a cabo a través de la AMPK musculoesquelética, adipocitaria y hepática, que inhibe a la acetil coenzima A carboxilasa que incrementa la β -OAG (Guzik et al, 2006). Por otra parte, disfunciones a nivel del adipoR-2 producen IG y RI, tras el aumento de TG hepáticos, el incremento de la inflamación y del estrés oxidativo (Zou et al, 2007).

Finalmente, la adiponectina es una hormona antiesteatósica; descende la cantidad de lípidos hepáticos e incrementa el tejido adiposo subcutáneo mejorando la RI. El descenso adiponectina en niños y adultos obesos, se correlaciona positivamente con los TG y el HDLc (Ouchi y Walsh, 2007) y negativamente con la LDLc (Guzik et al, 2006) y la insulina (Gil-Campos et al, 2004).

c) Resistina

La resistina es otra adipoquina descubierta en 2001 por Steppan y colaboradores (Steppan et al, 2001). Es segregada por los adipocitos y por las células estromales del tejido adiposo, principalmente macrófagos (Gualillo et al, 2007; Guzik et al, 2006). Fue inicialmente identificada en ratones, como una proteína de 114 aminoácidos, conformándose en homodímeros unidos por puentes de disulfuro. Pertenece a la familia de proteínas secretoras ricas en cisterna, siendo conocida además como “molécula *resistina-like*” (REML) o molécula con una zona inflamatoria (FIZZ). Se le atribuyen funciones proinflamatorias y favorecedoras de la RI, esta última en discusión.

En ratones es expresada fundamentalmente por el tejido adiposo, mientras que en humanos se expresa fundamentalmente en el hígado (Harsch et al, 2004; Szalowska et al, 2009). No obstante, se ha detectado en individuos obesos, no encontrando correlación con el peso corporal ni con la RI ni con el perfil lipídico salvo negativamente con el HDLc (Chen et al, 2005). Por el contrario, Norata y colaboradores (2007) evidenciaron una correlación positiva entre la resistina y diferentes componentes del SM como los TG, HTA, PC, así como con el cociente apo-A1/apo-B y una correlación negativa con los niveles de apo-A1 y HDLc. Además, evidenciaron concentraciones plasmáticas de resistina en mujeres con SM respecto a mujeres controles u obesas sin SM (Norata et al, 2007). En murinos sí se ha demostrado la asociación entre la resistina y la obesidad y DM2 pero en humanos esta relación es discutida, por el momento (Zou et al, 2007). En niños prepúberes con DM1 los niveles de resistina no variaron tras el tratamiento con insulina, no evidenciando ninguna relación entre esta adipocina y la glucemia y/o insulinemia (Martos-Moreno et al, 2006).

La resistina favorece la inflamación subclínica y la activación endotelial (Harsch et al, 2004), al favorecer la secreción de TNF- α e IL-6 (a través del NF-K β), así como la endotelina, MCP-1, sICAM-1 y sVICAM-1 (Tilg y Moschen, 2006; Gualillo et al, 2007). Este efecto puede ser inhibido por la adiponectina (Zulet et al, 2007).

Ha sido implicada en estudios murinos, en la inhibición de la adipogénesis (tanto en la diferenciación como en la hipertrofia celular en respuesta a estados de sobrenutrición mediante un *feedback* negativo) y en la RI (disminuye los depósitos de glucosa y empeora la sensibilidad a la insulina en relación al incremento en la expresión adipocitaria de leptina y adiponectina, 4 y 1.3 veces respectivamente, y en el descenso de TG y AGL) (Kim et al, 2004). Se ha sugerido que la resistina requiere la presencia de leptina para ejercer algunas de sus funciones (Gualillo et al, 2007). Asimismo, aumenta la expresión del TNF- α , IL-6 y SOCS-3 favoreciendo la RI a nivel hepático. Por otra parte, tanto la hiperglucemia como la IL-6 y TNF- α , favorecen su liberación (Guzik et al, 2006).

2.5.4. Biomarcadores inflamatorios

La inflamación es un proceso fisiológico generado en respuesta a una agresión o infección. Si ésta no se resuelve adecuadamente, continúa evolucionando a un estado inflamatorio crónico, de bajo grado, que desencadenará diferentes patologías en la etapas posteriores como la aterosclerosis, DM1 y 2, diversos tipos de cáncer, enfermedades neurodegenerativas y autoinmunes.

La identificación precoz de los biomarcadores inflamatorios posibilitaría la actuación en fases preclínicas y reversibles (Wärnberg y Marcos, 2008). A continuación destacaremos algunos de los biomarcadores más importantes relacionados con la obesidad.

a) Interleuquina-6

La IL-6 es una proteína de 185 aminoácidos que se une entre sí, formando un paquete de 4 α -hélices, con un peso molecular de 21-28 kDa en función de que se encuentre en un estado de glicosilación o fosforilación. Su receptor posee dos unidades, una específica y otra común a la familia de las glicoproteínas-130 (constituidas además por la IL-11, el factor neurotrófico ciliar, el factor inhibidor de la leucemia, la oncostatina M y la cardiotropina 1). Es producida por múltiples células: monocitos/macrófagos, células endoteliales, fibroblastos, queratinocitos, osteoblastos, miocitos, adipocitos, células β pancreáticas y diversas células tumorales. En el tejido adiposo es segregada por la matriz del tejido adiposo y las células vasculoestromales, principalmente. Del mismo modo, la secreción de IL-6 por parte del tejido adiposo visceral es tres veces superior a la del subcutáneo, sobre todo si aquel está hipertrofiado, correlacionándose con el tamaño adipocitario. Esta secreción está inducida por la insulina, catecolaminas, TNF- α y por la propia IL-6 (las dos últimas demostradas de manera *in vitro*). Su concentración plasmática es de 10 pg mL⁻¹, incrementándose por 1000 en situaciones de inflamación aguda como la sepsis. Por el contrario, en estados inflamatorios crónicos de bajo grado, su incremento es moderado (Hoene y Weigert, 2008).

Es una citoquina de acciones pleiotrópicas: es tanto pro como antiinflamatoria, favorece la lipólisis y es insulinosensibilizante o favorecedora de la RI, en función del tejido diana. Actualmente, se cuestiona su acción reguladora del gasto energético y grasa corporal (Trayhurn y Wood, 2004; Hoene y Weigert, 2008).

Se le considera una citoquina proinflamatoria por ejercer una regulación positiva sobre otros reactantes de fase aguda hepáticos como la PCR, inducir el crecimiento y diferenciación de las células B y la activación de las T, así como la estimulación de la hematopoyesis, diferenciación de los macrófagos y células dendríticas y el reclutamiento leucocitario. Además, favorece la síntesis de citoquinas proinflamatorias como la MCP-1 (Hoene y Weigert, 2008).

En el tejido adiposo, incrementa la lipólisis aumentando la concentración de AGL y su oxidación, a través de la activación de la AMPK; también la incrementa en el músculo esquelético (Hoene y Weigert, 2008) y en el hígado, favoreciendo la β -OAG y la inhibición de la lipogénesis (Marcos-Gómez et al, 2008). Inhibe la acción de la LPL, aumentando la secreción hepática de VLDL y AGL, sin alterar la concentración de colesterol total.

En cuanto a la acción insulínica, la IL-6 posee una regulación tisular específica: en el hígado disminuye la gluconeogénesis, en el tejido adiposo disminuye la captación de glucosa (suprime la transducción de señal insulínica vía SOCS-1 y 3, y ejerciendo una regulación negativa sobre la IRS-1 y GLUT-4) (Barnett, 2008) y en el músculo esquelético favorece la captación de glucosa y la gluconeogénesis. En el tejido adiposo y en el hígado, la IL-6 se comporta como favorecedora RI a diferencia del músculo, donde tiene efectos insulinosensibilizantes (Hoene y Weigert, 2008). Asociada a la IL-1, predicen mejor el riesgo de DM2 que cualquier otra citoquina de manera aislada.

A su vez, la IL-6 estimula el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, lo cual se ha asociado a la obesidad central, la HTA y la RI (Berg y Scherer, 2007). Por otra parte activa el SNS. Si bien es cierto que la IL-6 y su receptor se expresan en neuronas y células gliales hipotalámicas, existe una deficiencia central de la IL-6, que podría ser causante de obesidad, pues la administración intracraneal de IL-6, parece que podría disminuir la masa grasa (Goyenchea et al, 2005).

La IL-6 contribuye a la aterosclerosis, no sólo por la estimulación del SNS, sino por el posible aumento del colágeno de la pared vascular, inducción de la síntesis de fibrinógeno, incremento de actividad plaquetaria y aumento de la viscosidad sanguínea, correlacionándose con el IMT carotídeo (Goyenchea et al, 2005). Además, favorece la agregación plaquetaria, producción de sICAM-1, PAI-1 y MCP-1 y proliferación de las células del músculo liso (Chudek y Wiecek, 2008). La IL-6 disminuye la actividad de la LPL, y por lo tanto, los macrófagos capturan una mayor cantidad lipídica, que se evidencia en las placas ateromatosas jóvenes.

En relación a otras adipoquinas, la IL-6 se correlaciona negativamente con la adiponectina y la visfatina (Gualillo et al, 2007).

Se han objetivado niveles plasmáticos superiores de la IL-6 en niños obesos (Aygün et al, 2005; Kapiotis et al, 2006), del mismo modo que en adultos obesos (Eder et al, 2009).

Hoy día, se están investigando los polimorfismos génicos, tanto de la IL-6 como de su receptor. El más común encontrado es el C-174G. Otros son el -572G>C, -373A(n)T (n) y el -596G>A. El alelo 174C se correlaciona con niveles bajos de IL-6 en personas sanas. Por el contrario, en homocigosis reduce el gasto energético tendiendo a la obesidad (Goyenchea et al, 2005). Sin embargo, el alelo G induce mayor transcripción y producción de IL-6, relacionándose con hiperglucemia, disminución de la sensibilidad insulínica (Fernández-Real et al, 2000) y dislipemia en la población española (Fernández-Real et al, 2000). No se han evidenciado relación entre el citado polimorfismo y el SM o DM (Hoene y Weigert, 2008).

b) Interleuquina-8

Es una citoquina proinflamatoria expresada y secretada por el tejido adiposo, fundamentalmente por las células estromales del visceral, y células espumosas (Bruun et al, 2004; Marcos-Gómez et al, 2008). La PCR, TNF- α , IL-1 β y la IL-8 por sí misma, inducen su expresión (Kobashi et al, 2009), así como la insulina (Fain y Madan, 2005).

La IL-8 se halla incrementada en personas obesas, no así en niños obesos (Głowińska y Urban, 2003). Se correlaciona positivamente tanto con el IMC como con el índice HOMA (Kim et al, 2006), debido a que inhibe la acción de la insulina en el tejido adiposo, favoreciendo la RI (Kobashi et al, 2009). Por otro lado, participa en la migración transendotelial leucocitaria, fundamentalmente neutrofílica, (Linton y Fazio, 2003) y monocitaria (Sengenés et al, 2007). El ejercicio físico en personas obesas, disminuye tanto la IL-8 como el MCP-1 (Troseid et al, 2004).

c) Proteína C reactiva ultrasensible

La PCR es un reactante de fase aguda, de estructura pentamérica y un peso molecular de 120 kDa. Es secretado por los hepatocitos en respuesta a la IL-6, el TNF- α y leptina, siendo inhibida por la adiponectina. Por otra parte, la PCR interacciona con la leptina, bloqueándola e incrementando la resistencia a la misma, característica de la obesidad (Che et al, 2006).

Posee una gran sensibilidad como marcador de inflamación y predictor de RCV y DM, independientemente de los factores de riesgo tradicionales (Matsuo et al, 2008; Wärnberg et al, 2006).

Los CDC (Centros de control de las enfermedades) y la Asociación Americana del Corazón consensuaron considerar en adultos valores de PCR mayores 3 mg/L como RCV alto, 1-3 mg/L de riesgo intermedio y menores de 1 mg/L como riesgo bajo (Borgman y McErlean, 2006). Los valores por encima de 10 mg/L deben ser considerados secundarios a procesos agudos infecciosos o autoinmunes y por lo tanto, deben ser excluidos (Wärnberg et al, 2006). Otros autores, consideran establecer el punto de corte de PCR como factor de riesgo de SM, ECV, coronariopatía y esteatohepatitis no alcohólica (NASH) ≥ 0.65 mg/L (Oda, 2008).

Antiguamente, se consideraba que el principal factor de RCV era el incremento de la LDLc; pues bien, en estudios con pacientes con antecedentes de ECV y niveles óptimos de LDLc (<100 mg/dl), se evidenció una asociación entre niveles altos de PCR (>0.1 mg/dl), SM, obesidad visceral, AGA y niveles bajos de HDLc. De este modo se

resalta el papel subyacente del proceso inflamatorio crónico subclínico en pacientes con SM (Matsuo et al, 2008). De igual modo, la PCR se encuentra elevada en la obesidad infantil y se ha asociado con todos los componentes del SM. En niños se ha demostrado que valores de PCR superiores a 1.04 mg/l se relacionan con factores de RCV con 58 por ciento de sensibilidad y 92 por ciento de especificidad (Guran et al, 2007). La importancia de la cuantificación longitudinal de la PCR en niños obesos radica en su papel pronóstico (Dalmau et al, 2007). La pérdida de peso, representada como disminución del IMC z score $\geq 0,5$ puntos, disminuye los niveles sanguíneos de PCR (Martos et al, 2009).

El incremento de PCR se ha asociado con disfunción endotelial debido a que causa la inducción de moléculas de adhesión como la sICAM-1 en niños y adolescentes obesos (Syrenicz et al, 2006), sVCAM-1, E-Selectina, P-selectina y el receptor del angiotensinógeno tipo I (Figura 9). Asimismo, produce la activación endotelial de la NF- κ B, la inducción del PAI-1, IL-6, IL-1 β , TNF- α , MCP-1 y endotelina-1 así como la inhibición de la NOs.

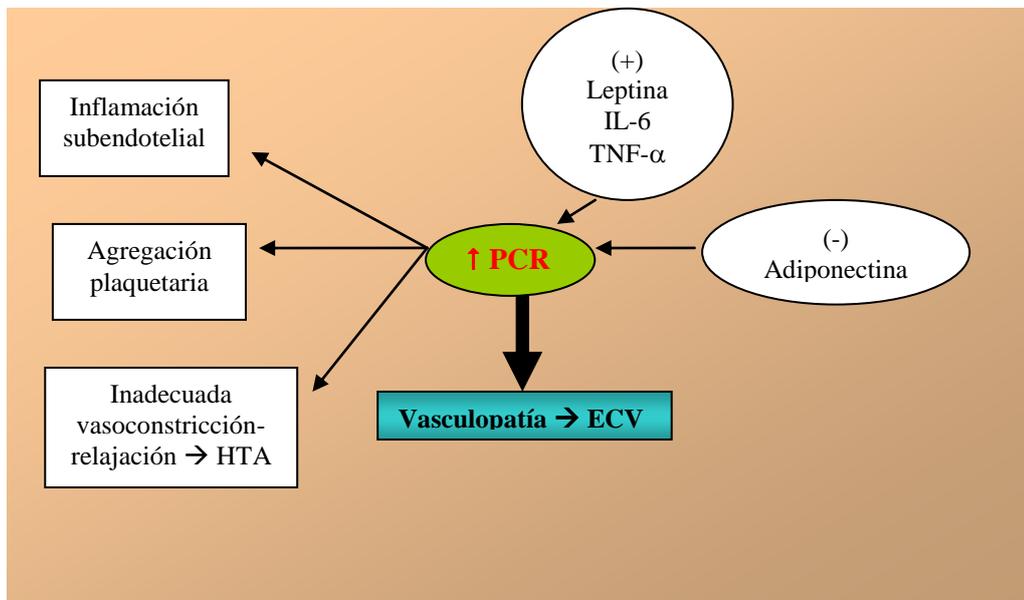


Figura 9. Factores etiopatogénicos y consecuencias del incremento de la proteína C reactiva.

ECV: enfermedad cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; IL-6: Interleuquina-6; PCR: Proteína C Reactiva; TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral- α .

Además, la acumulación de macrófagos en las lesiones ateroscleróticas se correlaciona positivamente con la concentración de PCR y fibrinógeno (Ross, 1999). Consecuentemente se produce una inflamación subendotelial y una inadecuada vasoconstricción-relajación vascular que contribuye a la HTA (Jarvisalo et al, 2002).

La PCR también produce un incremento de la migración-proliferación de los miocitos lisos y una remodelación vascular. Además favorece la agregación plaquetaria gracias a los efectos sobre el NO, la endotelina-1 y la P-selectina (Berger y Scherer, 2007).

d) Metaloproteinasa-9

Las metaloproteinasas como la collagenasa, elastasa y estromelina, pertenecen a la familia de las endopeptidasas dependientes de zinc y son producidas por los macrófagos en respuesta a la estimulación por parte de los linfocitos T, TNF- α e IL-1 (Ross, 1999), encontrándose además sobreexpresadas en los preadipocitos de pacientes obesos (Gil et al, 2007). Existen tres TIMP-1-3, los dos primeros influyen sobre la activación de la pro-metaloproteinasa y modulan la proteólisis de la MEC, especialmente durante la remodelación tisular y los procesos inflamatorios. Las alteraciones en cuanto a la expresión de la metaloproteinasa-9 (MTP-9) en la íntima arterial pueden ser detectadas en la concentración plasmática de la misma. Existen datos contradictorios en cuanto a las diferencias de MTP-9 respecto al sexo, considerándose en algunos estudios superior en el género masculino (Glowinska-Olszewska y Urban, 2007), sin encontrar diferencias en otros (Tayebjee et al, 2005).

La principal función de la MTP-9 es la del remodelamiento vascular durante procesos ateroscleróticos. De este modo, degrada la MEC subendotelial, destruyendo la barrera endotelial, permitiendo así la entrada de lipoproteínas y de leucocitos, células mononucleares y células musculares lisas (Kappert et al, 2008). Por ello, es considerado un biomarcador inflamatorio subclínico, atribuyéndole posibles utilidades terapéuticas de intervención precoz, al igual que la PCR, TNF- α , IL-6, MCP-1, fibrinógeno y resistina, entre otros biomarcadores (Hamirani et al, 2008). De igual modo y junto al sistema plasminógeno-plasmina, participa en el remodelamiento tisular

tras la expansión del tejido adiposo que acontece durante la obesidad (Christiaens y Lijnen, 2009). También contribuye en la angiogénesis, facilitando la diferenciación adipocitaria (Maquoi et al, 2002; Derosa et al, 2008).

En contrapartida, se ha objetivado la elevación del TIMP-1 en niños obesos (Glowinska-Olszewska y Urban, 2007). Se ha observado en estudios sobre murinos que la deficiencia de la metaloproteasa-3 (MTP-3) favorece la inflamación vascular, angiogénesis, RI y esteatosis hepática. El MTP-3 es un inhibidor natural tanto de las MTP de la matriz vascular como de la enzima convertidora del TNF- α y del receptor 2 del factor de crecimiento del endotelio vascular (Menghini et al, 2008).

Tanto la hiperinsulinemia como el incremento de AGL plasmáticos, incrementan la expresión de la MTP-9, por 13 y 23 veces, respectivamente, y con ella los problemas agudos vasculares (Boden y Song, 2008). Ésta se encuentra incrementada en personas obesas (Surmi y Hasty, 2008) y en pacientes con DM2 (Kappert et al, 2008). Del mismo modo, se halla incrementada en niños obesos, siendo superior en niños obesos e hipertensos que en obesos sólo (Glowinska-Olszewska y Urban, 2007). La HTA exagera el *turnover* de la MTP-9 y por tanto, se correlaciona con la TAS, además de con el IMC, insulinemia y PCR (Garvin et al, 2008).

e) **Mieloperoxidasa**

La MPO es una enzima derivada de los neutrófilos y, en menor medida de los macrófagos, con funciones antioxidantes y microbicidas, principalmente. Está compuesta por 2 cadenas ligeras y 2 pesadas, formando tetrámeros, con un peso molecular de 130-150 kDa. Cataliza la conversión del peróxido de hidrógeno y cloruro a ácido hipocloroso, potente agente oxidante que contribuye al mecanismo de defensa contra los agentes infecciosos; sin embargo, puede ser capaz de actuar sobre las células del huésped en caso de activación incontrolable o excesiva, siendo considerado un mediador de daño hístico en numerosos procesos inflamatorios. Su incremento se asocia a ECV, sólo en hombres (Rana, 2009). Así, la MPO disminuye la unión entre la HDLc y la Apo-A1, disminuyendo la capacidad antioxidante de la Apo-A1 y, por otro lado, actúa sobre el transportador reverso del colesterol (RCT) reduciendo su capacidad,

favoreciendo consecuentemente la peroxidación lipídica. Esto generará reactivos de aldehído que se unirán a los residuos de lisina de la Apo-B100 generando LDLox (Rector et al, 2007).

Este estrés oxidativo que genera la MPO, perjudica la captación de glucosa celular, propiciando un estado de RI, favorecido además por la alteración de la señal insulínica que provoca la LDLox.

La MPO se encarga además de la activación de los neutrófilos en obesos, encontrándose incrementada en éstos, contribuyendo al estado inflamatorio asociado a la obesidad (Elgazar-Carmon et al, 2008).

f) Marcador quimioatractivo de los macrófagos de tipo 1

La MCP-1, también conocida como CCL2, es segregada fundamentalmente por los macrófagos y las células endoteliales. Sus principales funciones son proateroscleróticas, atrayendo a los macrófagos tras su unión al receptor CCR2, participando en la hiperplasia intimal, en la vasculogénesis así como en la generación de trombina (Charo y Taubman, 2004). La MCP1 se correlaciona con el SM, RI, DM2, HTA, obesidad, índice cintura-cadera e hipertrigliceridemia en adultos (Kanda et al, 2006). Defectos génicos en el receptor o en el ligando producen un menor reclutamiento de macrófagos y por tanto una menor inflamación en el tejido adiposo, menor obesidad, RI y esteatosis hepática (Ferrante, 2007).

En el tejido adiposo (fundamentalmente visceral) de personas obesas se sobreexpresa MCP-1, incrementándose la infiltración macrofágica desde el 5-10 por ciento habitual, hasta el 50-60 por ciento (Weisberg et al, 2003; Guilherme et al, 2008). Se propone que esto es debido a la necrosis-apoptosis adipocitaria secundaria al crecimiento desmesurado del tejido adiposo que acontece en la obesidad y que obliga a incrementar la fagocitosis de estas células (Xun et al, 2003). No obstante, el aumento de AGL tras la expansión del tejido adiposo en obesos y el incremento del sICAM-1 y MCP-1 segregados por los preadipocitos y células endoteliales en respuesta al TNF- α y LDLox también favorece el reclutamiento macrofágico (Charo y Taubman, 2004;

Surmi y Hasty, 2008). Además la leptina y adiponectina favorecen la infiltración macrofágica en el tejido adiposo (Van Gaal et al, 2006). Sin embargo, la adiponectina inhibe la adhesión macrofágica en el endotelio y disminuye la actividad celular de los mismos (Xu et al, 2003). Por otra parte, los preadipocitos pueden convertirse en macrófagos, bajo ciertas circunstancias (Charriere et al, 2003) (Figura 10).

Los macrófagos pues, poseen una actividad dual, tanto antiinflamatoria, fagocitando los detritus adipocitarios, y proinflamatoria, segregando diversas citoquinas y MTP y estimulando la angiogénesis (Surmi y Hasty, 2008). Existen dos tipos de macrófagos: los M-2 que son los residentes habituales del tejido adiposo, segregando citoquinas antiinflamatorias, y los M-1 que son los que se reclutan tras el incremento del tejido adipocitario segregando citoquinas proinflamatorias, como el TNF- α e IL-6 (Surmi y Hasty, 2008), precisando para su maduración del PPAR γ e incrementando la β -OAG responsables de la RI tanto en músculo esquelético como en hígado (Oddegaard et al, 2007). Además, los M-2 producen arginasa que bloquea la NOs inducible (iNOs).

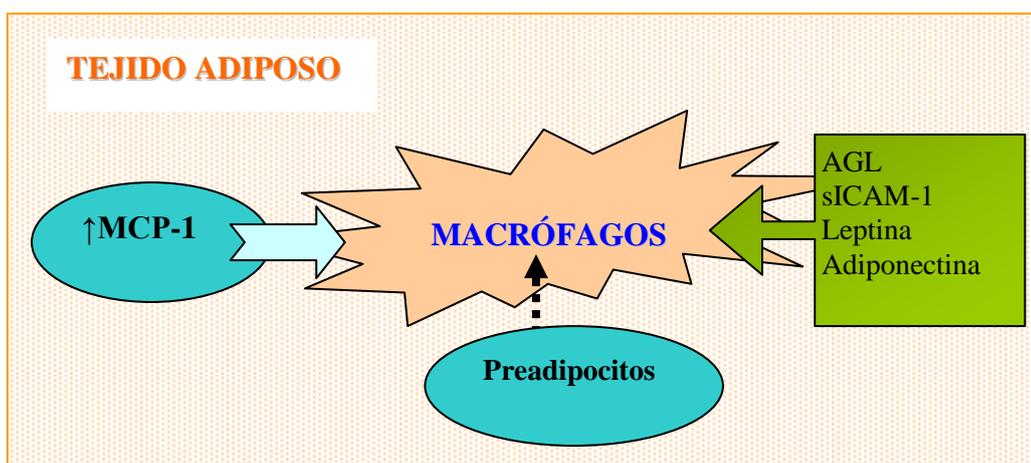


Figura 10. Estímulos causantes de la infiltración macrofágica en el tejido adiposo. AGL: Ácidos grasos libres; MCP-1: Marcador quimioatractivo de los macrófagos tipo-1; sICAM-1: Forma soluble de la molécula de adhesión intercelular de carácter inmunoglobulina tipo 1.

Los macrófagos participan precozmente en la aterosclerosis, fundamentalmente tras su conversión en células espumosas, gracias a la acetil-coenzima A acetiltransferasa 1 (ACAT-1) que esterifica al colesterol con los AGL. La MCP-1 se correlaciona positivamente con la leptina (Gualillo et al, 2007), que promueve la síntesis de ésteres de colesterol dentro de los macrófagos, bajo ambientes hiperglucémicos. Asimismo, en etapas tardías de la aterosclerosis los macrófagos participan remodelando la placa de ateroma a través de las MTP (Linton y Fazio, 2003).

Los macrófagos maduros a su vez segregan TNF- α , IL-6, IL-1 y MCP-1, favoreciendo la excreción hepática de PCR, contribuyendo en el proceso inflamatorio crónico, subclínico, que caracteriza a la obesidad (Marcos-Gómez et al, 2008). Por otro lado, tanto el TNF- α como la IL-6 inhiben la acción de la insulina y además los macrófagos alteran la expresión génica del receptor de la insulina GLUT-4 (Keyda y Stulnig, 2007), favoreciendo la RI. Se ha comprobado una correlación positiva entre la cantidad de macrófagos infiltrados en el tejido adiposo y la RI (Xun et al, 2003).

La MCP-1 aumenta la expresión de sus ligandos hepáticos. Se ha comprobado una correlación positiva entre los AGL y la MCP1 sanguínea, favoreciendo la esteatosis hepática y la RI (Kanda et al, 2006).

Por ende, la inflamación crónica sistémica propia de la obesidad, va incrementándose progresivamente, debido a que cada vez se van infiltrando más macrófagos que aumentan la inflamación y segregan adipoquinas proinflamatorias que perpetúan dicho estado y la RI (Xun et al, 2003).

El factor inhibidor de la migración macrófagica (MIF), se plantea como un opción terapéutica en desarrollo para personas con manifestaciones arterioscleróticas (Bernhagen et al, 2007).

g) Factor de crecimiento hepatocitario

El HGF es una adipoquina recientemente descubierta, en 1984. Es sintetizado y secretado por las células mesenquimales del tejido adiposo, como un precursor proteico biológicamente inactivo de cadena sencilla con 726 aminoácidos; posteriormente es procesado por una proteasa serina convirtiéndolo en la forma activa que consta de dos cadenas, α y β de 69 y 34 kDa respectivamente, unidas por puentes de disulfuro. Posee funciones mitogénicas, angiogénicas, antiapoptóticas y antifibrosantes no sólo del hígado sino de la mayoría de los órganos, interviniendo durante el período embrionario. Así, es expresado por las células apoptóticas iniciando la quimioatracción de las células madre que se encargarían de la regeneración tisular (Vogel et al, 2009). El TNF- α incrementa su liberación en el tejido adiposo subcutáneo (Bell et al, 2006).

Sus niveles se correlacionan positivamente en estados de obesidad (Silha et al, 2005), SM, RI, TAS (Vistorovsky et al, 2008) e IMT carotídeo (Yamamoto et al, 2001), en la etapa adulta. Posee una heredabilidad en torno al 38 por ciento según el estudio de Framingham (Lieb et al, 2009). En la NASH, los niveles de HGF se encuentran incrementados aunque no se han evidenciado diferencias estadísticamente significativas (Balaban et al, 2006). En obesos adolescentes se ha relacionado con el PC y con los niveles sanguíneos de PCR (Jung et al, 2009).

h) Factor de crecimiento neural

El NGF es una proteína sintetizada y secretada por los adipocitos maduros, tanto del tejido adiposo visceral como subcutáneo, modulando el estado inflamatorio e inmune asociado a la obesidad (Trayhurn y Wood, 2004). De este modo, el NGF es un producto derivado de la neurotropina, esencial para el desarrollo y mantenimiento del SNS, principal regulador de la lipólisis, proliferación celular y producción de leptina (Rayner y Trayhurn, 2001). Es un complejo proteico pentamérico de 130 kDa, con una subunidad β responsable de la actividad biológica. Se han identificado dos receptores, el p75 y el takA, siendo la actividad neurotrópica mediada por el último.

Los agonistas simpáticos y del PPAR- γ disminuyen la síntesis de NGF, mientras que la dexametasona, los lipopolisacáridos (LPS) bacterianos y principalmente el TNF- α la incrementan (por 9 y 40 veces los dos últimos, respectivamente) (Peeraully et al, 2004; Ryan et al, 2008).

Se han evidenciado valores 1,4 veces superiores de NGF en mujeres obesas y con sobrepeso, correlacionándose positivamente los niveles plasmáticos con el IMC, PC, leptina e IL-6 y inversamente con el HDLc y apo-A (Bulló et al, 2007). Del mismo modo, se han objetivado niveles superiores de NGF en sujetos con SM.

i) Factor de necrosis tumoral- α

El TNF- α es una citoquina producida por la transcripción de la multiproteína NF- κ B que codifica también a la MCP-1 y es secretado principalmente por los macrófagos infiltrados en el tejido adiposo (Weisberg et al, 2003; Smith et al, 2007). Es sintetizado como una proteína monomérica transmembrana de 26 kDa y, posteriormente, convertido en una soluble de 17 kDa, gracias a la acción de una enzima proteolítica. Ambas proteínas poseen efectos metabólicos. Existen dos receptores biológicamente activos: el receptor 1 del TNF- α (TNFR1) y receptor 2 del TNF- α (TNFR2), siendo principalmente el primero el que media las acciones en el tejido adiposo (MacEwan, 2002). Los estímulos que inducen la síntesis de TNF- α por parte de los macrófagos del tejido adiposo son: la necrosis-apoptosis adipocitaria acontecida en la obesidad, hipeinsulinismo e IL-10 (Cawthorn y Sethi, 2008).

Posee múltiples funciones entre las que destacan su capacidad proinflamatoria, proaterogénica, favorecedora de RI y dislipemia, alterando la función adipocitaria y su poder de expansión (Cawthorn y Sethi, 2008). Por lo tanto, es considerado el mediador proinflamatorio por excelencia en la obesidad, RI y SM (Wang et al, 2005).

El TNF- α contribuye al estado inflamatorio característico de la obesidad al inducir la producción hepática de PCR (Palomo et al, 2006). Además, incrementa la activación endotelial y muscular de NF- κ B (regulador transcripcional de las moléculas

de adhesión), induciendo la expresión de moléculas de adhesión como la sVCAM-1, sICAM-1 y E-Se (Chudek y Wiecek, 2008) y citoquinas como la IL-6, IL-8, PAI-1, MCP-1, NFG y sobre sí misma (Berg y Scherer, 2007). Por el contrario, ejerce una función negativa sobre la leptina y adiponectina (Gualillo et al, 2007). Sobre la resistina ejerce funciones específicas según el tejido: en sangre periférica estimula su producción por células mononucleares y en tejido adiposo la inhibe (Kaser et al, 2003); si bien a su vez la resistina ejerce un papel positivo sobre el TNF- α . Finalmente, el TNF- α contribuye a la ateromatosis inhibiendo la vasodilatación al reducir el NO (Ritchie y Connell, 2005), incrementando la apoptosis de las células endoteliales (Kralisch et al, 2008) y estimulando la síntesis adipocitaria de PAI-1 (Pandey et al, 2003) (Figura 11).

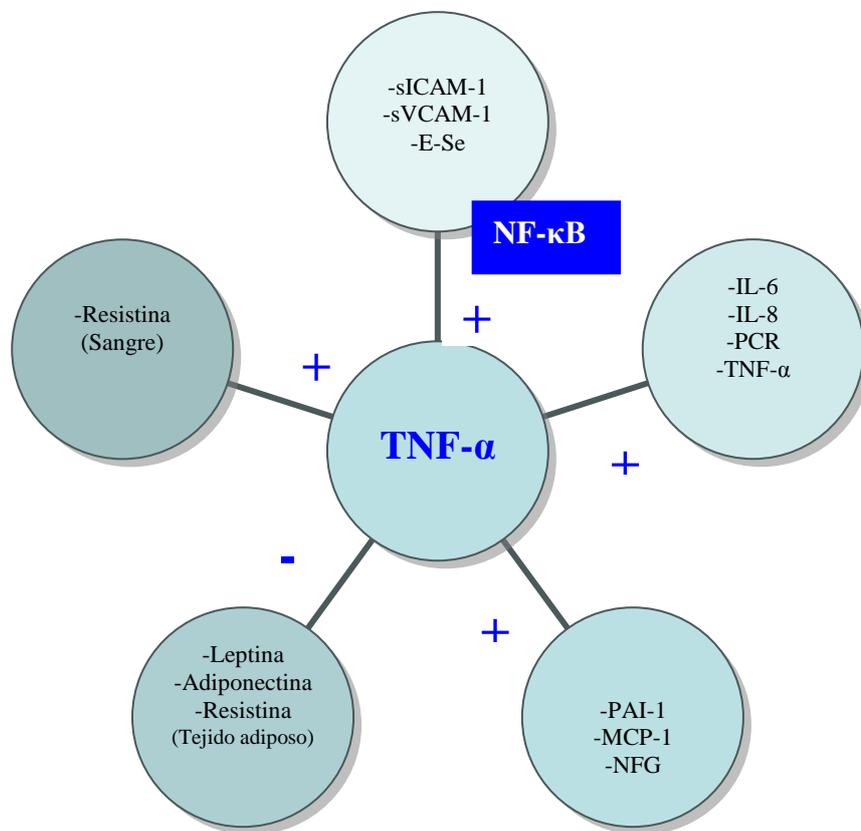


Figura 11. Intervención fisiopatológica del TNF- α en el proceso inflamatorio subclínico asociado a la obesidad.

E-Se: Selectina endotelial; IL-6: Interleuquina-6; IL-8: Interleuquina-8; MCP-1: Marcador quimioattractivo de los macrófagos tipo-1; NF- κ B : Factor nuclear- κ B; PCR: Proteína C Reactiva; sICAM-1: Forma soluble de la molécula de adhesión intercelular de carácter inmunoglobulina tipo 1; sVCAM-1: Forma soluble de la molécula de adhesión celular de los vasos tipo 1; TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral- α ; NGF: Factor de crecimiento neural;

Por otra parte, el TNF- α favorece la RI mediante diversos mecanismos como la alteración la señal del IRS-1 fosforilando a la serina (Marcos-Gómez et al, 2008; Guilherme et al, 2008), disminuyendo la expresión tanto del IRS-1 como del GLUT-4 (Barnett, 2008), activando a IKK-NF- κ B y JNK y antagonizando los efectos de la adiponectina, hormona insulino-sensibilizante (Ritchie y Connell, 2005; Tilg y Moschen, 2008).

El TNF- α inhibe la LPL, y por tanto la captación adipocitaria de AGL, y la lipogénesis, y estimula la lipólisis al incrementar la HSL e inhibir el PPAR- γ , que media la síntesis de TG (Ryden et al, 2004; Guilherme et al, 2008). Además, el TNF- α limita la capacidad de reserva grasa del tejido adiposo al inhibir el reclutamiento y diferenciación adipocitaria, regulando la apoptosis adipocitaria (Trayhurn y Wood, 2004). Además, el estrés oxidativo incrementa la síntesis de TNF- α que a su vez regula positivamente las proteínas participantes del estrés oxidativo del RE y negativamente los electrones de transporte de la cadena respiratoria, contribuyendo a la disfunción mitocondrial que inhibirá la β -OAG (Dahlman et al, 2006; Palomo et al, 2006). Por todo ello, el TNF- α propicia un estado de dislipemia.

2.5.4. Biomarcadores de riesgo cardiovascular

La obesidad se asocia a una serie de alteraciones endocrinas y metabólicas, que favorecen un estado proinflamatorio y protrombótico, contribuyendo al desarrollo de disfunciones vasculares y cardíacas (Govindarajan et al, 2008). Estas alteraciones incluyen la activación del SRAA, la estimulación del SNS dando lugar a la HTA, la RI, la elevación de los AGL y de leptina y niveles disminuidos de adiponectina. La RI asociada a la obesidad produce hiperinsulinemia compensadora e hiperglucemia que se relaciona con cardiomiopatía. La hiperglucemia conlleva autooxidación e incremento mitocondrial de superóxido con aumento de ROS que produce una disfunción miocárdica. A su vez, la hiperglucemia favorece la activación de la PKC que produce fibrosis cardíaca al aumentar la MEC y disfunción diastólica al disminuir la actividad RE de Ca²⁺-ATPasa. Además, la hiperglucemia favorece la expresión de IL-6, TNF- α , sVCAM-1 y MCP-1 en las células coronarias (Wu y Wu, 2006). Por otro lado, la

hiperinsulinemia produce aumento del IPK3 activando el SNS (Govindarajan et al, 2008).

Los biomarcadores de RCV valorados en el presente estudio son la LDLox, sICAM-1, sVCAM-1, E-Se y el PAI-1 tanto total como activado. La LDLox, es altamente aterogénica, penetrando fácilmente el endotelio vascular, contribuyendo a la aterogénesis. Tanto la sICAM-1, sVAM-1 como la E-Se, son los biomarcadores principales de la activación endotelial. Finalmente, el PAI-1a además de favorecer la trombosis vascular y la HTA, se relaciona con la RI.

a) LDLoxidada

Las LDL se subclasifican según su tamaño, en patrón A (diámetro ≥ 25.5 nm) y B (diámetro < 25.5 nm). Las LDL patrón B, son las pequeñas y densas conocidas como LDLox producidas por la HL. Las LDLox son muy aterogénicas debido a la afinidad baja con su receptor, la disminución de la resistencia al estrés oxidativo, su vida media larga, alta afinidad con los componentes de la pared vascular y eficiente penetración a través de la capa íntima vascular. Sin embargo, la adiponectina protege frente a la disrupción celular y disfunción vascular producida por la LDLox (Plant et al, 2008).

El tejido adiposo visceral se correlaciona inversamente con el tamaño de la LDLox (Kobayashi et al, 2001). Así, estas partículas están relacionadas con la enfermedad coronaria y RI en adultos, no habiendo sido descrita esta relación en la infancia.

Las LDLox se encuentran presentes en el organismo humano ya desde la infancia, estimándose una prevalencia del 40 por ciento en niños obesos (Miyashita et al, 2006). Este porcentaje es debido tanto a factores genéticos, ejemplificado en la hiperlipidemia familiar combinada, como a factores ambientales, debido fundamentalmente al contenido total graso de la dieta así como la proporción de las grasas saturadas y al sedentarismo (Kaitosaari et al, 2003).

Las LDLox se correlacionan con el HDL-c y, fundamentalmente, con los TG (factor más importante determinante del tamaño de las LDLox). Respecto a los

parámetros antropométricos, este lípido se correlaciona con el IMC y el índice cintura-cadera, en niños obesos (Miyashita et al, 2006). De este modo, se propone que la presencia de LDLox debería ser considerada un factor de riesgo metabólico. La pérdida de peso corporal, tras dieta y ejercicio físico, disminuyen la LDLox (Rector et al, 2007).

b) Molécula soluble de adhesión celular vascular tipo 1

La sVCAM-1, pertenece a la familia de las moléculas de adhesión celular junto a la sICAM-1, E-se y selectina plaquetaria (P-Se). La expresión celular de las dos primeras es difícil de valorar clínicamente, sirviéndonos para ello de sus formas solubles, presentes en la circulación sanguínea. Éstas no son específicas del endotelio vascular a diferencia de la E-Se.

La sVCAM-1, como su propio nombre indica, favorece la adhesión leucocitaria y trasmigración a través del endotelio vascular en etapas precoces de la aterosclerosis. El mecanismo de activación endotelial más importante se produce a través del NF- κ B, estimulándose ante la presencia de visfatina (Kim et al, 2008), TNF- α , IL-1, LDLox, estados de hiperglucemia y estrés oxidativo, regulando la expresión de eNOS, sICAM-1, sVCAM-1, IL-8, y MTP, entre otros (Palomo et al, 2006). Así, es regulada positivamente por el TNF- α , IL-4, el INF- γ (Palomo et al, 2006) y resistina (Skilton et al, 2005). Se halla incrementada en procesos infecciosos, inflamatorios, autoinmunes, estados hipertensivos no compensados; también se ha observado un aumento en niños obesos (Desideri et al, 2005), no obstante, otros estudios no evidencian este incremento (Beauloye et al, 2007; Glowinska-Olszawska et al, 2007). Además, tanto la sVCAM-1 como la sICAM-1 se correlacionan positivamente con la PCR, IL-6 y TG y negativamente con el HDLc, en adultos obesos (Shai et al, 2006).

En diabéticos, se ha evidenciado que los productos finales de la glicosilación aumentan la expresión de IL-6, sVCAM-1 y MCP-1 al mismo tiempo que disminuyen la producción de NO, provocando una disfunción endotelial que favorece las ECV (Hartge et al, 2007).

c) Molécula soluble de adhesión intercelular tipo 1

El sICAM-1 es un marcador soluble de adhesión intercelular, involucrado tanto en el inicio como en la progresión de la aterosclerosis, al facilitar la unión de los leucocitos al endotelio vascular, así como ocurre en otros procesos inflamatorios como la miocarditis e insuficiencia cardíaca. Pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas, surgiendo de la transcripción del NF-kB, del mismo modo que el sVCAM-1. Está compuesto por 453 aminoácidos glicosilados, organizados en 5 dominios unidos por puentes de disulfuro. Es regulado positivamente por el TNF- α , IL-1, INF- γ , LDLox y por moléculas inflamatorias como la PCR (Pasceri et al, 2000; Palomo et al, 2006).

Las concentraciones plasmáticas de sICAM-1, se correlacionan con sus niveles endoteliales, siendo del orden de 200-300 ng/mL y mostrando un carácter heredable (Kent et al, 2004). Los niveles de sICAM-1 se encuentran elevados en niños obesos (Glowinska-Olszawska et al, 2007), objetivándose una correlación positiva con la insulina, índice HOMA, PCR y PAI-1, siendo todos ellos, menos el último, factores predictivos independientes del citado biomarcador (Valle et al, 2007). En adultos, es considerado un factor pronóstico de la DM2, a diferencia de la sVCAM-1 (Meigs et al, 2004).

También, se ha correlacionado positivamente con el IMC, PC, TG y uricemia, y negativamente con la adiponectina, ApoA-1 y HDL-c (Kent et al, 2004). Del mismo modo, se correlaciona con la grasa visceral, independientemente de la sensibilidad a la insulina (Lee et al, 2007).

Los factores tradicionales de RCV como el tabaco, alcohol y la obesidad central, incrementan la concentración de sICAM-1, mientras que hábitos alimentarios como la ingesta de pescado, y físicos, o la práctica regular de ejercicio moderado, lo disminuyen (Martos et al, 2009; Witkowska, 2005).

d) E-Selectina

La E-Se es expresada exclusivamente por células endoteliales. Supone un receptor de adhesión leucocitario, de baja fuerza, a través de su dominio tipo lecitina CD62 endotelial. De este modo, tras la estimulación endotelial en respuesta a citoquinas inflamatorias como TNF- α , IL-1 y endotoxinas (Palomo et al, 2006), se expresa la E-se facilitando la unión leve y transitoria (durante 24-48 horas) de los leucocitos en el endotelio vascular y su rodamiento a través de éste, separándose posteriormente.

Existen otros antígenos de diferenciación: P-Se y la selectina-leucocitaria (L-Se), que ayudan a la E-Se ocasionando mayor estancamiento de los leucocitos y plaquetas en el endotelio vascular. Este fenómeno de rodamiento, ocasiona cambios en la conformación de las integrinas, lo que favorece la unión de alta afinidad con sus ligandos respectivos. La adhesión firme es facilitada por la interacción entre sVCAM-1 y sICAM-1, entre otras biomoléculas. La posterior diapédesis y la trasmigración dependen de un gradiente quimioatrayente y de la activación de la molécula de adhesión celular plaquetaria-endotelial (PECAM-1), localizado en las uniones intercelulares. También los monocitos activados tienen la capacidad de adherirse al endotelio a través de la MCP-1, contribuyendo a la inflamación vascular (Figura 12).

La E-Se se encuentra elevada en niños obesos caucasianos (Desideri et al, 2005), correlacionándose con la grasa visceral, independientemente de la sensibilidad a la insulina al igual que el sICAM-1; no se ha evidenciado en la raza negra por motivos aún desconocidos (Lee et al, 2007). El incremento de E-Se es atribuido a la hipoadiponectinemia, al no inhibir la expresión de moléculas de adhesión endotelial (Matsumoto et al, 2002). Por otra parte, disminuye tras el descenso de peso corporal y de la mejoría del control glucémico (Troseid et al, 2005).

e) PAI-1 activo y total

El PAI-1, pertenece a la superfamilia de las serpinas (inhibidoras de serina proteasas). La conforman aproximadamente 40 miembros cuyas funciones principales son de inhibición. Es una proteína reguladora de la cascada de la coagulación con propiedades antifibrinolíticas. Hay descritos hasta 3 diferentes PAI encargados de inhibir a los activadores del plasminógeno, tanto de tipo urokinasa (uPA) como de tipo tisular (tPA). El principal antagonista de ambos activadores es el PAI-1, que antagoniza hasta un 60 por ciento de los mismos. El PAI-2 antagoniza al uPA, también antagonizado por la nexina proteasa, además de inhibir al tPA, la plasmina y la trombina. Sin embargo, la actividad antifibrinolítica del PAI-3 es incierta (Correia y Hayes, 2007). La interacción PAI-1-uPA provoca la inhibición de la actividad de proteasa de uPA, por lo tanto no transforma el plasminógeno en plasmina y se inhibe la fibrinólisis o la degradación de MEC. Este complejo altera las vías de señalización, internalizándose en la célula por la proteína relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP), disminuyendo el receptor superficial de uPA (uPAR).

El PAI-1 es una glicoproteína de cadena simple, de 45 kDa, que contiene de 379 a 381 aminoácidos, con un centro reactivo (Arg 346 - Met347). Es secretado principalmente por el hígado, seguido del adipocito. Su secreción es muy variable, siendo considerado un reactante de fase aguda. Tanto la insulina como la VLDL y AGL estimulan su producción. El PAI-1 presenta tres formas conformacionales, una activa con propiedad inhibitoria (forma un complejo covalente estable con la proteína uPA), una conformación de sustrato o proteolíticamente degradada e inactiva que no puede ser reactivada, y una latente o inactiva. Inicialmente, el PAI-1 es sintetizado y liberado por la célula endotelial en su conformación activa, convirtiéndose espontáneamente en la forma latente, con una vida media de 1 a 2 horas, tras el cambio conformacional que sufre, ocultando el centro reactivo e impidiendo su unión a las serinproteínas. Tras su unión a la vitronectina, se convierte de nuevo en PAI-1a, impidiendo el acceso a enzimas proteolíticas (Jankun et al, 2009) (Figura 12). Sobre el mismo, pueden actuar enzimas convirtiéndolo en latente (Hagglof et al, 2004). En presencia de la vitronectina, el PAI-1a acelera la inhibición de la trombina como resultado de un cambio conformacional tras su unión al centro reactivo (Linjnen, 2005).

