



**RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL ADOLESCENTE OBESO:  
REVERSIBILIDAD CLÍNICA, METABÓLICA Y DE LA PARED VASCULAR  
TRAS UNA INTERVENCIÓN**  
**Neus Paris Miró**

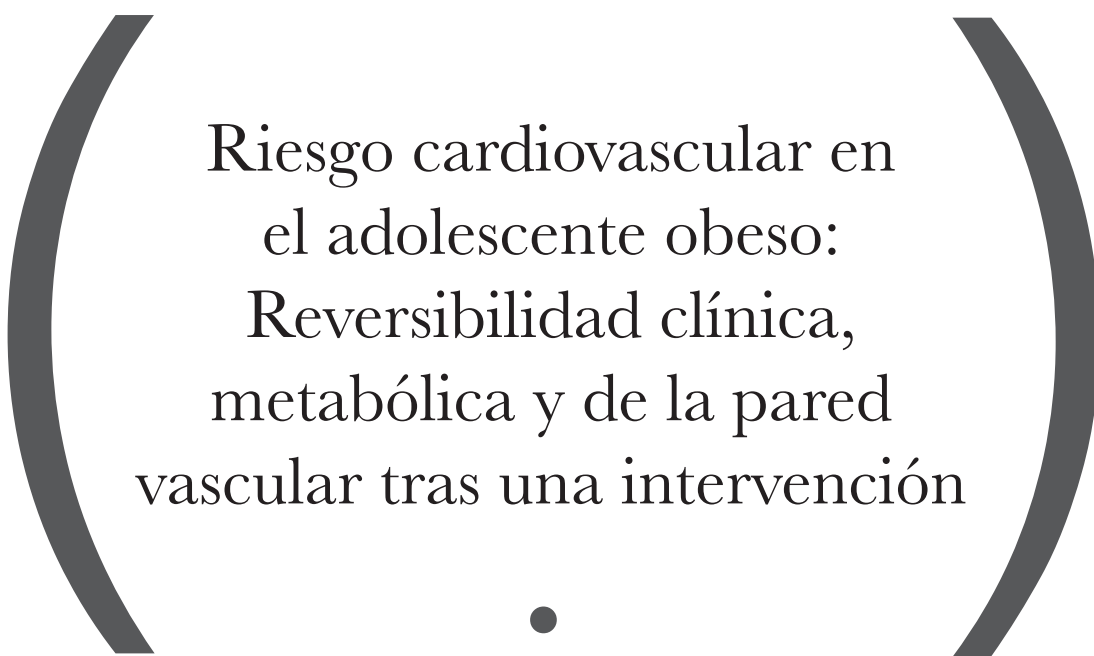
**ISBN: 978-84-693-8849-5**  
**Dipòsit Legal: T.1955-2010**

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tesisenxarxa.net](http://www.tesisenxarxa.net)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tesisenred.net](http://www.tesisenred.net)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tesisenxarxa.net](http://www.tesisenxarxa.net)) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD  
Departamento de Medicina y Cirugía



Riesgo cardiovascular en  
el adolescente obeso:  
Reversibilidad clínica,  
metabólica y de la pared  
vascular tras una intervención

Neus París Miró  
Tesis Doctoral 2010

**Neus París Miró**

**Riesgo cardiovascular en el adolescente obeso:  
Reversibilidad clínica, metabólica y de la pared vascular  
tras una intervención**

**TESIS DOCTORAL**

**Dirigida por el Dr. Albert Feliu Rovira  
y Codirigida por el Dr. Joaquín Escribano Subías**

**Departamento de Medicina y Cirugía**



**UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI**

**REUS  
2010**



**Albert Feliu Rovira**, profesor asociado del Departamento de Medicina y Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universitat Rovira i Virgili, Adjunto de Pediatría del Hospital Universitari Sant Joan de Reus.

**Joaquín Escribano Subías**, profesor titular de Pediatría del Departamento de Medicina y Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universitat Rovira i Virgili, Director de Servicio de Pediatría del Hospital Universitari Sant Joan de Reus.

CERTIFICAN:

Que la presente tesis doctoral titulada *“Riesgo cardiovascular en el adolescente obeso: reversibilidad clínica, metabólica y de la pared vascular tras una intervención”*, presentada por **Neus París Miró**, ha sido realizada bajo nuestra dirección y que cumple los requisitos necesarios para optar al título de Doctor.

Para que así conste, y tenga los efectos oportunos, firmamos este certificado.

Dr. Albert Feliu Rovira

Dr. Joaquín Escribano Subías

Reus, 7 de enero de 2010.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI

RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL ADOLESCENTE OBESO: REVERSIBILIDAD CLÍNICA, METABÓLICA Y DE LA PARED VASCULAR  
TRAS UNA INTERVENCIÓN

Neus Paris Miro

ISBN:978-84-693-8849-5/DL:T.1955-2010

A l'Albert Feliu,  
mestre i amic.

- “Què és aquesta mena de cosa?
  - No ho és, una cosa. Això vola. És un avió; el meu avió.  
N’estava tot satisfet, de fer-li saber que volava. Llavors exclamà:
  - Què dius, ara! Has caigut del cel!
  - Sí – vaig fer modestament.
  - Ah!, és ben curiós...
- I el petit príncep esclafí una rialla que m’irrità força. No m’agrada gens que facin barrila amb les meves desgràcies. Després afegí:
- Llavors, tu també véns del cel! De quin planeta ets?”

*“El Petit Príncep”*  
Antoine de Saint-Exupéry

## Agraïments

Últim dia de l'any i posant punt i final a anys de treball i d'esforç, es tanca un capítol. El millor moment, el moment de recordar amb un gust agredolç tot aquest temps que s'acaba. Miro enrera, i no puc més que sentir-me immensament afortunada per haver-vos tingut a tots i totes al meu costat. Moltes gràcies!

En primer lloc a l'Albert Feliu i a la Natàlia Ferré, per haver treballat incansablement tot aquest temps. Ha sigut un plaer, sou increïbles!

A Joaquín Escribano, per el soporte y la confianza que has depositado en mi durante todos estos años.

A en Francesc París i a la Tània Viña, per posar una miqueta d'art i disseny a tanta ciència. Sou uns artistes!

Als Ferrans per salvar-me dels "cibervirus" que quasi no em deixen acabar la tesi i per la part psicològica que sovint tan oblidada ens queda. M'encanta tenir-vos tan aprop.

A les marietes. La Chiné per haver-me passat el relleu quan encara era una "piola" i a la Rimblas per ser-hi quan jo no hi vaig poder ser.

A tot l'equip del gabinet d'ecografies carotídiess, de Medicina de l'Esport i del Biobanc. Darrera d'aquests fulls hi ha tot un seguit de gent que ha treballat carinyosament sense els quals res hagués pogut ser possible.

I a tots els nens que han participat en aquest estudi. Per compartir amb nosaltres aquest moment tan únic de les seves vides, la primavera més florida. Després de l'adolescència res torna a ser igual.

Des de la vassant més emotiva. Gràcies a totes les nenes pediàtriques: la Júlia, la Rosa, la Cristina i les resis, així com al trio que em segueix a tot arreu des de Reus : l'Arantxa, en Santi i la Núria, perquè heu fet que marxi d'aquesta ciutat amb els ulls plorosos i la maleta plena de bons records i nous projectes.

A les meves nenes "Vallhebroneres", a la meva petita família belga i a les meves amigues de sempre, la Gemma, la Maria, la Tània i la Nàdia, que aguanteu les meves "locuras transitorias" cada dia, m'acolliu a casa vostra i feu que mai em senti sola.

I finalment a la meva mare, al meu pare i als meus germans, l'Àlex i en Ferran, que m'heu ensenyat a caminar, parlar i estimar.



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI

RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL ADOLESCENTE OBESO: REVERSIBILIDAD CLÍNICA, METABÓLICA Y DE LA PARED VASCULAR  
TRAS UNA INTERVENCIÓN

Neus Paris Miro

ISBN:978-84-693-8849-5/DL:T.1955-2010

## ÍNDICE

## Índice

### Introducción

1. La obesidad infantil: epidemiología y definición.....	1
1.1. Epidemiología.....	1
1.2. Definición.....	2
2. Clasificaciones de la obesidad.....	4
2.1. Según la causa.....	4
2.2. Según la distribución de la grasa corporal.....	5
3. Consecuencias de la obesidad.....	8
3.1. Comorbilidades asociadas a la obesidad infantil.....	8
4. Obesidad en la adolescencia y el riesgo cardiovascular.....	9
4.1. Implicaciones metabólicas y vasculares de la obesidad en la Adolescencia.....	11
4.2. Obesidad en la adolescencia y Síndrome Metabólico.....	35
4.3. Obesidad en la adolescencia y grosor íntima-media carotídeo.....	38
5. Estrategias terapéuticas para el tratamiento de la obesidad.....	40
5.1. Intervenciones dietéticas.....	40
5.2. Intervenciones sobre la actividad física.....	41
5.3. Intervenciones conductuales y motivación.....	42
5.4. Otras intervenciones.....	44

### Hipótesis y Objetivos

1. Hipótesis.....	53
2. Objetivos.....	53
2.1. Objetivos secundarios.....	53

### Material y métodos

1. Diseño.....	57
2. Sujetos del estudio.....	57
2.1. Criterios de inclusión.....	57

2.2. Criterios de exclusión.....	58
3. Variables.....	59
3.1. Variables clínicas y madurativas.....	59
3.2. Nivel socioeconómico de la familia valorada.....	63
3.3. Cuestionario de autoevaluación.....	63
3.4. Variables higiénico-dietéticas.....	63
3.5. Variables de laboratorio.....	64
3.6. Polimorfismos genéticos de PON.....	67
3.7. Ecografía carotídea .....	67
4. Intervención higiénico-nutricional.....	71
4.1. Protocolo de intervención.....	71
4.2. Visitas.....	73
5. Análisis estadístico.....	79

## Resultados

### Análisis transversal

1. Edad, sexo y maduración.....	83
2. Antecedentes.....	84
2.1. Antecedentes neonatales.....	84
2.2. Antecedentes familiares.....	85
2.3. Nivel socioeconómico.....	85
3. Test IPAQ.....	88
4. Test de autoevaluación.....	89
5. Antropometría.....	89
6. Variables relacionadas con la disfunción endotelial.....	91
6.1. Disfunción endotelial e inflamación.....	91
6.2. Disfunción endotelial y oxidación.....	94
7. Variables cardiovasculares.....	96
8. Ecografía carotídea.....	97
9. Síndrome Metabólico.....	98

## Análisis longitudinal

1. Pérdidas.....	103
2. Evolución del Índice de Masa Corporal de los adolescentes obesos después de la intervención.....	103
2.1. Diferencias entre los que han presentado buena/mala evolución de su IMC Zscore.....	104
3. Evolución de las diferentes variables estudiadas en los adolescentes obesos después de la intervención.....	105
3.1. Antropometría.....	105
3.2. Disfunción endotelial e inflamación.....	105
3.3. Disfunción endotelial y oxidación.....	105
3.4. Variables cardiovasculares.....	107
3.5. Ecografía carotídea.....	107
4. Evolución de las diferentes variables estudiadas en los adolescentes obesos que han presentado buena evolución respecto a su IMC Zscore después de la intervención.....	108
4.1. Antropometría.....	108
4.2. Disfunción endotelial e inflamación.....	109
4.3. Disfunción endotelial y oxidación.....	110
4.4. Variables cardiovasculares.....	110
4.5. Ecografía carotídea.....	111
5. Evolución de las diferentes variables estudiadas en los adolescentes obesos que han tenido una mala evolución de su IMC Zscore después de la intervención.....	111
5.1. Antropometría.....	111
5.2. Disfunción endotelial e inflamación.....	112
5.3. Disfunción endotelial y oxidación.....	112
5.4. Variables cardiovasculares.....	112
5.5. Ecografía carotídea.....	113

6. Evolución de las diferentes variables estudiadas en los adolescentes obesos que han presentado una buena evolución respecto al Síndrome Metabólico después de la intervención.....	113
6.1. Antropometría.....	113
6.2. Disfunción endotelial e inflamación.....	114
6.3. Disfunción endotelial y oxidación.....	115
6.4. Variables cardiovasculares.....	115
6.5. Ecografía carotídea.....	116
7. Evolución de las diferentes variables estudiadas en los adolescentes obesos que han presentado mala evolución respecto al Síndrome Metabólico después de la intervención.....	116
7.1. Antropometría.....	116
7.2. Disfunción endotelial e inflamación.....	117
7.3. Disfunción endotelial y oxidación.....	117
7.4. Variables cardiovasculares.....	117
7.5. Ecografía carotídea.....	118
8. Resumen del análisis longitudinal.....	118

## Discusión

### Análisis transversal

1. Edad, sexo, estadio madurativo y antropometría.....	123
2. Antecedentes.....	124
2.1. Antecedentes neonatales.....	124
2.2. Antecedentes familiares.....	124
2.3. Nivel socioeconómico.....	125
3. Test IPAQ.....	125
4. Test de autoevaluación.....	126
5. Disfunción endotelial.....	127
5.1. Disfunción endotelial e inflamación.....	127
5.2. Disfunción endotelial y oxidación.....	131
6. Variables cardiovasculares y ejercicio.....	133

7. Ecografía carotídea.....	133
8. Síndrome Metabólico.....	135
8.1. Antropometría y antecedentes familiares.....	135
8.2. Disfunción endotelial e inflamación.....	136
8.3. Disfunción endotelial y oxidación.....	138

### Análisis longitudinal

1. Intervención higiénico-nutricional.....	141
1.1. Análisis del consumo calórico.....	141
1.2. Protocolo de intervención.....	141
2. Reversibilidad de los factores de riesgo cardiovascular.....	143
2.1. Evolución de las diferentes variables estudiadas en los adolescentes obesos después de la intervención.....	144
2.2. Evolución de las diferentes variables estudiadas en los adolescentes obesos según su respuesta a la intervención.....	148

Conclusiones.....	155
-------------------	-----

Anexos.....	161
-------------	-----

Bibliografía.....	181
-------------------	-----

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI

RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL ADOLESCENTE OBESO: REVERSIBILIDAD CLÍNICA, METABÓLICA Y DE LA PARED VASCULAR  
TRAS UNA INTERVENCIÓN

Neus Paris Miro

ISBN:978-84-693-8849-5/DL:T.1955-2010

## **INTRODUCCIÓN**

## 1.- La obesidad infantil: epidemiología y definición

### 1.1.- Epidemiología

La Organización mundial de la salud alertó en el año 1998 que la obesidad había alcanzado el rango de pandemia, poniendo en evidencia que su prevalencia estaba aumentando de forma alarmante, tanto en poblaciones adultas como infantiles <sup>(1)</sup>. Este mismo organismo alertaba que el sobrepeso en la infancia afectaba ya a uno de cada 10 niños en todo el mundo, lo que representaba un total de 150 millones de niños en edad escolar, de los cuales 45 millones de entre 5 y 17 años eran ya obesos (entre un 2 y un 3%) <sup>(2)</sup>.

En E.E.U.U. se calcula que un 21,5% de afroamericanos, un 21,8% de hispanos y un 12,3% de blancos no hispanos, padecen sobrepeso, aumentando rápidamente entre 1986 y 1998 <sup>(3)</sup>.

En nuestro medio se ha observado que en los últimos 15 años, la prevalencia de obesidad infanto-juvenil también ha aumentado de forma muy importante, pasando del 4.9 al 13.9% <sup>(4)(5)(6)(7)</sup>. Uno de los primeros estudios epidemiológicos sobre obesidad infantil realizados en nuestro país en el año 1984, mostró una prevalencia de obesidad del 5.1% en niños y del 4.6% en niñas <sup>(8)</sup>. Desde entonces, dicha prevalencia ha aumentado notablemente hasta alcanzar, entre los años 1998-2000, el 13.9% según el estudio enKid <sup>(5)</sup>.

Por lo que hace referencia al sobrepeso, España muestra en la actualidad una de las prevalencias más altas de Europa entre los 8 y 11 años, alcanzando cifras superiores al 30% en dicha franja de edad <sup>(9)</sup>.

La determinación de la prevalencia de obesidad en adolescentes y niños tiene como principal dificultad la ausencia de criterios claros para su definición. Ello es debido a que el principal método utilizado para medirla es el índice de masa corporal (IMC) <sup>(10)(11)</sup>, y éste varía en función de la edad, el sexo y el estadio madurativo. También varía según la prevalencia de obesidad de las



distintas poblaciones sobre las que se han construido las curvas de IMC. La tendencia que tienen las poblaciones actuales a presentar elevados porcentajes de individuos obesos, pone en cuestión las curvas de IMC más recientes porque están construidas sobre poblaciones con un alto porcentaje de adolescentes obesos. <sup>(12)</sup>

## 1.2.- Definición

La obesidad se produce por un desequilibrio entre el consumo de alimentos y el gasto energético y tiene como resultado la acumulación de la energía sobrante, en forma de tejido adiposo. Pese a esta definición sencilla, las causas de la obesidad son muy complejas y están relacionadas con factores como el estilo de vida, el medio ambiente cultural (hábitos alimenticios o de actividad física) y la predisposición genética (más de 250 genes han sido relacionados con la obesidad).

Como se ha dicho anteriormente, existen dificultades para definir la obesidad y el sobrepeso en la infancia, tanto por los puntos de corte del IMC como por las curvas de IMC que deben ser utilizadas. Diversos grupos defienden la utilización de unas u otras curvas de IMC y de unos u otros puntos de corte según se adapten mejor a cada población<sup>(13)(14)</sup>,

Existen múltiples estudios que intentan ofrecer unos valores de referencia de IMC que representen a cada una de las poblaciones, tanto nacionales <sup>(13-27)</sup> como internacionales <sup>(28-31)</sup>.

A lo largo de los años 80, en España se realizaron una serie de estudios de crecimiento en diferentes poblaciones de Barcelona, Bilbao, Canarias, Cataluña, Galicia, Madrid y Murcia<sup>(9)(13)(16)(17)(21)(23)(26)(27)</sup>. En la actualidad, disponemos de estudios transversales realizados en Andalucía<sup>(20)</sup>, Barcelona<sup>(14)</sup> y Bilbao<sup>(25)</sup>, y de estudios longitudinales de las poblaciones de Reus<sup>(32)</sup>, Zaragoza<sup>(18)</sup>, Barcelona<sup>(33)</sup> y Bilbao<sup>(25)</sup>.

En nuestro medio, uno de los estándares más aceptados para la definición de obesidad infanto-juvenil es el que utiliza las tablas del estudio realizado por el Prof. Hernández y la Dra. Sobradillo. Se trata de un estudio publicado por la Fundación Orbegozo del cual disponemos de dos versiones, una basada en un estudio semi-longitudinal y otra transversal 1978-80, a partir de una población de niños procedentes del área de Bilbao<sup>(13)</sup>. En relación a la valoración de la obesidad, estas tablas tienen como mayor ventaja que se realizaron en España y que su fase longitudinal se terminó antes del gran incremento en la prevalencia de obesidad infantil. En ellas, los puntos de corte que se proponen para la definición de sobrepeso y obesidad son los siguientes:

- Sobrepeso como IMC mayor o igual al percentil 85 para edad y sexo.
- Obesidad como IMC mayor o igual al percentil 95 para edad y sexo.

Disponemos de otros estudios españoles. Algunos como el realizado por el Profesor Ferrández y publicado por la fundación Andreas Prader de Zaragoza son longitudinales puros. Otros, como el publicado por el Profesor Carrascosa, tienen una fase longitudinal en niños pequeños y otra transversal sobre una población de niños de Barcelona.

Ante tal cantidad de tablas de referencia, recientemente se ha hecho un trabajo de unificación de los estándares de la población española utilizando los datos de los estudios transversales realizados en las poblaciones de Andalucía, Barcelona y Bilbao, y los datos de talla adulta del estudio longitudinal de Zaragoza. Ello ha sido posible tras comprobar que no existían diferencias entre ellos y ha dado como resultado una única muestra obtenida entre 2000 y 2004 de individuos nacidos en España de raza caucásica y padres de origen español que alcanza los 32.064 sujetos (16.607 varones y 15.457 mujeres)<sup>(34)(35)</sup>. Según estas tablas, y tras la comparación con los otros estándares de nuestro

medio<sup>(13)</sup><sup>(17)</sup> y con otros estudios longitudinales, se ha definido obesidad y sobrepeso a partir de los siguientes puntos de corte:

- Sobrepeso como IMC mayor o igual al percentil 80 para edad y sexo.
- Obesidad como IMC mayor o igual al percentil 97 para edad y sexo.

Los profesionales sanitarios se enfrentan al problema de escoger unos valores de referencia válidos y útiles en su medio así como los puntos de corte para definir tanto la obesidad como el sobrepeso. Para solucionar estos problemas Cole et al<sup>(12)</sup> presentó unos estándares unificados sobre unas curvas de IMC construidas a partir de poblaciones distintas.

Sobre estas curvas extrapoló el concepto de obesidad (IMC mayor de 30 kg/m<sup>2</sup>) y sobrepeso (IMC mayor de 25 kg/m<sup>2</sup>) de la edad adulta, trazando una línea desde esos puntos de corte en el adulto y manteniendo el mismo percentil hacia atrás en la edad. Con ello, pretendía no sólo definir y estandarizar la definición de obesidad y sobrepeso para distintas poblaciones, sino darle además un significado relacionado con el riesgo para la salud según los estándares del adulto.

## **2.- Clasificaciones de la obesidad**

Existen varios criterios para la clasificación de la obesidad:

### **2.1- Según la causa**

Desde un punto de vista de diagnóstico clínico, se ha clasificado la obesidad en 2 grandes grupos:

- Obesidad exógena o simple: cuya génesis se basa en un desbalance entre la ingesta y el gasto energético.

Dicha obesidad es la responsable del gran incremento de su prevalencia y representa en la actualidad el 99% de las causas de obesidad. En ella, se implican los cambios dietéticos, nutricionales, de ejercicio físico y estilos de vida que actuarían sobre una base genética pre disponente.

- Obesidad endógena o secundaria: cuya etiología es orgánica, y a la que se asocian enfermedades endocrinológicas, neurológicas, iatrogénicas, genéticas o sindrómicas.

En el niño y adolescente representan un bajo porcentaje de los casos (1%). (Ver *Tabla 1*)

## 2.2.- Según la distribución de la grasa corporal

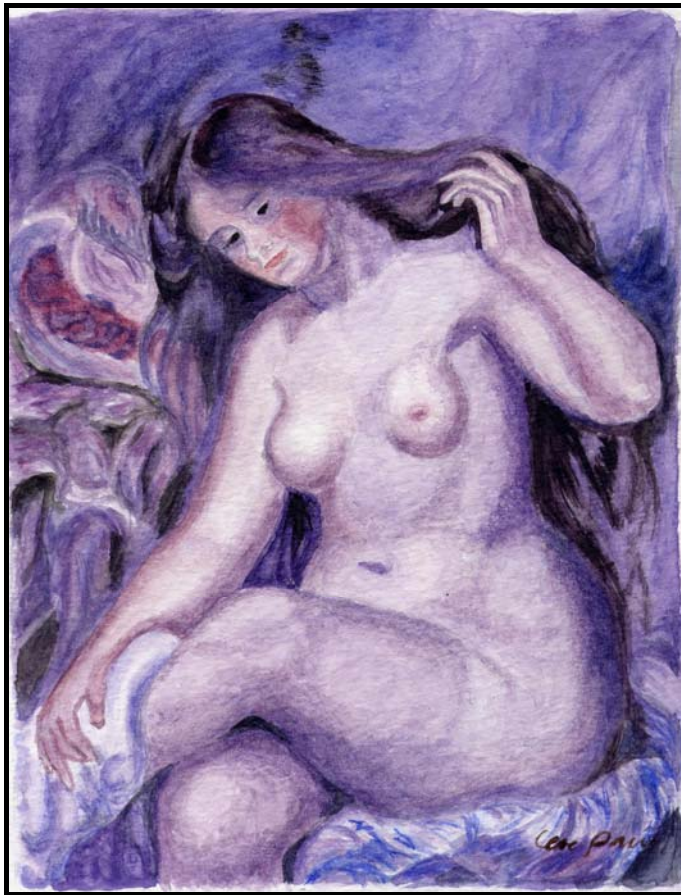
Podemos clasificar la obesidad por la distribución de la grasa corporal puesto que ello, como veremos posteriormente, tendrá además, implicaciones clínicas (ver *Tabla 2, Figuras 1 y 2*)

**Tabla 2: tipos de obesidad según la distribución de la grasa corporal**

Tipos de obesidad	Distribución grasa	Cociente cintura/cadera	Sexo Predominante	Patología asociada
<b>Ginoide, periférica o en forma de pera</b>	Zona pelviana	♂ < 0.8 ♀ < 0.75	Femenino	- Vascular periférica - Litiasis biliar - Menor respuesta terapéutica
<b>Androide, central o en forma de manzana</b>	Zona abdominal	♂ > 1 ♀ > 0.9	Masculino	- Complicaciones cardiovasculares y metabólicas - Obesidad visceral o intra-abdominal
<b>Generalizada</b>	No predominio de ninguna zona			

**Tabla 1: Principales causas de obesidad endógena o secundaria**

Origen de la causa	Patología asociada
<b>Endocrinológicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipotiroidismo.</li> <li>- Hipogonadismo.</li> <li>- Hipopituitarismo.</li> <li>- Síndrome de Cushing.</li> <li>- Síndrome de Stein-leventhal o enfermedad de ovario poliquístico.</li> </ul>
<b>Alteraciones genéticas y síndromes polimalformativos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Síndrome de Down</b> (trisomía 21).</li> <li>- <b>Prader-Willi</b> (15q11-q12 disomía uniparental materna (delección paterna de la región de 2 a 4 Mb del cromosoma 15)): Retraso mental, hipotonía, hipogonadismo hipogonadotrópico talla baja.</li> <li>- <b>Alstrom</b> (alteración autosómica recesiva del gen ALMS1 del cromosoma 2p14-p13): Degeneración retiniana, nefropatía, hipogonadismo, diabetes tipo 2.</li> <li>- <b>Lawrence-Moon-Bield</b> (16q21 y 15q22-q23 dominante): Retraso mental, retinitis pigmentaria, polidactilia hipogonadismo.</li> <li>- <b>Carpenter</b> (autosómica recesiva): Retraso mental, acrocefalia (forma cono), polidactilia sindactilia, hipogonadismo.</li> <li>- <b>Cohen</b> (8q22-q23 autosómica recesiva. Mutación del gen VPS13B): Retraso mental, microcefalia y talla baja.</li> <li>- <b>Pseudohipoparatiroidismo tipo 1</b> (20q13.2 autosómica dominante) Retraso mental, talla baja, calcificaciones subcutáneas, metacarpianos cortos.</li> <li>- <b>Beckwith-Weidemann</b> (11q15.5 autosómica recesiva): Hiperinsulinismo, hipoglucemias y Hemihipertrofia.</li> <li>- <b>Nesidioblastosis</b> (11q15.1 recesivo y dominante): Hiperinsulinismo.</li> <li>- <b>Prohormon convertasa</b> (5q15-q21delección uniparental paterna) Hipocortisolismo, hipogonadismo hipogonadotrópico.</li> <li>- <b>Déficit de Leptina</b> (7q313 recesiva): Hiperfagia, pubertad retrasada, bajo metabolismo.</li> <li>- <b>Déficit en el receptor de Leptina</b> (1p31-p32 recesiva): Hiperfagia, pubertad retrasada, bajo metabolismo.</li> <li>- <b>POMC</b> (2p23.3 recesiva): Cabellos rojizos, hiperfagia, insuficiencia suprarrenal</li> <li>- <b>Déficit de MC4R</b> (18q22 dominante): Hiperfagia de desarrollo muy temprano talla alta y crecimiento rápido.</li> </ul>
<b>Neurológicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumores del SNC (craneofaringioma).</li> <li>- Distrofias musculares.</li> <li>- Encefalopatía hipóxico isquémica.</li> <li>- Espina bífida.</li> </ul>
<b>Psiquiátricas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bulimia.</li> <li>- Ansiedad.</li> </ul>
<b>Trastornos que afectan a la movilidad</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Artritis crónica juvenil.</li> <li>- Enfermedades invalidantes o que requieran reposo crónico.</li> </ul>
<b>Iatrogénicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Corticoides.</li> <li>- Ácido Valproico.</li> <li>- Antihistamínicos.</li> </ul>



*Figura 1.* Obesidad ginoide



*Figura 2.* Obesidad androide

### 3.- Consecuencias de la obesidad

Hasta hace pocos años, la obesidad infantil se consideró un problema de salud menor relacionado solamente con su asociación a la obesidad del adulto.

Actualmente, sin embargo, se han descrito comorbilidades asociadas a la obesidad infantil así como alteraciones metabólicas y vasculares que se observan ya durante la infancia y se relacionan con un aumento del riesgo cardiovascular.

#### 3.1- Comorbilidades asociadas a la obesidad infantil

La obesidad infantil se ha asociado a alteraciones en prácticamente todos los órganos y sistemas. Las principales comorbilidades que se han demostrado asociadas a la obesidad infanto-juvenil se expresan en la *Tabla 3*.

**Tabla 3: comorbilidades asociadas a la obesidad infantil** <sup>(36)</sup>

<b>Cardiovasculares</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hipertensión</li><li>• Hipertrofia cardiaca</li><li>• Inflamación crónica</li><li>• Disfunción endotelial</li></ul>	<b>Metabólicas</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Resistencia a la insulina</li><li>• Diabetes tipo 2</li><li>• Dislipemia</li><li>• Síndrome metabólico</li></ul>
<b>Digestivas</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Litiasis biliar</li><li>• Pancreatitis</li><li>• Esteatosis hepática no alcohólica</li></ul>	<b>Neurológicas</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Pseudotumor cerebral</li></ul>
<b>Endocrinológicas</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Adrenarquia precoz</li><li>• Pubertad adelantada</li><li>• Síndrome del ovario poliquístico</li><li>• Maduración ósea acelerada</li></ul>	<b>Psicosociales</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Baja autoestima</li><li>• Depresión</li><li>• Trastornos de la conducta alimentaria</li></ul>
<b>Esqueléticas</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Genu valgo</li><li>• Tibia vara</li><li>• Enfermedad de Perthes</li><li>• Epifisiolisis de la cabeza femoral</li></ul>	<b>Respiratorias</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Apneas del sueño</li><li>• Síndrome de hipoventilación</li><li>• Infecciones respiratorias</li></ul>



#### **4.- Obesidad en la adolescencia y riesgo cardiovascular**

Se ha observado que la obesidad en la niñez y la adolescencia es un factor de riesgo independiente de la obesidad en la edad adulta <sup>(37)</sup>. Guo y Chumlea observaron que el riesgo de ser obeso (IMC>28) a los 35 años de edad era de hasta un 80% mayor en los individuos que fueron obesos cuando eran niños <sup>(38)</sup>. Existen pruebas de una asociación entre la obesidad en adolescentes y un aumento en los riesgos para la salud en la vida adulta <sup>(39)</sup>.

En el trabajo de Must et al., se consideró la morbilidad y mortalidad a largo plazo de los adolescentes con sobrepeso y se encontró que el sobrepeso en adolescentes producía una amplia variedad de efectos adversos sobre la salud de forma independiente al IMC del adulto <sup>(39)</sup>. Los riesgos relativos entre los hombres de 68 a 73 años de edad fueron 1,8 (intervalo de confianza del 95 por ciento: 1,2 a 2,7;  $p = 0,004$ ), para la mortalidad por todas las causas y 2,3 (intervalo de confianza del 95 por ciento: 1,4 a 4,1;  $p = 0,002$ ), para la mortalidad por cardiopatía coronaria.

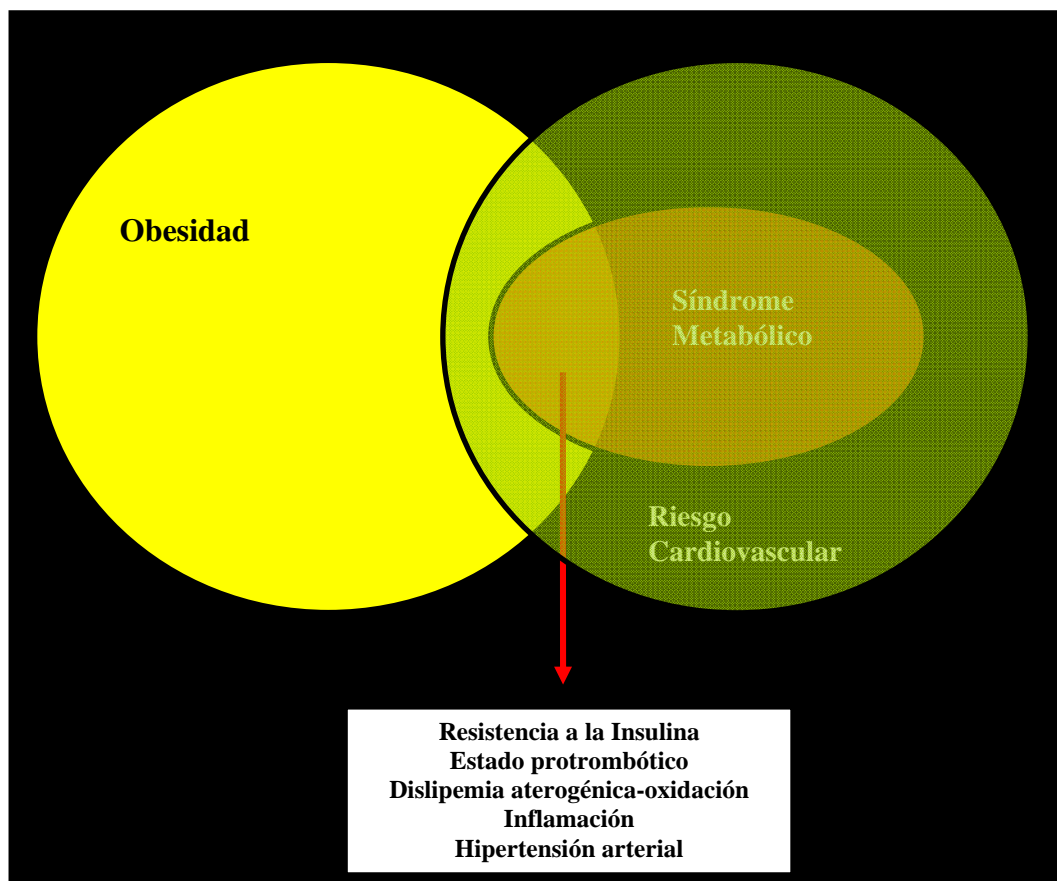
El exceso de peso en la infancia y adolescencia se relaciona con factores de riesgo cardiovascular concretos en la edad adulta; un índice de masa corporal elevado en edades precoces de la vida se asocia al síndrome de resistencia a la insulina, hipertensión, alteraciones en los niveles lipídicos y diabetes mellitus tipo 2 en adultos jóvenes <sup>(40)(41)</sup>.

Algunos estudios recientes muestran que no sólo se observan cambios respecto al riesgo cardiovascular en la edad adulta, sino que en la adolescencia ya pueden observarse cambios tanto a nivel metabólico como a nivel morfológico de la pared vascular relacionados con la obesidad <sup>(42)</sup>.



Esto tiene unas implicaciones directas sobre las enfermedades cardiovasculares que representa la principal causa de morbi-mortalidad en los países desarrollados <sup>(1)(43)</sup>.

El síndrome metabólico se ha relacionado directamente con riesgo cardiovascular y ambos con la obesidad. Los mecanismos por los cuales la obesidad se relaciona con el síndrome metabólico y con el riesgo cardiovascular son objeto de multitud de estudios en la edad adulta y recientes trabajos han puesto de manifiesto que dichos fenómenos se inician ya en la infancia y la adolescencia. (Ver *Figura 3.*)



**Figura 3. Relación entre obesidad y síndrome metabólico/riesgo cardiovascular**

#### 4.1.- Implicaciones metabólicas y vasculares de la obesidad en la adolescencia

La pared vascular esta constituida por 3 láminas de tejido concéntricas: íntima, media y adventicia. La capa íntima, adyacente a la luz vascular, está formada por una monocapa de células endoteliales con un mínimo tejido conectivo subyacente. Dichas células endoteliales tienen múltiples funciones en la regulación del tono y estructura del vaso<sup>(44)</sup>. Crean una superficie antitrombótica y antiadherente para los leucocitos<sup>(45)</sup>, así como regulan el tono vascular liberando moléculas como óxido nítrico, prostaciclina y endotelinas.

La disfunción endotelial se define como un desbalance entre factores vasoconstrictores (endotelina y angiotensina II) y vasodilatadores (óxido nítrico y prostaciclina); factores promotores e inhibidores del crecimiento celular, y factores procoagulantes y anticoagulantes.

Este trastorno, se identificó inicialmente con una mala respuesta vasodilatadora a estímulos específicos, tales como la hipercolesterolemia, la obesidad, la hipertensión arterial, la diabetes o el hábito tabáquico que se producían sobre una base familiar de riesgo cardiovascular. Por otro lado, recientemente se han realizado múltiples estudios en los que se ha podido relacionar también la disfunción del endotelio vascular con un estado proinflamatorio y protrombótico<sup>(45)(46)</sup>.

Actualmente la obesidad es considerada como una enfermedad que presenta un estado de inflamación crónica mediado por citoquinas y quimioquinas<sup>(37)(38)</sup> que puede condicionar un desarrollo acelerado y precoz de arteriosclerosis<sup>(47)</sup>.

##### 4.1.1.- Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina, descrita por primera vez el año 1988 por Raven, se define como un defecto en la acción de la insulina que tiene como consecuencia el aumento de la insulina basal que permite mantener la glucemia en un rango normal.

La incapacidad de la insulina para suprimir la producción de glucosa en el hígado y el riñón, se asocia a la larga a una tendencia progresiva a la hiperglucemia.

A nivel de las células pancreáticas, la insulinoresistencia modifica la señal para la secreción de insulina mediada por los ácidos grasos. El estímulo de los ácidos grasos libres sobre la célula pancreática produce un aumento en la secreción de insulina, pero si su concentración es demasiado alta, se producirá una disminución de la misma a través de mecanismos lipotóxicos que favorecen el desarrollo de intolerancia a la glucosa y finalmente, diabetes tipo 2<sup>(55)</sup>.

En la diabetes se produce una glicosilación de las LDL que aumentan su susceptibilidad a ser oxidadas. Los productos finales de la glicosilación que se asocian a la hiperglucemia son los causantes de las complicaciones microvasculares de la diabetes a través de la formación de radicales libres de oxígeno. En el desarrollo de las complicaciones macrovasculares como la aterosclerosis, podría existir un mecanismo similar aunque no existen aún suficientes evidencias<sup>(56)</sup>.

La resistencia a la insulina, es el eje central del síndrome metabólico y produce un incremento adicional del riesgo cardiovascular y de otras patologías<sup>(57)</sup>. Estas alteraciones comprenden:

a) Factores Lipídicos: incremento en las Apo B y Apo CIII, partículas de LDL pequeñas y densas (altamente aterogénicas), incremento de la lipemia postprandial y disminución de la Apoproteína A1.

b) Factores Protrombóticos: incremento de las concentraciones de PAI-1, de fibrinógeno y el aumento de la viscosidad sanguínea.

c) Factores Proinflamatorios: incremento del recuento de leucocitos, un aumento de las citoquinas TNF-alfa, interleuquina-6, de las concentraciones

de la Proteína C-Reactiva<sup>(58)</sup> y resistina, y una disminución de los niveles de adiponectina.

#### d) Presencia de microalbuminuria

e) Otros: hiperuricemia, hiperhomocisteinemia, esteatohepatitis no alcohólica, síndrome de apnea del sueño o síndrome de ovarios poliquísticos<sup>(59)</sup>.

En la génesis de la resistencia a la insulina el metabolismo lipídico adquiere gran importancia. Normalmente los triglicéridos se acumulan en adipocitos pequeños periféricos, pero cuando su capacidad se sobrepasa, se acumulan en el músculo<sup>(60)</sup>.