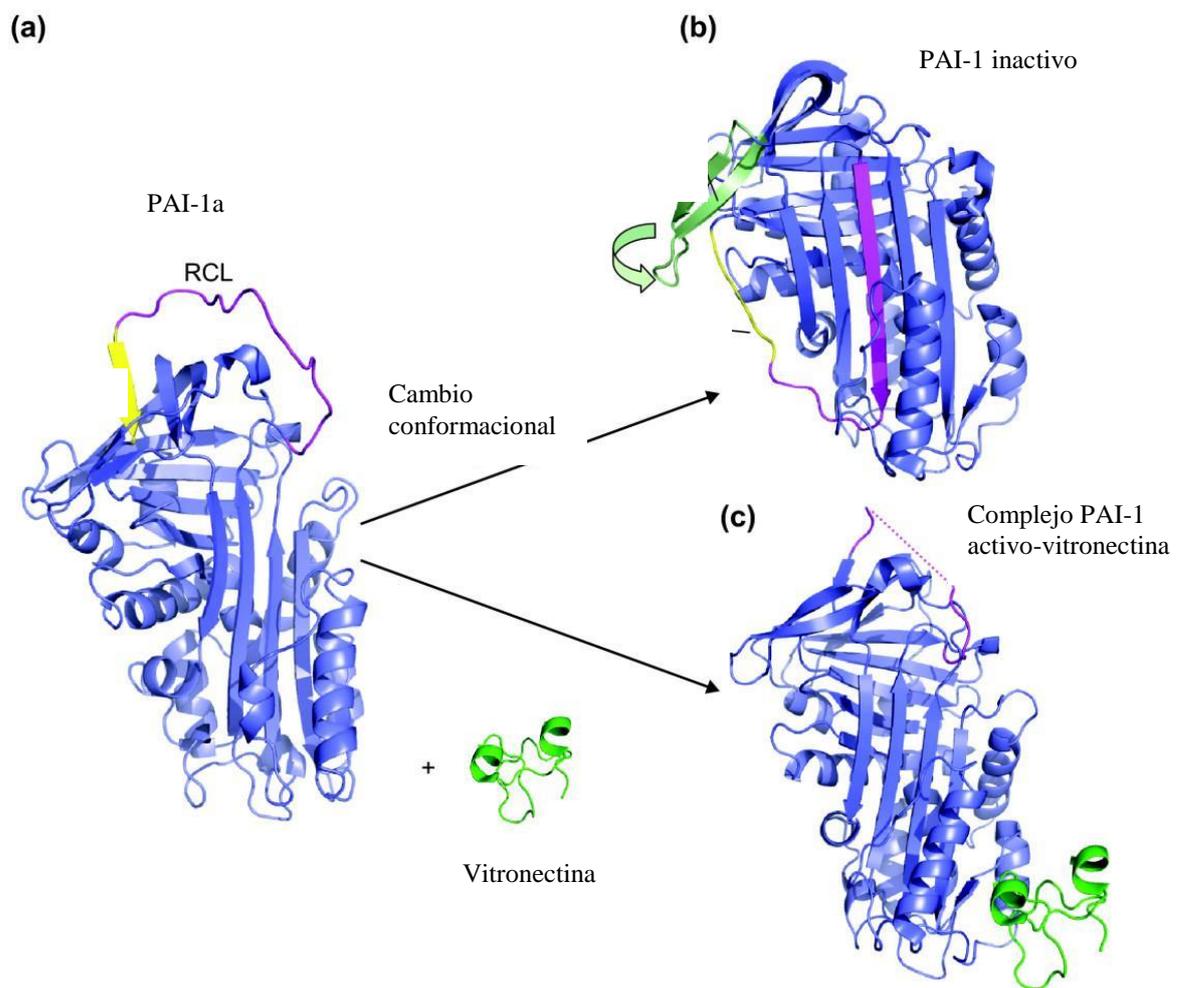


Figura 12. Cambio conformacional del PAI-1 de activo a latente (Law et al, 2007).
PAI-1a: Inhibidor del activador del plasminógeno-1 activo.

Esta glicoproteína deriva además de las células musculares vasculares, hepatocitos, plaquetas, macrófagos, preadipocitos y adipocitos, fundamentalmente del tejido adiposo visceral, así como en el tejido adiposo ectópico, hepatocitario (Alessis et al, 2007). Está presente en los gránulos alfa de las plaquetas (un 90 por ciento) y en el plasma (un 10 por ciento) donde circula en forma activa, siendo su vida media de 10 minutos. Los niveles plasmáticos de PAI-1 en sujetos sanos están entre 0,5-40 U/ml, mientras que los de PAI-1 plaquetario están alrededor de 20 ng/ml. Posee un ritmo circadiano, incrementándose las concentraciones de PAI-1 por la mañana para descender en la tarde.

El PAI-1 es expresado en respuesta al incremento crónico de TNF- α , PCR, insulina, glucosa, cortisol, AGL, VLDL y ATII, entre otras (Alessis y Juhan-Vague, 2006; Palomo et al, 2006; Correia y Hayes, 2007). Junto al fibrinógeno y al factor de Von Willebrand, son considerados proteínas reactantes de fase aguda.

Debido a sus propiedades, el PAI-1 es considerado además como un biomarcador de grasa ectópica, predictor del desarrollo de infarto agudo de miocardio (IAM) y de DM (Correia y Hayes, 2007). El PAI-1 favorece la diferenciación preadipocitaria y el acúmulo lipídico en los adipocitos, tras alterar los receptores celulares encargados del transporte lipídico (Correia y Hayes, 2007). Por otra parte, tiene la propiedad de inhibir la leptina segregada por el tejido adiposo.

Se encuentra elevado en pacientes obesos, gracias a la regulación positiva que ejerce el tejido adiposo sobre el mismo (Berg y Scherer, 2005; Darvall et al, 2007), y en el SM (Van Gaal et al, 2006; Alessis et al, 2007), entre otros estados inflamatorios. Este incremento acontecido en la obesidad se asocia a la RI, trombosis y aceleración de la aterosclerosis. El hiperandrogenismo y el aumento de catecolaminas asociado a la obesidad empeoran el estado protrombótico. Por ello, en la obesidad es similar el riesgo en hombres que en mujeres postmenopáusicas.

El estado procoagulatorio subyacente a la obesidad y que contribuye a la aterogénesis, no sólo es atribuible al incremento del PAI-1, sino también a otros factores como el factor tisular o III, fibrinógeno, factor de Von Willebrand o factor VII. El PAI-1 predispone la formación de placas de ateroma, incrementando la concentración lipídica dentro de los miocitos y la adhesión y migración celular a través del endotelio vascular, gracias a la unión del PAI-1 con el receptor de LDL (Linjnen, 2005). Dicha unión, es bloqueada tras la interacción con la vitronectina (Kamikubo et al, 2009). Asimismo, interfiere en la degradación de la MEC, la migración de células musculares lisas y angiogénesis (Alessis et al, 2007). Por otra parte, el PAI-1 se asocia a HTA, relacionándose fundamentalmente con la TAS (Dimitrijevic-Sreckovic et al, 2007).

Por otro lado, el PAI-1 se relaciona con la RI y DM2, gracias al control que ejerce sobre la señal insulínica en los adipocitos (Alessi y Juhan-Vague, 2006). El TNF- α por su parte, inhibe la captación de glucosa por los adipocitos, a la vez que incrementa

la síntesis de PAI-1, favoreciendo un estado de hiperglucemia con RI. El PAI-1 se correlaciona positivamente con la adiponectina y negativamente con la resistina (Gualillo et al, 2007).

A la sobreexpresión de PAI-1 en la obesidad y SM, posiblemente contribuye la AT-II, el estrés oxidativo y la hipoxia secundaria al incremento del tejido adiposo. La AT-II promueve la secreción de PAI-1, la síntesis y oxidación de lípidos y la migración y proliferación celular. El incremento del tejido adiposo, incrementa el estrés oxidativo, tras disminuir las enzimas antioxidantes e incrementar la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NDPH) oxidada. Este estado, favorece una alteración en la regulación de la secreción de adipoquinas como el PAI-1, TNF- α y MCP-1.

Se han descubierto distintos polimorfismos del gen del PAI-1, como el 4G/5G en la posición -675, relacionándose el alelo 4G con incremento transcripcional del PAI-1. En algunos estudios se ha objetivado que el alelo 4G es más frecuente en obesos y personas con SM, aunque no se ha confirmado en otros estudios (Lopes et al, 2003).

Actualmente, existe un inhibidor del PAI-1, el PAI-0039, del que se tienen evidencias de que mejora el SM tras reducir la glucemia, hipertrigliceridemia, RI y leptinemia (Valle et al, 2002; Correia y Hayes, 2007).

2.5.5. Espesor de la capa media e interna de la arteria carótida

La aterosclerosis es un proceso inflamatorio crónico iniciado por el daño vascular que producen alteraciones metabólicas como la dislipemia (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y LDLox), hiperglucemia e hiperhomocisteinemia, así como por el daño hemodinámico ocasionado por la HTA, pudiendo influir además determinados agentes infecciosos (Litwin y Niemirska, 2009). Acontece en las grandes y medianas arterias, fundamentalmente en las zonas de bifurcación o en las curvaturas, afectando tanto a la capa íntima como a la muscular. En la 1ª década de la vida, la aterosclerosis se produce fundamentalmente en la aorta, en la 2ª en las arterias coronarias y en la 3- 4ª afecta a la cerebral media. A partir de los 40

años comienza a ser sintomática, no obstante, la aterosclerosis se acelera en niños obesos con múltiples factores de riesgo.

La lesión inicial de la aterosclerosis es la “línea grasa”, presente en la infancia, caracterizada por depósitos extracelulares lipídicos amorfos y membranosos en el endotelio vascular, junto a la presencia de monocitos y linfocitos. Ante los factores de riesgo anteriormente citados, se produce una alteración endotelial que conlleva una mayor adhesión leucocitaria y plaquetaria, un aumento de la permeabilidad vascular gracias a moléculas vasoactivas y citoquinas segregadas por los monocitos y linfocitos T (MCP-1, IL-8, TNF- α , E-*Se*, sICAM-1, sVCAM-1...) (Sengenés et al, 2007), así como por la menor síntesis endotelial de NO que conduce además a un vasoespasmo y crecimiento intimal (Meyer y Gokce, 2007). Todo ello, favorece un círculo vicioso, con mayor infiltración de monocitos y linfocitos T. El LDLc será internalizado por los macrófagos, a través de los receptores mendigo. Una vez dentro de la célula, se produce la peroxidación de los lípidos y el acúmulo de ésteres de colesterol, transformándose en una célula espumosa. Estas células secretan otros factores inflamatorios como la urokinasa y la IL-1. Las plaquetas por su parte, se adhieren al endotelio alterado, al colágeno expuesto y a los macrófagos, tras lo cual se activan y liberan sus gránulos. Éstos, facilitan la migración y proliferación de monocitos y miocitos lisos; el ácido araquidónico se transforma en prostaglandinas y finalmente en tromboxano A II (TA-II) con funciones vasoconstrictoras y agregantes plaquetario y, por último, el leucotrieno se encarga de amplificar la respuesta inflamatoria (Figura 13). De perpetuarse esta inflamación vascular, el endotelio pierde su capacidad de defensa y se produce una migración y proliferación de la musculatura lisa, que forma una capa de fibrosis sobre los lípidos depositados y los detritus celulares. A su vez, esta fibrosis provoca la estenosis de la luz vascular que es parcialmente compensada por la dilatación vascular gradual. La evolución de la lesión aterosclerótica es conocida como lesión avanzada o complicada. La falta de compensación vascular junto a la inhibición de la LDLox sobre el NO, conduce a la obstrucción de la luz con la consiguiente alteración del flujo sanguíneo. Por otra parte, los miocitos segregan MTP que se encargan de la destrucción de la matriz vascular, produciendo hemorragia tras la destrucción de los *vasa-vasorum* (vasos sanguíneos encargados de la nutrición vascular). La estabilización de la placa aterosclerótica está influenciada por la calcificación de la capa íntima gracias a los pericitos y a la neovascularización. Adicionalmente, en pacientes hipertensos y a través

de la AII, se incrementan los fenómenos ateroscleróticos, gracias a su potente poder vasoconstrictor, la estimulación del crecimiento de la musculatura lisa vascular, el incremento de la lipooxigenasa de los miocitos vasculares que aumenta la inflamación y LDLox, y el papel de la AII favorecedora de la formación de radicales libres como el H_2O_2 y el anión superóxido. Por otra parte, los pacientes diabéticos promueven la inflamación vascular por la formación de los productos finales de la glicosilación que interactúan con los receptores endoteliales (Lusis, 2000).

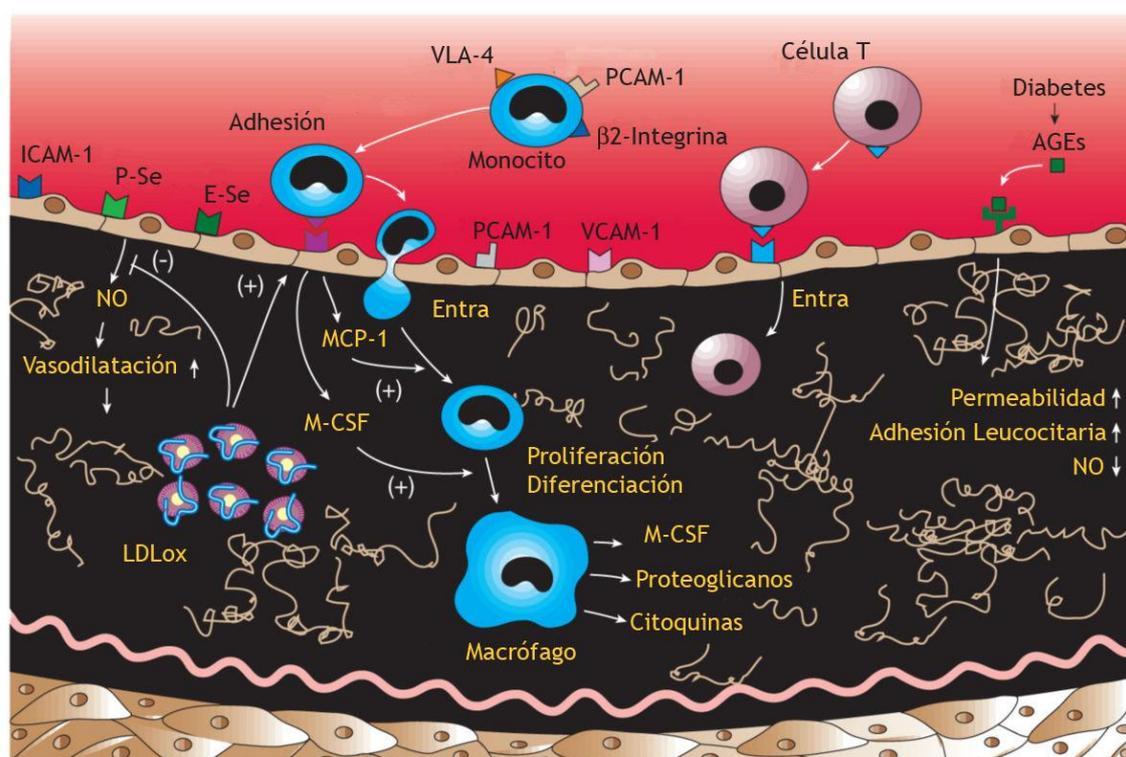


Figura 13. Proceso de inflamación vascular durante la aterosclerosis (Modificado de Lusis, 2000).

AGEs: Productos finales de la glicosilación; E-Se: Selectina endotelial; ICAM-1: Molécula de adhesión intercelular de carácter inmunoglobulina tipo 1; LDLox: LDL oxidada; MCP-1: Marcador quimioatractivo de los macrófagos de tipo 1; M-CSF: Factor estimulador de colonias-Macrocitario; NO: Óxido Nítrico; PCAM-1: Molécula de adhesión celular plaquetaria-endotelial tipo 1; P-Se: Selectina plaquetaria; VCAM-1: Molécula de adhesión celular de los vasos tipo 1; VLA-4: Molécula de adhesión monocitaria;

El VEGF se encuentra elevado en la obesidad contribuyendo a la HTA y a la aterogénesis. Una vez diferenciados los adipocitos, expresan VEGF con el fin de incrementar el lecho vascular para cubrir las necesidades generadas ante el incremento del tejido adiposo, principalmente visceral (Miyazaqa-Hoshimoto et al, 2003). Esta expresión diferencial, acontece en relación a la hiperinsulinemia subsiguiente a la

hiperfagia. Además, el VEGF induce a la AT-II contribuyendo a la inflamación subendotelial de la aorta incrementando el grosor de la íntima (Zhao et al, 2004).

El grado de ateromatosis puede ser medido a través de los biomarcadores anteriormente citados o *in vivo* con el IMT de la arteria carótida a través de ultrasonidos de alta resolución (Skilton y Celermajer, 2006), según las normas del consenso en adultos de Mannheim (Touboul et al, 2007). El IMT se incrementa con la edad; en niños sanos de 8-9 años la media de IMT es de 0,51 mm (0,48-0,54 mm), de 10-11 años la media de IMT es de 0,52 mm (0,49-0,57mm) y la media de IMT en niños de 12-13 años es de 0,54 mm (0,50-0,56 mm) (Böhm et al, 2009). En estudio llevados a cabo en niños con sobrepeso, el rango de IMT fue de 0.4-0.9 mm y la media de 0.6 mm (desviación estándar de 0.1mm). Se consideró de modo arbitrario el p75 como el valor ≥ 0.7 mm, predictivo de aterosclerosis para cualquier edad (Reinehr et al, 2007). Valores de IMT de carótida en adultos $> 0,9$ mm suponen un marcador significativo de EVC causado por aterosclerosis (Litwin y Niemirska, 2009).

Existe una correlación positiva entre el IMT de carótida con la obesidad central, la TAS así como con la IL-6, PCR y la menor distensibilidad de la arteria carótida, en adultos y en niños obesos y no obesos (Diamant et al, 2005; Meyer y Gokce, 2007; Litwin y Niemirska, 2009), así como con la NAFLD en niños obesos (Demircioğlu et al, 2008). Por el contrario, se ha evidenciado una correlación negativa con el HDLc y APO-A1 en niños sanos. En menor medida, el IMC, PC e hiperglucemia (>90 mg/dL) influyen positivamente el IMT, no así la dislipemia, insulinemia, RI ni etapas de la vida como la pubertad (Reinehr et al, 2007). Otros autores por el contrario, encontraron una correlación positiva entre el IMT e insulinemia basal, índice HOMA (Giannini et al, 2008) y resistina y negativa con la adiponectina en niños obesos, considerando a la última un predictor independiente del IMT (Piltz et al, 2005). Marcadores de disfunción endotelial como la sICAM-1 y E-Selectina se correlacionan positivamente con el IMT en niños obesos e hipertensos (Glowinska-Olszawska et al, 2007). Además, tanto la ALT como GGT se correlacionan positivamente con el IMT (Sookoian y Pirola, 2008).

En el estudio Bogalusa se objetivó que la exposición en la infancia a factores de RCV (LDLc, colesterol total, TAS, obesidad y tabaquismo) produce cambios arteriales precoces que se correlacionan con el IMT en la edad adulta, independientemente de los

factores de riesgo contemporáneos (Berenson, 2002; Raitakari et al, 2003; Bhuiyan et al, 2006). Asimismo, se ha demostrado que la presencia de bajos niveles de los factores de RCV citados anteriormente en niños, persisten en etapas posteriores, independientemente de los antecedentes familiares. Es el fenómeno conocido como “la persistencia de los bajos niveles” que resalta el papel relevante del medio ambiente en esta patología. No obstante, la agregación familiar de ECV, supone un factor de riesgo independiente sobre la descendencia (Chen et al, 2005).

De entre las diferentes definiciones del SM establecidas, la de Weiss y colaboradores (2004) y la de Viner y colaboradores (2005) son las que más se correlacionan con el IMT, presentando un VPP del 48 y del 39 por ciento, respectivamente. La IG estudiada en niños posee el más alto VPP del 96 por ciento para IMT elevados (≥ 0.7 mm). Por tanto, los niños con IG pueden tener un riesgo incrementado de ECV (Reinehr et al, 2007).

Por otra parte, el descenso moderado de peso tanto en adultos como en niños obesos, supone un descenso del grosor IMT (Meyer et al, 2006), con una mejora de la tolerancia a la glucosa y RI, del perfil lipídico (TG, LDLc/HDLc), de la inflamación subclínica medida por la PCR y de la TA (por menor expresión génica del angiotensinógeno adipocitario) (Meyer y Gokce, 2007).

2.5.6. Enfermedad hepática grasa no alcohólica

La NAFLD constituye un espectro de enfermedad que incluye el hígado graso o esteatosis hepática, la NASH y, finalmente, la cirrosis hepática.

La esteatosis hepática se define como el depósito hepático de grasa que excede el 5 por ciento habitual, objetivable mediante ultrasonografía, que puede evolucionar hacia NASH. Ésta se caracteriza por la presencia de inflamación hepática con hipertransaminasemia y, a su vez, puede progresar hacia una cirrosis hepática con inflamación irreversible, pudiendo desencadenar un fallo hepático (Papandreou et al, 2007).

La NAFLD es la enfermedad hepática más frecuente en la población pediátrica, presentándose típicamente sobre los 12 años (Schwimmer et al, 2005). El 2-9 por ciento de la población general presenta esteatosis hepática (Haslam, 2005). Según un estudio en niños chinos, el 77 por ciento de los obesos cumplía criterios de esteatosis hepática no alcohólica y el 24 por ciento NASH (Chan et al, 2004). El 20 por ciento de los adultos con NASH progresan a cirrosis hepática, que conduce a la muerte en el 30-40 por ciento de los casos (McCullough, 2006; Körner et al, 2007). Otros estudios, coinciden en el porcentaje de niños obesos prepúberes que padecen NAFLD, entre el 41.8 por ciento (Papandreou et al, 2007) y el 55.75 por ciento (Zou et al, 2007). La NAFLD es más frecuente en niños (ratio 2:1) y en la raza negra, mientras que la tendencia a la fibrosis hepática es más frecuente en hispanos (Papandreou et al, 2007).

Básicamente, la NAFLD se produce por dos acontecimientos secuenciales: primero por la acumulación de lípidos en el hígado que predisponen a un daño hepatocitario acompañado de inflamación y fibrosis, considerados el segundo paso.

Los AGL del tejido adiposo, sobretodo visceral, los quilomicrones de la dieta y los AG procedentes de la lipogénesis, son conducidos al hepatocito, que dependiendo del estado nutricional y hormonal del sujeto, procederá a su esterificación en TG o a la β -OAG. Del mismo modo, los AG hepatocitarios se pueden acumular en el citoplasma o ser liberados al torrente sanguíneo en forma de VLDL (Cañete et al, 2010).

En estados de sobrealimentación, la hiperglucemia provoca una hiperinsulinemia y ambas favorecen la síntesis hepática de AG. La glicolisis genera piruvato que es transformado en la mitocondria primero en acetil-CoA y posteriormente en citrato. Éste sale al citosol regenerándose en acetil-CoA que es usado por la malonil CoA que inhibe a la enzima carnitina palmitoil transferasa-1 (CPT-1), inhibiendo la β -OAG. Los AGL no degradados, son transformados en TG y, posteriormente, secretados en forma de VLDL.

Por el contrario, durante el ayuno, los niveles de insulina descienden, favoreciendo la hidrólisis de los TG en el tejido adiposo a través de la β -OAG, formando cuerpos cetónicos (acetoacetato y β -hidroxibutirato, principalmente). Éstos son oxidados en el músculo esquelético y en otros tejidos periféricos en el ciclo de los

ácidos tricarboxílicos. La β -OAG tiene lugar en la mitocondria; los AGL de cadena corta y media se introducen libremente en la misma, mientras que los de cadena larga precisan la intervención de la CPT-1. La β -OAG es llevada a cabo mediante un proceso conjunto de fosforilación oxidativa (conversión de cofactores oxidados dinucleótido de nicotinamida adenina y Dinucleótido de Flavín-adenín (NAD^+ y FAD^+) a reducidos (NADH y FADH_2), respectivamente) y la fosforilación de ADP en ATP. Durante dicha oxidación, se liberan electrones que pueden reaccionar con el oxígeno formando radicales de superóxido, que cambian a peróxido de hidrógeno (H_2O_2) gracias a la manganeso superóxido dismutasa (MnSOD) y son detoxificados en agua por la glutatión peroxidasa mitocondrial, generando pequeñas cantidades de ROS residuales. Esta enzima, precisa una adecuada cantidad de glutatión reducida dentro de la matriz mitocondrial, puesto que su depleción conduciría a la disfunción mitocondrial y a la muerte hepatocitaria (Begrache et al, 2006).

El incremento de la β -OAG hepática y la cetogénesis es debida, en parte, a la activación del PPAR- α por la AG de cadena larga, incrementando la expresión de CPT-1. La activación del PPAR- α , podría incrementar los niveles de glucagón, hormona contrainsular que es expresada en épocas de ayuno, y viceversa, el glucagón podría activar al PPAR- α a través de los efectos de la proteína quinasa-A (PKA). El PPAR- α pertenece a la superfamilia de los receptores nucleares ejerciendo un papel destacado en la maduración adipocitaria y efectos insulino-sensibilizantes en el tejido adiposo, músculo esquelético e hígado. Inhibe la expresión de varios genes implicados en la respuesta inflamatoria, tanto en macrófagos como en adipocitos, a través de la supresión del NF- κ B (Hotamisligil, 2006).

La obesidad, RI e hipertrigliceridemia son las principales causa de NAFLD, que se origina como consecuencia del incremento de AGL en la circulación portal y de TG, así como el aumento de reserva grasa intrahepática (Haffner, 2007; Papandreou et al, 2008). Tanto es así, que el grado de NASH es proporcional al grado de obesidad y fundamentalmente a la cantidad de grasa visceral y de IL-6, siendo considerados ambos factores predictores independientes de inflamación hepática y fibrosis (Van der Poorten et al, 2008). Por otro lado, el índice HOMA y la ingesta de AG saturados son factores independientes asociados la esteatosis hepática (Papandreou et al, 2008). Otros autores

apoyan que la NAFDL está más relacionada con la disminución de la sensibilidad tisular de la insulina y por la alteración metabólica hepática causada por las adipocinas, como la leptina, más que por la cantidad de exceso de grasa corporal (Wasada et al, 2008).

Todo ello conduce a un acúmulo de lípidos en el músculo y en tejido adiposo que, asociado a un ambiente con mayor concentración de ROS, TNF- α y estrés del RE, incrementan la RI a través de la activación del JNK hepático (Fromenty et al, 2004; Begriche et al, 2006). La hiperglucemia *per se* es la causa primaria de la disfunción mitocondrial hepática, a través del estrés oxidativo. Por otra parte, el paso de los años favorece la disfunción mitocondrial hepática y el descenso de las defensas antioxidantes (Figura 14).

En pacientes con NASH existe un incremento de ROS procedente tanto de la mitocondria, como de los microsomas del citocromo P450, y de las células de Kupffer a través de la NADPH oxidada. Los ROS activan al NF- κ B que induce la síntesis del TNF- α (a su vez elevado en obesos), que es capaz de permeabilizar la membrana mitocondrial, que unido al incremento de β -OAG como consecuencia de la hiperinsulinemia, alteran el flujo de electrones de la cadena respiratoria mitocondrial, generando más ROS e incrementando la peroxidación lipídica (y sus productos como el 4-hidroxinoneal (HNE) y malondialdehído (MDA)). Con ésta, se genera más ROS que conduce a la disfunción mitocondrial, incrementando de nuevo su producción, originándose un círculo vicioso.

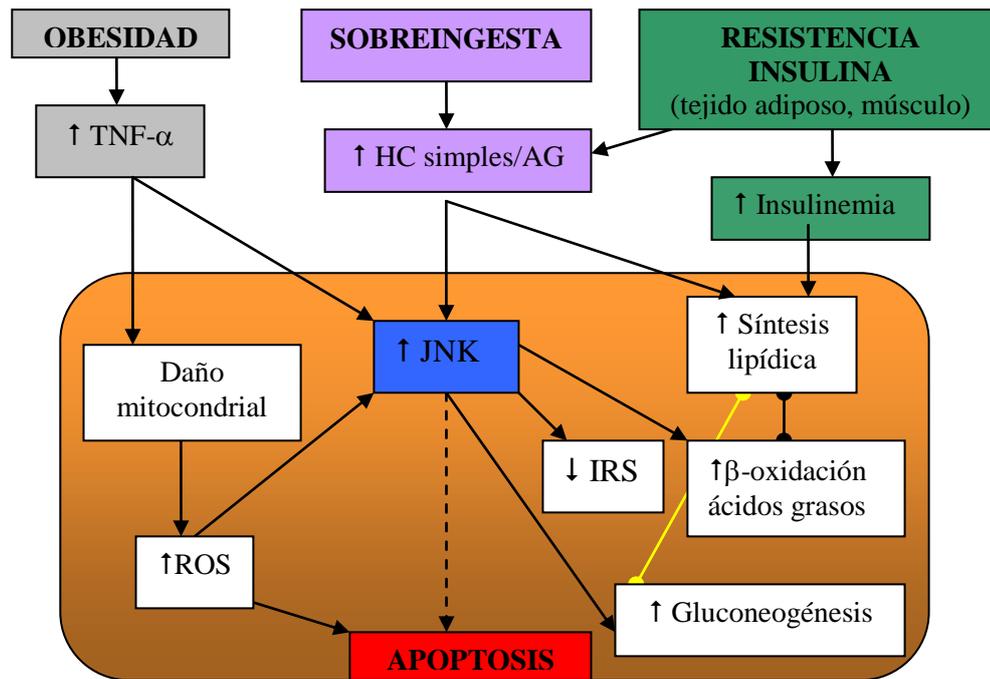


Figura 14. Consecuencias de la resistencia a la insulina y la obesidad durante la esteatohepatitis no alcohólica. (Tomado de Begrich et al, 2006).

AG: ácidos grasos; HC: hidratos de carbono; IRS: sustrato receptor de la insulina intracelular; JNK: Jun N-terminal Kinasa; ROS: Especies reactivas de oxígeno; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.

Por otra parte, los ROS deplecionan las enzimas antioxidantes como la glutatión reductasa. Este exceso de ROS, mediante la peroxidación lipídica genera LDLox tras la unión de los radicales libres de oxígeno al LDLc. El incremento de ROS produce un daño mitocondrial a diversos niveles: depleción y delección genómica y pérdida de bases (DNA mitocondrial codifica 13 polipéptidos); inactivación de la citocromo C oxidasa (enzima terminal de la cadena respiratoria) alterando el flujo de electrones a su través y a nivel estructural, con la presencia de megamitocondrias e inclusiones paracrystalinas. Además, los ROS incrementan la expresión de diversas citoquinas como la IL-8, TNF- α y factor β transformador del crecimiento (TGF- β), entre otros. Tanto los productos de la peroxidación lipídica como las citoquinas inducidas por los ROS, especialmente el TNF- α , son responsables de la muerte celular (mediante apoptosis o necrosis dependiendo de los niveles celulares de ATP), inflamación y fibrosis característica de la NASH (Figura 15) (Begrich et al, 2006; Cortés-Pinto et al, 2006; Jian y Torok, 2008).

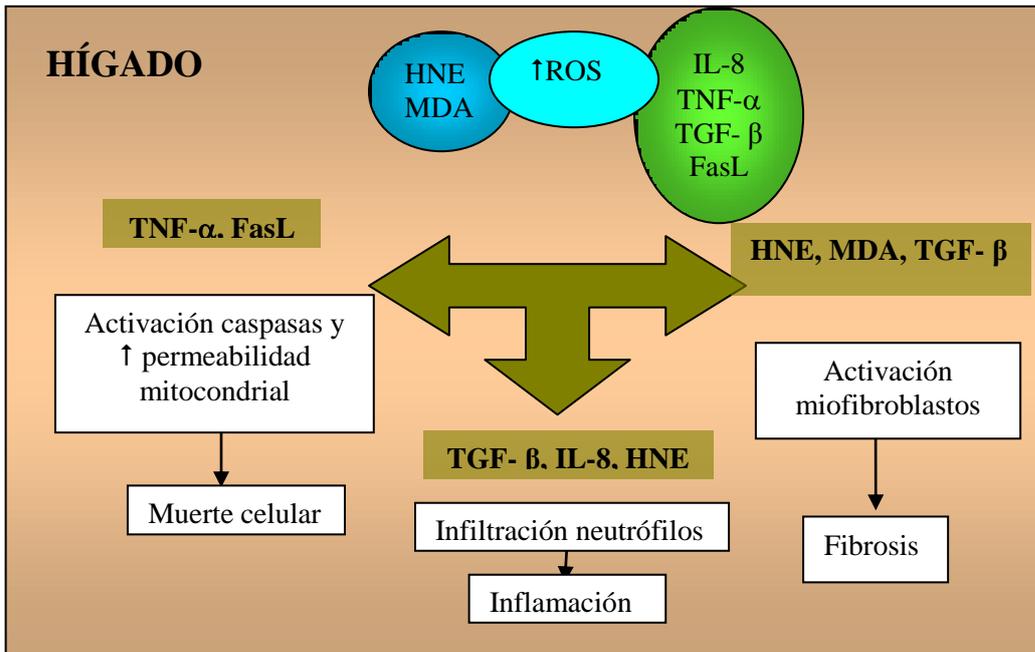


Figura 15. Desarrollo de lesiones en la esteatohepatitis no alcohólica, debidas al incremento de especies reactivas de oxígeno y peroxidación lipídica. (Tomado de Begriche et al, 2006).
 FasL: fas ligando; HNE: 4-hidroxinoneal; IL-8: Interleuquina-8; MDA: malondialdehido; ROS: Especies reactivas de oxígeno; TGF- β : Factor β transformador del crecimiento; TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa.

Tanto en la NAFLD como en la NASH, se expresa citocromo P450 en hígado que aumenta el estrés oxidativo perjudicando las señales de la insulina. Paradójicamente, en personas con NASH, la hiperinsulinemia aumenta la β -OAG. Esto se ha relacionado con diversos mecanismos:

1. Aumento de captación y síntesis de AGL hepáticos.
2. La síntesis de AGL hepáticos, a partir de los carbohidratos, favorece la activación del PPAR- α . Cofactores como el ROS, TNF- α y NF- κ B dificultan esta activación.
3. La activación del PPAR- α , los AGL de cadena larga y la pérdida de la inhibición de la malonil-CoA, incrementan la expresión y actividad de la CPT-1 y la proteína desacoplante-2 (UCP-2) (que aumentan la reoxidación de la cadena respiratoria mitocondrial).
4. La leptina estimula la activación del PPAR- α y de la AMPK.
5. Por último, la disfunción de la oxidación de los cofactores de la cadena respiratoria en algunos pacientes, conlleva al incremento de la β -OAG.

En igualdad de peso y RI, unos pacientes desarrollan esteatosis y otros NASH pudiendo evolucionar a cirrosis hepática. Esto es atribuible a la susceptibilidad genética que puede favorecer la disfunción mitocondrial. Las diferencias génicas responsables de la progresión de la enfermedad, se han objetivado tanto a nivel del promotor del TNF- α , como en la leptina (incrementando la β -OAG hepática y en otros tejidos) y dismorfismos en la MnSOD. Las alteraciones genéticas en el promotor del TNF- α pueden provocar alteraciones en la señal de la insulina, incremento de la síntesis hepática de AG, inhibición del PPAR- γ hepática y descenso de la β -OAG e inducción de un daño oxidativo y depleción de DNAm mitocondrial de los hepatocitos y miocardiocitos (Begrache et al, 2006).

b) Diagnóstico de la enfermedad hepática grasa no alcohólica

El diagnóstico de la NAFDL es de exclusión, tras descartar causas infecciosas (Virus de la hepatitis B y C), autoinmunes, daños farmacológicos, enfermedad de Wilson y el déficit de α -1 antitripsina. Generalmente, es un proceso asintomático o genera un leve dolor abdominal. En la exploración física se puede evidenciar obesidad, hepatomegalia y/o *acantosis nigricans*, indicadora de RI. Los estudios de laboratorio pueden mostrar hipertransaminasemia, ALT 2-3 veces por encima de sus niveles normales. Sorprendentemente, tanto el colesterol total como el LDLc se encuentran disminuidos en pacientes con esteatosis hepática, posiblemente por la alteración en la síntesis de Apo-B hepática que se produce en estos pacientes (Tarugi et al, 2000). Para el diagnóstico de la esteatosis hepática se usa la ultrasonografía comparando la ecogenicidad hepática con la renal adyacente. De este modo el grado I mostrará una ecogenicidad similar o ligeramente superior entre el hígado y el riñón, el II o medio evidenciará una hiperecogenicidad hepática con normal visualización del diafragma y los vasculatura intrahepática, y el grado III o moderado-severo hiperecogenicidad hepática con dificultad en la diferenciación ecográfica del diafragma y la vasculatura intrahepática (Papandreou et al, 2007). La prueba “*gold estándar*” es la biopsia hepática, raramente realizada, sobretodo en niños. La histología de la NASH es diferente en niños respecto a adultos. Presentan inflamación y fibrosis portal y periportal, balonización hepática e hialina de Mallory, siendo menos frecuente la inflamación y fibrosis pericelular, a diferencia de los adultos (Papandreou et al, 2007).

c) Tratamiento de la enfermedad hepática grasa no alcohólica

Actualmente, no existe consenso respecto al tratamiento de la NAFLD. El descenso gradual en el peso corporal a través de la restricción calórica y el ejercicio físico regular pueden mejorar la función hepática en pacientes con NASH. No obstante, la pérdida rápida de peso puede empeorar la inflamación y fibrosis hepática, al incrementar el flujo AGL al hígado, con el resultado de un mayor estrés oxidativo y peroxidación lipídica (Moreno, 2005).

El tratamiento farmacológico de las NASH incluye a la metformina y a la familia de las tiazolidindionas que activan la β -OAG mitocondrial mediante la activación de la AMPK. Además, la primera disminuye la expresión del TNF- α . El ácido β -aminoisobutírico también activa la β -OAG mitocondrial. Los fibratos incrementan la expresión de diversas enzimas mitocondriales y la cetogénesis, pero no se han estudiado en niños. Se han empleado agentes antioxidantes como la vitamina E y el ácido ursodexosicólico sin mostrar eficacia. El betaine, agente protector hepático, parece eficaz en adultos. Otros fármacos como la L-carnitina que es un cofactor en la oxidación de los AG de cadena larga, posee la característica de eliminar metabolitos tóxicos endógenos como la Acil CoA (Begrache et al, 2006).

La proteína transportadora de ácidos grasos adipocitaria-4 (FABP-4), conocida también como aP2 es expresada tanto por adipocitos como por macrófagos, es regulada por agonistas de PPAR- γ , insulina y ácidos grasos (Erbay et al, 2007). Esta proteína interviene en el proceso inflamatorio al activar la JNK y IKK alterando la sensibilidad a la insulina (Hotamisligil, 2006). La deficiencia de esta proteína transportadora genera efectos protectores frente a la obesidad central, NASH, aterogénesis y DM2 en modelos experimentales murinos.

Otras posibles opciones terapéuticas son la osteopontina, molécula segregada por la matriz glicoprotéica y las citoquinas proinflamatorias, promueve la quimiotaxis de los monocitos. La PKC protege frente a la RI. La NOs inducible mejora la RI. El estrés oxidativo es el paso final de la RI con la generación de ROS y/o de defensas

antioxidantes. No obstante, todas estas moléculas con posible alcance terapéutico están aún en investigación.

METODOLOGÍA

METODOLOGÍA

1. DISEÑO EXPERIMENTAL

El estudio se ha realizado con la colaboración conjunta de la Sección de Endocrinología Pediátrica del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Granada, el Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Valle de los Pedroches de Pozoblanco (Córdoba) y el Centro de Salud de Pozoblanco (Córdoba).

El estudio fue aprobado por los comités de ética del Hospital Universitario Reina Sofía y del Hospital Valle de los Pedroches, y asimismo por el comité de ética de la Universidad de Granada, siguiendo las normas internacionales para las investigaciones que utilizan muestras biológicas procedentes de seres humanos. Tras explicar detalladamente el estudio a los progenitores de los niños, se obtuvo el consentimiento informado a través de la identificación y firma de los mismos.

1.1. Sujetos

Se seleccionó una muestra de 382 niños prepúberes (196 niños y 186 niñas): 167 niños con obesidad exógena, 72 niños con sobrepeso y 143 niños sanos. El número de sujetos de cada grupo, obesos y sanos, se estimó en 150 asumiendo una diferencia de un 30% en la media para las principales variables estudiadas entre los niños obesos y sanos, con un error α de 0.05 y un error β de 0.1.

El grupo de niños obesos se eligió al azar entre los niños que consultaban por primera vez en la Sección de Endocrinología Pediátrica del Hospital Universitario Reina Sofía, siendo diagnosticados exclusivamente de obesidad exógena. El grupo de niños controles se seleccionó entre los niños sanos que consultaban en el citado servicio para despistaje de otras patologías (talla baja, patología tiroidea...) que fueron descartadas. El Centro de Salud de Pozoblanco (Córdoba) colaboró en la selección de

niños tras acudir a diferentes colegios de la zona y de la propia capital, elegidos al azar, para aumentar la muestra de niños del grupo control.

1.2. Criterios de inclusión

Niños con edades entre los 4-13 años, prepúberes, de género masculino o femenino, con obesidad exógena, sobrepeso o niños sanos, sin enfermedad de base o antecedentes de patología. Ambos grupos requirieron no haber recibido tratamiento médico y/o dietético que pudiera interferir en los resultados analíticos.

1.3. Criterios de exclusión

Se excluyeron niños con edades fuera del rango establecido, con signos clínicos o analíticos de desarrollo sexual, diagnosticados de alguna enfermedad diferente a la obesidad exógena o con antecedentes de patología. También se descartaron aquellos niños que habían realizado algún tipo de dieta hipocalórica, en tratamiento con fármacos con efectos sobre el metabolismo o que habían permanecido un período de tiempo en reposo.

1.4. Sujetos excluidos

Se excluyeron un total de siete niños. Cinco niños fueron excluidos por presentar signos clínicos y/o bioquímicos de desarrollo puberal, cuatro de los cuales eran obesos y uno no obeso. Asimismo, se excluyó un paciente de 4.7 años que no se encontraba dentro del rango de edad establecido para el estudio y otro con antecedentes de hipercolesterolemia familiar.

2. MÉTODOS

En cada uno de los sujetos del estudio, se realizó una historia clínica completa y una exploración física, incluyendo medidas antropométricas para valorar el estado nutricional y toma de tensión arterial. Posteriormente se extrajo una muestra de sangre en cada sujeto para determinar: hemograma, bioquímica general, adipoquinas, marcadores del daño endotelial y citoquinas inflamatorias.

2.1. Historia clínica

En la primera visita, se recogieron tanto los antecedentes personales y familiares como los hábitos de vida. Entre los antecedentes personales se obtuvo información sobre el peso al nacimiento, tipo y duración de la lactancia recibida, introducción de la alimentación complementaria, enfermedades relevantes padecidas, vacunación sistemática y momento de inicio de sobrepeso en niños. Se valoraron las enfermedades familiares destacando los antecedentes de obesidad y las complicaciones asociadas. Se consideraron los hábitos de vida tanto alimentarios como de actividad física y sedentarismo y se comprobó si habían realizado dieta hipocalórica en los últimos 6 meses así como el antecedente de período de inmovilización prolongado.

A los progenitores se les proporcionó información adecuada acerca de la obesidad infantil y sus implicaciones para la salud resaltando la necesidad de su prevención y tratamiento precoz mediante la práctica de hábitos de vida saludables. Tras la obtención de los resultados, las familias fueron informadas de los mismos, siguiendo en la consulta a los niños que requerían un seguimiento médico especializado.

2.2. Antropometría y exploración física

Los datos antropométricos recogidos fueron: talla, peso y perímetro de la cintura. Los sujetos fueron explorados físicamente buscando fenotipos típicos de obesidad endógena, datos de desarrollo puberal según los estadios de Tanner (Tanner,

1962) y/o datos de otras patologías diferentes a la obesidad exógena. La exploración física se centró también en la glándula tiroides, presencia de estrías cutáneas, lipomastia, *acantosis nigricans*, problemas ortopédicos y/u otros signos relacionados con la obesidad.

La talla fue medida con un estadiómetro *Harpadem*® de precisión de 1 mm. El peso del niño se midió con una balanza de precisión de 100 g. Ambos parámetros se correlacionaron con tablas percentiladas de niños españoles (Hernández et al, 2002).

El IMC o índice de Quetelet se calculó como el cociente de peso/talla², expresado en kilogramos (Kg)/metros (m)². Se utilizaron las tablas de Cole y colaboradores (2000) para establecer el diagnóstico de sobrepeso u obesidad y los criterios de Vinner y colaboradores (2004) para la valoración del SM.

El perímetro de la cintura, indicador del depósito de grasa intraabdominal, se obtuvo con una cinta métrica flexible tomando como medida el diámetro intermedio entre la última costilla y la cresta ilíaca superior, al final de la espiración. La unidad de medida fue en centímetros con un decimal. Se establecieron los percentiles del PC según las tablas de referencia de Moreno y colaboradores (2003).

2.3. Medida de tensión arterial

La toma de tensión arterial se realizó con un manómetro electrónico *Orion*® modelo MX3 con manguito adecuado en brazo izquierdo, por triplicado, con el niño en reposo y sentado. De este modo se obtuvo la tensión arterial sistólica (TAS) y la diastólica (TAD) en milímetros de mercurio (mmHg). Se establecieron los percentiles de la misma en función de la edad y sexo del paciente según las gráficas del “National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents” de 2004.

2.4. Toma de muestras

Las muestras biológicas de sangre se obtuvieron en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba y en el Hospital Valle de los Pedroches. A cada sujeto se le extrajo una muestra de 12 mL de sangre de la vena antecubital, previo ayuno de 12 horas. Se emplearon 3 mL de sangre para analizar la hematimetría y recuento leucocitario y otros 3 mL para la bioquímica general, llevándose a cabo ambas determinaciones en los citados Hospitales. Los 6 mL de sangre restantes fueron empleados para las determinaciones de adipocitoquinas, citoquinas inflamatorias y marcadores del daño endotelial en el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Granada tras la alicuotación pertinente y congelación a -80°C hasta su envío a Granada para el análisis.

2.5. Determinaciones analíticas

2.5.1. Hematimetría y recuento leucocitario

Se determinaron las tres series hematológicas en un autoanalizador que realiza el conteo por tamaño y colorimetría en el laboratorio de Hematología. Se obtuvieron: hematíes ($10^3/\mu\text{L}$), hemoglobina (g/dL), hematocrito (%), volumen corpuscular medio (VCM) (fl), concentración media de hemoglobina (HCM) (pg), concentración media de hemoglobina corpuscular (CHCM) (g/dL), curva de distribución del volumen de los hematíes (RDW) (%), plaquetas ($10^3/\mu\text{L}$), volumen plaquetario medio (VPM) (FL), leucocitos ($10^3/\mu\text{L}$), y recuento de otras células (neutrófilos, linfocitos, monocitos, esinófilos y basófilos (%)).

2.5.2. Bioquímica general

Los parámetros bioquímicos analizados fueron: glucosa (mg/dL), urea (mg/dL), creatinina (mg/dL), urato (mg/dL), sodio (mE/L), potasio (mE/L), cloruro (mE/L), calcio (mg/dL) y calcio corregido con proteínas (mg/dL), proteínas (g/dL), colesterol total (mg/dL), HDL-c (mg/dL), LDL-c (mg/dL), TG (mg/dL), AST (U/L), ALT (U/L),

fosfatasa alcalina (FA) (U/L), gamma-glutaril transferasa (GGT) (U/L), apo A-1 (mg/dL), apo B (mg/dL), hierro ($\mu\text{g/L}$), ferritina (ng/mL), PCR (mg/L) e insulina ($\mu\text{U/L}$). Estos parámetros bioquímicos fueron determinados en los Servicios de Análisis Clínicos del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba y del Hospital Valle de los Pedroches mediante métodos colorimétricos, enzimáticos y cinéticos por potenciometría indirecta e inmunoturbidimetría previamente normalizados.

En base a las determinaciones bioquímicas se obtuvieron los índices de resistencia y sensibilidad insulínica HOMA y QUICKI, definidos anteriormente.

2.5.3. Determinación hormonales

Las determinaciones hormonales realizadas fueron: cortisol ($\mu\text{g/dL}$), hormona estimulante de tiroides (TSH) (mU/L), tiroxina (T4) (ng/dL), hormona estimulante del folículo (FSH) (U/L), hormona luteinizante (LH) (U/L), 17- β -estradiol (ng/dL) y testosterona (T) ($\mu\text{g/L}$). Para ello se utilizaron métodos de inmunofluorescencia, inmunoquimioluminiscencia o enzimoimmunoensayo.

2.5.4. Determinación de adipocinas, biomarcadores inflamatorios, de riesgo cardiovascular y resistencia insulínica

Se extrajeron 6 mL de sangre de cada sujeto, en tubo de EDTA, y tras su centrifugación durante 5 minutos a 5000 rpm, se obtuvo plasma que fue repartido en diferentes alícuotas. Con estas alícuotas se analizaron simultáneamente diversos parámetros en 3 kits de Lincoplex mediante un equipo de Luminex 200 que usa la tecnología de Xmap como base:

1. Alícuota 1: Adiponectina, resistina, PAI-1 total y PAI-1 activo (kit Ref-HADK1-61K-A-03) (Human serum Adipokine Panel A).
2. Alícuota 2: sE-Selectina, sVCAM-1, sICAM, MMP-9 y MPO (kit Ref-HCVD1-67AK-06) (Human CDV panel 1).
3. Alícuota 3: IL-6, IL8, HGF, MCP-1, leptina, TNF- α y NGF (kit Ref-HADK2-61K-B-07) (Human Adipokine Panel B).

4. Alícuota 4: LDLox analizada mediante ELISA (inmunoanálisis enzimático).

Para la determinación de las biomoléculas de la alícuota 1, se diluyeron las muestras de plasma con solución tampón (constituida por PBS, ácido sódico al 0.08 por ciento, Tween 20 al 0.05 por ciento, inhibidor de la proteasa y BSA al 1 por ciento). Previamente al estudio, se prepararon los cócteles estándar de adipocitoquinas humanas que se iban a medir. Había 7 tubos estándar, en el número 7 se introdujeron 250 µl de la solución (50000 pg/mL de resistina y de PAI-1, y 250000 pg/mL de adiponectina). En el tubo 6 se introdujeron 50 µl del tubo 7 con 200 µl de la solución tampón (conteniendo 10000 pg/mL de resistina y de PAI-1 y 50000 pg/mL de adiponectina), y así sucesivamente. El tubo estándar 0 contenía 250 µl de solución tampón (Tabla 7).

Tabla 7. Diluciones seriadas y concentraciones resultantes de las adipocitoquinas del kit Human serum Adipokine Panel A (kit Ref-HADK1-61K-A-03).

Tubo estándar	Volumen de solución estándar	Volumen de solución tampón	Resistina, PAI-1 (pg/mL)	Adiponectina (pg/mL)
1	50 µL del tubo 2	200 µL	3.2	16
2	50 µL del tubo 3	200 µL	16	80
3	50 µL del tubo 4	200 µL	80	400
4	50 µL del tubo 5	200 µL	400	2000
5	50 µL del tubo 6	200 µL	2000	10000
6	50 µL del tubo 7	200 µL	10000	50000
7	250 µL		50000	250000

PAI-1: Inhibidor del activador del plasminógeno-1.

Posteriormente, se reconstituyeron los controles I y II de las adipocitoquinas humanas con 250 µl de agua destilada. Se añadieron 0.15 mL de cada anticuerpo al diluyente hasta un volumen final de 3 mL. Se utilizaron placas con 96 pocillos verticales, estudiando cada muestra por duplicado. Se pipetearon 200 µL de solución tampón en cada pocillo, agitando durante 10 minutos a temperatura ambiente (20-25°C). Se aspiró la solución tampón y posteriormente se secó usando papel de toalla. Se añadieron 25 µL de solución tampón al estándar 0 y a cada muestra estándar, al control y al resto de pocillos. Se unieron 25 µL de las muestras y 25 µL de solución fijadora de

anticuerpos, agitando intermitentemente. Se cubrió la placa con papel de aluminio, puesto que los anticuerpos eran sensibles a la luz, y se incubaron durante 16-18 horas a 2-8°C. Finalmente se lavó cada pocillo 3 veces con 200 µL de tampón lavable, secando con papel de filtro en cada proceso y posteriormente con papel de toalla. Se introdujeron 50 µL de cóctel detector de anticuerpos, cubriendo con papel de aluminio e incubando a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron 50 µL de estreptavidina-ficoeritrina, cubriendo con papel de aluminio e incubando a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agitó y se aspiró. Finalmente se lavó de nuevo cada pocillo 3 veces con 200 µL de tampón lavable, secando con papel de filtro en cada proceso y posteriormente con papel. Se añadieron 100 µL de fluido, cubriendo con papel de aluminio y agitando durante 5 minutos. Finalmente se incluyeron los pocillos para la medida en el aparato Luminex. Se evaluó la media de los datos usando 5 parámetros. La precisión de la detección fue del 98.9, 100.8, 99.9 y 99.9 por ciento para adiponectina, resistina, PAI-1t y PAI-1a, respectivamente. La mínima concentración detectable fue de 145.5 pg/mL, 6.7 pg/mL, 1.3 pg/mL y 1.3 pg/mL para adiponectina, resistina, PAI-1t y PAI-1a, respectivamente. La precisión intraanálisis (medida mediante el coeficiente de variación) es del 1.4-7.9 por ciento y la interanálisis < 21 por ciento.

La 2ª alícuota fue empleada para la determinación simultánea de sE-Selectina, sVCAM-1, sICAM, MMP-9 y MPO (kit Ref-HCVD1-67AK-06, Human CDV panel 1), siguiendo el mismo procedimiento anteriormente descrito, con algunas diferencias. Las muestras de plasma se diluyeron a una concentración 1:100 con solución tampón (constituida por PBS con ácido sódico al 0.08 por ciento y BSA al 1 por ciento). Se reconstituyó el cóctel estándar original con 250 µL de agua desionizada quedando una concentración final de 250 ng/mL de sE-Selectina, sVCAM-1 y sICAM y de 50 ng/mL de MMP-9 y MPO. Se prepararon cinco tubos estándar: el n° 5 se reconstituyó con 200 µL de la solución tampón y con 50 µL del tubo estándar original (concentración final de 50 ng/mL de sE-Selectina, sVCAM-1, sICAM y de 10 pg/mL de MMP-9, MPO y PAI-1 total), el n° 4 se reconstituyó con 200 µL de la solución tampón y con 50 µL del tubo n° 5, el n° 3 con 200 µL de la solución tampón y con 50 µL del tubo n° 4, el n° 2 con 200 µL de la solución tampón y con 50 µL del tubo n° 3 y finalmente, el tubo n° 1 se preparó con 200 µL de la solución tampón y con 50 µL del tubo n° 2.

Posteriormente, se siguieron los mismos pasos explicados en la preparación de la alícuota n°1 hasta su lectura. La precisión de la detección intraensayo e interensayo fue del 11.2 y 13.4 por ciento, 4.5 y 8.5 por ciento, 7.9 y 9.7 por ciento, 6.8 y 11.7 por ciento, 12.3 y 16.3 por ciento, para la sE-Selectina, sVCAM-1, sICAM, MMP-9 y MPO, respectivamente. La mínima concentración detectable fue del 79 pg/mL, 16 pg/mL, 9 pg/mL, 1 pg/mL y 7 pg/mL para sE-Selectina, sVCAM-1, sICAM, MMP-9 y MPO, respectivamente. La precisión en el plasma (definida como el porcentaje de concentraciones séricas analizadas con concentraciones conocidas) fue del 101.1, 103.9, 83, 91.1 y 91.7 por ciento, para la sE-Selectina, sVCAM-1, sICAM, MMP-9 y MPO, respectivamente.

La 3ª alícuota fue empleada para la determinación simultánea de 7 adipocitoquinas: IL-6, IL-8, TNF- α , leptina, MPC-1, HGF y NGF (kit Ref- HADK2-61K-B-07. Human serum adipokine panel B), siguiendo de igual modo la metodología explicada en la alícuota n° 1. Al igual que en la alícuota n° 2, las muestras de plasma se diluyeron a una concentración de 1:100 con solución tampón (constituida por PBS con ácido sódico al 0.08 por ciento y BSA al 1 por ciento). Se reconstituyó el cóctel estándar original con 250 μ L de agua desionizada (tubo estándar 7) para dar una concentración final de 10 pg/mL de IL-6, IL-8, TNF- α , MPC-1 y NGF, de 50 pg/mL de HGF y de 250 pg/mL de leptina. Se prepararon 6 tubos estándar: se añadieron 200 μ L de la solución tampón a cada tubo y, posteriormente, 50 μ L del tubo 7 al 6, 50 μ L del tubo 6 al 5, y así sucesivamente, quedando las adipoquinas a diferentes concentraciones. Se siguió posteriormente la misma metodología que para las anteriores alícuotas. La precisión de la detección intraensayo e interensayo fue del 1.4-7.9 por ciento y <21 por ciento, respectivamente. La sensibilidad o mínima concentración detectable fue: IL-6 1.6 pg/mL, IL-8 0.2 pg/mL, leptina 85.4 pg/mL, TNF- α 0.14 pg/mL, MCP-1 0.14 pg/mL, HGF 19.2 pg/mL y NGF 2.5 pg/mL.

Para la determinación de la LDLox se emplearon métodos colorimétricos mediante la técnica de ELISA del laboratorio Biomédica. Las muestras se estudiaron por duplicado, comparadas con un control de color amarillo, precisando 50 μ L de EDTA-plasma del paciente. La detección límite de LDLox fue de 0.8 ng/mL (0 ng/mL +3 DE). La técnica (Figura 16) comenzó por la colocación de un anticuerpo control o estándar en papel secante a 2-8° C. Posteriormente se añadió 100 μ L de muestra control

o estándar, incubándose a 18-26° C durante 2 horas, se aspiró y se lavó con 300 μ L de solución tampón diluida (a una concentración de 1:20 con agua destilada). Posteriormente se añadieron 100 μ L de anticuerpos anti-LDLox, incubándose a 18-26° C durante 1 hora, se aspiró y se volvió a lavar con 300 μ L de solución tampón diluida. Se añadieron 100 μ L de sustrato (diluido a una concentración de 1:9) y se incubó a 18-26° C durante 30 minutos en lugar oscuro. Finalmente se añadieron 50 μ L de solución stop y se agitó. Inmediatamente, se midió la absorbancia a 450 nm con una referencia de 620 nm. La curva de las muestras se comparó con un estándar mediante un *software* específico.

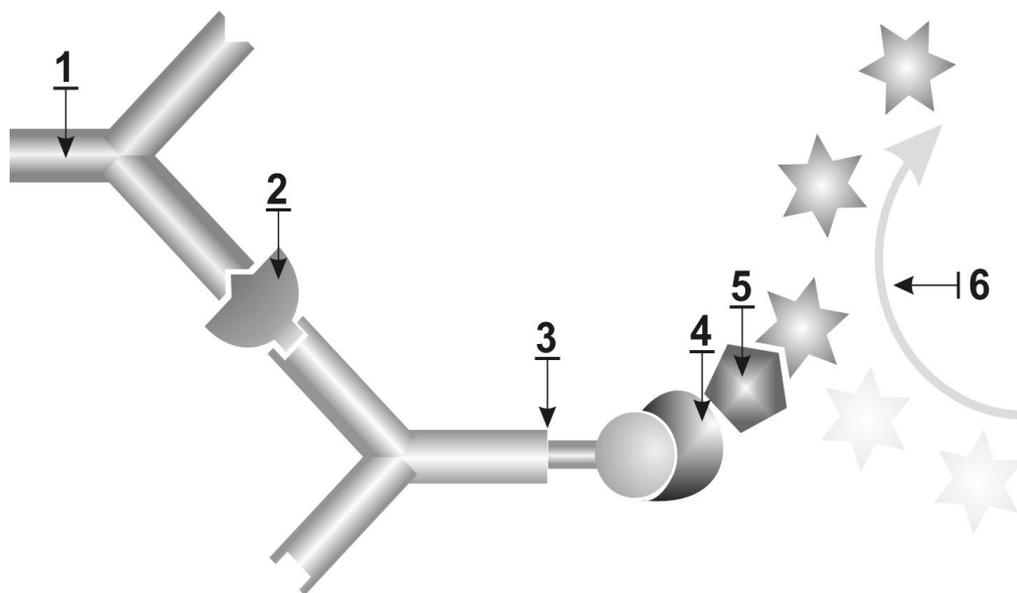


Figura 16. Método colorimétrico mediante la técnica de ELISA para la determinación de la LDLox (Tomada de las instrucciones del propio fabricante de la técnica, grupo Biomédica).

1: Anticuerpo control o estándar. 2: Muestra control o estándar. 3: Anticuerpos anti-LDLox. 4: Sustrato. 5: Solución stop. 6: Enzima catalizadora del cambio de color.

2.6. Ecografía doppler de carótida

En una muestra de 102 sujetos, 62 niños obesos, 11 con sobrepeso y 29 controles, se realizó una ecografía doppler carotídea. La imagen ultrasonográfica se obtuvo con los pacientes en decúbito supino, por un solo observador colocado por detrás de la cabeza del paciente. Las mediciones se realizaron manualmente en la imagen ultrasonográfica congelada de la pared posterior más distal de la carótida

común de ambos ejes carotídeos (carótida común derecha e izquierda) dentro de los 15 mm más próximos a la bifurcación carotídea. Se empleó un sistema ultrasónico Hp marca *Aligent Image Pont HX®*, con un transductor lineal vascular de alta frecuencia con sonda de 5-10 Mhz. y la medición se hizo con el auxilio del *software* propio del equipo para medir distancias, con una precisión de $\pm 0,1$ mm. Se tomó el IMT carotídeo como la distancia entre las 2 líneas ecogénicas que se observan en la pared arterial. El estudio fue realizado por la Unidad de Estudios Funcionales Cardiovasculares del Servicio de Cirugía Cardiovascular del Hospital Universitario Reina Sofía.

2.7. Ecografía hepática

Se evaluó el depósito grasa hepática en una muestra de 83 sujetos: 55 obesos, 11 niños con sobrepeso y 17 niños controles. El estudio fue realizado por el Servicio de Radiología Pediátrica del Hospital Universitario Reina Sofía utilizando un ecógrafo marca *Philips* con sonda convex de 3.5-5 Mhz. Los criterios ecográficos de esteatosis usados fueron los de Papandreou y colaboradores (2007).

2.8. Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa informático SPSS versión 15 (*Statistical Package for Social Science, SPSS Inc. Chicago, IL, USA*). En todas las figuras y tablas del presente trabajo, los datos correspondientes a cada una de las variables dependientes o parámetros analizados se expresan como media \pm error estándar de la media (EEM), a menos que se especifique otro valor centrado o de dispersión específico.

El test de Wilcoxon fue el empleado para evaluar la normalidad de los datos y el test estadístico de Levene para determinar la homogeneidad de las varianzas. Cuando los datos no seguían la normalidad, se llevaron a cabo las transformaciones matemáticas necesarias, principalmente transformación logarítmica. Las variables independientes consideradas fueron la patología (obesos vs sobrepesos vs controles) y el género (femenino vs masculino).

Para determinar los efectos de la obesidad sobre los parámetros bioquímicos, se realizaron comparaciones de medias utilizando el test de t de Student para datos no apareados, asumiendo varianzas iguales o desiguales según el resultado de la prueba de Levene previa.

Para la evaluación de los efectos de la patología y género, se realizaron ANOVAs de doble vía para datos múltiples. Para determinar la significación de los parámetros intragrupo, se realizaron pruebas *a posteriori* de comparación de medias; si el parámetro a estudio tenía significación según el test de Levene, se seguía el test de Tamhane, si por el contrario era no significativo, se empleó el de Bonferroni.

Se realizaron correlaciones entre los diferentes parámetros analizados, siguiendo el test de Pearson, para determinar la posible asociación entre las variables estudiadas. Asimismo y con el objeto de descartar las posibles asociaciones entre los diferentes parámetros favorecidas por la obesidad, se realizaron ajustes de las mismas con el IMC z score.

Finalmente se realizó el test de regresión logística binaria, partiendo de las correlaciones anteriores más significativas, respecto tanto al SM según Viner y colaboradores (2004) como a la obesidad definida por Cole y colaboradores (2000) con el objeto de obtener los parámetro más determinantes de ambas patologías.



RESULTADOS

3. RESULTADOS

3.1. Antecedentes perinatales y de la primera infancia

El 9,6 por ciento de niños obesos presentaron el antecedente de peso elevado para la edad gestacional (PEEG) frente al 1,4 por ciento de los niños con sobrepeso y al 0,7 por ciento de los niños controles. Por otro lado, el 3,6 por ciento de los niños del grupo obeso (OB) fueron RN de bajo peso para la edad gestacional (BPEG) (dos de los cuales pesaron 1800 y 1850 gr al nacimiento), del grupo sobrepeso (SP) el 1,4 por ciento y 0,7 por ciento del grupo control (C), lo fueron (Figura 17).

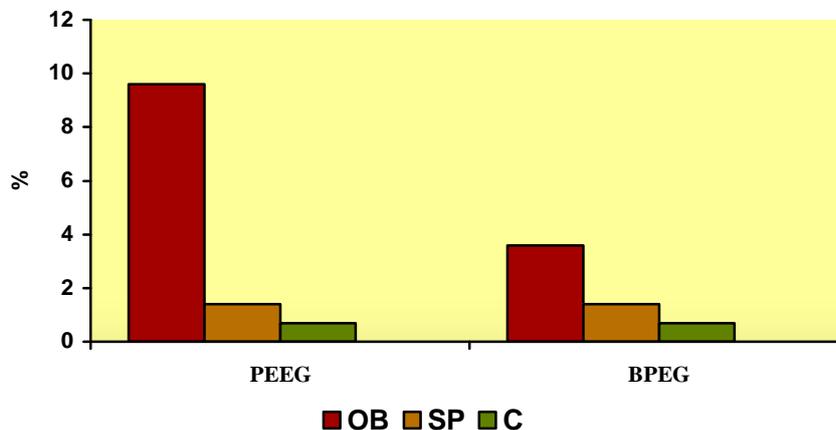


Figura 17. Antecedentes perinatales de peso elevado para la edad gestacional y bajo peso para la edad gestacional en niños obesos, sobrepesos y controles, prepúberes.

BPEG: Bajo peso para la edad gestacional. PEEG: Peso elevado para la edad gestacional.

Los resultados se expresan en porcentaje de sujetos. Grupo de obesos (OB) (n: 167), sobrepesos (SP) (n: 72) y controles (C) (n: 143).

El 38,9 por ciento de los niños obesos no recibieron lactancia materna, frente al 5,5 por ciento niños con sobrepeso y 6,3 por ciento de los controles que no la recibieron. Además, el 32,9 por ciento de niños obesos, 2,8 por ciento de los niños con sobrepeso y 15,4 por ciento de los controles recibieron lactancia materna durante menos de 6 meses (Figura 18).

La edad media del rebote adiposo en el grupo OB fue de 4,4 años.

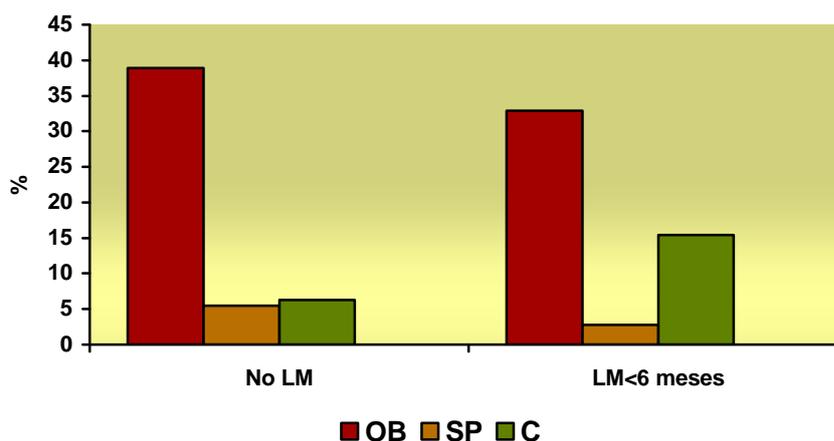


Figura 18. Antecedentes de la lactancia recibida en niños obesos, sobrepesos y controles, prepúberes.

LM: lactancia materna.

Los resultados se expresan en porcentaje de sujetos. Grupo de obesos (OB) (n: 167), sobrepesos (SP) (n: 72) y controles (C) (n: 143).

3.2. Antropometría

La tabla 8 muestra los datos antropométricos de los diferentes grupos de niños prepúberes OB, SP y C. No existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad, mostrando diferencias obvias en cuanto a la patología que define a los distintos grupos.

Tabla 8. Medidas antropométricas de los niños obesos, sobrepesos y controles, prepúberes.

Antropometría	OB	SP	C	p
Edad (años)	8,83±0,15 ^a	9,24±0,17 ^a	9,14±0,12 ^a	0,123
Peso (kg)	53,02±1,05 ^a	39,66±1,12 ^b	29,28±0,45 ^c	<0,001
Talla (cm)	138±1 ^a	136±1 ^a	132±1 ^b	<0,001
IMC (kg/m ²)	27,65±0,30 ^a	20,98±0,23 ^b	16,65±0,12 ^c	<0,001
IMC z score	3,71±0,11 ^a	1,17±0,05 ^b	-0,25±0,48 ^c	<0,001
PC (cm)	81,76±1,13 ^a	67,64±1,63 ^b	58,19±0,62 ^c	<0,001

IMC: Índice de masa corporal. IMCz score: Índice de masa corporal z score. PC: Perímetro cintura.

Los datos son expresados como media ± EEM, siendo la p el grado de significación intergrupos. Los superíndices de dicho valor corresponden a la significación intragrupos siendo significativos con p<0,05 cuando no comparten la misma letra. Grupo obeso (OB) (n: 167), sobrepesos (SP) (n: 72) y controles (C) (n: 143).

La talla fue significativamente superior tanto en el grupo OB y SP respecto al C, sin hallar diferencias entre el OB y SP (Tabla 8).

El grupo OB tuvo un PC significativamente más elevado que el grupo SP y C y el grupo SP superior también al C (Tabla 8).

3.3. Hematimetría y recuento leucocitario

El grupo OB mostró cifras leucocitarias significativamente superiores al grupo C, mientras que entre el grupo OB y SP, y SP y C no se hallaron dichas diferencias (Tabla 9). Por el contrario, el grupo OB mostró cifras de hemoglobina significativamente inferiores respecto al resto de grupos, donde no hubo diferencias (Tabla 9).

Tabla 9. Datos hematológicos de la serie celular roja y blanca de los niños obesos, sobrepesos y controles, prepúberes.

Hematimetría	OB	SP	C	p
Hemoglobina (g/dL)	12,79±0,06 ^a	13,16±0,11 ^b	13,18±0,07 ^b	0,000
Hematocrito (%)	39,05±0,17 ^a	39,17±0,26 ^a	38,74±0,23 ^a	0,356
Leucocitos (10 ³ /μL)	7174,94±166,97 ^a	6564,31±162,35 ^{ab}	6484,58±145,27 ^b	0,003

Los datos son expresados como media ± EEM, siendo la p el grado de significación intergrupos. Los superíndices de dicho valor corresponden a la significación intragrupos siendo significativos con p<0,05 cuando no comparten la misma letra. Grupo obesos (OB) (n: 167), sobrepesos (SP) (n: 72) y controles (C) (n: 143).

3.4. Parámetros bioquímicos generales: uricemia y lipidograma

Tanto el grupo OB como el SP presentaron valores de ácido úrico significativamente superiores al grupo C, y el OB superiores al SP (Figura 19). El grupo OB presentó cifras significativamente más bajas de urea y creatinina que el grupo SP y C. Tanto en el grupo OB como en el SP se objetivaron niveles de proteínas superiores respecto al grupo C (Tabla 10).

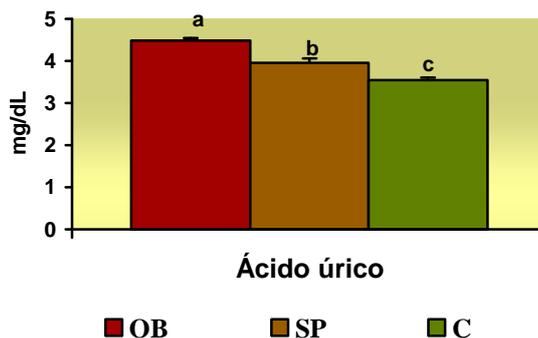


Figura 19. Medidas de ácido úrico en niños obesos, sobrepesos y controles, prepúberes. Los resultados se expresan en mg/dL como media \pm EEM. . Las letras a, b y c indican la significación intragrupos siendo significativos con $p < 0,05$ cuando no comparten la misma letra. Grupo de obesos (OB) (n: 167), sobrepesos (SP) (n: 72) y controles (C) (n: 143).

En cuanto al estado del hierro, el grupo OB presentó menor sideremia que los grupos SP y C, con ferritina mayor que el grupo C (Tabla 10).

Todos los niños estudiados, presentaron cifras hormonales dentro de la normalidad para su edad y estado prepuberal. El grupo OB presentó niveles tanto de TSH, T4, FSH, LH, E₂ y T significativamente superiores que el grupo C, y que en el SP en el caso de la FSH. Sin embargo, los niños obesos tuvieron concentraciones plasmáticas de cortisol inferiores respecto a los niños con sobrepeso y controles (Tabla 10).

En cuanto al lipidograma, los niños obesos presentaron cifras significativamente inferiores de colesterol y HDLc y superiores de TG que los niños controles (Figura 20). En cuanto a la LDLc, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos (Tabla 10). Las concentraciones de Apo-A1 fueron significativamente inferiores en el grupo OB que en los grupos SP y C, y en SP respecto a C. Los niveles de Apo-B fueron superiores tanto en niños obesos como con sobrepeso frente al grupo C, siendo similares en el grupo OB y SP (Tabla 10). El grupo OB presentó valores significativamente inferiores respecto al grupo C, en cuanto al cociente HDLc/LDLc, siendo similares entre OB y SP y también entre SP y C (Tabla 10). Asimismo, el grupo

OB presentó niveles superiores del cociente Apo-A1/Apo-B respecto al grupo SP y C, del mismo modo que SP respecto a C (Tabla 10). No existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al cociente Apo-B/LDLc (Tabla 10).

Tabla 10. Parámetros bioquímicos generales en niños obesos, sobrepesos y controles, prepúberes.

Parámetros bioquímicos generales	OB	SP	C	p
Urea (mg/dL)	28,21±0,54 ^{ab}	30,65±0,86 ^b	29,29±0,5 ^b	0,031
Creatinina (mg/dL)	0,52±0,01 ^a	0,57±0,01 ^b	0,57±0,01 ^b	<0,001
Proteínas (g/dL)	7,58±0,04 ^a	7,48±0,05 ^a	7,30±0,04 ^b	<0,001
Hierro (ug/dL)	66,94±2,15 ^a	81,63±3,46 ^b	88,36±2,63 ^b	<0,001
Ferritina (ng/mL)	47,1±1,60 ^a	43,3±2,76 ^{ab}	36,77±1,43 ^b	<0,001
TSH (mU/L)	2,30±0,09 ^a	2,10±0,11 ^{ab}	2,09±0,081 ^b	0,154
T4 (ng/dL)	1,19±0,04 ^a	1,08±0,03 ^{ab}	1,067±0,011 ^b	0,009
FSH (U/L)	1,30±0,09 ^a	1,74±0,12 ^b	1,66±0,10 ^b	0,003
LH (U/L)	0,23±0,04 ^a	0,23±0,05 ^{ab}	0,24±0,04 ^b	0,979
E2 (ng/L)	11,44±0,33 ^a	10,41±0,32 ^{ab}	10,48±0,33 ^b	0,052
T (ug/L)	0,37±0,02 ^a	0,30±0,07 ^{ab}	0,21±0,02 ^b	<0,001
Cortisol (nmol/L)	301,93±12,52 ^a	317,09±13,10 ^{ab}	358,84±12,70 ^b	0,003
LDLc (mg/dL)	92,39±1,87 ^a	96,96±3,72 ^a	92,03±2,06 ^a	0,373
HDLc/LDLc	0,63±0,02 ^a	0,72±0,04 ^{ab}	0,80±0,03 ^b	<0,001
Apo-A1 (mg/dL)	131,99±1,77 ^a	143,04±2,48 ^b	152,39±1,72 ^c	<0,001
Apo-B (mg/dL)	72,18±1,26 ^a	70,53±2,16 ^{ab}	65,77±1,34 ^b	0,003
Apo-B/LDLc	0,80±0,01 ^a	0,75±0,02 ^a	0,82±0,09 ^a	0,738
Apo-A1/Apo-B	1,91±0,04 ^a	2,16±0,07 ^b	2,47±0,06 ^c	<0,001

Apo-A1: Apolipoproteína A1, Apo-B: Apolipoproteína B, E2: Estradiol, FSH: Hormona estimulante del folículo, HDLc: colesterol HDL, LDLc: colesterol LDL, LH: Hormona luteinizante, T: Testosterona, TSH: Hormona estimulante de tiroides, T4: tiroxina libre.

Los datos son expresados en las distintas unidades como media ± EEM, siendo la p el grado de significación intergrupos. Los superíndices de dicho valor corresponden a la significación intragrupos siendo significativos con $p < 0,05$ cuando no comparten la misma letra. Grupo obesos (OB) (n: 167), sobrepesos (SP) (n: 72) y controles (C) (n: 143).

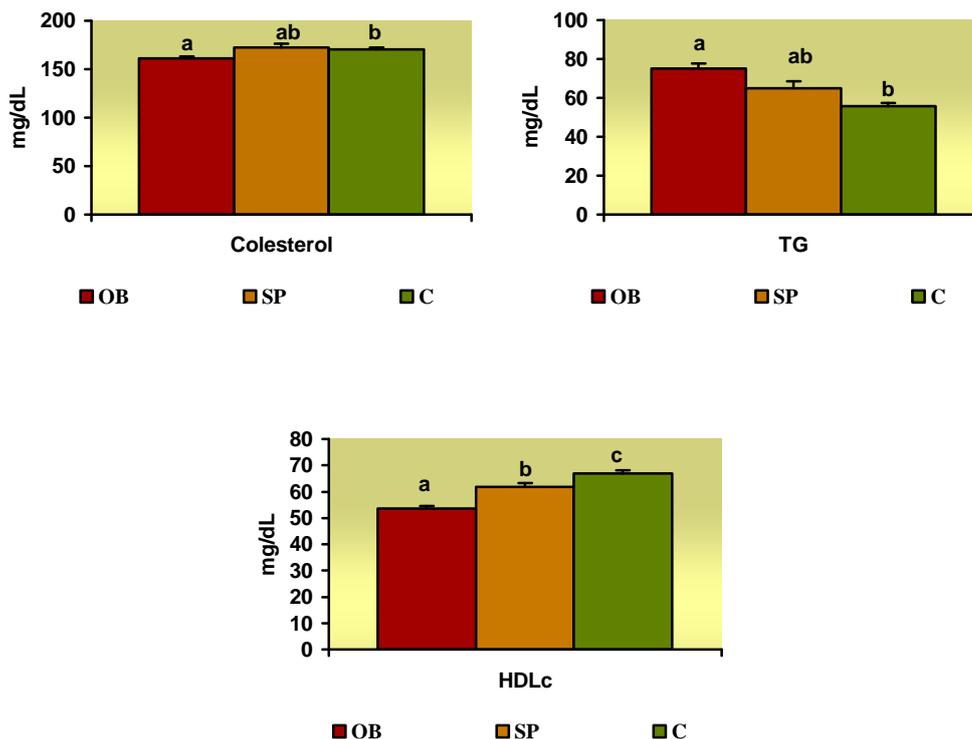


Figura 20. Niveles plasmáticos de colesterol, triglicéridos y HDLc en niños obesos, sobrepesos y controles, prepúberes.

HDLc: Colesterol de alta densidad, TG: Triglicéridos.

Los resultados se expresan en mg/dL como media \pm EEM. Las letras a, b y c indican la significación intragrupos siendo significativos con $p < 0,05$ cuando no comparten la misma letra. Grupo de obesos (OB) (n: 167), sobrepesos (SP) (n: 72) y controles (C) (n: 143).

3.5. Biomarcadores relacionados con la resistencia insulínica

Se encontraron diferencias estadísticamente muy significativas ($p < 0,001$) en el grupo OB respecto al C, en todos los biomarcadores de resistencia insulínica estudiados (insulina, índice HOMA e índice QUICKI), salvo en las concentraciones plasmáticas de glucosa, donde no se constató diferencia alguna entre los 3 grupos de estudio (Figura 21). Se evidenció un estado de RI en los niños obesos, mientras que los niños con sobrepeso mostraron cifras intermedias, pero significativas, respecto al grupo C. Así, los niveles de insulina e índice HOMA fueron superiores en el grupo OB respecto al SP y C (Figura 21). Por el contrario, el índice de QUICKI fue inferior significativamente en el grupo OB frente a los grupos SP y C ($p < 0,001$) (Figura 21). El grupo SP fue superior al

C en cuanto a insulina e índice de HOMA, e inferior respecto al índice de QUICKI (Figura 21).

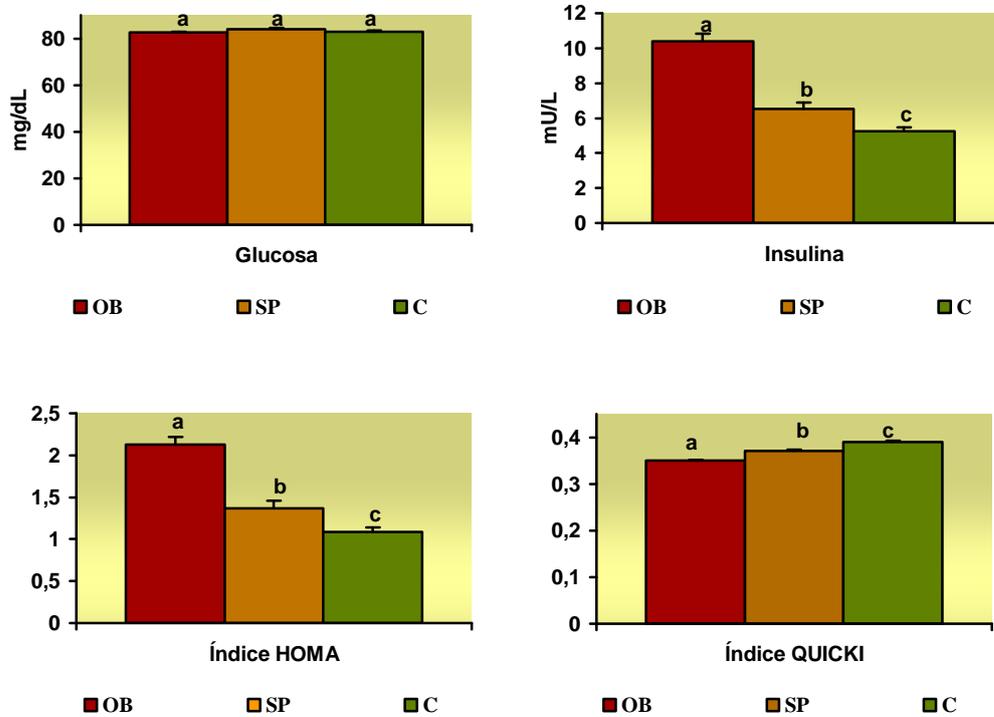


Figura 21. Niveles plasmáticos de glucemia e insulina y valores de los índices de HOMA y QUICKI en niños obesos, sobrepesos y controles, prepúberes.

Índice HOMA: índice de resistencia insulínica, Índice QUICKI: índice de sensibilidad a la insulina.

Los resultados se expresan en las diferentes unidades de medida correspondientes como media \pm EEM. Las letras a, b y c indican la significación intragrupos siendo significativos con $p < 0,05$ cuando no comparten la misma letra. Grupo de obesos (OB) (n: 167), sobrepesos (SP) (n: 72) y controles (C) (n: 143).

Hasta el 16,8 por ciento de los niños del grupo OB presentó hiperinsulinemia (considerada $> 15,05 \mu\text{U/L}$; dos de ellos presentaron niveles de $15 \mu\text{U/L}$) y tan sólo un sujeto del grupo C. Sin embargo, el 28,7 por ciento de los sujetos del grupo OB presentó niveles de HOMA superiores a 2,4, y tan sólo el 5,5 por ciento y el 1,4 por ciento del grupo SP y C, respectivamente, presentaron niveles de HOMA elevados. Los valores de QUICKI fueron significativamente inferiores al resto de grupos, encontrándose el grupo SP en una posición intermedia (Figura 21).

Ningún sujeto presentó IFG, desconociendo si presentaban IGT, al no haber realizado la prueba de sobrecarga oral de glucosa. Tampoco ningún sujeto mostró criterios de DM2.

3.6. Adipoquinas

En cuanto a las adipoquinas, la adiponectina fue significativamente inferior en el grupo OB respecto al SP y C ($p < 0,001$), mientras que la resistina mostró significación del grupo OB frente al C ($p < 0,001$). Los niveles de adiponectina y resistina fueron similares en SP y C. Las concentraciones plasmáticas de leptina sin embargo, fueron significativamente superiores en el grupo OB respecto al resto de grupos ($p < 0,001$) y del mismo modo, la leptina presentó mayores niveles en el grupo SP frente al C (Figura 22).

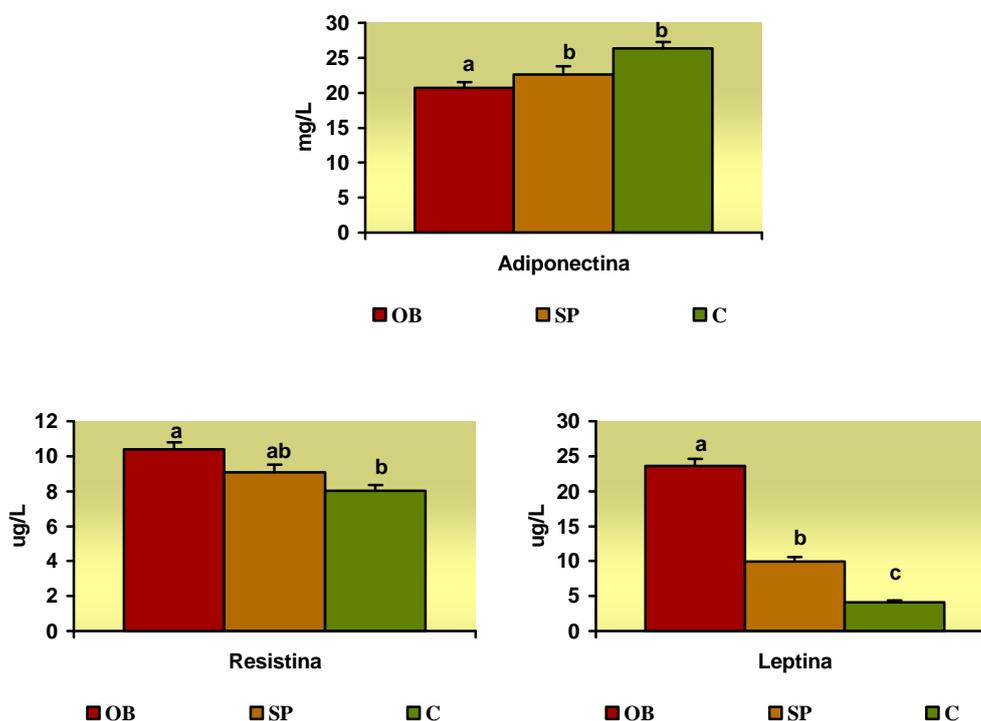


Figura 22. Niveles plasmáticos de adiponectina, resistina y leptina en niños obesos, sobrepesos y controles, prepúberes.

Los resultados se expresan en las diferentes unidades de medida correspondientes como media \pm EEM. Las letras a, b y c indican la significación intragrupos siendo significativos con $p < 0,05$ cuando no comparten la misma letra. Grupo de obesos (OB) (n: 167), sobrepesos (SP) (n: 72) y controles (C) (n: 143).

3.7. Biomarcadores de inflamación

Todos los biomarcadores inflamatorios estudiados (IL-6, IL-8, PCR, MPO, HGF, NGF y TNF- α), a excepción de la MTP-9 y MCP-1, se encontraron significativamente elevados en el grupo OB respecto al grupo C. La PCR fue el único biomarcador inflamatorio estudiado, superior en OB frente a SP y C y en SP respecto a C (Figura 21). Los valores de MTP-9 y MCP-1 fueron similares en ambos grupos (medidos en ug/L y ng/L como media \pm EEM: grupo OB 114,65 \pm 4,85 y 96,72 \pm 5,90, grupo SP 106,32 \pm 6,00 y 88,18 \pm 5,13 y grupo C 116,47 \pm 4,88 y 94,45 \pm 4,60, respectivamente con p: 0,475 en el caso de la MTP-9 y p: 0,633 para MCP-1).

Con respecto a los factores de crecimiento hepatocitario y neural, el primero fue significativamente superior en el grupo OB respecto al SP y C; sin embargo las concentraciones plasmáticas de NGF fueron superiores significativamente en OB respecto a C, solamente. Ambos biomarcadores fueron semejantes en SP y C (Figura 23).

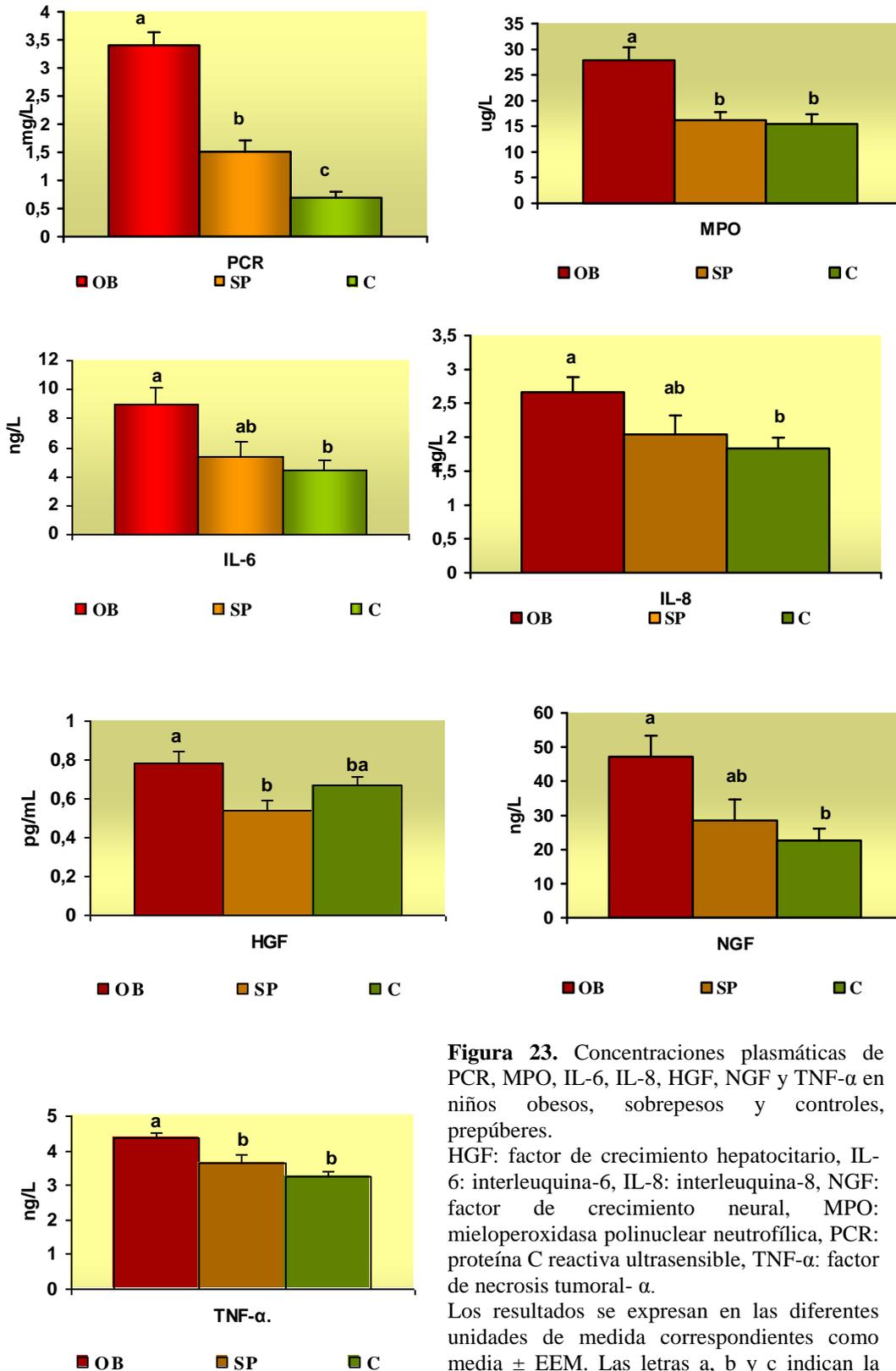


Figura 23. Concentraciones plasmáticas de PCR, MPO, IL-6, IL-8, HGF, NGF y TNF- α en niños obesos, sobrepesos y controles, prepúberes.

HGF: factor de crecimiento hepatocitario, IL-6: interleuquina-6, IL-8: interleuquina-8, NGF: factor de crecimiento neural, MPO: mieloperoxidasa polinuclear neutrofílica, PCR: proteína C reactiva ultrasensible, TNF- α : factor de necrosis tumoral- α .

Los resultados se expresan en las diferentes unidades de medida correspondientes como media \pm EEM. Las letras a, b y c indican la significación intragrupos siendo significativos con $p < 0,05$ cuando no comparten la misma letra. Grupo de obesos (OB) (n: 167), sobrepesos (SP) (n: 72) y controles (C) (n: 143).

3.8. Biomarcadores de riesgo cardiovascular

Todos los biomarcadores de riesgo cardiovascular estudiados (sICAM-1, sVCAM-1, E-se, PAI-1a, PAI-1t), así como las cifras de TAS y TAD, mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo OB y C, salvo la LDLox que no mostró diferencias entre los tres grupos (niveles de LDLox mostrados como media \pm EEM en el grupo OB $1,83 \pm 0,14$ mg/L, en el grupo SP $1,48 \pm 0,16$ mg/L y en el grupo C $1,84 \pm 0,17$ mg/L) (Figura 24-25).

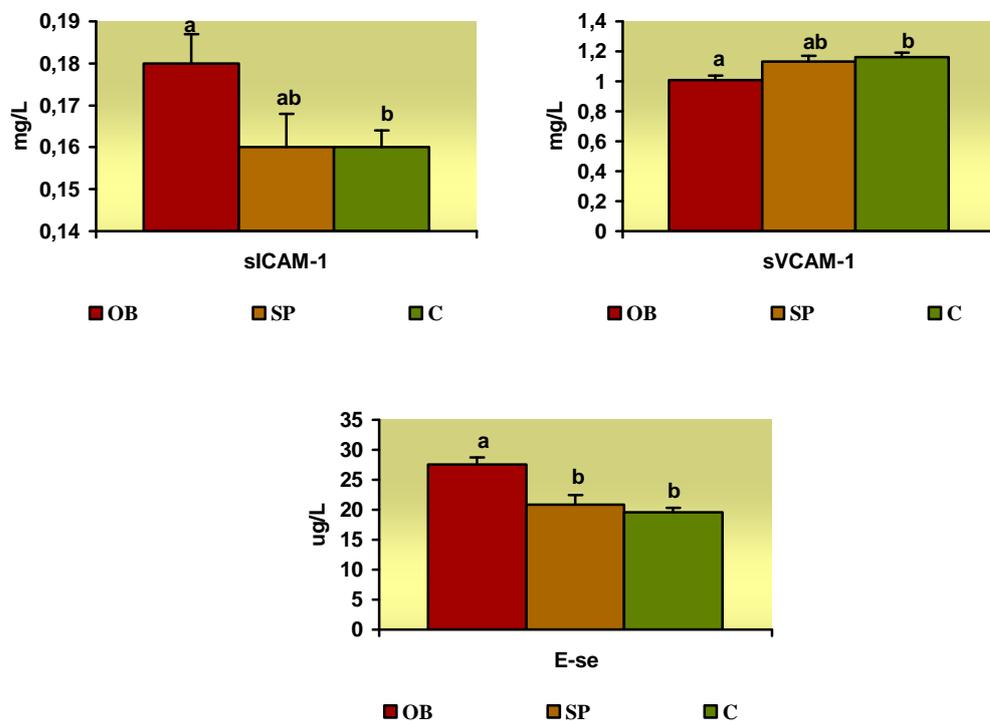


Figura 24. Niveles plasmáticos de sICAM-1, sVCAM-1 y E-se en niños obesos, sobrepesos y controles, prepúberes.

E-se: selectina endotelial, sICAM-1: Molécula soluble de adhesión intracelular soluble 1, sVCAM-1: Molécula de adhesión vascular soluble 1.

Los resultados se expresan en las diferentes unidades de medida correspondientes como media \pm EEM. Las letras a, b y c indican la significación intragrupos siendo significativos con $p < 0,05$ cuando no comparten la misma letra. Grupo de obesos (OB) (n: 167), sobrepesos (SP) (n: 72) y controles (C) (n: 143).

Las moléculas de adhesión, la sICAM-1 mostraron valores más elevados en el grupo OB respecto al C ($p: 0,004$) y la sVCAM-1 valores inferiores respecto al grupo C ($p: 0,001$), no encontrando diferencias entre ambas biomoléculas y los grupos OB y SP. Tampoco se hallaron diferencias significativas entre SP y C (Figura 24).

Los niveles plasmáticos de E-se fueron superiores en el grupo OB respecto al grupo SP y C ($p < 0,001$), siendo similares entre SP y C (Figura 24).

Las concentraciones plasmáticas de PAI-1, los niveles de PAI-1a fueron superiores en el grupo OB respecto al SP y C ($p < 0,001$), y en el grupo SP respecto al C ($p: 0,006$). Sin embargo, el nivel de PAI-1t sólo fue superior del grupo OB respecto al grupo C ($p < 0,001$), siendo similar en SP y C (Figura 25). Finalmente, el grupo OB mostró cifras más elevadas tanto de TAS como de TAD frente al grupo SP y C ($p < 0,001$) y SP respecto a C ($p < 0,001$ y $p: 0,01$, respectivamente) (Figura 25).

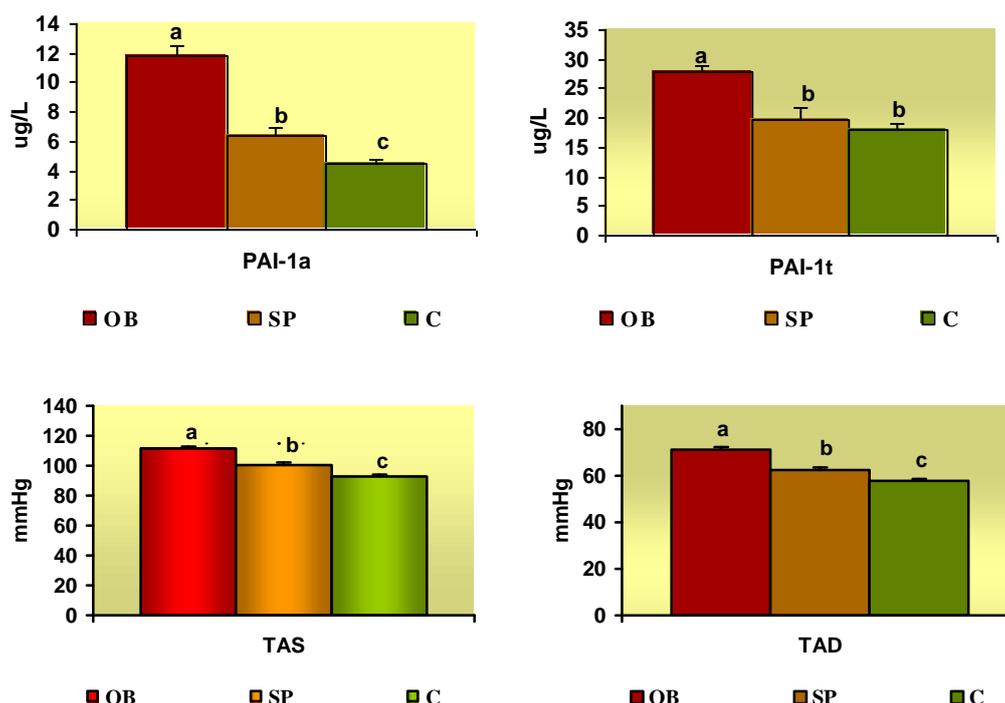


Figura 25. Niveles plasmáticos de PAI-1a y PAI-1t y TAS y TAD en niños obesos, sobrepesos y controles, prepúberes.