El aumento del tejido adiposo visceral hace que los ácidos grasos libres se dirijan hacia la circulación esplácnica, mientras que los procedentes del tejido subcutáneo no pasan por el hígado, lo que tiene como consecuencia un aumento en la producción de glucosa y en la síntesis de lípidos.

La principal consecuencia de la insulinoresistencia es el exceso de ácidos grasos libres circulantes, procedentes de las reservas de triglicéridos del tejido adiposo por acción de la lipasas o bien, de lipoproteínas ricas en triglicéridos por acción de la lipoproteinlipasa.

La resistencia a la insulina puede ser valorada desde su expresividad más clínica con la presencia de Acantosis Nígricans, o bien con diferentes métodos analíticos como el clamp euglicémico y los índices HOMA o QUICKI.

#### Acantosis Nígricans (AN)

Un signo clínico de hiperinsulinismo es la Acantosis Nígricans<sup>(61)</sup>, producida por una hiperplasia de la piel debida a la unión de la insulina al receptor del IGF-1 presente en los queratinocitos y los fibroblastos. Se trata de placas hiperqueratócicas palpables, aterciopeladas, papilomatosas y de color marrón-negro que se encuentran preferentemente en el cuello (99%) y en las axilas

(73%), pero también en las ingles, zona antecubital, poplítea y umbilical<sup>(62)</sup>. Suelen ser asintomáticas, aunque en alguna ocasión pueden dar cierto prurito.

Además de relacionarse con la obesidad y la resistencia a la insulina, también se puede encontrar en otras endocrinopatías, procesos malignos, síndromes genéticos y con el uso de algunas drogas<sup>(63)</sup>. Su prevalencia depende de la edad y la raza, siendo menos frecuente en la raza caucásica.

Tulay Guran et al, realizaron un estudio en el que encontraron resistencia a la insulina en un 54,7% de sujetos que presentaban Acantosis Nígricans, mientras que en el grupo sin la alteración sólo un 17,8% presentaban resistencia a la insulina. Los sujetos de este estudio con Acantosis Nígricans presentaban un IMC mayor que los que no la presentaban. El hecho de que obesidad e hiperinsulinismo estén tan relacionados, ha causado muchas controversias para establecer si la Acantosis Nígricans se relacionaba más fuertemente con el hipersinsulinismo o bien con la obesidad<sup>(64)(65)</sup>. (Ver *Figura 4*)



**Figura 4:** Acantosis Nígricans en el cuello de una adolescente obesa

### Índices HOMA y QUICKI

Para medir la resistencia a la insulina existen diferentes métodos. El clamp euglicémico hiperinsulinémico es considerado actualmente como la prueba de

referencia<sup>(66)</sup>. Esta técnica consiste en la administración de una solución intravenosa con insulina para obtener una concentración ya establecida que hace que el nivel de glucosa descienda, lo que a su vez se previene pasando otra solución intravenosa de glucosa a una velocidad suficiente para mantener la concentración seleccionada de glucosa en la sangre. Este método supone un elevado coste, además de no estar exento de complicaciones, por lo que estos últimos años se han intentado establecer diferentes métodos más sencillos para valorar la resistencia a la insulina.

El Índice HOMA (The Homeostatic Model Assessment) fue propuesto por Matthews et al en 1988<sup>(67)</sup> y posteriormente fue validado mediante el clamp euglicémico hiperinsulinémico por Bonora et al.<sup>(68)</sup>. Es una forma indirecta de medir la resistencia insulínica. Es un método sencillo y de bajo coste que a través de una fórmula matemática relaciona la insulina y la glucosa:

$$\text{Insulinemia } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glucemia (mmol/L)} / 22,6.$$

Existen pocos estudios poblacionales en niños no obesos que nos den valores de normalidad. B. García Cuartero et al, realizaron un estudio con adolescentes no obesos en el que estratificaron los diferentes índices HOMA según estadio puberal, estableciendo como punto de corte global para riesgo cardiovascular el 3,43 <sup>(69)</sup>. Mehmet Keskin et al, demostraron la alta sensibilidad del índice HOMA para medir la resistencia a la insulina y marcaron como punto de corte para riesgo cardiovascular en adolescentes obesos el 3,16 <sup>(70)</sup>.

El índice QUICKI (Quantitive Insulin Sensitivity Check Index) fue definido en el año 2000 por Katz et al <sup>(71)</sup> y parece tener una magnífica correlación lineal con la prueba de referencia. Este estudio fue realizado con adultos obesos, no obesos y diabéticos, y se demostró que el índice QUICKI era el que mejor se correlacionaba con el clamp euglicémico en individuos obesos; superando incluso al índice HOMA. B. Cuartero et al encontraron una disminución de este índice de forma progresiva con la edad y el estadio puberal, y obtuvieron

como percentil 90 de forma global el valor de 1.1; valor mucho más elevado que el propuesto por Katz de 0.3 para población adulta <sup>(69)</sup>.

$$1/(\log \text{ insulina ayunas } [\mu\text{U/ml}] + \log \text{ glucosa en ayunas } [\text{mg/dl}])$$

Además de estos dos índices, existen otros métodos como la medición de basal de la insulinemia y el péptido C menos utilizados.

#### 4.1.2.- Estado protrombótico

El síndrome metabólico presenta un aumento de la aterogenicidad mediado por un incremento del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) y del fibrinógeno<sup>(51)(52)</sup>. El fibrinógeno, al igual que la proteína C Reactiva, es un reactante de fase aguda y aumenta en respuesta a la presencia de niveles altos de citoquinas.

#### PAI-1

PAI-1 es un factor protrombótico que inhibe la plasmina, evitando la destrucción de la fibrina que se acumula en el lugar de la lesión vascular. Este factor, tiene también funciones en la adhesión, la migración celular, la angiogénesis y la fibrosis.

PAI-1 es producido por el tejido adiposo, por lo que en los individuos obesos con mayor cantidad de grasa visceral y abdominal e hígado graso, se suelen encontrar niveles plasmáticos más elevados<sup>(73)</sup>.

Se ha podido demostrar una asociación entre PAI-1 y grasa visceral independiente de la sensibilidad a la insulina<sup>(74)</sup>.

#### Fibrinógeno

Los individuos obesos muestran unos niveles muy superiores de fibrinógeno a los de la población normal<sup>(74)</sup>. Dichos niveles tan altos, se han relacionado con la obesidad visceral y la resistencia a la insulina. El mecanismo por el que se produce esta asociación podría estar mediado por factores inflamatorios

producidos por el tejido adiposo como la Interleuquina 6 y el Factor de Necrosis Tumoral alfa, los cuales serian responsables de estimular su producción a nivel hepático<sup>(75)(76)</sup>. Asimismo, los aumentos de ácidos grasos libres asociados a la obesidad visceral y a la resistencia a la insulina, se han relacionado también con los aumentos de los niveles de fibrinógeno.

El responsable del aumento de la aterogenicidad asociada a alteraciones en la coagulación y de la fibrinólisis no sería sólo el aumento de las sustancias protrombóticas, sino su interacción sobre un endotelio disfuncionante.

#### Alteración de la función plaquetaria

En los obesos, al igual que en los diabéticos, se ha podido observar una alteración de la función plaquetaria, presentando unos niveles inferiores de prostaciclina y de óxido nítrico. Ambos factores se encuentran presentes tanto en el endotelio como en las propias plaquetas, y su función es la de inhibir la agregación plaquetaria y producir la relajación del músculo liso.

#### 4.1.3.- Oxidación y dislipemia aterogénica

Se ha visto que en los individuos con obesidad existe una elevación de los triglicéridos, de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y baja densidad pequeñas (LDL), así como un descenso de lipoproteínas de alta (HDL), conocido como fenotipo lipoprotéinico aterogénico<sup>(77)(78)</sup>.

Las alteraciones en el perfil lipídico que se asocian con aumentos de la ateromatosis son la elevación del colesterol LDL, lipoproteína A y triglicéridos, así como la disminución del colesterol HDL. La presencia de partículas de LDL pequeñas y densas supone también un mayor riesgo de ateromatosis.

La base aterogénica de la alteración en el metabolismo lipídico asociada al Síndrome Metabólico y a la obesidad, se fundamenta en la presencia de insulinoresistencia a la que se asocia una disminución en la actividad de la lipoprotein lipasa a nivel de tejido adiposo y músculo. Ello produce una



liberación de ácidos grasos libres por parte de estos tejidos que serán posteriormente metabolizados por el hígado.

En el hígado los ácidos grasos libres son captados produciéndose un aumento en la síntesis de VLDL Apo B y triglicéridos. El acumulo de triglicéridos a nivel hepático es el causante del llamado hígado graso o esteatosis hepática no alcohólica. Además, se produce una disminución en la producción de HDL y Apo A-I (antiaterogénicas) que son además, lipoproteínas que se eliminan con mayor facilidad por parte del riñón.

En el tejido adiposo y en el músculo, el descenso de la actividad lipoprotein lipasa impide el aclaramiento de los triglicéridos de las VLDL, favoreciendo así el acumulo de lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y LDL cuya vida media se alarga.

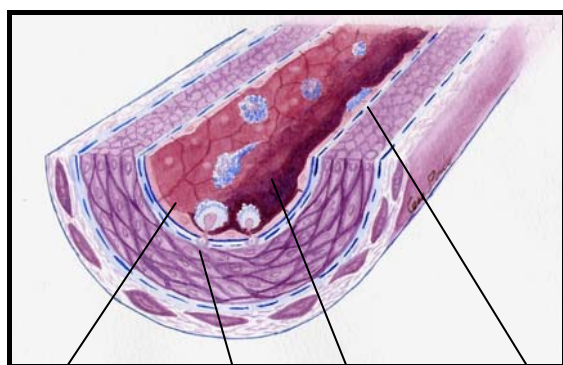
#### Formación de la placa de ateroma

La función patogénica de las LDL se ve facilitada por el hecho de que la capa íntima carece de vasos linfáticos lo que aumenta la permanencia de las LDL en dicho espacio y facilita su degradación y oxidación. Por otro lado, las LDL poseen una buena adherencia a los glucosaminoglicanos, se unen de forma selectiva a los macrófagos y tienen mayor susceptibilidad para ser oxidadas. La acumulación de las LDL oxidadas en los vasos es la base fundamental de la disfunción endotelial presente en la arteriosclerosis, la cual es facilitada por los bajos niveles de HDL cuyas proteínas asociadas protegen a las LDL de su oxidación. Inicialmente, se produce una oxidación leve que causa una modificación mínima de las LDL (MM- LDL). A ello le sigue la activación de un factor de transcripción (factor nuclear Kappa-B) responsable de aumentar la sensibilidad de las moléculas que participan en la captación de monocitos, tanto las moléculas de adhesión (VCAM-1, ICAM-1, selectina E) como las quimioatrayentes (proteína con quimioafinidad por monocitos o MCP-1 y IL-8), que provocan la entrada de los monocitos a la pared de los vasos y su transformación en macrófagos. Los macrófagos a su vez oxidan a las MM-LDL produciendo LDL oxidadas (LDLox). Debido a que no existe ningún

mecanismo de saturación en los macrófagos, éstos siguen captando lípidos produciéndose una degeneración de los mismos hasta convertirse en células “esponjosas”, las cuales acaban destruidas liberando los lípidos que formarán el núcleo ateromatoso junto con sustancias tóxicas, tales como radicales libres, aniones superóxidos o enzimas, todos ellos responsables de la lesión endotelial<sup>(37)</sup>.

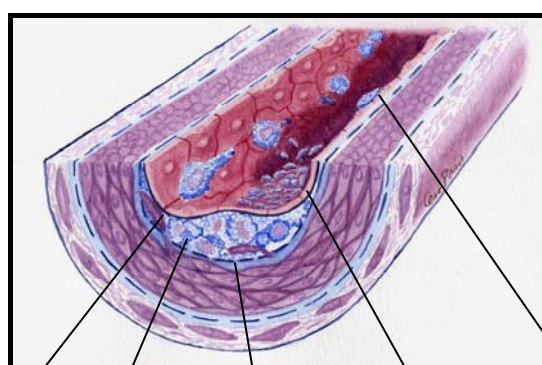
La unión de las LDLox a la pared vascular induce también la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales aumentando la quimiotaxis de los monocitos. Por tanto, prevenir la oxidación de las LDL implica prevenir parte del proceso que desencadena la formación de las placas ateroscleróticas. (Ver *Figuras 5-8*)

## Formación de la placa de ateroma



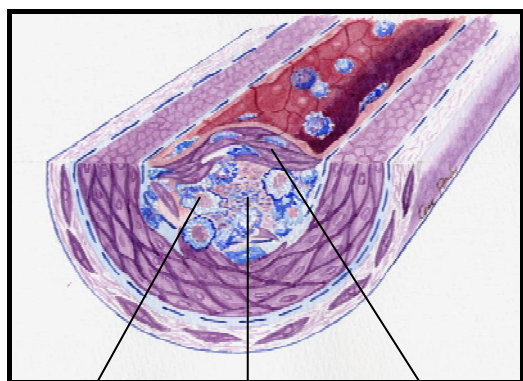
Permeabilidad endotelial    Migración leucocitaria    Adhesión endotelial    Adhesión leucocitaria

*Figura 5*



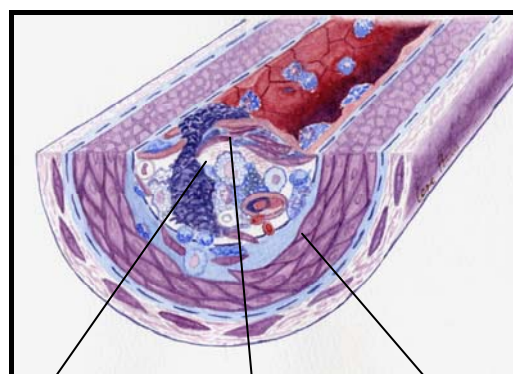
*Figura 6*

Migración músculo liso    Formación células espumosas    Activación células T    Adherencia y agregación plaquetaria    Adherencia y entrada de leucocitos



Acumulación macrófagos    Formación núcleo necrótico    Formación capa fibrosa

*Figura 7*



*Figura 8*

Ruptura placa    Adelgazamiento capa fibrosa    Hemorragia microvasos de la placa

### Paraoxonasa 1 (PON1)

Se conoce por paraoxonasa (PON) un grupo de enzimas de una familia genética que en los mamíferos tiene al menos tres miembros codificados por los genes *PON1*, *PON2* y *PON3*. Estos tres genes se encuentran en posiciones adyacentes en el cromosoma 7 (7q21.3) de los humanos<sup>(79)</sup>.

La proteína PON1 es una enzima polimórfica de la que Eckerson et al. encontraron dos isoformas a las que llamaron A y B (actualmente llamadas Q y R). Este grupo observó que la aloenzima R tenía una capacidad de hidrolizar paroxon mayor que la aloenzima Q<sup>(80)(81)</sup>. Más tarde se pudo codificar la región de PON1 en cadenas de ADN humano y se identificaron dos lugares polimórficos, PON1<sub>55</sub> para las isoformas L y M, y PON1<sub>192</sub> para las isoformas Q y R<sup>(82)</sup>. El polimorfismo PON1<sub>192</sub> se observó que a pesar de tener efecto sobre la actividad paraoxonasa, no la tenía respecto a la concentración de PON1 plasmático; mientras que el polimorfismo PON1<sub>55</sub> ejercía su efecto sobre las concentraciones plasmáticas de la proteína<sup>(83)</sup>.

Esta enzima en el organismo viaja adherida a la lipoproteína HDL<sup>(84)</sup>, y dicho complejo protege a las LDL de la oxidación y en consecuencia, evitan la adherencia de monocitos y la activación endotelial con la disminución de la expresión de citoquinas inflamatorias como la MCP-1<sup>(19)</sup>. Además, existen evidencias de que la HDL inhibe la apoptosis celular, propiedad que pierde si esta se oxida, y que PON-1 ejerce un papel protector frente a dicha oxidación<sup>(85)(86)</sup>.

Por otro lado, existe abundante evidencia que sugiere que el gen de la PON1 podría ser uno más de la lista de genes involucrados en formas comunes de enfermedad coronaria<sup>(87)</sup>, aunque todavía existe discrepancia de si ciertas isoformas de esta proteína, como la L y la M, podrían estar implicadas con un aumento del riesgo cardiovascular<sup>(88)(89)(90)</sup>.

En relación con la obesidad infantil, sabemos que uno de los factores ambientales claramente implicados en su incremento es la falta de actividad

física <sup>(91)</sup>. Unida al aumento de ácidos grasos en el plasma, esta falta de actividad física incrementa las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), disminuyendo paralelamente la disponibilidad de proteínas de superficie y de fosfolípidos necesarios para la formación de partículas de HDL <sup>(92)</sup>. Además, estudios clínicos han demostrado que en individuos obesos existe un incremento del estrés oxidativo de las LDL y las HDL al mismo tiempo que se produce una disminución de la actividad HDL-PON1 <sup>(93)</sup>.

En cuanto a los hábitos nutricionales, se ha observado que en ratas y conejos a los que se les ha administrado una dieta proaterogénica, se produce una disminución de la actividad de esta proteína con una correlación con la disminución de HDL <sup>(94)(95)</sup>. En humanos esto ha sido menos estudiado pero existen diferentes trabajos en los se evidencia que cualquier dieta rica en grasas y poco saludable puede provocar una disminución importante de la actividad de la PON1 <sup>(96)</sup>, aunque en estudios poblacionales todavía no se han encontrado asociaciones claras entre factores nutricionales y actividad PON1 <sup>(97)</sup>.

Así pues, la PON1 parece tener un papel en la protección contra la obesidad y la aterosclerosis.

#### **4.1.4.- Inflamación**

Existen evidencias que los individuos obesos poseen valores elevados de proteína C reactiva (marcador inflamatorio inespecífico). Además, se sabe que los valores elevados de proteína C reactiva (PCR) son buenos predictores de arterosclerosis. Este marcador de la respuesta inflamatoria se correlaciona con otros marcadores como las interleuquinas (IL) o el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Muchas de estas citoquinas se encuentran elevadas en individuos obesos y son producidas por el tejido adiposo.

Estos mediadores inflamatorios que produce el tejido adiposo, contribuyen al desarrollo de la disfunción endotelial <sup>(98)</sup>. Existen numerosas líneas de investigación que estudian la implicación de mecanismos inflamatorios en la

aterosclerosis concluyéndose que muchos de los factores de riesgo cardiovascular tienen relación con un ambiente inflamatorio crónico<sup>(99)</sup>. Sin embargo, la responsabilidad de dicho ambiente inflamatorio se asocia no sólo al adipocito, sino también a la producción de citoquinas por parte de los monocitos que se encuentran en el tejido adiposo.

La infiltración de macrófagos en el tejido adiposo es otro fenómeno que se observa en la obesidad humana. Esta infiltración conlleva un incremento en la expresión de mediadores proinflamatorios como el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), Interleuquina 6 (IL-6) o la proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1)<sup>(100)</sup>. Tanto los elevados niveles de TNF- $\alpha$  como de ácidos grasos producidos por el tejido adiposo, pueden afectar a la función endotelial contribuyendo así a los procesos aterogénicos observados en la obesidad infantil. A nivel molecular el TNF- $\alpha$  activa el factor de transcripción nuclear kappa-beta

(NF- $\kappa$ B), el cual induce a cambios inflamatorios dentro de la pared del vaso. Se produce un incremento en la expresión de moléculas de adhesión favoreciéndose la unión de los monocitos al endotelio y su posterior extravasación al interior del tejido<sup>(101)</sup>.

### TNF- $\alpha$

El TNF- $\alpha$  es una citoquina producida principalmente por monocitos, linfocitos, tejido adiposo y músculo. El TNF- $\alpha$  señala a través de dos receptores de membrana bien conocidos: TNFR1 (p60) y TNFR2 (p80). El tejido adiposo contribuye a aumentar la concentración circulante de estas porciones solubles<sup>(102)(103)</sup>.

Existen estudios en los que se ha demostrado una sobreexpresión del mRNA del sTNFR2s en el tejido adiposo de los individuos obesos, con una correlación entre dicha expresión con el IMC y el índice cintura cadera<sup>(104)(105)</sup>.

Existe también una correlación positiva entre la concentración de sTNFR $\alpha$  y triglicéridos y entre ambas fracciones solubles y el colesterol total y colesterol LDL en individuos sanos<sup>(106)</sup>.

Por otro lado, TNF- $\alpha$  se ha relacionado con la resistencia a la insulina a través de varios mecanismos, como son un defecto en la fosforilación o la disminución de la expresión genética de los transportadores de glucosa insulín sensibles (GLUT-4)<sup>(75)(76)</sup>.

### Adiponectina y Resistina

El tejido adiposo es responsable de la secreción de hormonas relacionadas con el control de la saciedad y con la insulinoresistencia.

#### Adiponectina:

La Adiponectina es una proteína de 244 aminoácidos sintetizada específicamente y en gran cantidad por el adipocito. Actúa a través de sus receptores, AdipoR1 y AdipoR2, y su gen se encuentra en el cromosoma 3q27, los mecanismos de regulación del cual están todavía investigándose<sup>(107)</sup>.

Su función específica está también por definir, pero parece que ejercería un papel importante como sensibilizadora a la insulina y antiaterogénica, además de tener propiedades anti-inflamatorias.

Existen estudios que relacionan el estrés oxidativo, la actividad del sistema nervioso simpático y algunas citoquinas como el TNF- $\alpha$  y la IL-6, con la expresión de la Adiponectina<sup>(108-110)</sup>.

La hipoadiponectinemia se ha relacionado con la edad, el sexo, el tabaquismo, la obesidad, el síndrome metabólico, la diabetes tipo 2, la dislipemia y la hipertensión. Por otro lado, los niveles aumentados de dicha proteína se han observado con la dieta Mediterránea y el ejercicio<sup>(111)(112)</sup>.

A pesar de ser una proteína secretada por el tejido adiposo, sus niveles plasmáticos son inversamente proporcionales al peso o al IMC. Esto parece explicarse por un mecanismo de *feedback* entre la adiponectina y el tejido adiposo. Existen estudios que han relacionado la pérdida de peso con un aumento de los niveles de adiponectina, pero por otra parte, en estudios todavía *in Vitro*, se sugiere un aumento de los niveles de esta proteína cuando existe resistencia a la insulina<sup>(113)</sup>.

Existen estudios que han demostrado que la Adiponectina interfiere con el factor nuclear Kappa-B suprimiendo su expresión en la adhesión de las moléculas y teniendo una relación sinérgica con el TNF- $\alpha$ . Así mismo, la adiponectina inhibe la activación de la IL-2 y las citoquinas inflamatorias procedentes del endotelio vascular, a la vez que activa mediadores antiinflamatorios como la IL-10 i la IL-1RA<sup>(114)</sup>.

En el endotelio vascular se ha visto *in Vitro*, que esta proteína es capaz de estimular la producción de óxido nítrico y disminuir la secreción de TNF- $\alpha$ , así como de suprimir la acción oxidativa del NADPH y la apoptosis celular, a la vez que promover la angiogénesis y reparación del endotelio vascular. Además, previene la transformación de los macrófagos en células esponjosas y existen estudios que demuestran una correlación entre niveles bajos de Adiponectina y aumento de los niveles de LDL, insulina e índice HOMA, grosor íntima-media carótida y aumento de enfermedad coronaria<sup>(115)(116)</sup>.

A pesar de todo esto, existen otros estudios en los que no se ha encontrado una relación entre niveles de Adiponectina y placas de ateroma, por lo que se sugiere que los niveles bajos de esta proteína, al igual que el grosor íntima-media carotideo, podría ser un marcador precoz de enfermedad coronaria<sup>(117)</sup>.

En conclusión la adiponectina parece que ejerce un papel de regulación de la homeostasis de la inflamación, la oxidación y tono vascular, pero los mecanismos a través de los cuales lo realiza están todavía por aclarar.



### Resistina

La Resistina es una proteína de 114 aminoácidos<sup>(118)(119)</sup>. En humanos su ARNm se ha encontrado en el adipocito, médula ósea, pulmón, células no adipocitos del tejido adiposo, placenta e islotes pancreáticos. Está regulada por la insulina, la hormona de crecimiento, la glucosa y tiazolidinediones. La distribución de sus receptores y su señalización son todavía inciertos, aunque en estudios en adultos se la ha relacionado con la obesidad y la resistencia a la insulina<sup>(120-123)</sup>.

La Resistina tiene una correlación inversa con la Adiponectina y, aunque ambas proteínas parecen estar asociadas con la sensibilidad a la insulina, sus acciones se regulan de forma independiente<sup>(118)</sup>.

En un estudio realizado en China con niños y adolescentes<sup>(124)</sup>, se observó un descenso de los niveles de Resistina a medida que aumentaban los estadios de Tanner y con un aumento de los parámetros antropométricos relacionados con la obesidad central en los niños y en las niñas con cualquier tipo de obesidad. Por otro lado, no encontraron relación entre resistina y resistencia a la insulina, a pesar de que sí la encontraron entre obesidad central y resistencia a la insulina.

### MCP-1

La MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1) es una de las citoquinas más relevantes en la formación de la placa de ateroma, ya que regula la migración y la infiltración de los monocitos/macrófagos hacia territorios

inflamados<sup>(125)</sup>. La MCP-1 es secretada por las células endoteliales, por los macrófagos del espacio subendotelial y por los adipocitos<sup>(126)</sup>. Esta proteína es el ligando natural del receptor de membrana CCR-2 que se expresa en la superficie de los monocitos y que, una vez estimulado, induce al monocito a migrar hacia el espacio subendotelial<sup>(127)</sup>.

La MCP-1 está implicada muy directamente en la formación de la placa de ateroma e interviene en los mecanismos iniciales de la formación de dicha placa. Estudios experimentales han demostrado que la maniobra de bloquear el gen que codifica la MCP-1 comporta una reducción de la aterogénesis<sup>(128)</sup>. Asimismo, los ratones que no expresan CCR-2 desarrollan menos lesiones ateromatosas<sup>(129)</sup>. Algunas mutaciones en los genes que codifican estas proteínas, pueden modular la respuesta inflamatoria y por tanto, la génesis de la placa de ateroma. Una de estas mutaciones descritas en la región promotora del gen de MCP-1, MCP-1-2518G, induce una mayor expresión proteica y se ha demostrado que en los enfermos afectados de cardiopatía isquémica la prevalencia de la mutación es significativamente mayor<sup>(130)(131)</sup>.

Está ampliamente demostrado, tanto en animales como en humanos adultos, que los individuos obesos tienen un aumento en las concentraciones plasmáticas de MCP-1<sup>(126)(132)</sup>, lo que podría contribuir al desarrollo de patologías asociadas con la obesidad como la arteriosclerosis o la diabetes tipo 2.

También existen estudios que indican que la MCP-1 contribuye al desarrollo de resistencia a la insulina y de esteatosis hepática en la obesidad<sup>(133)</sup>. En este sentido, Christian Herder et al, realizaron un estudio con adolescentes obesos en el que constataron una relación entre el índice HOMA y los niveles de MCP-1, sin embargo dicha significación desaparecía cuando se corregía por IMC<sup>(134)</sup>.

Por el momento, a pesar de que se cree que existe una clara relación entre la MCP-1 y la aterosclerosis, la obesidad y el riesgo cardiovascular; todavía no existen evidencias claras del rol que supone la MCP-1 como predictor de enfermedad cardiovascular en adolescentes.

#### CD 40 Ligando soluble

El CD40 Ligando (CD40L) es una proteína que interacciona tal y como su nombre indica, con la proteína CD40. La proteína CD40 se expresa en la

superficie celular de células B, células dendríticas, monocitos, células epiteliales del timo, células endoteliales, musculares y, a niveles bajos en las células T. La interacción del CD40L con las células T es fundamental para la activación de las células B y la liberación de determinadas inmunoglobulinas<sup>(135)(136)</sup>.

El CD40L se produce también en una forma soluble (sCD40L) que está plenamente activa biológicamente. Esta forma se desprende de los linfocitos estimulados y participa activamente después de la estimulación de las plaquetas, comportándose como una proteína procoagulante y proinflamatoria de las células endoteliales. Así mismo actúa también como agonista de las plaquetas estabilizando el trombo arterial, por lo que juega un papel importante en la progresión de la arterioesclerosis y la estabilización de la placa de ateroma<sup>(137)(138)</sup>.

En los pacientes con síndromes coronarios agudos se han detectado niveles séricos más elevados de sCD40L<sup>(139)</sup>. Por esta razón Christopher Heeschen et al, desarrollaron un estudio en el que detectaron unos niveles más elevados de sCD40L en aquellos pacientes que tenían mayor riesgo de padecer un accidente cardiovascular estableciendo un valor predictivo positivo<sup>(140)</sup>.

Por otro lado, se ha visto que la secreción de MCP-1 depende activamente de la activación plaquetaria a través de la liberación de sCD40L, actuando de esta forma como factor proinflamatorio una vez más<sup>(141-145)</sup>.

En un estudio reciente Urban M et al, observaron una elevación significativa de sCD40L en niños y adolescentes con síndrome metabólico respecto a niños control sin síndrome metabólico. Aún así, existen pocos estudios en niños y adolescentes que corroboren dichos datos<sup>(146)</sup>.

## IL-18

La IL-18, inicialmente identificada como factor inductor del INF- $\gamma$  en las células de Kupffer y de los macrófagos, juega un papel central en la cascada

inflamatoria tanto de la inmunidad innata como de la adquirida. Induce la producción de INF- $\gamma$  en las células Natural Killers y los linfocitos T, los cuales se cree que tienen una importancia crucial en la ruptura de la placa de ateroma<sup>(147)(148)</sup>. Está generada por un precursor inactivo (proIL-18) que se activa a través del enzima caspasa-1<sup>(149)(150)</sup>. La IL-18 y su receptor se expresan tanto en los macrófagos, como en células del endotelio y del músculo liso vascular. En estudios con animales, se ha demostrado su expresión también en el córtex e hipotálamo, así como su acción lactotropa, corticotropa, gonadotropa y somatotropa primaria<sup>(151)</sup>.

La IL-18 Se ha visto superexpresada en las placas de ateroma humano, mediante la liberación local de INF- $\gamma$ . Existen estudios con animales, en los que se ha podido observar el beneficio de la inhibición de la IL-18 para evitar la formación y progresión de la placa de ateroma<sup>(151-153)</sup>. Por otro lado, se ha demostrado también una relación entre los niveles de IL-18 y el grosor íntima-media carotideo<sup>(154)</sup>.

Stefan Blankenberg et al<sup>(155)</sup>, realizaron un estudio en adultos con enfermedad cardiovascular en el que encontraron una clara relación entre el riesgo de muerte y los niveles de IL-18, tanto en pacientes con angina estable como inestable. Asimismo, también observaron una clara relación con la IL-6, PCR y perfil lipídico, pero no obtuvieron relación entre los niveles de IL-18 y el IMC, la hipertensión arterial y el fibrinógeno; llegando a concluir que la IL-18 era el mejor predictor para un episodio fatal, pues era independiente del resto de parámetros estudiados. Sin embargo, existen otros estudios en los que sí se ha encontrado relación entre obesidad, edad e IL-18; por lo que estas posibles relaciones siguen siendo controvertidas<sup>(156)</sup>.

En estudios realizados con animales, se ha demostrado que como componente de la cascada inflamatoria aguda, la IL-18 es una proteína que puede provocar somnolencia y tener una acción anorexígena. En dichos estudios, se observó un aumento de su actividad a medida que las ratas maduraban, así como una clara relación con el IMC, la pérdida de peso y el aumento de

triglicéridos<sup>(151)(153)</sup>. Los animales que perdían peso disminuían sus niveles de IL-18, lo cuál hace pensar en un mecanismo de *feedback* que hace de esta proteína un regulador homeostático. Por otro lado, en estudios realizados con mujeres obesas, se ha demostrado un descenso de los niveles de IL-18 con una pérdida de peso de un 10%<sup>(156)</sup>.

Por otro lado, también se ha visto una clara relación de la IL-18 con la hipertensión arterial, independiente de otros factores de riesgo, aunque no se conoce todavía su verdadero mecanismo de acción<sup>(157)</sup>.

Finalmente, en cuanto a tratamiento K. Esposito et al observaron en diferentes estudios un claro descenso de la IL-18 y un aumento de la Adiponectina en aquellas dietas que eran pobres en grasas y ricas en fibra<sup>(158)(159)</sup>.

Hasta dónde llega nuestro conocimiento, todavía no existen estudios de IL-18 realizados en niños y adolescentes.

## IL-6

La IL-6 es un marcador inflamatorio inducido por el TNF- $\alpha$  en múltiples tipos celulares como el sistema inmune, tejido adiposo, células endoteliales, fibroblastos, miocitos y, muy especialmente en el tejido adiposo. Se asocia al IMC y a otras medidas de adiposidad en hombres y mujeres postmenopáusicas<sup>(160)</sup>.

La concentración de la IL-6 se ha relacionado con marcadores inflamatorios de fase aguda como la PCR y a alteraciones lipídicas como el aumento de la concentración total de triglicéridos, VLDL y de los ácidos grasos libres postprandiales, así como a la disminución del HDL-colesterol<sup>(161)(162)</sup>.

La IL-6, al igual que otras citoquinas como el TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-15, IL-12 e IL-18, está implicada en el proceso anorexigénico mediado por la inflamación. En estudios con roedores todas ellas son capaces de disminuir el peso corporal.

Las citoquinas de la familia IL-6 también llamadas citoquinas gp130, se unen a un receptor que tiene muchas similitudes con el de la Leptina, la cual promueve la inhibición de la ingesta, la activación del gasto energético y la sensibilidad a la insulina<sup>(163)</sup>.

Esta proteína puede inhibir la estimulación del transporte de glucosa, tanto en el adipocito como en el hepatocito, por lo que se la ha relacionado fuertemente con la resistencia a la insulina e incluso con capacidad de predecir el desarrollo de Diabetes Mellitus  $2^{(164)(165)}$ .

La IL-6 estimula el sistema nervioso central y simpático, puede también contribuir al aumento de colágeno en la pared vascular, al aumento de la concentración de angiotensinógeno y a la inducción de fibrinógeno; componentes todos ellos que pueden provocar HTA. De hecho, existen estudios que han relacionado la concentración circulante de IL-6 con la tensión arterial en mujeres sanas<sup>(166)(167)</sup>.

### IL-8

Esta citoquina es responsable del reclutamiento de neutrófilos y de linfocitos T en el espacio subendotelial y es considerada un factor aterogénico que conduce al engrosamiento de la pared vascular<sup>(168)</sup>. Está secretada por el tejido adiposo y sus niveles se han relacionado con el IMC y el perímetro abdominal, así como con otros factores de riesgo cardiovascular como la PCR y enfermedades como la diabetes mellitus tipo  $2^{(169)(170)}$ .

En algunos estudios la IL-8 ha sido relacionada con la estabilidad de la placa de ateroma, pero la verdadera relación entre los niveles plasmáticos de IL-8 y el pronóstico clínico está todavía sin resolver.

Por otro lado, en un estudio en el que se analizaron los niveles de IL-8 con diferentes tipos de dieta, no se pudo observar ninguna relación estadísticamente significativa<sup>(156)</sup>.

#### 4.1.5.- Elevación de la tensión arterial

Los niveles elevados de la tensión arterial se han relacionado con la obesidad, aunque el desarrollo de la hipertensión arterial es multifactorial implicándose tanto factores genéticos o ambientales, como por ejemplo un “early programing” precoz como el peso al nacimiento<sup>(171)(172)</sup>.

Numerosos estudios correlacionan el peso al nacimiento con la tensión arterial en la edad adulta, de tal forma que individuos que nacieron con un bajo peso para la edad gestacional, presentarían valores superiores de tensión arterial en la edad adulta<sup>(173)(174)</sup>. Existe la hipótesis de que agresiones producidas en la vida fetal pueden traducirse en alteraciones metabólicas y estructurales capaces de producir enfermedad en la edad adulta<sup>(173)</sup>. A pesar de ello, no está clara la fisiopatología que da origen a dicha asociación ni tampoco si tiene relevancia clínica<sup>(175)</sup>.

Por otra parte, la resistencia a la insulina es más prevalente en poblaciones de hipertensos<sup>(176)</sup>. A pesar de que su relación no está todavía clara, parece que el principal mecanismo fisiopatológico por el cual se relacionaría la insulinoresistencia con la hipertensión, podría ser el daño vascular asociado al hiperinsulinismo<sup>(177)</sup>, el aumento de la reabsorción tubular de sodio, una mayor actividad simpática, las alteraciones en el transporte iónico de membrana o la hiperplasia de las células de músculo liso de la pared vascular. La insulina, aumentaría también la respuesta a la angiotensina II <sup>(178)</sup>.

Contrariamente a estos argumentos, hay estudios que consideran a la hipertensión como causa y no como consecuencia de la insulinoresistencia, argumentando que el aumento de la resistencia vascular periférica y la consecuente disminución del flujo sanguíneo a los capilares nutricios, podría desembocar en una insulinoresistencia por la disminución de sustrato a los tejidos diana<sup>(179)</sup>.

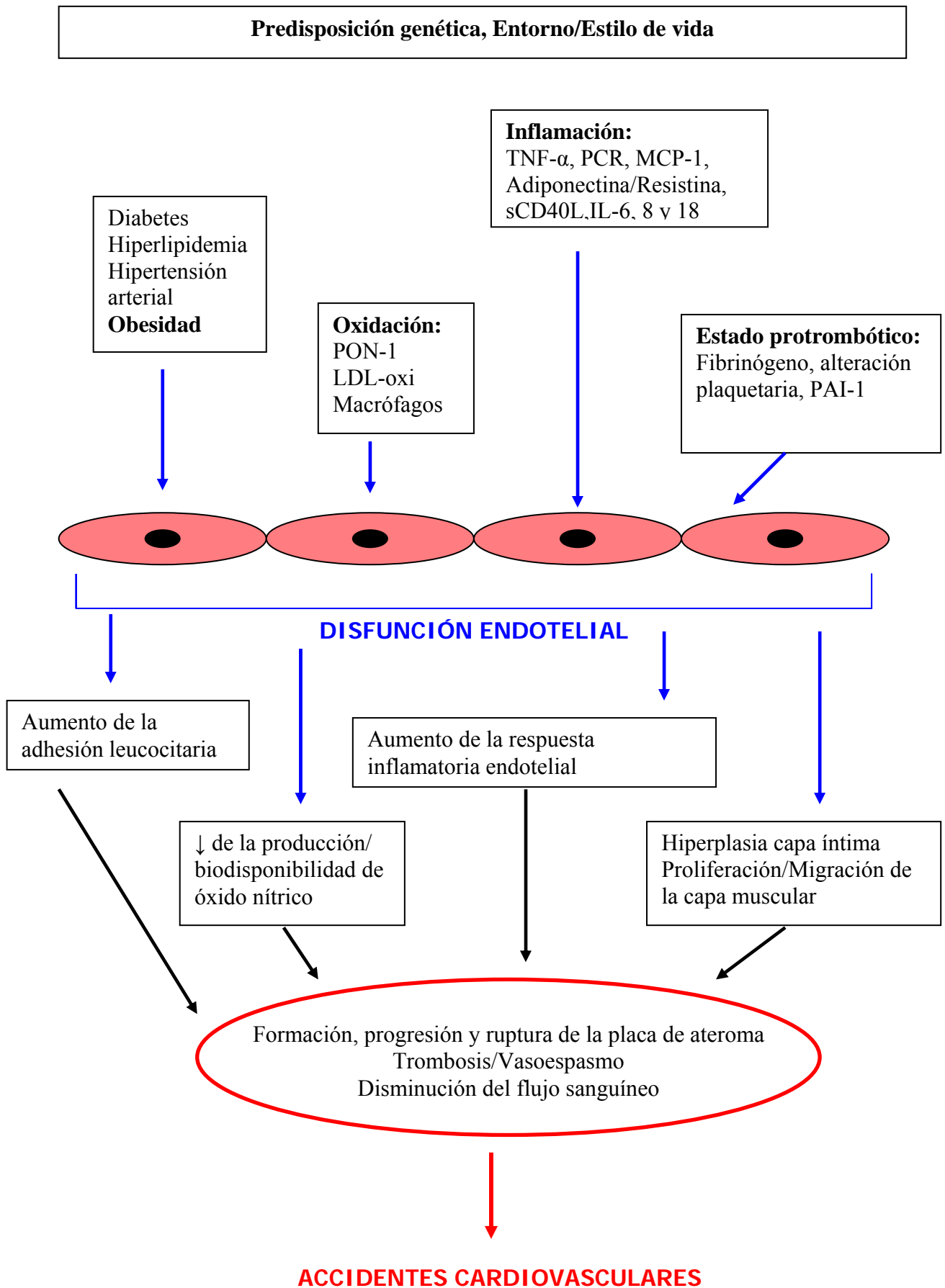
Un tercer grupo de autores consideran que la hipertensión no forma parte del síndrome metabólico<sup>(180)</sup>. A favor de estos argumentos destaca el hecho que enfermedades que cursan con hiperinsulinemia no se asocian a hipertensión arterial<sup>(181)</sup>.