PAI-1a: Inhibidor del activador del plasminógeno activado 1, PAI-1t: Inhibidor del activador del plasminógeno total 1, TAS: Presión arterial sistólica, TAD: Presión arterial diastólica.

Los resultados se expresan en las diferentes unidades de medida correspondientes como media \pm EEM. Las letras a, b y c indican la significación intragrupos siendo significativos con $p < 0,05$ cuando no comparten la misma letra. Grupo de obesos (OB) (n: 167), sobrepesos (SP) (n: 72) y controles (C) (n: 143).

3.9. Espesor de las capas íntima-media de la carótida

De las 95 ecografías carotídeas realizadas, 53 se realizaron en niños obesos, 16 en sobrepesos y 26 en controles. El valor IMT derecho medido en mm como media \pm error típico fue de $0,59 \pm 0,02$ (IC 95 por ciento 0,55-0,62), $0,54 \pm 0,02$ (IC 95 por ciento 0,49-0,58) y $0,53 \pm 0,02$ (IC 95 por ciento 0,47-0,58), respectivamente. Los valores del IMT izquierdo fueron similares a los del derecho: $0,57 \pm 0,02$ (IC 95 por ciento 0,54-0,61), $0,51 \pm 0,36$ (IC 95 por ciento 0,43-0,58) y $0,53 \pm 0,02$ (IC 95 por ciento 0,49-0,56), respectivamente (Figura 26). La media de edad de los niños en los que se midió el IMT fue similar en los 3 grupos, 8,82 años, 8,93 años y 9,23 años, respectivamente. Aunque no se evidenciaron diferencias significativas respecto al IMT intergrupos (p : 0,09 y 0,06, para el IMT derecho e izquierdo) los datos muestran una tendencia al incremento del mismo con la obesidad.

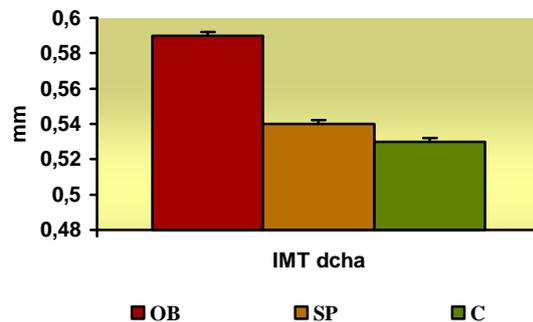


Figura 26. Medida del grosor de las capas íntima-media de la carótida derecha en niños obesos, sobrepesos y controles, prepúberes.

IMTdcha: grosor de las capas íntima-media de la carótida derecha.

Los resultados se expresan en mm.

Grupo de obesos (OB) (n: 167), sobrepesos (SP) (n: 72) y controles (C) (n: 143).

3.10. Función hepática y grado de ecogenicidad hepática

Los niños obesos presentaron cifras significativamente superiores de ALT respecto a los niños con sobrepeso y controles, aunque dentro de la normalidad. Del mismo modo, los niveles plasmáticos de ALT fueron también significativamente superiores en el grupo SP respecto al C (Tabla 11). Sin embargo, las cifras de AST fueron menores en el grupo OB que en el C, y similares entre OB y SP (Tabla 11). Ningún sujeto a estudio mostró hipertransaminasemia compatible con NASH. La GGT se encontró más elevada en el grupo OB que en el C. Los niveles de FA fueron significativamente menores en el grupo OB que en el resto de grupos (Tabla 11).

Tabla 11. Valores de los marcadores hepáticos en niños obesos, sobrepesos y controles, prepúberes.

Función hepática	OB	SP	C	p
AST (U/L)	25,38±0,47 ^a	26,04±0,53 ^{ab}	27,34±0,40 ^b	0,005
ALT (U/L)	23,74±0,68 ^a	18,57±0,55 ^b	17,34±0,45 ^b	0,000
GGT (U/L)	14,37±0,75 ^a	12,27±0,53 ^{ab}	11,58±0,35 ^b	0,014
FA (U/L)	324,11±20,39 ^a	439,09±26,84 ^b	439,99±19,88 ^b	0,000

ALT: Alanino transaminasa; AST: Aspartato transaminasa; FA: Fosfatasa alcalina; GGT: Gamma-glutamil transpeptidasa.

Los datos son expresados en U/L como media ± EEM, siendo la p el grado de significación intergrupos. Los superíndices de dicho valor corresponden a la significación intragrupos siendo significativos con $p < 0,05$ cuando no comparten la misma letra. Grupo obesos (OB) (n: 167), sobrepesos (SP) (n: 72) y controles (C) (n: 143).

Se realizaron 82 ecografías abdominales: 48 en el grupo OB, 12 en el SP y 22 en el C. Hasta un 18,8 por ciento de estos niños obesos presentaron alteraciones en la ecogenicidad hepática compatibles con grado I de la clasificación de Papandreou y colaboradores (2007); sólo un sujeto presentó un grado II. Asimismo, el 9 por ciento de los niños controles presentaron hiperecogenicidad hepática grado I y el 9 por ciento grado II (Figura 27). 3 sujetos del grupo SP presentaron alteraciones en la ecografía hepática grado I.

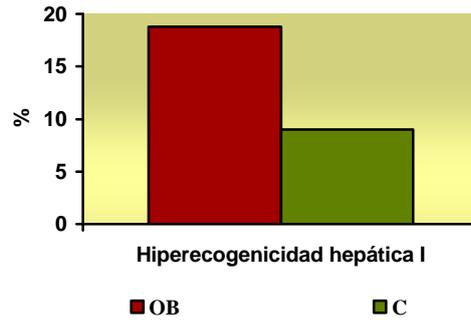


Figura 27. Alteraciones en la ecogenicidad hepática según la clasificación de Papandreou y colaboradores (2007), en niños obesos y controles, prepúberes. Los resultados se expresan en por ciento. Grupo de obesos (OB) (n: 167) vs controles (C) (n: 143).

3.11. Niños prepúberes con síndrome metabólico

El 13,2 por ciento de los niños obesos cumplieron 3 o más de los criterios de SM según la clasificación de Viner y colaboradores (2004). Por el contrario, 1 sujeto del grupo SP cumplió dichos criterios y ninguno lo hizo en el grupo C (Tabla 12). Los criterios del SM que más se repitieron fueron la obesidad (97 por ciento de los casos) y la HTA (94 por ciento), seguida de la hiperinsulinemia (69,7 por ciento). A la cola se encontró la hipoHDLc, en un 39,4 por ciento de los casos y la hipertrigliceridemia en el 27,2 por ciento de los casos. No hubo casos de AGA, como anteriormente se ha comentado.

Tabla 12. Criterios de síndrome metabólico según Viner y colaboradores (2004) que cumplían los niños prepúberes.

Criterios SM	1	2	3	4	5
Grupo OB	92	53	17	4	1
Grupo SP	40	5	1	0	0
Grupo C	7	1	0	0	0

SM: Síndrome Metabólico.

Los resultados se expresan en números absolutos.

Grupo de obesos (OB) (n: 167), sobrepesos (SP) (n: 72) y controles (C) (n: 143).

3.12. Correlaciones entre los datos antropométricos, parámetros bioquímicos, biomarcadores de resistencia a la insulina, inflamatorios y de riesgo cardiovascular, en niños obesos, sobrepesos y controles, prepúberes

Tanto el IMC como el IMC z score se correlacionaron positiva y fuertemente con todos los componentes estudiados del SM (PC; insulina, HOMA y negativamente con QUICKI; a nivel lipídico con los TG y negativamente con el HDLc y la Apo-A1; TAS y TAD), así como con otros parámetros propuestos como la uricemia; adipoquinas como la leptina y resistina y negativamente con la adiponectina; parámetros inflamatorios como la IL-6 (r: 0,14 con p: 0,007), IL-8 (r: 0,17 con p: <0,001), MPO y PCR; parámetros de riesgo cardiovascular como el sICAM-1 (r: 0,17 con p: <0,001), E-se y PAI-1a y a nivel hepático con la ALT. Asimismo, se correlacionó negativamente con la sideremia (Tabla 13).

Tabla 13. Correlaciones entre el IMC e IMC z score y los parámetros antropométricos, bioquímicos, biomarcadores de resistencia a la insulina, inflamatorios y de riesgo cardiovascular, en niños obesos, sobrepesos y controles, prepúberes.

IMC	r	p	IMC z score	r	p
PC	0,79	<0,001	PC	0,70	<0,001
Insulina	0,63	<0,001	Insulina	0,55	<0,001
QUICKI	-0,62	<0,001	QUICKI	-0,54	<0,001
HOMA	0,60	<0,001	HOMA	0,52	<0,001
TG	0,36	<0,001	TG	0,32	<0,001
HDLc	-0,42	<0,001	HDLc	-0,41	<0,001
Apo-A1	-0,35	<0,001	Apo-A1	-0,35	<0,001
Apo-A1/ApoB	-0,35	<0,001	Apo-A1/B	-0,33	<0,001
TAS	0,58	<0,001	TAS	0,53	<0,001
TAD	0,49	<0,001	TAD	0,48	<0,001
Ácido úrico	0,49	<0,001	Ácido úrico	0,46	<0,001
Leptina	0,77	<0,001	Leptina	0,74	<0,001
Adiponectina	-0,28	<0,001	Adiponectina	-0,21	<0,001
Resistina	0,25	<0,001	Resistina	0,23	<0,001
PCR	0,50	<0,001	PCR	0,49	<0,001
TNF- α	0,25	<0,001	TNF- α	0,27	<0,001
MPO	0,19	<0,001	MPO	0,24	<0,001
PAI-1a	0,50	<0,001	PAI-1a	0,44	<0,001
E-Se	0,31	<0,001	E-Se	0,31	<0,001
ALT	0,40	<0,001	ALT	0,40	<0,001
Hierro	-0,34	<0,001	Hierro	-0,34	<0,001
Testosterona	0,33	<0,001	Testosterona	0,20	<0,001

ALT: Alanina aminotransferasa. Apo-A1: Apolipoproteína-A1. Apo-B: Apolipoproteína B. E-se: Selectina endotelial. HDLc: Colesterol de alta densidad lipídica. HOMA: Índice de resistencia a la insulina. IMC: Índice de masa corporal. IMC z: Índice de masa corporal z score. MPO: Mieloperoxidasa neutrofílica. PAI-1a: Inhibidor del activador del plasminógeno activo-1. p: Probabilidad. PC: Perímetro cintura. PCR: Proteína C reactiva ultrasensible. QUICKI: Índice de sensibilidad a la insulina. r: Coeficiente de correlación de Pearson. TAD: Tensión arterial diastólica. TAS: Tensión arterial sistólica. TG: Triglicéridos. TNF- α : Factor de necrosis tumoral- α . Grupo de obesos (OB) (n: 167), sobrepesos (SP) (n: 72) y controles (C) (n: 143).

De forma muy similar, el PC se correlacionó con los mismos parámetros que lo hizo el IMC (Tabla 14). Sin embargo, tras ajustar dichas correlaciones con IMC z score se objetivó una menor correlación con el ácido úrico, PCR, E-se y ALT, aún siendo muy significativas (Tabla 14).

Tabla 14. Correlaciones entre el PC y los parámetros bioquímicos, biomarcadores de resistencia a la insulina, inflamatorios y de riesgo cardiovascular, en niños obesos, sobrepesos y controles, prepúberes. Tabla anexa con las citadas correlaciones ajustadas según IMC z score.

PC	Ajuste según IMC z score			
r	p	r	p
Insulina	0,56	<0,001	0,46	<0,001
QUICKI	-0,55	<0,001	-0,45	<0,001
HOMA	0,54	<0,001	0,43	<0,001
TG	0,28	<0,001	0,22	<0,001
HDLc	-0,38	<0,001	-0,21	<0,001
TAS	0,54	<0,001	0,35	<0,001
TAD	0,45	<0,001	0,32	<0,001
Ácido úrico	0,39	<0,001	0,16	<0,001
Leptina	0,65	<0,001	0,39	<0,001
Adiponectina	-0,29	<0,001	-0,21	<0,001
PCR	0,41	<0,001	0,20	<0,001
E-se	0,23	<0,001	0,13	0,008
PAI-1a	0,45	<0,001	0,24	<0,001
ALT	0,37	<0,001	0,17	<0,001

ALT: Alanina aminotrasferasa. E-se: Selectina endotelial. HDLc: Colesterol de alta densidad lipídica. HOMA: Índice de resistencia a la insulina. IMC z: Índice de masa corporal z score. p: Probabilidad. PAI-1a: Inhibidor del activador del plasminógeno activo-1. PC: Perímetro cintura. PCR: Proteína C reactiva ultrasensible. QUICKI: Índice de sensibilidad a la insulina. r: Coeficiente de correlación de Pearson. TAD: Tensión arterial diastólica. TAS: Tensión arterial sistólica. TG: Triglicéridos. Grupo de obesos (n: 167), sobrepesos (n: 72) y controles (n: 143).

Los biomarcadores de RI estudiados, insulinemia y los índices HOMA y de sensibilidad a la insulina, QUICKI, se correlacionaron positivamente con todos los componentes “clásicos” del SM, salvo con el HDLc (el índice de QUICKI, que se correlacionó de forma negativa): con la obesidad (IMC e IMC z score) (Tabla 13), central (PC) (Tabla 14), con la hipertrigliceridemia, HTA (tanto TAS como TAD) así como con el ácido úrico, leptina, adiponectina, resistina, PCR, PAI-1 activo y total y a nivel hepático con la ALT y la GGT (Tabla 15). Tras realizar el ajuste según IMC z score, se descubrió que la correlación entre los biomarcadores de RI y el ácido úrico, resistina, PCR, ALT y GGT, era debida, en parte, al IMC, aunque persistía la significación (Tabla 15).

Tabla 15. Correlaciones entre los biomarcadores de resistencia a la insulina y los parámetros bioquímicos, biomarcadores inflamatorios y de riesgo cardiovascular, en niños obesos, sobrepesos y controles, prepúberes. Tabla anexa con las citadas correlaciones ajustadas según IMC z score.

Biomarcadores de resistencia a la insulina		r	p	Ajuste con IMC z score	
				r	p
TG	Insulina	0,38	<0,001	0,35	<0,001
	HOMA	0,37	<0,001	0,33	<0,001
	QUICKI	-0,37	<0,001	-0,34	<0,001
TAS	Insulina	0,40	<0,001	0,40	<0,001
	HOMA	0,47	<0,001	0,39	<0,001
	QUICKI	-0,43	<0,001	-0,37	<0,001
TAD	Insulina	0,40	<0,001	0,35	<0,001
	HOMA	0,38	<0,001	0,32	<0,001
	QUICKI	-0,36	<0,001	-0,30	<0,001
Ácido úrico	Insulina	0,37	<0,001	0,24	<0,001
	HOMA	0,36	<0,001	0,22	<0,001
	QUICKI	-0,34	<0,001	-0,22	<0,001
Leptina	Insulina	0,60	<0,001	0,47	<0,001
	HOMA	0,57	<0,001	0,45	<0,001
	QUICKI	-0,58	<0,001	-0,48	<0,001
Adiponectina	Insulina	-0,24	<0,001	-0,20	<0,001
	HOMA	-0,24	<0,001	-0,19	<0,001
	QUICKI	0,29	<0,001	0,21	<0,001
Resistina	Insulina	0,23	<0,001	0,14	<0,001
	HOMA	0,23	<0,001	0,15	<0,001
	QUICKI	-0,18	<0,001	-0,13	<0,001
PCR	Insulina	0,36	<0,001	0,26	<0,001
	HOMA	0,34	<0,001	0,25	<0,001
	QUICKI	-0,33	<0,001	-0,28	<0,001
E-se	Insulina	0,27	<0,001	0,23	<0,001
	HOMA	0,27	<0,001	0,23	<0,001
	QUICKI	-0,25	<0,001	-0,23	<0,001
PAI-1a	Insulina	0,47	<0,001	0,38	<0,001
	HOMA	0,45	<0,001	0,36	<0,001
	QUICKI	-0,43	<0,001	-0,34	<0,001
PAI-1t	Insulina	0,33	<0,001	0,26	<0,001
	HOMA	0,32	<0,001	0,27	<0,001
	QUICKI	-0,27	<0,001	-0,27	<0,001
ALT	Insulina	0,43	<0,001	0,29	<0,001
	HOMA	0,42	<0,001	0,27	<0,001
	QUICKI	-0,39	<0,001	-0,26	<0,001
GGT	Insulina	0,32	<0,001	0,23	<0,001
	HOMA	0,31	<0,001	0,22	<0,001
	QUICKI	-0,34	<0,001	-0,25	<0,001

ALT: Alanino transaminasa. E-se: Selectina endotelial. GGT: Gamma glutaril transpeptidasa. HOMA: Índice de resistencia a la insulina. IMC z: Índice de masa corporal z score. p: Probabilidad. PAI-1a: Inhibidor del activador del plasminógeno activo-1. PAI-1t: Inhibidor del activador del plasminógeno total-1. PCR: Proteína C reactiva ultrasensible. QUICKI: Índice de sensibilidad a la insulina. r: Coeficiente de correlación de Pearson. TAD: Tensión arterial diastólica. TAS: Tensión arterial sistólica. TG: Triglicéridos.

Grupo de obesos (n: 167), sobrepesos (n: 72) y controles (n: 143).

A priori, en el perfil lipídico, además de las correlaciones con los datos antropométricos y los biomarcadores de RI ya mencionados (Tablas 13-15), tanto los TG como el HDLc se correlacionaron de forma positiva y negativa, respectivamente, con la leptina, y con el PAI-1 a (Tabla 16 y Figura 28). Además, el HDLc se correlacionó de forma positiva con la adiponectina (Figura 28). Tras realizar los ajustes pertinentes con el IMC z score, sólo persistieron las correlaciones entre los TG y el PAI-1 a y el HDLc y la adiponectina (Figura 28).

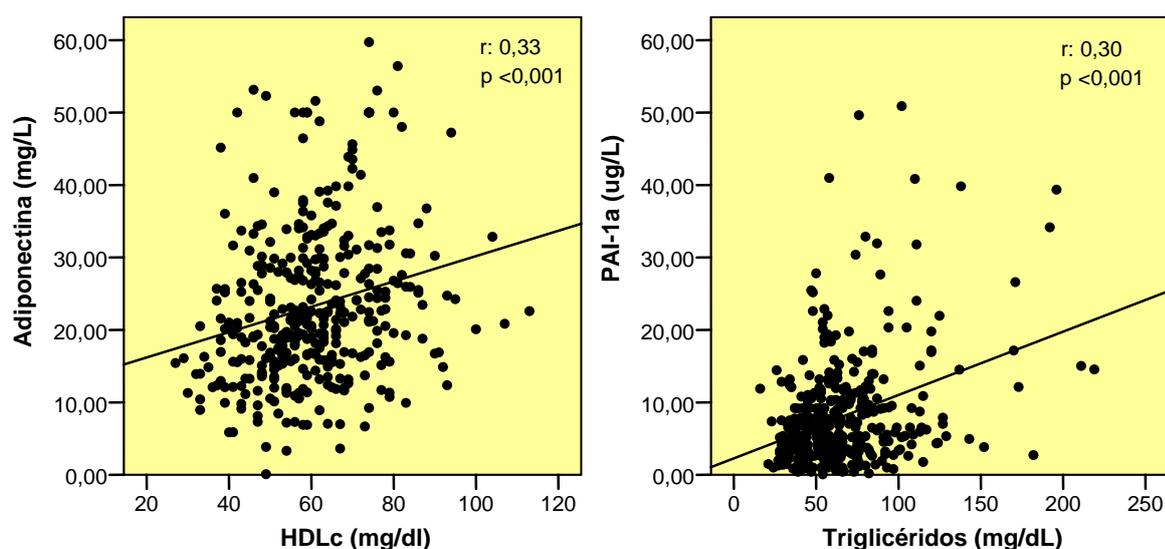


Figura 28. Correlaciones entre el HDLc y la adiponectina y entre los triglicéridos y el PAI-1a, ajustadas según IMC z score.

HDLc: Colesterol de alta densidad lipídica. IMC z: Índice de masa corporal z score. p: Probabilidad. r: Coeficiente de correlación de Pearson. PAI-1a: Inhibidor del activador del plasminógeno activo-1.

Tabla 16. Correlaciones entre el lipidograma y las adipoquinas, biomarcadores inflamatorios y de riesgo cardiovascular, en niños obesos, sobrepesos y controles, prepúberes. Tabla anexa con las citadas correlaciones ajustadas según IMC z score.

Lipidograma	Ajustes según IMC z score			
	r	p	r	p
HDLc-PCR	-0,31	<0,001	-0,19	<0,001
Apo-A1-PCR	-0,30	<0,001	-0,17	<0,001
TG-leptina	0,29	<0,001	0,14	<0,001
HDLc-leptina	-0,32	<0,001	-0,06	0,09
Apo-A1-adiponectina	0,22	<0,001	0,24	<0,001
HDLc-PAI-1a	-0,31	<0,001	-0,16	<0,001

Apo-A1: Apolipoproteína-A1. HDLc: Colesterol de alta densidad lipídica. IMC z: Índice de masa corporal z score. p: Probabilidad. r: Coeficiente de correlación de Pearson. PAI-1a: Inhibidor del activador del plasminógeno activo-1. PCR: Proteína C reactiva. TG: Triglicéridos. Grupo de obesos (n: 167), sobrepesos (n: 72) y controles (n: 143).

El ácido úrico se correlacionó con el IMC e IMC z score y PC; en relación con el metabolismo de los hidratos de carbono (positivamente con la insulina, índice HOMA y negativamente con el índice QUICKI) como se citó anteriormente (Tablas 13-15). Además, se correlacionó débilmente con TAS y TAD (Tabla 17) y positivamente con la leptina, de forma dependiente al IMC z score ($r: 0,15$, $p: <0,001$). El biomarcador inflamatorio que se correlacionó con el ácido úrico fue la PCR y débilmente con la MPO, y el de riesgo cardiovascular fue el PAI-1a. Se correlacionó además con la ALT (Figura 29) y la testosterona (Tabla 17). Tras corregir estas correlaciones con el IMC z score las correlaciones fueron débiles, aunque persistía la significación estadística.

Tabla 17. Correlaciones entre el ácido úrico y los parámetros bioquímicos, adipoquinas, biomarcadores inflamatorios y de riesgo cardiovascular, en niños obesos, sobrepesos y controles, prepúberes. Tabla anexa con las citadas correlaciones ajustadas según IMC z score.

Ácido úrico	Ajuste según IMC z score			
	r	p	r	p
TAS	0,22	<0,001	0,22	<0,001
TAD	0,20	<0,001	0,20	<0,001
Adiponectina	-0,25	<0,001	-0,24	<0,001
PCR	0,34	<0,001	0,24	<0,001
MPO	0,18	<0,001	0,23	<0,001
PAI-1a	0,32	<0,001	0,19	<0,001
Testosterona	0,31	<0,001	0,25	<0,001

IMC z: Índice de masa corporal z score. MPO: Mieloperoxidasa neutrofilica. p: Probabilidad. PAI-1a: Inhibidor del activador del plasminógeno activo-1. PCR: Proteína C reactiva ultrasensible. r: Coeficiente de correlación de Pearson. TAD: Tensión arterial diastólica. TAS: Tensión arterial sistólica.

Grupo de obesos (n: 167), sobrepesos (n: 72) y controles (n: 143).

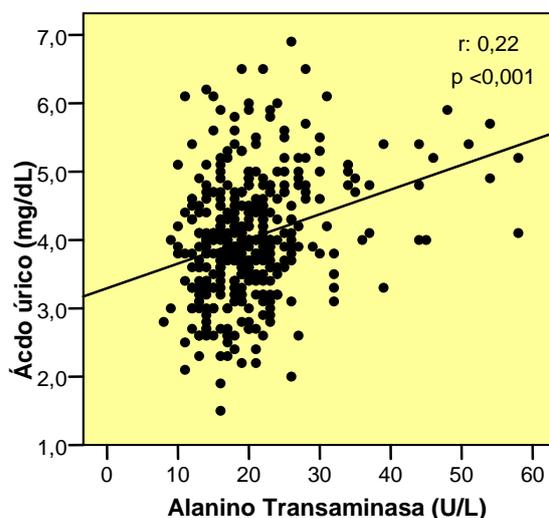


Figura 29. Correlación entre la alanino transaminasa y el ácido úrico, ajustados según IMC z score.

p: Probabilidad. r: Coeficiente de correlación de Pearson.

En relación a las adipoquinas estudiadas, la leptina fue la que mostró mayor número de correlaciones significativas, tanto con los componentes del SM “clásicos” (Tablas 13-15 y 18). Cabe destacar la fuerte correlación positiva con el IMC (Figura 30). Además, la leptina se correlacionó positivamente con parámetros inflamatorios como la IL-6(débil), IL-8, PCR, HGF y TNF- α , y con parámetros de riesgo cardiovascular como MCP-1, sVCAM-1 (de forma negativa) y PAI-1 a (de forma dependiente a la obesidad), así como con la ALT a nivel hepático (Tabla 18 y Figura 30).

Tabla 18. Correlaciones entre la leptina y los parámetros bioquímicos, biomarcadores inflamatorios y de riesgo cardiovascular, en niños obesos, sobrepesos y controles, prepúberes. Tabla anexa con las citadas correlaciones ajustadas según IMC z score.

Leptina	Ajustes según IMC z score			
	r	p	r	p
TAS	0,51	<0,001	0,38	<0,001
TAD	0,51	<0,001	0,47	<0,001
IL-6	0,16	0,001	0,13	<0,001
IL-8	0,22	<0,001	0,29	<0,001
PCR	0,50	<0,001	0,36	<0,001
HGF	0,28	<0,001	0,36	<0,001
NGF	0,23	<0,001	0,23	<0,001
MCP-1	0,17	0,001	0,28	<0,001
sVCAM-1	-0,24	<0,001	-0,28	<0,001
PAI-1 a	0,40	<0,001	0,18	<0,001
ALT	0,39	<0,001	0,23	<0,001

ALT: Alanino transaminasa. HGF: Factor de crecimiento hepatocitario. IL-6: Interleuquina-6. IL-8: Interleuquina-8. IMC z: Índice de masa corporal z score. MCP-1: Marcador quimioattractivo de los macrófagos de tipo 1. NGF: Factor de crecimiento neural. p: Probabilidad. PAI-1a: Inhibidor del activador del plasminógeno activo-1. PCR: Proteína C reactiva ultrasensible. r: Coeficiente de correlación de Pearson. sVCAM-1: Forma soluble de la molécula de adhesión celular de los vasos de tipo 1. TAD: Tensión arterial diastólica. TAS: Tensión arterial sistólica.

Grupo de obesos (OB) (n: 167), sobrepesos (SP) (n: 72) y controles (C) (n: 143).

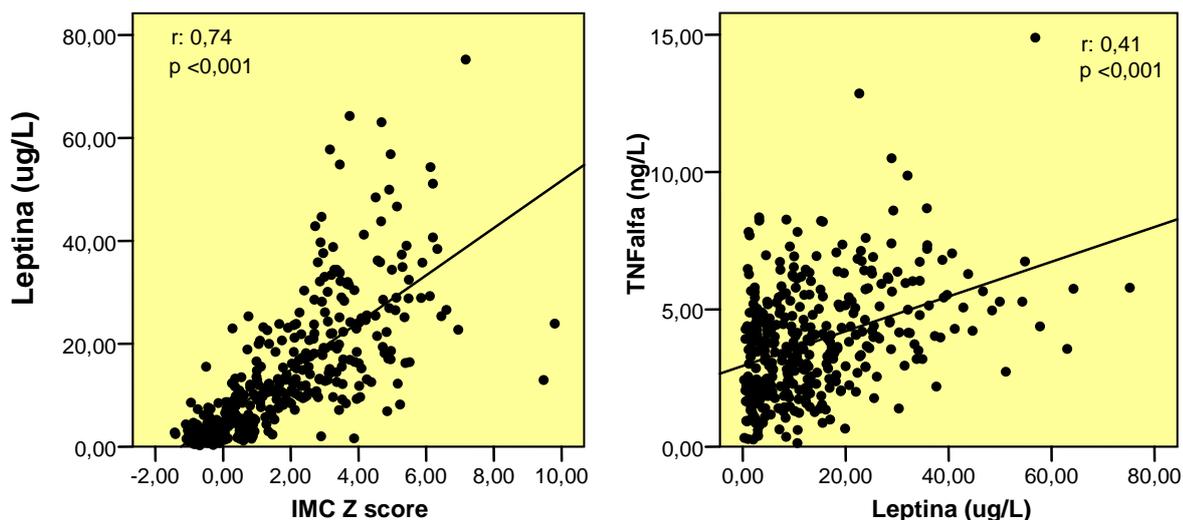


Figura 30. Correlaciones entre el IMC z score y el TNF- α y la leptina.
 IMC z: Índice de masa corporal z score. p: Probabilidad. r: Coeficiente de correlación de Pearson.
 TNF- α : Factor de necrosis tumoral- α .

La adiponectina se correlacionó de forma negativa tanto con los parámetros antropométricos como los de RI, anteriormente comentados (Tabla 13-15). Además, se correlacionó de forma positiva e independiente del IMC z score con la resistina y débilmente con la PCR (Tabla 19).

Tabla 19. Correlaciones entre la adiponectina y resistina y PCR, en niños obesos, sobrepesos y controles prepúberes. Tabla anexa con las citadas correlaciones ajustadas según IMC z score.

Adiponectina	Ajustes según IMC z score			
	r	p	r	p
Resistina	0,16	0,002	0,31	<0,001
PCR	-0,20	<0,001	-0,18	<0,001

IMC z: Índice de masa corporal z score. p: Probabilidad. PCR: Proteína C reactiva; r: Coeficiente de correlación de Pearson.

Grupo de obesos (OB) (n: 167), sobrepesos (SP) (n: 72) y controles (C) (n: 143).

La resistina por su parte, mostró correlaciones débiles con IMC, RI (Tabla 13 y 15), con TAS, TAD y PAI-1a (Tabla 20) y moderada con la MPO, persistiendo tras ajustar por IMC z score (r: 0,30 con p < 0,001) (Figura 31).

Tabla 20. Correlaciones entre la resistina y las cifras tensionales y PAI-1a, en niños obesos, sobrepesos y controles prepúberes. Tabla anexa con las citadas correlaciones ajustadas según IMC z score.

Resistina	Ajustes según IMC z score			
	r	p	r	p
TAS	0,23	<0,001	0,12	0,001
TAD	0,23	<0,001	0,15	<0,001
PAI-1a	0,26	<0,001	0,17	<0,001

IMC z: Índice de masa corporal z p: Probabilidad. PAI-1a: Inhibidor del activador del plasminógeno activo-1. r: Coeficiente de correlación de Pearson. TAD: tensión arterial diastólica; TAS: tensión arterial sistólica;

Grupo de obesos (OB) (n: 167), sobrepesos (SP) (n: 72) y controles (C) (n: 143).

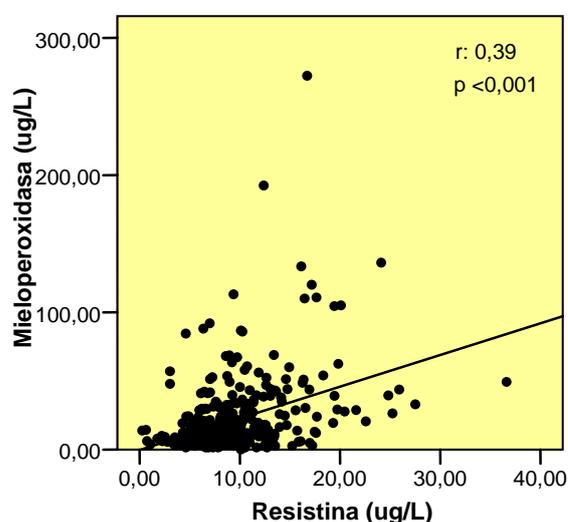


Figura 31. Correlación entre la mieloperoxidasa y la resistina. p: Probabilidad. r: Coeficiente de correlación de Pearson.

Los biomarcadores inflamatorios estudiados, se correlacionaron positiva y fuertemente entre sí, siendo la PCR el que más se relacionó con los parámetros antropométricos, bioquímicos en general como el ácido úrico e hierro, RI, leptina y adiponectina, inflamatorios, de riesgo cardiovascular como la TAS, la sICAM-1 (r: 0,14 con $p < 0,001$ tras ajuste por IMC z score), la E-se, PAI-1a y PAI-1t (Tablas 13-21). Cabe destacar la fuerte correlación existente entre la PCR y el IMC z score y la leptina, ya indicados (Figura 32). Del mismo modo, la PCR se correlacionó positiva e independientemente del IMC z score con los leucocitos (Tabla 21).

Tabla 21. Correlaciones entre la proteína C reactiva ultrasensible y los parámetros bioquímicos, inflamatorios y de riesgo cardiovascular, en niños obesos, sobrepesos y controles, prepúberes. Tabla anexa con las citadas correlaciones ajustadas según IMC z score.

PCR	Ajuste según IMC z score			
	r	p	r	p
TAS	0,32	<0,001	0,16	<0,001
TNF- α	0,20	< 0,001	0,20	< 0,001
PAI-1 a	0,33	<0,001	0,24	<0,001
PAI-1 t	0,27	<0,001	0,24	<0,001
E-se	0,28	<0,001	0,21	<0,001
Leucocitos	0,35	<0,001	0,40	<0,001
Hierro	-0,40	<0,001	-0,39	<0,001

E-se: selectina endotelial. IMC z score: Índice de masa corporal z score. p: Probabilidad. PAI-1a: Inhibidor del activador del plasminógeno activo-1. PAI-1t: Inhibidor del activador del plasminógeno total-1. PCR: proteína C reactiva ultrasensible. r: Coeficiente de correlación de Pearson. TAS: Tensión arterial sistólica. TNF- α : Factor de necrosis tumoral- α .

Grupo de obesos (OB) (n: 167), sobrepesos (SP) (n: 72) y controles (C) (n: 143).

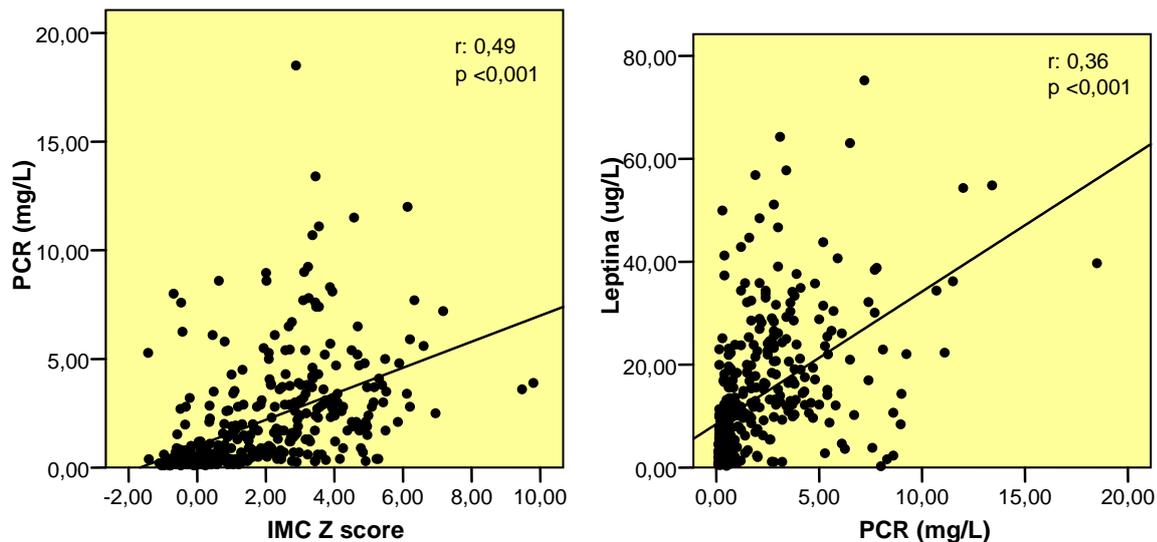


Figura 32. Correlaciones entre la PCR e IMC z score y leptina, ajustadas ésta última según IMC z score.

IMC z score: Índice de masa corporal z score. p: Probabilidad. PCR: proteína C reactiva ultrasensible. r: Coeficiente de correlación de Pearson.

El TNF- α sobretodo se correlacionó positivamente con los parámetros antropométricos (Tabla 13), inflamatorios como la IL-6, IL-8, MCP-1, HGF y NGF (Tabla 22 y Figura 33); leptina (Tabla 18) y los parámetros de riesgo cardiovascular tanto sVCAM-1 como con sICAM-1 (Tabla 22).

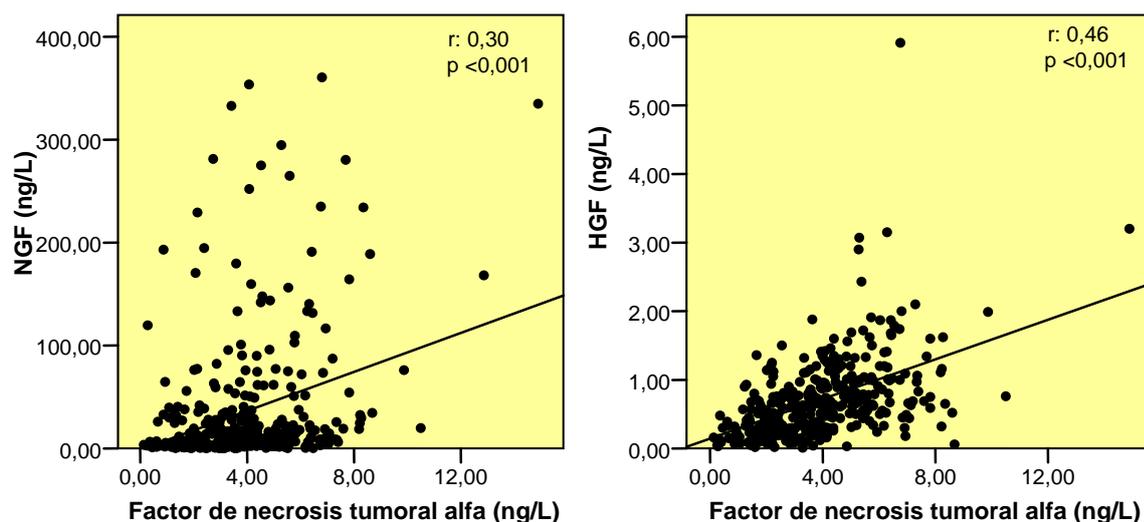


Figura 33. Correlaciones entre el NGF y HGF y TNF- α , ajustadas según IMC z score.

HGF: Factor de crecimiento hepatocitario. IMC z score: Índice de masa corporal z score. NGF: Factor de crecimiento neural. p: Probabilidad. r: Coeficiente de correlación de Pearson. TNF- α : Factor de necrosis tumoral- α .

Tabla 22. Correlaciones entre el factor de necrosis tumoral- α y los biomarcadores inflamatorios y de riesgo cardiovascular, en niños obesos, sobrepesos y controles, prepúberes. Tabla anexa con las citadas correlaciones ajustadas según IMC z score.

TNF- α	Ajuste según IMC z score			
	r	p	r	p
IL-6	0,21	<0,001	0,18	<0,001
IL-8	0,31	<0,001	0,30	<0,001
MCP-1	0,46	<0,001	0,48	<0,001
sVCAM-1	0,23	<0,001	0,24	<0,001
sICAM-1	0,32	<0,001	0,27	<0,001

IL-6: Interleuquina-6. IL-8: Interleuquina-8. IMC z score: Índice de masa corporal z score. MCP-1: Marcador quimioatractivo de los macrófagos de tipo 1. p: Probabilidad. r: Coeficiente de correlación de Pearson. sICAM-1: Forma soluble de la molécula de adhesión intercelular de carácter inmunoglobulina tipo 1. sVCAM-1: Forma soluble de la molécula de adhesión celular de los vasos de tipo 1. TNF- α : Factor de necrosis tumoral- α .

Grupo de obesos (OB) (n: 167), sobrepesos (SP) (n: 72) y controles (C) (n: 143).

El HGF y NGF, además de con el TNF- α y leptina (Tablas 18 y 22), se correlacionaron entre sí ; el HGF además se asoció MCP-1, MTP-9 y de forma débil con IL-6 e IL-8 (Tabla 23). Del mismo modo, el MCP-1 además de correlacionarse con el TNF- α y leptina (Tablas 18 y 22), lo hizo con PAI-1t, sVCAM-1 y la GGT, permaneciendo las citadas correlaciones tras ajustar con IMC z score, a excepción del PAI-1t (Tabla 23). La MTP-9 se correlacionó positivamente y de forma independiente

al IMC z score con el sVCAM-1, sICAM-1, PAI-1a y t y leucocitos (Tabla 23 y figura 34).

Tabla 23. Correlaciones entre diversos biomarcadores inflamatorios y los biomarcadores de riesgo cardiovascular, en niños obesos, sobrepesos y controles prepúberes. Tabla anexa con las citadas correlaciones ajustadas según IMC z score.

Biomarcadores inflamatorios	Ajuste según IMC z score			
	r	p	r	p
NGH-IL-6	0,80	<0,001	0,81	<0,001
NGH-IL-8	0,77	<0,001	0,80	<0,001
NGF-HGF	0,23	<0,001	0,23	<0,001
HGF-IL-6	0,20	<0,001	0,15	<0,001
HGF-IL-8	0,25	<0,001	0,20	<0,001
HGF-MTP-9	0,30	<0,001	0,31	<0,001
IL-6-IL-8	0,75	<0,001	0,76	<0,001
MCP-1-HGF	0,50	<0,001	0,45	<0,001
MCP-1-sVCAM-1	-0,21	<0,001	-0,28	<0,001
MCP-1-PAI-1t	0,24	<0,001	0,20	<0,001
MCP-1 GGT	0,29	<0,001	0,35	<0,001
MTP-9-MPO	0,20	<0,001	0,16	<0,001
MTP-9-sICAM-1	0,23	<0,001	0,24	<0,001
MTP-9-PAI-1t	0,21	<0,001	0,28	<0,001
MTP-9-leucocitos	0,38	<0,001	0,35	<0,001
MPO-TAS	0,27	<0,001	0,14	<0,001

GGT: Gamma glutaril transpeptidasa. HGF: Factor de crecimiento hepatocitario. IL-6: Interleuquina-6. IL-8: Interleuquina-8. IMC z score: Índice de masa corporal z score. MCP-1: Marcador quimioatractivo de los macrófagos de tipo 1. MPO: Mieloperoxidasa neutrofílica. MTP-9: Metaloproteinasa-9. NGF: Factor de crecimiento neural. p: Probabilidad. PAI-1t: Inhibidor del activador del plasminógeno total-1. r: Coeficiente de correlación de Pearson. sICAM-1: Forma soluble de la molécula de adhesión intercelular de carácter inmunoglobulina tipo 1. sVCAM-1: Forma soluble de la molécula de adhesión celular de los vasos de tipo 1. TAS: Tensión arterial sistólica. Grupo de obesos (OB) (n: 167), sobrepesos (SP) (n: 72) y controles (C) (n: 143).

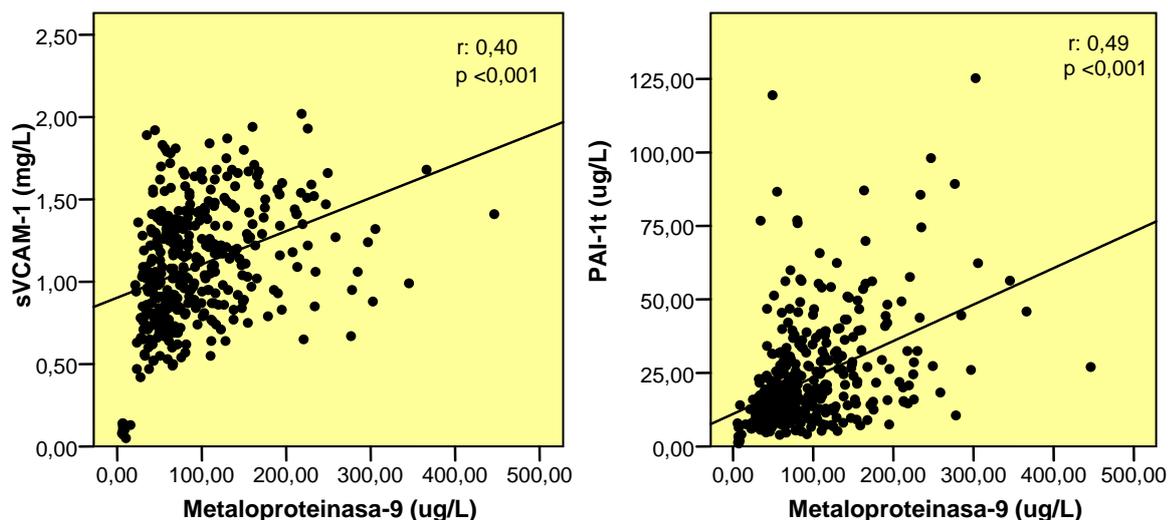


Figura 34. Correlaciones entre el sVCAM-1 y el PAI-1t con la metaloproteína-9, ajustados según IMC z score.

IMC z score: Índice de masa corporal z score. p: Probabilidad. PAI-1t: Inhibidor del activador del plasminógeno total-1. r: Coeficiente de correlación de Pearson. sVCAM-1: Forma soluble de la molécula de adhesión celular de los vasos de tipo 1

En relación a los biomarcadores de riesgo cardiovascular, la TA mostró una correlación positiva con parámetros antropométricos como el IMC y z score y el PC (Tablas 13 y 14), con parámetros de RI (Tabla 15) y leptina (Tabla 18), independientemente al IMC z score; por otra parte, mostró correlaciones positivas, dependiente de la obesidad con la TAS y PCR (Tabla 21) y E-se (Tabla 24).

Tabla 24. Correlaciones entre las cifras tensionales y la E-se, en niños obesos, sobrepesos y controles, prepúberes. Tabla anexa con las citadas correlaciones ajustadas según IMC z score.

	TAS		TAD		Ajuste según IMC z score			
	r	p	r	p	TAS		TAD	
E-se	0,27	<0,001	0,25	<0,001	0,24	<0,001	0,25	<0,001

E-se: Selectina endotelial. IMC z score: Índice de masa corporal z score. p: Probabilidad. r: Coeficiente de correlación de Pearson. TAD: Tensión arterial diastólica. TAS: Tensión arterial sistólica.

Grupo de obesos (OB) (n: 167), sobrepesos (SP) (n: 72) y controles (C) (n: 143).

En cuanto a la LDLox se correlacionó débil, positiva e independientemente al IMC z score con la MPO, MTP-9 y el PAI-1t (Tabla 25). Por su parte, la sVCAM-1 se correlacionó de forma positiva además de con la sICAM-1 (Tabla 24) con la MTP-9 (Tabla 23) y la leptina (Tabla 18), independientemente al IMC z score, anteriormente comentado. La sICAM-1 se correlacionó además con el TNF- α (Tabla 21) y la E-se (Tabla 25). La E-se mostró una correlación positiva con IMC, IMC z score y PC (Tablas 13 y 14) y con el PAI-1a, de forma independiente al IMC (Tabla 25).

El PAI-1a se correlacionó positivamente con un mayor número de biomarcadores y de manera más fuerte que el PAI-1t, de modo general. Así, el PAI-1a se correlacionó con los parámetro “clásicos” del SM (Tabla 13-16) además de con el ácido úrico (Tabla 17), la leptina (Tabla 18), la PCR (Tabla 21), la E-se (Tabla 25) y la ALT (Tabla 26). Por su parte, el PAI-1t sólo se correlacionó con los parámetros de RI (Tabla 15), la PCR (Tabla 21) y la MTP-9 (Tabla 23). Las correlaciones fueron independientes al IMC z score, a excepción del HDLc, leptina y ALT con el PAI-1a, como anteriormente fueron comentadas.

Tabla 25. Correlaciones entre algunos de los biomarcadores de riesgo cardiovascular, en niños obesos, sobrepesos y controles, prepúberes. Tabla anexa con las citadas correlaciones ajustadas según IMC z score.

Biomarcadores de riesgo cardiovascular	Ajuste según IMC z score			
	r	p	r	p
LDLox-MPO	0,13	<0,001	0,21	<0,001
LDLox-MTP-9	0,20	<0,001	0,20	<0,001
LDLox-PAI-1t	0,23	<0,001	0,23	<0,001
sVCAM- sICAM	0,22	<0,001	0,33	<0,001
sICAM- E-se	0,28	<0,001	0,26	<0,001
E-se-PAI-1a	0,31	<0,001	0,27	<0,001

E-se: Selectina endotelial. IMC z: Índice de masa corporal z score. LDLox: lipoproteínas de baja densidad oxidada. MPO: Mieloperoxidasa neutrofílica. MTP-9: Metaloproteínasa-9. p: Probabilidad. PAI-1a: Inhibidor del activador del plasminógeno activo-1. PAI-1t: Inhibidor del activador del plasminógeno total-1. r: Coeficiente de correlación de Pearson. sICAM-1: Forma soluble de la molécula de adhesión intercelular de carácter inmunoglobulina tipo 1. sVCAM-1: Forma soluble de la molécula de adhesión celular de los vasos de tipo 1.

Grupo de obesos (OB) (n: 167), sobrepesos (SP) (n: 72) y controles (C) (n: 143).

Respecto a la función hepática y como ha sido comentado en los anteriores apartados, la ALT se correlacionó positivamente con los parámetros antropométricos como son el IMC e IMC z score y PC (Tablas 13 y 14), así como con el ácido úrico (Tabla 17), leptina (Tabla 18) y PAI-1 a (Tabla 26). Tanto la ALT como la GGT se correlaciona positivamente con la insulina, HOMA y negativamente con QUICKI (Tabla 15).

Tabla 26. Correlaciones entre la ALT y el PAI-1a, en niños obesos, sobrepesos y controles, prepúberes. Tabla anexa con las citadas correlaciones ajustadas según IMC z score.

ALT	Ajuste según IMC z score			
	r	p	r	p
PAI-1a	0,25	<0,001	0,04	0,28

ALT: Alanino transaminasa. IMC z: Índice de masa corporal z score. p: Probabilidad. PAI-1 activo: Inhibidor del activador del plasminógeno activo-1. r: Coeficiente de correlación de Pearson.

Grupo de obesos (OB) (n: 167), sobrepesos (SP) (n: 72) y controles (C) (n: 143).

3.13. Análisis de regresión logística binaria respecto a la obesidad infantil según Cole y colaboradores

Con el objeto de clarificar los máximos determinantes de la obesidad infantil, definida según Cole y colaboradores (2000), se realizó un análisis de regresión logística binaria partiendo de las correlaciones significativas entre dicha variable y el resto de parámetros estudiados que presentaban una $r > \pm 0,3$ (Tabla 27). Básicamente estas fueron los parámetros “clásicos” del SM además de la apo-A1, ácido úrico, leptina, PCR, PAI-1a, E-se y ALT.

Tabla 27. Correlaciones entre la obesidad infantil definida por Cole y colaboradores (2000) y los parámetros bioquímicos, de resistencia a la insulina, inflamatorios y de riesgo cardiovascular.

Obesidad según Cole y colaboradores	r	p
PC	0,73	<0,001
HOMA	0,50	<0,001
Apo-A1	-0,43	<0,001
TG	0,32	<0,001
HDLc	-0,47	<0,001
TAS	0,57	<0,001
TAD	0,50	<0,001
Ácido úrico	0,52	<0,001
Leptina	0,70	<0,001
PCR	0,50	<0,001
PAI-1a	0,45	<0,001
E-Se	0,35	<0,001
ALT	0,40	<0,001

ALT: alanino transaminasa. Apo-A1: apolipoproteína-A1. E-se: Selectina endotelial. HDLc: Colesterol de alta densidad lipídica. HOMA: Índice de resistencia a la insulina. p: Probabilidad. PAI-1a: Inhibidor del activador del plasminógeno activo-1. PC: Perímetro cintura. PCR: Proteína C reactiva ultrasensible. r: Coeficiente de correlación de Pearson. TAD: Tensión arterial diastólica. TAS: Tensión arterial sistólica. TG: Triglicéridos.

Grupo de obesos (OB) (n: 167), sobrepesos (SP) (n: 72) y controles (C) (n: 143).

Durante la realización del análisis factorial, se fueron eliminando diferentes variables hasta obtener que tanto el PC como la leptina, eran los verdaderos determinantes de la obesidad infantil (Tabla 28). Estos resultados muestran que el incremento de PC y leptinemia en niños prepúberes supone un riesgo relativo (RR) de padecer obesidad del 1,31 y 1,33, respectivamente.

Tabla 28. Análisis factorial en niños prepúberes de la obesidad respecto a variables antropométricas, biomarcadores de resistencia a la insulina, inflamatorios y de riesgo cardiovascular.

Obesidad según Cole y colaboradores	RR	IC (95%)	p
PC	1,31	1,16-1,50	<0,001
Leptina	1,33	1,13-1,57	<0,001

IC: intervalo de confianza. p: Probabilidad. PC: Perímetro cintura. RR: Riesgo relativo. Grupo de obesos (OB) (n: 167), sobrepesos (SP) (n: 72) y controles (C) (n: 143)

3.14. Análisis de regresión logística binaria respecto al síndrome metabólico, según Viner y colaboradores

Del mismo modo que con el criterio de la obesidad infantil, se realizó un análisis de regresión logística binaria partiendo de las correlaciones significativas entre el SM definido según Viner y colaboradores (2004) y el resto de parámetros estudiados que presentaban una $r > \pm 0,23$ (Tabla 29).

Tabla 29. Correlaciones entre el síndrome metabólico definida por Viner y colaboradores (2004) y los parámetros bioquímicos, de resistencia a la insulina, inflamatorios y de riesgo cardiovascular, en niños prepúberes.

Síndrome metabólico según Viner	r	p
HOMA	0,46	<0,001
Leptina	0,29	<0,001
PAI-1a	0,23	<0,001
E-Se	0,28	<0,001

E-se: Selectina endotelial. HDLc: Colesterol de alta densidad lipídica. HOMA: Índice de resistencia a la insulina. p: Probabilidad. PAI-1a: Inhibidor del activador del plasminógeno activo-1. PC: Perímetro cintura. r: Coeficiente de correlación de Pearson. TAD: Tensión arterial diastólica. TAS: Tensión arterial sistólica. TG: Triglicéridos. Grupo de obesos (OB) (n: 167), sobrepesos (SP) (n: 72) y controles (C) (n: 143).

Tras ir descartando variables durante la realización del análisis factorial, finalmente se objetivó que la TAS, HDLc y el índice HOMA eran los máximos determinantes del SM, definido según Viner y colaboradores (2004) (Tabla 30).

Tabla 30. Análisis factorial en niños prepúberes del síndrome metabólico y variables antropométricas, biomarcadores de resistencia a la insulina, inflamatorios y de riesgo cardiovascular.

Síndrome metabólico según Viner y colaboradores	RR	IC (95%)	p
HOMA	2,85	1,71-4,73	<0,001
E-se	1,07	1,02-1,23	0,005

E-Se: Selectina endotelial. HOMA: Índice de resistencia a la insulina. IC: intervalo de confianza. p: Probabilidad. RR: Riesgo relativo. Grupo de obesos (OB) (n: 167), sobrepesos (SP) (n: 72) y controles (C) (n: 143).



DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

1. Valoración antropométrica y de los antecedentes personales

Desde hace varias décadas, nos enfrentamos a un problema nutricional mundial de creciente magnitud. Se estima que hasta un 40 por ciento de los niños europeos y hasta el 26,3 por ciento de los españoles (Salas-Salvadó et al, 2007), tienen obesidad o sobrepeso. Ante esta elevada prevalencia de obesidad infantil, es esencial considerar los factores de riesgo y valorar el IMC según edad y género, a través de tablas regionales percentiladas, como método diagnóstico inicial, sencillo, rápido y preciso, permitiendo una actuación precoz e individualizada desde la atención pediátrica primaria (Tojo y Leis, 2002). Esta medida es prioritaria en nuestra sociedad, debido a que se estima que hasta uno de cada dos niños obesos continúan siéndolo en etapas posteriores, con el consiguiente aumento del riesgo, 3 veces superior, de padecer SM respecto a adultos obesos que no habían presentado problemas de peso en la infancia (Cañete et al, 2007). Además, esta etapa de la vida es crucial porque el número total de adipocitos, incrementado en obesos respecto a personas con normopeso, se define en la infancia; de ahí que hasta el 75 por ciento de los niños obesos frente al 10 por ciento de los niños con normopeso desarrollen obesidad en etapas posteriores (Maury y Brichard, 2010). El tejido adiposo de individuos obesos, sufre una serie de alteraciones moleculares y celulares, que repercutirán negativamente sobre el resto del organismo, siendo esencial evitar la obesidad y sus consecuencias, así como su prevención, desde etapas tempranas de la vida (Greenberg y Obin, 2006; Wofford, 2008).

Al valorar algunos de los factores de riesgo en el grupo de niños obesos, objetivamos que presentaban un porcentaje alto respecto al resto de grupos estudiados. Así, el 13,2 por ciento de los niños obesos fueron PEEG o BPEG, y hasta un 71,8 por ciento de los mismos no recibieron LM o la recibieron durante un período inferior a 6 meses (Wu y Chen, 2009) (Figuras 17 y 18), como recomiendan la OMS y la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición (ESPAGHAN). Se ha demostrado que los niños que reciben LM tienen menor prevalencia de sobrepeso y obesidad (9,3 y 3,2 por ciento, respectivamente) frente a los niños que han recibido

lactancia artificial, 12,4 y 4,4 por ciento, respectivamente (Toschke et al, 2002). Del mismo modo, el rebote adiposo de los niños obesos fue precoz, con una media de 4,4 años (Figura 35). Según el Plan Andaluz de Obesidad 2007-2012, la precocidad del rebote adiposo (antes de los 5 años), así como el aumento rápido del IMC a partir de los 8 años de edad ($> 2 \text{ Kg/m}^2$ al año), se correlacionan con el desarrollo posterior de obesidad.

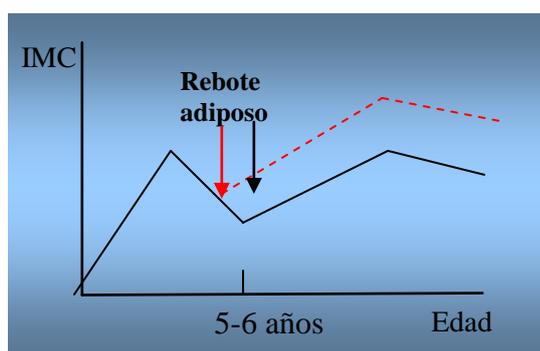


Figura 35. Gráfica comparativa de la evolución del índice de masa corporal desde el nacimiento, resaltando la precocidad del rebote adiposo en los niños obesos estudiados.
 IMC: Índice de masa corporal.
 ----- Rebote adiposo en el grupo de niños obesos prepúberes.

En la valoración clínica del paciente obeso es fundamental la exploración física, buscando diversos signos que permitan descartar la etiología endógena o secundaria, diferentes comorbilidades asociadas como la *acantosis nigricans*, indicativa de RI, así como la medición de la TA y del PC, porque sus aumentos suponen un riesgo incrementado de ECV y DM2 en la etapa adulta (Krebs et al, 2007). La mayoría de los niños tienen una obesidad mixta, aunque en un tercio de los casos predomina la obesidad central, asociando un incremento del riesgo metabólico (Moreno y Olivera, 2000). En este estudio, el PC fue muy superior en niños obesos frente a los niños controles, con diferencias máximas de hasta 25,3 cm, siendo también superior respecto a los niños con sobrepeso, y de éstos sobre el grupo C (Tabla 8). Del mismo modo, la TAS y TAD se hallaron más elevadas en niños obesos que en el resto de grupos, aunque sin llegar a cifras de HTA, presentando el grupo SP cifras intermedias (Figura 25). De

este modo, se considera que el principal factor de riesgo para el desarrollo de la HTA es la obesidad.

La correlación hallada entre el PC y el IMC fue positiva y muy fuerte ($r: 0,79$ con $p < 0,001$), sugiriendo una validez similar para definir de forma precisa el exceso de masa grasa corporal en niños prepúberes. Este hecho es respaldado por Krebs y colaboradores (2007) que consideran que el IMC es un predictor adecuado de la obesidad infantil, teniendo un VPP del 61-98 por ciento para el IMC $p 85$ y del 56-99 por ciento para el IMC $p 95$.

La talla de los niños obesos suele ser normal o superior que la de los niños con normopeso (Martos et al, 2009), debido a una mayor sensibilidad tisular a la hormona de crecimiento (Carrascosa y Quintero, 2006) y a que la edad ósea se encuentra adelantada en estos niños. En este estudio, la talla de los niños del grupo OB y SP fue 6 cm superior a la de los niños controles, sin encontrar diferencias entre los grupos OB y SP, y partiendo de la edad de los sujetos sin diferencias estadísticamente significativas (Tabla 8).

2. Marcadores hematológicos y bioquímicos generales del estado de salud

Los valores hematológicos se encontraron dentro de la normalidad en los 3 grupos, siendo la cifra de leucocitos significativamente superior en el grupo OB respecto al C y la de hemoglobina significativamente inferior (Tabla 9). Los niveles plasmáticos de leucocitos superiores en niños obesos, ya han sido puesto de manifiesto por otros autores (Zaldivar et al, 2006), así como en pacientes con SM (Ford, 2003), reforzando la existencia de un proceso inflamatorio crónico de bajo grado, subyacente en la obesidad, presente desde etapas precoces de la vida.

Los parámetros bioquímicos estudiados, también se encontraron en rangos normales, salvo en el caso del hierro, mostrando cifras inferiores a la normalidad en los 3 grupos a estudio (Tabla 10). Como se ha constatado en otros estudios, los niños obesos de este trabajo, presentaron una menor sideremia junto a valores de ferritina altos y niveles de hemoglobina inferiores al grupo C, aunque dentro de la normalidad (Aeberli et al, 2009). Esto puede ser explicado en base a una alimentación deficiente en hierro asociada a menor biodisponibilidad del mismo por menor absorción intestinal y dificultades en la liberación desde sus depósitos por la sobreexpresión de hepcidina, hormona hepática descubierta recientemente que actúa de “ferrostatina” (Krause et al, 2000), debido a un mayor estado inflamatorio. Así, se ha objetivado un incremento de hepcidina en niños obesos, siendo parcialmente responsable del mismo la leptina (Del Giudice et al, 2009) e IL-6 (Bekri et al, 2006), ambas aumentadas en niños obesos. Del mismo modo, los niveles superiores de ferritina en el grupo OB respecto al C podrían ser el reflejo de una inflamación crónica, subyacente a la obesidad, más que por la expresión de un exceso de hierro corporal (Zafon et al, 2009).

Respecto a las hormonas sexuales (FSH, LH, estradiol y testosterona), éstas se hallaron dentro de los niveles normales. Este hecho apoya que los sujetos del presente estudio eran prepúberes, no sólo clínicamente, según los estadios establecidos por Tanner (1962), sino hormonalmente. Por otro lado, la normalidad en los niveles sanguíneos de cortisol de los 3 grupos estudiados, descarta el origen secundario de la obesidad por esta causa. Existe una hiperactividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal responsable del incremento del cortisol en pacientes con SM, sugiriéndose como resultado del estrés crónico y/o el antecedente de PEG (Anagnostis et al, 2009). No obstante, los niveles de cortisol en el grupo OB fueron inferiores al grupo C (Tabla 10), hallazgo que podría ser explicado por la inhibición que la hiperleptinemia ejerce sobre la ACTH (Sone y Osamura, 2001). Respecto a las hormonas tiroideas, también se encontraron dentro de los niveles normales, aunque mostraron niveles superiores en el grupo OB respecto al C (Tabla 10). Esto podría ser explicado por el estado inflamatorio crónico subyacente a la obesidad que también podría afectar a la glándula tiroidea, así como el mayor tamaño glandular correspondiente a un mayor tamaño corporal (Radetti et al, 2008). Otro posible mecanismo involucrado en niños obesos es el incremento de pro-TRH mediado por la leptina (Harris et al, 2001).

3. Alteraciones relacionadas con el síndrome metabólico

En el presente trabajo, se ha considerado el diagnóstico de SM según los criterios de Viner y colaboradores (2005), de entre los diferentes criterios propuestos en la infancia (Tabla 5). Esta elección se ha hecho en base a un estudio exhaustivo que se ha realizado entre varios investigadores y que está pendiente de publicación, en donde se demuestra que ésta es la clasificación con mejor índice de concordancia con otros autores y que utiliza criterios mejor definidos y más estandarizados para niños. Además, la definición de SM por Vinner y colaboradores (2005), es una de las que más se correlacionan con el IMT, presentando un VPP del 39 por ciento.

La ausencia de consenso respecto al diagnóstico de SM, se acentúa en la infancia, debido a que es una etapa de continuos cambios corporales a lo que se asocia los diferentes valores de referencia utilizados en los criterios para definir el SM (Brambilla et al, 2007). En este proyecto, un 13,2 por ciento de niños obesos cumplían tres o más criterios de SM, cifra muy inferior a la descrita por el propio autor. Dicho porcentaje fue intermedio a los publicados por otros autores; esto es, inferior al publicado por Weiss y colaboradores (2004), Cruz y colaboradores (2004) e Invitti y colaboradores (2006), y superior al establecido según Cook y colaboradores (2003) y De Ferranti y colaboradores (2006) (Tabla 5). Ningún sujeto del grupo C fue diagnosticado de dicho síndrome, aunque está descrito que hasta el 1 por ciento de niños no obesos lo padecen (Cook et al, 2003).

Algunos autores consideran que la obesidad es el criterio por excelencia para definir el SM (Zimmet et al, 2007; Oda, 2008). De este modo, la obesidad central es el principal factor de riesgo modificable de la enfermedad coronaria, según la Asociación Americana de Cardiología (Van Gaal et al, 2006). En el presente estudio, se ha podido comprobar que tanto el IMC z score como el PC, aunque éste en menor medida, se correlacionaron con todos los criterios propuestos para el SM, de modo general (Tablas 13 y 14). Los máximos determinantes hallados en el análisis de regresión logística binaria fueron la TAS, HDLc y HOMA (Tabla 30). En niños europeos, los criterios que más frecuentemente se repiten son el exceso de PC y la HTA; los menos frecuentes son,

por el contrario, la dislipemia y la hiperglucemia en ayunas (Bueno et al, 2006). Estos datos son similares a los del presente trabajo; los criterios de SM que más se repitieron fueron la obesidad (97 por ciento de los casos) y la HTA (94 por ciento), seguida de la hiperinsulinemia (69,7 por ciento), cifras más bajas de HDLc (39,4 por ciento) y el aumento de triglicéridos (27,2 por ciento).

Históricamente, se ha ido cambiando el pensamiento de la conexión fisiopatológica entre la obesidad central y el SM. Actualmente, se consideran la RI e inflamación crónica de bajo grado, conjuntamente, como los dos estados asociados a la obesidad, que conducen a un incremento del riesgo cardiometabólico (Haffner et al, 2007), y que la insulinemia y PC pueden ser buenos factores individuales para predecir el riesgo de SM (Martínez-Vizcaíno et al, 2010).

Independientemente de los criterios “clásicos” o definitorios de SM en la infancia (Tabla 5), hoy en día se proponen otros biomarcadores esenciales como la adiponectinemia, PCR, TNF- α , IL-6, PAI-1, hiperuricemia... e incluso la NAFDL, por estar presentes en un alto porcentaje de pacientes con SM y por las implicaciones que éstos tienen para la salud, tanto cardiovasculares como en el riesgo de padecer DM2 (Cañete et al, 2007; Grundy, 2008). De forma similar, el grupo de consenso de la IDF recomendó valorar en el estudio del sujeto con SM, diversos biomarcadores inflamatorios y protrombóticos como la PCR, TNF- α , IL-6 y el PAI-1, así como los niveles plasmáticos disminuidos de adiponectina (Alberti et al, 2005; Zimmet et al, 2005). En el presente trabajo, todos los biomarcadores anteriormente citados, se encontraron diferencialmente elevados en el grupo OB respecto al C (Figuras 23 y 25), de modo contrario a los niveles de adiponectina (Figura 22). Igualmente, el porcentaje de hipercogenicidad hepática y los niveles plasmáticos de ALT, fueron superiores en el grupo OB (Figura 27 y tabla 11).

3.1. Obesidad vs obesidad central

La obesidad es definida como el exceso de grasa corporal, siendo consecuencia tanto de factores genéticos como ambientales (Oda, 2008; Cañete et al, 2010). La masa grasa corporal está constituida mayoritariamente por la subcutánea y en un 20 por ciento por la visceral, ésta última metabólicamente más activa y proaterogénica (Meyer y Gokce, 2007). Así, el crecimiento del tejido adiposo visceral conlleva un incremento en la secreción de diversas adipoquinas como la IL-6, IL-8, TNF- α , PAI-1, PCR... (Fain, 2008); además, los AGL resultantes de la lipólisis del tejido adiposo visceral pasan directamente al hígado a través del drenaje venoso portal (Aguilera et al, 2008), empeorando así el estado de RI, inflamación crónica y NAFLD, asociada a la obesidad, fundamentalmente central (Redinger, 2008).

La obesidad infantil es valorada, normalmente y de modo práctico, con el IMC referenciado a tablas normalizadas regionales (como las de Hernández y colaboradores (2002), en el caso de los niños españoles) o según las de Cole y colaboradores (2004), aceptadas internacionalmente. El IMC, por definición, no diferencia entre masa grasa y magra, teniendo una alta sensibilidad (95-98 por ciento) y menor especificidad (36-66 por ciento) (Salas-Salvadó et al, 2007; Cañete et al, 2010). Por otra parte, la adiposidad puede ser medida con el PC de tablas normalizadas regionales (como las de Moreno y colaboradores (2003), en el caso de los niños españoles), siendo un indicador directo del incremento de la grasa visceral, por lo que debería ser considerado el mejor parámetro de esta grasa. En este sentido, las correlaciones halladas entre el IMC z score por un lado y el PC por otro, con todos los biomarcadores estudiados, son muy semejantes (Tablas 13 y 14), aunque algo más débiles, en general, tras realizar el ajuste con el IMC z score entre los biomarcadores y el PC, persistiendo una alta significación estadística ($p < 0,001$). Además, uno de los máximos determinantes de la obesidad infantil, establecidos tras el análisis de regresión logística binaria fue el PC, con un riesgo relativo de 1,31 (IC 95 por ciento 1,16-1,50; $p < 0,001$). Esto apoya el pensamiento general de que el PC es mejor parámetro de riesgo cardiometabólico en obesos que el IMC (Lee et al, 2008), resaltando la importancia de su medición en atención primaria en niños obesos (Canoy et al, 2007; Barnnet et al, 2008).

Finalmente, hay que considerar que la obesidad por sí misma, supone un factor pronóstico de ECV, independiente de la persistencia de obesidad en etapas posteriores (Desideri et al, 2005), asociando un peor pronóstico cardiometabólico cuantas más comorbilidades le acompañen.

3.2. Obesidad y resistencia a la insulina

La RI es un estado de respuesta anormal de la insulina en los tejidos periféricos no ejerciendo sus acciones de forma adecuada y condicionando, por lo tanto, a un aumento en la producción de la misma (Cañete et al, 2006). Este estado patológico que se origina asociado a la obesidad, se acentúa de manera fisiológica durante la pubertad. En esta etapa de la vida, acontece un cambio en la distribución de la grasa, aumenta la secreción de adiponectina, disminuye la sensibilidad tisular de la insulina, incrementándose su secreción hasta en un 30 por ciento, y convirtiéndose, por tanto, en una etapa fisiológica de RI (Goran et al, 2006). Este hecho, no afecta al posible estado de RI de los sujetos estudiados, debido a que todos ellos se encontraban en estadios prepuberales, siendo este hecho un criterio de inclusión.

Normalmente, las alteraciones en la insulinemia preceden a las de la glucemia basal en pacientes obesos con afectación del metabolismo hidrocarbonado (Brambilla et al, 2007); esto fue constatado en el presente trabajo, pues los tres grupos presentaron cifras normales y similares de glucosa, no así en cuanto a la insulina (Figura 21). A pesar de ello, ningún sujeto del grupo OB, ni del resto de grupos, cumplía criterios diagnósticos de AGA ni DM2, no pudiendo comprobar si padecían IG al no haber realizado una prueba de SOG.

La medición de RI en la práctica clínica es difícil, ya que los métodos precisos son complejos, costosos y requieren múltiples muestras sanguíneas, como es el caso del clamp euglicémico hiperinsulinémico. Así, el índice HOMA es un método matemático sencillo, usado con frecuencia en la práctica clínica, y validado en niños prepúberes,

presentando una buena correlación con los métodos más exhaustivos; de igual modo el índice QUICKI ha sido validado como medidor de la sensibilidad a la insulina, en niños prepúberes (Conwekk et al, 2004; Valle et al, 2002). Un elevado porcentaje de individuos obesos presentaron hiperinsulinismo y RI, del 1,8 por ciento y del 28,7 por ciento, respectivamente, similares a los descritos en la literatura (Soriano y Muñoz, 2007). Sin embargo, Masuccio y colaboradores (2009), comprobaron que los valores de HOMA $\geq 2,03$ constituían el p 95 del índice en niños caucásicos. Esto supone un incremento del porcentaje de niños obesos con RI del 43,1 por ciento (9,7 por ciento en el grupo SP y 3,5 por ciento en el C). Del mismo modo, en el grupo OB se objetivó una menor sensibilidad periférica a la insulina, considerando el índice QUICKI < 1.1 (García et al, 2007), respecto al grupo al C (Figura 21). No obstante, estas correlaciones se hicieron también evidentes en nuestro estudio en relación al PC, marcador por excelencia de obesidad central (Tabla 14). Es decir, la obesidad central se correlacionó con la RI, persistiendo dicha relación tras ajustar por IMC z score, hecho ampliamente manifestado en la literatura (Akinci et al, 2007; Cañete et al, 2007; Oda, 2008). La obesidad, fundamentalmente central, induce un estado de RI, no sólo por el incremento de la lipólisis y de la secreción de diversas biomoléculas, comentados con anterioridad, sino por la alteración en la concentración hormonal (aumento de glucocorticoides con descenso de hormona de crecimiento y del IGF-I) (Dalmau et al, 2007).

Si bien la patogenia del SM y de cada uno de sus componentes es compleja y no suficientemente conocida, la obesidad central y la RI se han considerado los ejes centrales del síndrome (Cañete et al, 2003; Viner et al, 2005; Borgman y McErlean, 2006; Salas-Salvadó et al, 2007). Así, se ha comprobado que los biomarcadores de RI, se correlacionaron positivamente (negativamente con el índice QUICKI) (Valle et al, 2002) con el resto de componentes del SM, como con otros componentes propuestos: hiperuricemia, PCR, PAI-1a y PAI-1t y con la función hepática, ALT y GGT (Tabla 14). Además, el HOMA es uno de los máximos determinantes del SM según la definición propuesta por Viner y colaboradores (2004) presentando un RR de 2,79 (IC 95 por ciento: 1,38-5,64, p: 0,004).

La RI asociada a la obesidad es explicada, no sólo por factores genéticos y ambientales, sino por otros como la dislipemia presente en la obesidad. El incremento

plasmático de TG propio de la obesidad, favorece su depósito hepático así como un menor aclaramiento de insulina y captación de glucosa, contribuyendo de este modo al desarrollo de la RI (Cañete et al, 2010). Esta relación entre la hipertrigliceridemia y el estado de RI fue constatado en el presente estudio (Tabla 15).

Por otro lado, el hiperinsulinismo se asocia a HTA, gracias a la retención renal crónica de sodio, la estimulación del SNS y del crecimiento de la musculatura lisa vascular, entre otros factores (Dalmau et al, 2007). En los niños prepúberes de nuestro estudio, se comprobó una asociación entre la TA y el aumento de insulina, de forma independiente a la obesidad (Tabla 15). Ciertamente es que tanto la RI como la hiperinsulinemia son los principales factores de riesgo cardiovasculares, independientes de la obesidad (Desideri et al, 2005), y que la prevalencia de los componentes individuales del SM en jóvenes incrementa con el descenso de la sensibilidad a la insulina (Lee et al, 2007).

En cuanto a las hormonas relacionadas con la RI, la hipoadiponectinemia es considerada el mejor biomarcador de RI en niños y adolescentes obesos, así como un factor de riesgo independiente de SM (Gilardini et al, 2006; López-Canapé et al, 2009), evidenciándose dicha correlación en nuestro estudio, de forma independiente al IMC z score (Tabla 15). Resultados similares fueron hallados respecto a la hiperleptinemia (Tabla 15). Este dato, apoya a los existentes en la literatura; por un lado la estimulación positiva de la insulina respecto a la leptina y que ésta sea considerada insulino-sensibilizante, limitando la acumulación de TG tanto en hígado como en músculo esquelético y modulando la función celular β pancreática, entendidas ambas acciones de forma inversa como consecuencia de la resistencia a la leptina característica de la obesidad (Rabe et al, 2008). En contrapartida, los niveles bajos de adiponectina en la obesidad, favorecen una menor β -OAG y pueden ser explicados, al menos en parte, por la inhibición de la misma a través de la insulina (Ouchi y Walsh, 2007). No hallamos correlación alguna entre la resistina y la RI, al igual que otros autores (Lee et al, 2003; Chen et al, 2005).

La hiperuricemia presente en pacientes con obesidad visceral es debida, fundamentalmente, a una menor excreción renal de ácido úrico propiciada por el hiperinsulinismo (Lippi et al, 2008). Se ha evidenciado una correlación positiva del ácido úrico tanto con la obesidad como con la RI, incluso en niños prepúberes (Gil-Campos et al, 2009). Ambos hallazgos fueron constatados en el presente estudio, de forma independiente a la obesidad (Tabla 15).

La biomolécula inflamatoria por excelencia en la obesidad, la PCR es considerada un marcador de riesgo de DM2 y ECV (Lambert et al, 2004). Los niveles plasmáticos de PCR se correlacionaron con los parámetros de RI; positiva y moderadamente con la insulina e índice HOMA, y negativamente con el índice QUICKI, independientemente de la obesidad (Tabla 15). Este hecho ha sido demostrado ampliamente en adultos (Pannacciulli et al, 2001; Soto et al, 2006). Se estima que por cada incremento en una desviación estándar de insulinemia, incrementan un 37,1 por ciento los niveles plasmáticos de PCR (Lambert et al, 2004). El potencial mecanismo subyacente de esta asociación está poco claro; parece que el incremento de la expresión del PAI-1 gracias a la PCR puede contribuir a la RI (Festa et al, 2002; Soto et al, 2006). En nuestro estudio, hallamos una correlación positiva e independiente a la obesidad entre ambas biomoléculas, discretamente más fuerte con el PAI-1a (Tabla 20). Asimismo, la IL-6 se ha asociado a RI al interferir con la señal insulínica (Eyzaguirre y Mericq, 2009), aunque no se ha evidenciado una correlación entre ambos en el presente estudio.

El PAI-1 es expresado por los adipocitos, fundamentalmente del tejido adiposo visceral, en respuesta al estímulo crónico de la insulina. Aquél, ejerce un control negativo sobre la señal insulínica de los adipocitos (Valle et al, 2002; Alessi y Juhan-Vague, 2006). A su vez, es considerado un biomarcador de grasa ectópica y predictor del desarrollo de DM2 en pacientes obesos, correlacionándose positivamente con la RI en la infancia (Cañete et al, 2007), de modo similar a los resultados objetivados en nuestro estudio (Tabla 15). La citada correlación fue más fuerte con el PAI-1a, no existiendo hasta la fecha estudios publicados al respecto en niños obesos prepúberes. Este hallazgo supone un avance en la investigación del riesgo cardiometabólico

relacionado con la obesidad infantil, demostrándose la posible superioridad de la forma activa del PAI-1 frente a la total, aunque son necesarios más estudios que corroboren este hecho. No obstante, la vida media muy corta del PAI-1a, de 1-2 horas, puede suponer un problema a la hora de que su cuantificación sea considerada estable. A pesar de ello, es lógico pensar que cuanto mayor sea su nivel sanguíneo mayor será el riesgo cardiovascular.

Por último, el estado de RI se relaciona con el NAFLD en niños obesos, como consecuencia de la disminución de la β -OAG. Se produce un desequilibrio entre la oferta de AGL y la salida hepática de VLDL, generando un depósito hepático de TG, estrés oxidativo con incremento de ROS, apoptosis hepatocitaria con la consiguiente respuesta inflamatoria y fibrosis hepática (Millán y Ruiz, 2008). Existe una correlación entre el nivel de ALT, AST y RI con el grado de esteatosis hepática, siendo a su vez la ALT, el mayor factor predictor independiente y precoz del desarrollo de DM2 en niños (Burgert et al, 2006; Pacifico et al, 2007). Así, la ALT podría ser útil en el *screening* de NAFLD en niños obesos (Cañete et al, 2007). Este estudio, respaldó la correlación existente entre RI y NAFLD; se evidenció una correlación positiva entre la ALT y GGT con la insulina e índice HOMA y negativa con el índice QUICKI, independientemente de la obesidad (Tabla 15).

3.3. Obesidad y dislipemia

En adultos, la dislipemia asociada a la obesidad se caracteriza por niveles plasmáticos elevados de colesterol total y TG, elevados o normales de LDLc y disminuidos de HDLc (Uwaifo y Arioglu, 2009). Los niños y adolescentes obesos tienden a tener elevados los TG y disminuido el HDLc (Dalmau et al, 2007; Aguilera et al, 2008). De forma similar, en este estudio el grupo OB presentó cifras de TG significativamente superiores, aunque dentro de la normalidad, respecto al grupo C, y similares al SP (Figura 20). Además, los niveles de HDLc fueron inferiores respecto al grupo SP y, éste, respecto al C (Figura 20). Ambas alteraciones lipídicas han sido previamente descritas por multitud de autores como características de niños obesos y

componentes del SM (Cruz et al, 2004; Weiss et al, 2004; Aguilera et al, 2008). Se ha evidenciado una correlación positiva entre el IMC z score y el nivel plasmático de TG y negativa con el HDLc (Gil-Campos et al, 2005), así como con el PC (Tabla 13-14). Además, se objetivó que uno de los máximos determinantes del SM según la clasificación de Viner y colaboradores (2004) fue el HDLc, con un RR 0,85 (Tabla 30). Como cabría esperar, los niveles plasmáticos de Apo-A1, proteína transportadora de la HDLc, se hallaron significativamente inferiores en el grupo OB respecto a SP y C (Tabla 10), correlacionándose negativamente con el IMC, así como el cociente Apo-A1/Apo-B (Tabla 13). Algunos autores, destacan la importancia de estas apolipoproteínas, como predictores independientes del IAM, considerando que, el cociente apo-B/apo-A1, debería de ser incluido entre los criterios del SM al relacionarse con todos sus componentes (Lind et al, 2006; Sierra-Johnson et al, 2006).

Respecto a la colesterolemia, fue inferior en el grupo OB respecto al resto de grupos, y del SP respecto al C (Figura 20). Esto puede dar una falsa sensación de ausencia de riesgo cardiovascular en niños obesos, ya que ésta puede ser debida a una concentración de HDLc baja (Gil-Campos, 2004; Marcano et al, 2006), pudiendo ser esa la causa de los resultados obtenidos. No obstante, la mayoría de los autores asocian la obesidad en niños y adolescentes infantil con niveles de colesterol total elevados (Lobstein et al, 2004; Dalmau et al, 2007).

La similitud en cuanto a la concentración plasmática de LDLc en los diferentes grupos de estudio junto al incremento de Apo-B (proteína hepática transportadora de quilomicrones, VLDL y LDLc) en el grupo OB respecto al C (Tabla 10), puede ser explicada por el posible incremento de VLDL y la transformación de la LDLc en LDLox, con mayor capacidad aterogénica (Barnett, 2008). En el presente trabajo, se procedió a la medición de la LDLox no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos. Este hallazgo podría ser tribuido a la corta evolución de la obesidad en los niños estudiados.

3.4. Obesidad e HTA

Los niños obesos prepúberes presentaron cifras tensionales superiores al resto de grupos, ocupando el grupo SP una posición intermedia (Figura 25). Esta asociación es consecuencia de diferentes mecanismos, comentados detalladamente con anterioridad: estimulación de los sistemas SRAA y SNS, incremento de los AGL plasmáticos, estados de RI, hiperleptinemia e hipoadiponectinemia... (Berg y Scherer, 2005; Govindarajan et al, 2008). En nuestro estudio, evidenciamos una correlación positiva y fuerte entre la TAS y TAD, no sólo con la obesidad (representada por el IMC z score y el PC), sino con la RI y la leptina, de forma independiente a la obesidad, en niños prepúberes (Tabla 13-15 y 18). Las correlaciones negativas halladas entre la TA y la adiponectina, aunque débiles, fueron muy significativas, quedando al borde de la significación al realizar el ajuste por el IMC z score (Tabla 19).

Además, los resultados mostraron una correlación positiva e independiente de la obesidad entre la TA y la E-selectina, en niños prepúberes (Tabla 24), como Bo y colaboradores (2009) ya habían comprobado en adultos mediante análisis de regresión múltiple. Zhang y colaboradores (2010) mantienen la hipótesis que tanto la inflamación como la disfunción endotelial pueden jugar un papel importante en la HTA; se conoce que la PCR inhibe a la eNOS e induce la expresión de diversas moléculas de adhesión como la E-se.

La TA, incluida dentro de los criterios del SM, se asoció a su vez con otros como la obesidad central y la RI (Tablas 13-15), no así con las dislipemias. Tras realizar el análisis de regresión logística respecto al SM según la clasificación de Viner y colaboradores (2004), se ha comprobado que la TAS era uno de los máximos determinantes del SM con un RR de 1,20 (IC 95 por ciento 1,07-1,34 p: 0,002).

4. Obesidad infantil e hiperuricemia

La hiperuricemia se asocia a la obesidad por dos mecanismos, tanto por el incremento de su síntesis, tras la ingesta en gran proporción de determinados alimentos, como por la disminución de la excreción renal, favorecida por la insulina (Lippi et al, 2008). El incremento de la concentración de urato en niños obesos podría deberse al mayor consumo proteico, principalmente de carnes rojas y pescado. Los sujetos de nuestro estudio, presentaron valores de proteínas plasmáticas en límites superiores de la normalidad, siendo superiores en el grupo OB y SP, respecto al C (Tabla 10). No obstante, este hecho ya ha sido estudiado en niños obesos prepúberes, demostrando la escasa repercusión de la dieta sobre este aumento (Gil-Campos et al, 2009). En el presente trabajo, a pesar de que todos los sujetos presentaron niveles de uricemia dentro del rango establecido de la normalidad, el grupo OB presentó valores superiores al resto de grupos, encontrándose el SP en un lugar intermedio (Figura 19).

No obstante, la causa última de la elevación de ácido úrico en niños obesos es desconocida, postulándose que ésta podría deberse al incremento de adenosina (Ado) extracelular y su oxidación hasta urato. La acil-coenzima A de cadena larga (Acil-CoA CL) tiene la capacidad de inhibir a la traslocasa de nucleótidos de adenina que se encarga de introducir el adenosín difosfato (ADP) y extraer el adenosín trifosfato (ATP) de la mitocondria. Así, se produce un incremento citosólico de ADP con escasez de ATP, hecho que intenta ser solventado por la adenilato kinasa que convierte dos moléculas de ADP en una de adenosín monofosfato (AMP) y otra de ATP. El AMP se desfosforila y convierte en Ado, favoreciendo un ambiente extracelular rico en Ado y consecuentemente de urato. Además, para la formación de Acil-CoA CL se necesita coenzima A cuya síntesis precisa de dos moléculas de ATP una de las cuales se hidroliza hasta AMP. De nuevo, para la unión de los AGL y la coenzima A se precisa de la hidrólisis del ATP hasta el AMP. Estos dos hechos, amplifican la producción de AMP y por ende de Ado y urato (Figura 36) (Gil-Campos et al, 2009).

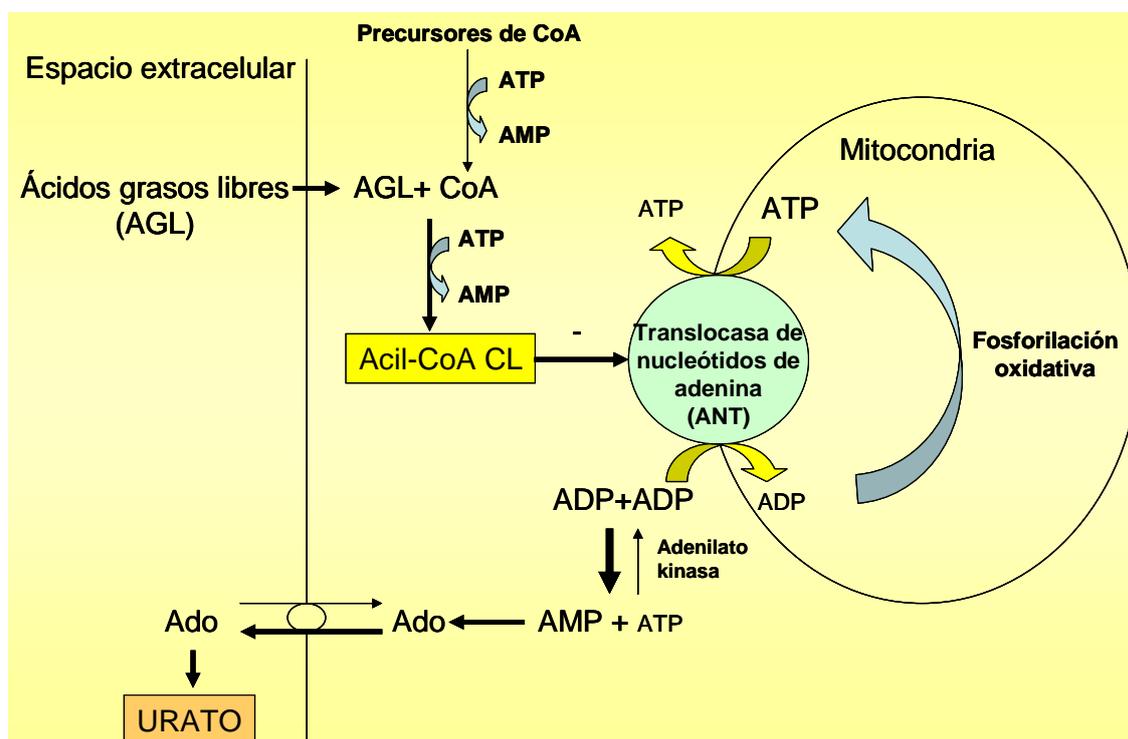


Figura 36. Posible mecanismo que interrelaciona la resistencia a la insulina y la hiperuricemia (Tomado de Gil-Campos, 2004).

Acil-CoA CL: Acil-coenzima A de cadena larga; Ado: Adenosina; ADP: Adenosín difosfato; AMP: Adenosín monofosfato; ATP: Adenosín trifosfato.

La uricemia durante la etapa puberal parece aumentar al disminuir la excreción renal de ácido úrico (Oyama et al, 2006). Este hecho no influyó en el presente trabajo al tratarse de niños prepúberes, hallando valores de uricemia similares entre niños y niñas ($4,05 \pm 0,89$ y $4 \pm 0,92$, respectivamente). Sin embargo, la relación entre la uricemia y la testosterona, en discusión por Dzer y colaboradores (2003), fue puesta de manifiesto en el presente estudio, de forma independiente a la obesidad (Tabla 17).

Algunos autores han propuesto a la hiperuricemia como un componente más del SM en adultos (Rho et al, 2008), pudiendo ser una expresión de la RI en niños obesos prepúberes (Cañete et al, 2007; Gil-Campos et al, 2009). Por su parte, Dzer y colaboradores (2003), han propuesto a la uricemia como un indicador del “síndrome pre-metabólico” en obesos jóvenes. Así, se ha evidenciado una correlación positiva entre la

obesidad (representada por IMC z score y PC) y RI (Tabla 13-14). Además, se correlacionó positivamente con las cifras tensionales, de forma dependiente a la obesidad (Tabla 17). Esto es debido a que al disminuir el flujo sanguíneo renal se estimula la reabsorción renal de ácido úrico (Johnson et al, 2003). En un estudio de análisis de regresión múltiple realizado recientemente en niños obesos prepúberes, se evidenció que tanto el IMC como el HDLc eran predictores independientes de la uricemia (Gil-Campos et al, 2009). En el presente trabajo, no se halló asociación alguna entre la uricemia y las dislipemias.

Se comprobó además, la correlación positiva e independiente entre la uricemia y la PCR (Tabla 17). La hiperuricemia contribuye a la inflamación vascular estimulando la producción hepática de PCR, entre otros biomarcadores (Pacífico et al, 2009). Por otro lado, también se objetivó la correlación con el PAI-1 a, en niños prepúberes (Tabla 17), quizás mediada por el estado de RI que favorece el PAI-1.

En cuanto a las adipocinas y la uricemia, se estableció una asociación independiente a la obesidad, positiva en el caso de la leptina y negativa respecto a la adiponectina (Tabla 17). La leptina induce el estrés oxidativo endotelial, que puede incrementar los niveles de uricemia, y favorece la reabsorción tubular de sodio, disminuyendo la de ácido úrico (Gualillo et al, 2007). Por otro lado, la hipoadiponectinemia es considerada un factor predictor independiente de la uricemia en niños prepúberes, siendo una adipocina relevante en la alteración de la señal insulínica, característica de la obesidad (Gualillo et al, 2007; Gil-Campos et al, 2009).

Finalmente se estableció una correlación positiva e independiente a la obesidad respecto a la uricemia y la ALT, en niños prepúberes (Figura 29). Así, la uricemia es considerada un factor de riesgo independiente del NAFLD (Li et al, 2009). Dos son las probables causas, tanto la RI como la hiperleptinemia, que normalmente se asocian a la NAFLD.

5. Obesidad infantil y adipoquinas

En este estudio, se analizaron diversas adipoquinas como la leptina, adiponectina y resistina, por su posible alteración en la etapa prepuberal y su relación con el SM (Diamond et al, 2004; Gilardini et al, 2006; Fagnoli et al, 2010).

5.1. Leptina

Los niveles plasmáticos de leptina se encontraron elevados diferencialmente en el grupo OB respecto al resto de grupos, encontrándose el grupo SP en un estadio intermedio (Figura 22). De este modo, la leptina se correlacionó muy fuertemente con la obesidad (Figura 30), fundamentalmente visceral (Tabla 14), siendo uno de los máximos determinantes de la obesidad infantil, establecidos tras el análisis de regresión logística binaria (Tabla 28). Esto es debido a que su secreción es proporcional al porcentaje de tejido adiposo corporal, aunque característicamente exista una resistencia a la misma, relacionada con la RI, inflamación crónica, DM2, HTA, aterotrombosis y enfermedad miocárdica (Martin et al, 2008). Se ha propuesto como mecanismo responsable de esta resistencia a la leptina el incremento de la PCR, también característico de la obesidad, favorecido, asimismo y entre otros factores, por la hiperleptinemia (Chen et al, 2006). De este modo, nuestros resultados podrían apoyar esta teoría (Tabla 18).

La implicación de la leptina en la obesidad y en sus consecuencias fisiopatológicas es claramente evidente; se correlacionó de forma positiva e independiente a la obesidad, con el resto de los componentes del SM “clásicos” a excepción de los lípidos, así como con otros parámetros inflamatorios como la IL- 6 y 8, HGF y TNF- α ; con parámetros de riesgo cardiovasculares como el MCP-1, sVCAM-1 (de forma negativa) y PAI-1 a, y con la ALT, respecto a la función hepática (Tablas 13-18).

La leptina favorece la inflamación subclínica propia de la obesidad. La relación causa-efecto entre la leptina y el TNF- α es ampliamente conocida, ya que recíprocamente estimulan su propias síntesis (Fantuzzi y Faggioni, 2000; Gil-Campos, 2004). Asimismo, la leptina induce la expresión tanto de IL-6 como de IL-8 (Tong et al, 2008); éste hecho podría ser compatible con los resultados obtenidos en niños prepúberes (Tabla 18). Además, ésta adipocina induce la expresión hepática de factores proangiogénicos, como el VEGF, y proinflamatorios, como la MCP-1, favoreciendo el daño hepático asociado a la obesidad (Aleffi et al, 2005). El HGF, al igual que la leptina, es otro factor proangiogénico incrementado en la obesidad en respuesta a la hipoxia tisular que conlleva la expansión del tejido adiposo (Cao, 2007); la correlación evidenciada en el presente estudio entre la leptina y HGF, aún no ha sido descrita en la literatura (Tabla 18).

El PAI-1, se encuentra elevado en personas obesas (Saland, 2007) y niños obesos (Valle et al, 2002), al igual que la leptina, siendo ambas biomoléculas segregadas por el tejido adiposo. La correlación positiva existente entre ambos, es explicada en parte por la obesidad ($r: 0,18$ con $p < 0,002$). La peculiaridad de nuestro estudio es que mostró una correlación directamente con la forma activa del PAI-1, hasta la fecha no estudiada, más que con el PAI-1t, sí constatado en otros estudios, pues parece que la leptina ejerce una regulación positiva sobre el PAI-1 (Van Gaal et al, 2006; Singh et al, 2010). Respecto a la leptina y sVCAM-1, fue hallada una correlación inversa en niños prepúberes (Tabla 18); en la literatura se describe ésta como positiva en mujeres obesas (Porreca et al, 2004). La posible explicación ante este hallazgo podría ser la corta evolución de los niños obesos del estudio, quienes podrían haber establecido mecanismos compensadores en la evolución de la aterosclerosis, hallándose el sVCAM-1 disminuido en el grupo OB y correlacionándose de forma negativa con la leptina, independientemente a la obesidad (Figura 24; Tabla 18).

Por otra parte, numerosos estudios apoyan la correlación existente entre la leptina y la ALT, como marcador de NAFDL, debido a que aquélla participa tanto en la acumulación de lípidos hepáticos y en la subsiguiente β -OAG mitocondrial, como en el daño que produce directamente sobre las células hepatocitarias y la regulación positiva

sobre el factor transformador del crecimiento- β sinusoidal y de las células de Kupffer (Quirós-Tejeira et al, 2006; Reinehr et al, 2009).