Sea cual sea la causa de la hipertensión arterial, se sabe que ésta es también en sí misma, responsable del engrosamiento tanto de la íntima como de la capa media de la pared vascular y, dicho aumento es considerado como el primer cambio microscópico preaterosclerótico. Además, el músculo liso de las arterias de los individuos hipertensos responde de forma aumentada a la tensión de la pared, lo que causa su hipertrofia y secundariamente el aumento en la producción de colágeno y elastina.

En resumen podemos decir que metabolismo, inflamación y oxidación están fuertemente interrelacionados y que su acción conjunta da lugar a un aumento del riesgo cardiovascular. (Ver *Figura 8*)



Figura 8



#### 4.2.- Obesidad en la adolescencia y síndrome metabólico

Así pues, el aumento de la prevalencia de obesidad que se ha producido en las últimas décadas ha hecho que se incremente también la prevalencia del síndrome metabólico.

La prevalencia del síndrome metabólico es diferente entre poblaciones debido a la influencia de la raza, el sexo y la edad. De acuerdo a los criterios del ATP-III, la prevalencia media en EEUU se encuentra entre el 20-30 % de los adultos<sup>(182)</sup>. La prevalencia estimada de síndrome metabólico en España según diferentes estudios epidemiológicos va desde un 17 % en Segovia<sup>(183)</sup>, un 25 % en el estudio Spanish Insulin Resistance Study, un 24,4 % en la Comunidad Canaria<sup>(184)</sup> y hasta el 28,9 % en Valencia<sup>(185)</sup>. Estas diferencias pueden estar motivadas por la edad de los participantes, el IMC promedio de la muestra y la distinta contribución de cada uno de los componentes al síndrome metabólico. Recientemente, analizando los datos de la Encuesta de Salud de Cataluña que incluye dos muestras representativas de población separadas 10 años en el tiempo, se ha podido observar un incremento importante de la prevalencia de síndrome metabólico en los últimos 10 años en todos los grupos de edad estudiados, y en especial en los jóvenes de 18 a 25 años<sup>(186)</sup>. Ello hace preveer que dado que el síndrome metabólico aumenta con la edad hasta llegar a afectar a más del 75% de la población mayor de 65 años en un futuro medio estos porcentajes podrían incluso aumentar.

La prevalencia del síndrome metabólico en la adolescencia es mucho más baja que en el adulto, pero continúa siendo preocupante. Existe discrepancia en cuanto a la prevalencia de Síndrome Metabólico en la adolescencia según los criterios que se utilicen. Así por ejemplo, basándose en los nuevos criterios establecidos para adolescentes por la International Diabetes Federation (IDF), la prevalencia de síndrome metabólico es de 9.4% en los niños y 9.7% en las niñas de 12 a 19 años de edad del estudio NAHNES<sup>(187)</sup>, mientras que cuando se utilizan otros criterios y otras poblaciones como las que utiliza Cruz et al, esta se sitúa entorno al 3-6%<sup>(188)</sup>.

### Criterios para la definición del síndrome metabólico en adultos y niños

Si bien existe bastante acuerdo sobre los componentes que deben formar parte del llamado síndrome metabólico, los criterios concretos y puntos de corte que lo definen son muy diversos. De todos ellos cabe destacar la definición realizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1998<sup>(189)</sup> y la redactada en el tercer informe de la National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in adults<sup>(190)</sup>.

### Definición de la OMS del síndrome metabólico

Diabetes, alteración de la glucemia en ayunas, alteración de la tolerancia a la glucosa o HOMA que muestren **resistencia a la insulina**, y al menos dos de los siguientes criterios:

- **Proporción cintura/cadera:**  $>0,90$  en varones o  $>0,85$  en mujeres
- **Triglicéridos en suero:**  $\geq 150$  mg/dl (8,3 mmol/l) o colesterol HDL  $<35$  mg/dl (1,9 mmol/l) en varones y  $<39$  mg/dl (2,2 mmol/l) en mujeres
- **Índice de excreción de albúmina en la orina:**  $>20$   $\mu\text{g}/\text{min}$
- **Tensión arterial:**  $\geq 140/90$  mmHg

### Definición del ATP III (Adult Treatment Panel III) del síndrome metabólico

(Actualizados posteriormente por la American Heart Association (Grundy SM et al 2005)). Al menos dos de los siguientes criterios:

- **Perímetro de cintura**  $\geq 102$  cm en varones o  $\geq 88$  cm en mujeres
- **Triglicéridos en suero**  $\geq 150$  mg/dl (8,3 mmol/l) o tratamiento farmacológico
- **Colesterol HDL**  $<40$  mg/dl (2,2 mmol/l) en varones y  $<50$  mg/dl (2,8 mmol/l) en mujeres o tratamiento farmacológico.

- **Presión sistólica**  $\geq 130$  mmHg o presión diastólica  $\geq 85$  mmHg o tratamiento farmacológico
- **Glucosa en suero**  $\geq 100$  mg/dl (5,6 mmol/l) o tratamiento farmacológico

Esta última clasificación resulta más simple y útil desde el punto de vista clínico, ya que, a diferencia de la clasificación de la OMS, no requiere la realización de un test de sobrecarga oral de glucosa ni de la determinación de las concentraciones de insulina.

Más recientemente han aparecido nuevos criterios establecidos por la (IDF)<sup>(191)</sup> donde se especifican puntos de corte para el perímetro de la cintura propios de la población europea (y otras poblaciones), y, además resulta ser también una clasificación de uso clínico fácil y asequible.

La agrupación de los diferentes factores de riesgo cardiovascular que conforman el síndrome metabólico no solamente se ha descrito en adultos sino también entre la población adolescente<sup>(192)(193)</sup>. Este cluster de factores metabólicos evoluciona de esta manera hasta la edad adulta, por lo que se ha sugerido que el diagnóstico temprano del síndrome metabólico sería importante para identificar aquellos adolescentes con riesgo cardiovascular prematuro para así poder corregir los diferentes factores de riesgo establecidos<sup>(194)(195)</sup>.

En el caso de poblaciones de niños y adolescentes se hacen necesarios unos puntos de corte distintos, puesto que la propia dinámica del crecimiento hace que los parámetros para definirlo sufran variaciones importantes según la edad. Un claro ejemplo de dichas variaciones en los puntos de corte es el perímetro abdominal, que en el caso de los adultos se define como superior a 102cm en hombres y 88cm en mujeres, pero en niños y adolescentes se encuentra sujeto a variaciones no sólo ligadas al sexo sino evidentemente también a la edad. Por todo ello, la definición de síndrome metabólico en la adolescencia ha sido mucho más controvertida y los puntos de corte no

siempre se basan en criterios de salud<sup>(196-198)</sup>. Recientemente la IDF ha propuesto unos nuevos criterios definitorios de síndrome metabólico específico para adolescentes<sup>(199)</sup> que se exponen a continuación:

### Definición del IDF del síndrome metabólico en niños (10-16 años)

**Circunferencia de la cintura** > percentil 90 de la población según la edad y sexo. Para evaluar el percentil se utilizarán las tablas de niños europeos y americanos<sup>(200)</sup>.

Presencia de 2 o más de los siguientes factores:

- **Cifras tensionales altas:** presión sistólica >130 mmHg o diastólica >85 mmHg hipertensión tratada.
- **Triglicéridos** >1,7 mmol/l o hipertrigliceridemia tratada.
- **Cifras de colesterol HDL:** < 1,03 mmol/l ó toma de medicamentos para aumentar el colesterol HDL.
- **Glucemia:** >5.6 mmol/l prueba de tolerancia oral a la glucosa o **diabetes mellitus tipo 2** conocida tratada o no tratada.

### 4.3- Obesidad en la adolescencia y grosor íntima-media carotideo (GIM carotideo)

Ante la prevalencia creciente de obesidad en la adolescencia y los factores de riesgo cardiovascular asociados, el detectar las posibles alteraciones vasculares precoces y hacerlo de una forma no invasiva, se ha convertido en una prioridad para los clínicos y la comunidad científica.

La ecografía de las arterias carótidas es una técnica no invasiva que nos permite medir el grosor íntima-media de la pared vascular de la arteria carótida, y así valorar los primeros estadios en el desarrollo de arteriosclerosis. Numerosos estudios han demostrado su utilidad en la valoración de la evolución de dicho suceso<sup>(201-203)</sup>.

Se ha dicho que el GIM carotideo no se modifica con la edad ni el sexo hasta los 18 años<sup>(204)</sup> sin embargo, recientes estudios han observado una clara correlación con la edad y el sexo durante la adolescencia<sup>(205)</sup>. Por otro lado, todavía existen controversias acerca de si se puede modificar con los niveles de colesterol, Diabetes Mellitus tipo 2 y tensión arterial en niños y adolescentes<sup>(206-209)</sup>.

De forma similar, el estudio del GIM se ha revelado como la variable “end-point” para estudiar el efecto de diferentes estatinas en pacientes adultos con enfermedad cardio-vascular<sup>(210)</sup>. Todo ello nos indica que la medida del GIM mediante protocolo estandarizado puede ser de gran utilidad en estudios de seguimiento.

Existen algunos trabajos que han observado un aumento en el GIM ya en adolescentes obesos<sup>(211-213)</sup> y que dicho aumento se relaciona con el riesgo cardiovascular en el adulto<sup>(202)(203)</sup>. Por esto es de especial interés estudiar la progresión del GIM, especialmente ante una población con riesgo de sufrir arteriosclerosis en un futuro, y estudiar, no sólo la influencia de variables inflamatorias, sino también el efecto de una intervención dietética sobre todas estas variables.

Rainer Wunsch et al, midieron el GIM carotídeo en 56 adolescentes obesos antes y después de una intervención de un año de duración. Los adolescentes que habían respondido bien a la intervención con pérdida de IMC de 0.5 (un 42,8% de los individuos), disminuyeron su GIM carotídeo de forma estadísticamente significativa. Este estudio da una idea de la posible reversibilidad del aumento del GIM carotídeo en adolescentes obesos, pero hacen falta más estudios con poblaciones más grandes para tener resultados más concluyentes<sup>(214)</sup>.

## **5.- Estrategias terapéuticas para el tratamiento de la obesidad**

Existen múltiples estudios dirigidos a la evaluación de diferentes intervenciones nutricionales en la obesidad infantil y la juvenil. Sin embargo, tanto la revisión sistemática de la literatura<sup>(215)</sup>, como las guías de práctica clínica elaboradas al respecto<sup>(216-220)</sup>, coinciden en señalar la dificultad existente para comparar los estudios debido a la variación en el tipo de intervención, su duración, tiempo de seguimiento, ámbito de aplicación y grupo de comparación. Así, es constante la referencia a la imposibilidad de establecer recomendaciones específicas respecto a la intervención nutricional de la obesidad infantil y la necesidad de ensayos controlados con seguimiento a largo plazo.

### **5.1.- Intervenciones dietéticas**

#### **5.1.1.- Lactancia Materna**

La lactancia materna parece que podría tener un efecto protector sobre el sobrepeso y la obesidad infantojuvenil, pero los estudios que existen sobre su efecto protector no son coincidentes entre ellos. Por ejemplo, Arenz et al sugieren un posible efecto protector mayor a más tiempo de lactancia materna, mientras que Harder et al encontraron una relación inversa entre el tiempo y el efecto protector<sup>(221)(222)</sup>. La última revisión sistemática del tema sugiere que los niños alimentados con lactancia materna sí tienen un riesgo ligeramente menor de tener obesidad en la adolescencia, pero todos los trabajos realizados hasta el momento son estudios observacionales<sup>(223)</sup>.

#### **5.1.2.- Dieta**

En cuanto a los diferentes tipos de dietas existe controversia acerca de cuál de ellas es la más efectiva. La dieta pobre en hidratos de carbono (unos 60 g de carbohidratos al día) y rica en proteínas, ha sido relacionada con la disminución de los niveles basales de insulina, el aumento de la pérdida de líquidos, una mayor disolución de los depósitos de glucógeno, el aumento de gasto energético total debido al mayor efecto térmico de los alimentos, una mejoría del perfil lipídico y a una mayor sensación de saciedad<sup>(224-231)</sup>. Por otro

lado, hay estudios en los que no se ha encontrado una diferencia significativa en cuanto a la pérdida de peso respecto a otras dietas<sup>(232)(233)</sup>.

Un reciente estudio realizado con 645 adultos obesos, comparó la efectividad de cuatro tipos diferentes de dieta a lo largo de dos años: 1) rica en carbohidratos (65%) y pobre en proteínas (15%) y grasas (20%), 2) cantidades normales de carbohidratos (55%), rica en proteínas (25%) y pobre en grasas (20%), 3) cantidades normales de carbohidratos (45%) , pobre en proteínas (15%) y rica en grasas (40%), y 4) pobre en carbohidratos (35%) y rica en proteínas (25%) y grasas (40%); todas con la misma cantidad de calorías. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la pérdida de peso y otros marcadores de adiposidad, la presión arterial, la glucosa basal, los niveles lipídicos y la adherencia a la dieta. Pero por otro lado, sí obtuvieron una mayor disminución del colesterol LDL y un menor aumento del colesterol HDL aquellas dietas pobres en grasas y ricas en carbohidratos. En cuanto a los niveles basales de insulina, sólo se obtuvo un aumento significativo en la dieta con mayor contenido de carbohidratos<sup>(234)</sup>.

S. Demol et al, realizaron un estudio con adolescentes obesos en el que compraron una dieta rica en proteínas, otra rica en grasas y una tercera rica en carbohidratos; todas ellas con 1200-1500 Kcal/día. En todas las dietas los participantes disminuyeron sus parámetros antropométricos y mejoraron su perfil lipídico, pero la insulina basal y el índice HOMA sólo disminuyeron en las dietas pobres en carbohidratos<sup>(235)</sup>.

Por otro lado, hasta la fecha no existen estudios sobre la efectividad de las diferentes dietas a largo plazo.

## 5.2.- Intervenciones sobre la actividad física

### 5.2.1.- Ejercicio

Varios estudios han evaluado la efectividad para la pérdida de peso de programas de ejercicio aerobio y prácticas para disminuir el estilo de vida sedentario.



Los programas de intervención que han evaluado la efectividad del aumento de la actividad física sin combinarse con una intervención dietética, han observado una disminución significativa de la grasa corporal y de los niveles basales de insulina, así como una mejoría notable de la forma física cardiovascular a corto plazo, pero en ningún estudio realizado hasta la fecha se ha podido constatar una disminución del IMC<sup>(236-239)</sup>. Además, Carrel AL et al observaron que los beneficios que habían obtenido en la forma física cardiovascular a lo largo del curso escolar, se perdían después del paréntesis de las vacaciones<sup>(240)</sup>.

### 5.2.2.- Sedentarismo

La conducta sedentaria en los niños y adolescentes se suele traducir en el tiempo diario destinado a la televisión, al ordenador y a los videojuegos<sup>(241)(242)</sup>. Además de la inactividad física que suponen estas tres actividades, se ha visto que el tiempo dedicado a la televisión propicia la ingesta calórica porque favorece el aumento de consumo de comida durante el mismo y la exposición a los anuncios que estimulan su consumo<sup>(243)(244)</sup>.

Existen estudios recientes en los que se ha observado el efecto sobre la disminución de la ingesta calórica y el peso en adolescentes en los que se les limitaba el tiempo destinado a la televisión y se fomentaban actividades físicas alternativas. Aun así, puesto que ninguna intervención destinada a la prevención y el tratamiento de la obesidad infantojuvenil se ha centrado exclusivamente en disminuir el sedentarismo, no es posible estimar la magnitud que tiene en cuanto al IMC el hecho de disminuir la vida sedentaria exclusivamente<sup>(245)(246)</sup>.

### 5.3.- Intervenciones conductuales y motivación

Diferentes estudios han demostrado la efectividad de combinar las diferentes intervenciones con una terapia motivacional que implique tanto al paciente como a su familia<sup>(247)</sup>.

Jelalian et al, realizaron un estudio en el que añadían “terapia de aventura” que consistía en incluir al grupo tratado actividades que implicaban retos mentales y físicos. Después de 10 meses el grupo tratado obtuvo un 23% más de pérdida de peso que el grupo control<sup>(248)</sup>. Así mismo, existen otros estudios en los que se ha añadido terapia conductual a estrategias combinadas obteniendo buenos resultados<sup>(249)(250)</sup>. Sin embargo, estas terapias siempre se realizan combinadas con dieta y ejercicio, por lo que es difícil saber hasta qué punto el añadir una terapia motivacional o conductual aporta beneficios.

Por otro lado, estrategias que implican intervenciones conductuales sobre la familia, y aquellas en las que el personal sanitario interviene más en la motivación y sigue a los pacientes más de cerca basándose en objetivos, obtienen mejores resultados en cuanto a disminución de peso y mejora del estilo de vida<sup>(251-253)</sup>.

Para saber hasta qué punto las madres de los niños obesos eran conscientes sobre la magnitud del problema de sus hijos y así evaluar la importancia que podían tener las estrategias motivacionales, Petra Waschburger y Katja Kröller realizaron un estudio con 219 madres de niños obesos a las que se les evaluó su percepción en cuanto a la obesidad en los niños en general, la obesidad de su hijo y los problemas que esta patología podía causar a los niños en general y a su hijo en particular. Un 60% de las madres del estudio infraestimaron el peso de sus hijos, siendo mayor el riesgo de aquellos niños que sus madres padecían también obesidad o sobrepeso<sup>(254)</sup>.

En cualquier caso, la bibliografía al respecto nos muestra que son más eficaces aquellas intervenciones que combinan varias estrategias a la vez: dieta, ejercicio y terapia conductual y motivacional, que aquellos programas consistentes en una única intervención. Así mismo, la implicación de los padres es importante y se asocia con la pérdida de peso sostenida en los niños obesos<sup>(255)</sup>.

Leonard H. Epstein et al realizaron un trabajo de revisión de las diferentes estrategias del tratamiento de la obesidad pediátrica, en el que se remarcaba la importancia del tratamiento individualizado de cada paciente, así como la necesidad de incidir en los conocimientos teóricos, el comportamiento y la implicación de cada individuo<sup>(256)</sup>.

En resumen podemos decir que el tratamiento de la obesidad infanto-juvenil se debe abordar con estrategias combinadas y de una forma individualizada para cada paciente. No obstante, cuando la obesidad llega a niveles máximos y no somos capaces de tratarla mediante las estrategias mencionadas, debemos asociar otro tipo de intervenciones como las que se explican a continuación.

#### 5.4.- Otras intervenciones

##### 5.4.1.- Intervención farmacológica

La mayoría de los estudios sobre el tratamiento farmacológico de la obesidad están realizados en población adulta y ninguno de ellos proporciona suficientes datos en cuanto a morbilidad y seguridad a largo plazo, por lo que su uso se reserva a adolescentes obesos con comorbilidades graves que no ha respondido a ninguna otra intervención no farmacológica, y siempre deberán ser reevaluados periódicamente y no deben utilizarse como tratamientos indefinidos.

##### Sibutramina

La Sibutramina es un inhibidor de la recaptación de monoaminas y está comercializado como coadyuvante en el tratamiento de la obesidad en adultos.

Rucker et al, elaboraron un metanálisis con adultos obesos en el que demostraron una disminución del IMC, del perímetro de la cintura y de la concentración de triglicéridos, así como un aumento del colesterol HDL. Por otro lado, como efectos adversos observaron un aumento tanto de la tensión arterial sistólica como de la diastólica y de la frecuencia cardíaca, así como la presencia en un 7-20% de los pacientes de insomnio, náuseas, sequedad de boca y estreñimiento<sup>(257)</sup>.

En adolescentes se han realizados múltiples estudios, todos ellos financiados por la industria farmacéutica y la mayoría de ellos combinados con intervenciones dietéticas y de ejercicio, en los que se han obtenido resultados diferentes. En algunos de ellos sí se observó una pérdida de peso importante, pero también se observaron efectos adversos como aumento de la tensión arterial y de la frecuencia cardiaca, estreñimiento, sequedad de boca, anorexia y cefalea<sup>(258-261)</sup>.

### Orlistat

El Orlistat es un inhibidor de la lipasa pancreática y gástrica que está aprobado para el tratamiento de la obesidad en adultos.

Un metanálisis en adultos demostró que el Orlistat producía una disminución de peso y de la incidencia de diabetes, una mejoría del colesterol total y LDL, una leve disminución del colesterol HDL y una mejoría de la tensión arterial. Por otro lado, también se observaron importantes efectos adversos intestinales tales como esteatorrea, tenesmo e incontinencia. Casi todos los estudios con los que se realizó este metanálisis estuvieron subvencionados por la industria farmacéutica<sup>(257)</sup>.

En adolescentes existen demasiado pocos estudios y todos de mala calidad como para dar datos concluyentes sobre su efectividad en este tipo de población.

### Rimonabant

El Rimonabant es un antagonista de los receptores CB1 de los cannabinoides comercializado en diversos países como tratamiento coadyuvante de la dieta y el ejercicio en adultos obesos con algún factor de riesgo añadido. En nuestro país se ha suspendido su comercialización desde octubre de 2008.

El Rimonabant se ha demostrado eficaz en la disminución de peso, perímetro de cintura, tensión arterial y triglicéridos y aumento del colesterol HDL. Por

otro lado, se observaron frecuentes efectos adversos psiquiátricos tales como ansiedad, depresión, irritabilidad y agresión<sup>(257)(262)</sup> y no existen estudios del uso de Rimonabant en adolescentes.

### Metformina

La Metformina es una biguanida oral que aumenta la absorción celular de insulina a nivel del músculo y del tejido graso, y produce una disminución de los niveles de glucosa sanguíneos al inhibir la gluconeogénesis y glucogenolisis hepática.

Se utiliza en el tratamiento de la diabetes tipo 2 y se ha asociado con un efecto lipolítico y una disminución de los niveles de Leptina<sup>(263)</sup>. Así mismo, en adultos se ha demostrado que la Metformina es eficaz para la pérdida de peso, la hiperinsulinemia y la hiperglicemia en la diabetes tipo 2<sup>(264)</sup>, y que reduce el hiperandrogenismo, el colesterol total y la sintomatología en la poliquistosis ovárica<sup>(265)</sup>.

En adolescentes existen pocos estudios pero todos ellos parecen indicar que la Metformina es capaz de producir una disminución del IMC comparado con placebo. Por otro lado, los efectos adversos más usuales fueron las náuseas y las diarreas que fueron poco frecuentes y se resolvieron al bajar las dosis<sup>(263)(166-269)</sup>. Aun así, todavía hacen falta más estudios con muestras de pacientes más amplias.

### Tesofensina

La Tesofensina es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina, dopamina y serotonina. Se trata de un nuevo fármaco que todavía está en fase II de estudio y que parece que en un trabajo con 203 obesos adultos ha mostrado una disminución moderada del IMC<sup>(269)</sup>. Hacen falta todavía estudios en fase III en adolescentes para ser evaluado en población infantil.

### 5.4.2- Cirugía

#### Balón intragástrico

El balón intragástrico es una esfera de silicona que se coloca en el estómago mediante endoscopia y que posteriormente se rellena con 600cc de suero fisiológico. Al ocupar parte del estómago, produce una disminución de la sensación de hambre y mayor saciedad. Este procedimiento debe acompañarse de una dieta específica, retirándose el balón a los 6 meses de su introducción<sup>(270)</sup>.

Existe una revisión Cochrane en la que se busca la efectividad del balón intragástrico en adultos en la que no se objetiva una clara mejoría en relación al peso en comparación con una dieta. Por otro lado, se han observado complicaciones que pueden ser menores o incluso graves como el vaciamiento espontáneo del balón Garren-Edward. Aun así, algunos autores proponen el balón intragástrico como tratamiento coadyuvante para motivar a los pacientes en cuanto a la pérdida de peso y hábitos saludables<sup>(270)</sup>.

En adolescentes no existe ningún ensayo clínico ni estudio de cohorte que evalúe la efectividad y seguridad del balón intragástrico, únicamente Vandenplas et al presentaron una serie de 5 adolescentes en los que se pudo observar un aumento significativo del IMC a los 6 meses en todos ellos<sup>(271)</sup>.

#### Cirugía bariátrica

En adultos se han realizado diferentes tipos de intervención quirúrgica como la derivación biliopancreática, la derivación gástrica, la gastroplastia y el empleo de bandas gástricas. La mayoría de estos procedimientos se pueden realizar vía laparoscópica y deben ir acompañados de cambios en la dieta y el estilo de vida para poder ser efectivos.

Dos revisiones sistemáticas sobre cirugía bariátrica en adultos, concluyeron que la cirugía producía una mayor pérdida de peso que el resto de terapias convencionales, pero que la efectividad a largo plazo y la seguridad de los

procedimientos debían seguir todavía en estudio. En estos trabajos se produjeron algunas muertes postoperatorias<sup>(272)(273)</sup>.

En cuanto a las diferentes técnicas, se observó que la derivación gástrica se asociaba a mayor pérdida de peso, mejor calidad de vida, precisaba menos revisiones, reintervenciones o conversiones que la gastroplastia, pero esta última tenía menos efectos secundarios. Por otro lado, las bandas gástricas ajustables en comparación con la gastroplastia vertical, mostraron mayor pérdida de peso, menos reintervenciones y menos efectos secundarios, pero la gastroplastia vertical con banda laparoscópica produjo mayor número de pacientes con excelentes resultados y menos complicaciones tardías. Finalmente, se observó que la gastroplastia vertical en comparación con la horizontal, se asociaba con mayor pérdida de peso pero también con más vómitos<sup>(272)(273)</sup>.

En relación a la vía de acceso, se observó que tanto la vía laparoscópica como la abierta producían la misma pérdida de peso, los procedimientos por vía laparoscópica tenían un tiempo de intervención superior pero con menos pérdida sanguínea, recuperación más rápida y menos complicaciones graves que los procedimientos abiertos<sup>(272)(273)</sup>.

En adolescentes hay poca evidencia sobre la efectividad y la seguridad de la cirugía bariátrica, y la mayoría de la bibliografía se refiere a series clínicas y análisis de registros hospitalarios. Tasi et al realizaron un estudio de las tendencias del uso de la cirugía bariátrica en E.E.U.U. analizando 771 casos. No objetivaron ninguna muerte hospitalaria de ningún adolescente operado con una tasa de complicaciones similar a la de los adultos pero con una estancia media de días significativamente menor. El 4.2% de los pacientes sufrieron complicaciones mayores, siendo las respiratorias las más frecuentes (80%)<sup>(274)</sup>. Por otro lado, Buchwald et al realizaron un metanálisis con cinco estudios en adolescentes en el que no objetivaron ninguna muerte durante los 30 primeros días postintervención<sup>(275)</sup>. No existen datos sobre la mortalidad posterior.

Por otro lado se ha demostrado un aumento significativo de la calidad de vida en adolescentes operados de cirugía bariátrica<sup>(276)</sup>.

La Academia Americana de Pediatría, recomiendan la cirugía bariátrica en adolescentes con obesidades extremas ( $IMC \geq 40 \text{ Kg/m}^2$ ) que no hayan respondido a otros tipos de intervención y con comorbilidades asociadas. Además, los casos deben ser debidamente seleccionados, los pacientes deben tener suficiente madurez física y psicológica, y las intervenciones realizarse en centros con cirujanos altamente especializados. Posteriormente, en los pacientes intervenidos se deberán controlar posibles déficits vitamínicos (vitaminas B12, B6, B1, B2, D y folatos) y minerales (hierro, calcio y zinc) y ser seguidos de por vida.



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI

RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL ADOLESCENTE OBESO: REVERSIBILIDAD CLÍNICA, METABÓLICA Y DE LA PARED VASCULAR  
TRAS UNA INTERVENCIÓN

Neus Paris Miro

ISBN:978-84-693-8849-5/DL:T.1955-2010

## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## 1.- Hipótesis

Los adolescentes obesos, además de diferencias en la composición corporal, presentan ya cambios en la resistencia cardiovascular, el perfil lipídico, la resistencia a la insulina, el estado inflamatorio, el estado oxidativo y el grosor íntima-media carotideo que podemos revertir tras una intervención higiénico nutricional.

## 2.- Objetivos

1. Determinar las diferencias clínicas, inflamatorias, oxidativas y vasculares entre adolescentes con normopeso y obesidad.
2. Evaluar el efecto de una intervención higiénico-nutricional basada en objetivos en adolescentes obesos; investigando los cambios en su antropometría, resistencia cardiovascular, estado inflamatorio, oxidativo y grosor de la pared vascular después de dicha intervención.

### 2.1.- Objetivos secundarios

1. Estudiar las características diferenciales respecto a nivel socioeconómico, antropometría, antecedentes personales y familiares, del grupo que no responde a la intervención bien porque no se adhieren a ella o porque aumenta su Índice de Masa Corporal.
2. Determinar qué variables clínicas, inflamatorias, oxidativas y de la pared vascular, difieren entre los adolescentes obesos que presentan Síndrome Metabólico y los adolescentes obesos que no lo presentan.

3. Analizar qué variables inflamatorias y oxidativas se modifican dependiendo de la efectividad de una intervención respecto a la mejoría de IMC y Síndrome Metabólico.
  
4. Determinar el mejor territorio carotídeo para valorar el riesgo cardiovascular en adolescentes obesos.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

## 1.- Diseño

Se realiza un estudio tipo cohorte prospectivo y de intervención, en el que se valoran los cambios producidos en las variables estudiadas, tras una intervención de un año de duración.

El reclutamiento de los participantes y la intervención se realizan en el periodo de tiempo comprendido entre octubre de 2005 a mayo de 2008.

## 2.- Sujetos del estudio

Se estudian 146 adolescentes de entre 9 y 14 años procedentes de las consultas externas de endocrinología pediátrica, medicina deportiva, urgencias pediátricas del Hospital Sant Joan de Reus y de los CAPs de zona. Se dividen en dos grupos, obesos y con normopeso, según el índice de masa corporal por las tablas de Cole y col.<sup>(12)</sup> (*Ver anexo 1*)

El GRUPO 1 lo forman 111 adolescentes obesos que se controlan mensualmente durante un total de 12 meses (+/- 1 mes) en las consultas externas de endocrinología pediátrica.

El GRUPO 2 lo forman 35 sujetos con normopeso a los que se estudian las mismas variables que en el grupo 1 pero sin realizarse ninguna intervención.

### 2.1.-Criterios de inclusión:

#### **GRUPO 1:**

- Tener entre 9-14 años.
- Raza caucásica.
- Índice de masa corporal superior al correspondiente a obesidad por sexo y edad (*Ver Anexo 1*).
- Consentimiento informado por escrito firmado por uno de los padres o tutor legal del menor, con la previa aprobación por el comité ético del hospital (*OBEMAT Ref.: 05-06-30/6proj4, aprobado el día 30/06/2005*)

*por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital  
St. Joan de Reus)*

## **GRUPO 2:**

- Tener entre 9-14 años
- Raza caucásica.
- Índice de masa corporal inferior al correspondiente a normopeso por sexo y edad (*Ver Anexo I*)
- Consentimiento informado por escrito firmado por uno de los padres o tutor legal del menor, con la previa aprobación por el comité ético del hospital (*OBEMAT Ref.: 05-06-30/6proj4, aprobado el día 30/06/2005 por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital St. Joan de Reus*)

### 2.2.- Criterios de exclusión:

- Presentar en el momento de la realización de la toma de muestras una infección activa.
- Haber sido vacunados en las 2 semanas previas a la realización de la analítica sanguínea.
- Estar diagnosticado de enfermedades crónicas con proceso inflamatorio basal (enfermedades reumáticas, enfermedad inflamatoria intestinal, asma, infección por el VIH, tuberculosis, etc.)
- Estar diagnosticado de Diabetes Mellitus tipo 1.
- Criterios clínicos de hipercolesterolemia familiar.
- Presentar algún tipo de inmunodepresión.
- Estar diagnosticado de cardiopatía congénita.
- Presentar una función tiroidea alterada.

### 3.- Variables

#### 3.1.- Variables clínicas y madurativas

##### 3.1.1.- Antropometría y composición corporal:

Se realiza primero una exploración física general y por aparatos para evaluar el estado general.

Se determina:

- **Peso en gramos:** Para su determinación se utiliza una báscula de la marca Atlántida que dispone de mecanismo de calibración y una precisión de 100 gramos. Los individuos son pesados descalzos y sólo con la ropa interior. La báscula se calibra antes cada determinación.

- **Altura en bipedestación en centímetros:** la talla de los individuos se mide mediante un estadiómetro fijo que dispone de un plano superior móvil incorporado a la báscula Atlántida con una precisión de hasta 1 milímetro. Los individuos son tallados descalzos con los pies juntos por los talones y ejerciendo una pequeña presión a nivel de las mastoides para obtener una posición correcta de la cabeza en todos los individuos.

- **Índice de masa corporal, IMC o Quetelet (Relación peso/altura):**

$$\text{IMC} = \text{Peso (Kg)} / \text{Talla}^2 \text{ (m)}$$

- **IMC Z-score:** para homogeneizar los valores de IMC por edad y sexo se calcula esta variable utilizando como referencia para los IMC medios y las desviaciones estándar las curvas de Orbegozo.

$$\text{IMC-Z score} = \text{IMC}_{\text{real}} - \text{IMC}_{\text{medio}} \text{ (por edad y sexo)} / \text{Desviación estándar IMC (por edad y sexo)}$$

- **Medida de los pliegues cutáneos:** se miden los pliegues cutáneos para la estimación de la masa grasa mediante lipómetro de John Bull, con una escala entre 0 y 60 milímetros que ejerce en ambos extremos una presión constante de

10 gr/ mm<sup>2</sup> y con una precisión de 0.2 milímetros. El personal que realiza estas mediciones es previamente entrenado y estandarizado según las recomendaciones de la OMS<sup>(277)</sup> para que exista una mínima variación dependiendo de la persona que realiza la prueba.

Se mide el pliegue bicipital, el tricipital, el subescapular y el suprailíaco.

El pliegue tricipital se mide en la línea media de la parte posterior del brazo izquierdo, justo encima del músculo tríceps, en el punto medio entre el acromion escapular y el margen inferior del olécranon del cúbito. El brazo debe estar relajado justo al lado del individuo.

El pliegue bicipital al igual que en el pliegue tricipital, el brazo debe de estar relajado colgando al lado del tronco. Se mide al mismo nivel que el pliegue anterior, pero en la cara anterior del brazo.

El pliegue subescapular se mide justo por debajo del ángulo inferior de la escápula izquierda. El pliegue se toma en diagonal, con un ángulo de 45° con la horizontal.

El pliegue suprailíaco se mide justo por encima del borde superior de la cresta ilíaca izquierda con una inclinación de 45° con la horizontal, 1cm por encima de la cresta ilíaca y 2cm por dentro de la espina ilíaca antero-superior.

- **Medida de % de la masa grasa corporal:** se calcula a partir de la ecuación de Siri (1961):

$$\% \text{ Masa grasa} = [(4.95/\text{Densidad corporal}) - 4.5] \times 10$$

Calculándose la densidad corporal a partir de la fórmula de Durin Arman (1967):

$$\text{Densidad} = 1.1533 - [0.0643 \times \log (\text{suma de los 4 pliegues})]$$



- **Perímetros:** Se mide mediante una cinta métrica milimetrada. (*Figura 1*)
  - Perímetro cintura: Se mide por una línea horizontal que se encuentra equidistante de la última costilla y la cresta ilíaca. Los individuos se encuentran en bipedestación con el abdomen relajado, los brazos colgando junto a los costados y con los pies juntos.
  - Perímetro cadera por trocánter mayor: se mide el perímetro por trocánter femoral mayor en la misma postura con la que se ha medido la cintura.
  - Perímetro del brazo: medido en el punto medio del brazo izquierdo, entre el acromion y el olécranon.
  - Ratio cintura/cadera: se calcula la relación entre el perímetro de la cintura y el de la cadera por trocánter femoral mayor.

<i>Ratio cintura/cadera:</i> Perímetro cintura/Perímetro cadera por trocánter femoral mayor
---

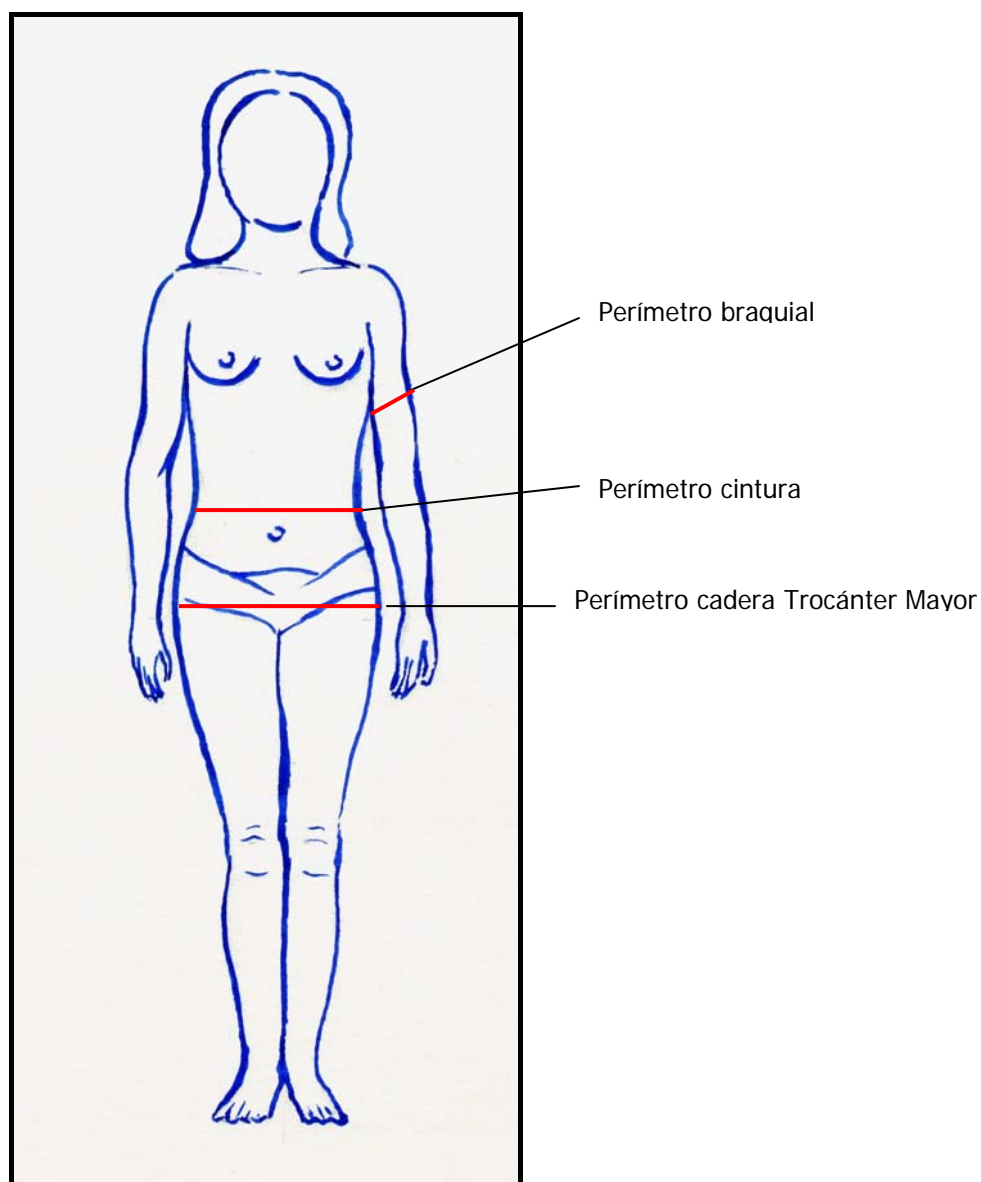
### 3.1.2.- Variables madurativas:

Edad, estadios madurativos de Tanner: Desarrollo genital en niños (G1-G5) y desarrollo mamario en niñas (S1-S5))<sup>(278)</sup>.