5.2. Adiponectina

La adiponectina se correlaciona negativamente con el tamaño adipocitario, encontrándose menores concentraciones plasmáticas en personas obesas, sobre todo con una distribución de grasa predominantemente central (Van Gaal et al, 2006; Hernández-Morante et al, 2008). De modo similar, se constató la hipoadiponectinemia característica de los niños obesos prepúberes, siendo similar los niveles de ésta entre el grupo SP y C (Figura 22). Además, se halló una correlación negativa con todos los componentes “clásicos” del SM (Tabla 13-16; Figura 28), a excepción de la TA, siendo débil con los TG ($r: -0,13$, $p < 0,001$). Por ello, la hipoadiponectinemia es considerada el mejor biomarcador de RI y del riesgo cardiovasculares en niños obesos, así como un factor de riesgo independiente de SM, siendo el nivel de corte considerado para el RCV, $< 8-9 \mu\text{g/mL}$ (Gilardini et al, 2006; López-Canapé et al, 2009).

Por otra parte, la adiponectina es una hormona que participa en la señal insulínica (Tilg y Moschen, 2008). Ésta se correlacionó de forma independiente y negativa a la uricemia (Tabla 17), enfatizando el rol de esta adipoquina en la RI y consecuentemente en la elevación de los niveles sanguíneos de ácido úrico en niños prepúberes (Gil-Campos et al, 2009).

En cuanto a la relación entre la adiponectina y la resistina es, hoy por hoy discutida y desconocida; a pesar de hallar una correlación positiva e independiente a la obesidad en nuestro estudio (Tabla 19), esto no se ha demostrado en niños, en otro trabajo de Li y colaboradores (2009).

Por otro lado, la adiponectina inhibe a la PCR (Tilg y Moschen, 2006), hecho compatible con los resultados hallados en niños prepúberes (Tabla 19).

La adiponectina se encuentra disminuida en niños obesos con NAFDL (Lebensztejn et al, 2009). Se conoce que ésta es una hormona antiesteatósica, al incrementar la β -OAG hepática (Guzik et al, 2006) y gracias al efecto modulador del TNF- α , que juega un papel esencial en la NAFLD (López-Canapé et al, 2009). En la obesidad se produce el efecto opuesto, hallando una relación inversa con la enzima citolítica ALT (r: -0,19, p: <0,001), explicada parcialmente por la obesidad (r: -0,08, p: 0,04).

El dimorfismo sexual respecto a la adiponectina acontece a partir de la pubertad, presentando los varones niveles inferiores debido a la influencia androgénica (Gilardini et al, 2006). La relación inversa entre esta adipoquina y la testosterona, se objetivó en los resultados de este estudio (r: -0,17, p: >0,001, tras ajuste por IMC z score). Los niveles plasmáticos de adiponectina fueron similares en ambos géneros ($23,1 \pm 10,1$ mg/L y $23,3 \pm 11,2$ mg/L, en niños y niñas, respectivamente).

5.3. Resistina

En cuanto a la resistina, los estudios iniciales realizados en ratones fueron prometedores demostrando una correlación positiva tanto con la obesidad central como con la RI. En humanos ésta es contradictoria. Una posible explicación a estos resultados opuestos entre los ensayos murinos y humanos, podría ser que sólo existe un 64 por ciento de homología entre ambas resistinas. Así, Domínguez y colaboradores (2008), hallaron en humanos una correlación inversa con ambas patologías; otros autores evidenciaron una correlación positiva con la obesidad central en niños pero no con la RI (Li et al, 2009; Al-Daghri et al, 2010); mientras que Eyzaguirre y Mericq (2009) no apoyan dichas asociaciones en ningún sentido. En este trabajo, la resistina se encontró diferencialmente elevada en los niños obesos prepúberes respecto al grupo C (Figura 22), evidenciando una correlación positiva tanto con la obesidad como con la RI (Tabla 13 y 15). La relación con el PC (r: 0,22, p: <0,001), fue dependiente del IMC z score (r: 0,09, p: 0,01).

Respecto a la relación entre la resistina y el resto de componentes del SM, se ha hallado una positiva con la TAS y TAD (Tabla 20). Hallazgos compatibles a los descritos en la literatura (Norata et al, 2007; Bo et al, 2008). Además, se ha objetivado una asociación entre esta adipoquina y PAI-1a (Tabla 20). Esta última ya había sido estudiada, no así con la forma activa, demostrando la interrelación entre la NAFLD con éste factor de riesgo aterotrombótico (Kain et al, 2008). Asimismo, se ha evidenciado una la relación con diversos biomarcadores inflamatorios como el TNF- α y la IL-6, así como con otras biomoléculas de activación endotelial (Gómez-Ambrosi y Frühbeck, 2005), no objetivado en el presente trabajo. A diferencia, hallamos una correlación positiva e independiente a la obesidad entre la resistina y la MPO (Figura 31), no descrita hasta la fecha en la literatura.

6. Alteraciones del sistema inflamatorio relacionadas con la obesidad infantil

La obesidad, fundamentalmente visceral, induce un estado inflamatorio crónico, de bajo grado o “metainflamación” (definida así por considerar que los desencadenantes de dicha inflamación son de origen metabólico), subclínico, generado por los nutrientes o los excedentes metabólicos que producen y promueven la cascada inflamatoria, ya desde la infancia (Maffeis et al, 2006), favoreciendo la aparición de RI, DM2, aterosclerosis y NAFLD (Wärnberg et al, 2004; Valle et al, 2005; Hotamisligil, 2006). Esta inflamación subclínica está representada por diversos biomarcadores que detallaremos a continuación, destacando principalmente el papel de la PCR. Por otro lado, la IL-6 junto al TNF- α , incrementados en la obesidad, podrían explicar parcialmente la asociación de la RI con la inflamación, disfunción endotelial, coagulopatía y ECV (Kim et al, 2006).

Como evidencian estos resultados, los niños obesos ya desde la etapa prepuberal, presentan niveles plasmáticos superiores de todos los biomarcadores inflamatorios estudiados (a excepción de la MTP-9 y el MCP-1) (Figura 23). Éstos no sólo ejercen una regulación positiva sobre algunos de ellos mismos, sino también sobre

otros biomarcadores de riesgo cardiovasculares objeto del presente estudio, favoreciendo la RI, como comentaremos más adelante.

6.1. Interleuquina-6

La IL-6 se correlaciona positivamente con el IMC, RI, DM2 (Gualillo et al, 2007), HTA y dislipemia (Goyenchea et al, 2005), encontrándose elevada en adultos con SM, por lo que ha sido propuesto como biomarcador del mismo (Lee et al, 2009). En el presente trabajo, sólo se demostró la primera correlación de forma débil ($r: 0,14$, $p: 0,007$). Así, los niveles plasmáticos de IL-6 fueron superiores en niños obesos prepúberes respecto al grupo C y similares al SP (Figura 23), corroborando las publicaciones previas (Yeste et al, 2007; Lee et al, 2008). Su concentración es 100 veces superior en el tejido adiposo respecto al plasma (secretando el tejido adiposo visceral el 25 por ciento de la concentración plasmática), resaltando sus propiedades auto y paracrinas. No obstante, no se ha podido confirmar una correlación positiva con el PC. Por otra parte, su incremento en la obesidad, no sólo favorece la inflamación crónica por sí misma, sino por la acción de otras biomoléculas como la PCR e IL-8, sobre las que ejerce una regulación positiva (Antuna-Puente et al, 2008); en el presente estudio hallamos una correlación entre ambas interleuquinas, en niños prepúberes (Tabla 23). Asimismo, los niveles plasmáticos de TNF- α se encuentran elevados en pacientes obesos y éste induce la expresión de IL-6 tanto en el tejido adiposo como en otras células (Goyenchea et al, 2005); esta asociación entre ambos biomarcadores inflamatorios fue objetivada en el presente estudio (Tabla 22).

Se sabe que la IL-6 estimula la secreción del NGF adipocitario (Bulló et al, 2007); en este trabajo se evidenció una correlación positiva muy fuerte e independiente a la obesidad entre ambos biomarcadores (Tabla 23). Los mismos resultados fueron hallados respecto a la IL-6 y HGF, de forma débil, (Tabla 23), no existiendo datos similares descritos en la literatura.

La IL-6 es una citoquina relacionada con la arteriosclerosis, incrementando la producción de sICAM-1 (Chudek y Wiecek, 2008), entre otras funciones. Este hecho podría ser compatible con la asociación hallada en niños prepúberes, aunque

parcialmente debida al efecto de la obesidad (r: 0,13, p: 0,009; tras ajuste con IMC z score r: 0,09, p: 0,02).

6.2. Interleuquina-8

De modo similar a la IL-6, la IL-8 se encontró diferencialmente elevada en niños obesos respecto al grupo C (Figura 23), correlacionándose positivamente con la IMC z score (r: 0,17, p: <0,001). El proceso inflamatorio subclínico subyacente a la obesidad, se halla potenciado por sí mismo debido a que diversas biomoléculas inflamatorias, elevadas en la obesidad como el TNF- α , IL-6 e IL-8, así como la leptina, regulan positivamente la secreción de la IL-8 (Kobashi et al, 2009), evidenciando una correlación positiva e independiente a la obesidad entre ellas, muy fuerte en el caso de la IL-6 e IL-8 (Tablas 18, 22 y 23). Además, la IL-8 es considerada una citoquina quimiotáctica, favoreciendo la migración transendotelial leucocitaria y la infiltración macrofágica en diversos tejidos, por sí misma (Charo y Taubman, 2008) y a través de la MCP-1 y la sICAM-1 (Kim et al, 2006). Éstas relaciones parecen estar presentes en niños prepúberes, de forma independiente a la obesidad (r: 0,17 y 0,16, respectivamente, p <0,001), como prueba de la íntima relación existente entre la obesidad, inflamación crónica y ECV, ya desde etapas tempranas de la vida (Oda, 2008).

Por último y de modo similar a la IL-6, la IL-8 se correlacionó positiva e independientemente con el NGF y HGF, en niños prepúberes (Tabla 23). Existen escasos datos en la literatura al respecto; Kossmann y colaboradores (1997) demostraron *in vitro* que la IL-8 favorecía la síntesis de NGF en los astrocitos y quizás esto pueda ser extrapolable al tejido adiposo. Por su parte, tanto la HGF como la IL-8 son dos biomoléculas proangiogénicas, cuya correlación no ha sido descrita hasta la fecha en humanos.

6.3. Proteína C reactiva ultrasensible

La PCR, considerada el biomarcador inflamatorio por excelencia, se ha relacionado con la obesidad y el SM en la infancia, siendo útil y accesible para el diagnóstico precoz del RCV en niños obesos (Soriano-Guillén et al, 2008). De este modo, a mayores niveles plasmáticos PCR en adultos, los sujetos presentan mayor número de criterios de SM (Soto et al, 2006). En el estudio español AVENA (Alimentación y Valoración del Estado Nutricional en Adolescentes), se ha constatado la correlación positiva entre la inflamación crónica subclínica (representada principalmente por la PCR) y la obesidad infantil (Wärnberg et al, 2006). En el presente trabajo, los niveles plasmáticos de PCR fueron superiores en niños obesos respecto al resto de grupos ($3,40 \pm 0,23$ mg/L) ocupando el grupo SP un lugar intermedio (Figura 23). Los valores medios de PCR fueron superiores a los propuestos por Guran y colaboradores (2007), como predictivos de RCV en niños y equiparables a los de referencia en adultos como de riesgo alto (Borgman et al, 2006). Además y apoyando a los datos de la literatura respecto a la infancia (Moran et al, 2005; Valle et al, 2005), se constató una asociación positiva muy fuerte entre la obesidad central y los niveles de PCR (Tabla 13-14; Figura 32).

La PCR se encuentra íntimamente relacionada con la aterosclerosis, produciendo una disfunción endotelial, al inducir la síntesis de moléculas de adhesión endotelial, como la E-se, favorece la agregación plaquetaria por medio del PAI-1 y la acumulación de macrófagos en las placas ateroscleróticas (Syrenicz et al, 2006; Berger y Scherer, 2007). Asimismo, el incremento de PCR se ha asociado con el incremento de TAS y TAD de forma precoz en niños y adolescentes (Freedman et al, 2004). Esto indica que la inflamación crónica asociada a la obesidad modula precozmente la presión arterial sistémica. Por ello, Kapiotis y colaboradores (2006) consideran a la PCR como factor predictor de ECV en niños obesos. Todas estas asociaciones fueron constatadas en el presente trabajo mediante correlaciones positivas e independientes a la obesidad, a excepción de las TAD, además de con los niveles plasmáticos de leucocitos (Tabla 21). En cuanto al PAI-1, la relación no la presentó con la forma total sino específicamente con la activa, poniendo de manifiesto la íntima relación entre la

inflamación subclínica y el incremento del RCV (Valle et al, 2005), aunque no hay estudios al respecto en niños.

La PCR también se correlacionó positiva e independientemente con los marcadores de RI estudiados en niños prepúberes (insulinemia y HOMA, negativa con QUICKI) (Tabla 15), quizás debida al incremento de la síntesis hepática de PCR que el estado de RI propicia (Moran et al, 2005).

Este trabajo, puso de manifiesto la correlación negativa e independiente a la obesidad entre la PCR y el HDLc y Apo-A1 (Tabla 16), ya evidenciado con anterioridad en la infancia además de positiva entre la PCR y los TG (Valle et al, 2005; Soriano-Guillén et al, 2008), no así en el presente estudio; ambas dislipemias, junto a la obesidad fueron las variables que más contribuyeron al incremento de PCR en el análisis multivariante realizado por Soriano-Guillén y colaboradores (2008). Esta relación no está clarificada pero se piensa que pueda estar influenciada por diversas citoquinas cuya síntesis se haya incrementada en pacientes con obesidad central asociada a sujetos genéticamente predispuestos (Soriano-Guillén et al, 2008).

Finalmente, cabe destacar las relaciones de la PCR con la leptina y el ácido úrico, comentadas en los respectivos apartados. Además, tanto la IL-6 como el TNF- α estimulan la secreción hepática de PCR; lo que podría estar en relación con las asociaciones en los niños prepúberes del presente estudio (Tabla 21).

6.4. Metaloproteinasa-9

La MTP-9 es la encargada del remodelamiento vascular necesario en los procesos ateroscleróticos, entre otras biomoléculas. No hubo diferencias en sus niveles plasmáticos en los diferentes grupos de niños prepúberes, al igual que los resultados obtenidos en otros estudios (Glowinska-Olszewska y Urban, 2007; Belo et al, 2009). Aquí, la MTP-9 se correlacionó positivamente con biomarcadores inflamatorios (MPO y HGF) y de RCV (sICAM-1, sVCAM-1, PAI-1t y PAI-1a, LDLox), y con los niveles

plasmáticos leucocitarios (Tabla 23 y 25; Figura 34), de forma independiente a la obesidad. Todas las citadas biomoléculas juegan un papel importante en el inicio y progresión de la aterosclerosis. Así, junto con el PAI-1, se encargan del remodelamiento tisular necesario en la obesidad tras la expansión del tejido adiposo, y pueden liberar factores de crecimiento y citoquinas implicadas en la misma, y asimismo, participar en la angiogénesis (Christiaens y Lijnen, 2009). Se ha demostrado que la MPO, presente en las placas de ateroma, puede activar a la MTP-9 provocando la desestabilización y ruptura de la misma (Roberts et al, 2006). Por otro lado, se ha demostrado en ensayos murinos que la MTP-9 es capaz de estimular la síntesis de HGF tras hepatectomías parciales (Olle et al, 2006), no existiendo al respecto datos sobre su correlación con la obesidad ni en la infancia, ni tampoco en cuanto a las correlaciones con las moléculas de adhesión endoteliales. Finalmente, la LDLox requiere la presencia del TNF- α y del factor estimulador de colonias- granulocítico megacriocítico para incrementar ligeramente la MTP-9 (Ardans et al, 2002).

6.5. Mieloperoxidasa

La MPO es una enzima antioxidante con efectos deletéreos sobre el endotelio vascular cuando se encuentra en exceso, como en el caso de la obesidad, evidenciando su incremento y correlación positiva en los niños obesos prepúberes (Figura 23 y Tabla 13). No hay publicados hasta la fecha artículos que confirmen esta asociación en la infancia, no así en adultos (Nijhuis et al, 2009). Por otra parte, la MPO reduce la biocapacidad del NO endotelial, favoreciendo la aterosclerosis (Schindhelm et al, 2009), y, por lo tanto, correlacionándose positiva e independientemente con la HTA, en este trabajo con la TAS (Tabla 23). Finalmente, se sabe que la MPO favorece la peroxidación lipídica y la generación de LDLox, de alta capacidad aterogénica (Rector et al, 2007); este hecho podría ser apoyado por los resultados obtenidos en los niños prepúberes del presente trabajo (Tabla 16). El resto de relaciones evidenciadas tanto con la resistina, como con la MTP-9 fueron comentadas con anterioridad.

6.6. Marcador quimioatractivo de los macrófagos de tipo 1

El MCP-1 es el principal responsable de la infiltración macrofágica en el tejido adiposo del paciente obeso, participando además en la aterosclerosis atrayendo y reteniendo a los macrófagos en las placas ateromatosas, favoreciendo la hiperplasia intimal, vasculogénesis y la generación de trombina (Charo y Taubman, 2004). Este reclutamiento de macrófagos tipo 2, favorece la inflamación del tejido adiposo gracias a la liberación de adipoquinas como el TNF- α e IL-6, y éstas la RI (Lumeng et al, 2007). Oda (2008), considera que la infiltración de macrófagos provoca mayores consecuencias metabólicas que la talla de los adipocitos, la masa magra total o incluso la distribución grasa *per se*, debido a que los macrófagos segregan numerosas citoquinas que incrementan y perpetúan la inflamación asociada a la obesidad. No obstante, la infiltración macrofágica se relaciona con el tamaño adipocitario y con el IMC, disminuyéndose tras la pérdida ponderal en obesos mórbidos (Weisberg et al, 2003; Christiansen et al, 2005). Se ha objetivado un incremento de MCP-1 en obesos adultos, siendo el responsable del mismo, las dietas ricas en grasa, el exceso de TNF- α y leptina, y la necrosis-apoptosis adipocitaria, característica de la obesidad (Kim et al, 2006). En este trabajo, los niveles plasmáticos de MCP-1 fueron similares entre los diferentes grupos, hecho respaldado por la literatura en la infancia (Głowińska y Urban, 2003). Esto puede ser debido a la corta evolución de la obesidad de los sujetos participante. A pesar de todo, se constató una correlación moderada, positiva e independiente a la obesidad entre MCP-1 y TNF- α y leptina (Tabla 18 y 22).

Respecto a la relación hallada entre el MCP-1 y HGF, no hay datos en la literatura que la respalden en pacientes obesos. No obstante, Dankbar y colaboradores (2006) demostraron que el HGF inducía la síntesis de MCP-1 en el líquido sinovial de pacientes con osteoartritis. El HGF favorece el remodelamiento osteocartilaginoso tras su destrucción requiriendo la presencia de macrófagos que fagociten los *detritus* celulares. Esta afirmación podría ser trasladada al tejido adiposo de pacientes obesos, dando una posible explicación a la relación hallada en niños prepúberes (Tabla 23). Además, se obtuvo una asociación negativa entre MCP-1 y sVCAM-1 (Tabla 23), no descrita en la literatura.

6.7. Factor de crecimiento hepatocitario

La principal misión del HGF es la de reparación tisular, siendo considerado el más potente factor de crecimiento endotelial (Silha et al, 2005). Thompson y colaboradores (2004), demostraron que el HGF era fundamental para el crecimiento y supervivencia de las neuronas simpáticas en adultos. Sus niveles plasmáticos son hasta tres veces más altos en obesos adultos (Rehman et al, 2003). De igual modo, el HGF se encontró elevado en el grupo OB y SP, respecto al C (Figura 23). Este trabajo es el primero que evidencia una correlación positiva y fuerte entre ambos factores de crecimiento, HGF y NGF, en niños prepúberes (Tabla 23). El resto de correlaciones objetivadas, tanto con la leptina, IL-6, IL-8, MTP-9 y MCP-1, han sido previamente comentadas. Además, se evidenció una correlación positiva e independiente a la obesidad con el TNF- α en niños prepúberes (Figura 33), ya descrita en la literatura en adultos obesos (Bell et al, 2006), pues éste estimula la liberación de HGF del tejido adiposo (Lee et al, 2007).

6.8. Factor de crecimiento neural

El NGF juega un papel importante en el SM, encontrándose elevado ya desde en etapas precoces (Hristova y Aloe, 2006). Como se ha comentado con anterioridad, en la obesidad se produce una hiperestimulación del SNS, en parte mantenida por el NGF. En el presente trabajo, se encontró elevado en el grupo OB respecto al C (Figura 23), correlacionándose débil y positivamente con el IMC z score (r : 0,15 con p : 0,004). Su principal estimulador es el TNF- α , que es capaz de incrementar su síntesis hasta 40 veces (Peeraully et al, 2004; Wang et al, 2005); este hecho podría ser compatible con los resultados aquí obtenidos (Figura 33). Por otra parte, la leptina se encuentra íntima y recíprocamente relacionada con el NGF pues ésta favorece la inervación simpática de múltiples tejidos, y el SNS, a su vez, incrementa la producción de leptina adipocitaria, evidenciada dicha asociación en los niños prepúberes (Tabla 18). El resto de correlaciones halladas, tanto con la IL-6 e IL-8 como con el HGF, ya han sido expuestas con anterioridad.

6.9. Factor de necrosis tumoral- α

El TNF- α es considerado el mediador proinflamatorio por excelencia entre la obesidad, RI y SM (Wang et al, 2005), ejerciendo una regulación positiva sobre numerosas adipoquinas. Sus niveles plasmáticos se encuentran elevados en niños obesos (Das, 2001), afirmación apoyada por los resultados obtenidos, incluso en prepúberes (Figura 23). Está fundamentalmente relacionado con la obesidad central (Tabla 13-14) debido a que el tejido adiposo visceral segrega más TNF- α que el subcutáneo (Samaras et al, 2009). Su función sobre el tejido adiposo va más allá, participando en el remodelamiento tisular al favorecer la lipólisis, diferenciación preadipocitaria y apoptosis; todo ello en detrimento de la RI e inflamación asociadas a la obesidad (Maury y Brichard, 2010). La sobreproducción de este biomarcador por un tejido adiposo visceral excesivo, conduce a la sobreproducción de otras adipoquinas y biomarcadores inflamatorios; nuestro estudio evidenció asociaciones positivas con la IL-8 (Tabla 22), el NGF y HGH (Figura 33) así como de PCR (Tabla 21), fueron comentadas con anterioridad.

Por otro lado, el TNF- α ejerce una regulación positiva sobre el MCP-1, favoreciendo la infiltración macrofágica en el tejido adiposo (Lee et al, 2007) y en el endotelio vascular. Del mismo modo, ejerce su función sobre el sICAM-1 y el sVCAM-1, favoreciendo además a la apoptosis endotelial (Ohta et al, 2005). Las tres relaciones por las que el TNF- α contribuye de manera particular a la arteriosclerosis fueron puestas de manifiesto (Tabla 22).

Por otra parte, tanto el TNF- α como la IL-6 son capaces de favorecer la producción de leptina adipocitaria (Antuna-Puente et al, 2008), hallando una correlación positiva e independiente a la obesidad en niños prepúberes (Figura 30; Tabla 18).

Su relación con la RI no fue significativa en el presente estudio, aunque se ha descrito que la favorece, al inducir la lipólisis del tejido adiposo, inhibir la señal insulínica y la síntesis de adiponectina (Eysaguirre y Mericq, 2009).

7. Alteraciones de los biomarcadores cardiovasculares en la obesidad infantil

La obesidad es una de las principales causas de morbi-mortalidad en los adultos de países desarrollados, incrementando el riesgo de ECV, entre otras patologías. En este sentido, son numerosos los factores que intervienen, asociados a la obesidad: dislipemia, RI, DM2, HTA...produciendo un daño acumulativo sobre el endotelio vascular (Meyer y Gokce, 2007). De este modo, la aterosclerosis se acelera en niños obesos con diversas comorbilidades asociadas. Además, la hipoxia secundaria al incremento del tejido adiposo visceral, provoca cambios en la secreción de diversas adipocinas, disminuyendo la adiponectina e incrementando la leptina, PAI-1, TNF- α , IL-1, IL-6 y MCP-1 (Darvall et al, 2007). Esta hipoxia local acompañada de hipoperfusión, es más evidente en los capilares que contienen leucocitos adheridos y agregados plaquetarios, resaltando la importancia entre la interacción celular del endotelio vascular y los leucocitos (Maury y Brichard, 2010). Estos factores protrombóticos asociados a la obesidad, podrían mejorar con la pérdida de peso corporal (Darvall et al, 2007).

En el presente estudio, se han valorado algunos de los biomarcadores de RCV en niños prepúberes; más adelante, se describirá el estudio sobre el IMT en niños prepúberes, como marcador directo de la arteriosclerosis.

7.1. LDL-oxidada

La LDLox es uno de los biomarcadores de RCV estudiados, pues es un lípido capaz de iniciar la arteriosclerosis en etapas precoces de la vida. Resulta de la oxidación de la LDLc y es el lípido corporal cuyas características bioquímicas le confieren la mayor capacidad aterogénica, contribuyendo a la formación de células espumosas y a la disfunción endotelial, al inhibir el NO (Rector et al, 2007). Los grupos de estudio no presentaron niveles plasmáticos diferentes de LDLox, a diferencia de los datos publicados por Miyashita y colaboradores (2006), en niños obesos. Éstos incluso

proponen que la presencia de LDL-ox debería ser considerada un factor de riesgo cardiometabólico.

Sólo tres correlaciones positivas fueron halladas respecto a la LDLox; con la MTP-9 y MPO, ya han sido comentadas. Con el PAI-1t (Tabla 25), la correlación es debida a que la LDLox favorece la liberación del mismo desde el endotelio vascular, contribuyendo de este modo a la disfunción endotelial (Sangle et al, 2008; Zhao et al, 2009).

7.2. Molécula soluble de adhesión celular vascular tipo 1

sICAM-1, sVCAM-1, E-Selectina y PAI-1 son considerados marcadores de activación endotelial al ser segregados por el endotelio, en el contexto inflamatorio asociado a la obesidad (Meyer y Gokce, 2007), y se pueden encontrar elevados en niños obesos (Sengenés et al, 2007). Esta disfunción endotelial, considerada un estadio precoz de la arterosclerosis asociada a la obesidad, fue aquí evidenciada, tras hallar niveles superiores de los biomarcadores citados en el grupo OB respecto al C, a excepción de la sVCAM-1 (Figuras 24 y 25) y de forma similar a los resultados publicados por otros autores (Glowinska-Olszawska et al, 2007; Caballero, 2008).

La sVCAM-1 es regulada positivamente por el TNF- α , entre otros factores (Palomo et al, 2006); y la correlación encontrada en este estudio podría apoyar esta regulación (Tabla 22). Además, la leptina predice los niveles de sVCAM-1, independientemente de la obesidad y de otras covariables, en mujeres obesas (Porreca et al, 2004). En este trabajo, se constató una correlación inversa entre la leptina y el sVCAM-1 (Tabla 18), quizás al no encontrarse elevado en el grupo OB y/o por mecanismos no conocidos que intenten proteger de la activación endotelial en los niños prepúberes. Por otro lado, en estos niños se ha objetivado una correlación positiva de sVCAM-1 con la insulina e índice HOMA (Süheyl et al, 2005), no constatada en este trabajo. El resto de asociaciones evidenciadas, tanto con MCP-1 y como con MTP-9 han sido comentadas con anterioridad.

7.3. Molécula soluble de adhesión intercelular tipo 1

El sICAM-1, al igual que la sVCAM-1, es un marcador de activación endotelial, participando tanto en el inicio como en la progresión de la arteriosclerosis, y en otros procesos inflamatorios. No sólo se encuentra elevado en adultos obesos y con SM (Gómez-Fernández et al, 2004), sino en niños obesos (Desideri et al, 2005; Glowinska-Olszawska et al, 2007), de modo semejante aquí valorado (Figura 24). Diversos autores la asocian principalmente a la obesidad central (Kent et al, 2004; Lee et al, 2007). Su secreción es debida a diferentes biomarcadores inflamatorios, incrementados en la obesidad, como el TNF- α y la PCR, entre otros; esta asociación podría ser respaldada en base a los resultados obtenidos (Tabla 22). Así, la PCR es considerada un factor predictivo del sICAM-1 en niños prepúberes (Valle et al, 2007).

Tanto en adultos (Meigs et al, 2004) como en niños (Valle et al, 2007) se ha demostrado una asociación positiva con la RI. Arcaro y colaboradores (2009), comprobaron en voluntarios adultos sanos con hiperinsulinemia que asociaban una disfunción endotelial. Estos autores consideran que aunque la hiperinsulinemia no induce directamente la activación endotelial; la elevación de sICAM-1 podría ser debida, al menos en parte a su acción. Aunque el grupo OB mostró tanto RI como elevación de sICAM-1, no se halló asociación entre ambos, quizás por la corta evolución de la obesidad, en este grupo de niños. El resto de relaciones objetivadas en el presente estudio ya han sido analizadas.

7.4. E-Selectina

Respecto a la E-se, marcador de activación endotelial específico de la ateromatosis, también se encontró elevado en niños obesos prepúberes (Figura 24), sobre todo relacionado con la obesidad central (Tabla 14), apoyando a los datos publicados por Desideri y colaboradores (2005), al igual que en obesos adultos; así, niveles de E-se de un 2 por ciento superiores a la normalidad, estarían asociados a un

incremento de una 1 unidad más de IMC y con 0,01 unidades más de índice cintura/cadera (Zulet et al, 2007).

Se sabe que los pacientes con DM2 tienen niveles plasmáticos elevados de las diferentes moléculas de activación endotelial, incluida la E-se y la sVCAM-1 (Troseid et al, 2005). Se evidenció una correlación con los marcadores de RI (Tabla 15), a pesar de que nuestros niños no cumplían criterios de DM2. Por una parte, la hiperglucemia regula positivamente la E-se y, por otra, se hipotetiza que, la RI empeora la liberación de NO endotelial y que éste aumenta la expresión de NO (Matsumoto et al, 2002).

7.5. Inhibidor del activador del plasminógeno-1 activo y total

El PAI-1 es una biomolécula con funciones antifibrinolíticas, fundamentalmente, que se encuentra elevada tanto en niños obesos (Mauras et al, 2010) como con SM (Dimitrijevic-Sreckovic et al, 2007). Así, se encontró elevado en el grupo OB respecto al resto de grupos, tanto en su forma activa como en la total (Figura 25). Su forma activa, fundamentalmente se asoció a la obesidad central (Tabla 13 y 14). Esto es debido a que el tejido adiposo visceral segrega más PAI-1 que el subcutáneo debido a la mayor infiltración macrofágica, que contribuye a su secreción (Alessis et al, 2007). Además, la PCR aumenta la concentración de PAI-1 (Valle et al, 2005), hecho que podría ser constatado en base a los resultados obtenidos (Tabla 21).

Respecto a su asociación con el SM en la infancia, el PAI-1 se relaciona positivamente tanto con el PC, IMC, RI como con la hiperglucemia (Dimitrijevic-Sreckovic et al, 2007), además de con el grado de esteatosis hepática. Por ello, algunos autores abogan porque sea considerado un componente del SM (Alessi y Juhan-Vague, 2006). En este sentido, Al-Daghri y colaboradores (2010) estudiaron en niños prepúberes la asociación positiva del PAI-1a no sólo con el colesterol total y TG (favoreciendo el acúmulo lipídico adipocitario), sino con los marcadores de RI (al interferir en la señal insulínica adipocitaria). Datos similares, a excepción del colesterol total, fueron objetivados aquí, siendo la relación con la RI también con el PAI-1t (Tabla

15; Figura 28). Respecto a la relación negativa con el HDL (Tabla 16), ya había sido objetivada en adultos obesos (Bahia et al, 2006). El PAI-1 favorece de este modo, la progresión de la ateromatosis no sólo favoreciendo el acúmulo lipídico intramiocitario, sino a través de la adhesión y migración celular transendotelial. En este sentido, se ha evidenciado una asociación positiva con la E-se (Tabla 25). El resto de correlaciones ya han sido comentadas.

8. Implicaciones tras la medida del grosor de la capa íntima-media de la carótida en la obesidad infantil

El IMT es considerado una herramienta diagnóstica útil y relativamente accesible, para la valoración de la arteriosclerosis en etapas subclínicas e *in vivo* (Urbina et al, 2009). La aterosclerosis es un proceso inflamatorio crónico arterial, desencadenada por diversos agentes metabólicos y/o infecciosos. Se inicia precozmente en la infancia pudiendo ser programado en la vida intrauterina (McTigue y Kuller, 2008). Los principales factores de riesgo asociados a la misma son la obesidad, fundamentalmente central, dislipemia, hiperglucemia, procesos infecciosos, hiperhomocisteinemia y estrés oxidativo. Además, la heredabilidad de la aterosclerosis se considera superior al 50 por ciento (Lusis, 2000). Estos factores de riesgo, actúan a través de biomarcadores inflamatorios que desencadenan el daño endotelial y conducen al inicio y progresión de la aterosclerosis (Wu y Wu, 2006). Así, el estudio de éstos en etapas subclínicas y reversibles, permitirían un diagnóstico precoz y un tratamiento individualizado (Skilton y Clermayer, 2006).

El IMT supone un indicador de la progresión de la aterosclerosis, presente ya desde la infancia, el cual es debido tanto al depósito lipídico como a la proliferación de la musculatura vascular. El IMT se incrementa con la edad; Ishizu y colaboradores (2004), han elaborado una ecuación matemática lineal para predecir este incremento expresado en mm: $0,009 \times \text{edad (años)} + 0,35$. El valor medio de los niños obesos de este estudio, fue mayor que el de los datos publicados por Böhm y colaboradores (2009) en niños sanos de edad similar, IMT derecho medio fue de $0,59 \pm 0,02$ mm (IC 95 por

ciento 0,55-0,62 mm) frente al IMT de 0,51 mm (IC 95 por ciento 0,48-0,54 mm). No obstante, los datos relativos al resto de grupos también fueron superiores a los anteriormente comparados. Aunque no hubo diferencias respecto al IMT de los diferentes grupos de estudio, los datos muestran una tendencia al incremento del mismo con la obesidad (Figura 26).

Se ha evidenciado en niños obesos una persistencia del RCV independiente al riesgo inherente que supone la persistencia de la obesidad en etapas futuras, explicable por los cambios fisiopatológicos cardiovasculares que provoca la obesidad (Skilton y Celemajer, 2006). La exposición a factores de RCV en la infancia, incrementa en 0.1 mm el IMT en la etapa adulta, asociándose por tanto a un incremento del RCV del 30 por ciento (Raitakari et al, 2003). Por tanto, es de vital importancia la actuación preventiva a edades precoces, sobre la futura aterosclerosis, pues la obesidad central en la infancia predice el IMT de carótida en adultos (Johnson et al, 2007).

En el presente estudio no presentamos las correlaciones entre los biomarcadores y el IMT, al carecer de valores de referencia estandarizados en la infancia y debido a que la medición del IMT la realizamos en un subgrupo de la muestra, de pequeño tamaño.

9. La enfermedad hepática grasa no alcohólica en la etapa prepuberal

La NAFLD es la enfermedad hepática más frecuente en la infancia debido al aumento de prevalencia mundial de obesidad, a la que normalmente se asocia (Lavine y Schiwwimmer, 2004; Jian y Torok, 2008). Esta incluye tanto a la esteatosis hepática como a la NASH y en los estadios finales, la cirrosis hepática (Burgert et al, 2006). Hasta 9.6 por ciento de los jóvenes estadounidenses y asiáticos en estudios de autopsias presentaron NAFLD, incrementándose hasta 12-80 por ciento en niños obesos (Papandreou et al, 2007). La prevalencia de NAFLD es variable de unos estudios a otros, porque el diagnóstico de certeza requiere una biopsia hepática, no realizada de forma rutinaria (Quirós-Tejeira et al, 2007). Los niños con NAFLD pueden presentar

hipertransaminasemia, a expensas de la ALT, 2-3 veces por encima de los niveles considerados normales, y/o alteraciones en la ecogenicidad hepática (Dalmau et al, 2007). Hoy día, no existe consenso respecto el nivel plasmático de ALT a considerar patológico. López-Canapé y colaboradores (2009) lo consideran en niños a partir de 40 UI/L; Di Bonito y colaboradores (2009) por su parte, consideran >19 UI/L en niñas y >30 UI/L en niños. En este trabajo, aún encontrándose los niveles de ALT dentro de la normalidad, el grupo OB presentó niveles diferencialmente superiores respecto al resto de grupos e inferiores de AST (Tabla 11). Papandreou y colaboradores (2007) evidenciaron que la NAFLD es más frecuente en niños, a razón de 2:1; sin embargo, Quirós-Tejeira y colaboradores (2006) no las objetivaron en niños prepúberes, al igual que los resultados aquí obtenidos (ALT niños $20,5 \pm 7,0$ U/L; ALT niñas $20,2 \pm 8,0$ U/L).

Además de la obesidad, las principales causas de NAFLD son la RI y la hipertrigliceridemia. Tanto el incremento de AGL hepáticos, bien de la dieta, o de la lipólisis del tejido adiposo, fundamentalmente visceral, o por la hiperinsulinemia o hiperglucemia que favorece la síntesis hepática de AG, suponen situaciones que predisponen al acúmulo de lípidos hepáticos. Este constituye al primer paso de la NAFLD, que puede ser seguido del daño hepatocitario consiguiente a la disfunción mitocondrial, de perpetuarse estas condiciones adversas (Fromenty et al, 2004; Reinehr et al, 2008, Turkish 2008) en un paciente con una susceptibilidad genética, a nivel del promotor del TNF- α , leptina, MnSOD... (Begrache et al, 2006; Cortez-Pinto et al, 2006). Por otra parte, es considerada por diversos autores como la manifestación hepática del SM (Reinehr et al, 2008; Brunt, 2010; Sookoian et al, 2010), por su elevada asociación con dicho síndrome y la íntima interrelación con algunos de sus componentes. En un estudio multivariante realizado en niños obesos, se objetivó que IMC z score, ALT y ácido úrico eran predictores independientes de NAFLD (Sartorio et al, 2007).

La esteatosis hepática supone un marcador independiente de las ECV (Brunt, 2010). Burgert y colaboradores (2007), hablan de la triada relacionada con la esteatosis hepática: RI, obesidad central e hipoadiponectinemia. Las dos primeras fueron aquí

corroboradas (Tablas 13-15), en el caso de la última fue explicada la asociación por la obesidad ($r: -0,07$, $p: 0,04$). Así, el incremento de ALT es considerado un marcador de RI (Martos et al, 2000; Burgert et al, 2006). Tanto la adiponectina como la resistina, son considerados marcadores predictores del avance de la esteatosis hepática en niños con NAFLD (Lebensztejn et al, 2009). La adiponectina podría prevenir el daño hepatocitario a través de la modulación del TNF- α (López-Canapé et al, 2009). Por su parte, Wasada y colaboradores (2008) resaltan la contribución de otra adipoquina en la NAFLD, la leptina, por encima del efecto que la cantidad de exceso de grasa corporal pueda tener. Se ha constatado una correlación positiva entre la leptina y la ALT, como representante de la NAFLD (Tabla 18). Así, la leptina estimula la activación del PPAR- α , favoreciendo la β -OAG, que finalmente se convierte en deletérea por la formación de ROS. El exceso de ROS que se produce en estadios avanzados de la NAFLD, genera LDLox tras la unión de los radicales libres de oxígeno al LDLc, mediante la peroxidación lipídica. Esta asociación entre la LDLox y ALT no fue evidenciada en los niños prepúberes de nuestro estudio, probablemente por no encontrarse en etapas avanzadas de la NAFLD. La leptina además, interviene en etapas intermedias de la NAFLD, promoviendo la fibrogénesis hepática a través del factor transformador del crecimiento β hepático (Ikejima et al, 2007).

Las dietas ricas en grasa y la acumulación de lípidos hepáticos, incrementan por 2 la acción del NF- κ B y éste la secreción hepática de IL-6 (6,1 veces), TNF- α (2,6 veces), PCR y PAI-1, entre otras citoquinas, favoreciendo la inflamación subclínica y RI (Cai et al, 2005). La IL-6, es considerada un factor predictor independiente de inflamación hepática y fibrosis (Van der Poorten et al, 2008). Por otro lado, la PCR predice la NAFLD y NASH (Haffner, 2007). Ambas asociaciones, no fueron comprobadas en los niños prepúberes de esta muestra, al igual que tampoco las constataron Burgert y colaboradores (2006). Este hecho puede ser debido a que el estado inflamatorio de los niños obesos, podría ser menor que en la etapa adulta, y por tanto sus consecuencias respecto a la progresión de dicho estado.

La asociación entre el ácido úrico y el NAFLD ya fue comentada con anterioridad.

La NAFLD se asocia a un incremento de las ECV así como a mayor grosor del IMT (Sookoian y Pirola, 2008). Asimismo, se ha evidenciado un incremento plasmático tanto de sICAM-1 como de PAI-1, siendo el primero considerado marcador de la esteatosis y del grado de actividad necroinflamatoria hepática (Sookoian et al, 2010). Se especula que los AGL hepáticos pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de PAI-1 en pacientes con NAFLD, favoreciendo la ateromatosis (Targher et al, 2007). Se ha demostrado que el PAI-1 actúa como modulador del transportador lipídico hepático en etapas precoces del NAFLD; en las tardías, contribuiría a la inflamación de forma indirecta a través de otras citoquinas como el TNF- α y la IL-1 (Thuy et al, 2008). Una asociación entre la NAFLD y el PAI-1, fue evidenciada en el presente trabajo, no con el PAI-1t sino específicamente con el PAI-1a, aunque ésta fue dependiente de la obesidad (Tabla 26); no se evidenciaron otras correlaciones con el resto de biomarcadores de RCV estudiados.

En cuanto al diagnóstico de NAFLD, la prueba “*gold estándar*” es la biopsia hepática, existiendo dos patrones diferenciales en función de la edad de presentación. En adultos, las lesiones hepáticas suelen ser perivenulares, a diferencia de los niños, que pueden presentar este patrón o más frecuentemente el tipo 2 o periportal. Además, en esta etapa de la vida raramente aparece degeneración hídrica ni fibrosis perisinusoidal (Brunt, 2010). Por otro lado, las determinaciones bioquímicas presentan una baja sensibilidad y especificidad, siendo una de las más empleadas la ALT plasmática, cuyos niveles no se correlacionan con el daño hepático. Uno de los problemas, es qué nivel considerar “normal” y cuál diagnóstico de NAFLD. De este modo, un estudio realizado en USA demostró que hasta el 79 por ciento de las ecografías sugestivas de esteatosis hepática, correspondían a pacientes con niveles de ALT normales (Browning et al, 2004). Respecto a la validez de la ecografía hepática para el diagnóstico de esteatosis, será tanto mejor cuanto mayor sea el contenido lipídico, fundamentalmente si éste es superior al 30 por ciento. Además, uno de los principales problemas de la ecografía hepática es la variabilidad interobservador (Brunt, 2010). En el estudio, un 20,8 por ciento de los sujetos obesos presentaron algún grado de hiperecogenicidad hepática (9 y 1 niños grado I y II, respectivamente) frente al 33,3 por ciento de niños controles (2 y 2 niños grado I y 2, respectivamente). En cuanto a estos datos de prevalencia de esteatosis hepática, hay que resaltar el escaso tamaño muestral, sobre todo en el caso del grupo C.

Por este motivo, no se ha procedido a la realización de correlaciones entre la ecografía hepática y los diversos biomarcadores. Por tanto, ni las pruebas de laboratorio ni la ecografía hepática, pueden remplazar a la biopsia hepática en el diagnóstico de NAFLD, aunque hay que tener presente que es una prueba no exenta de riesgos de morbimortalidad (0,06-0,35 y 0,01-0,1 por ciento, respectivamente) (Miele et al, 2007).

Actualmente, se está investigando un test diagnóstico no invasivo que evalúe la función hepática y se correlacione con la severidad del daño hepático, como el test del aliento de la metacetina. Tras su administración oral, la metacetina es rápidamente metabolizada, de forma exclusiva por el citocromo p450 microsomal hepático, a acetaminofen y $^{13}\text{CO}_2$. Posteriormente se mide el $^{13}\text{CO}_2$ producido, correlacionándose con el grado de esteatosis hepática (Portincasa et al, 2006; Shirin et al, 2008). Hoy por hoy, son necesarios más estudios en la infancia para establecer sus indicaciones y seguridad.

ANEXO 1

Tabla 5. Comparación de los criterios diagnósticos del síndrome metabólico en la infancia.

Autor	Cook	De Ferranti	Lamber	Weiss	Cruz	Viner	Invitti
Criterios	≥3	≥3	≥3	≥3	≥3	≥3	≥3
Edad (años)	12-19	12-19	9,13,16	4-20	8-13	2-18	6-16
IMC o PC (percentil)	PC>p90 ¹	PC>p75 (NHANES III)	IMC>p85 ¹	IMC>p97 (CDC)	PC>p90 (Fernández*)	IMC>p95 (Cole, 1995)	IMC o PC >p95-97 ¹
TA (percentil)	>p90 (Task force, 1996)	>p90 (Task force, 1996)	TAS>p75 ¹	>p95 (Task force, 1996)	>p90 (Task force, 1996)	>p95 (Task force, 1987)	>p95 ¹
TG (mg/dL)	>p90 (NCEP,1991)	>100	>p75 ¹	>p95 (NGHS)	>p90 (NHANES III)	>p90 (NHANES III)	>p95 ¹
HDLc (mg/dL)	<p10 (NCEP,1991)	<50 (>15 años: <45)	<p25 ¹	<p5 (NGHS)	<p10 (NHANES III)	<p10 (NHANES III)	<p5 ¹
Insulina/ Glucosa	Glucemia ≥6.1 mmol/L (ADA, 2000)	Glucemia ≥6.1 mmol/L	Glucemia ≥6.1 mmol/L ó IG 140-200 mg/dL a las 2 horas (ADA, 2000)	Glucemia ≥6.1 mmol/L ó IG 140-200 mg/dL a las 2 horas (ADA, 2000)	Glucemia ≥6.1 mmol/L ó IG 140-200 mg/dL a las 2 horas (ADA, 2002)	Hiperinsulinemia (≥15mU/L; ≥20mU/L pre y postpuberales) o Glucemia ≥6.1 mmol/L o IG	OMS
Prevalencia SM (porcentaje)	4,2	12,7		38,7 ² -49,7 ³	30	33	23,3

ADA: Asociación Americana de Diabetología; AGA: Alteración de la glucemia en ayunas; HDLc: Colesterol de alta densidad lipídica; IG: Intolerancia a la glucosa; IMC: Índice de masa corporal; NCEP: Programa Nacional Educacional sobre Colesterol; NGHS: Estudio sobre Salud y Crecimiento; NHANES III: 3er Estudio Nacional sobre Salud y Nutrición; OMS: Organización Mundial de la Salud; P: Perímetro; PC: Perímetro cintura; SM: Síndrome metabólico; TA: Tensión arterial; TAD: Tensión arterial diastólica; TAS: Tensión arterial sistólica; Task force: Grupo de expertos sobre Hipertensión Arterial; TG: Triglicéridos.

* Datos de PC según Fernández et al, no publicados, a partir de la NAHNES III. ¹ Variables son tomadas según la distribución normal del estudio en cuestión, constando la referencia de la variable como que sigue las gráficas de percentiles “propias” y no de otras anteriormente establecidas. ² Porcentaje de niños con síndrome metabólico que son obesos moderados, considerados los de IMC z score 2-2,5. ³ Porcentaje de niños con síndrome metabólico que son obesos moderados, considerados los de IMC z score ≥ 2,5.

Referencias bibliográficas: Cook et al, 2003; De Ferranti et al, 2006; Lambert et al, 2004; Weiss et al, 2004; Cruz et al, 2004; Vinner et al, 2004; Invitti et al, 2006.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1- Los niños prepúberes obesos cumplen criterios de síndrome metabólico (SM) en mayor porcentaje que los niños con sobrepeso y normopeso, siendo los máximos determinantes del SM el índice de resistencia a la insulina (HOMA) y selectina endotelial (E-Se). Recientemente, numerosos autores han propuesto la inclusión en el SM de otros parámetros íntimamente relacionados, algunos de los cuales han sido constatados en el presente trabajo, como son la PCR, hiperuricemia y la enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD).

2- El perímetro cintura (PC) es mejor parámetro de riesgo cardiometabólico que el índice de masa corporal, al ser un medidor directo de la grasa visceral, metabólicamente más activa y proaterogénica que la subcutánea. Las correlaciones entre el índice de masa corporal (IMC) y PC son prácticamente superponibles, en niños prepúberes. Se ha objetivado que el incremento de un centímetro de PC supone un incremento del riesgo de obesidad infantil del 31 por ciento (IC 95: 16-50 por ciento)

3- En niños prepúberes, la obesidad, fundamentalmente central, favorece la hiperinsulinemia y resistencia a la insulina (RI), existiendo una relación gradual entre ambas patologías. La RI, representada por el índice HOMA supone un riesgo relativo (RR) de 2,85 (IC 95 por ciento: 1,71-4,73, $p < 0,001$) de padecer SM.

4- Las dislipemias características de la obesidad en la infancia y definitorias del SM son la hipertrigliceridemia e hipoHDLc, asociando además niveles plasmáticos elevados de Apo-B y disminuidos de apo-A1. La LDLox aunque presente en el plasma de los niños obesos, no presenta valores diferenciales respecto a los niños con normopeso.

5- Los niveles plasmáticos de leptina se encuentran diferencial y gradualmente elevados en niños obesos, siendo un factor predictor de la misma con un RR: 1,33 (IC 95 por ciento: 1,13-1,57, $p < 0,001$). La resistencia a la leptina característica de la obesidad, puede ser explicada por la inhibición que ejerce la proteína C reactiva (PCR), también incrementada de forma gradual en niños obesos. Esta adipoquina, se asocia a

todos los componentes “clásicos” del SM, a excepción de las dislipemias, favoreciendo además la inflamación subclínica subyacente a la obesidad, ateromatosis y NAFLD.

6- La hipoadiponectinemia asociada a la obesidad infantil, predominantemente de distribución central, se correlaciona con todos los componentes “clásicos” del SM, a excepción de la HTA. Es una adipoquina de especial relevancia en ambas patologías, siendo considerada un factor predictor independiente de RI e hiperuricemia.

7- En relación a los controvertidos resultados publicados respecto a la resistina, este estudio evidenció una elevación de la misma en niños obesos, asociándose además con la RI y MPO, principalmente.

8- La obesidad infantil se asocia un estado de inflamación crónica de bajo grado representado especialmente por la PCR y el TNF- α . Ambas biomoléculas y otras, interrelacionan con otros parámetros inflamatorios, resaltando dicho estado y favoreciendo el desarrollo de DM2, aterosclerosis y NAFLD. Todos los biomarcadores inflamatorios estudiados se encontraron elevados en los niños obesos, a excepción de la metaloproteinasas-9 (MTP-9) y el marcador quimioatractivo de los macrófagos tipo -1 (MCP-1). La PCR es un marcador de obesidad central y de riesgo cardiovascular útil y asequible en la práctica médica habitual.

9- La obesidad se asocia de forma precoz a aterosclerosis evidenciado por diversas biomoléculas y por el valor de IMT, mayor en niños obesos, así como por la tendencia a la HTA. Éstos presentan niveles plasmáticos superiores de diferentes moléculas de activación endotelial, como la sICAM-1 y la E-se, así como de PAI-1t y, específicamente del activo. La elevación de la primera es explicada por la estimulación tanto por el TNF- α y PCR, siendo ésta considerada un factor predictivo de la misma, en niños prepúberes. La E-se supone un RR: 1,07 (IC 95 por ciento: 1,02-1,23, p: 0,005) de padecer SM en la infancia.

10- La NAFLD en la edad pediátrica se asocia a obesidad central y RI. El 19 por ciento de los niños obesos presentaron algún grado de hipercogenicidad hepática.

CONCLUSIÓN GENERAL

La prevalencia de obesidad infantil está aumentando considerablemente en los últimos años. Los niños obesos prepúberes muestran resistencia a la insulina e inflamación crónica subclínica, evidenciable no sólo por el incremento de diversos biomarcadores, sino por el grosor de la capa íntima-media de la arteria carótida y la presencia de enfermedad hepática grasa no alcohólica. Ambos estados subyacentes a la obesidad infantil podrían incrementar el riesgo cardiometabólico, favoreciendo el desarrollo de Diabetes Mellitus 2 o enfermedades cardiovasculares en etapas posteriores de la vida. Por tanto, es imprescindible adoptar medidas preventivas y terapéuticas individualizadas, de forma precoz.



BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

- Acere DM. Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. *Obesidad*. Ed Ergon. 2008. 639-658.
- ADA. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care*. 2000; 23: 381-9.
- Adelman RD, Restaino IG, Alon US, Blowey DL. Proteinuria and focal segmental glomerulosclerosis in severely obese adolescents. *J Pediatr*. 2001; 138: 481-5.
- Aeberli I, Hurrell RF, Zimmermann MB. Overweight children have higher circulating hepcidin concentrations and lower iron status but have dietary iron intakes and bioavailability comparable with normal weight children. *Int J Obes (Lond)*. 2009; 33: 1111-7.
- Agencia Española de Seguridad Alimentaria. Estrategia NAOS. Invertir la tendencia de la obesidad. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. 2005.
- Aguilera CM, Gil-Campos M, Cañete R, Gil A. Alteraciones del metabolismo lipídico en la obesidad. *Rev Esp Obes*. 2006; 4: 261-74.
- Aguilera CM, Gil-Campos M, Cañete R, Gil A. Alterations in plasma and tissue lipids associated with obesity and metabolic syndrome. *Clin Sci*. 2008; 114: 183-93.
- Akinci G, Ciskun S, Akinci B, Hemkimsoy Z, Bayindir P, Onur E, Ozmen B. Atherosclerosis risk factors in children of parents with the metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2007; 194: 165-71.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet*. 2005; 366: 1059-62.
- Alberti KG y Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998; 15: 539-53.
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JCh, James PT, Loria CM, Smith SC. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international Diabetes Federation Task force on epidemiology and prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American heart Association; World heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the study of obesity. *Circulation*. 2009; 120: 1640-5.
- Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Alokail MS, Alkharfy KM, Draz HM. Relationship between resistin and aPAI-1 levels with insulin resistance in Saudi children. *Pediatr Int*. 2010 Jan 26. PMID: 20113417.
- Aleffi S, Petrai I, Bertolani C, Parola M, Colombatto S, Novo E, Vizzutti F, Anania FA, Milani S, Rombouts K, Laffi G, Pinzani M, Marra F. Upregulation of proinflammatory and proangiogenic cytokines by leptin in human hepatic stellate cells. *Hepatology*. 2005; 42: 1339-48.
- Alessi MCh y Juhan-Vague I. PAI-1 and the Metabolic syndrome: Links, causes and consequences. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26: 2200-07.
- Alessi MCh, Poggi M, Juhan-Vague I. Plasminogen activator inhibitor-1, adipose tissue and insulin resistance. *Curr Opin Lipidol*. 2007; 18: 240-5.

- American Diabetes Association. Clinical practice recommendations. *Diabetes Care*. 2002; 25: S1–S147
- Anagnostis P, Atrios VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Clinical review: The pathogenetic role of cortisol in the metabolic syndrome: a hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 2692-71.
- Antua-Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: The missing link between insulin resistance and obesity. *Diab and Metab*. 2008; 34: 2-11.
- Arcaro G, Zamboni M, Rossi L, Turcato E, Covi G, Armellini F, Bosello O & Lechi A. Body fat distribution predicts the degree of endothelial dysfunction in uncomplicated obesity. *International J Obes Relat Metab Disord*. 1999; 23: 936-42.
- Ardans JA, Economou AP, Martinson JM Jr, Zhou M, Wahl LM. Oxidized low-density and high-density lipoproteins regulate the production of matrix metalloproteinase-1 and -9 by activated monocytes. *J Leukoc Biol*. 2002; 71: 1012-8.
- August GP, Caprio S, Fennoy I, Freemark M, Kaufman F R, Lusting RH, Silverstein JH, Speiser PW, Styne DM, Montori VM. Prevention and treatment of pediatric obesity: an Endocrine Society clinical practice guideline based on expert opinion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 4576-99.
- Aygun AD, Gungor S, Ustundag B, Gurgoze MK, Sen Y. Proinflammatory cytokines and leptin are increased in serum of prepubertal obese children. *Mediators Inflamm*. 2005; 2005: 180-3.
- Bahia L, Aguiar LG, Villela N, Bottino D, Godoy-Matos AF, Geloneze B, Tambascia M, Bouskela E. Relationship between adipokines, inflammation, and vascular reactivity in lean controls and obese subjects with metabolic syndrome. *Clinics (Sao Paulo)*. 2006; 61: 433-40.
- Bakker SJL, Gans ROB, ter Maaten JC, Teerlink T, Westerhoff HV, Heine RJ. The potential role of adenosine in the pathophysiology of the insulin resistance syndrome. *Atherosclerosis*. 2001; 155: 283-90.
- Balaban YH, Sumer H, Simsek H, Us D, Tatar G. Metabolic syndrome, non-alcoholic steatohepatitis (NASH), and hepatocyte growth factor (HGF). *Ann Hepatol*. 2006; 5: 109-14.
- Barnett AH. The importance of treating cardiometabolic risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2008; 5: 9-14.
- Bays H, González-Campoy JM, Bray GA, Kitabchi AE, Bergman DA, Schorr AB, Rodbard HW, Henry RR. Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008; 6: 343-68.
- Beauloye V, Zech F, Tran HT, Clapuyt P, Maes M, Brichard SM. Determinants of early atherosclerosis in obese children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 3025-32.
- Begrache K, Igoudjil A, Pessayre D, Fromenty B. Mitochondrial dysfunction in NASH: causes, consequences and possible means to prevent it. *Mitochondrion*. 2006; 6: 1-28.
- Bekri S, Gual P, Anty R, Luciani N, Dahman M, Ramesh B, Iannelli A, Staccini-Myx A, Casanova D, Ben Amor I, Saint-Paul MC, Huet PM, Sadoul JL, Gugenheim J, Srai SK, Tran A, Le Marchand-Brustel Y. Increased adipose tissue expression of hepcidin in severe obesity is independent from diabetes and NASH. *Gastroenterology*. 2006; 131: 788-96.

- Bell LN, Ward JL, Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Jones R, Cacucci BM, Gupta CE, Sheridan C, Sheridan K, Shankar SS, Steinberg HO, March KL, Considine RV. Adipose tissue production of hepatocyte growth factor contributes to elevated serum HGF in obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006; 291: E843-8.
- Belo VA, Souza-Costa DC, Lana CM, Caputo FL, Marcaccini AM, Gerlach RF, Bastos MG, Tanus-Santos JE. Assessment of matrix metalloproteinase (MMP)-2, MMP-8, MMP-9, and their inhibitors, the tissue inhibitors of metalloproteinase (TIMP)-1 and TIMP-2 in obese children and adolescents. *Clin Biochem.* 2009; 42: 984-90.
- Berenson GS. Childhood risk factors predict adult risk associated with subclinical cardiovascular disease. The Bogalusa Heart Study. *Am J Cardiol.* 2002; 90: 3L-7L.
- Berg AH y Scherer PE. Adipose Tissue, Inflammation, and Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2005; 96: 939-49.
- Bernhagen J, Krohn R, Lue H, Gregory J L, Zerneck A, Koenen RR, Dewor M, Georgiev I, Schober A, Leng L, Looistra T, Fingerle-Rowson G, Ghezzi P, Kleemann R, McColl SR, Bucala R, Hickey M J, Weber Ch. MIF is a noncognate ligand of CXC chemokine receptors in inflammatory and atherogenic cell recruitment. *Nat Med.* 2007; 13: 587-96.
- Bhuiyan AR, Srinivasan SR, Chen W, Paul TK, Berenson GS. Correlates of vascular structure and function measures in asymptomatic young adults: the Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis.* 2006; 189: 1-7.
- Blanco Quirós A, Garrote JA, Arranz E. Acciones de la leptina de interés pediátrico. *Bol Pediatr.* 2000; 40: 138-46.
- Blüher M. Adipose tissue dysfunction in obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2009; 117: 241-50.
- Bo S, Gambino R, Gentile L, Pagano G, Rosato R, Saracco GM, Cassader M, Durazzo M, Cavallo-Perin P. High-normal blood pressure is associated with a cluster of cardiovascular and metabolic risk factors: a population-based study. *J Hipertens.* 2009; 27: 102-8.
- Boden G y Song WW. Effects of insulin and free fatty acids on matrix metalloproteinases. *Curr Diab Rep.* 2008; 8: 239-42.
- 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.
- Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics.* 2005; 115: 290-6.
- Borgman M y McErlan E. What is the metabolic syndrome? Prediabetes and cardiovascular risk. *J Cardiovasc Nursing.* 2006; 285-90.
- Bouhours-Nouet N, Dufresne S, de Casson FB, Mathieu E, Douay O, Gatelais F, Rouleau S, Coutant R. High birth weight and early postnatal weight gain protect obese children and adolescents from truncal adiposity and insulin resistance: metabolically healthy but obese subjects? *Diabetes Care.* 2008; 31: 1031-6.
- Brambilla P, Lissau I, Flodmark CE, Moreno LA, Widhalm K, Wabitsch M, Pietrobelli A. Metabolic risk-factor clustering estimation in children: to draw a line across pediatric metabolic syndrome. *Int J Obes.* 2007; 31: 591-600.
- Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, Grundy SM, Hobbs HH. Prevalence of hepatic steatosis in an

- urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004; 40: 1387-9595.
- Brunt EM. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010; 7: 195-203.
- Bruun JM, Lihn AS, Madan AK, Pedersen SB, Schiøtt KM, Fain JN, Richelsen B. Higher production of IL-8 in visceral vs subcutaneous adipose tissue. Implication of nonadipose cells in adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004; 286: E8-13.
- Bueno G, Bueno O, Moreno LA, García R, Tresaco B, Garagorri JM, Bueno M. Diversity of metabolic syndrome risk factors in obese children and adolescents. *J Physiol Biochem*. 2006; 62: 125-33.
- Bulló M, Peeraully MR, Trayhurn P, Folch J, Salas-Salvadó J. Circulating nerve growth factor levels in relation to obesity and the metabolic syndrome in women. *Eur J Endocrinol*. 2007; 157: 303-10.
- Burgert TS, Taksali SE, Dziura J, Goodman TR, Yeckel CW, Papademetris X, Constable RT, Weiss R, Tamborlane WV, Savoye M, Seyal AA, Caprio S. Alanine aminotransferase levels and fatty liver in childhood obesity: associations with insulin resistance, adiponectin, and visceral fat. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 4287-94.
- Caballero AE, Bousquet-Santos K, Robles-Osorio L, Montagnani V, Soodini G, Porratikul S, Hamdy O, Nobrega CL, Horton ES. Overweight latino children and adolescents have marked endothelial dysfunction and subclinical vascular inflammation in association with excess body fat and insulin resistance. *Diabetes Care*. 2008; 31: 576-82.
- Cai D, Yuan M, Frantz DF, Melendez PA, Hansen L, Lee J, Schoelson SE: local and systemic insulin resistance result in hepatic activation of IKK- β and NF- κ B. *Nat Med*. 2005; 11: 183-90.
- Cali AMG y Caprio S. Prediabetes and type 2 diabetes in youth: an emerging epidemic disease?. *Curr Opin in Endocrinol Diabetes Obes*. 2008; 15: 123-7.
- Calle EE y Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nature Rev Cancer*. 2004; 4: 579-91.
- Canoy D, Boekholdt SM, Wareham N, Luben R, Welch A, Buchan I, Day N, Khaw KT. Body fat distribution and risk of coronary heart disease in men and women in the EPIC-Norfolk cohort: a population-based prospective study involving 2006 events and 224 536 person years of follow-up. *Circulation*. 2007; 116: 2933-43.
- Cañete R, Gil-Campos M, Aguilera CM, Gil A. Development of insulin resistance and its relation to diet in the obese child. *Eur J Nutr*. 2007; 46: 181-7.
- Cañete R, Gil-Campos M, Aguilera CM, Moya M. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la obesidad infantil. En Gil A. *Tratado de Nutrición*. 2010. En prensa.
- Cañete R, Gil-Campos M, Martos R, Valle M. En *Actualizaciones en Endocrinología Pediátrica: Síndrome Metabólico en pediatría*. Ed. Ergon. 2007. 289-99.
- Cañete R, Gil-Campos M, Poyato JL. Obesidad en el niño: nuevos conceptos en la etiopatogenia y tratamiento. *Pediatr Integral*. 2003; VII: 480-90.
- Cañete R. Nuevos aspectos de la obesidad. *Vox Paediatrica*. 2007; 15 (1).
- Cao Y. Angiogenesis modulates adipogenesis and obesity. *J Clin Invest*. 2007; 117: 2362-8.
- Carrascosa A y Quinterito S. En *Actualizaciones en Endocrinología*

- Pediátrica: Obesidad. Ed. Ergon. 2006. 3-37.
- Cawthorn W P y Sethi J K. TNF- α and adipocyte biology. *FEBS Letters*. 2008; 582: 117-131.
- Chaimovitz R, Issenman R, Moffat T, Persad R. Percepción corporal: ¿los padres, sus hijos y los médicos de sus hijos perciben la imagen corporal de modo diferente?. *JPGN*. 2008; 47: 76-80.
- Chalasanani N, Deeg MA y Crabb DW. Systemic levels of lipid peroxidation and its metabolic and dietary correlates in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99: 1497-502.
- Chan DF, Li AM, Chu WC, Chan MH, Wong EM, Liu EK, Chan IH, Yin J, Lam CW, Fok TF, Nelson EA. Hepatic steatosis in obese Chinese children. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004; 28: 1257-63.
- Charo IF y Taubman MB. Chemokines in the Pathogenesis of Vascular Disease. *Circ Res*. 2004; 95: 858-66.
- Charrière G, Cousin B, Arnaud E, André M, Bacou F, Penicaud L, Casteilla L. Preadipocytes conversion to macrophage. Evidence of plasticity. *J Biol Chem*. 2003; 278: 9850-5.
- Chen CC, Li TC, Li CI, Liu CS, Wang HJ, Lin CC. Serum resistin level among healthy subjects: relationship to anthropometric and metabolic parameters. *Metabolism*. 2005; 54: 471-5.
- Chen K, Li F, Li J, Cai H, Strom S, Bisello A, Kelley DE, Friedman-Einat M, Skibinski GA, McCrory MA, Szalai AJ, Zhao AZ. Induction of leptin resistance through direct interaction of C-reactive protein with leptin. *Nat Med*. 2006; 12: 425-32.
- Chen MP, Chung FM, Chang DM y cols. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 295-9.
- Chen W, Srinivasan S, Li S. Metabolic syndrome variables at low levels in childhood are beneficially associated with adulthood cardiovascular risk. The Bogalusa Heart Study. *Diabetes Care*. 2005; 28: 138-43.
- Chiarelli F y Marcovecchio ML. Insulin resistance and obesity in childhood. *Eur J Endocrinol*. 2008; 159: S67-74.
- Christiaens V y Lijnen HR. Role of the fibrinolytic and matrix metalloproteinase systems in development of adipose tissue. *Arch Physiol Biochem*. 2006; 112: 254-9.
- Christiansen T, Richelsen B, Bruun JM. Monocyte chemoattractant protein-1 is produced in isolated adipocytes, associated with adiposity and reduced after weight loss in morbid obese subjects. *Int J Obes (Lond)*. 2005; 29: 146-50.
- Chudek J y Wiecek A. Adipose tissue, inflammation and endothelial dysfunction. *Pharmacological Reports*. 2006; 58: 81-8.
- Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: International survey. *BMJ*. 2000; 320: 1240-3.
- Cole TJ, Freeman JV, Preece MA. Body mass index reference curves for the UK, 1990. *Arch Dis Child* 1995; 73: 25-9.
- Comisión de las Comunidades Europeas. Estrategia Europea sobre nutrición, sobrepeso y obesidad. 30.5.2007. Bruselas. http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/life_style/nutrition/documents/nutrition_wp_es.pdf
- Comuzzie AG, Mahaney MC, Almasy L, Rainwater DL, VandeBerg JL, MacCluer JW, Blangero J. Intercellular adhesion molecule-1 concentration is genetically correlated with insulin resistance, obesity, and HDL concentration in Mexican Americans. *Diabetes*. 2004; 53: 2691-5.

- Conwekk LS, Trost SG, Brown WJ, Batch JA. Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents. *Diabetes Care*. 2004; 27: 314-9.
- Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, Carey IM, Ballam L, Morris JE. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*. 2000; 149: 139-50.
- Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003; 157: 821-7.
- Correia M y Hayes W. A role for plasminogen activator inhibitor-1 in obesity: from Pie to PAI? *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26: 2183-5.
- Cortez-Pinto H, Carneiro de Moura M, PaulCh. Non-alcoholic steatohepatitis: From cell biology to clinical practice. *J Hepatol*. 2006; 44: 197-208.
- Craig ME y Hattersley A. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006–2007. Definition, epidemiology and classification. *Pediatr Diabetes*. 2006; 7: 343–51.
- Cruz M, Crespo M, Bines J, Jiménez R, Molina JA. *Obesidad*. Manual de Pediatría. Ed Ergon. 2003; 59: 317-22.
- Cruz ML, Weigensberg MJ, Huang TT, Ball G, Shaibi GQ, Goran MI. The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 108-13.
- Dahlman I, Forsgren M, Sjogren A, Nordstrom E A, Kaaman M, Naslund E, Attersand A, Arner P. Downregulation of electron transport chain genes in visceral adipose tissue in type 2 diabetes independent of obesity and possibly involving tumor necrosis factor-alpha. *Diabetes*. 2006; 55: 1792-9.
- Dalmau J, Alonso M, Gómez L, Martínez C, Sierra C. *Obesidad Infantil*. Recomendaciones del Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Parte II. Diagnóstico. Comorbilidades. Tratamiento. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 66: 294-304.
- Dankbar B, Neugebauer K, Wunrau C, Tibesku CO, Skwara A, Pap T, Fuchs-Winkelmann S. Hepatocyte growth factor induction of macrophage chemoattractant protein-1 and osteophyte-inducing factors in osteoarthritis. *J Orthop Res*. 2007; 25: 569-77.
- Darvall KAL, Sam RC, Silverman SH, Bradbury AW, Adam DJ. Obesity and Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007; 33:223-33.
- Das UN. Is obesity an inflammatory condition?. *Nutrition*. 2001; 17. 953-66.
- Day C. Metabolic syndrome, or What you will: definitions and epidemiology. *Diab Vasc Dis Res*. 2007; 4: 32-8.
- De Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS. Inflammation and changes in metabolic syndrome abnormalities in US adolescents: findings from the 1988-1994 and 1999-2000 National Health and Nutrition Examination Surveys. *Clin Chem*. 2006; 52: 1325-30.
- Del Giudice EM, Santoro N, Amato A, Brienza C, Calabrò P, Wiegerinck ET, Cirillo G, Tartaglione N, Grandone A, Swinkels DW, Perrone L. Hecpidin in obese children as a potential mediator of the association between obesity and iron deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 5102-7.
- Demircioğlu F, Koçyiğit A, Arslan N, Cakmakçi H, Hizli S, Sedat AT. Intima-media thickness of carotid artery and susceptibility to atherosclerosis in obese children with nonalcoholic fatty liver disease. *J*

- Pediatr Gastroenterol Nutr. 2008; 47: 68-75.
- Derosa G, D'Angelo A, Salvadeo SA, Ferrari I, Fogari E, Gravina A, Mereu R, Palumbo I, Maffioli P, Randazzo S, Cicero AF. Oral glucose tolerance test effects on endothelial inflammation markers in healthy subjects and diabetic patients. *Horm Metab Res.* 2010; 42: 8-13.
- Derosa G, Ferrari I, D'Angelo A, Tinelli C, Sakvadeo SA, Ciccarelli L, Piccinni MN, Gravina A, Ramondetti F, Maffioli P, Cicero AF. Matrix metalloproteinase-2 and -9 levels in obese patients. *Endotelium.* 2008; 15: 219-24.
- Desideri G, De Simone M, Iughetti L, Rosato T, Iezzi LM, Marinucci MC, Cofini V, Croce G, Passacuale G, Necozone S, Ferri C. Early activation of vascular endothelial cells and platelets in obese children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 3145-52.
- Di Bonito P, Sanguigno E, Di Fraia T, Forzinato C, Boccia G, Saitta F, Iardino MR, Capaldo B. Association of elevated serum alanine aminotransferase with metabolic factors in obese children: sex-related analysis. *Metabolism.* 2009; 58: 368-72.
- Diamant M, Lamb HJ, Van De ree MA, Endert EL, Groeneveld Y, Bots ML. The association between abdominal visceral fat and carotid stiffness is mediated by circulating inflammatory markers in uncomplicated type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 1495-1501.
- Diamond FB Jr, Cuthbertson D, Hanna S, Eichler D. Correlates of adiponectin and the leptin/adiponectin ratio in obese and non-obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004; 17: 1069-75.
- Dimitrijevic-Sreckovic V, Colak E, Djordjevic P, Gostiljac D, Sreckovic B, Popovic S, Canovic F, Ilic M, Obrenovic R, Vukcevic V, Nikolic D, Nisic T, Milic G, Pejcic G. Prothrombotic factors and reduced antioxidative defense in children and adolescents with pre-metabolic and metabolic syndrome. *Clin Chem Lab Med.* 2007; 45: 1140-4.
- Domínguez S, Cabrere A, Almeida D, González A, Rodríguez MC, Fernández N, Brito B, Castro R, Aguirre A. Inverse association between serum resistin and insulin resistance in humans. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008; 82: 256-61.
- Dzer C, Muche R, Mayer H, Heinze E, Debatin KM, Wabitsch M. Serum uric acid levels in obese children and adolescents linkage to testosterone levels and pre-metabolic syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003; 16: 1225-32.
- Earl S, Ford MD, Chaoyang Li. Defining the metabolic syndrome in children and adolescents: Will the real definition please stand up? *J Pediatr* 2008; 152: 160-4.
- Eder K, Baffy N, Falus A, Fulop AK. The major inflammatory mediator interleukin-6 and obesity. *Inflamm Res.* 2009; 58: 727-36.
- Elgazar-Carmon V, Rudich A, Hadad N, Levy R. Neutrophils transiently infiltrate intra-abdominal fat early in the course of high-fat feeding. *J Lipid Res.* 2008; 49: 1894-903.
- Erbay E, Cao H, Hotamsiligil GS. Adipocyte/macrophage fatty acid binding proteins in metabolic syndrome. *Curr Atheroscler Rep.* 2007; 9: 222-9.
- Eriksson JG. Early growth, and coronary heart disease and type 2 diabetes: experiences from Helsinki Birth Cohort Studies. *Int J Obes (Lond).* 2006; 30: S18-22.
- Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP). Expert panel on

- detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adults treatment panel III). *JAMA*. 2001; 285: 2486-97.
- Eyzaguirre F y Mericq V. Insulin resistance markers in children. *Horm Res*. 2009; 71: 65-74.
- Fain JN, Madan AK. Insulin enhances vascular endothelial growth factor, interleukin-8, and plasminogen activator inhibitor 1 but not interleukin-6 release by human adipocytes. *Metabolism*. 2005; 54: 220-6.
- Fain JN. Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells. *Vitam Horm*. 2006; 74: 443-77.
- Falagas ME y Kompoti M. Obesity and infection. *Lancet Infect Dis*. 2006; 6: 438-46.
- Fantuzzi G y Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis *J Leukoc Biol*, 2000; 68: 437-46.
- Fargnoli JL, Sun Q, Olenczuk D, Qi L, Zhu Y, Hu FB, Mantzoros CS. Resistin is associated with biomarkers of inflammation while total and high-molecular weight adiponectin are associated with biomarkers of inflammation, insulin resistance, and endothelial function. *Eur J Endocrinol*. 2010; 162: 281-8.
- Feig DI y Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension*. 2003; 42: 247-52.
- Fernández-Real JM, Broch M, Vendrell J, Gutiérrez C, Casamitjana R, Pugeat M. Interleukin-6 gene polymorphism and insulin sensitivity. *Diabetes*. 2000; 49: 517-20.
- Fernández-Real JM, Broch M, Vendrell J, Richart C, Ricart W. Interleukin-6 gene polymorphism and lipid abnormalities in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 1334-9.
- Ferrante AW. Obesity-induced inflammation: a metabolic dialogue in the language of inflammation. *J Intern Med*. 2007; 262: 408-14.
- Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes*. 2002; 51: 1131-7.
- Ford ES. The metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen, and leukocyte count: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis*. 2003; 168: 351-8.
- Forga L, Petrina E, Barbería JJ. Complicaciones de la obesidad. *Anales Sis San Navarra*. 2002; 25: 117-26.
- Franco OH, Massaro JM, Civil J, Cobain MR, O'Malley B, D'Agostino RB Sr. Trajectories of Entering the Metabolic Syndrome. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009; 120: 1943-50.
- Franks P W, Hanson RL, Knowler WC, Moffett C, Enos G, Infante AM, Krakoff J, Looker HC. Childhood predictors of young-onset type 2 diabetes. *Diabetes*. 2007; 56: 2964-72.
- Freedman DS, Dietz WH, Tang R, Mensah GA, Bond MG, Urbina EM, Srinivasan S, Berenson GS. The relation of obesity through-out life to carotid intima-media thickness in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004; 28: 159-66.
- Fromenty B, Robin M A, Igoudjil A, Mansouri A, Pessayre D. The ins and outs of mitochondrial dysfunction in NASH. *Diabetes Metab*. 2004; 30:121-38.
- Fuentes D. Determinación de la composición corporal en pediatría. En *Manual práctico de nutrición en pediatría*. Ed. Ergon. 2007; 13-29.

- Fukuhara A, Natsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanakara M, Kishimoto K, Matsuki Y, Ichisaka T, Murakami H, Watanabe E, Takagi T, Akiyoshi M, Ohtsubo T, Kihara S, Yamashita S, Makishima M, Funahashi T, Yamanaka S, Hiramatsu R, Matsuzawa Y, Shimomura I. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*. 2005; 307: 426-30.
- Fussenegger D, Pietrobelli A, Widhalm K. Childhood obesity: political developments in Europe and related perspectives for future action on prevention. *Obes Rev*. 2008; 9: 76-82.
- Garaulet M y Pérez de Heredia F. Behavioural therapy in the treatment of obesity (II): role of the Mediterranean diet. *Nutr Hosp*. 2010; 25: 9-17.
- García Cuartero B, García Lacalle C, Jiménez Lobo C, González Vergaz A, Calvo Rey C, Alcázar Villar MJ, Díaz Martínez E. Índice HOMA y QUICKI, insulina y péptido C en niños sanos. Puntos de corte de riesgo cardiovascular. *An Pediatr (Barc)* 2007; 66: 481-90.
- García J y Martínez MA. Hyperuricemia, gout and the metabolic syndrome. *Current Opinion Rheumatol*. 2008; 20: 187-91.
- Garvin P, Nilsson L, Cartensen J, Jonasson L, Kristenson M. Circulating matrix metalloproteinase-9 is associated with cardiovascular risk factors in a middle-aged normal population. *PloS ONE*. 2008; 3: 1774.
- Gertler A, Niv-Spector L, Reicher S. Is a leptin an important physiological regulator of CRP?. *Nat Med*. 2007; 13: 17-9.
- Giannini C, de Giorgis T, Scarinci A, Ciampani M, Marcovecchio ML, Chiarelli F, Mohn A. Obese related effects of inflammatory markers and insulin resistance on increased carotid intima media thickness in pre-pubertal children. *Atherosclerosis*. 2008; 197: 448-56.
- Gil A, Aguilera CM, Gil-Campos M, Cañete R. Altered signalling and gene expresión associated with the immune system and the inflammatory response in obesity. *Br J Nutr*. 2007; 98: 121-6.
- Gil Campos M. Relaciones entre parámetros antropométricos, ingesta de nutrientes, hormonas y lípidos plasmáticos en niños obesos. Tesis doctoral. 2004.
- Gilardini L, McTernan PG, Girola A, da Silva NF, Alberti L, Kumar S, Invitti C. Adiponectin is a candidate marker of metabolic syndrome in obese children and adolescents. *Artherosclerosis*. 2006; 189: 401-7.
- Gil-Campos M, Aguilera CM, Cañete R, Gil A. Uric acid is associated with features of insulin resistance syndrome in obese children at prepubertal stage. *Nutr Hosp*. 2009; 24: 611-7.
- Gil-Campos M, Cañete R, Gil A. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clin Nutr*. 2004; 23: 963-74.
- Gil-Campos M, Cañete R, Gil A. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clin Nutr*. 2004; 23: 963-74.
- Gil-Campos M, Cañete R, Gil A. Relaciones de los ácidos grasos y sus perfiles con la insulina como principal marcador de síndrome metabólico en el niño obeso. Premio Nutrición Infantil. 2005. ISB 84-86671-76-O.
- Głowińska B, Urban M. Selected cytokines (IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1, TNF-alpha) in children and adolescents with atherosclerosis risk factors: obesity, hypertension, diabetes. *Wiad Lek*. 2003; 56: 109-16.
- Głowińska-Olszawska B, Tolwinska J, Urban M. Relationship between endothelial dysfunction, carotid artery intima media thickness and circulating markers of vascular inflammation in

- obese hypertensive children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007; 20: 1125-36.
- Glowinska-Olszewska B y Urban M. Elevated matrix metalloproteinase 9 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 in obese children and adolescents. *Metab Clin and Experimental.* 2007; 56: 799-805.
- Golay A e Ybarra J. Link between obesity and Type 2 diabetes. *Besr Prac Res Clin Endocrinol Metab.* 2005; 19: 649-63.
- Goldberg RB. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 3171-82.
- Gómez-Ambrosi J y Frühbeck G. Evidence for the involvement of resistin in inflammation and cardiovascular disease. *Curr Diabetes Rev.* 2005; 1: 227-34.
- Gómez-Fernández P, Eady Alonso M, Ruiz A, Conde Lozano MR, Sánchez-Margalet V, Almaraz Jiménez M. Biomarkers of vascular inflammation and subclinical atherosclerosis in the metabolic syndrome. *Med Clin (Barc).* 2004; 123: 361- 3.
- Goran MI y Gower BA. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes.* 2001; 50: 2444-50.
- Goran MI, Shaibi GQ, Weigensberg MJ, Davis JN, Cruz ML. Deterioration of insulin sensitivity and beta-cell function in overweight Hispanic children during pubertal transition: a longitudinal assessment. *Int J Pediatr Obes.* 2006; 1: 139-45.
- Govindarajan G, Alpert MA, Tejwani L. Endocrine and metabolic effects of fat: cardiovascular implications. *Am J Med.* 2008; 121: 366-70.
- Goyenchea E, Parra MD, Martínez JA. Implicaciones de la IL-6 y su polimorfismo -174G>C en el control de peso corporal y en las implicaciones metabólicas asociadas a la obesidad. *An Sist Sanit Navar.* 2005; 28: 357-66.
- Greenberg AS y Obin MS. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83: 461-5.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific. *Circulation.* 2005; 112: 2735-52.
- Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008; 28: 629-36.
- Gualillo O, González-Juanatey JR, Lago F. The emerging role of adipokines as mediators of cardiovascular function: physiologic and clinical perspectives. *Trends Cardiovasc Med.* 2007; 17: 275-83.
- Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008; 9: 367-77.
- Guran O, Akalin f, Ayabakan C, Dereli FY, Haklar G. High α -sensitivity C-reactive protein in children at risk for coronary artery disease. *Acta Pediatr* 2007; 96: 1214-9.
- Guzik TJ, Mangalat D, Korbust R. Adipocytokines – novel link between inflammation and vascular function?. *J Physiol Pharmacol.* 2006; 57: 505-28.
- Guzik TJ, Marvar PJ, Czesnikiewicz-Guzik M, Korbust R. Perivascular adipose tissue as a messenger if the brain-vessel axis: role in vascular inflammation and dysfunction. *J Physiol Pharmacol.* 2007; 58: 591-610.
- Haffner SM. Abdominal adiposity and cardiometabolic risk: do we have all the answers? *Am J Med.* 2007; 120: 10-7.
- Hagglof P, Bergstrom F, Wilczynska M, Johansson LB, Ny T. The reactive-

- center loop of active PAI-1 is folded close to the protein core and can be partially inserted. *J Mol Biol.* 2004; 335: 823-32.
- Hamirani Y S, Pandey S, Rivers J J, Ndumele Ch, Budoff M J, Blumenthal R S, Nasir K. Markers of inflammation and coronary artery calcification: A systematic review. *Atherosclerosis.* 2008; 201: 1-7.
- Hanas R, Donaghue K, Klingensmith G, Swift P. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006–2007. *Pediatr Diabetes* 2006; 7: 341-2.
- Hanley AJ; Retnalaran R, Qi Y, Gerstein HC, Perkins B, Rabouf J, Harris SB, Zinman B. Association of hematological parameters with insulin resistance and beta-cell dysfunction in nondiabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 3824-32.
- Harris M, Aschkenasi C, Elias CF, Chandrankunnel A, Nillni EA, Bjoorbaek C, Elmquist JK, Flier JS, Hollenberg AN. Transcriptional regulation of the thyrotropin-releasing hormone gene by leptina and melanocortin signalling. *J Clin Invest.* 2001; 107: 111-20.
- Harsch IA, Koebnick C, Wallaschofski H, Schahin SP, Hahn EG, Ficker JH, Lohmann T, Konturek P Ch. Resistin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome – the link to subclinical inflammation? *Med Sci Monit.* 2004; 10: 510-5.
- Hartge MM, Unger T, Kintscher U. The endothelium and vascular inflammation in diabetes. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2007; 4: 84-88.
- Haslam D y James WP. Obesity. *Lancet.* 2005; 366: 1197-209.
- Heilbronn LK, Noakes M, Clifton PM. Energy restriction and weight loss on very-low diets reduce C-reactive protein concentrations on obese, healthy women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21: 968-70.
- Hennig B, Toborek M. Y McClain C.J. High-energy diets, fatty Acids and endothelial cell function: implications for atherosclerosis. *J Am Coll Nutr.* 2001; 20: 97-105.
- Hernández M, Castellet J, Narvaíza JL, Rincón JM, Ruiz I, Sánchez E, Sobradillo B, Zurimendi A. Curvas y tablas de crecimiento. Estudio semi-longitudinal. Instituto de investigación sobre crecimiento y desarrollo. Fundación Faustino Orbegozo. Ed Ergón. 2002.
- Hernández-Morante JJ, Milagro FI, Lujan JA, Martínez JA, Zamora S, Garaulet M. Insulin effect on adipose tissue (AT) adiponectin expression is regulated by the insulin resistance status of the patients. *Cin Endocrinol.* 2008; 69: 412-7.
- Hirschler V, Roque MI, Calcagno ML, González C, Aranda C. Maternal waist circumference and the prediction of children's metabolic syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007; 161: 1205-10.
- Hoene M y Weigert C. The role of interleukin-6 in insulin resistance, body fat distribution and energy balance. *Obes Rev.* 2008; 9: 20-9.
- Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 1995; 95: 2409-15.
- Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006; 444: 860-7.
- Hristova M y Aloe L. Metabolic syndrome-neurotrophic hypothesis. *Med Hypotheses.* 2006; 66: 545-9.
- Hutchinson WL, Coll AP, Gallimore JR, Tennet GA, Pepys MB. Is leptin an important physiological regulator of CRP?. *Nat Med.* 2007; 13: 16-17.
- Ikejima K, Okumura K, Kon K, Takei Y, Sato N. Role of adipocytokines in hepatic fibrogenesis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 22: 87-92.

- Inge TH, Krebs NF, García VF, Skelton JA, Guice KS, Strauss RS. Bariatric surgery for severely overweight adolescents: Concerns and recommendations. *Pediatrics*. 2004; 114: 217-23.
- Internacional Obesity Task Force. <http://www.ionf.org/millennium.asp>. Accessed June 2008.
- International Diabetes Federation. The IDF Consensus worldwide definition of the Metabolic syndrome. Available at: <http://www.idf.org/webdata/docs/MetSyndrome-FINAL.pdf>. Accessed March 13, 2006.
- Invitti C, Maffei C, Gilardini L, Pontiggia B, Mazzilli G, Girola A, Sartorio A, Morabito F, Viberti GC. Metabolic syndrome in obese Caucasian children: prevalence using WHO-derived criteria and association with nontraditional cardiovascular risk factors. *Int J Obes (Lond)*. 2006; 30: 627-33.
- Ishizu T, Ishimitsu T, Yanagi H, Seo Y, Obara K, Moriyama N, Watanabe S, Yamaguchi I. Effect of age on carotid arterial intima-media thickness in childhood. *Heart Vessels*. 2004; 19: 189-95.
- Jankun J, Aleem AM, Selman SH, Basrur V, Skrzypczak-Jankun E. VLHL plasminogen activator inhibitor spontaneously reactivates from the latent to active form. *Int J Mol Med*. 2009; 23: 57-63.
- Jarvisco MJ, Harmoinen A, Hakanes M, Paakkunainen U, Viikari J, Hartiala J, Lehtimäki T, Simell O, Raitakari OT. Elevated serum C-reactive protein levels and early arterial changes in healthy children. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 2002; 22: 1323-8.
- Jeffery AN, Voss LD, Metcalf BS. Parents' awareness of overweight in themselves and their children: cross sectional study within a cohort. *BMJ*. 2005; 330: 23-4.
- Jiang J y Torok N. Nonalcoholic Steatohepatitis and the Metabolic Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2008; 6: 1-8.
- Johnson HM, Douglas PS, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Li S, Chen W, Berenson GS, Stein JH. Predictors of carotid intima-media thickness progression in young adults. The Bogalusa heart study. *Stroke*. 2007; 38: 900-5.
- Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, Tuttle KR, Rodriguez-Iturbe B, Herrera-Acosta J, Mazzali M. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease?. *Hypertension*. 2003; 41: 1183-90.
- Jung C, Fritzenwanger M, Fischer N, Figulla HR. Hepatocyte growth factor is elevated in obese adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2009; 22: 645-51.
- Juonala M, Viikari JS, Kähönen M, Solakivi T, Helenius H, Jula A, Marniemi J, Taittonen L, Laitinen T, Nikkari T, Raitakari OT. Childhood levels of serum apolipoproteins B and A-I predict carotid intima-media thickness and brachial endothelial function in adulthood: the cardiovascular risk in young Finns study. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 293-9.
- Juonala M, Viikari JS, Ronnema T. Childhood C-reactive protein in predicting CRP and carotid intima-media thickness in adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26: 1883-8.
- Kain K, Carter AM, Grant PJ, Scott EM. Alanine aminotransferase is associated with atherothrombotic risk factors in a British South Asian population. *J Thromb Haemost*. 2008; 6: 737-41.
- Kaitosaari T, Ronnema T, Raitakari O, Talvia S, Kallio K, Volanen I, Leino A, Jokinen E, Välimäki I, Viikari J, Simell O. Effect of 7-year

- infancy-onset dietary intervention on serum lipoproteins and lipoprotein subclasses in healthy children in the prospective, randomized Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project for Children (STRIP) study. *Circulation*. 2003; 108: 672-7.
- Kamath CC, Vickers KS, Ehrlich A, McGovern L, Johanson J, Singhal V, Paulo R, Hettinger A, Erwin PJ, Montori VM. Behavioral interventions to prevent childhood obesity: a systematic review and metaanalyses of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 4606-15.
- Kamikubo Y, Neels JG, Degryse B. Vitronectin inhibits plasminogen activator inhibitor-1 induced signalling and chemotaxis by blocking plasminogen activator inhibitor-1 binding to the low-density lipoprotein receptor-related protein. *Int J Biochem Cell Biol*. 2009; 41: 578-85.
- Kanda H, Tateya S, Tamori Y, Kotani K, Hiasa K, Kitazawa R, Kitazawa S, Miyachi H, Maeda S, Egashira K, Kasuga M. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J. Clin. Invest*. 2006; 116: 1494-505.
- Kanellis J, Watanabe S, Li J H, Kang D H, Li P, Nakagawa T, Wamsley A, Sheikh-Hamad D, Lan H Y, Feng L, Johnson R J. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension*. 2003; 41: 1287-93.
- Kapiotis S, Holzer G, Schaller G, Haumer M, Widhalm H, Weghuber D, Jilma B, Röggl G, Wolzt M, Widhalm K, Wagner OF. A proinflammatory state is detectable in obese children and is accompanied by functional and morphological vascular changes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26: 2541-6.
- Kappert K, Meyborg H, Clemenz m, Graf K, Fleck E, Kintscher U, Stawowy P. Insulin facilitates monocyte migration: a possible link to tissue inflammation in insulin-resistance. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008; 365: 503-8.
- Kaser S, Kaser A, Snadhofer A, Ebenbichler C F, Tilg H, Patsch J R. Resistin messenger-RNA expression is increased by proinflammatory cytokines in vitro. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003; 309: 286-90.
- Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follman DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: A simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 2402-10.
- Keyda M y Stulning TM. Adipose tissue macrophages. *Immunology letters*. 2007; 112: 61-7.
- Kim CS, Park HS, Kawada T, Kim JH, Lim D, Hubbard NE, Kwon BS, Erickson KL, Yu R. Circulating levels of MCP-1 and IL-8 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters. *Int J Obes (Lond)*. 2006; 30: 1347-55.
- Kim KH, Zhao L, Moon Y, Kang Ch, Sul HS. Dominant inhibitory adipocyte-specific secretory factor (ADSF)/ resistin enhances adipogenesis and improves insulin sensitivity. *PNAS*. 2004; 101: 6780-5.
- Kim SR, Bae YH, Bae SK, Choi KS, Yoon KH, Koo TH, Jang HO, Yun I, Kim KW, Kwon YG, Yoo MA, Bae MK. Visfatin enhances ICAM-1 and VCAM.1 expression through ROS-dependent NF-kappaB activation in endothelial cells. *Biochim Biophys Acta*. 2008; 1738: 886-95.
- Klein S, Fontana L, Young VL, Coggan AR, Kilo C, Patterson BW, Mohammed BS. Absence of an effect of liposuction on insulin action and

- risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2004; 350: 2554-7.
- Kobashi C, Asamizu S, Ishiki M, Iwata M, Usui I, Yamazaki K, Tobe K, Kobayashi M, Urakaze M. Inhibitory effect of IL-8 on insulin action in human adipocytes via MAP kinase pathway. *J Inflamm (Lond).* 2009; 6: 25.
- Kobayashi H, Nakamura Y, Miyaoka K. Visceral fat accumulation contributes to insulin resistance, small-sized low-density lipoprotein, and progression of coronary artery disease in middle-aged non-obese Japanese men. *JPN Circ J.* 2001; 65: 193.
- Koçak H, Oner-Iyidogan Y, Gürdöl F, Oner P, Süzme R, Esin D, Issever H. Advance oxidation protein products in obese women: its relation to insulin resistance and resistin. *Clin Exp Med.* 2007; 7: 173-8.
- Körner A, Kratsch J, Gausche R, Schaab M, Erbs S, Kiess W. New predictors of the metabolic syndrome in children-role of adipocytokines. *Pediatr Res* 2007; 61:640-5.
- Kossmann T, Stahel PF, Lenzlinger PM, Redl H, Dubs RW, Trentz O, Schlag G, Morganti-Kossmann MC. Interleukin-8 released into the cerebrospinal fluid after brain injury is associated with blood-brain barrier dysfunction and nerve growth factor production. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1997; 17: 280-9.
- Kralisch S, Sommer G, Stangl V, Köhler J, Stepan H, Faber R, Schuber A, Lössner U, Vietxke A, Bluher M, Stumvoll M, Fasshauer M. Secretory products from human adipocytes impair endothelial function via nuclear factor κ B. *Arterioscler.* 2008; 196: 523-31.
- Krause A, Neitz S, Mägert HJ, Schulz A, Forssmann WG, Schulz-Knappe P, Adermann K. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Lett.* 2000; 480: 147-50.
- Krebs NF, Himes JH, Jacobson D, Nicklas TA, Guilday P, Styne D. Assessment of child and adolescent overweight and obesity. *Pediatrics.* 2007; 120: S193-228.
- Kristensen PL, Wedderkopp N, Moller NC. Tracking in the prevalence of cardiovascular disease risk factor across socio-economic classes: a longitudinal substudy of the European Youth Heart Study. *BMC Public Health.* 2006; 6: 20.
- Kynde I, Heitmann BL, Bygbjerg IC, Andersen LB, Helge JW. Hypoadiponectinemia in overweight children contributes to a negative metabolic risk profile 6 years later. *Metabolism.* 2009; 58: 1817- 24.
- Lambert M, Delvin EE, Paradis G, O'Loughlin J, Hanley JA, Levy E. C-reactive protein and features of the metabolic syndrome in a population-based sample of children and adolescents. *Clin Chem.* 2004; 50: 1762-8.
- Lavine JE y Schiwwimmer JB. Nonalcoholic fatty liver disease in pediatric population. *Clin Liver Dis.* 2004; 8: 549-58.
- Law R, Zhang Q, McGowan S, Buckle AS, Silverman GA, Wong W, Rosado JC, Langendorf JCh, Pike RN, Bird PI, Whisstock JC. An overview of the serpin superfamily. *Genome Biol.* 2006, 7: 216.
- Lebensztejn DM, Wojtkowska M, Skiba E, Werpachowska I, Tobolczyk J, Kaczmarek M. Serum concentration of adiponectin, leptin and resistin in obese children with non-alcoholic fatty liver disease. *Adv Med Sci.* 2009; 54: 177-82.
- Lee CM, Huxley RR, Wildman RP, Woodward M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol.* 2008; 61: 646-53.
- Lee JH, Chan JL, Yiannakouris N, Kontogianni M, Estrada E, Seip R,

- Orlova CH, Mantzoros CS. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 4848-56.
- Lee JM, Kim SR, Yoo SJ, Hong OK, Son HS, Chang SA. The Relationship between Adipokines, Metabolic Parameters and Insulin Resistance in Patients with Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes. *J Int Med Res.* 2009; 37: 1803-12.
- Lee S, Bacha F, Gungor N, Arslanjan S. Comparison of different definitions of pediatric metabolic syndrome: relations to abdominal adiposity, insulin resistance, adiponectin, and inflammatory biomarkers. *J Pediatr.* 2008; 152: 177-84.
- Lee S, Gungor N, Bacha F, Arskanian S. Insulin resistance. Link to the components of the metabolic syndrome and biomarkers of endothelial dysfunction in youth. *Diabetes Care.* 2007; 30: 2091-7.
- Lee SA, Kallianpur A, Xiang YB, Wen W, Cai Q, Liu D, Fazio S, Linton MF, Zheng W, Shu XO. Intra-individual variation of plasma adipokine levels and utility of single measurement of these biomarkers in population-based studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007; 16: 2464-70.
- 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.
- Li M, Fisette A, Zhao XY, Deng JY, Mi J, Cianflone K. Serum resistin correlates with central obesity but weakly with insulin resistance in Chinese children and adolescents. *Int J Obes (Lond).* 2009; 33: 424-39.
- Li Y, Xu C, Yu C, Xu L, Miao M. Association of serum uric acid level with non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *J Hepatol.* 2009; 50: 1029-34.
- Lieb W, Safa R, Benjamin EJ, Xanthakis V, Yin X, Sullivan LM, Larson MG, Smith HM, Vita JA, Mitchell GF, Sawyer DB, Vasan RS. Vascular endothelial growth factor, its soluble receptor, and hepatocyte growth factor: clinical and genetic correlates and association with vascular function. *Eur Heart J.* 2009; 30: 1121-7.
- Lijnen HR. Pleiotropic functions of plasminogen activator inhibitor-1. *J Thromb Haemost.* 2004; 3: 35-45.
- Lind L, Vessby B, Sundström J. The apolipoprotein B/AI ratio and the metabolic syndrome independently predict risk for myocardial infarction in middle-aged men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006; 26: 406-10.
- Linton M F y Fazio S. Macrophages, inflammation and atherosclerosis. *Int J Obes.* 2003; 27: 35-40.
- Lionetti L, Mollica MP, Lombardi A, Cavaliere G, Gifuni G, Barletta A. From chronic overnutrition to insulin resistance: the role of fat-storing capacity and inflammation. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009; 19: 146-52.
- Lippi G, Montagnana M, Franchini M, Favoloro EJ, Targher G. The paradoxical relationship between serum uric acid and cardiovascular disease. *Clinica Chimica Acta.* 2008; 392: 1-7.
- Litwin M y Niemirska A. Intima-media thickness measurements in children with cardiovascular risk factors. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24: 707-19.
- Liu J, Young TK, Zinman B, Harris SB, Connelly PW. Lifestyle variables, non-traditional cardiovascular risk factors, and the metabolic syndrome in an aboriginal Canadian population. *Obesity.* 2006; 14: 500-8.