### 3.1.3.- Variables clínicas:

- Antecedentes familiares: con especial atención en los referentes a diabetes Mellitus tipo 2, hipertensión arterial, hipercolesterolemia y cardiopatías isquémicas.
- Personales y patológicos: incluyendo todos los antecedentes neonatales, alimentación y lactancia.

- Constantes vitales: frecuencia cardiaca frecuencia respiratoria, tensión arterial en reposo medida con tensiómetro de pared Marca Riester con una precisión de hasta 1mmHg.
- Exploración física por aparatos valorando especialmente alteraciones cutáneas tales como Acantosis Nígricans, estrías, hirsutismo etc.



**Figura 1: localización de la mediciones de los diferentes perímetros**

### 3.2.- Nivel socioeconómico de la familia valorada:

Encuesta adaptada del ISCED (escala internacional referenciada por la UNESCO en 1997). (*Anexo 2*)

### 3.3.- Cuestionario de autoevaluación:

Al inicio del estudio se realiza un cuestionario a todos los participantes en el que deben responder a 4 preguntas evaluándose del 1 al 100, siendo 1 lo peor y 100 lo mejor. Las cuatro cuestiones que se evalúan son:

- Opinión de la propia imagen corporal.
- Opinión de la propia imagen como persona.
- Opinión de los demás de su imagen corporal.
- Opinión de los demás como persona.

### 3.4.- Variables higiénico-dietéticas:

#### 3.4.1.- Registro de la ingesta 24 horas---3 días

Registramos la ingesta de 3 días consecutivos de forma prospectiva y que incluyen un festivo. Este método lo realiza el propio paciente con supervisión paterna, anotando toda la ingesta con la máxima precisión posible (gramos o medidas caseras)

Los pacientes rellenan 3 tablas correspondientes a los 3 días (2 laborables y un festivo) a registrar que incluyen la hora de la comida, el lugar, el alimento y la cantidad consumida. También deben anotar en caso de recetas complejas o elaboradas, los ingredientes utilizados para la misma, a ser posible el peso de los ingredientes y el método de cocción. (*Anexo 3*) Se informa al paciente de

como rellenar el cuestionario y las pautas generales para su manejo en casa. Así mismo, les proporcionamos material informativo y de registro para ello.

### 3.4.2.- Valoración de la condición física

Cuestionario PAQ-A, versión adaptada para adolescentes del IPAQ (International Physical Activity Questionarie).

Se realiza al inicio y al final del estudio un Test de resistencia aeróbica submáxima. Test de Astrand.

Este Test de banco de Astrand, se realiza mediante un banco de 33 cm de altura que los individuos deben subir y bajar a un ritmo marcado por el metrónomo de 22,5 veces por minuto, durante 5 minutos, con una cadencia constante. Al finalizar la prueba se toma la tensión arterial y la frecuencia cardíaca mediante un “SPORT-TESTER” PE 3000.

El cálculo del consumo de oxígeno se realiza a partir de la frecuencia cardíaca mediante la aplicación del normograma de Astrand con un factor de corrección por la edad<sup>(279)</sup>.

### 3.5.- Variables de laboratorio:

La extracción de sangre se realiza en ayunas a primera hora de la mañana en el hospital St. Joan de Reus. La extracción se realiza por personal experto y con amplia experiencia en extracciones de sangre. En la totalidad de los casos se realiza por punción en la vena cubital.

De cada participante se obtienen 18 ml de sangre para generar las alícuotas que se detallan en el *Figura 2*.

**Figura 2: Distribución de la sangre extraída de cada participante**

Espécimen	Volumen $\mu\text{L}$	Nº alícuotas	A	B
Plasma EDTA.K	500	8	4	4
Serum	500	4	4	0
Linfocitos	1000	1	1	0
Leucocitos PBS	1000	1	0	1
DNA	600	1	1	0

El BioBanc IISPV generó una base de datos de inventario donde están las variables que identifican cada muestra y las variables relativas a las alícuotas. Las muestras biológicas se guardaran en el BIOBANC IISPV y son gestionadas de acuerdo con las Normas de Funcionamiento de este Banco.

De esta manera, el acceso a las muestras sólo es posible por el personal del Banco que se atiende a las solicitudes enviadas por escrito y firmadas por los custodios de este estudio. Además de este reglamento funcional, el Banco está dotado de los sistemas necesarios para garantizar una conservación correcta de las muestras.

Las determinaciones que se realizaron son las siguientes:

- Analítica básica incluyendo determinaciones de glucemia, insulina, PCR de alta sensibilidad, función renal y hepática, colesterol total, HDL y triglicéridos. Se calcula la concentración de LDL a partir de la fórmula de Friedewald<sup>(280)</sup>, así como el índice HOMA <sup>(67)</sup> (Ver *Figura 3*)

**Figura 3**

$$\text{Colesterol LDL} = \text{colesterol plasmático} - \text{colesterol HDL} - \text{triglicéridos} / 5$$

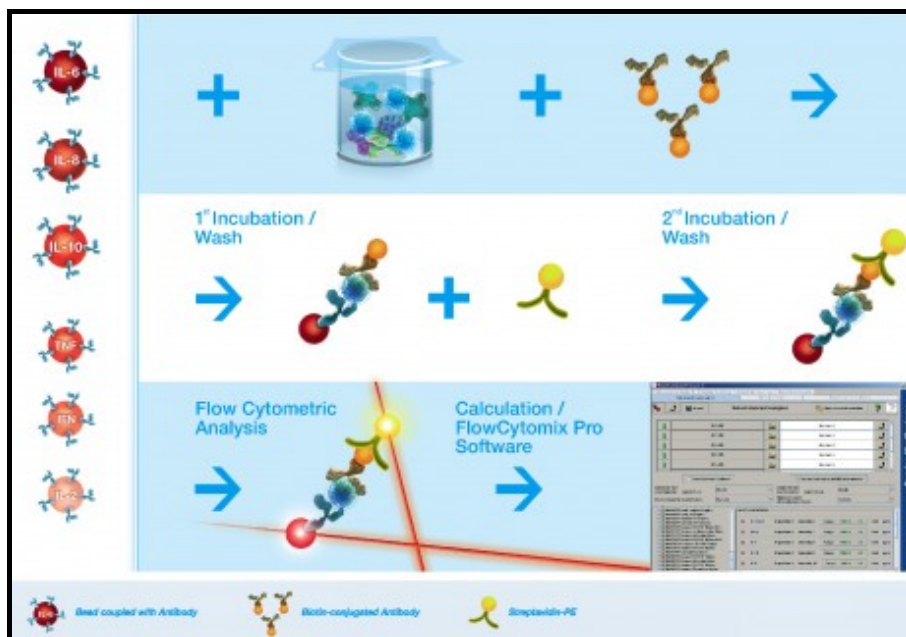
$$\text{Índice HOMA: } \text{insulinemia } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glucemia } (\text{mmol/L}) / 22,6$$

Se realizó también el Z score del Índice HOMA, tomando como referencia las tablas de B. Cuartero et al<sup>(69)</sup>:

$$\text{HOMA-Z score} = \frac{\text{HOMAreal} - \text{HOMAMedio (por edad y sexo)}}{\text{Desviación estándar HOMA (por edad y sexo)}}$$

- Concentración en suero de ácidos grasos libres mediante un método colorimétrico (Wako Diagnostics, Mountain Veiw, USA).
- Concentración en suero de Adiponectina, MCP1, IL-6, IL-8, IL-18 y otras citoquinas mediante tecnología FlowCytomix (Bender MedSystems GmbH, Viena, Austria) (*Figura 4*)
- Actividad de PON1 sérica mediante la hidrólisis del paraoxon<sup>(281)</sup> y del TBBL<sup>(282)</sup>.
- Concentración PON1 sérica por ELISA mediante un anticuerpo cedido por el Dr. Mackness (Universidad de Manchester)<sup>(283)</sup>.
- Concentración de LDL oxidada mediante ELISA (Mercodia, Uppsala, Suecia).
- Concentración de peróxidos totales por método enzimático (ImmunDiagnostik, Benshein, Alemania).

**Figura 4: Esquema descriptivo de la metodología Flowcytomix para el análisis de citoquinas en fluidos (Bender Medsystems®, sitio web: <http://www.labclinics.com>)**



### 3.6.- Polimorfismos genéticos de PON1

Se analizan dos de los principales polimorfismos genéticos descritos en el gen PON1. Concretamente los polimorfismos PON<sub>155</sub>, que se ha visto guarda relación con la concentración de la proteína, y PON<sub>1192</sub>, que está relacionado con la actividad de la misma. Estos polimorfismos se realizan mediante la tecnología Iplex de Sequenom (Sequenom Inc., San Diego, CA, USA) en el Centro Nacional de Genotipado (CeGen) (sitio web: [www.cegen.org](http://www.cegen.org)).

### 3.7.- Ecografía carotídea.

Se realiza la ecografía del territorio carotídeo de los pacientes reclutados al inicio del estudio y se repite a los 12 meses bajo la aplicación del mismo protocolo.

Las exploraciones se realizan en el dispensario monográfico del estudio coincidiendo con la recogida de las variables clínicas y antropométricas.

Se utiliza un ecógrafo portátil Siemens Acuson Cypress con sonda lineal multifrecuencia (7-9MHz) y se incluyen las valoraciones en modo-B y Doppler color.

La práctica de la ecografía consta de:

Se coloca a cada paciente en decúbito supino con el cuello girado 45° en dirección contraria a la

carótida que se desea explorar. Se localiza la arteria carótida y se inician las tomas ecográficas correspondientes a los diferentes territorios carotídeos estudiados según las normas de los consensos europeo y americano<sup>(284)(285)</sup> (*ver Figura 5 e Imagen 1*)

**Figura 5**

**Resumen de las recomendaciones para la medición del GIM carotídeo según consensos europeo y americano**<sup>(284)(285)</sup>

Posición del paciente

Decúbito supino con el cuello ligeramente hiperextendido y rotado 45° en dirección opuesta al lado que se va a tomar la medición.

Territorios a explorar

- Carótida común
- Bulbo carotídeo
- Carótida interna

Definición de GIM

Doble línea visualizada por ecografía en ambas paredes de la arteria carótida común en una imagen longitudinal. Está formada por dos líneas paralelas que definen dos límites anatómicos: las interfases lumen-íntima y media-adventicia.

Definición de placa de ateroma

Estructura focal que invade el lumen arterial de al menos 0,5mm o el 50% del valor del GIM, o bien un valor desde la interfase media-adventicia a la interfase íntima-lumen superior a 1,5mm.

Cómo tomar las mediciones

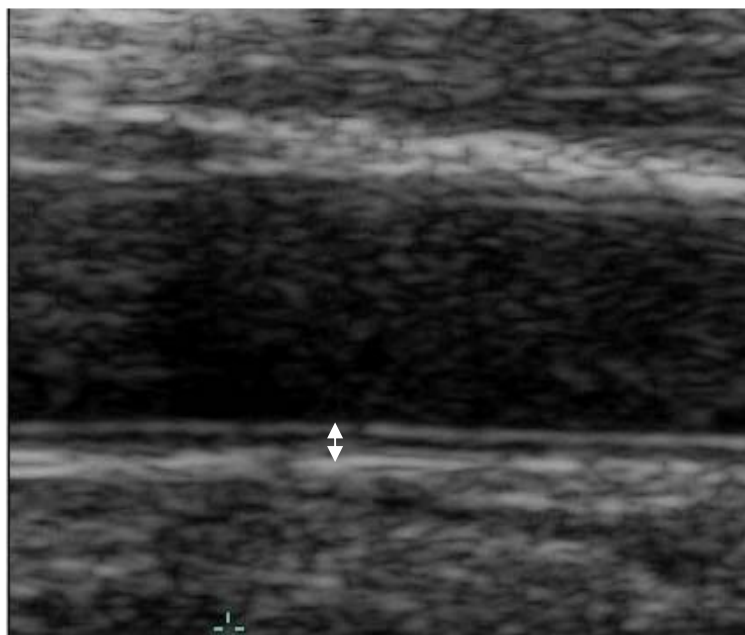
- Se deben tomar las mediciones en un corte longitudinal con el transductor totalmente perpendicular y con una buena visualización de ambas paredes arteriales.
- Las mediciones se deben tomar preferiblemente en la pared arterial distal.
- El segmento medido debe ser de al menos 10 mm y de alta calidad para poder ser reproducible.
- El sistema debe estar perfectamente calibrado para proporcionar mediciones exactas de GIM.
- Se debe medir el diámetro entre adventicia y adventicia e intraluminal de la arteria carótida común, pues el GIM se correlaciona con el diámetro arterial.
- Se deben tomar las medidas del grosor máximo y del medio del GIM.
- Se debe hacer un control periódico de calidad del ecógrafo.





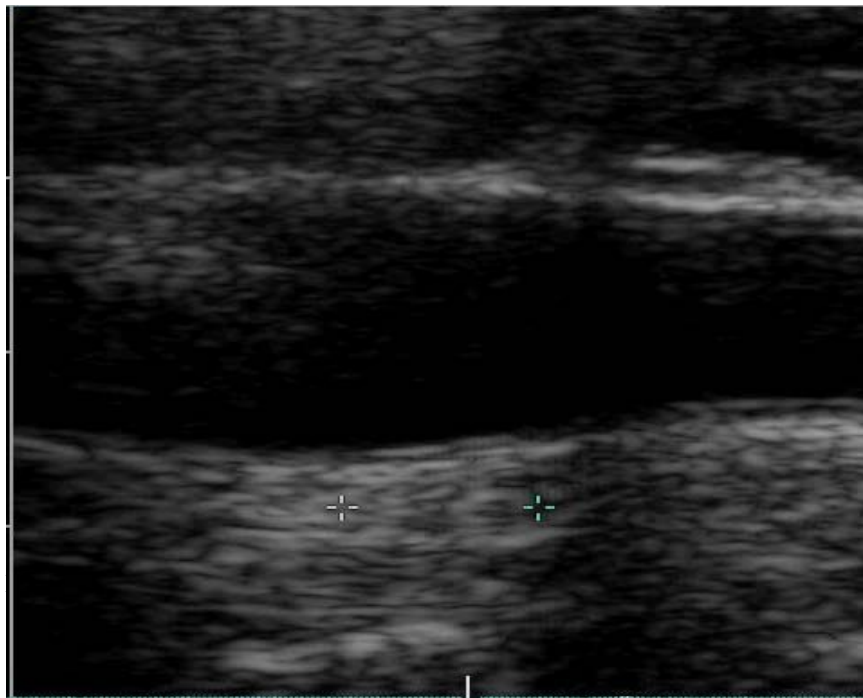
**Imagen 1:** toma transversal de la arteria carótida común

En cada participante se exploran la carótida común (a 1cm. proximal a la bifurcación), el bulbo carotideo y la carótida interna ( a 1cm. distal a la bifurcación). Por otro lado, se calcula la media aritmética de estos valores que representa el valor de GIM medio por individuo, recogiéndose de forma preferente las imágenes de la pared distal. Disponemos de 6 imágenes al inicio y al final del estudio de cada individuo que se guardan en formato DICOM (o jpeg) (Ver *Imagen 2*)

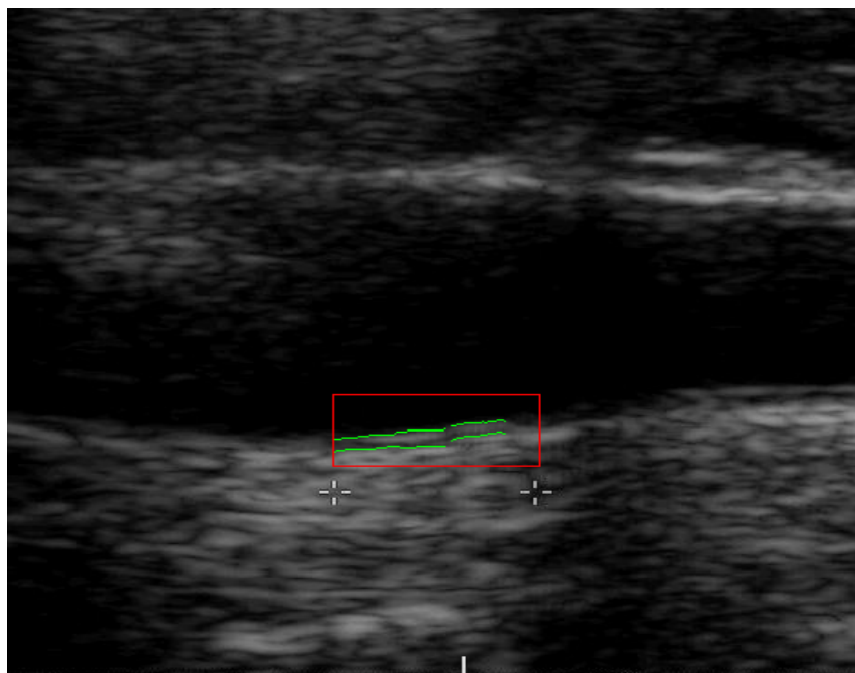


**Imagen 2:** Imagen digitalizada de la carótida interna. La flecha indica el espacio íntima-media.

Las imágenes son digitalizadas y enviadas al Centre de Recerca Biomèdica del Hospital Universitari Sant Joan (Reus) que es el responsable de las mediciones de GIM mediante software semiautomático especializado. Dicho software (*ThickSoft v3.0*) fue desarrollado por el grupo de investigación de la Universitat Rovira i Virgili con la colaboración del Institut de Recerca Biomèdica de l'Hospital Arnau de Vilanova. Consiste en que el investigador escoja el territorio carotídeo que desea medir y el software hace de forma automática la medición, limitando así la posibilidad de errores de medición Inter e intraindividuales. Además, el investigador que mide las carótidas desconoce las características clínicas de los participantes, pues es un investigador diferente del que realiza la exploración. (Ver *Imágenes 3 y 4*)



**Imagen 3:** Elección del territorio carotídeo que el investigador desea medir



**Imagen 4:** Medición del GIM por el software

#### **4.- Intervención higiénico-nutricional**

Todos los pacientes obesos siguen el mismo protocolo de intervención dietética estandarizado basada en objetivos concretos.

##### **4.1.- Protocolo de intervención**

La intervención se basa en educar al paciente para llegar a una alimentación equilibrada que contiene alimentos disponibles en la zona de estudio, detectando y corrigiendo los errores en la dieta con el objetivo de mantener o perder peso dependiendo del paciente y el momento de la intervención.

Se entiende por alimentación equilibrada a una dieta en la que aparezcan todos los grupos alimentarios y en las raciones recomendadas. Elaboramos una dieta con un 55% de hidratos de carbono, un 30% de grasas y un 15% de proteínas, con una ingesta de fibra de unos 25-30 g/día y una cantidad de agua aproximada de 2l/día (6-8 vasos/día). Toda esta cantidad de alimentos está distribuida de la siguiente forma:

- 2-3 raciones/día de productos lácticos

- 2-3 raciones/día de alimentos proteicos (huevos no más de 3-4 veces/semana o carne o pescado)
- 3-4 raciones/día de fruta.
- 3-5 raciones/día de verduras (tanto crudas como cocidas)
- 4-6 raciones/día de féculas (pasta, pan, arroz, patata, cereales...) de las cuales 2-3 veces a la semana tienen que ser legumbres.
- Consumo moderado de grasas, aceites y azúcares.

La dieta está distribuida a lo largo del día de forma cualitativa en cinco comidas dónde los grupos de alimentos y las raciones están distribuidos que muestra la *Tabla 1*.

**Tabla 1**

<p><b><u>Desayuno</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lácteo (vaso de leche/yogurt)</li> <li>- Fécula (cereales de desayuno, galletas o tostadas)</li> </ul> <p><b><u>Media Mañana</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lácteo o fruta (yogurt bebido o zumo de fruta)</li> <li>- Fécula (bocata)</li> <li>- Proteicos (jamón dulce o salado o pavo o queso desnatado)</li> </ul> <p><b><u>Almuerzo</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verdura (ensalada o puré o verdura o verduras hervidas o estofadas)</li> <li>- Fécula (pasta o arroz o legumbres o pan o patata)</li> <li>- Proteicos (carne o pescado o huevos)</li> <li>- Lácteo o fruta (yogurt o fruta natural)</li> </ul>	<p><b><u>Merienda</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lácteo o fruta (vaso de leche o yogurt o fruta)</li> <li>- Fécula (cereales de desayuno o bocata o galletas o tostadas)</li> <li>-</li> </ul> <p><b><u>Cena</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verdura (ensalada o puré de verdura o verduras hervidas o estofadas)</li> <li>- Fécula (pasta o arroz o legumbres o pan o patata)</li> <li>- Proteicos (carne o pescado o huevos)</li> <li>- Lácteo o fruta (yogurt o fruta natural)</li> </ul>
--	---

A todos los adolescentes obesos se les dan unas recomendaciones dietéticas generales:

- Dieta variada que no se haga monótona ni pesada
- Comer en un ambiente relajado, masticando bien los alimentos y poco a poco.
- Vigilar las cantidades
- Cocinar con técnicas de cocción poco grasientas. Se recomienda cocinar los alimentos a la pancha, hervidos, al vapor, a la brasa, al microondas, al horno... evitando los fritos y estofados.
- Vigilar las cantidades del aceite para cocción. Mejor aceite de oliva.
- Los lácteos desnatados por su alto contenido en grasas.
- Evitar: alimentos precocinados, bollería industrial, chocolates, caramelos y refrescos tipo “Coca-Cola”.
- Moderar el consumo de carnes muy grasas y el embutido, y potenciar el consumo de carnes blancas y pescado.
- Evitar picar entre horas.

Se establece un régimen de visitas fuera del horario escolar (1 cada mes) en las que participan el niño y al menos uno de los padres.

En todas las visitas se pesa y mide al adolescente.

## 4.2.- Visitas

### 4.2.1.- Primera visita

#### Análisis del consumo calórico:

Se les da una explicación para la realización de registro alimentario de 3 días ofreciendo soporte para su correcta realización. Principales medidas caseras de distintos grupos de alimentos.

Además también se les entrega una hoja para el análisis de la despensa (*Anexo 4*) en el que el paciente debe anotar todos los alimentos que hay en los armarios, la despensa y al nevera de su casa el mismo día de la visita. El

paciente debe clasificar los alimentos que encuentra en 3 grupos: “snacks, desayunos y frutas/verduras.

### Valoración Clínica

Se realiza la anamnesis completa con antecedentes personales, neonatales, patológicos y familiares.

Por otro lado, se valora el peso, la talla, la tensión arterial así como el resto de variables que se especifican en el apartado Variables clínicas, antropométricas y de laboratorio. Se procede además a programar la analítica de sangre y la ecografía de carótidas, así como la realización del Test de Astrand.

### Valoración Socioeconómica

Se les entrega un cuestionario socioeconómico (*Anexo 2*) que deben rellenar y entregar en la siguiente visita.

#### 4.2.2.- Segunda visita

Se realiza el miércoles siguiente a la realización del registro (domingo, lunes y martes).

En dicha visita, se puede analizar con la familia el registro alimentario y se completan las partes del registro que no hayan quedado suficientemente claras con la ayuda de un soporte fotográfico de alimentos par establecer con la máxima exactitud las cantidades de alimentos consumidas.

Se les entrega un cuestionario sobre motivación que debe rellenar el adolescente de forma individualizada. El participante tiene que apuntar los motivos por los que quiere reducir peso y los puntos fuertes y débiles en el control del peso para poder trabajarlos específicamente.

Se recoge el cuestionario de valoración socioeconómica.

### Valoración sobre la actividad física

Se les entrega un cuestionario sobre actividad física que deben cumplimentar durante 3 días (2 de diarios y un festivo). Deben especificar el tipo de actividades que realizan, tanto las físicas como las sedentarias, el lugar dónde las realizan y el tiempo que emplean en cada una de ellas. (*Anexo 3*)

#### 4.2.3.- Tercera visita

##### Temas que se trabajan

Se dan los primeros consejos alimentarios en base a los resultados observados en el registro.

- *Padres:* Se les enseñan técnicas de **control de la alimentación** (control de la despensa y cantidades cocinadas. “*Lo que no se compra no se come*”)
- *Adolescente:* se trata de forma intensiva la **motivación**. Se comenta el cuestionario sobre motivación entregado en la visita anterior.

Así mismo, se determinan la cantidad calórica recomendada, y se les explica y establece una dieta por raciones de hidratos de carbono que representara el 50% de las necesidades calóricas recomendadas distribuidas en 5 comidas según lo expuesto.

Además, se dan recomendaciones para reducir el aporte de grasas en la dieta y asegurar un aporte proteico correcto.

Se recoge y comenta el cuestionario de actividad física entregado en la visita anterior.

##### Objetivos para la siguiente visita

Los objetivos que se marcan en cada visita para la siguiente visita son claros y lo más concretos posibles, por ejemplo: perder ½ Kg, no comer entre horas y andar 30 minutos al día.

- *Peso:* según evolución, deben perder o mantener peso.

- *Ejercicio*: según resultados del registro. Se plantean actividades que motiven al adolescente.
- *Alimentación*: según el resultado del registro

#### 4.2.4.- Visitas sucesivas mensuales

Posteriormente se realizan hasta un total de 10 visitas hasta completar un año de intervención. En todas las visitas se pesa y talla a todos los individuos.

#### Temas que se trabajan:

- Cumplimiento de objetivos de la visita anterior
- Repaso de dieta actual (Cantidades proporciones estructura, transgresiones...). Confección de menús bajos en grasas, estrategias para el control de la ansiedad, repaso de los desayunos, comidas...
- Repaso de actividad física

#### Objetivos para la siguiente visita:

- *Peso*: Se establece en base a la evolución anterior; mantenimiento del peso, pérdida de peso más o menos grande con el fin de evitar fracasos en el alcance de dichos objetivos.
- *Alimentación*: no picar entre horas, aumentar el consumo de verduras etc. Se marcan hasta un máximo de 3 objetivos sencillos para facilitar su cumplimiento.
- *Ejercicio o actividad física*: Potenciar las actividades cotidianas que puedan realizarse de forma regular y las actividades físicas con mayor preferencia por parte del adolescente.

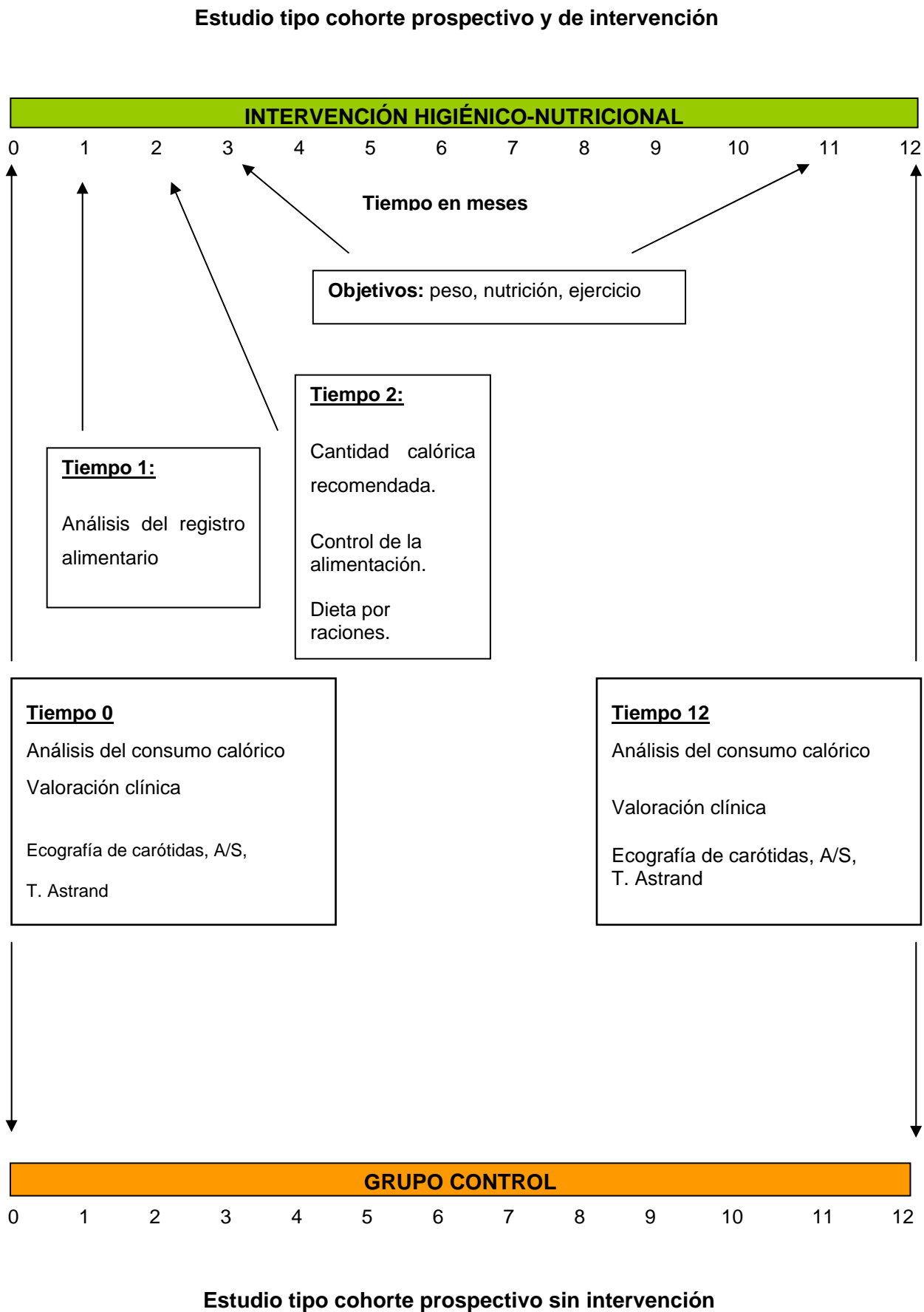
#### 4.2.5.- Última visita

En la última visita, por un lado se repasan los objetivos marcados en la visita anterior siguiendo el mismo procedimiento que en las visitas previas, y por otro lado se realiza una nueva valoración clínica como en la primera visita de la intervención.



Además, se repite nuevamente la analítica de sangre y la ecografía de carótidas, así como la realización del Test de Astrand. (Ver *Figura 6*)

Figura 6: Cronograma del estudio



## 5.- Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utiliza el paquete estadístico SPSS. La comparación de proporciones de las variables cualitativas como el sexo y la presencia de Acantosis Nígricans se analizaron mediante la Chi-cuadrado.

La comparación de medias de las variables cuantitativas que seguían una distribución normal en los 2 grupos iniciales se analiza mediante la prueba T de Student-Fischer para muestras independientes. Para las variables cuantitativas que no siguen una distribución normal, la comparación de medias se realiza mediante la prueba de U de Mann-Whitney.

Para analizar la normalidad de las variables se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov en aquellas que presentaban una n superior a 30. Las variables con n inferior a 30 se analizan mediante tests no paramétricos.

Se analizó la asociación entre la edad y las variables estudiadas mediante regresión lineal simple. En los casos en que esta asociación resulta significativa se calcula una nueva variable ajustada por edad.

En el análisis longitudinal, para comparar las diferentes variables entre el inicio y el final en las diferentes situaciones expuestas (todos los obesos que terminan la intervención, según evolución de IMC y SM), se realiza la prueba T de Student-Fischer para muestras relacionadas en el caso de las variables con distribución normal, y en el caso de las variables con una distribución no normal mediante la prueba de los rangos de Wilcoxon.

Finalmente, para la comparativa entre obesos adheridos y no adheridos a la intervención, así como en el estudio entre obesos con buena y con mala respuesta a la intervención, se utilizó de nuevo la prueba T de Student-Fischer para muestras independientes, en el caso de las variables con distribución normal, y la prueba de U de Mann-Whitney en el caso de las variables que no siguen una distribución normal.

## RESULTADOS

Análisis transversal

**1.- Edad, sexo y maduración**

El grupo de obesos está formado por 48 niños y 62 niñas, frente a 15 y 21 respectivamente en el grupo de sujetos con normopeso. No se encuentran diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto edad (*Tabla 1*), sexo (*Tabla 2, Figura 1*) y estado madurativo (*Tabla 3*).

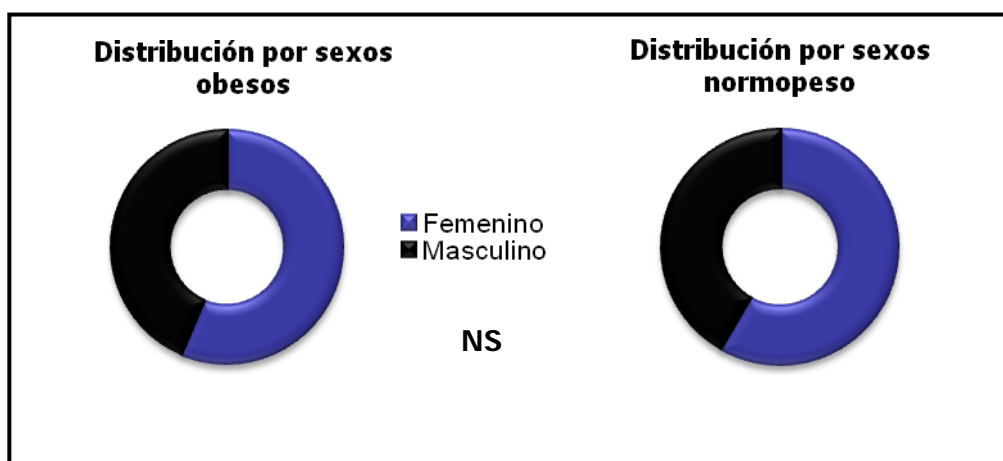
**Tabla 1: edad**

	Grupos	N	Media	Desviación Típica	Significación
Edad	OBESOS	110	12,1235	1,756	NS
	NORMOPESO	36	11,7602	1,523	

**Tabla 2: sexo**

		Sexo		NS	
		Masculino	Femenino		
Sexo	OBESOS	Recuento	48		62
		% de Categoría	43,6%		56,4%
	NORMOPESO	Recuento	15	21	
		% de Categoría	41,7%	58,3%	

**Figura 1: distribución por sexo. No se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos**



**Tabla 3: estadios madurativos de Tanner**

Sexo	Categoría		Estadios madurativos de Tanner					Significación.
			1	2	3	4	5	
Masculino	OBESOS	Recuento	10	17	7	8	5	NS
		% de Categoría	21,3%	36,2%	14,9%	17%	10,6%	
	NORMOPESO	Recuento	2	4	1	1	3	
		% de Categoría	18,2%	36,4%	9,1%	9,1%	27,3%	
Femenino	OBESAS	Recuento	13	10	3	3	27	NS
		% de Categoría	23,2%	17,9%	5,4%	5,4%	48,2%	
	NORMOPESO	Recuento	5	1	1	2	7	
		% de Categoría	31,3%	6,25%	6,25%	12,5%	43,8%	

## 2.- Antecedentes

### 2.1.- Antecedentes neonatales

No se obtienen diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tipo de parto, requerir ingreso en UCI neonatal, edad gestacional, la talla al nacer y la duración de la lactancia materna, pero sí en el peso y la talla al nacer que se observan superiores en los niños obesos. (*Tabla 4*)

**Tabla 4: antecedentes neonatales**

		N	Media	Desviación típica	significación
Peso al nacer	OBESOS	107	3,32794	0,615199	<b>p=0,034</b>
	NORMOPESO	27	3,08185	0,440437	
Talla al nacer	OBESOS	97	50,005	2,4659	<b>p=0,024</b>
	NORMOPESO	24	48,917	2,7293	
Edad gestacional	OBESOS	105	39,518	1,8922	NS
	NORMOPESO	30	39,530	1,5066	
Meses de lactancia materna	OBESOS	108	3,17	4,488	NS
	NORMOPESO	30	2,67	4,593	

## 2.2.- Antecedentes familiares

Se analizan los antecedentes familiares en relación al peso y talla del padre y de la madre, siendo las diferencias estadísticamente significativas en el peso e IMC, y no significativas en relación a la talla (*Tabla 5*).

**Tabla 5: antropometría familiar**

		N	Media	Desviación típica	Significación
Peso del padre	OBESOS	92	89,076	18,5349	<b>p&lt; 0,001</b>
	NORMOPESO	32	77,750	12,5364	
Talla del padre	OBESOS	92	172,902	12,5532	<b>NS</b>
	NORMOPESO	31	172,935	8,0122	
IMC del padre	OBESOS	91	30,884	14,59173	<b>p&lt; 0,001</b>
	NORMOPESO	31	25,7289	2,66801	
Peso de la madre	OBESOS	104	77,193	18,8149	<b>p&lt; 0,001</b>
	NORMOPESO	32	61,188	7,6345	
Talla de la madre	OBESOS	106	158,373	15,5969	<b>NS</b>
	NORMOPESO	31	160,968	5,5467	
IMC de la madre	OBESOS	104	32,5323	17,78283	<b>p&lt; 0,001</b>
	NORMOPESO	31	23,6044	3,09051	

Se estudia el número de familiares de primer y segundo grado que habían sufrido Diabetes Mellitus tipo 2, hipercolesterolemia, hipertensión arterial y cardiopatía isquémica, observándose que los obesos tienen de forma significativa más familiares con diabetes mellitus tipo 2 de segundo grado (el 57% de los obesos tienen familiares con diabetes mellitus tipo 2, frente a un 38,22% en el caso de los controles;  $p=0,013$ ) y más familiares de primer grado con cardiopatía isquémica (un 3,9% de los obesos tienen familiares con dicha enfermedad, frente a un 0% en el caso de los controles;  $p=0,045$ ).

## 2.3.- Nivel socioeconómico

Se analizan las variables en relación al nivel socio-económico en el núcleo familiar, encontrándose diferencias significativas en:

### 2.3.1.- Tipo de centro dónde estudia el adolescente

En todos los casos existe una proporción mayor de niños obesos que estudian en centros públicos y de niños con normopeso que estudian en centros privados y concertados. Dichas diferencias son significativas tanto si se agrupan privados y concertados como si se analizan separadamente. (*Tablas 6 y 7*).