- Lobstein T, Baur L, Uauy R. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev* 2004; 5: 4-104.
- Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, Karp CL, Brengman ML, Wang DJ, Klein AS, Bulkley GB, Bao C, Noble PW, Lane MD, Diehl AM. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J*. 1998; 12: 57-65.
- Loomba R, Sirlin CB, Schwimmer JB, Lavine JE. Advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009; 50: 1282-93.
- Lopes D, Dina C, Durand E, Froguel P. PAI-1 polymorphisms modulate phenotypes associated with the metabolic syndrome in obese and diabetic Caucasian population. *Diabetologia*. 2003; 46: 1284-90.
- López-Capapé M, López-Bermejo A, Alonso Blanco M, Lara Orejas E, Corbatón Blasco J, Barrio Castellanos R. Fatty liver disease, insulin resistance and adiponectin in an obese pediatric population. *An Pediatr (Barc)*. 2009; 71: 495-501.
- López-Siguero JP, García JM, Castillo JD, Molina JA, Cosano CR, Ortiz AJ. Cross-sectional study of height and weight in the population of Andalucía from age to 3 adulthood. *BMC Endocr Disord*. 2008; 18: 1.
- Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007; 115: 459-67.
- Lumeng CN, DeYoung SM, Bodzin JL, Saltiel AR. Increased Inflammatory Properties of Adipose Tissue Macrophages Recruited During Diet-Induced. *Diabetes*. 2007; 56: 16-23.
- Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 2000; 407: 233-41.
- Lusting RH, Mietus-Snyder ML, Bacchetti P, Lazar AA, Velasquez-Mieryer PA, Chirstensen ML. Insulin dynamics predict body mass index and z-score response to insulin suppression or sensitization pharmacotherapy in obese children. *J Pediatr*. 2006; 148: 23-9.
- MacEwan DJ. TNF receptor subtype signalling: differences and cellular consequences. *Cell Signal*. 2002; 14: 477-92.
- Maclaren NK, Gujral S, Ten S, Motagheti R: Childhood obesity and insulin resistance. *Cel Biochem Biophys*. 2007; 48: 73-8.
- Maffei C, Silvagni D, Bonadossa R, Grezzani a, Banzato C, Tató L. Fat cell size, insulin sensitivity, and inflammation in obese children. *J Pediatr*. 2007; 151: 647-52.
- Magee TR, Han G, cherian B, Khorran O, Ross MG, Desai M. Down-regulation of transcription factor peroxisome proliferator-activated receptor in programmed hepatic lipid dysregulation and inflammation in intrauterine growth-restricted offspring. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 199: 271-5.
- Maquoi E, Munaut C, Colige A. Modulation of adipose tissue expresión of murine matriz metalloproteinases and their tissue inhibitors with obesity. *Diabetes*. 2002; 51: 1093-101.
- Marcano M, Solano L y Pontiles M. Prevalencia de hiperlipidemia e hiperglicemia en niños obesos: ¿riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular?. *Nutr Hosp*. 2006; 21: 474-83.
- Márcores-Gómez B, Bustos M, Prieto J, Matínez JA, Moreno-Aliaga MJ. Obesity, inflammation and insulin resistance: role of gp 130 receptor ligands. *An Sist Sanit Navar*. 2008; 31: 113-23.
- Martin SS, Qasim A y Reilly MP. Leptin resistance: a possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 1201-10.

- Martínez A, Soto AM, Ramirez A, Oliver B, Lama C, Macarro C, Torró C, Birones E, Fernández E, Martín E, Caballero G, Muñoz J, Bejarano J, Naranjo J, Moreno JA, Rueda JR, López JP, Rabat JM, García L, Sánchez L, Rodríguez M, Gutierrez MC, Moreno MC, Vallino MF, López MJ, Cortés M, Amo M, García P, García R, Mueriel R, Sánchez R, Gil RM, Pinzón SA. Plan integral de obesidad infantil de Andalucía 207-2012. Junta de Andalucía, Consejería de Salud. 2006.
- Martínez C y Pedrón C. Valoración del estado nutricional. 2009. En: <http://www.aeped.es/protocolos/nutricion/9.pdf>
- Martínez-Vizcaíno V, Solera Martínez M, Salcedo Aguilar F, Serrano Martínez S, Franquelo Gutiérrez R, Sánchez López M, Moya Martínez P, Rodríguez-Artalejo F, Rodríguez-Artalejo F. Validity of a single-factor model underlying the metabolic syndrome in children: a confirmatory factor analysis. *Diabetes Care*. 2010. PMID: 20299487.
- Martos R, Ruiz FJ, Valle M, Gascón F, Bermudo F, Cañete R. Valores elevados de alanina aminotransferasa y colinesterasa en niños obesos prepúberes: Correlación con la concentración de insulina basal e índices antropométricos. *An Esp Pediatr*. 2000; 53: 330-4.
- Martos R, Valle M, Morales RM, Cañete R, Gascón F, Urbano MM. Changes in body mass index are associated with changes in inflammatory and endothelial dysfunction biomarkers in obese prepubertal children after 9 months of body mass index SD score loss. *Metab Clin and Exp*. 2009; 58: 1153-60.
- Martos-Moreno GA, Barrios V, Soriano-Guillén L, Argente J. Relationship between adiponectin levels, acylated ghrelin levels, and short-term body mass index changes in children with diabetes mellitus type 1 at diagnosis and after insulin therapy. *Eur J Endocrinol*. 2006; 155: 757-61.
- Masuccio FG, Lattanzio FM, Matera S, Giannini C, Chiarelli F, Mohn A. Insulin sensitivity in prepubertal Caucasian normal weight children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2009; 22: 695-702.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28: 412-9.
- Matsumoto K, Sera Y, Nakamura H, Ueki Y, Miyake S. Serum concentrations of soluble adhesion molecules are related to degree of hyperglycemia and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2002; 55: 131-8.
- Matsuo Y, Hashizume T, Shioji S, Akasaka T. Metabolic syndrome is strongly associated with chronic subclinical inflammation in patients achieving optimal low-density lipoprotein-cholesterol levels in secondary prevention of cardiovascular disease. *Diabetes Res Clin Pract*. 2002; 55: 131-8.
- Mauras N, Delgiorno C, Kollman C, Bird K, Morgan M, Sweeten S, Balagopal P, Damaso L. Obesity without established comorbidities of the metabolic syndrome is associated with a proinflammatory and prothrombotic state, even before the onset of puberty in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 1060-8.
- Maury E y Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2010; 314: 1-16.

- McCullough AJ. Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2006; 40: 17-29.
- McGovern L, Johnson J N, Paulo R, Hettinger A, Singhal V, Kamath C C, Erwin P J, Montori V M. Treatment of pediatric obesity: a systematic review and metaanalyses of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 4600-5.
- McTigue K y Kuller L. Cardiovascular risk factors, mortality, and overweight. *JAMA.* 2008; 299: 1260-3.
- Meerarani P, Badimon JJ, Zias E, Fuster V, Moreno PR. Metabolic syndrome and diabetic atherothrombosis: implications in vascular complications. *Curr Mol Med.* 2006; 6: 501-4.
- Meigs JB, Hu FB, Rifai N, Manson JE. Biomarkers of endothelial dysfunction and risk of type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2004; 291: 1978-86.
- Menghini R, Menini S, Amoruso R, Fiorentino L, Casagrande V, Marzano V, Tornei F, Bertucci P, Iacobini C, Serino M, Porzio O, Hribal ML, Folla F, Cola R, Urbani A, Lauro R, Pugliese G, Federico M. Tissue inhibitor of Metalloproteinasa deficiency cause hepatic steatosis and adipose tissue inflammation in mice. *Gastroenterology.* 2009; 136: 663-72.
- 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.
- Meyers M y Gokce N. Endothelial dysfunction in obesity: etiological role in atherosclerosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2007; 14: 365-9.
- Miele L, Forgione L, Gasbarrini G, Grieco A. Noninvasive assessment of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Transl Res.* 2007; 149: 114-25.
- Millán A y Ruiz M. Enfermedad por depósito graso. En: Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. Ed. Ergón. 2008. 411-27.
- Misra A y Vikram NK. Clinical and pathophysiological consequences of abdominal adiposity and abdominal adipose tissue depots. *Nutrition.* 2003; 19: 457-66.
- Misra A. Risk factors for atherosclerosis in young individuals. *J Cardiovasc Risk.* 2000; 7: 215.
- Miyashita M, Okada T, Kuromori Y, Harada K. LDL particle size, fat distribution and insulin resistance in obese children. *Eur J Clin Nutr.* 2006; 60: 416- 20.
- Miyazawa-Hoshimoto S, Takahashi K, Bujo H, Hashimoto N, Saito Y. Elevated serum vascular endothelial growth factor is associated with visceral fat accumulation in human obese subjects. *Diabetologia.* 2002; 46: 1483-8.
- Moran A, Steffen LM, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Pankow JS, Hong CP, Tracy RP, Sinaiko AR. Relation of C-reactive protein to insulin resistance and cardiovascular risk factors in youth. *Diabetes Care.* 2005; 28: 1763-8.
- Moreno D. Tratamiento médico de la hepatopatía grasa no alcohólica primaria. *Med Clin (Barc).* 2005; 125: 108-16.
- Moreno LA, Fleta M, Mur L, Feja C, Sarria A, Bueno M. Index of body fat distribution in Spanish children aged 4.0 to 14.9 years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997; 25: 175-81.
- Moreno LA, Joyanes M, Mesana MI, González-Gross M, Gil VM, Sarría A, Gutiérrez G, Garault M, Pérez-Prieto R, Bueno M, Marcos A and for AVENE Study Group. Harmonization of antropometric measurements for a multicentre nutrition survey in

- Spanish adolescents. *Nutrition*. 2003; 19: 481-6.
- Moreno y Olivera. *Obesidad*. 2000. En: <http://www.aeped.es/protocolos/nutricion/index.htm>
- Muñoz A y Dalmau J. Alimentación del recién nacido sano, 2008. <http://www.aeped.es/protocolos/neonatalogia/5.pdf>.
- Muñoz M, Mazure RA y Culebras JM. Obesidad y sistema inmune. *Nutr Hosp*. 2004; 19: 319-24.
- Muñoz MT. Pubertad normal y sus variants. *Pediatr Integral*. 2007; 11: 505-14.
- Murphy KG y Bloom SR. Are all fat created equal? *Nat Med*. 2005; 12: 32-3.
- Nakata M, Yada T, Soejima N, Maruyama I. Leptin promotes aggregation of human platelets via the long form of its receptor. *Diabetes*. 1999; 48: 426-9.
- Nathan BM y Moran A. Metabolic complications of obesity in childhood and adolescence: more than just diabetes. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes Obes* 2008; 15: 21-9.
- National Center for Health Statistics. Centers for Disease Control and Prevention. Analytic and reporting guidelines: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES III (1988-94). <http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes3/nh3gui.pdf>
- National Cholesterol Education Panel. Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. NIH. 1991; 91-2732.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002; 106: 3143-21.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics*. 1996; 98: 649-58.
- NGHS Coordinating Center. NHLBI Growth and Health Study (NGHS) data monitoring report. Baltimore: Maryland Medical Research, 1998.
- Nguyen T T, Keil M F, Russell D L, Pathmvanich A, Uwaifo G I, Sebring N G, Reynolds J C, Yanovski J A. Relation of acanthosis nigricans to hyperinsulinemia and insulin sensitivity in overweight African American and white children. *J Pediatr*. 2001; 138: 474-80.
- Nicoletti G, Guigliano G, Pontillo A, Cioffi M, D'Andrea F, Guigliano D, Esposito K. Effect of a multidisciplinary program of weight reduction on endothelial functions in obese women. *J Endocrinol Invest*. 2003; 26: 5-8.
- Nijhuis J, Rensen SS, Slaats Y, van Dielen FM, Buurman WA, Greve JW. Neutrophil activation in morbid obesity, chronic activation of acute inflammation. *Obesity (Silver Spring)*. 2009; 17: 2014-8.
- Norata GD, Ongari M, Garlaschelli K, Raselli S, Grigore L, Catapano AL. Plasma resistin levels correlate with determinants of the metabolic syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2007; 156: 279-84.
- Oda E. The metabolic syndrome as a concept of adipose tissue disease. *Hypertens res*. 2008; 431: 1283-91.
- Ode KL, Frohnert BI, Nathan BM. Identification and treatment of metabolic complications in pediatric

- obesity. *Rev Endocr Metab Disord*. 2009; 10: 167-88.
- Odegaard J I, Ricardo-González R R, Goforth M H, Morel C R, Subramanian V, Mukundan L, Eagle A R, Vats D, Brombacher F, Ferrante A W, Chawla A. Macrophage-specific PPAR γ controls alternative activation and improves insulin resistance. *Nature*. 2007; 28: 1116-20.
- Ohta H, Wada H, Niwa T, Kirii H, Iwamoto N, Fujii H, Saito K, Sekikawa K, Seishima M. Disruption of tumor necrosis factor-alpha gene diminishes the development of atherosclerosis in Apo-E deficient mice. *Atherosclerosis*. 2005; 180: 11-7.
- Olle EW, Ren X, McClintock SD, Warner RL, Deogracias MP, Johnson KJ, Colletti LM. Matrix metalloproteinase-9 is an important factor in hepatic regeneration after partial hepatectomy in mice. *Hepatology*. 2006; 44: 540-9.
- OMS. Estrategia Mundial sobre régimen alimentario, actividad física y salud. 57^a Asamblea Mundial de la Salud 2004. Organización mundial de la salud. <http://www.who.int/nutrition/topics/obesity/en>.
- Ong KK, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ*. 2000; 320: 967-71.
- Ouchi N y Walsh K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clinica Chimica Acta* 2007; 380: 24-30.
- Oyama Ch, Takahashi T, Oyamada M, Oyamada T, Ohno T, Miyashita M, Saito S, Komatsu K, Takashina K, Takada G. Serum uric acid as an obesity-related indicator in early adolescence. *Tohoku J Exp Med* 2006; 209: 257-62.
- Pacifico L, Cantisani V, Anania C, Bonaiuto E, Martino F, Pascone R, Chiesa C. Serum uric acid and its association with metabolic síndrome and carotid atherosclerosis in obese children. *Eur J Endocrinol*. 2009; 160: 45-52.
- Pacifico L, Celestre M, Anania C, Paolantonio P, Chiesa C, Laghi A. MRI and ultrasound for hepatic fat quantification: relationships to clinical and metabolic characteristics of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Acta Pediatrica*. 2007; 96: 542-7.
- Pacifico L, Renzo LD, Ananay C, Osborn JF, Ippoliti F, Schiavo E, Chiesa C. Increased T-helper interferon- γ -secreting cells in obese children. *European Journal of Endocrinology*. 2006; 154: 691-7.
- Palomo I, Alarcón M, Moore-Carrasco R, Argilés JM. Haemostasis alterations in metabolic syndrome (Review). *Int Jof Mol Med*. 2006; 18: 969-74.
- Panagiotakos DB, Pitsavos Ch, Yannakoulia M, Chrysohoou CH, Stefanadis Ch. The implication of obesity and the central fat to markers of chronic inflammation: The ATTICA study. *Atherosclerosis* 2005; 183: 308-15.
- Pandey M, Tuncman G, Hotamisligil G S, Samad F. Divergent roles for p55 and p75 TNF-alpha receptors in the induction of plasminogen activator inhibitor-1. *Am J Pathol*. 2003; 162: 933-41.
- Pannacciulli N, Cantatore FP, Minenna A, Bellacicco M, Giorgino R, De Pergola G. reactive protein is independently associated with total body fat, central fat, and insulin resistance in adult women. *Int J Obes* 2001; 25: 1416-20.
- Papandreou D, Rousso I, Malindretos P, Makedou A, Moudiou T, pidonia I, Panteleon A, Economou I, Mavromichalis I. Are saturated fatty acids and insulin resistance associated

- with fatty liver in obese children? *Clin Nutr.* 2008; 27: 233-40.
- Papandreou D, Rousso I, Mavromichalis I. Update on nonalcoholic fatty liver disease in children. *Clin Nutr.* 2007; 26: 409-15.
- Paravicini TM y Touyz RM. NADPH oxidases, reactive oxygen species, and hypertension: clinical implications and therapeutic possibilities. *Diabetes Car.* 2008; 31: 170-80.
- Pasceri V, Willerson JT y Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation.* 2000; 102: 2165-8.
- Peeraully MR, Jenkins JR, Trayhurn P. NGF gene expression and secretion in white adipose tissue: regulation in 3T3-L1 adipocytes by hormone and inflammatory cytokines. *A J Physiol Endocrinol Metab.* 2004; 287: 331-9.
- Peterson KF y Shulman G. Etiology of insulin resistance. *T Am J Med.* 2006; 119: 10-6.
- Piltz S, Horejsi R, Moller R, Almar G, Scharnagl H, Stojalovic T, Dimitrova R, Weihrauch G, Borkenstein M, Maerz W, Schenck K, Mering H, Mänge H. Early atherosclerosis in obese juveniles is associated with low serum levels of adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 4792-6.
- Plan integral de obesidad infantil de Andalucía 2007-2012. Junta de Andalucía, Consejería de Salud.
- Plant S, Shand B, Elder P, Scott R. Adiponectin attenuates endothelial dysfunction induced by oxidized low-density lipoproteins. *Diab Vasc Dis Res.* 2008; 5: 102-8.
- Pontiroli AE, pizzocri P, Koprivec D, Vedani P, Marchi M, Acelloni C, paroni R, Esposito K, Giugliano D. Body weight and glucose metabolism have a different effect on circulating levels of ICAM-1, E-selectin, and endothelin-1 in human. *Eur J Endocrinol.* 2004; 150: 195-200.
- Porreca E, Di Febbo C, Fusco L, Moretta V, Di Nisio M, Cuccurullo F. Soluble thrombomodulin and vascular adhesion molecule-1 are associated to leptin plasma levels in obese women. *Atherosclerosis.* 2004; 172: 175-80.
- Portincasa P, Grattagliano I, lauterburg BH, Plamieri VO, Palasciano G, Stellaard F. Liver breath test non-invasively predicts higher stages of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Science.* 2006; 111: 135-43.
- Puddu P, Puddu GM, Cravero E, De Pascalis S, Muscari A. The emerging role of cardiovascular risk factor-induced mitochondrial dysfunction in atherogenesis. *J Biomed Sci.* 2009; 16: 112-21.
- Quak SH, Turnes R, Lavine J, Baur LA. Obesity in children and adolescents. *JPGN.* 2008; 47: 254-9.
- Quirós-Tejeira RE, Rivera CA, Ziba TT, Mehta N, Smith CW, Butte NF. Risk for nonalcoholic fatty liver disease in Hispanic youth with BMI > or =95th percentile. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 44: 228-36.
- Rabe K, Lahrke M, Parhofer K, Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med.* 2008; 14: 741-51.
- Radetti G, Kleon W, Buzi F, Crivellaro C, Pappalardo L, Di Lorgi N, Maghnie M. Thyroid function and structure are affected in childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 4749-54.
- Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M, Taittonen L, Laitinen T, Mäki-Torkko N, Jarvisalo MJ, Uhari M, Jokinen E, Rönkä T, Akerblom HK, Viikari JSA. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood. The cardiovascular risk in young Finns Study. *JAMA.* 2003; 290: 2277-83.
- Rana J, Arsenault BJ, Després J-P, Côté M, Talmud PJ, Ninio E, Jukema JW, Wareham NJ, Kastelein JP, Khaw K-T, Boekhold SM. Inflammatory biomarkers, physical activity, waist circumference, and risk of future coronary heart disease in healthy men

- and women. *Eur Heart J*. 2009; PMID: 19224930.
- Rankinen T, Zuberi A, Chagnon Y C, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, Perusse L, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2005 update. *Obes Res*. 2006; 14: 529-644.
- Rayner DV y Trayhurn P. Regulation of leptin production: Sympathetic nervous system interactions. *J Mol Med*. 2001; 79: 8-20.
- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
- Rector RS, Warner SO, Liu Y, hinton PS, Sun GY, Cox RH, Stump CS, Laughlin MH, Dellsperger KC, Thomas TR. Exercise and diet induced weight loss improves measures of oxidative stress and insulin sensitivity in adults with characteristics of the metabolic syndrome *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007; 293: 500-6.
- Redinger RN. The physiology of adiposity. *J Ky Med Assoc*. 2008; 106: 53-62.
- Rehman J, Considine RV, Bovenkerk JE, Li J, Slavens CA, Jones RM, March KL. Obesity is associated with increased levels of circulating hepatocyte growth factor. *Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 1408-13.
- Reinehr T, Schmidt C, de Sousa G, Andler W. Association between leptin and transaminases: 1-year follow-up study in 180 overweight children. *Metabolism*. 2009; 58: 497-503.
- Reinehr T, Wunsch R, Sousa G, Toschke AM. Relationship between metabolic syndrome definitions for children and adolescents and intima-media thickness. *Atherosclerosis*. 2008; 199: 193-200.
- Retnakaran R, Zinman B, Connelly PW, Harris SB, Hanley AJ. Nontraditional cardiovascular risk factors in pediatric metabolic syndrome. *J Pediatr*. 2006; 148: 176-82.
- Rho YH, Woo JH, Choi SJ, Lee YH, Ji JD, Song GG. Association between serum uric acid and the Adult Treatment Panel III-defined metabolic syndrome: results from a single hospital database. *Metabolism*. 2008; 57: 71- 6.
- Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation*. 2004; 109: 2818-25.
- Ritchie SA y Connell JMC. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007; 17: 319-26.
- Roberts CK, Won D, Pruthi S, Kurtovic S, Sindhu RK, Vaziri ND, Barnard RJ. Effect of a short-term diet and exercise intervention on oxidative stress, inflammation, MMP-9, and monocyte chemotactic activity in men with metabolic syndrome factors. *J Appl Physiol*. 2006; 100: 1657-65.
- Ross R. Atherosclerosis- an inflammatory disease. *N Eng J Med*. 1999; 340: 115-26.
- Ryan V H, German A J, Wood I S, Hunter L, Morris P, Trayhurn P. NGF gene expression and secretion by canine adipocytes in primary culture: upregulation by the inflammatory mediators LPS and TNF alpha. *Horm Metab Res*. 2008; 40: 861-8.
- Ryden M, Arvidsson E, Blomqvist L, Perbeck L, Dicker A, Arner P. Targets for TNF- α -induced lipolysis in human adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004; 318: 168-75.
- Salan JM. Update in the metabolic syndrome in children. *Curr Opin Pediatr*. 2007; 19: 183-91.
- Salas-Salvado J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B y Grupo Colaborativo de la SEEDO. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)* 2007; 128: 184-96.

- Samaras K, Botelho NK, Chisholm DJ, Lord RV. Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue Gene Expression of Serum Adipokines That Predict Type 2 Diabetes. *Obesity (Silver Spring)*. 2009. PMID: 20019678.
- Sangle GV, Zhao R, Shen GX. Transmembrane signaling pathway mediates oxidized low-density lipoprotein-induced expression of plasminogen activator inhibitor-1 in vascular endothelial cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008; 295: 1243-54.
- Sarah E, Barlow y the Expert Committee. Expert committee recommendations, regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics*. 2007; 120: 164-92.
- Sartorio A, Del Col A, Agosti F, Mazzilli G, Bellentani S, Tiribelli C, Bedogni G. Predictors of non-alcoholic fatty liver disease in obese children. *Eur J Clin Nutr*. 2007; 61: 877-83.
- Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. Mechanisms on insulin resistance in humans and possible link whit inflammation. *Hypertension*. 2005; 45: 828-33.
- Savino F, Liguori SA, Fissore MF, Oggero R. Breast milk hormones and their protective effect on obesity. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2009; PMID: 20049153.
- Schaefer-Graf UM, Pawliczak J, Passow D, Hartmann R, Rossi R, Bühner C, Harder T, Plagemann A, Vetter K, Kordonouri O. Birth weight and parental BMI predict overweight in children from mothers with gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1745-50.
- Schindhelm RK, van der Zwan LP, Teerlink T, Scheffer PG. Myeloperoxidase: a useful biomarker for cardiovascular disease risk stratification? *Clin Chem*. 2009; 55: 1462-70.
- Schwimmer JB, Behling C, Newbury R. Histopatology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005; 42: 641-9.
- Sengenès C, Miranville A, Lolmède K, Curat CA, Bouloumié A. The role of endothelial cells in inflamed adipose tissue. *J Intern Med*. 2007; 262: 415-21.
- Serra Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo C, Saavedra Santana P. Epidemiología de la obesidad infantil en España. Resultados del estudio enKid (1998-200). Ed Masson, 2001: 81-108.
- Sethi JK, Vidal-Puig A. Visfatin: the missing link between intra-abdominal obesity and diabetes? *Trends Mol Med*. 2005; 11: 344-7.
- Shai I, Pischon T, Hu FB, Ascherio A, Rifai N, Rimm EB. Soluble intercellular adhesion molecules, soluble vascular cell adhesion molecules, and risk of coronary heart disease. *Obesity (Silver Spring)*. 2006; 14: 2099-106.
- Shirin H, Aeed H, Shalev T, Sorin V, Stavinski S, Shahmurov M, I lan Y, Avni Y. utility of a ¹³C-methacetin breath test in evaluating hepatic injuri in rats. *J Hepatol*. 2008; 23: 1762-8.
- Sierra-Johnson J, Somers VK, Kuniyoshi FH, Garza CA, Isley WL, Gami AS, Lopez-Jimenez F. Comparison of apolipoprotein-B/apolipoprotein-AI in subjects with versus without the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2006; 98: 1369-73.
- Silha JV, Krsek M, Sucharda P, Murphy LJ. Angiogenic factors are elevated in overweight and obese individuals. *Int J Obes (Lond)*. 2005; 29: 1308-14.
- Singh P, Peterson TE, Barber KR, Kuniyoshi FS, Jensen A, Hoffmann M, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Leptin upregulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in

- human vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010; 392: 47-52.
- Skilton MR y Celermajer DS. Endothelial dysfunction and arterial abnormalities in childhood obesity. *Int J Obes.* 2006; 30: 1041-9.
- Skilton MR, Nakhala S, Sieveking DP, Caterson ID, Celermajer DS. Pathophysiological levels of the obesity related peptides resistin and ghrelin increase adhesion molecule expression on human vascular endothelial cells. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2005; 32: 839-44.
- Smith U, Andersson Ch, Gustafson B, Hammarstedt A, Isakson P, Wallerstedt E. Adipokines, systemic inflammation and inflamed adipose tissue in obesity and insulin resistance. *International Congress Series.* 2007; 1303: 31-4.
- Smyth S y Heron A. Diabetes and obesity: the twin epidemics. *Nat Med.* 2005; 12: 75-80.
- Sniderman AD y Faraj M. Apolipoprotein B, apolipoprotein A-I, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol.* 2007; 18: 633-7.
- Sone M y Osamura RY. Leptin and the pituitary. *Pituitary.* 2001; 4: 15-23.
- Sookoian S y Pirola CJ. Non-alcoholic fatty disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: A systematic review. *J Hepatology.* 2008; 49: 600-7.
- Sookoian S, Castaño GO, Burgueño AL, Rosselli MS, Gianotti TF, Mallardi P, Martino JS, Pirola CJ. Circulating levels and hepatic expression of molecular mediators of atherosclerosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis.* 2010; 209: 585-91.
- Soriano L y Muñoz MT. *Obesidad. Manual práctico de Nutrición en Pediatría.* Ed Ergon. 2007.
- Soriano-Guillén L, Hernández-García B, Pita J, Domínguez-Garrido N, Del Río-Camacho G, Rovira A. High-sensitivity C-reactive protein is a good marker of cardiovascular risk in obese children and adolescents. *Eur J Endocrinol.* 2008; 159: 1-4.
- Soto A, Bellido D, Buño M, Pértega S, Martínez M, Vidal O. Asociación entre inflamación y resistencia a la insulina en el síndrome metabólico. *Rev Esp Obes.* 2006; 4: 49-55.
- Stapleton PA, James ME, Goodwill AG, Frisbe JC. Obesity and vascular dysfunction. *Pathophysiology.* 2008; 15: 79-89.
- Steppan C, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature.* 2001; 409: 307-12.
- Steven M y Haffner MD. Abdominal adiposity and cardiometabolic risk: Do we have all the answers?. *T Am J Med.* 2007; 120: 10-17.
- Strong J, Malcom G, McMahan A, Tracy R, Newman W, Herderick E, Cornhill F; the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Research Group Prevalence and Extent of Atherosclerosis in Adolescents and Young Adults. *JAMA.* 1999; 281: 727-35.
- Süheyl EF, Hasanoğlu A, Tümer L, Ozbay F, Aybay C, Gündüz M. Endothelial activation and inflammation in prepubertal obese Turkish children. *Metabolism.* 2005; 54: 1384-9.
- Summerbell C, Waters E, Edmundo L, Nelly S, Brown T, Campbell K. Interventions for preventing obesity in children. *Cochrane Database Syst rev* 2005; (3): CD001871.
- Surmi B K y Hasty A H. Macrophage infiltration into adipose tissue: initiation, propagation and remodeling. *Future Lipidol.* 2008; 3: 545-56.
- Sweeting HN. Measurement and definitions of obesity in childhood and

- adolescence: a field guide for the uninitiated. *Nutr J.* 2007; 26; 6: 32.
- Syrenicz A, garanty-Bogacka B, Syrenicz M, Gebala A, Dawid C, Walczak M. Relation of low-grade inflammation and endothelial activation to blood pressure in obese children and adolescents. *Neuro Endocrinol Lett.* 2006; 27: 459-64.
- Szalowska E, Elferink MG, Hoek A, Groothuis GM, Vonk RJ. Resistin is more abundant in liver than adipose tissue and is not up-regulated by lipopolysaccharide. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 3051-7.
- Tam CS, Clément K, Baur LA, Tordjman J. Obesity and low-grade inflammation: a paediatric perspective. *Obes Rev.* 2010; 9: 18.
- Tanner JM. Growth at Adolescence: with a General Consideration of the Effects of Hereditary and Environmental Factors upon Growth and maturation from Birth to Maturity, 2nd ed. Oxford, UK: Blackwell Scientific, 1962.
- Targher G, Bertolini L, Scala L, Zenari L, Lippi G, Fanchini M, Arcaro G. Plasma PAI-1 levels are increased in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Diabetes Care.* 2007; 5: 31.
- Tarugi P, Lonardo A, Ballarini G. A study of fatty liver disease and plasma lipoproteins in a kindred with familial hypobetalipoproteinemia due to a novel truncated form of apolipoprotein B (APO B-54.4). *J Hepatol.* 2000; 33: 361-70.
- Tayebjee MH, Lip GYH, Blann AD. Effects of age, gender, ethnicity, diurnal variation and exercise on circulating levels of matrix metalloproteinases (MMP)-2 and -9, and their inhibitors, tissue inhibitors of matrix metalloproteinases (TIMP)-1 and 2. *Thromb Res.* 2005; 115; 205-10.
- Ten S y Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 2526-39.
- The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents, 2004.
- Thivel D, Malina RM, Isacco L, Aucouturier J, Meyer M, Duché P. Metabolic syndrome in obese children and adolescents: dichotomous or continuous?. *Metab Syndr Relat Disord.* 2009; 7: 549-55.
- Thompson J, Dolcet X, Hilton M, Tolcos M, Davies AM. HGF promotes survival and growth of maturing sympathetic neurons by PI-3 kinase- and MAP kinase-dependent mechanisms. *Mol Cell Neurosci.* 2004; 27: 441-52.
- Thorand B, Baumert J, Döring A, Schneider A, Chambless L, Löwel H, Kolb H, Koenig W. Association of cardiovascular risk factors with markers of endothelial dysfunction in middle-aged men and women. Results from the MONICA/KORA Augsburg Study. *Thromb Haemost.* 2006; 95: 134-41.
- Thuy S, Ladurner R, Volynets V, Wagner S, Strahl S, Königsrainer A, Maier KP, Bischoff SC, Bergheim I. Nonalcoholic fatty liver disease in humans is associated with increased plasma endotoxin and plasminogen activator inhibitor 1 concentrations and with fructose intake. *J Nutr.* 2008; 138: 1452-5.
- Tilg H y Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol.* 2006; 6: 772-83.
- Tilg H y Moschen AR. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. *Mol Med.* 2008; 14: 222-31.

- Tilg H y Moschen AR. Role of adiponectin and PBEF/visfatin as regulators of inflammation: involvement in obesity-associated diseases. *Clin Sci (Lond)*. 2008; 114: 275-88.
- Tojo R y Leis R. La obesidad, un problema emergente en pediatría. *Nutr Hosp*. 2002; 17: 75-9.
- Tong KM, Shieh DC, Chen CP, Tzeng CY, Wang SP, Huang KC, Chiu YC, Fong YC, Tang CH. Leptin induces IL-8 expression via leptin receptor, IRS-1, PI3K, Akt cascade and promotion of NF-kappaB/p300 binding in human synovial fibroblasts. *Cell Signal*. 2008; 20: 1478-88.
- Toschke AM, Vignerova J, Lhotska L, Osancova K, Koletzko B, von Kries R. Overweight and obesity in 6- to 14-years-old Czech Children in 1991: protective effect of breast-feeding. *J Pediatr* 2002; 141: 764-9.
- Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, Csiba L, Desvarieux M, Ebrahim S, Fatar M, Hernandez Hernandez R, Jaff M, Kownator S, Prati P, Rundek T, Sitzer M, Schminke U, Tardif JC, Taylor A, Vicaute E, Woo KS, Zannad F, Zureik M. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis*. 2007; 23: 75-80.
- Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D, Girardet J-P, Bonnet D. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet*. 2001; 358: 1400-4.
- Trayhurn P y Wood IS. Horizons in Nutritional Science Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr*. 2004; 92: 347-55.
- Trayhurn P, Wang B, Wood I S. Hypoxia in adipose tissue: a basis for the dysregulation of tissue function in obesity? *Br J Nutr*. 2008; 100: 227-35.
- Tresaco B, Bueno G, Pineda I, Moreno LA, Garragorri JM, Bueno M. Homeostatic model assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children. *J Physiol Biochem*. 2005; 61: 381-8.
- Troscid M, Lappegard KT, Claudi T, Damas JK, Morkrid R, Mollnes TE. Exercise reduces plasma levels of the chemokines MCP-1 and IL-8 in subjects with the metabolic syndrome. *European Heart Journal*. 2004; 25: 349-55.
- Troscid M, Lappegard KT, Mollnes TE, Arnesen H, Seljeflot I. Changes in serum levels of E-selectin correlate to improved glycaemic control and reduced obesity in subjects with the metabolic syndrome. *Scand J Clin Lab Invest*. 2005; 65: 283-90.
- Turkish AR. Nonalcoholic fatty liver disease: emerging mechanisms and consequences. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2008, 11: 128-33.
- Ueki K, Kondo T y Kahn CR. Suppressor of Cytokine Signaling 1 (SOCS-1) and SOCS-3 Cause Insulin Resistance through Inhibition of Tyrosine Phosphorylation of Insulin Receptor Substrate Proteins by Discrete Mechanisms. *Mol Cell Biol*. 2004; 24: 5434-46.
- Urbina EM, Williams RV, Alpert BS, Collins RT, Daniels SR, Hayman L, Jacobson M, Mahoney L, Mietus-Snyder M, Rocchini A, Steinberger J, McCrindle B; American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Noninvasive assessment of subclinical

- atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2009; 54: 919-50.
- Uwaifo GI y Arioglu E. Obesity. <http://emedicine.medscape.com/article/123702-overview>. 2009.
- Vague J, Vague P, Tramon M. Obesity and diabetes. *Acta Diabetol Lat*. 1980; 17: 87-99.
- Valle M, Gascón F, Cañete R, Zafra MA, Morales RM. Low-grade systemic inflammation hypoadiponectinemia and a high concentration of leptin are present in very young obese children, and correlate with metabolic syndrome. *Diabetes Metab*. 2005; 31: 55-62.
- Valle M, Gascón F, Martos R, Ruz FJ, Bermudo F, Morales R, Cañete R. Metabolic cardiovascular syndrome in obese prepubertal children: the role of high fasting insulin levels. *Metabolism*. 2002; 51: 423-8.
- Valle M, Gascón F, Martos R, Ruz FJ, Bermudo F, Ríos R, Cañete R. Infantile obesity: a situation of atherothrombotic risk?. *Metabolism*. 2002; 49: 672-5.
- Valle M, Matos R, Morales RM, Cañete R, Gascón F, Bermudo F. Endothelial dysfunction is related to insulin resistance and inflammatory biomarker levels in obese prepubertal children. *Eur J Endocrinol*. 2007; 156: 497-502.
- Van der Poorten D, Milner KL, Hui J, Hodge A, Trenell MI, Kench JG, London R, Peduto T, Chisholm DJ, George J. Visceral fat: a key mediator of steatohepatitis in metabolic liver disease. *Hepatology*. 2008; 48: 449-57.
- Van Gaal LC, Mertens IL y De Block Ch E. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*. 2006; 444: 875-80.
- Van Kruijsdijk RC, van der Wall E, Visseren FL. Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009; 18: 2569-78.
- Vinner RM, Segal TY, Lichtarowicz-Krynska E, hidmarsh P. Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Arch Dis Child*. 2005; 90: 10-4.
- Vistoropsky Y, Trofimov S, Malkin I, Kobylansky E, Livshits G. Genetic and environmental determinants of hepatocyte growth factor levels and their association with obesity and blood pressure. *Ann Hum Biol*. 2008; 35: 93-103.
- Vogel S, Trapp T, Börger V, Peters C, Lakbir D, Dilloo D, Sorg RV. Hepatocyte growth factor-mediated attraction of mesenchymal stem cells for apoptotic neuronal and cardiomyocytic cells. *Cell Mol Life Sci*. 2010; 67: 295-303.
- Wada J. Vaspin: a novel serpin with insulin-sensitizing effects. *Expert Opin Investig Drugs*. 2008; 17: 327-33.
- Wang B, Jenkins JR y Trayhurn P. Expression and secretion of inflammation-related adipokines by human adipocytes differentiated in culture: integrated response to TNF- α . *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005; 288: 731-40.
- Wang Y. Is obesity associated with early sexual maturation? A comparison of the association in American boys versus girls. *Pediatrics*. 2002; 110: 903-10.
- Wärnberg J y Marcos A. Low-grade inflammation and the metabolic syndrome in children and adolescents. *Current Opinion in Lipidology*. 2008; 19: 11-5
- Wärnberg J, Moreno LA, Mesana MI, Marcos A y el grupo de estudio AVENA. Inflammatory mediators in overweight and obese Spanish

- adolescents. The AVENA Study. *Int J Obes.* 2004; 28: 59-63.
- Wärnberg J, Nova E, Moreno LA, Romeo J, Mesana MI, Ruiz JR, Ortega FB, Sjöström M, Bueno M, Marcos A y el grupo de estudio AVENA. Inflammatory proteins are related to total and abdominal adiposity in a healthy adolescent population: the AVENA Study. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 505-12.
- Wasada T, Kasahara T, Wada J, Jimba S, Fijimaki R, Nakagami T. Hepatic steatosis rather than visceral adiposity is more closely associated with insulin resistance in the early stage of obesity. *Metabolism.* 2008; 57: 980-5.
- Weisberg S, McCann D, Desai M, rosenbaum M, Leibel R L, Ferrante A W. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003; 112: 1796-808.
- Weiss R, Dziura J, Burgert T, Tanborlane W, Taksali S, Yeckel C, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin R, Caprio S. Obesity and metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med.* 2004; 350: 2362-74.
- Whitaker RC, Whirht JA, pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med.* 1997; 337: 869-73.
- WHO. World Health Organization. Programme of Nutrition, Family and reproductive health. Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva, 3-5 Junio, 1997; WHO/NUT/NCD/981, 1998.
- Willershausen B, Moschos D, Azrak B, Blettner M. Correlation between oral health and body mass index (BMI) in 2071 primary school pupils. *Eur J Med Res.* 2007; 12: 295-9.
- Witkowska AM, Borawska MH. Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1): an overview. *Eur Cytokine Netw.* 2004; 15: 91-8.
- Witkowska AM. Soluble ICAM-1: A marker of vascular inflammation and lifestyle. *Citokine.* 2005; 31: 127-34.
- Wofford LG. Systematic review of childhood obesity prevention. *J Pediatr Nurs.* 2008; 23: 5-19.
- Wu JT y Wu LL. Linking inflammation and atherogenesis: Soluble markers identified for the detection of risk factors and for early risk assement. *Clin Chemica Acta.* 2006; 366: 74-80.
- Wu TC y Chen PH. Health consequences of nutrition in childhood and early infancy. *Pediatr Neonatol.* 2009; 50: 135-42.
- Xun H, Barnes G T, Ynag Q, Tan Q, Yang D, Chou Ch J, Sole J, Nichols A, Ross J S, Tartaglia L A, Chen H. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest.* 2003; 112: 1821-30.
- Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, Sugiyama T, Miyagishi M, Hara K, Tsunoda M, Murakami K, Ohteki T, Uchida S, Takekawa S, Waki H, Tsuno NH, Shibata Y, Terauchi Y, Froguel P, Tobe K, Koyasu S, Taira K, Kitamura T, Shimizu T, Nagai R, Kadowaki T.. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature.* 2003; 423: 762-9.
- Yamoto Y, Kohara K, Tabara Y, Miki T. Association between carotid arterial remodeling and plasma concentration of circulating hepatocyte growth factor. *J Hypertension* 2001; 19: 1975-9.
- Yanai H, Tomono Y, Ito K, Furutani N, Yoshida H, Tada N. The underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome. *Nutr J.* 2008, 7:10.
- Yeste D, Vendrell J, Tomasini R, Broch M, Gussinyé M, Megia A, Carrascosa A. Interleukin-6 in obese children and adolescents with and without glucose

- intolerance. *Diabetes Care*. 2007; 30: 1892-4.
- Young KM, Northern JJ, Lister KM, Drummond JA, O'Brien WH. A meta-analysis of family-behavioral weight-loss treatments for children. *Clin Psychol Rev*. 2007, 27: 240-9.
- Zafon C, Lecube A, Simó R. Iron in obesity. An ancient micronutrient for a modern disease. *Obes Rev*. 2009; 10. PMID: 19619262.
- Zaldivar F, McMurray RG, Nemet D, Galassetti P, Mills PJ, Cooper DM. Body fat and circulating leukocytes in children. *Int J Obes (Lond)*; 2006. 30: 906-11.
- Zhang CX, Tse LA, Deng XQ, Jiang ZQ. Cardiovascular risk factors in overweight and obese Chinese children: a comparison of weight-for-height index and BMI as the screening criterion. *Eur J Nutr*. 2008; 47: 244-50.
- Zhang Y, Thompson AM, Tong W, Xu T, Chen J, Zhao L, Kelly TN, Chen CS, He J. Biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction and risk of hypertension among Inner Mongolians in China. *J Hypertens*. 2010; 28: 35-40.
- Zhao Q, Ishibashi M, Hiasa K, Tan C, Takeshita A, Egashira K. Essential role of vascular endothelial growth factor in angiotensin-II-induced vascular inflammation and remodeling. *Hypertension*. 2004; 4: 264-70.
- Zhao R, Ma X, Xie X, Shen GX. Involvement of NADPH oxidase in oxidized LDL-induced upregulation of heat shock factor-1 and plasminogen activator inhibitor-1 in vascular endothelial cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009; 297: 104-11.
- Zimmet P, Alberti K, Kuafman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, Wong G, Bennett P, Shaw J, Caprio S. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*. 2007; 8: 299-306.
- Zimmet P. Changes in diabetes epidemiology: From west to east. *Diabetes Care*. 1992; 15: 232-52.
- Zou ChCh, Liang L, Hong F. Relationship between insulin resistance and serum levels of adiponectin and resistin with childhood obesity. *Indian Pediatrics*. 2007; 44: 275-9.
- Zulet MA, Puchau B, Navarro C, Martí A, Martínez JA. Biomarcadores del estado inflamatorio: nexo de unión con la obesidad y complicaciones asociadas. *Nutr Hosp*. 2007; 22: 511-27.



RESUMEN

RESUMEN

La obesidad infantil supone la enfermedad nutricional más prevalente de los países desarrollados, aumentando su frecuencia de forma alarmante en las últimas décadas. El acúmulo lipídico, fundamentalmente en el tejido adiposo visceral, y la alteración en la expresión y secreción de diversas adipoquinas, favorecen un estado de inflamación crónica de bajo grado y de resistencia a la insulina (RI). Ambos procesos subyacentes a la obesidad, pueden incrementar el riesgo cardiometabólico o la presencia de síndrome metabólico (SM), en etapas precoces de la vida.

El objetivo de este trabajo ha sido el evaluar la presencia y posibles correlaciones de biomarcadores de dislipemia, RI, inflamación y riesgo cardiovascular en niños obesos prepúberes, así como la presencia de SM, y su asociación con la aterosclerosis y la enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD).

Se seleccionaron 382 niños prepúberes distribuidos en tres grupos: 167 niños obesos, 72 sobrepesos y 143 normopesos. Cada grupo se trató de igualar según edad y género. Se realizó una historia clínica detallada, se midieron diferentes parámetros antropométricos y la presión arterial y se realizó una extracción sanguínea, tras un período de ayuno de 12 horas. En un subgrupo de pacientes se realizó una ecografía doppler carotídea (a 62 niños obesos, 11 sobrepesos y 29 normopesos) y una ecografía abdominal (a 55 obesos, 11 sobrepesos y 17 normopesos). La determinación analítica incluyó, además de los parámetros hemáticos, bioquímicos y hormonales generales, adipoquinas como la leptina, adiponectina y resistina, biomarcadores inflamatorios como la interleuquina-6 (IL-6), interleuquina-8 (IL-8), proteína C reactiva ultrasensible (PCR), metaloproteinasa-9 (MMP-9), mieloperoxidasa (MPO), factor quimioatractivo de los macrófagos de tipo 1 (MCP-1), factor de crecimiento hepatocitario (HGF), factor de crecimiento neural (NGF) y factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), y biomarcadores de riesgo cardiovascular como la LDL-oxidada (LDLox), forma soluble de la molécula de adhesión celular de los vasos de tipo 1 (sVCAM-1), forma soluble de la molécula de adhesión intercelular de carácter inmunoglobulina tipo 1 (sICAM-1),

selectina (E-Selectina), e inhibidor del factor activador del plasminógeno 1-activo (PAI-1 activo) y total (PAI-1 total).

Los niños obesos prepúberes mostraron factores de riesgo para la misma en un alto porcentaje, así como un rebote adiposo precoz. El 13,2 por ciento de éstos cumplían criterios de SM. El perímetro cintura podría ser considerado mejor parámetro de riesgo cardiometabólico que el índice de masa corporal, debido a que aquel mide directamente la grasa visceral y se correlaciona con los diferentes criterios del SM. Se constató una relación gradual entre la obesidad, fundamentalmente central, y la hiperinsulinemia y RI. Los niños obesos presentaron con más frecuencia que el resto de grupos dislipemias como la hipertrigliceridemia e hipoHDLc. La obesidad infantil está íntimamente relacionada con la uricemia, proponiéndose como criterio definitorio a incluir en el SM. Característicamente, los niños obesos presentaron hiperleptinemia, siendo proporcional al porcentaje de tejido graso, e hipoadiponectinemia, además de niveles elevados de resistina. Asimismo, en los niños obesos se objetivaron niveles plasmáticos de todos los biomarcadores inflamatorios y de riesgo cardiovascular estudiados, incluida la tensión arterial, a excepción de la MTP-9, MCP-1, LDLox y sVCAM-1. Por tanto, la obesidad en niños prepúberes se asocia de forma precoz a la ateromatosis, demostrado no sólo demostrado por algunos de los anteriores biomarcadores, sino por el grosor de la capa íntima-media de la carótida, que muestra una tendencia a la superioridad significativa. Además, la obesidad infantil se asoció a NAFLD, constatando una correlación con la RI.

Estos resultados indican que la obesidad infantil, fundamentalmente central, se asocia a dislipemia, RI e hipertensión arterial, que son los componentes clásicos del SM, así como con otros parámetros propuestos como la PCR, hiperuricemia y el NAFLD. Existe una íntima relación entre la obesidad infantil y la inflamación crónica subclínica y con diversos biomarcadores de riesgo cardiovascular que predisponen a Diabetes mellitus 2 y enfermedades cardiovasculares en etapas más tardías de la vida.