**Tabla 6: centro de estudio**

			Privado	Concertado	Público	Total	Significación
<b>GRUPOS</b>	<b>OBESOS</b>	Recuento	3	24	66	94	<b>p=0,015</b>
		% de Tipo de centre donde estudia	3,19%	25,53%	70,2%	100%	
	<b>NORMOPESO</b>	Recuento	2	15	11	28	
		% de Tipo de centre donde estudia	7,14%	53,57%	39,28%	100%	
<b>TOTAL</b>	Recuento	5	39	77	122		
	% de Tipo de centre donde estudia	4%	31,96%	63,11%	100,0%		

**Tabla 7: centro de estudio**

			Público	Privado/concertado	Total	Significación
<b>GRUPOS</b>	<b>OBESOS</b>	Recuento	66	27	93	<b>p=0,004</b>
		% de Tipo de centre donde estudia (publico o privado/concertado)	71%	29%	100%	
	<b>NORMOPESO</b>	Recuento	12	17	29	
		% de Tipo de centre donde estudia (publico o privado/concertado)	41,4%	58,6%	100%	
<b>TOTAL</b>	Recuento	78	44	123		
	% de Tipo de centre donde estudia (publico o privado/concertado)	63,9%	36,1%	100,0%		

### 2.3.2.- Nivel de estudios del padre

Se observa que un 29,6% de los padres de los adolescentes obesos no han completado la primera etapa de la primaria y sólo un 2,47% tiene estudios de grado superior, mientras que los padres de los adolescentes con normopeso todos han completado al menos la primaria y un 24,14% tiene estudios de grado superior. ( $p = 0,001$ ). (*Tablas 8 y 9*)



**Tabla 8: nivel de estudios del padre**

		No sabe leer/escribir	Sin estudios. Lee y escribe	1ª etapa Primaria	Primaria completa	Secundaria
GRUPOS	OBESOS	2	3	19	25	8
	NORMOPESO	0	0	0	5	2

**Tabla 9: nivel de estudios del padre (continuación)**

		FP 1	Bachillerato	FP 2	Titulado grado medio	Titulado grado superior
GRUPOS	OBESOS	10	4	7	1	2
	NORMOPESO	4	1	8	1	7

### 2.3.3.- Nivel de estudios de la madre

Sólo una madre de los adolescentes con normopeso no ha terminado la primaria, mientras que un 22,98% de las madres de los obesos no han completado este ciclo formativo. La mayoría de las madres de los obesos terminaron su nivel formativo en la primaria frente a las madres de los niños con normopeso, en las que un 27,59% (la mayoría de ellas) es titulada de grado superior ( $p < 0,001$ ) (*Tablas 10 y 11*)

**Tabla 10: nivel de estudios de la madre**

		No sabe leer/escribir	Sin estudios. Lee y escribe	1ª etapa Primaria	Primaria completa	Secundaria
GRUPOS	OBESOS	0	5	15	29	3
	NORMOPESO	0	0	1	5	2

**Tabla 11: nivel de estudios de la madre (continuación)**

		FP 1	Bachillerato	FP 2	Titulado grado medio	Titulado grado superior
GRUPOS	OBESOS	14	4	5	9	3
	NORMOPESO	2	1	6	4	8

#### 2.3.4.- Categoría profesional del padre ( $p=0,004$ ) y de la madre ( $p = 0,011$ ).

- Técnicos, profesionales, científicos e intelectuales de grado superior:
  - Padres de los obesos 0%, madres de los obesos 2,59%
  - Padres y madres de los niños con normopeso 26,9% y 30,7% respectivamente.
- Técnicos, profesionales, científicos e intelectuales de grado medio:
  - Padres de los obesos 5%, madres de los obesos 7,79%.
  - Padres y madres de los niños con normopeso 3,8% y 15,38% respectivamente.
- Restauración protección y comerciantes:
  - Padres de los obesos 10%, madres de los obesos 24,67%.
  - Padres y madres de los niños con normopeso 7,7% y 23% respectivamente.
- Artesanos y trabajadores cualificados de industrias manufactureras, construcción y minería.
  - Padres de los obesos 42,5%, madres de los obesos 6,49%.
  - Padres y madres de los niños con normopeso 30,8% y 0% respectivamente.

Por otro lado, no se encuentran diferencias significativas en el número de personas que viven en la misma casa (media de 3,19 personas en los obesos y de 2,9 en los controles), el número de hermanos (2 para ambos grupos), la situación laboral del padre y de la madre, si tienen el padre o la madre trabajando como autónomos o bien son empleados y el tipo de contrato de trabajo.

### **3.- Test de IPAQ**

En el test IPAQ se observan diferencias significativas en el tiempo en minutos que dedican los individuos obesos en lo referente a hacer deporte y a realizar

actividades sedentarias, siendo mayor en los obesos en las actividades sedentarias y en los deportes en los individuos con normopeso. La diferencia es más notable en las actividades deportivas, pues mientras que los individuos con obesidad dedican una media de 62,675 minutos en 3 días semanales, los individuos con normopeso les dedican 94,558 minutos ( $p = 0,013$ ). Aún así, tanto los obesos como los individuos con normopeso, dedican más tiempo a actividades sedentarias que a hacer deporte, siendo de 133,377 y 98,310 minutos en 3 días semanales respectivamente ( $p = 0,017$ ).

#### 4.- Test de autoevaluación

En el test de auto evaluación, se observan diferencias significativas en todas las variables a excepción de la opinión que creen que tienen los demás de su persona, a pesar de que siguen puntuando mejor los adolescentes con normopeso. En todos los casos, los individuos obesos tienen peor opinión que los niños con normopeso (*Tabla 12*)

**Tabla 12: test de autoevaluación**

	Grupos	N	Media	Desviación típica	Significación
<b>Opinión propia imagen corporal (de 1 a 100)</b>	OBESOS	64	43,31	27,512	<b>p&lt; 0,001</b>
	NORMOPESO	16	83,13	25,941	
<b>Opinión propia imagen como persona (de 1 a 100)</b>	OBESOS	63	73,32	32,704	<b>p=0,03</b>
	NORMOPESO	16	92,31	11,729	
<b>Opinión de los demás sobre la imagen corporal de él (de 1 a 100)</b>	OBESOS	63	39,54	27,760	<b>p&lt; 0,001</b>
	NORMOPESO	16	85,19	15,096	
<b>Opinión de los demás sobre su persona (de 1 a 100)</b>	OBESOS	63	74,87	29,093	<b>NS</b>
	NORMOPESO	15	89,67	13,957	

#### 5.- Antropometría

Se analizan por sexos las variables correspondientes a peso, talla, IMC, perímetro braquial, de cintura y de cadera por trocánter mayor. Así como todos los pliegues cutáneos: tricípital, braquial, subescapular y suprailíaco. Se calcula también el % de grasa corporal mediante la ecuación de Siri.

### 5.1.- En el caso de los niños

La talla y el ratio cintura/cadera no muestran diferencias significativas entre obesos y normopeso, mientras que el resto de variables presentan valores superiores en los niños obesos (*Tabla 13*).

### 5.2.- En el caso de las niñas:

Todas las variables antropométricas determinadas muestran diferencias estadísticamente significativas, presentando valores superiores en las niñas obesas (*Tabla 14*).

**Tabla 13: antropometría sexo masculino**

	Grupos	N	Media	Desviación Típica	Significación
<b>Peso</b>	OBESOS	48	73,535	16,8431	<b>p&lt; 0,001</b>
	NORMOPESO	15	45,673	12,6290	
<b>Talla</b>	OBESOS	48	157,173	9,9497	<b>NS</b>
	NORMOPESO	15	153,927	12,2235	
<b>Perímetro braquial</b>	OBESOS	47	31,249	3,2537	<b>p&lt; 0,001</b>
	NORMOPESO	14	23,736	3,6848	
<b>Perímetro cintura</b>	OBESOS	48	88,604	8,5788	<b>p&lt; 0,001</b>
	NORMOPESO	14	67,071	7,3533	
<b>Perímetro cadera en trocánter mayor</b>	OBESOS	48	98,823	9,6560	<b>p&lt; 0,001</b>
	NORMOPESO	14	76,357	8,4180	
<b>Pliegue cutáneo tricipital</b>	OBESOS	48	29,573	7,2969	<b>p&lt; 0,001</b>
	NORMOPESO	15	12,733	5,0723	
<b>Pliegue cutáneo bicipital</b>	OBESOS	48	18,677	5,1535	<b>p&lt; 0,001</b>
	NORMOPESO	15	7,273	3,1869	
<b>Pliegue cutáneo subescapular</b>	OBESOS	48	40,917	11,3172	<b>p&lt; 0,001</b>
	NORMOPESO	15	9,253	4,8871	
<b>Pliegue cutáneo supraíliaco</b>	OBESOS	47	50,266	10,7379	<b>p&lt; 0,001</b>
	NORMOPESO	15	12,407	7,0724	
<b>IMC (kg/m2)</b>	OBESOS	48	29,4088	3,61342	<b>p&lt; 0,001</b>
	NORMOPESO	15	18,9646	3,39900	
<b>IMC Z score</b>	OBESOS	48	3,1461	1,04779	<b>p&lt; 0,001</b>
	NORMOPESO	15	-0,654	0,96816	
<b>Ratio Perímetro cintura/cadera</b>	OBESOS	48	0,8975	0,04045	<b>NS</b>
	NORMOPESO	14	0,8792	0,03914	
<b>% grasa según Siri</b>	OBESOS	47	37,258303	2,6825922	<b>p&lt; 0,001</b>
	NORMOPESO	15	20,912021	5,0729672	

**Tabla 14: antropometría sexo femenino**

	Categoría	N	Media	Desviación típica	Significación
<b>Peso</b>	OBESOS	62	73,413	16,4155	<b>p&lt;0,001</b>
	NORMOPESO	21	39,852	9,1742	
<b>Talla</b>	OBESOS	62	155,095	10,6233	<b>p=0,002</b>
	NORMOPESO	21	146,062	10,7157	
<b>Perímetro braquial</b>	OBESOS	62	31,018	3,6696	<b>p&lt;0,001</b>
	NORMOPESO	11	22,545	2,0181	
<b>Perímetro cintura</b>	OBESOS	62	86,458	8,9335	<b>p&lt;0,001</b>
	NORMOPESO	11	62,091	4,4767	
<b>Perímetro cadera en trocánter mayor</b>	OBESOS	62	102,379	10,3598	<b>p&lt;0,001</b>
	NORMOPESO	11	78,636	8,5968	
<b>Pliegue cutáneo tricóipital</b>	OBESOS	62	30,629	6,8299	<b>p&lt;0,001</b>
	NORMOPESO	20	13,350	5,8657	
<b>Pliegue cutáneo bicipital</b>	OBESOS	61	19,205	6,3845	<b>p&lt;0,001</b>
	NORMOPESO	16	8,881	3,7830	
<b>Pliegue cutáneo subescapular</b>	OBESOS	62	38,903	9,6070	<b>p&lt;0,001</b>
	NORMOPESO	20	11,805	7,0750	
<b>Pliegue cutáneo suprailíaco</b>	OBESOS	62	47,416	9,1977	<b>p&lt;0,001</b>
	NORMOPESO	20	12,785	8,0055	
<b>IMC (kg/m2)</b>	OBESOS	62	30,1467	3,92886	<b>p&lt;0,001</b>
	NORMOPESO	21	18,4337	2,29472	
<b>IMC Z score</b>	OBESOS	62	3,1219	1,02241	<b>p&lt;0,001</b>
	NORMOPESO	21	-0,1177	0,64599	
<b>Ratio Perímetro cintura/cadera</b>	OBESOS	62	0,8458	0,05059	<b>p=0,002</b>
	NORMOPESO	11	0,7935	0,04850	
<b>% grasa según Siri</b>	OBESOS	61	37,048201	2,2679997	<b>p&lt;0,001</b>
	NORMOPESO	15	22,395715	4,3077244	

## 6.- Variables relacionadas con la disfunción endotelial

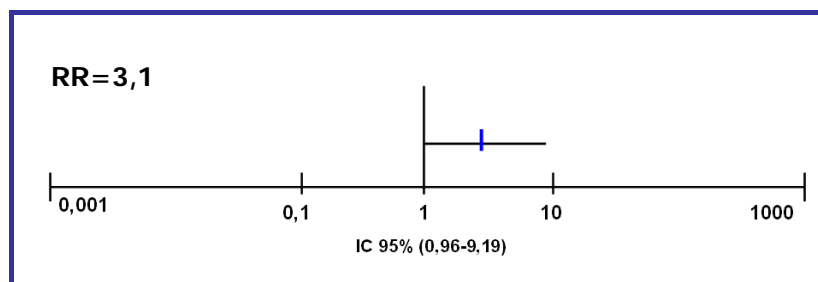
### 6.1.- Disfunción endotelial e Inflamación

Tanto los adolescentes obesos de sexo masculino como los de sexo femenino muestran un recuento plaquetar mayor, pero sólo alcanza la significación estadística en el caso de las niñas. En ninguno de los dos sexos se observan diferencias en cuanto a hematocrito (*Tablas 15 y 16*).

Los parámetros referentes a resistencia a la insulina, la PCR y los leucocitos tienen valores mayores en los adolescentes obesos, siendo las diferencias significativas en ambos sexos (*Tablas 15 y 16*).

En cuanto a la exploración física se constata una diferencia significativa respecto a la presencia de **Acantosis Nígricans** ( $p = 0,000$ ), observándose en un 71,6% de los obesos y en un 12,1% (4 casos) de los individuos con normopeso.

Se analiza la asociación entre hiperinsulinismo y presentar Acantosis Nígricans (AN), obteniéndose un riesgo relativo (RR) de 3,17 de tener niveles de insulina mayores o iguales a 15 mU/L si se presenta Acantosis Nígricans. (*Ver Figura 2*)



**Figura 2: RR de hiperinsulinismo si se presenta AN.**

Se obtienen niveles más elevados en ambos sexos en los adolescentes obesos en el CD 40 ligando y la IL-8, y más bajos en la Adiponectina. En el caso de la Adiponectina la diferencia alcanza la significación estadística en el sexo femenino (*Tablas 15 y 16*).

Los niños además tienen elevación la MCP-1 y la IL-18, siendo esta última significativa. Por otro lado, los niños obesos tienen niveles inferiores de IL-6 pero las diferencias no son estadísticamente significativas (*Tabla 15*).

Las niñas obesas presentan niveles de IL-6 más elevados y MCP-1 más bajos. En ningún caso las diferencias son estadísticamente significativas (*Tabla 16*).

Tabla 15: niños

	Grupos	N	Media	Desviación típica	Significación
<b>Recuento de Plaquetas (x10E9/L)</b>	OBESOS	46	303,04	70,985	<b>NS</b>
	NORMOPESO	15	274,33	65,862	
<b>Hematocrito (%)</b>	OBESOS	46	39,798	2,5369	<b>NS</b>
	NORMOPESO	15	40,240	2,8849	
<b>Glucosa (mmol/L)</b>	OBESOS	46	5,111	0,4380	<b>NS</b>
	NORMOPESO	14	5,104	0,4407	
<b>Insulina (pmol/L)</b>	OBESOS	44	93,0395	49,07494	<b>p&lt;0,001</b>
	NORMOPESO	15	38,8460	20,46352	
<b>Índice HOMA</b>	OBESOS	44	2,6909	1,30191	<b>P&lt;0,001</b>
	NORMOPESO	14	1,2174	0,70166	
<b>Índice HOMA Z score por Tanner</b>	OBESOS	43	1,1408	1,64605	<b>p&lt;0,001</b>
	NORMOPESO	11	-0,9507	0,76920	
<b>Índice QUICKI</b>	OBESOS	44	0,2578	0,01280	<b>p&lt;0,001</b>
	NORMOPESO	14	0,2848	0,01934	
<b>PCR ultrasensible (mg/L)</b>	OBESOS	45	5,0838	8,35801	<b>P&lt;0,001</b>
	NORMOPESO	15	0,3693	0,34813	
<b>Recuento Leucocitos (x10E9/L)</b>	OBESOS	46	7,583	1,8283	<b>p=0,046</b>
	NORMOPESO	15	6,387	1,3907	
<b>Concentración sCD40L plasma (pg/ml)</b>	OBESOS	43	1117,1679	1468,75144	<b>NS</b>
	NORMOPESO	14	1017,8836	837,76024	
<b>Concentración MCP1 plasma</b>	OBESOS	43	318,8519	135,33885	<b>NS</b>
	NORMOPESO	14	309,2950	102,78445	
<b>Concentración IL8 plasma (pg/ml)</b>	OBESOS	43	13,2356	52,21973	<b>NS</b>
	NORMOPESO	11	6,4873	8,75533	
<b>Concentración IL6 plasma (pg/ml)</b>	OBESOS	43	0,8558	2,81269	<b>NS</b>
	NORMOPESO	10	1,4550	2,33587	
<b>Concentración IL18 plasma (pg/ml)</b>	OBESOS	43	525,4760	252,72111	<b>p=0,006</b>
	NORMOPESO	14	353,9636	134,31989	
<b>Adiponectina (ng/mL)</b>	OBESOS	42	1952,7202	1279,70613	<b>NS</b>
	NORMOPESO	14	2803,2207	1724,85139	

**Tabla 16: niñas**

	Grupos	N	Media	Desviación típica	Significación
<b>Recuento de Plaquetas (x10E9/L)</b>	OBESOS	62	279,13	51,435	<b>p=0,006</b>
	NORMOPESO	17	247,41	49,546	
<b>Hematocrito (%)</b>	OBESOS	62	39,384	1,5356	<b>NS</b>
	NORMOPESO	17	40,347	1,3239	
<b>Glucosa (mmol/L)</b>	OBESOS	62	5,123	0,4030	<b>NS</b>
	NORMOPESO	17	5,071	0,2592	
<b>Insulina (pmol/L)</b>	OBESOS	61	106,3392	54,52011	<b>P&lt;0,001</b>
	NORMOPESO	17	50,9212	22,04734	
<b>Índice HOMA</b>	OBESOS	61	3,1278	1,74810	<b>P&lt;0,001</b>
	NORMOPESO	17	1,4703	0,66277	
<b>Índice HOMA Z score por Tanner</b>	OBESOS	55	0,7229	1,71452	<b>p=0,002</b>
	NORMOPESO	12	-0,5395	,071706	
<b>Índice QUICKI</b>	OBESOS	61	0,2552	0,01653	<b>P&lt;0,001</b>
	NORMOPESO	17	0,2765	0,01543	
<b>PCR ultrasensible (mg/L)</b>	OBESOS	62	3,9198	4,17134	<b>P&lt;0,001</b>
	NORMOPESO	17	0,6482	0,88984	
<b>Recuento Leucocitos (x10E9/L)</b>	OBESOS	62	7,206	1,5356	<b>p=0,001</b>
	NORMOPESO	17	5,853	1,3239	
<b>Concentración sCD40L plasma (pg/ml)</b>	OBESOS	55	979,7685	1009,92711	<b>NS</b>
	NORMOPESO	15	594,6747	291,37846	
<b>Concentración MCP1 plasma</b>	OBESOS	55	275,9802	120,55579	<b>NS</b>
	NORMOPESO	15	309,8180	121,87471	
<b>Concentración IL8 plasma (pg/ml)</b>	OBESOS	55	24,7869	121,47005	<b>NS</b>
	NORMOPESO	15	6,1279	17,36969	
<b>Concentración IL6 plasma (pg/ml)</b>	OBESOS	55	1,0535	2,33827	<b>NS</b>
	NORMOPESO	15	0,6600	1,10057	
<b>Concentración IL18 plasma (pg/ml)</b>	OBESOS	55	452,8749	190,83220	<b>NS</b>
	NORMOPESO	15	511,4073	207,39802	
<b>Adiponectina (ng/mL)</b>	OBESOS	56	2153,6045	984,16893	<b>p=0,036</b>
	NORMOPESO	15	3339,5407	2608,34526	

## 6.2.- Disfunción endotelial y oxidación

Tanto en los niños como en las niñas obesas se observa una elevación significativa de los niveles de colesterol VLDL, triglicéridos y GGT y no significativa de concentración de PON1. Así mismo, ambos sexos presentan una disminución significativa del colesterol HDL y no significativa de la actividad paraoxonasa, y una elevación no significativa del colesterol LDL. Tanto los obesos de sexo masculino como de sexo femenino presentan también menor actividad lactonasa, pero sólo en los niños es significativa. (*Tablas 17 y 18*)



Por otro lado, se estudian los polimorfismos 55 y 192 de PON1, sin observarse diferencias significativas entre casos y controles ni desequilibrio según el test de Hardy-Weinberg en ninguno de los dos polimorfismos (*Tablas 19 y 20*).

**Tabla 17: disfunción endotelial y oxidación en niños**

	Grupos	N	Media	Desviación típica	Significación
Colesterol total (mmol/L)	OBESOS	45	4,1400	0,79727	NS
	NORMOPESO	15	4,2067	0,71060	
Colesterol HDL (mmol/L)	OBESOS	44	1,0480	0,22671	p=0,002
	NORMOPESO	15	1,3793	0,38635	
Colesterol LDL (mmol/L)	OBESOS	44	2,7414	0,75064	NS
	NORMOPESO	15	2,6200	0,42924	
Colesterol VLDL (mmol/L)	OBESOS	44	0,3693	0,22184	p=0,005
	NORMOPESO	15	0,2053	0,06128	
Triglicéridos (mmol/L)	OBESOS	45	0,7822	0,44989	p=0,005
	NORMOPESO	15	0,4533	0,12459	
Concentración PON1	OBESOS	43	41,5326	13,16365	NS
	NORMOPESO	14	36,6037	15,09452	
Actividad lactonasa	OBESOS	43	6,3935	1,65802	p=0,023
	NORMOPESO	14	8,2455	3,12629	
Actividad paraoxonasa	OBESOS	43	329,1958	106,68459	NS
	NORMOPESO	14	381,8521	101,03812	
Alanino aminotransferasa (ukat/L)	OBESOS	45	0,3813	0,11067	NS
	NORMOPESO	15	0,3367	0,06737	
Gamma glutamil transpeptidasa (ukat/L)	OBESOS	45	0,2722	0,07376	p=0,001
	NORMOPESO	15	0,1960	0,05986	

**Tabla 18: disfunción endotelial y oxidación en niñas**

	Grupos	N	Media	Desviación típica	Significación
Colesterol total (mmol/L)	OBESOS	62	4,0613	0,63358	NS
	NORMOPESO	17	4,1765	0,57176	
Colesterol HDL (mmol/L)	OBESOS	62	1,0498	0,24738	p<0,001
	NORMOPESO	17	1,3282	0,24976	
Colesterol LDL (mmol/L)	OBESOS	62	2,6131	0,48931	NS
	NORMOPESO	17	2,6088	0,54731	
Colesterol VLDL (mmol/L)	OBESOS	62	0,4363	0,38470	p=0,003
	NORMOPESO	17	0,2394	0,06514	
Triglicéridos (mmol/L)	OBESOS	62	0,8706	0,51976	p=0,006
	NORMOPESO	17	0,5294	0,14476	
Concentración PON1	OBESOS	56	40,3830	21,51916	NS
	NORMOPESO	15	36,4276	14,03601	
Actividad lactonasa	OBESOS	56	6,5448	2,25246	NS
	NORMOPESO	15	7,2124	1,23550	
Actividad paraoxonasa	OBESOS	55	314,8755	111,20406	NS
	NORMOPESO	15	339,0387	101,35718	
Alanino aminotransferasa (ukat/L)	OBESOS	62	0,3663	0,14305	NS
	NORMOPESO	17	0,4488	0,65835	
Gamma glutamil transpeptidasa (ukat/L)	OBESOS	62	0,2339	0,05218	p<0,001
	NORMOPESO	17	0,1824	0,03882	

**Tabla 19: PON 1 (55)**

Genotipo	Obesos	Normopeso	Significación
A/A	31 (37,4%)	12 (50%)	<b>NS</b>
A/T	36 (43,4%)	10 (41,7%)	
T/T	16 (19,3%)	2 (8,3%)	

**Tabla 20: PON1 (192)**

Genotipo	Obesos	Normopeso	Significación
A/A	47 (48%)	9 (32,1%)	<b>NS</b>
A/G	45 (45,9%)	16 (57,1%)	
G/G	6 (6,1%)	3 (10,7%)	

## 7.- Variables cardiovasculares

En lo referente al T. Astrand, se observa que el 45% de los paciente obesos logran terminar la prueba de esfuerzo con un tiempo superior a los 5 minutos mientras que esto ocurre en el 95% de los individuos con normopeso ( $p = 0,000$ ). Así mismo, se observan diferencias significativas en todos los parámetros que se miden en dicha prueba en las niñas (*Tabla 22*), y en los niños (*Tabla 21*). Únicamente no se hallan diferencias estadísticamente significativas en la tensión arterial diastólica. Los parámetros basales son todos estadísticamente significativos en ambos géneros.

**Tabla 21: variables cardiovasculares en los niños**

Niños	Grupos	N	Media	Desviación típica	Significación
<b>Tensión arterial sistólica basal</b>	OBESOS	48	115,81	12,366	<b>p&lt;0,001</b>
	NORMOPESO	15	96,67	12,199	
<b>Tensión arterial diastólica basal</b>	OBESOS	48	70,19	10,385	<b>p&lt;0,001</b>
	NORMOPESO	15	56,60	8,096	
<b>Frecuencia cardiaca basal</b>	OBESOS	34	81,06	10,395	<b>p&lt;0,001</b>
	NORMOPESO	10	66,50	10,038	
<b>Frecuencia cardiaca T. Astrand</b>	OBESOS	42	170,86	11,011	<b>p&lt;0,001</b>
	NORMOPESO	12	143,92	14,798	
<b>Tensión arterial sistólica T. Astrand</b>	OBESOS	42	136,55	26,330	<b>p=0,002</b>
	NORMOPESO	12	112,50	19,598	
<b>Tensión arterial diastólica T. Astrand</b>	OBESOS	38	51,45	14,042	<b>NS</b>
	NORMOPESO	11	45,45	6,876	
<b>VO2 máxima (ml/kg/min)</b>	OBESOS	39	35,9257	7,39928	<b>p=0,001</b>
	NORMOPESO	10	45,2800	7,79851	

**Tabla 22: variables cardiovasculares en las niñas**

Niñas	Grupos	N	Media	Desviación típica	Significación
Tensión arterial sistólica basal	OBESOS	60	113,83	12,016	p<0,001
	NORMOPESO	20	96,50	8,288	
Tensión arterial diastólica basal	OBESOS	60	69,15	10,613	p<0,001
	NORMOPESO	20	53,75	7,787	
Frecuencia cardiaca basal	OBESOS	50	81,40	12,774	p<0,001
	NORMOPESO	15	66,80	10,988	
Frecuencia cardiaca T. Astrand	OBESOS	57	175,75	7,029	p<0,001
	NORMOPESO	14	147,07	15,420	
Tensión arterial sistólica T. Astrand	OBESOS	57	137,51	23,860	p<0,001
	NORMOPESO	14	110,71	9,972	
Tensión arterial diastólica T. Astrand	OBESOS	45	53,89	15,071	NS
	NORMOPESO	14	45,36	9,295	
VO2 máxima (ml/kg/min)	OBESOS	46	35,3912	2,83466	p<0,001
	NORMOPESO	13	45,6077	7,74958	

## 8.- Ecografía carotídea

Se realiza un estudio inicial comparando el GIM carotídeo entre sexos en ambos grupos a estudio, los adolescentes obesos y los adolescentes con normopeso.

En el grupo de obesos se observan valores superiores en los varones en los tres territorios explorados, siendo las diferencias significativas en la carótida común y en la carótida interna. (*Tabla 23*)

En el grupo control se observa también que los varones tienen una tendencia a presentar valores superiores a nivel de la carótida interna y del bulbo carotídeo, pero en este caso las diferencias no son estadísticamente significativas. (*Tabla 24*)

**Tabla 23: comparativa entre sexos del GIM carotídeo en el grupo de obesos**

Obesos	Grupo	N	Media	Desviación típica	Significación
Carótida común	MASCULINO	46	0,520170	0,0792623	p=0,020
	FEMENINO	58	0,489016	0,0550402	
Bulbo carotídeo	MASCULINO	45	0,511849	0,0683358	NS
	FEMENINO	57	0,484111	0,0748062	
Carótida interna	MASCULINO	46	0,431370	0,0726109	p=0,035
	FEMENINO	58	0,402893	0,0598066	

**Tabla 24: comparativa entre sexos del GIM carotídeo en el grupo control**

Normopeso	Grupo	N	Media	Desviación típica	Significación
Carótida común	MASCULINO	14	0,493479	0,0494096	NS
	FEMENINO	18	0,494783	0,0481870	
Bulbo carotídeo	MASCULINO	14	0,493393	0,0713428	NS
	FEMENINO	18	0,477806	0,0729658	
Carótida interna	MASCULINO	14	0,399529	0,0675493	NS
	FEMENINO	18	0,358539	0,0543995	

Posteriormente, se analizan las diferencias entre casos y controles. Se encuentran diferencias en todos los territorios explorados entre obesos e individuos con normopeso, siendo el grosor carotídeo mayor en los obesos, aunque estas diferencias sólo son estadísticamente significativas en el GIM de la carótida interna en el sexo femenino (*Tablas 25 y 26*).

**Tabla 25: el GIM de los tres territorios medidos en el sexo masculino**

Niños	Grupo	N	Media	Desviación típica	Significación
Carótida común	OBESOS	46	0,520170	0,0792623	NS
	NORMOPESO	14	0,493479	0,0494096	
Bulbo carotídeo	OBESOS	45	0,511849	0,0683358	NS
	NORMOPESO	14	0,493393	0,0713428	
Carótida interna	OBESOS	46	0,431370	0,0726109	NS
	NORMOPESO	14	0,399529	0,0675493	

**Tabla 26: el GIM de los tres territorios medidos en el sexo femenino**

Niñas	Grupo	N	Media	Desviación típica	Significación
Carótida común	OBESOS	58	0,489016	0,0550402	NS
	NORMOPESO	18	0,494783	0,0481870	
Bulbo carotídeo	OBESOS	57	0,484111	0,0748062	NS
	NORMOPESO	18	0,477806	0,0729658	
Carótida interna	OBESOS	58	0,402893	0,0598066	p=0,007
	NORMOPESO	18	0,358539	0,0543995	

## 9.- Síndrome Metabólico (SM)

En el grupo control no se obtiene ningún caso de síndrome metabólico, mientras que en los obesos se obtienen 22 individuos (20,56%) que presentan síndrome metabólico según los criterios de la IDF para niños.

Se estudia la relación entre edad y presentar o no síndrome metabólico obteniéndose una relación significativa ( $R=0,244$ ;  $R^2 = 0,060$ ;  $p=0,011$ )

Inicialmente se estudia si existe una relación entre la edad y la actividad de la lactonasa y paraoxonasa, concentración de PON-1, MCP-1, IL-6, IL-8, IL-18, CD40L y Adiponectina; obteniéndose relación únicamente con la Adiponectina ( $r= 0,317$ ;  $p=0,001$ ), por lo que el análisis que se realiza con la Adiponectina es corregido por la edad.

También se realiza el mismo análisis con los diferentes territorios carotídeos en ambos sexos observándose una correlación con la carótida común ( $r= 0,276$ ;  $p=0,004$ ) y el bulbo carotídeo ( $r= 0,225$ ;  $p=0,023$ ); en el sexo masculino en el que se observa una correlación con la edad en los tres territorios (arteria carótida común  $r= 0,446$ ,  $p=0,002$ ; bulbo carotideo  $r= 0,409$ ,  $p=0,005$ ; y arteria carótida interna  $r= 0,357$ ,  $p=0,015$ ); y en el sexo femenino en el que no se observa ninguna correlación con la edad en ningún territorio explorado. Este análisis, se realiza con ambos sexos juntos, ajustando para la edad la arteria carótida común y el bulbo carotídeo.

Se analiza la asociación entre Síndrome Metabólico y presentar Acantosis Nígricans. Se obtiene un riesgo de tener Síndrome Metabólico si se tiene Acantosis Nígricans de 2,5. (*Ver Figura3*)

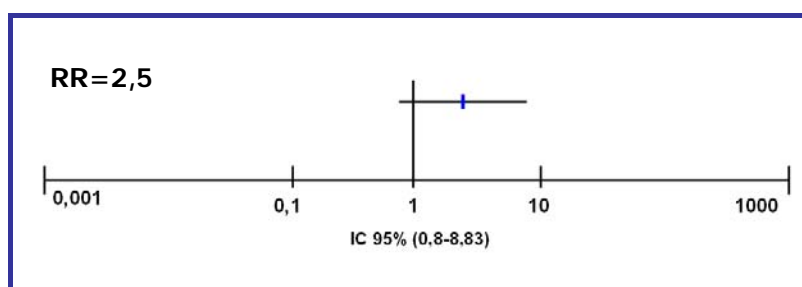


Figura 3: riesgo relativo de presentar SM si se tiene AN

En cuanto a los antecedentes familiares, se observa que los pacientes con SM tienen padres más obesos, siendo significativo en el peso de las madres.

Los individuos con síndrome metabólico tienen mayor elevación de todas las variables antropométricas de forma significativa, a excepción de los pliegues cutáneos tricípital y suprailíaco que, aunque también son más elevados, la diferencia no es significativa (ver *Tabla 27*).

Los adolescentes con SM tienen un recuento plaquetar más elevado de forma significativa (ver *Tabla 27*).

Se observa aumento significativo en los pacientes con SM en todas las variables que miden resistencia a la insulina (insulina, HOMA y QUICKI), a excepción del HOMA Zscore por Tanner (ver *Tabla 27*).

Se observa un aumento de todos los parámetros referentes a oxidación e inflamación (disminución en el caso de la actividad lactonasa y paraoxonasa y los niveles de Adiponectina que son inferiores) en los

individuos con SM, pero estas diferencias sólo son significativas en la actividad de la lactonasa, niveles de CD40 ligando e IL-8 (ver *Tabla 27*).

Entre ambos grupos no se observan diferencias significativas en los niveles de transaminasas (ver *Tabla 27*).

En referencia al GIM carotídeo, se observa que los adolescentes obesos con SM, presentan valores superiores en todos los territorios, pero en ningún caso las diferencias son estadísticamente significativas (Ver *Tabla 27*).

**Tabla 27: comparativa de las variables estudiadas en los adolescentes obesos según presencia o no presencia de SM**

	Grupos	N	Media	Desviación típica	Significación
Peso del padre	No SM	71	87,746	18,8980	NS
	SM	19	93,211	17,3928	
Peso de la madre	No SM	71	74,526	17,7037	p=0,011
	SM	19	86,364	19,7087	
Perímetro braquial	No SM	84	30,350	2,9721	p<0,001
	SM	22	33,791	4,0755	
Perímetro cintura	No SM	85	85,081	7,4088	p<0,001
	SM	22	95,000	9,1261	
Perímetro cadera en trocánter mayor	No SM	85	98,288	8,3837	p<0,001
	SM	22	110,023	11,6563	
Pliegue cutáneo tricipital	No SM	85	29,847	6,9265	NS
	SM	22	30,659	6,56	
Pliegue cutáneo bicipital	No SM	84	18,452	5,9103	p=0,041
	SM	22	20,909	5,3355	
Pliegue cutáneo subescapular	No SM	85	37,729	10,0743	p=0,001
	SM	22	46,000	8,2693	
Pliegue cutáneo supraíliaco	No SM	84	47,646	10,1176	NS
	SM	22	52,091	9,0022	
IMC Z Score	No SM	85	2,9031	0,88332	p<0,001
	SM	22	3,8561	1,17235	
Plaquetas (x10E9/L)	No SM	85	283,66	63,547	p=0,014
	SM	22	313,18	47,208	
Glucosa (mmol/L)	No SM	85	5,115	0,3490	NS
	SM	22	5,200	0,4680	
Insulina (pmol/L)	No SM	84	92,8664	45,63838	p=0,005
	SM	21	132,3643	66,08330	
Índice HOMA	No SM	82	2,9061	1,42591	p=0,007
	SM	21	4,2956	2,34162	
Índice HOMA Zscore por estadios Tanner	No SM	77	0,7493	1,57524	NS
	SM	21	1,4817	1,99141	
Índice QUICKI	No SM	84	0,2583	0,01481	p=0,007
	SM	21	0,2481	0,01350	
Recuento de leucocitos (x10E9/L)	No SM	85	7,208	1,6631	NS
	SM	22	7,855	1,5559	
PCR ultrasensible (mg/L)	No SM	85	4,5109	6,91280	NS
	SM	22	4,0168	2,69074	
Concentración sCD40L plasma (pg/ml)	No SM	78	849,5655	655,14857	p=0,040
	SM	19	1854,1647	2324,88844	
Concentración MCP1 plasma	No SM	78	277,4012	99,34041	NS
	SM	19	361,1268	200,30187	
Concentración IL8 plasma (pg/ml)	No SM	78	6,0055	37,91588	p=0,009
	SM	19	77,0516	200,87463	
Concentración IL6 plasma (pg/ml)	No SM	78	0,7996	2,33535	NS
	SM	19	1,7037	3,29209	
Concentración IL18 plasma (pg/ml)	No SM	78	465,4495	209,24582	NS
	SM	19	563,3447	264,39558	
Adiponectina (ng/mL)	No SM	78	2177,769	1202,56562	NS
	SM	19	1638,083	546,8817706	

**Continuación Tabla 27**

	Grupos	N	Media	Desviación típica	Significación
<b>Concentración PON1</b>	No SM	79	40,5551	12,50052	<b>NS</b>
	SM	19	42,7835	14,06105	
<b>PON1 polimorfismo 192</b>	No SM	78	0,96	0,973	<b>NS</b>
	SM	19	1,11	0,994	
<b>PON1 polimorfismo 55</b>	No SM	66	66	0,903	<b>NS</b>
	SM	16	16	0,911	
<b>Actividad lactonasa</b>	No SM	79	6,7326	2,01670	<b>p=0,012</b>
	SM	19	5,4456	1,70461	
<b>Actividad paraoxonasa</b>	No SM	78	326,3963	112,3962	<b>NS</b>
	SM	19	303,9311	95,35114	
<b>Alanino aminotransferasa (ukat/L)</b>	No SM	85	0,3604	0,12221	<b>NS</b>
	SM	22	0,4200	0,15062	
<b>Gamma glutamil transpeptidasa (ukat/L)</b>	No SM	85	0,2428	0,5764	<b>NS</b>
	SM	22	0,2777	0,08263	
<b>Carótida común</b>	No SM	81	0,5062	0,06729	<b>NS</b>
	SM	21	0,5072	0,06811	
<b>Bulbo carotídeo</b>	No SM	81	0,4153	0,06475	<b>NS</b>
	SM	21	0,4284	0,07612	
<b>Carótida interna</b>	No SM	79	0,4903	0,07204	<b>NS</b>
	SM	21	0,4907	0,07878	



## Análisis longitudinal

### 1.- Pérdidas

Las pérdidas de individuos se contabilizan en un 24,3% de los individuos obesos (terminan 84 adolescentes) y un 8,82% de los participantes con normopeso (terminan el estudio 31 adolescentes).

Se comparan todas las variables analizadas respecto a la adherencia o no a la intervención nutricional hasta el final. Sólo se encuentran diferencias significativas en el peso de sus madres, en su IMC y algunas variables relacionadas. (*Tabla 28*).

**Tabla 28**

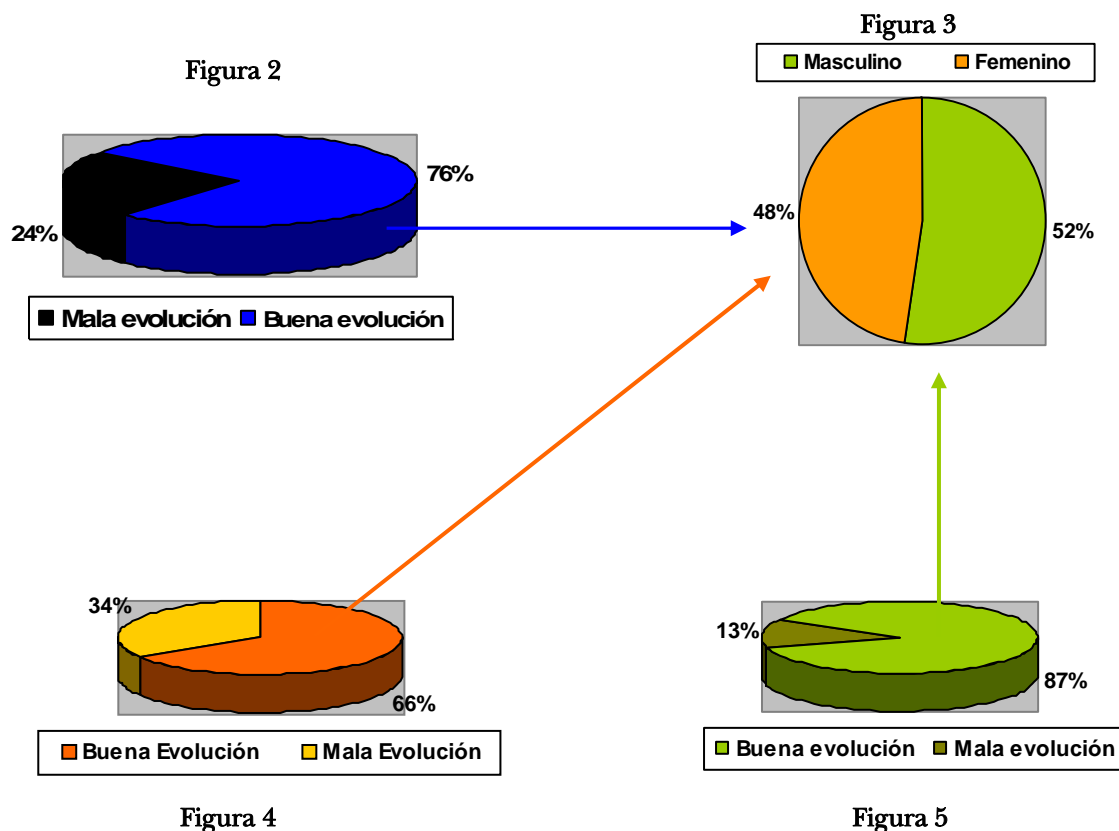
	Grupos	N	Media	Desviación típica	Significación
<b>Peso inicial</b>	PERDIDOS	27	80,056	18,4909	<b>p=0,014</b>
	NO PERDIDOS	84	71,069	15,4363	
<b>IMC</b>	PERDIDOS	27	31,7321	3,95861	<b>p=0,002</b>
	NO PERDIDOS	84	29,1328	3,58709	
<b>Perímetro cadera trocánter mayor</b>	PERDIDOS	27	104,630	9,7177	<b>p=0,020</b>
	NO PERDIDOS	84	99,357	10,2250	
<b>Peso de la madre</b>	PERDIDOS	30	86,375	23,3514	<b>p=0,005</b>
	NO PERDIDOS	15	74,186	16,4707	

### 2.- Evolución del IMC de los adolescentes obesos después de la intervención

Después de la intervención un 75,6% de los adolescentes obesos han disminuido o no aumentado su IMC Zscore y un 24,4% de ellos lo han aumentado. (*Figura 2*)

De los individuos que disminuyen su IMC Zscore, un 52,3% son varones y un 47,7% mujeres. (*Figura 3*). Por sexos vemos que en el sexo femenino un 66% de ellas disminuyen su IMC Zscore y un 34% no lo disminuyen (*Figura 4*),

mientras que en el sexo masculino un 87,2% lo disminuyen frente a un 12,8% que no lo disminuyen. (Figura 5).



### 2.1.- Diferencias entre los que han presentado buena/mala evolución de su IMC Zscore

Se analizan las diferencias entre los individuos que han disminuido su IMC y los que no lo han hecho.

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en ninguna variable, pero en el test de autoevaluación se obtienen puntuaciones muy diferentes. Se observan puntuaciones mejores de su imagen corporal en aquellos obesos que han respondido mal a la intervención. (Ver Tabla 29)

Tabla 29

	Grupos	N	Media	Desviación típica	Significación
Opinión de la propia imagen corporal (de 1 a 100)	BUENA RESPUESTA	43	39,91	27,875	p=0,07
	MALA RESPUESTA	11	54,55	16,039	

### 3.- Evolución de las diferentes variables estudiadas en los adolescentes obesos después de la intervención

Se analizan las diferentes variables estudiadas en todos los adolescentes obesos después de la intervención, independientemente de su evolución en cuanto a IMC y síndrome metabólico.

#### 3.1.- Antropometría

En los adolescentes obesos se observa un descenso del perímetro de cadera por trocánter mayor y de los pliegues cutáneos tricripital, bicipital, subescapular y suprailíaco, y del tanto por ciento de grasa corporal según Siri. En la *Tabla 30* se expresan los resultados significativos.

Tabla 30

		N	Media	Desviación típica	Significación
Perímetro cadera en trocánter mayor	INICIO	76	99,691	10,4855	p=0,037
	FINAL		98,125	11,0882	
Pliegue cutáneo tricripital	INICIO	77	30,260	6,2742	p<0,001
	FINAL		23,325	7,2146	
Pliegue cutáneo bicipital	INICIO	76	19,467	5,8614	p<0,001
	FINAL		16,545	6,4588	
Pliegue cutáneo subescapular	INICIO	77	39,565	9,3250	p<0,001
	FINAL		32,669	10,5922	
Pliegue cutáneo suprailíaco	INICIO	75	47,593	8,9664	p=0,043
	FINAL		44,993	9,9751	
% grasa según Siri	INICIO	74	37,074685	2,1175673	p<0,001
	FINAL		34,820555	3,2197324	

#### 3.2.- Disfunción endotelial e Inflamación

Las variables proinflamatorias que experimentan un descenso después de la intervención son: las plaquetas, la insulinemia, el índice HOMA, la ALT, la

PCR, y las IL-6, 8 y 18. Por otro lado, aumenta el recuento leucocitario, el sCD40L, la MCP-1 y los niveles de Adiponectina.

En la *Tabla 31* se expresan únicamente los resultados significativos.

En el caso de la Adiponectina, al ser una variable relacionada con la edad, se realiza el mismo análisis con los controles. En el caso de los obesos se observa una tendencia al aumento de los niveles plasmáticos de Adiponectina, mientras que en los controles la tendencia es inversa. En ningún caso la diferencia es significativa. (Ver *Tabla 32*)

**Tabla 31**

		N	Media	Desviación típica	Significación
<b>Plaquetas (x10E9/L)</b>	INICIO	72	289,61	62,000	<b>p=0,001</b>
	FINAL		274,44	60,800	
<b>Insulina (pmol/L)</b>	INICIO	71	98,6348	53,13722	<b>p=0,011</b>
	FINAL		82,9262	35,77173	
<b>Índice HOMA</b>	INICIO	71	2,8818	1,58022	<b>p=0,018</b>
	FINAL		2,4529	1,15538	
<b>Alanino aminotransferasa (ukat/L)</b>	INICIO	72	0,3582	0,11065	<b>p&lt;0,001</b>
	FINAL		0,3115	0,10290	
<b>PCR ultrasensible (mg/L)</b>	INICIO	72	3,6024	3,43817	<b>p=0,008</b>
	FINAL		2,5950	2,72611	
<b>Concentración IL18 plasma (pg/ml)</b>	INICIO	62	500,0152	242,35697	<b>p=0,029</b>
	FINAL		446,8852	212,77732	

**Tabla 32**

		N	Media	Desviación típica	Significación
<b>Adiponectina (ng/mL) OBESOS</b>	INICIO	61	2171,8986	1123,30783	<b>NS</b>
	FINAL		2691,9106	4857,91069	
<b>Adiponectina (ng/mL) NORMOPESO</b>	INICIO	28	3155,8839	2206,12865	<b>NS</b>
	FINAL		2636,5754	1180,20653	

### 3.3.- Disfunción endotelial y oxidación

Después de la intervención disminuyen los niveles de colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos, y aumenta el colesterol VLDL y la GGT.

En la *Tabla 33* se expresan únicamente los resultados significativos.

**Tabla 33**

		N	Media	Desviación típica	Significación
<b>Colesterol total (mmol/L)</b>	INICIO	72	4,1208	0,63732	<b>p=0,001</b>
	FINAL		3,9208	0,78326	
<b>Colesterol LDL (mmol/L)</b>	INICIO	67	2,6445	0,51900	<b>p=0,011</b>
	FINAL		2,5101	0,67607	

### 3.4.- Variables cardiovasculares

La intervención en los adolescentes obesos disminuye la tensión arterial diastólica basal y aumenta la frecuencia cardíaca basal. En el test de Astrand, se observa un descenso de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial diastólica, así como un ascenso de la tensión arterial sistólica, del consumo de oxígeno y del tiempo de duración de la prueba.

En la *Tabla 34* se expresan únicamente los resultados significativos.

**Tabla 34**

		N	Media	Desviación típica	Significación
<b>Tiempo T. Astrand (minutos)</b>	INICIO	47	3,6045	1,41614	<b>p=0,003</b>
	FINAL		4,1915	1,17964	
<b>Frecuencia cardíaca T. Astrand</b>	INICIO	47	171,85	10,177	<b>p=0,020</b>
	FINAL		167,07	13,907	
<b>Tensión arterial diastólica T. Astrand</b>	INICIO	32	55,47	14,611	<b>p&lt;0,001</b>
	FINAL		45,47	14,219	
<b>VO2 máxima (ml/kg/min)</b>	INICIO	39	36,5607	4,37463	<b>p=0,005</b>
	FINAL		39,3664	7,44995	

### 3.5.- Ecografía carotídea

La evolución del GIM carotídeo se analiza también en el grupo control, pues como se comentó anteriormente, se observa una relación con la edad.

En el grupo de los obesos se observa una tendencia al descenso del grosor en todos los territorios a excepción en la carótida común, haciéndose esta diferencia significativa en el territorio de la carótida interna. Por el contrario,

se observa una tendencia al ascenso en todos los territorios en el caso de los controles, siendo esta diferencia significativa en la arteria carótida común. (Ver *Tabla 35*).

**Tabla 35**

		N	Media	Desviación típica	Significación
<b>Carótida común OBESOS</b>	INICIO	61	0,5043	0,07074	<b>NS</b>
	FINAL		0,5073	0,05190	
<b>Carótida común CONTROLES</b>	INICIO	26	0,4901	0,05117	<b>p=0,030</b>
	FINAL		0,5119	0,05905	
<b>Bulbo carotídeo OBESOS</b>	INICIO	60	0,4979	0,06898	<b>NS</b>
	FINAL		0,4940	0,08296	
<b>Bulbo carotídeo CONTROLES</b>	INICIO	26	0,4845	0,05398	<b>NS</b>
	FINAL		0,4877	0,07242	
<b>Carótida interna OBESOS</b>	INICIO	61	0,4159	0,06946	<b>p=0,020</b>
	FINAL		0,3921	0,06521	
<b>Carótida interna CONTROLES</b>	INICIO	26	0,3698	0,05897	<b>NS</b>
	FINAL		0,3748	0,06477	

#### 4.- Evolución de las diferentes variables estudiadas en los adolescentes obesos que han presentado buena evolución respecto a su IMC Zscore después de la intervención

En este apartado se analizan las diferentes variables sólo en los adolescentes obesos que después de la intervención su IMC Zscore se ha mantenido igual o bien ha disminuido.

##### 4.1.- Antropometría

Los adolescentes obesos que han presentado una buena evolución en cuanto a IMC Zscore, disminuyen los perímetros braquial, de cintura y de cadera por trocánter mayor; pliegues cutáneos bicipital, tricipital, subescapular y suprailíaco; así como su tanto por ciento de grasa corporal según Siri. Todos los descensos son significativos.

No se observa el aumento de ningún parámetro antropométrico.

En la *Tabla 36* se expresan únicamente los resultados significativos.

**Tabla 36**

		N	Media	Desviación típica	Significación
<b>Perímetro braquial</b>	INICIO	56	31,073	3,4864	<b>p&lt;0,001</b>
	FINAL		29,980	3,3297	
<b>Perímetro cintura</b>	INICIO	58	86,121	9,3936	<b>p=0,002</b>
	FINAL		84,293	9,7636	
<b>Perímetro cadera en trocánter mayor</b>	INICIO	58	99,362	10,8703	<b>p&lt;0,001</b>
	FINAL		95,966	10,7037	
<b>Pliegue cutáneo tricipital</b>	INICIO	58	30,552	6,2286	<b>p&lt;0,001</b>
	FINAL		21,991	6,1683	
<b>Pliegue cutáneo bicipital</b>	INICIO	57	19,360	6,2805	<b>p&lt;0,001</b>
	FINAL		15,428	5,8997	
<b>Pliegue cutáneo subescapular</b>	INICIO	58	39,647	9,4711	<b>p&lt;0,001</b>
	FINAL		30,336	10,1071	
<b>Pliegue cutáneo suprailiaco</b>	INICIO	56	48,045	9,7166	<b>P=0,004</b>
	FINAL		43,438	10,3393	
<b>% grasa según Siri</b>	INICIO	55	37,137346	2,1727888	<b>p&lt;0,001</b>
	FINAL		34,046348	3,1739241	

#### 4.2.- Disfunción endotelial e Inflamación

Los individuos obesos con buena evolución disminuyen el recuento plaquetario, la insulina e índice HOMA, ALT, PCR, y las IL-6, 8 y 18 después de la intervención. Por otro lado se observa tendencia al aumento del sCD40L, MCP-1, recuento leucocitario y Adiponectina.

En la *Tabla 37* se expresan únicamente los resultados significativos.

**Tabla 37**

		N	Media	Desviación típica	Significación
<b>Plaquetas (x10E9/L)</b>	INICIO	54	291,06	64,956	<b>p=0,002</b>
	FINAL		273,85	58,357	
<b>Insulina (pmol/L)</b>	INICIO	53	96,6294	56,00643	<b>p=0,007</b>
	FINAL		77,2462	35,24059	
<b>Índice HOMA</b>	INICIO	53	2,8139	1,67791	<b>p=0,008</b>
	FINAL		2,2717	1,12709	
<b>Alanino aminotransferasa (ukat/L)</b>	INICIO	54	0,3626	0,11471	<b>p&lt;0,001</b>
	FINAL		0,3102	0,11194	
<b>PCR ultrasensible (mg/L)</b>	INICIO	54	3,8335	3,74859	<b>p=0,005</b>
	FINAL		2,3107	2,19024	

#### 4.3.- Disfunción endotelial y oxidación

Los adolescentes obesos con buena evolución respecto al IMC Zscore, experimentan un descenso al final de la intervención del colesterol total, el colesterol LDL y los triglicéridos de forma estadísticamente significativa. Por otro lado, aumentan sus niveles de VLDL pero sin observarse significación estadística.

Las diferencias significativas se expresan en la *Tabla 38*

**Tabla 38**

		N	Media	Desviación típica	Significación
<b>Colesterol total (mmol/L)</b>	INICIO	54	4,1537	0,62698	<b>p=0,002</b>
	FINAL		3,9296	0,81718	
<b>Colesterol LDL (mmol/L)</b>	INICIO	50	2,6704	0,51136	<b>p=0,021</b>
	FINAL		2,5224	0,71636	
<b>Triglicéridos (mmol/L)</b>	INICIO	52	0,8769	0,54183	<b>p=0,034</b>
	FINAL		0,7288	0,49322	

#### 4.4.- Variables cardiovasculares

Los individuos con buena evolución descienden la tensión arterial sistólica y diastólica tanto a nivel basal como en el Test de Astrand, con aumento de la frecuencia cardíaca basal y descenso de la misma durante dicho test. También se observa un aumento del tiempo de duración de la prueba y del consumo de oxígeno.

Las diferencias significativas se expresan en la *Tabla 39*

**Tabla 39**

		N	Media	Desviación típica	Significación
<b>Tiempo T. Astrand (minutos)</b>	INICIO	35	3,4903	1,53343	<b>p&lt;0,001</b>
	FINAL		4,2957	1,20039	
<b>Frecuencia cardíaca T. Astrand</b>	INICIO	35	170,66	11,037	<b>p=0,022</b>
	FINAL		164,75	14,728	
<b>Tensión arterial diastólica T. Astrand</b>	INICIO	26	56,54	15,542	<b>p=0,001</b>
	FINAL		45,58	15,641	
<b>VO2 máxima (ml/kg/min)</b>	INICIO	29	37,1014	4,59534	<b>p=0,005</b>
	FINAL		40,7541	8,10048	



#### 4.5.- Ecografía carotídea

En el grupo de obesos con buena evolución del IMC Zscore se observa una tendencia al descenso de todos los territorios carotídeos estudiados, a excepción del GIM de la arteria carótida común. Este descenso es significativo a nivel de la arteria carótida interna. *Tabla 40*

**Tabla 40**

		N	Media	Desviación típica	Significación
<b>Carótida común</b>	INICIO	50	0,5086	0,07608	<b>NS</b>
	FINAL		0,5105	0,05487	
<b>Bulbo carotídeo</b>	INICIO	50	0,4990	0,07318	<b>NS</b>
	FINAL		0,4922	0,08592	
<b>Carótida interna</b>	INICIO	50	0,4202	0,07103	<b>p=0,014</b>
	FINAL		0,3940	0,06466	

#### 5.- Evolución de las diferentes variables estudiadas en los adolescentes obesos que han tenido una mala evolución de su IMC Zscore después de la intervención

En este apartado se estudian las diferentes variables en los adolescentes obesos que al terminan la intervención presentaban un IMC Zscore superior al que presentaban al inicio de la intervención.

##### 5.1.- Antropometría

Los adolescentes obesos que terminan la intervención pero que aumentan su IMC Zscore, presentan un aumento significativo del perímetro braquial, de cintura y de cadera por trocánter mayor (*Tabla 41*), así como un aumento no significativo del tanto por ciento de grasa corporal según Siri.

En todos los pliegues cutáneos, a excepción del tricipital, se observa una tendencia al ascenso, pero los resultados no son estadísticamente significativos.

**Tabla 41**

		N	Media	Desviación típica	Significación
<b>Perímetro braquial</b>	INICIO	19	30,563	3,6958	<b>p=0,002</b>
	FINAL		32,553	3,4152	
<b>Perímetro cintura</b>	INICIO	19	87,132	5,7029	<b>p=0,004</b>
	FINAL		90,632	6,3154	
<b>Perímetro cadera en trocánter mayor</b>	INICIO	18	100,750	9,3435	<b>p=0,022</b>
	FINAL		105,083	9,5444	

### 5.2.- Disfunción endotelial e Inflamación

Los adolescentes obesos con mala respuesta en cuanto a IMC Zscore, presentan un aumento del recuento leucocitario, sCD40L y de la PCR, y un descenso de ALT, MCP-1, IL-6, 8 y 18, Adiponectina, insulina y recuento plaquetario. En ningún caso el descenso es significativo.

### 5.3.- Disfunción endotelial y oxidación

En este subgrupo observamos un descenso del colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos, y un ascenso de GGT. En este caso tampoco ningún resultado es estadísticamente significativo.

### 5.4.- Variables cardiovasculares

Los obesos que no disminuyen su IMC Zscore después de la intervención, a nivel basal aumentan su frecuencia cardíaca y su tensión arterial de forma no estadísticamente significativa. Dichos individuos en el test de Astrand disminuyen su frecuencia cardíaca y la duración del test de forma estadísticamente no significativa, y aumenta su tensión arterial sistólica de forma estadísticamente significativa (*Tabla 42*)

**Tabla 42**

		N	Media	Desviación típica	Significación
<b>Tensión arterial sistólica T. Astrand</b>	INICIO	12	129,58	24,905	<b>p=0,018</b>
	FINAL		148,33	14,034	

### 5.5.- Ecografía carotídea

En este subgrupo de obesos se encuentra una tendencia al ascenso del grosor intima-media en el territorio de la carótida común y del bulbo carotídeo, así como un descenso en el de la carótida interna.

En ningún caso los resultados son estadísticamente significativos. (*Tabla 43.*)

**Tabla 43**

		N	Media	Desviación típica	Significación
<b>Carótida común</b>	INICIO	11	0,4849	0,03403	<b>NS</b>
	FINAL		0,4932	0,03369	
<b>Bulbo carotídeo</b>	INICIO	10	0,4925	0,04469	<b>NS</b>
	FINAL		0,5026	0,06943	
<b>Carótida interna</b>	INICIO	11	0,3963	0,06089	<b>NS</b>
	FINAL		0,3834	0,07022	

### 6.- Evolución de las diferentes variables estudiadas en los adolescentes obesos que han presentado una buena evolución respecto al Síndrome Metabólico después de la intervención

En el presente trabajo hemos considerado que los adolescentes obesos han tenido “buena evolución del síndrome metabólico”, cuando han finalizado la intervención sin presentar criterios para dicho síndrome, tanto si lo presentaban como si no lo presentaban al inicio de la intervención.

#### 6.1.- Antropometría

En este subgrupo de adolescentes se observa una disminución del IMC Zscore, del perímetro braquial, de la cintura y de la cadera por trocánter mayor, de todos los pliegues cutáneos medidos, y del tanto por ciento de grasa corporal según Siri.

En la *Tabla 44* se expresan únicamente los resultados significativos.

**Tabla 44**

		N	Media	Desviación típica	Significación
<b>IMC Zscore</b>	INICIO	61	2,8240	0,89032	<b>p&lt;0,001</b>
	FINAL		2,2396	1,06009	
<b>Perímetro cintura</b>	INICIO	61	84,361	7,4812	<b>p=0,036</b>
	FINAL		83,098	7,5956	
<b>Perímetro cadera en trocánter mayor</b>	INICIO	60	98,042	9,8511	<b>p=0,007</b>
	FINAL		95,642	10,2796	
<b>Pliegue cutáneo tricóipital</b>	INICIO	61	30,443	6,4840	<b>p&lt;0,001</b>
	FINAL		22,434	7,3714	
<b>Pliegue cutáneo bicipital</b>	INICIO	60	18,967	5,7253	<b>p=0,016</b>
	FINAL		16,678	7,0252	
<b>Pliegue cutáneo subescapular</b>	INICIO	61	38,615	9,2531	<b>p&lt;0,001</b>
	FINAL		30,680	9,9222	
<b>Pliegue cutáneo suprailiaco</b>	INICIO	59	46,949	9,3499	<b>p=0,016</b>
	FINAL		43,051	10,1122	
<b>% grasa según Siri</b>	INICIO	58	36,870259	2,1597881	<b>p&lt;0,001</b>
	FINAL		34,224619	3,3039588	

## 6.2.- Disfunción endotelial e Inflamación

Los adolescentes obesos con buena evolución del síndrome metabólico presentan un aumento de los niveles de sCD40L, recuento de leucocitos y de Adiponectina, y un descenso del resto de parámetros inflamatorios: recuento plaquetario, glucosa, insulina, índice HOMA, ALT, PCR, MCP-1 e IL-6, 8 y 18.

En la *Tabla 45* se expresan únicamente los resultados significativos.

**Tabla 45**

		N	Media	Desviación típica	Significación
<b>Plaquetas (x10E9/L)</b>	INICIO	60	283,42	61,990	<b>p=0,012</b>
	FINAL		271,73	60,593	
<b>Insulina (pmol/L)</b>	INICIO	60	96,6075	51,86843	<b>p=0,003</b>
	FINAL		78,1235	34,45037	
<b>Índice HOMA</b>	INICIO	60	2,8373	1,58562	<b>p=0,003</b>
	FINAL		2,3002	1,10827	
<b>Alanino aminotransferasa (ukat/L)</b>	INICIO	60	,3512	,11294	<b>p&lt;0,001</b>
	FINAL		,2895	,08035	
<b>PCR ultrasensible (mg/L)</b>	INICIO	60	3,5252	3,52745	<b>p=0,011</b>
	FINAL		2,4780	2,54470	
<b>Concentración IL18 plasma (pg/ml)</b>	INICIO	52	502,5229	254,95001	<b>p=0,018</b>
	FINAL		440,6465	207,04116	

### 6.3.- Disfunción endotelial y oxidación

En cuanto a los parámetros oxidativos, observamos un descenso del colesterol total, LDL, HDL, y triglicéridos, así como un ascenso del colesterol VLDL y de la GGT. Los resultados de estos dos últimos parámetros y el descenso del colesterol HDL, no son estadísticamente significativos.

Los resultados estadísticamente significativos se expresan en la *Tabla 46*.

**Tabla 46**

		N	Media	Desviación típica	Significación
<b>Colesterol total (mmol/L)</b>	INICIO	60	4,1633	,66561	<b>p=0,001</b>
	FINAL		3,9383	,82196	
<b>Colesterol LDL (mmol/L)</b>	INICIO	55	2,6535	,53959	<b>p=0,028</b>
	FINAL		2,5245	,69611	
<b>Triglicéridos (mmol/L)</b>	INICIO	59	,8288	,51930	<b>p=0,005</b>
	FINAL		,6424	,29839	

### 6.4.- Variables cardiovasculares

En este subgrupo de obesos se observa que al final de la intervención presentan a nivel basal un descenso de la tensión arterial sistólica y diastólica así como un aumento de la frecuencia cardíaca. En cuanto al Test de Astrand, se observa una disminución de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial diastólica, y un aumento de la tensión arterial sistólica, del consumo de oxígeno y del tiempo de duración de la prueba.

En la *Tabla 47* se expresan únicamente los resultados significativos.

**Tabla 47**

		N	Media	Desviación típica	Significación
<b>Tiempo T. Astrand (minutos)</b>	INICIO	39	3,6041	1,42287	<b>p=0,004</b>
	FINAL		4,2462	1,19177	
<b>Frecuencia cardiaca T. Astrand</b>	INICIO	39	171,59	10,171	<b>p=0,031</b>
	FINAL		166,52	14,311	
<b>Tensión arterial diastólica T. Astrand</b>	INICIO	24	53,54	12,112	<b>p=0,002</b>
	FINAL		43,54	14,179	
<b>VO2 máxima (ml/kg/min)</b>	INICIO	33	36,6690	4,01576	<b>p=0,008</b>
	FINAL		39,7388	7,68489	

### 6.5.- Ecografía carotídea

En el subgrupo de obesos con buena evolución del SM, se observa una tendencia al ascenso del GIM a nivel de la arteria carótida común, así como un descenso en el bulbo carotídeo y en la arteria carótida interna.

En ningún caso se observa una diferencia estadísticamente significativa. *Tabla 48.*

**Tabla 48**

		N	Media	Desviación típica	Significación
<b>Carótida común</b>	INICIO	47	0,5034	0,07134	<b>NS</b>
	FINAL		0,5054	0,04852	
<b>Bulbo carotídeo</b>	INICIO	46	0,4913	0,06942	<b>NS</b>
	FINAL		0,4879	0,08020	
<b>Carótida interna</b>	INICIO	47	0,4082	0,06857	<b>NS</b>
	FINAL		0,3933	0,06303	

### 7.- Evolución de las diferentes variables estudiadas en los adolescentes obesos que han presentado mala evolución respecto al Síndrome Metabólico después de la intervención

Definimos a los obesos con mala evolución a aquellos obesos que después de un año de intervención siguen presentando criterios de Síndrome metabólico. Ningún obeso de nuestro trabajo presenta síndrome metabólico al final de la intervención sino lo presentaba al inicio del estudio.

#### 7.1.- Antropometría

Este grupo de adolescentes presenta una tendencia al descenso del IMC Zscore, del perímetro braquial, de los pliegues cutáneos bicipital, tricipital y subescapular, y un aumento del perímetro de cintura y de cadera por trocánter mayor, siendo sólo significativo el ascenso del perímetro de la cintura y el descenso del pliegue cutáneo bicipital.

En la *Tabla 49* se expresan únicamente los resultados significativos.

**Tabla 49**

		N	Media	Desviación típica	Significación
<b>Perímetro cintura</b>	INICIO	11	95,091	7,1618	<b>p=0,008</b>
	FINAL		97,682	7,8526	
<b>Pliegue cutáneo bicipital</b>	INICIO	11	20,545	4,2276	<b>p=0,008</b>
	FINAL		16,382	3,3457	

### 7.2.- Disfunción endotelial e Inflamación

Los adolescentes obesos con mala evolución respecto a síndrome metabólico únicamente muestran diferencias estadísticamente significativas en el descenso del recuento plaquetario. Sin embargo, se observa una tendencia a presentar una disminución de la PCR, sCD40L, IL-6 y 18, así como un aumento de la glucosa, insulina, índice HOMA, ALT, Adiponectina, MCP-1 e IL-8.

**Tabla 50**

		N	Media	Desviación típica	Significación
<b>Plaquetas (x10E9/L)</b>	INICIO	11	317,18	55,551	<b>p=0,005</b>
	FINAL		283,18	63,346	

### 7.3.- Disfunción endotelial y oxidación

En este subgrupo de pacientes no existe ninguna diferencia estadísticamente significativa en cuanto a variables oxidativas. Observamos un descenso del colesterol total y LDL, y un aumento del colesterol VLDL y triglicéridos.

### 7.4.- Variables cardiovasculares

A nivel basal, los individuos con mala evolución presentan un descenso de la tensión arterial diastólica y un ascenso de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial sistólica. Por otro lado, en el test de Astrand se observa un descenso en tiempo de duración de la prueba, de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial sistólica y diastólica, así como un aumento del consumo de oxígeno.

Ningún resultado es estadísticamente significativo.

### 7.5.- Ecografía carotídea

Se observa una tendencia al aumento del GIM en el territorio de la arteria carótida común y un descenso en los otros dos territorios.

Ningún resultado es estadísticamente significativo. *Tabla 51*

**Tabla 51**

		N	Media	Desviación típica	Significación
<b>Carótida común</b>	INICIO	10	0,5112	0,07358	<b>NS</b>
	FINAL		0,5196	0,05824	
<b>Bulbo carotídeo</b>	INICIO	10	0,5147	0,05065	<b>NS</b>
	FINAL		0,4986	0,08445	
<b>Carótida interna</b>	INICIO	10	0,4406	0,05344	<b>NS</b>
	FINAL		0,3838	0,05627	

### 8.- Resumen del análisis longitudinal

A continuación se resumen los diferentes cambios entre el inicio y el final de la intervención en las cinco situaciones anteriormente comentadas (Ver *Tablas 52-56*)

Se expresan los cambios estadísticamente significativos:

En **Naranja**: variables inflamatorias.

En **Negro**: variables oxidativas.

En **Azul**: variables cardiovasculares.

En **Violeta**: ecografía carotídea.



Todo el grupo de obesos	
↑	↓
	Plaquetas
	ALT
	PCR
	IL-18
	Insulina
	HOMA
	Colesterol total
	Colesterol LDL
Tiempo Astrand	TA diastólica Astrand
VO2 máx. (ml/Kg/min)	FC Astrand
	GIM carótida interna

Tabla 52

Obesos con buena evolución IMC Zscore	
↑	↓
	Plaquetas
	ALT
	PCR
	Insulina
	HOMA
	Colesterol total
	Colesterol LDL
	Triglicéridos
Tiempo Astrand	TA diastólica Astrand
VO2 máx. (ml/Kg/min)	FC Astrand
	GIM carótida interna

Tabla 53

Obesos con mala evolución IMC Zscore	
↑	↓
TA sistólica Astrand	

Tabla 54

<b>Obesos con buena evolución SM</b>	
↑	↓
	<b>Plaquetas</b>
	<b>ALT</b>
	<b>PCR</b>
	<b>IL-18</b>
	<b>Insulina</b>
	<b>HOMA</b>
	<b>Colesterol total</b>
	<b>Colesterol LDL</b>
	<b>Triglicéridos</b>
<b>Tiempo Astrand</b>	<b>FC Astrand</b>
<b>VO2 máx. (ml/Kg/min)</b>	<b>TA diastólica Astrand</b>

Tabla 55

<b>Obesos con mala evolución SM</b>	
↑	↓
	<b>Plaquetas</b>
<b>GIM carótida común</b>	

Tabla 56

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI

RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL ADOLESCENTE OBESO: REVERSIBILIDAD CLÍNICA, METABÓLICA Y DE LA PARED VASCULAR  
TRAS UNA INTERVENCIÓN

Neus Paris Miro

ISBN:978-84-693-8849-5/DL:T.1955-2010

## **DISCUSIÓN**

## Análisis transversal

Las características del grupo control reclutado para este estudio no se pueden considerar como representativas de nuestra población, puesto que el perfil de nuestras poblaciones ha dejado de estar formado por individuos con normopeso<sup>(5)</sup>. Es por esta razón, que el grupo de controles se eligió pensando en el perfil de “niño sano” que estaría formado por niños con normopeso que realizan actividades deportivas regulares. De esta manera, se pudo comparar el adolescente sano y el adolescente con obesidad. También por este mismo motivo y para el análisis de los cambios en el IMC, se decidió realizar parte del estudio estadístico utilizando *z-scores* de las curvas de la Fundación Orbegozo, pues datan de la época considerada “preepidemia de obesidad”. Esto nos da una herramienta útil, puesto que gran parte del estudio longitudinal de este trabajo es evolutiva analizándose los resultados respecto a los cambios en el IMC de cada uno de los individuos.

### 1.- Edad, sexo, estadio madurativo y antropometría

El grupo de obesos y el grupo control inicialmente se compararon respecto a las principales variables confusionales; sexo, edad y el estadio madurativo; sin hallarse diferencias significativas entre ambos grupos. Por otro lado, eran claramente diferentes en cuanto a las variables antropométricas que los definían como grupo: IMC, perímetro de cintura, de cadera, braquial, pliegues cutáneos y tanto por ciento de grasa corporal. Así mismo, también se observó una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la talla en las niñas. Esta última condición podría explicarse por el aumento en la velocidad de crecimiento propio de los individuos obesos<sup>(286-288)</sup>. En cuanto al índice cintura/cadera, ninguno de los dos sexos en ninguno de los dos grupos, responden a los tipos de obesidad ginoide ni androide, probablemente porque muchos de los adolescentes de este trabajo no han completado la pubertad. Por otro lado, no existen diferencias estadísticamente significativas en el sexo

masculino, pero sí en el femenino, dónde se observa un índice cintura/cadera significativamente superior en las niñas obesas.

## 2.- Antecedentes

### 2.1.- Antecedentes neonatales

No hemos observado diferencias entre ambos grupos en ningún antecedente neonatal a excepción del peso y la talla al nacer que era mayor en los adolescentes obesos. La explicación a esta diferencia se puede dar por el hecho de que las madres de los adolescentes obesos de nuestro trabajo eran también más obesas que las madres de los adolescentes control. Existen diferentes estudios que han demostrado que el tamaño de un niño al nacer depende, entre otros factores, del peso de su madre<sup>(289)(290)</sup>; mayor IMC materno se relaciona con mayor tamaño al nacer. Por otro lado, no hemos encontrado diferencias significativas en relación al tiempo de lactancia materna que algunos estudios relacionan como un factor protector frente a la obesidad<sup>(291)</sup>, aunque como se comentó en la introducción del presente trabajo, hay numerosas discordancias entre los diferentes estudios sobre el tema, además de no existir todavía ningún trabajo con suficiente evidencia<sup>(66)(70)(71)</sup>.

### 2.2.- Antecedentes familiares

En relación a los antecedentes familiares y al núcleo familiar hemos constatado, al igual que otros trabajos, que los padres y madres de los individuos obesos tenían pesos mayores y más factores de riesgo cardiovascular<sup>(292)(293)</sup>, así como un nivel socioeconómico más bajo en relación a nivel de estudios y categoría profesional.

Estos hechos tienen un origen multifactorial en el que se relacionan herencia, ámbito social y hábitos higiénico-dietéticos. Las poblaciones de obesos de los países desarrollados, entre otras variables, están definidas por individuos con progenitores más frecuentemente obesos y con un nivel socioeconómico más bajo<sup>(294)(295)</sup>.

### 2.3.- Nivel socioeconómico

En nuestro trabajo, se evidencian diferencias significativas en lo referente a nivel de estudios y categoría profesional tanto del padre como de la madre, no siendo así en lo referente a tipos de contrato y demás variables referidas a seguridad económica, número de hermanos o personas que viven en el mismo hogar.

Por otro lado, los individuos obesos de nuestro estudio acuden más frecuentemente a centros educacionales públicos, mientras que el grupo control a más centros que exigen una cuota mensual. La causa de esta última diferencia no queda reflejada en el presente estudio y podría tener tanto un origen económico como ideológico, haciéndonos preguntar también acerca de la confección de menús en las escuelas de nuestro entorno, pues con los datos obtenidos en este trabajo no podemos discernir si la causa se encuentra en el núcleo familiar de estos adolescentes, o bien puede tener alguna influencia el centro al que acuden. En cualquier caso, esto sería motivo de una nueva investigación.

En resumen podemos decir que las diferencias estadísticamente significativas observadas, siguen las pautas de otros trabajos ya publicados<sup>(218)(296)</sup> en los que definen a la población obesa con unas características de nivel socioeconómico y cultural más bajas. Por este motivo estas características no pueden considerarse como variables confusionales, sino como variables que definen a los dos grupos a estudio.

### 3.- Test de IPAQ

El Test de IPAQ nos permite hacer una aproximación a las diferentes actividades que realizan nuestros individuos a estudio y establecer diferencias entre el grupo de obesos y el grupo con normopeso.

En numerosos trabajos se ha demostrado que las actividades sedentarias propician a la obesidad, no sólo porque suponen un menor gasto calórico, sino porque también implican un aumento de la ingesta de alimentos<sup>(243)(244)</sup>.

El análisis de los resultados del test de IPAQ pone de manifiesto este fenómeno mostrándonos que los individuos obesos dedican un 30% más de tiempo a actividades sedentarias que el grupo de individuos con normopeso así como un 34% menos de tiempo a actividades físicas.

Pese a tales diferencias cabe destacar que tanto los obesos como el grupo control, destinan más tiempo a actividades sedentarias que al ejercicio.

#### **4.- Test de autoevaluación**

En 1975 Hilde Bruche escribió *“No hay duda de que la obesidad es un estado indeseable de la existencia de un niño. Es aún más indeseable para un adolescente, para quien incluso grados leves de sobrepeso pueden actuar como una barrera perjudicial en una sociedad obsesionada en la delgadez”*<sup>(297)</sup>. Nueve años más tarde, Brownell y Wadden escribían *“La comunidad de profesionales se ocupa de los concomitantes médicos de la obesidad, pero el psicológico y los peligros sociales son igual de importantes para los afectados por el problema. La razón es clara: la sociedad no tolera el exceso de peso. Los efectos abiertos y la presión encubierta para estar delgado puede ser potente y permanente”*<sup>(298)</sup>.

Dichas expresiones las seguimos viendo reflejadas unas cuantas décadas más tarde en nuestro trabajo, en el que a través de un test sencillo, los adolescentes obesos expresaron su malestar individual y en la sociedad, puntuando su imagen corporal muy por debajo de lo que lo hacen los controles. Ello se produce no sólo desde su propio punto de vista sino también desde el de los demás, creen que los demás les ven mal. Destaca, asimismo, que también se puntúan peor en referencia a “su imagen como personas”, denotando un menor nivel de autoestima respecto al grupo control. Posteriormente, durante las visitas periódicas se conocen mejor las motivaciones de estos adolescentes

para adelgazar, siendo la salud su último motivo, y su imagen corporal y su consecuente adaptación social la más importante.

Los datos de nuestro trabajo son similares a los que observó Richard S. Strauss, en el que demostró como la autoestima en los adolescentes obesos decrecía de forma más importante en etapas tempranas de la adolescencia y que esto requería una especial atención por parte de la comunidad médica<sup>(299)</sup>.

## 5.- Disfunción endotelial

### 5.1.- Disfunción endotelial e inflamación

#### 5.1.1.- Recuento plaquetario

Las **plaquetas** son consideradas como un reactante de fase aguda porque se pueden ver elevadas en múltiples situaciones de inflamación y estrés agudo como pueden ser una infección o bien daño tisular originado por múltiples causas como traumas, cirugía o quemadas. Asimismo, también se elevan sus valores en inflamaciones de características más crónicas como en la Artritis Reumatoide, vasculitis, neoplasias, etc., y se ha visto vinculada su elevación a otros reactantes de fase aguda como la IL-1, IL-6 y la PCR; por lo que se puede considerar que su elevación forma parte de un estado proinflamatorio y protrombótico<sup>(300-302)</sup>.

En nuestro estudio se observa una diferencia estadísticamente significativa en el recuento plaquetario entre las adolescentes obesas y las que tienen normopeso, observándose también estos valores superiores en los varones obesos sin llegar a la significación estadística. En ambos sexos se observa una media de los niveles plasmáticos de plaquetas superior en el grupo de obesos de aproximadamente 30.000 (10% superior).

En la literatura no se recoge ninguna causa de trombocitosis secundaria que se relacione únicamente con el sexo femenino, a excepción de la anemia ferropénica que en mujeres que menstrúan es más frecuente. En este trabajo no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a



hematocrito entre adolescentes obesos y con normopeso, ya fueran de sexo femenino o masculino.

Por todo ello pensamos que la no significación estadística de dicha diferencia en el sexo masculino, obedece únicamente a que el grupo del sexo masculino tiene una “n” inferior.

### 5.1.2.- Resistencia a la insulina

La asociación entre obesidad y síndrome de resistencia a la insulina está bien descrita <sup>(12)(13)(303)(304)</sup> y uno de los métodos más utilizados para valorar la respuesta de los tejidos periféricos a la acción de la insulina en los niños con sobrepeso es el índice HOMA y QUICKI <sup>(69)</sup>. Si se comparan los sujetos obesos de nuestro estudio con los sujetos con normopeso, los primeros muestran una clara tendencia al hiperinsulinismo, un índice HOMA aumentado y un índice QUICKI disminuido, datos que implicarían el inicio de un estado de insulinoresistencia.

Así mismo, un signo clínico de hiperinsulinismo es la Acantosis Nígricans<sup>(305)</sup>, producida por una hiperplasia de la piel debida a la unión de la insulina al receptor del IGF presente en los queratinocitos y los fibroblastos. Ésta se observa en el 71,6% de nuestros sujetos obesos, mientras que únicamente 4 participantes con normopeso (12,1%) la presentan. Por otro lado, hemos analizado el riesgo de los individuos con Acantosis Nígricans de tener hiperinsulinemia, tomando como hiperinsulinemia valores mayores o iguales a 15 mU/L basándonos en el estudio realizado por Guran et al (s), obteniendo un riesgo relativo de 3,17. Estos resultados nos sugieren que este signo clínico tan fácilmente valorable sería un buen indicador de presentar resistencia a la insulina.

### 5.1.3.- Proteínas inflamatorias

Es bien conocida la relación entre IMC elevado y un estado inflamatorio de bajo grado<sup>(37)(38)</sup>. En nuestro trabajo hemos podido evidenciar que los

adolescentes obesos, tanto del sexo masculino como del femenino, muestran elevaciones significativas tanto de la **PCR** como de los **leucocitos**. Los valores medios de dichos parámetros son similares a los obtenidos en los estudios anteriormente citados.

De todas las proteínas inflamatorias estudiadas, la **PCR ultrasensible** es la única que se eleva significativamente tanto en el sexo masculino como el femenino. Esto nos da una clara idea de la alta sensibilidad de esta proteína para identificar el estado proinflamatorio que presentan los adolescentes con obesidad. Existen numerosos estudios que ya han demostrado el alto valor de esta proteína relacionándola con la presencia de placas de ateroma, así como el **GIM** carotídeo a nivel de la arteria carótida común<sup>(307-309)</sup>.

En cuanto al resto de proteínas inflamatorias, observamos una clara tendencia en los adolescentes obesos de ambos sexos a la elevación del **CD40 ligando** y de la **IL-8**, así como más bajos de **Adiponectina**; siendo esta última significativa en el sexo femenino. Según nuestros datos, podríamos pensar que estas proteínas podrían ser un indicador de inflamación que se expresa en estadios más avanzados de la obesidad, pues a pesar de haber una clara tendencia a su aumento en obesos, no se relaciona con tanta fuerza como la **PCR**. El principal problema que tenemos para contrastar nuestros resultados es que en adolescentes y niños todavía no existen suficientes estudios con estos marcadores inflamatorios.

Por otro lado, trabajos previos en adultos han demostrado que las plaquetas activadas producen un aumento de **MCP-1** a través de la liberación de **CD 40 ligando** en el endotelio vascular; estos tres componentes podrían estar relacionados en la secuencia fisiopatológica de la aterosclerosis<sup>(141-145)</sup>. En nuestro estudio hemos podido observar una clara tendencia de nuestros adolescentes obesos al aumento de **CD 40 ligando**, con resultados no concluyentes en cuanto a **MCP-1**. Los múltiples estudios realizados en adultos con **MCP-1** han relacionado a esta proteína con la formación de placas de

ateroma, sin haberse demostrado todavía una relación entre MCP-1 y enfermedad cardiovascular en adolescentes<sup>(126)(127)(132)</sup>. En este primer análisis se ha hallado una clara tendencia al estado proinflamatorio en los adolescentes obesos. Sin embargo, no podemos decir que la MCP-1 se encuentre elevada en la adolescencia por el simple hecho de ser obeso, sugiriéndose la posibilidad de que MCP-1 se eleve en aquellos casos en que la disfunción endotelial esté en un estadio más avanzado que el que puedan presentar los obesos durante la adolescencia.

En cuanto a la **Adiponectina** hemos observado que el grupo de adolescentes obesos presentan unos niveles claramente inferiores en ambos sexos, haciéndose la diferencia significativa en las niñas. Esta proteína en otros estudios se la ha relacionado con múltiples variables como la edad, sexo, obesidad, síndrome metabólico, hipertensión y Diabetes Mellitus tipo 2<sup>(111)(112)</sup>. En nuestro trabajo observamos una asociación con la edad, por lo que los cálculos los realizamos reajustando los valores por esta variable confusional.

Secretada por el tejido adiposo, la Adiponectina parece tener un papel protector en la formación de la placa de ateroma<sup>(113)(117)</sup>. Sus niveles más bajos en nuestros pacientes significarían pues un estado de mayor riesgo para enfermedad cardiovascular; teniendo un papel de indicador similar pero inverso al de la PCR, siendo sin embargo esta última más sensible en el grupo de adolescentes estudiados.

Finalmente, en la **IL-18** encontramos resultados discrepantes entre ambos sexos. Los varones con normopeso muestran valores de IL-18 significativamente inferiores a los de los varones obesos. Dichas diferencias no se observan en el sexo femenino.

Hasta la fecha, no encontramos trabajos sobre IL-18 y obesidad en adolescentes, por lo que no podemos contrastar estos resultados. En cualquier caso, en los estudios realizados en adultos se ha relacionado la IL-18 con el

riesgo de rotura de la placa de ateroma y tener un episodio fatal<sup>(151-153)</sup>, por lo que tal vez, en una etapa temprana de la enfermedad, esta proteína tenga escaso valor.

## 5.2.- Disfunción endotelial y oxidación

### 5.2.1.- Dislipemia

El fenotipo lipoproteico aterogénico publicado en multitud de trabajos se ha definido como una elevación de los triglicéridos y de las proteínas VLDL y LDL, y un descenso de las HDL<sup>(77)(78)</sup>. En nuestro estudio hemos observado este patrón de forma significativa en los adolescentes obesos, tanto en niños como en niñas obesos, a excepción de los niveles de LDL que, a pesar de estar más elevada en el grupo de obesos, las diferencias no alcanzaron la significación estadística. Según los resultados de nuestro estudio, podemos decir que los adolescentes obesos presentan ya riesgo de tener un fenotipo lipoproteico aterogénico.

Inicialmente, para poder comparar los niveles de PON1 y las actividades lactonasa y paraoxonasa, realizamos un estudio de los dos polimorfismos más conocidos para la PON1, el 55 y el 192; no hallándose diferencias significativas entre casos y controles en ninguno de los dos sexos. Así pues, estos dos grupos son comparables respecto a estas variables porque no existen diferencias significativas de características genéticas entre ambos grupos que pudieran afectar a la concentración (polimorfismo 55) ni a la actividad (polimorfismo 192) de la PON1<sup>(83)</sup>.

En ambos sexos se observa un aumento de la concentración de PON1 y una disminución de la actividad paraoxonasa y lactonasa, siendo esta última significativa en el caso de los varones. Estos resultados son comparables a los de otros estudios en los que en individuos con obesidad se observa un aumento de la concentración de PON1 y una disminución de ambas actividades. Dichos estudios postulan que cuando PON1 hidroliza peróxidos lipídicos se inactiva y

que esto puede explicar su mayor concentración en individuos que tienen un mayor estrés oxidativo<sup>(310)</sup>.

### 5.2.2.- Metabolismo y función hepática

En varios estudios se ha demostrado una clara relación entre obesidad en la adolescencia y esteatosis hepática no alcohólica, diagnosticada por pruebas de imagen y asociada a un aumento significativo de la ALT. El diagnóstico de certeza de esta patología se establece por biopsia hepática, pero esta prueba pocas veces es factible<sup>(311-314)</sup>. Además, en diferentes trabajos se ha observado que el 50% de estos pacientes que presentan ya diagnóstico de esteatosis hepática no alcohólica, presentan a su vez Acantosis Nígricans y una evidente resistencia a la insulina<sup>(315-317)</sup>. En nuestro trabajo, cuando hemos comparado obesos con individuos con normopeso no hemos encontrado valores significativamente superiores de la ALT y, de hecho, en el sexo femenino no se constatan ni siquiera una tendencia a presentar niveles más elevados.

No hemos contrastado el resultado de laboratorio con estudio de imagen ni biopsia, pero con los datos que disponemos no podemos decir que nuestros adolescentes obesos presenten alteración de la función hepática.

Mientras la ALT nos habla de función hepática, la GGT (Gamma-glutamyl transpeptidasa) nos indica estrés oxidativo. En múltiples trabajos se han asociado los niveles de GGT con el nivel de triglicéridos e hiperinsulinismo, de hecho hay trabajos que hablan de que los niveles de GGT junto con el índice HOMA son los mejores indicadores de síndrome metabólico<sup>(318-321)</sup>. Nuestros pacientes obesos presentan, en ambos sexos y de forma significativa, un aumento de la GGT, de los triglicéridos y de la insulina, lo que podría indicar que en adolescentes obesos existe ya estrés oxidativo hepático.

Por otro lado, sí hemos observado una asociación significativa entre hiperinsulinismo y la presencia de Acantosis Nígricans, que se traduce un riesgo 3 veces superior para los individuos que la presentan.

En resumen, los adolescentes obesos de este trabajo presentan un importante componente oxidativo dado por: un fenotipo lipídico

aterogénico, una tendencia al aumento de PON1 y disminución de la actividad paraoxonasa y lactonasa, así como aumento de GGT y mayor resistencia a la insulina.

## **6.- Variables cardiovasculares y ejercicio**

En los individuos obesos de nuestro trabajo observamos valores superiores de todos los parámetros cardiovasculares estudiados: frecuencia cardiaca y tensión arterial sistólica y diastólica en estado basal y tras una prueba de esfuerzo. Estas diferencias son significativas para todas las variables a excepción de la tensión arterial diastólica en el test de Astrand que, aunque es mayor en los obesos, no alcanza la significación estadística. La relación entre obesidad y aumento de tensión arterial, así como la mala adaptación al ejercicio encontrada en nuestro trabajo, es un hecho bien descrito en estudios anteriores<sup>(322)(323)</sup> y es un claro reflejo clínico de los efectos sobre el sistema cardiovascular de la obesidad que se demuestran ya en la adolescencia.

Por otro lado, observamos en el test IPAQ que los adolescentes obesos dedican menos tiempo a hacer ejercicio y más tiempo a actividades sedentarias que los adolescentes con normopeso. Estos datos junto con las relaciones antes citadas entre obesidad e hipertensión, justifican los datos obtenidos en el Test de Astrand.

## **7.- Ecografía carotídea**

La ecografía de carótidas se realizó siguiendo las recomendaciones de los consensos europeo y americano, según las cuales se deben tomar medidas a nivel de la arteria carótida común, el bulbo carotídeo y la arteria carótida interna, dado que los primeros signos de arterioesclerosis se manifiestan a nivel de la bifurcación carotídea<sup>(284)(285)</sup>. Las ecografías fueron tomadas siempre

por el mismo individuo y posteriormente las mediciones las realizó otro individuo que desconocía el grupo, caso o control, al que pertenecían las imágenes. El personal que realizó este estudio estaba debidamente entrenado y el soporte del *software* para realizar las mediciones aportó una mayor homogeneidad.

B. Böhm et al. realizaron un estudio poblacional del GIM carotideo en 267 adolescentes. En dicho estudio demostraron que el GIM carotideo era mayor en los varones y que estaba en relación con la edad en el sexo femenino y en el masculino aumentaba hasta los 11 años, estabilizándose durante la pubertad. También observaron una relación entre el IMC y el GIM carotideo en el sexo femenino<sup>(205)</sup>.

En nuestro trabajo observamos que, tanto en los casos como en los controles, el GIM carotideo es también mayor en el sexo masculino y que los adolescentes obesos presentan un GIM carotideo mayor en todos los territorios explorados, siendo las diferencias significativas en el caso de la arteria carótida interna en las niñas. Por otro lado, a diferencia del estudio de B. Böhm, cuando analizamos la relación entre el GIM carotideo y la edad, sólo encontramos significación estadística en el caso del sexo masculino.

En cuanto a las diferencias entre sexos, vemos que éstas son únicamente significativas en los adolescentes obesos. En el caso de los controles, los varones tienen también mayor GIM carotideo pero sin llegar a la significación, probablemente porqué el tamaño de esta muestra es menor. El hecho de que el GIM carotideo en el sexo masculino sea ya evidentemente superior durante la adolescencia, ha sido observado en múltiples estudios<sup>(324-326)</sup>. Probablemente, estas diferencias podrían deberse a que el aumento estrogénico durante la adolescencia de las niñas, actúe ya como un factor protector cardiovascular por su efecto de redistribución de la grasa corporal<sup>(327)</sup>.

## 8.- Síndrome Metabólico

Tomando el síndrome metabólico como indicador de riesgo cardiovascular, se ha analizado la asociación de las distintas variables estudiadas a dicho síndrome. Para ello, hemos utilizado como valores de referencia la circunferencia de la cintura  $\geq$  percentil 90 de la población según edad y sexo aplicando los criterios para la definición de síndrome metabólico de la IDF en niños tomándose como referencia las tablas utilizadas por el estudio realizado por J.R. Fernández et al.<sup>(200)</sup>.

Una vez definida la presencia o no de síndrome metabólico, observamos que este síndrome se asociaba con la edad por lo que se buscó dicha asociación en el resto de variables con el fin de descartar a la edad como variable confusional. Tras el análisis, sólo obtuvimos asociación de la edad con la Adiponectina, que corregimos estadísticamente por edad para poder analizar su relación con el síndrome metabólico.

### 8.1.- Antropometría y antecedentes familiares

Puesto que en la definición del síndrome metabólico se utiliza una variable antropométrica (circunferencia de cintura), es de esperar que el resto de variables antropométricas también sean superiores en los pacientes con síndrome metabólico y que dicha asociación tenga escaso valor.

Si el análisis lo realizamos según las variables antropométricas de los padres, encontramos una relación entre la presencia de síndrome metabólico en los adolescentes y el IMC de sus progenitores, alcanzando la significación estadística en el caso de las madres. Sin embargo, esta asociación no nos aclara su origen causal dado que tanto en las madres como en sus hijos, concurren igualmente factores genéticos y ambientales. Algunos estudios han establecido una asociación entre los antecedentes familiares de los niños y el desarrollo de síndrome metabólico<sup>(328)</sup>, pero también existe evidencia de que el peso de los padres y su nivel socioeconómico influyen en el peso de los niños<sup>(292)(293)</sup>. Así pues, estos resultados pueden ser dados por múltiples factores que no podemos



dilucidar en este estudio. En cualquier caso, nuestro trabajo pone en evidencia que el peso de las madres tiene mayor importancia que el de los padres como predictor de que sus hijos presenten o no síndrome metabólico lo cual podría indicar a una mayor preponderancia de los factores ambientales. Dicha asociación se observa también en el éxito o fracaso de la intervención dándole al peso de las madres un papel importante que podría relacionarse con los hábitos higiénico-nutricionales familiares y que abriría nuevas líneas de investigación.

## 8.2.- Disfunción endotelial e inflamación

### 8.2.1.- Recuento plaquetario

Como se ha comentado anteriormente, los individuos obesos de nuestro trabajo tienen tendencia a tener un mayor número de plaquetas comparado con el grupo con normopeso. Del mismo modo, cuando estudiamos a los individuos obesos que presentan SM, éstos tienen nuevamente niveles plaquetarios más elevados de alrededor de 30.000 plaquetas más respecto a los individuos obesos sin SM, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Si tomamos la elevación plaquetaria como un indicador de estado proinflamatorio y protrombótico<sup>(300-302)</sup>, nuestros datos nos ponen de manifiesto que tanto la obesidad en la adolescencia como la presencia de síndrome metabólico se asocian a gradaciones superiores de inflamación.

### 8.2.3.- Resistencia a la insulina

Observamos que los adolescentes que presentan AN tienen un riesgo 2,5 veces mayor de tener SM, lo que hace de este sencillo signo clínico un indicador de riesgo cardiovascular en los adolescentes con obesidad.

### 8.2.4.- Proteínas inflamatorias

En cuanto a la **PCR y los leucocitos** que se observaban más elevados de forma significativa en los adolescentes obesos, por lo que hace referencia al síndrome metabólico, no se muestran como variables que lo discriminen. Es

decir, son parámetros proinflamatorios muy sensibles en los adolescentes con obesidad pero que resultan poco específicos para estratificar mayor riesgo cardiovascular en adolescentes obesos.

Lo mismo sucede con la **Adiponectina**, que a pesar de que en diferentes estudios se han asociado niveles más bajos de esta proteína con SM<sup>(311)(314)</sup>, en nuestro trabajo solo hemos podido observar esta tendencia sin llegar a la significación.

De mayor interés son los resultados obtenidos con la **IL-8** y el **sCD40L** que en el análisis anterior observamos una tendencia a la elevación en los adolescentes con obesidad y aquí las diferencias cobran significación estadística. Parece pues que dichas proteínas se relacionarían más con un estado metabólico de riesgo cardiovascular que con la simple presencia de obesidad en la adolescencia.

Algunos trabajos han relacionado los niveles de **IL-8** con el IMC y con el perímetro abdominal<sup>(88)(89)</sup>. Por otro lado, en relación a la fisiopatología, se ha demostrado que **IL-8** tiene funciones de estabilización de la placa de ateroma, lo que le da a IL-8 un papel a nivel metabólico en relación al riesgo cardiovascular que ya podríamos detectar en la adolescencia.

El **sCD40L** está asociado con la activación plaquetaria y con un estado protrombótico. Dicha relación podría explicarnos en parte que el recuento plaquetario sea también significativamente mayor en los individuos que presentan SM.

Además, se ha demostrado en otros trabajos la función del sCD40L en la estabilización de la placa de ateroma<sup>(137)(138)</sup>, y sus niveles plasmáticos se han relacionado con mayor riesgo de padecer un accidente cerebrovascular agudo, es decir, sus niveles elevados suponen un importante indicador de riesgo cardiovascular<sup>(139)(140)</sup>. Con estas evidencias podemos decir que, al igual que

con la IL-8, los niveles elevados de sCD40L en el subgrupo de obesos con SM podrían significar que estos adolescentes presentarían un mayor riesgo de formación de placas de ateroma.

En cuanto a la **MCP-1** y la **IL-18** observamos que, aunque existe una tendencia a tener niveles más elevados en los adolescentes con SM, estas diferencias no son significativas. Estos resultados se pueden deber a que se necesite una población más amplia para poder establecer una significación estadística, o bien a que formen parte de indicadores de riesgo cardiovascular en etapas más evolucionadas de la patología cardiovascular.

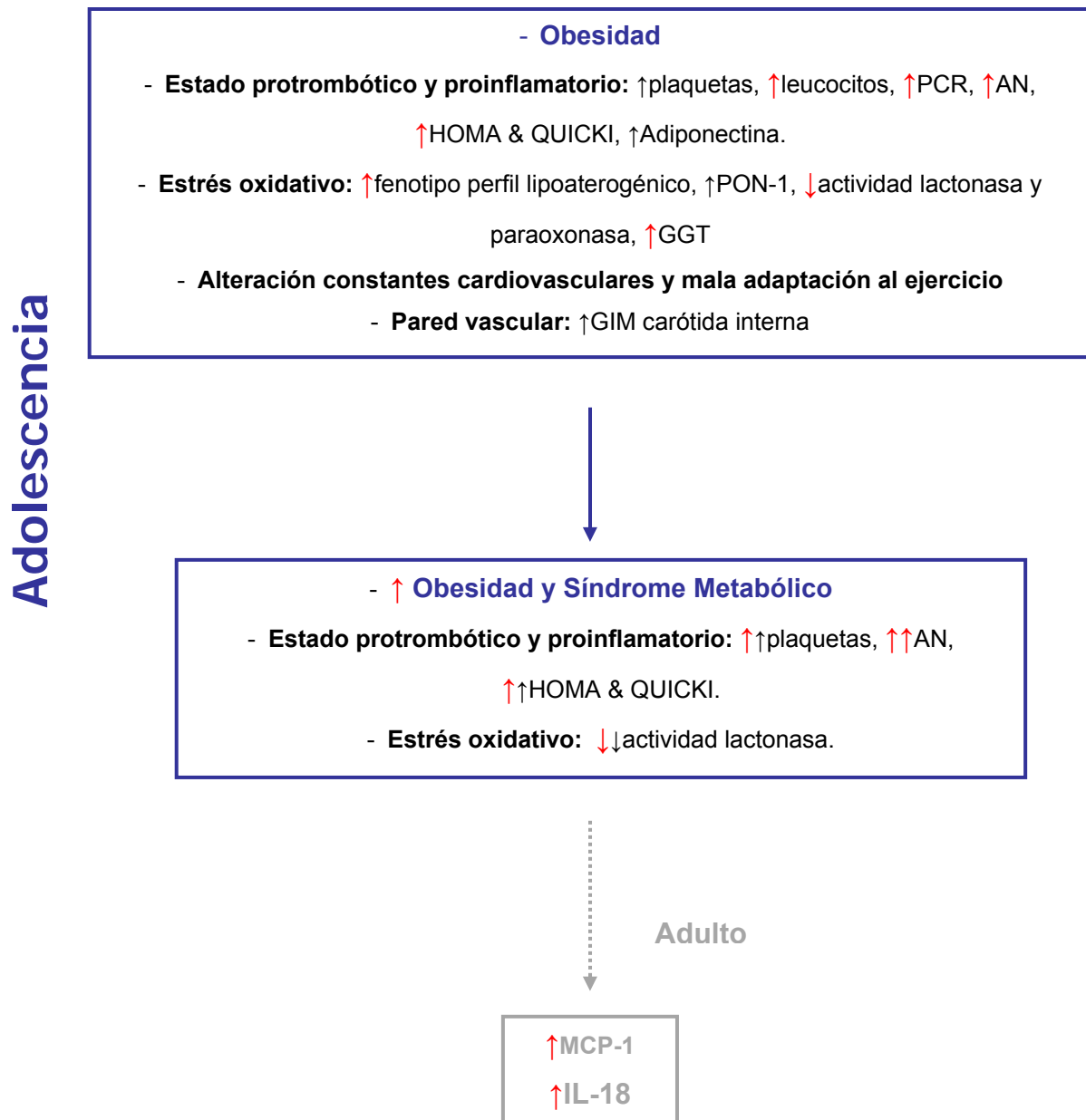
### 8.3.- Disfunción endotelial y oxidación

Los parámetros oxidativos que en los adolescentes obesos se muestran significativamente superiores en este segundo análisis no muestran diferencias significativas entre adolescentes con SM y sin SM. Se siguen manteniendo las tendencias a niveles superiores de lípidos aterogénicos, transaminasas y de PON1, pero la única diferencia estadísticamente significativa se encuentra en la actividad de la lactonasa que los individuos con SM presentan más baja.

En resumen, con los resultados que hemos obtenido en nuestro estudio, se podrían establecer dos niveles de riesgo cardiovascular en los adolescentes obesos con sus correspondientes elevaciones de parámetros analíticos para cada situación.

Esta posible estratificación se refleja en la *Figura 1*. Las flechas negras indican significación estadística en uno de los dos sexos, mientras que las rojas que la significación estadística se manifiesta en ambos géneros.

**Figura 1: Niveles de riesgo cardiovascular en adolescentes obesos**



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI

RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL ADOLESCENTE OBESO: REVERSIBILIDAD CLÍNICA, METABÓLICA Y DE LA PARED VASCULAR  
TRAS UNA INTERVENCIÓN

Neus Paris Miro

ISBN:978-84-693-8849-5/DL:T.1955-2010

## Análisis longitudinal

### 1.- Intervención higiénico-nutricional

#### 1.1.- Análisis del consumo calórico

En primer lugar para saber el punto de partida para iniciar la intervención y en que cuestiones se debía incidir más en cada individuo, se realizó un análisis del consumo calórico mediante un registro de tres días, dos diarios y uno de festivo.

De todos los métodos para evaluar la ingesta dietética de una persona, no existe ninguno que tenga una total fiabilidad y utilidad en todos los casos, de manera que la utilización de un método u otro va a depender de muchos factores tales como la edad del paciente, el objetivo del estudio, el tipo de población que se estudia, etc.<sup>(329)</sup>.

El método utilizado para la valoración de la ingesta en este estudio está validado<sup>(330)</sup> y es uno de los métodos más precisos que se conocen hasta la fecha<sup>(331)</sup>. A pesar de esto, tiene el inconveniente de que puede provocar modificaciones en los hábitos alimentarios de los participantes y de que a menudo puede ser difícil de realizar, pues es recomendable pesar siempre los alimentos antes y después de la ingesta para conocer la cantidad exacta que se ha consumido, y eso no siempre es factible<sup>(332)</sup>.

#### 1.2.- Protocolo de intervención

Basándonos en la efectividad de múltiples trabajos publicados, en nuestro estudio hemos realizado una intervención combinada en la que hemos incidido sobre la dieta, el ejercicio y la terapia conductual y motivacional<sup>(255)(256)</sup>. Además, se ha realizado una intervención individualizada para cada adolescente en la que se ha hecho partícipe a los padres y se ha incidido en conocimientos teóricos y en la implicación de cada individuo. Por otro lado,

los pacientes han sido seguidos de cerca con visitas mensuales y con objetivos lo más concretos y concisos posibles para asegurar un mayor cumplimiento de la intervención.

La combinación de todos los puntos anteriormente comentados que han perfilado nuestra intervención, pensamos que son los que han proporcionado el seguimiento de un 75,7% de los adolescentes obesos, así como la alta efectividad en cuanto a la buena evolución de su IMC Zscore (75,6%) y la mejoría en cuanto a los factores de riesgo cardiovascular que posteriormente se comentan. Estos resultados son exitosos si los comparamos con diferentes estudios en adolescentes obesos en los que se han realizado intervenciones de características parecidas con tasas de abandono la mayoría superiores al 30% y disminuciones del IMC en menos del 50% de los individuos tratados<sup>(333-336)</sup>.

A pesar de estos buenos resultados, la intervención se ha mostrado poco eficaz para conseguir la adherencia de un subgrupo de individuos y para conseguir la reducción del IMC de otro subgrupo. Por ello se han analizado las diferencias entre los adolescentes obesos que se habían adherido a la intervención y los que la habían abandonado encontrándose diferencias en cuanto al IMC y las variables antropométricas relacionadas al inicio del estudio en los individuos no adheridos y el IMC de sus madres, que eran significativamente mayores. Esto nos hace pensar que para intervenciones futuras y para conseguir una mayor adherencia la metodología empleada en aquellos individuos más obesos que tengan también madres más obesas tendría que ser distinta.

Del mismo modo, se analizan las diferencias del subgrupo de individuos que presentan una mala respuesta a la intervención y la única diferencia que encontramos en dicho subgrupo es que los individuos con mala respuesta a la intervención obtenían mayores puntuaciones en el test de auto evaluación, y tenían, por tanto, inicialmente una mejor autoimagen. Estas diferencias, aunque no estadísticamente significativas ( $p= 0.07$ ), sí son relevantes en números absolutos; los adolescentes que no responden a la intervención

obtienen una media de 15 puntos más en el test. Este hecho, hace que también nos replanteemos las estrategias de intervención para aquellos individuos en los que hemos de suponer un menor grado de motivación para disminuir su IMC.

### 1.2.1.- Dieta

Según estudios recientemente publicados, la efectividad de una dieta para perder peso no depende de la composición de los diferentes macronutrientes que la definan, sino de la cantidad calórica ingerida<sup>(234)</sup>. Por esta razón, el primer punto sobre el que incidimos en los individuos de nuestro trabajo fue disminuir la cantidad calórica de sus comidas.

Por otra parte, en nuestro estudio nos enfrentamos a una población todavía en crecimiento en la que tenemos unos objetivos que van más allá de la simple pérdida de peso, buscando también revertir sus posibles factores de riesgo cardiovascular como son el perfil lipídico, la resistencia a la insulina y su estado inflamatorio. Por esta razón y basándonos en los múltiples estudios<sup>(224-227)(229-230)</sup>, incidimos en una dieta baja en grasas saturadas, racionamiento de los hidratos de carbono y rica en fibra, acompañada de un incremento en la actividad física diaria.

## 2.- Reversibilidad de los factores de riesgo cardiovascular

Para el estudio de la reversibilidad de los diferentes factores de riesgo cardiovascular después de la intervención higiénico-nutricional, realizamos un análisis en cinco situaciones diferentes.

En primer lugar estudiamos el efecto que la intervención causa en todos los obesos que finalizan la intervención. Estos resultados nos dan una idea de la efectividad que puede tener dicha intervención, independientemente de la evolución que hayan podido tener respecto a su IMC y la presencia o no de SM. En los otros cuatro análisis, buena/mala evolución respecto a su IMC



Zscore y SM, se busca establecer los posibles efectos sobre los demás factores de riesgo cardiovascular en los adolescentes obesos.

## 2.1.- Evolución de las diferentes variables estudiadas en los adolescentes obesos después de la intervención

### 2.1.1.- Antropometría

En todo el grupo de obesos que terminaron la intervención se observa un descenso de la mayoría de las variables estudiadas relacionadas con la adiposidad, lo que pone de manifiesto la efectividad de la intervención higiénico-nutricional realizada.

### 2.1.2.- Disfunción endotelial e inflamación

En el grupo de obesos que se adhiere a nuestra intervención hasta el final se observa una disminución de la **insulinemia, índice HOMA, plaquetas, PCR e IL-18**; parámetros que como se ha comentado anteriormente, responden de una forma muy sensible a cambios inflamatorios.

El descenso significativo de la **insulinemia** y el **Índice HOMA** responden a una disminución de la resistencia a la insulina y, consecuentemente, una disminución del riesgo de padecer diabetes Mellitus tipo II en la edad adulta<sup>(55)</sup>, si se lleva a cabo una intervención higiénico-nutricional de las características de nuestra intervención. Si el descenso de dichas variables asociadas a riesgo cardiovascular se debe al tipo de dieta o bien al cambio de estilo de vida o aumento del ejercicio, es una cuestión que no podemos discernir, pues como se ha comentado anteriormente, se trata de una intervención combinada.

En cuanto a la **IL-18**, que en el estudio transversal no mostraba diferencias en los adolescentes obesos respecto al grupo control con normopeso, cuando se realiza una intervención sobre los individuos obesos sí se observa un descenso que es estadísticamente significativo. La ingesta de fibra y el descenso del

IMC se han visto relacionados con una disminución de los niveles plasmáticos de dicha proteína<sup>(156)(158)(159)</sup>, pero hasta la fecha no existe ningún estudio que relacione una intervención en adolescentes obesos y la evolución de la IL-18. Según nuestros resultados, la IL-18 podría ser considerada como un marcador de la efectividad y cumplimiento de una intervención.

Finalmente, respecto a la **Adiponectina**, observamos que la intervención realizada es capaz de situar los niveles plasmáticos de los adolescentes obesos incluso por encima de los adolescentes con normopeso. El hecho de que los adolescentes con normopeso experimenten un descenso de sus niveles de Adiponectina, creemos que responde a que dicha proteína presenta una relación inversa con la edad<sup>(311)(314)</sup>. Esta afirmación es acorde con los estudios citados y con nuestro análisis estadístico en el que se observó dicha relación de forma estadísticamente significativa. Por otro lado, observamos que los adolescentes obesos que han seguido nuestra intervención, no sólo no descienden sus niveles pasado 1 año, sino que los aumentan hasta situarse incluso en valores superiores que los de los adolescentes con normopeso. Sin embargo, las diferencias plasmáticas de dicha proteína observadas en nuestros adolescentes no alcanzan la significación estadística probablemente debido al tamaño de la muestra pero el signo de la evolución de ambos grupos marca una clara tendencia que sugeriría una disminución del riesgo cardiovascular producido por la intervención. De acuerdo con estos resultados, la IL-18 o la PCR muestran más cambios que la Adiponectina tras una intervención nutricional probablemente debido al efecto de la edad. Sin embargo, si analizamos la evolución de la Adiponectina de ambos grupos y, a diferencia de lo que ocurre con IL-18 y la PCR, la Adiponectina se normaliza tras la intervención, alcanzando los valores de la población de individuos con normopeso con la que pierde toda significación estadística.

### 2.1.3.- Disfunción endotelial y oxidación

La intervención higiénico-nutricional realizada es capaz de mejorar el **perfil lipoterogénico** de los adolescentes obesos, produciendo un descenso del colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos. Por otro lado, el colesterol VLDL y HDL no presentan modificaciones estadísticamente significativas. Probablemente haría falta una intervención de más larga duración con un mayor número de individuos para valorar si se producen o no cambios en ambas lipoproteínas.

En cuanto al **metabolismo hepático**, observamos que nuestra intervención es capaz de mejorar la función hepática pero no el estrés oxidativo. En el estudio transversal no se observan diferencias estadísticamente significativas entre obesos y controles respecto a la ALT, en cambio, cuando incidimos sobre los individuos obesos observamos que podemos reducir los niveles plasmáticos de dicha transaminasa. El significado de estos resultados es de difícil interpretación y nos sugieren que la intervención realizada mejora parámetros inflamatorios hepáticos aún sin que estos se hayan visto afectados por la obesidad. Estos resultados abren una nueva línea de investigación que nos lleve a discernir qué cambios producidos por la intervención tienen una influencia sobre la inflamación hepática (ALT) y porque no se manifiestan sobre otros parámetros como la GGT que se relacionan más con estrés oxidativo.

### 2.1.4.- Variables cardiovasculares

En las variables cardiovasculares observamos una clara mejoría de la capacidad para el ejercicio con un descenso estadísticamente significativo de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial diastólica, así como un aumento del consumo de oxígeno y de la duración del test de Astrand.

A nivel basal no se observan diferencias estadísticamente significativas, por lo que pensamos que la intervención higiénico-nutricional incide inicialmente

sólo sobre el ejercicio y que probablemente con el aumento del tiempo dedicado a hacer deporte y la mejoría de la composición corporal, a largo plazo, podrían observarse también diferencias a nivel basal. Para aclarar este último punto serían precisas intervenciones de más larga duración.

#### 2.1.5.- Ecografía carotídea

Para la evaluación de la evolución del GIM carotídeo hemos comparado los resultados del grupo de obesos con el del grupo control, dado que en numerosos estudios se ha relacionado el aumento del GIM carotídeo con la edad<sup>(205)(337)</sup>.

En otros trabajos se ha observado que los adolescentes obesos sometidos a una intervención dietética disminuyen su GIM carotídeo<sup>(214)</sup>. En nuestro estudio el descenso del GIM carotídeo a nivel del bulbo carotídeo y un descenso estadísticamente significativo en el GIM de la arteria carótida interna. Por otro lado, en el grupo control se observa una tendencia al ascenso en los tres territorios explorados, siendo significativo el ascenso en el GIM de la arteria carótida común.

El hecho de que los adolescentes con normopeso, a los que no se les ha realizado ninguna intervención, presenten un ascenso en los tres territorios podría estar relacionado con el aumento del GIM carotídeo con la edad.

Cuando analizamos los resultados obtenidos en los diferentes territorios carotídeos, vemos que el GIM de la **arteria carótida común** es el único que aumenta en los obesos y también es el único en que este ascenso se hace significativo en los adolescentes con normopeso. Estos resultados nos hacen pensar que el GIM de la arteria carótida común podría ser el que más relacionado esté con la edad, y que en un grupo en crecimiento como el de los adolescentes, éste podría no ser el territorio idóneo para valorar riesgo cardiovascular.

Por otro lado, a nivel de la **arteria carótida interna**, que en el análisis transversal ya mostraba diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, el GIM presenta un descenso significativo en los adolescentes obesos y una tendencia al aumento en los adolescentes con normopeso. En base a estos resultados, podemos decir que la intervención hace disminuir el GIM de la arteria carótida interna de los adolescentes obesos y que dicha arteria podría ser el mejor territorio para valorar la evolución del riesgo cardiovascular en los adolescentes.

## 2.2.- Evolución de las diferentes variables estudiadas en los adolescentes obesos según su respuesta a la intervención

En este apartado se analiza el efecto que produce la disminución del IMC sobre las diferentes variables estudiadas y la mejora de su estado metabólico en los adolescentes obesos después de una intervención higiénico-nutricional.

### 2.2.1.- Disfunción endotelial e inflamación

Tanto en el grupo de todos los obesos que terminan la intervención como en el de los obesos que mejoran su SM, se observa una disminución significativa de los niveles de IL-18, mientras que en el subgrupo de adolescentes obesos que disminuyen su IMC Zscore esta disminución de IL-18 no es significativa. Estos resultados podrían sugerir que la disminución de esta variable está más relacionada con la propia intervención y los cambios metabólicos que produce que con la simple pérdida de IMC.

Los factores de la intervención que causan la disminución de dicha proteína, podrían relacionarse con otras variables como una dieta más rica en fibra o bien el aumento del tiempo dedicado a actividades deportivas, tal y como se postula en diferentes trabajos realizados en adultos<sup>(156)(158)(159)</sup>. En este estudio no quedan reflejadas las variables que inciden directamente sobre los niveles plasmáticos de IL-18, pero se abre una nueva línea de investigación en este campo.

### 2.2.2.- Disfunción endotelial y oxidación

En referencia al **perfil lipídico**, observamos una disminución del colesterol total y del colesterol LDL en los tres subgrupos estudiados, lo cual podría indicar que esta mejoría es debida a la propia intervención independientemente de haber llegado a obtener una mejoría del IMC. Por otro lado, los niveles de triglicéridos disminuyen únicamente si la intervención ha tenido un resultado positivo, ya sea en cuanto a disminución de su IMC ZScore como a la mejoría del síndrome metabólico, pudiéndose considerar por ello un indicador de buena evolución de la intervención.

Cuando analizamos la función hepática, observamos que el descenso de **ALT** es significativo en los tres subgrupos estudiados, tanto si evolucionan bien como si tomamos a todos los adolescentes obesos que terminan la intervención sin especificar su evolución. Por otro lado, otros parámetros hepáticos como la GGT, no presentan disminuciones significativas en ninguna de las situaciones estudiadas, aunque sí se aprecia una tendencia al descenso en el grupo que consigue disminuir su IMC.

La relación entre los niveles de **GGT**, triglicéridos y la presencia de SM está ya documentada<sup>(315-321)</sup>. Sin embargo, en nuestro trabajo observamos que a los individuos a los que les mejoramos su estado metabólico presentan una disminución de los niveles plasmáticos de triglicéridos pero no de GGT. Dichos resultados parecen indicar que la intervención no consigue una disminución significativa del estrés oxidativo hepático, a pesar de que los individuos tengan una buena evolución de su estado metabólico y presenten una disminución de sus niveles plasmáticos de triglicéridos. Por otro lado, la tendencia a la disminución de la GGT acompañado de la disminución de triglicéridos sólo en el grupo de obesos que disminuyen su IMC, nos hace pensar que una intervención de características parecidas con importante

pérdida de peso y de más larga evolución, podría conseguir reducir también el estrés oxidativo hepático de forma significativa.

### 2.2.3.- Variables cardiovasculares

En cuanto a las variables cardiovasculares observamos que los obesos con buena evolución respecto al IMC, consiguen mejorar la capacidad para el esfuerzo con tensiones arteriales diastólicas y frecuencias cardíacas más bajas, y con un mayor consumo de oxígeno, un tiempo de duración del Test de Astrand más largo y no cambian de forma significativa las variables cardiovasculares en estado basal.

Mientras que los adolescentes obesos que han seguido la intervención hasta al final pero que han aumentado su IMC no mejoran ninguno de estos parámetros y obtienen valores de tensión arterial sistólica en el Test de Astrand significativamente superiores.

La tensión arterial se ha relacionado con la obesidad en múltiples trabajos, a través de mecanismos relacionados con el engrosamiento de la pared vascular y la insulinoresistencia. Si la hipertensión arterial es causa o consecuencia del engrosamiento vascular es un dato sobre el que existe importante desacuerdo en la literatura<sup>(176)(181)</sup>. Los individuos obesos de nuestro estudio han disminuido algunas variables relacionadas con el grosor vascular y sin embargo no han presentado disminuciones significativas de su tensión arterial basal, lo que indicaría que el engrosamiento vascular en el caso de los adolescentes obesos probablemente no sería un factor causal. Los adolescentes obesos presentan tensiones arteriales más elevadas que tras disminuir su grado de obesidad, insulinoresistencia y GIM carotídeo, no se modifican.

Así pues, con los resultados obtenidos, podemos concluir que la intervención es capaz de disminuir ciertos parámetros cardiovasculares relacionados con el ejercicio pero no a nivel basal y que otras variables como la tensión arterial sistólica en un test de esfuerzo estarían relacionadas con el aumento de peso

por lo que para mejorar la resistencia cardiovascular la intervención que se realice debe implicar una importante pérdida de peso.

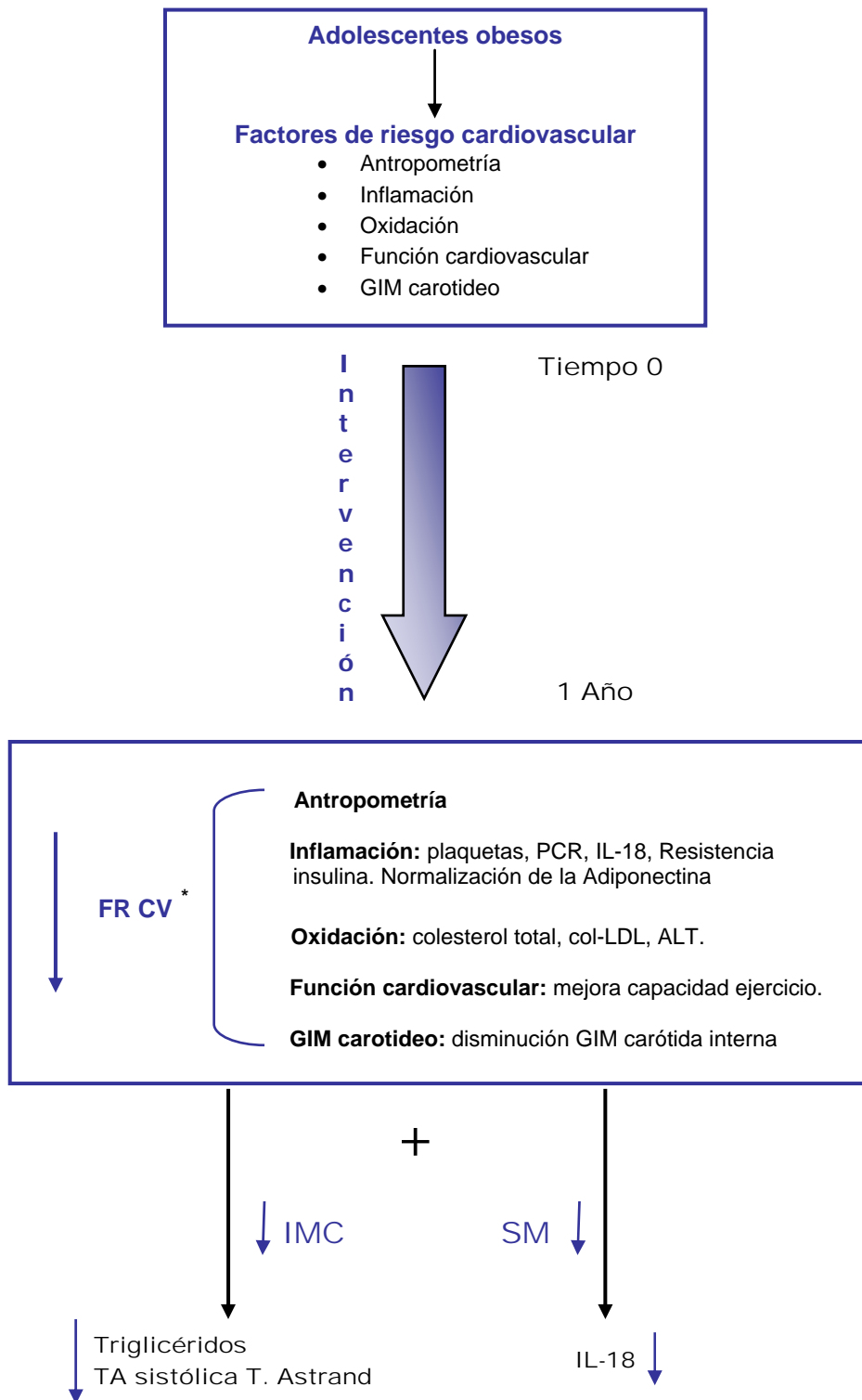
#### 2.2.4.- Ecografía carotídea

En la ecografía carotídea vemos nuevamente que en el GIM de la arteria carótida interna es dónde se observan los cambios más significativos. Seguir una intervención, así como perder peso, implica una disminución del grosor íntima-media de este territorio carotídeo. Dicho territorio, a pesar de que no se ve alterado al mejorar el SM de los adolescentes obesos, sí que presenta un aumento cuando dicho SM sigue una mala evolución.

En conclusión podemos afirmar que una correcta intervención, la pérdida de peso y el control del estado metabólico, pueden relacionarse, en la adolescencia, con disminuciones en el grosor de la pared vascular, y que el territorio idóneo para valorar dichos cambios es a nivel de la arteria carótida interna.

A continuación, se expresa en la Figura 1 un resumen de los cambios observados tras la intervención higiénico-nutricional.





**Figura 1:** resumen de los cambios observados tras la intervención higiénico-nutricional (\*FR CV: Factores de Riesgo Cardiovascular)

## **CONCLUSIONES**

Las conclusiones de este estudio se exponen a continuación en base a los objetivos inicialmente descritos.

### Conclusión 1

#### Objetivo1:

Determinar las diferencias clínicas, inflamatorias, oxidativas y vasculares entre adolescentes con normopeso y obesidad.

**A nivel clínico:** los adolescentes obesos, respecto a los adolescentes con normopeso, tienen un nivel socioeconómico más bajo, dedican más tiempo a actividades sedentarias, tienen un nivel de autoestima inferior y presentan niveles de tensión arterial sistólica y diastólica más elevados, así como menor capacidad para el ejercicio. El tiempo de lactancia materna no se ha mostrado como un factor diferencial entre ambos grupos.

**A nivel inflamatorio:** los adolescentes obesos presentan un estado inflamatorio superior a los adolescentes con normopeso, dado por un mayor recuento plaquetario, más resistencia a la insulina, mayor recuento leucocitario y PCR, y niveles inferiores de Adiponectina en el sexo femenino. Así mismo, presentan una tendencia a tener niveles superiores de sCD40L, IL-6 e IL-8 en comparación con el grupo control. La PCR es la proteína inflamatoria que mayores diferencias muestra entre ambos grupos mientras que, durante la adolescencia, las diferencias respecto a las proteínas IL-18 y MCP-1 no se manifiestan.

**A nivel oxidativo:** los adolescentes obesos presentan niveles de oxidación superiores, dados por un perfil lipoaterogénico, una disminución de la actividad de la lactonasa y una tendencia a presentar niveles plasmáticos de PON1 más elevados y menor actividad paraoxonasa.

A nivel hepático los adolescentes obesos no presenta mayor inflamación, pero sí más estrés oxidativo que se expresa con más concentración plasmática de GGT.

**A nivel de la pared vascular:** Los adolescentes obesos tienen mayor GIM carotideo en los tres territorios explorados, con una diferencia significativa en la arteria carótida interna en el sexo femenino. Los adolescentes de sexo masculino presentan tendencia a tener un GIM carotideo superior al del sexo femenino, que en los obesos es significativo a nivel de las arterias carótida común y carótida interna.

## Conclusión 2

### Objetivo 2:

Evaluar el efecto de una intervención higiénico-nutricional basada en objetivos en adolescentes obesos; investigando los cambios en su antropometría, resistencia cardiovascular, estado inflamatorio, oxidativo y grosor de la pared vascular después de dicha intervención.

La intervención higiénico-nutricional basada en objetivos es efectiva porque muestra un bajo índice de abandonos y una levada efectividad para disminuir el Índice de Masa Corporal y los indicadores de adiposidad, presentando reversibilidad de muchos de los factores de riesgo cardiovascular observados al inicio del estudio:

**A nivel cardiovascular** mejora la capacidad para el ejercicio que se manifiesta en el Test de Astrand por el aumento del consumo de oxígeno y del tiempo de duración de la prueba así como por una disminución de tensión arterial y frecuencia cardíaca.

**A nivel inflamatorio:** disminución del recuento plaquetario, PCR y resistencia a la insulina. Normalización de los valores de Adiponectina.

**A nivel oxidativo:** disminución del colesterol total, colesterol LDL y ALT.

**Pared vascular:** disminución del GIM carotideo a nivel de la arteria carótida interna.

### Conclusión 3

#### Objetivo secundario 1:

Estudiar las características diferenciales respecto a nivel socioeconómico, antropometría, antecedentes personales y familiares, del grupo que no responde a la intervención bien porque no se adhieren a ella o porque aumenta su Índice de Masa Corporal.

Los individuos obesos que no se adhieren a la intervención tienen un Índice de Masa Corporal más elevado y madres más obesas. Los pacientes que no disminuyen su Índice de Masa Corporal presentan menor motivación al inicio del estudio. Para ambos grupos, se hacen necesarias nuevas estrategias terapéuticas.

### Conclusión 4

#### Objetivo secundario 2:

Determinar qué variables clínicas, inflamatorias, oxidativas y de la pared vascular, difieren entre los adolescentes obesos que presentan Síndrome Metabólico y los adolescentes obesos que no lo presentan.

Los adolescentes con Acantosis Nígricans tienen mayor riesgo de presentar Síndrome Metabólico.

**Variables inflamatorias:** Los adolescentes obesos con SM presentan más inflamación que los adolescentes obesos sin SM. Tienen mayor recuento plaquetario, más resistencia a la insulina y niveles plasmáticos de sCD40L e IL-8 más elevados. Por otro lado, no nos sirven para discernir entre ambos grupos el recuento leucocitario, la PCR, la Adiponectina, la IL-18 y la MCP-1.

**A nivel oxidativo:** sólo difieren en la actividad de la lactonasa que los adolescentes con SM la tienen más baja.

**GIM carotideo:** no existen diferencias entre ambos grupos.

## Conclusión 5

### Objetivo secundario 3:

Analizar qué variables inflamatorias y oxidativas se modifican dependiendo de la efectividad de una intervención respecto a la mejoría del IMC y del síndrome metabólico.

Las variables que se relacionan con la modificación del IMC son los niveles plasmáticos de triglicéridos y la tensión arterial sistólica en el Test de Astrand.

La variable que se relaciona con una mejoría del estado metabólico es la IL-18.

## Conclusión 6

### Objetivo secundario 4:

Determinar el mejor territorio carotideo para valorar el riesgo cardiovascular en adolescentes obesos.

El territorio carotideo que mejor discrimina los adolescentes obesos de los que presentan normopeso es la carótida interna.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI

RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL ADOLESCENTE OBESO: REVERSIBILIDAD CLÍNICA, METABÓLICA Y DE LA PARED VASCULAR  
TRAS UNA INTERVENCIÓN

Neus Paris Miro

ISBN:978-84-693-8849-5/DL:T.1955-2010

## **ANEXOS**

## ANEXO 1: Puntos de corte de obesidad y sobrepeso en la infancia

Tabla 1.(obesidad)

Edad	Varones	Mujeres
9	22.8	22.8
9.5	23.4	23.5
10	24	24.1
10.5	24.6	24.8
11	25.1	25.4
11.5	25.6	26.1
12	26	26.7
12.5	26.4	27.2
13	26.8	27.8
13.5	27.2	28.2
14	27.6	28.6
14.5	28	28.9

Tabla 2. (sobrepeso)

Edad	Varones	Mujeres
9	19.1	19.1
9.5	19.5	19.5
10	19.8	19.9
10.5	20.2	20.3
11	20.6	20.7
11.5	20.9	21.2
12	21.2	21.7
12.5	21.6	22.1
13	21.9	22.6
13.5	22.3	23
14	22.6	23.3
14.5	23	23.7

*Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. BMJ 2000; 320: 1240-1243*



## ANEXO 2: Nivel socioeconómico de la familia valorada

**Nombre:** \_\_\_\_\_ **Código:** \_\_\_\_\_

**Fecha:** \_\_\_\_\_

**1) Número de personas que viven en la casa (incluido el entrevistado):** \_\_\_\_\_

**2) Número de hermanos (incluido el entrevistado):** \_\_\_\_\_

**3) Curso realizado:** \_\_\_\_\_

**4) ¿En qué tipo de centro estudias?** \_\_\_\_\_

1- No estudio

2- Privado

3- Concertado

4- Público

5- Ns/nc

**3) Nivel de estudios de los padres :    PADRE: \_\_\_\_\_    MADRE:**

\_\_\_\_\_

1- No sabe leer / escribir

2- Sin estudios pero lee y escribe

3- Primera etapa de EGB / ciclo inicial y medio de Primaria

4- EGB completa / 5º y 6º de Primaria y primer ciclo de ESO

5- BUP / segundo ciclo de ESO y primero de Bachillerato

6- FP I

7- COU / segundo de Bachillerato

8- FP II

9- Titulado de grado medio

10-        Titulado de grado superior

11-        Otros:

\_\_\_\_\_

12-        Ns/nc

**4) Situación laboral de los padres: PADRE: \_\_\_\_\_ MADRE:**

\_\_\_\_\_

- 1- Estudia
- 2- Trabaja
- 3- Paro
- 4- Labores del hogar
- 5- Incapacitado
- 6- Jubilado
- 7- Otros: padre: \_\_\_\_\_ madre: \_\_\_\_\_

**5) Si están trabajando ¿Qué tipo de contrato tienen?:**

**PADRE: \_\_\_\_\_ MADRE: \_\_\_\_\_**

- 1- Sin contrato
- 2- Contrato eventual
- 3- Contrato de prácticas
- 4- Contrato de interino
- 5- Contrato fijo
- 6- Ns/nc

**6) ¿Son autónomos o empleados? PADRE: \_\_\_\_\_ MADRE:**

\_\_\_\_\_

- 1- Empleado
- 2- Autónomo sin empleados
- 3- Autónomo con empleados

**6) Tipo de horario de trabajo: PADRE: \_\_\_\_\_ MADRE:**

\_\_\_\_\_

- 1- Media jornada
- 2- Jornada partida
- 3- Jornada continua de día
- 4- Jornada de noche
- 5- Turnos
- 6- A horas, irregular
- 7- Otros: padre: \_\_\_\_\_ madre: \_\_\_\_\_

**7) ¿Cuántas horas trabajan a la semana?**

**PADRE:** \_\_\_\_\_ h/semana

**MADRE:** \_\_\_\_\_ h/semana

**8) Categoría profesional de los padres (ocupación actual o última ocupación).**

**PADRE:** \_\_\_\_\_ **MADRE:** \_\_\_\_\_

- 1- No trabaja
- 2- Directivos administración pública o de empresas con más de 10 trabajadores
- 3- Directivos de empresas con menos de 10 trabajadores
- 4- Técnicos, profesionales, científicos e intelectuales de grado superior
- 5- Técnicos, profesionales, científicos e intelectuales de grado medio
- 6- Escritores y artistas de la creación o la interpretación
- 7- Técnicos y profesionales de apoyo (delineantes, representantes de comercio, profesionales del espectáculo, deportistas)
- 8- Empleados de tipo administrativo (repcionistas, secretarios/as, auxiliar administrativo/a...)
- 9- Trabajadores de servicios de restauración, personal de protección y comerciantes (cocineros, camareros, auxliar enfermería, peluqueros, cuidadores, policías, bomberos, funcionario prisiones, guardia jurado, dependientes, modelos de moda, arte o publicidad)
- 10- Trabajadores cualificados de la agricultura y de la pesca.
- 11- Artesanos y trabajadores cualificados de las industrias manufactureras, construcción y minería, (jefe de obra, encargado pintores, albañiles, carpinteros, fontaneros electricista, limpieza fachadas, jefe taller de máquinas, mineros, canteros, trabajadores industria alimentaria, bebidas y tabaco)
- 12- Operadores instalaciones y maquinaria
- 13- Trabajadores no cualificados
- 14- Labores del hogar

- 15- Cuidar niños/ancianos
  - 16- Clases particulares
  - 17- Mensajero, repartidor
  - 18- Otros:
- 

**9) Descripción del trabajo:**

PADRE: \_\_\_\_\_

MADRE: \_\_\_\_\_

### ANEXO 3: Registro de la ingesta 24 horas---3 días

#### INFORMACIÓN PARA LLENAR CORRECTAMENTE ESTE REGISTRO

Este registro nos ayudará a conocer lo que come y por tanto es fundamental que **NO EFECTÚE CAMBIOS RESPECTO A LO QUE HARÍA** si no se hiciese el registro. Para poder evaluar la dieta es necesario anotar el consumo de alimentos durante tres días consecutivos (**dos días entre semana y uno festivo**) (Domingo, Lunes, Martes) **Si conocemos lo que come podemos ayudarle a mejorar su dieta.**

¿Cómo completar adecuadamente el registro de alimentos?

#### Tabla A: INGESTA DE ALIMENTOS

##### Alimentos sólidos

**Columna 1:** Anote el horario en el cual el niño come o bebe y el tipo de comida realizada.

**Columna 2:** Anote el lugar en donde el niño realiza cada comida (Ej.: en casa, en casa de la abuela, en la escuela, etc.)

**Columna 3:** Describa exactamente todos los alimentos y bebidas consumidos, indicando el tipo, marca, características del alimento y modo de preparación, según las siguientes indicaciones:

**Alimentos listos para consumir:** de una descripción detallada

**Marca comercial:** Siempre que sea posible, anote la marca

**Contenido graso:** Leche de vaca desnatada, semi o entera, y el porcentaje de grasa que tiene (Ej.: leche de vaca 3,5% grasa)

**Productos Dietéticos:** Jugo light (marca), limonada light (marca), margarina con bajo contenido graso (marca), etc.

**Tipo:** Especificar la clase de alimento (Ej.: queso parmesano, de porciones, etc.; pan blanco, integral, etc.)

**Modo de preparación/consumo:** cocida, cruda, empanado y frito, a la parrilla, al horno, con o sin piel (Ej: manzana pelada, pollo sin piel al horno, etc.)

**Comidas preparadas/precocinadas:** Anote tipo y marca (Ej.: salteado de verduras con gambas Frudesa. Si es posible, adjunte la parte del envoltorio en que aparece la composición nutricional.

**Columna 4:** Anote la cantidad de alimento ofrecido al niño, así como lo que ha dejado en el plato sin consumir, según las siguientes indicaciones.

Tipo de alimentos	Unidad de medida utilizada
<b>Verduras y hortalizas</b> - zanahoria, patatas, cebolla, pimiento, etc. ----- - Lechuga, endivia, etc. ----- - Judía verde ----- - Puré de verduras, sopa ----- - Puré de patatas ----- - Patatas tipo fast food -----	- unidad (pequeña, mediana, grande), y cantidad consumida (entera, mitad) - hojas - número de judías utilizadas - ración (plato de postre, grande o sopero, y tamaño de la ración: pequeña, mediana, grande) - ración (pequeña, mediana, grande) - ración (pequeña, mediana, grande)
<b>Frutas</b> -manzana, pera, plátano, naranja, etc. ----- -Fresas, fresas, uvas, cerezas----- -Melón, sandía -----	- unidad (pequeña, mediana, grande), y cantidad consumida (entera, mitad) - 10 unidades, o porción (pequeña, mediana, grande) - tajada
<b>Legumbres</b> -Guisantes congelados ----- -Garbanzos, judías blancas, lentejas	- puñado, cucharada (postre o sopero) - puñado (crudo), taza de café (crudo), cucharones (cocidos)
<b>Carnes rojas, ave, pescados y mariscos (crudo)</b> -pollo, pavo ----- -ternera ----- -conejo ----- -cordero ----- -cerdo ----- -pescado ----- -mariscos (cigalas, gambas, etc.)--- -calamares, sardina, sepia, etc. -----	- presa, cuarto de muslo, cuarto de pechuga - bistec, hamburguesa, chuleta, costilla - presa, cuarto - costilla, filete de pierna - carne magra, costilla, chuleta, lomo, libritos, pie entero - filetes o rodajas - unidades - unidades
<b>Embutidos</b> -jamón york, chorizo, lomo embutido, fuet, mortadela, beicon, salami, salchicha, etc. -frankfurt -----	- loncha - unidad (pequeña, mediana, grande)
<b>Huevo</b> -entero -----	- unidad (grande, mediano, pequeño). Si no lo utiliza entero, anote lo utilizado (clara, yema)
<b>Cereales (crudo)</b> -arroz ----- -pasta (maravilla, fideos) ----- -macarrones, lacitos, etc. ----- -harina -----	- cucharada, taza, puñado - puñado mano abierta, taza, cucharada (sopero o postre, colmada o rasa) - cucharada (postre o sopero, colmada o rasa) - cucharada (postre o sopero, colmada o rasa)
<b>Grasas</b> -aceite ----- -mantequilla, margarina ----- -mayonesa -----	- cucharada (café, postre, sopero) - porción, cucharadas (café, postre) - cucharada (postre o sopero), sobre fast food

<p><b>Pan y derivados</b>                  -tipo de pan (barra, baguette, payés, de molde, etc.) -----                    -bastón -----                  -galletas (María, digestive, doubles rellenas, etc.) -----                  -palitos, grisines -----                  -panecillos -----                    -panecillos (tipo Bimbo) -----                  -Tostadas comerciales -----                  -Cereales desayuno, muesli -----</p>	<p>- Nº de rebanadas y grosor aproximado. Cantidad consumida (media, entera)                  - unidades y cantidad consumida (entero, medio)                  - unidades, tamaño y cantidad consumida (entera, media)                    - unidades y cantidad consumida (entero, medio)                  - unidad (mini, pequeño, mediano, grande) y cantidad consumida (entero, medio)                  - largo, redondo y cantidad consumida (entero, medio)                  - Nº de unidades, tamaño y cantidad consumida (entera, media)                  - Cucharadas, tazas</p>
<p><b>Pastelería</b>                  -bollo, croissant, donut, magdalena, palmera, polvorones, etc. -----                    -----                    -Coca -----                  -----                  -Pastel -----                  -----</p>	<p>- unidad (mini, chica, mediana, grande), tipo (con o sin chocolate, etc.) y cantidad consumida (entera, media)                  - ración                  - ración</p>
<p><b>Mermeladas, miel, azúcares</b>                  -azúcar -----                    -miel, mermelada -----                  -cacao en polvo -----</p>	<p>- cucharada (café, postre o sopera; colmada o rasa), sobre de bar, terrón                  - cucharada (café o postre)                  - cucharada (café o postre, colmada o rasa)</p>
<p><b>Helados</b>                  -Cremoso con palo, comerciales                  -Cucurucho -----</p>	<p>- unidad                  - número y tamaño de bochas</p>
<p><b>Golosinas y chocolates</b>                  -Caramelos, chupa-chup, nube, palote, gomas de azúcar, bombones, etc. -----                  -Tableta de chocolate -----</p>	<p>- unidad                    - ración individual</p>
<p><b>Aperitivos</b>                  -Aceitunas -----                  -Boca-bits, fritos, ganchitos -----                  -Patatas chips -----</p>	<p>- unidad (con o sin hueso, rellenas o no)                  - bolsa individual                  - puñado, bolsa pequeña</p>
<p><b>Platos precocinados</b>                  -Canelones, croquetas, escalopes de pollo, filetes rebozados de merluza, varitas de pescado -----                  -Empanadilla -----                  -Pizza congelada (redonda) -----</p>	<p>- unidad                    - unidad (pequeña, mediana, grande)                  - individual, porción</p>

### **Tabla B: DESCRIPCIÓN DE LAS RECETAS**

Esta tabla debe utilizarse cuando se consuma algún plato más elaborado, que lleva varios ingredientes en su preparación (Ej.: ensaladilla rusa, paella, etc.). Anote el nombre del menú (Ej.: albóndigas con salsa), todos los ingredientes utilizados, y el método de cocción utilizado. Si se come de algún plato consumido por toda la familia (Ej.: paella), anote las cantidades de todos los ingredientes utilizados en la preparación, y señale la porción que ha comido (Ej.: 2 cucharadas de postre de arroz con salsa).

### **Tabla C: DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD FÍSICA**

En esta tabla deben anotarse los minutos que se dedican a cada una de las actividades que se indican  
En 3 periodos de tiempo :

- Hasta las 12 del medio día
- De las 12 del medio día a las 6 de la tarde (18 horas)
- Desde las 6 de la tarde (18 horas) hasta la hora de acostarse

Ejemplo:

	<u>Minutos hasta las 12 h</u>	<u>12-18 horas</u>	<u>A partir de las</u>
<u>18 horas</u>			
Andar	20 minutos	10 minutos	nada





Fecha/día: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ día 1 (**Domingo**)

**Tabla B:** Descripción de las recetas

Receta: \_\_\_\_\_

Cantidad	Ingredientes utilizados en la preparación

Receta: \_\_\_\_\_

Cantidad	Ingredientes utilizados en la preparación

Receta: \_\_\_\_\_

Cantidad	Ingredientes utilizados en la preparación

**Tabla C Actividad física:** (especificar minutos de cada actividad)

<u>Actividades</u>	<u>Minutos hasta las 12 h</u>	<u>Minutos de 12 a 18h</u>	<u>Minutos desde las 18h hasta la noche</u>
Andar (a la escuela etc.)			
Juegos en el patio de la escuela			
Deporte en la escuela			
Deporte extraescolar			
Actividad no deportiva extraescolar			
Televisión			
Ordenador			
Otras (especificar): _____			



Fecha/día: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ día 2 (**Lunes**)

**Tabla B:** Descripción de las recetas

Receta: \_\_\_\_\_

Cantidad	Ingredientes utilizados en la preparación

Receta: \_\_\_\_\_

Cantidad	Ingredientes utilizados en la preparación

Receta: \_\_\_\_\_

Cantidad	Ingredientes utilizados en la preparación

**Tabla C Actividad física:** (especificar minutos de cada actividad)

<u>Actividades</u>	<u>Minutos hasta las 12 h</u>	<u>Minutos de 12 a 18h</u>	<u>Minutos desde las 18h hasta la noche</u>
Andar (a la escuela etc.)			
Juegos en el patio de la escuela			
Deporte en la escuela			
Deporte extraescolar			
Actividad no deportiva extraescolar			
Televisión			
Ordenador			
Otras (especificar): _____			



Fecha/día: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ día 3 (**Martes**)

**Tabla B:** Descripción de las recetas

Receta: \_\_\_\_\_

Cantidad	Ingredientes utilizados en la preparación

Receta: \_\_\_\_\_

Cantidad	Ingredientes utilizados en la preparación

Receta: \_\_\_\_\_

Cantidad	Ingredientes utilizados en la preparación

**Tabla C** Actividad física: (especificar minutos de cada actividad)

<u>Actividades</u>	<u>Minutos hasta las 12 h</u>	<u>Minutos de 12 a 18h</u>	<u>Minutos desde las 18h hasta la noche</u>
Andar (a la escuela etc.)			
Juegos en el patio de la escuela			
Deporte en la escuela			
Deporte extraescolar			
Actividad no deportiva extraescolar			
Televisión			
Ordenador			
Otras (especificar): _____			

## ANEXO 4: Análisis de la despensa

### Objetivos próxima visita:

1.- \_\_\_\_\_

2.- \_\_\_\_\_

3.- \_\_\_\_\_

4.- \_\_\_\_\_

5.- \_\_\_\_\_

Apunta la lista de productos alimentarios que se encuentran en los **armarios**, **frigorífico** y en la **despensa** de tu casa y el número de cada uno de ellos:

### **PRODUCTOS CANTIDAD (paquetes, envases...) LOCALIZACIÓN**

Bebidas

- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 

Productos desayuno

- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
-

## **PRODUCTOS CANTIDAD (paquetes, envases...) LOCALIZACIÓN**

Cosas para picar

(patatas fritas, chocolate chuches frutos secos...)

- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 

Verduras y frutas

- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 

Latas conservas y otros

- 
- 
- 
-



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI

RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL ADOLESCENTE OBESO: REVERSIBILIDAD CLÍNICA, METABÓLICA Y DE LA PARED VASCULAR  
TRAS UNA INTERVENCIÓN

Neus Paris Miro

ISBN:978-84-693-8849-5/DL:T.1955-2010

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. World Health Organisation. Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva: WHO; 1998.
2. Lobstein T, Baur L, Uauy R. Obesity in children and young people: A crisis in public health. Report to the World Health Organization by the International Obesity TaskForce. *Obes Rev* 2004;5 (Suppl 1): 5-104.
3. Strauss RS, Pollack HA. Epidemic increase in childhood overweight, 1986-1998. *JAMA*. 2001 Dec 12;286(22):2845-8.
4. Aranceta J, Pérez-Rodrigo C, Serra Ll, Ribas L, Quiles J, Tojo R, et al y Grupo Colaborativo para el estudio de la obesidad en España. Prevalencia de la obesidad en España: resultados del estudio SEEDO 2000. *Med Clin* 2003; 120: 608-12.
5. Ll. serra-Majem, L. Ribas Barba, J. Aranceta Bartrina, et al. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del estudio enKid (1998-2000). *Med Clin (Barc)* 2003; 121(19):725-32.
6. LA Moreno, MI Mesana, M González-Gross<sup>2</sup>, CM Gil, J Fleta, J Wärnberg, JR Ruiz, A Sarrià, A Marcos, M Bueno and the AVENA Study Group. Anthropometric body fat composition reference values in Spanish adolescents. The AVENA Study. *European Journal of Clinical Nutrition* 2006; 60:191-196.
7. M. González-Gross, M. J. Castillo, L. Moreno, E. Nova, D. González-Lamuño, F. Pérez-Llamas, A. Gutiérrez, M. Garaulet, M. Joyanes, A. Leiva y A. Marcos. Alimentación y valoración del estado nutricional de los adolescentes españoles (Estudio AVENA). Evaluación de riesgos y propuesta de intervención. I. Descripción metodológica del proyecto. *Nutr. Hosp.* 2003;18(1):15-28.
8. Paidós'84. Estudio epidemiológico sobre nutrición y obesidad infantil. Proyecto Universitario, Madrid, Jomagar, 1985.
9. Lobstein T, Frelut ML. Prevalence of overweight among children in Europe. *Obes Rev.*2003 Nov;4(4):195-200

10. Gibson R., Principles of nutritional assessment. Oxford University Press, New York, Oxford, 1990: 247-262.
11. Valtueña Martínez S, Arija Val V, Salas-Salvadó J. Estado actual de los métodos de evaluación de la composición corporal: descripción, reproductibilidad, precisión, ámbitos de aplicación, seguridad, coste y perspectivas de futuro. *Med Clín (Barc)* 1996; 106: 624-35.
12. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; 320: 1240-1243.
13. Hernández M, Sánchez E, Sobradillo B. Curvas y tablas de crecimiento. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F editores. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia 2º edición. Barcelona: Ediciones Doyma 2000; p 1441-1499
14. Carrascosa A, Yeste D, Copil A, Gussinyé M. Aceleración secular del crecimiento. Valores de peso, talla e índice de masa corporal en niños, adolescentes y adultos jóvenes de la población de Barcelona. *Med Clin (Barc)* 2004; 123:445-51
15. Briones E, Perea E, Ruiz MP, Torro C, Gili M. The Andalusian Nutritional Survey: Comparison of the nutritional status of Andalusian children aged 6-60 months with that of the NCHS/CDC reference population. *Bull WHO*. 1989;67: 409-16.
16. Clivillé R, Fernandez-Ballart J, Salas J, Feliu A, González Hidalgo R, Martí-Henneberg C. Estudio longitudinal multidisciplinario de desarrollo puberal. I. Evolución de los parámetros clínicos y de la composición corporal en función de la maduración puberal. *Rev Esp Pediatr* 1990; 46: 495-501.
17. De la Puente M, Canela J, Álvarez J, Salleras L, Vicens-Calvet E. Cross-sectional growth study of the child and adolescent population of Catalonia (Spain). *An Human Biol*. 1997;24:435-52
18. Ferrández A, Baguer L, Labarta JI, Labena C, Mayayo E, Puba B, Rueda C, Ruiz-Echarri M. Longitudinal study of normal Spanish children from birth to adulthood (anthropometric, pubertal, radiological and intellectual data). *Pediatr Endocr Rev* 2005;2:423-559

19. Hernández AM, Tebar FJ, Serrano S, Alvarez I, Illan F, Valdés M. Estudio antropométrico de la población escolar de la Comunidad Autónoma de Murcia. *Med Clin (Barc)*. 1992;98:651-5
20. López-Siguero JP, Fernández García JM, de Luna Castillo JD. Estudio transversal de talla y peso de la población de Andalucía desde los 3 años a la edad adulta. *BMC Endocrine Disorders* 2007 (en prensa).
21. Moreno B, Monereo S, Moreno J, Desco M. Curvas de crecimiento de la Comunidad Autónoma de Madrid. En: Moreno B, editor. Retrasos del crecimiento. Madrid: *Jarpio*; 1988. p. 7-22.
22. Rosique J, Gordón PM, Rebato E, González-Montero M, Callejo L, Moreno E, Marrodán MD. Estudio auxológico de muestras contemporáneas e históricas de la población madrileña: aplicación del modelo 1 de Preece-Baines. *An Esp Pediatr* 2001;54: 468-476.
23. Sandin M, Fraile R, Pérez M, González A, López P, García L. Curvas de crecimiento de niños de la Comunidad de Madrid. *Madrid: Ediciones de la Universidad Autónoma de Madrid*; 1993
24. Serra L, Aranceta J, Pérez C, Moreno B, Tojo R, Delgado A y Grupo colaborativo AEPEENC-SEEDO. Curvas de referencia para la tipificación ponderal. *Madrid: IM&C, S.A.* 2002; 9-69
25. Sobradillo B, Aguirre A, Aresti U, Bilbao A, Fernández-Ramos C, Lizárraga A, Lorenzo H, Madariaga L, Rica I, Ruiz I, Sánchez E, Santamaría C, Serrano JM, Zabala A, Zurimendi B, Hernández M. Curvas y Tablas de Crecimiento. Estudios longitudinal y transversal. Fundación Faustino Orbegozo. Bilbao 2004. ISBN: 84-607-9967-0
26. Suárez RG, Trujillo R, Díaz-KLamas MD, Toledo F, Alguacil P, Sierra A. Estudio del crecimiento de la población pediátrica de la Comunidad Canaria. Madrid: Ediciones Ergón; 1994.
27. Tojo R, Fraga JM, Peña J. Curvas de crecimiento. (ed) Universidad de Santiago, Santiago de Compostela 1981.
28. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Child Growth Standards based on length/height and age. *Acta Paediatrica* 2006;Suppl;450:7-154

29. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Reliability in the WHO Multicentre Reference Study. *Acta Paediatrica* 2006;Suppl;450:382.
30. Deshmukh PR, Dongre AR, Gupta SS, Garg BS. Newly developed WHO growth standards: implications for demographic surveys and child health programs. *Indian J Pediatr.* 2007 Nov;74(11):987-90
31. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. Center for Lifetime Health Research, School of Medicine, Wright State University, USA.
32. Llop-Viñolas D, Vizmanos B, Closa R, Escribano J, Fernández-Ballard JD, Martí-Henneberg C. Onset of puberty at eight years of age in girls determines a specific tempo of puberty but does not affect adult height. *Acta Paediatrica* 2004;93:874-9
33. Carrascosa A., Audi L., Bosch-Castane J., Gussinye M., Yeste D., Albisu M.A., Clemente M., Ferrandez A., Bager L. Influencia de la edad en el inicio del brote de crecimiento puberal en la talla adulta. *Med Clin (Barc).* 2008 May 10;130(17):645-9.
34. Carrascosa Lezcano A, Ferrández Longás A, Yeste Fernández D, García-Dihinx Villanova J, Romo Montejo A, Copil Copil A et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte I: valores de peso y longitud en recién nacidos de 26-42 semanas de edad gestacional. *An Pediatr (Barc).* 2008; 68 (6): 544 – 551.
35. Carrascosa Lezcano A, Fernández García JM, Fernández Ramos C, Ferrández Longás A, López-Siguero JP, Sánchez González E, et al y Grupo Colaborador Español. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte II: valores de talla, peso e índice de masa corporal desde el nacimiento a la talla adulta. *An Pediatr (Barc).* 2008;68(6):552-69
36. Cara B Ebbeling, Dorota B Pawlak, David S Ludwig. Childhood obesity: public-health crisis, common sense cure. *Lancet* 2002;360:473-482

37. Visser M, Bouter L, McQuillan G, Werner M, Harris T. Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics*. 2001; 107(1).
38. Ford E. C-reactive protein concentration and cardiovascular disease risk factors in children. *Circulation*. 2003;108:1053-58.
39. Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med*. 1992;327:1350-5.
40. Sinaiko A, Donahue R, Jacobs D, Prineas R. Relation of weight and rate of increase in weight during childhood and adolescent to body size, blood pressure, fasting insulin and lipids in young adults. *Circulation*. 1999; 99:1471-76.
41. Steinberger J, Daniels S. Obesity, insulin resistance, diabetes and cardiovascular risk in children. *Circulation*. 2003;107:1448-53.
42. Kapiotis S, Holzer G, Schaller G et al. A proinflammatory state is detectable in obese children and is accompanied by functional and morphological vascular changes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26(11):2541-6.
43. Joan-Josep Cabré, Francisco Martín, Bernardo Costa, Josep L Piñol, Josep L Llor, Rosa Solà, et al. Metabolic Syndrome as a Cardiovascular Disease Risk Factor: Patients Evaluated in Primary Care. *BMC Public Health* 2008; 8:251.
44. Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? *Circulation*. 2004;109(21 suppl 1):II27-II33
45. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 1993;362:801-809
46. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:1135-1143
47. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology*. 2003; 144: 2195-2200

48. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N Engl J Med.* 1996;334:150–154 *Pediatrics* Volume 118, Number 4, October 2006 1689 Downloaded from www.pediatrics.org by on June 18, 2009.
49. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med.* 2005;352:20–28
50. Jarvisalo MJ, Putto-Laurila A, Jartti L, et al. Carotid artery intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Diabetes* 2002;51:493–498
51. Zhu W, Huang X, He J, Li M, Neubauer H. Arterial intima-media thickening and endothelial dysfunction in obese Chinese children. *Eur J Pediatr.* 2005;164:337–344
52. Abbott RA, Harkness MA, Davies PS. Correlation of habitual physical activity levels with flow-mediated dilation of the brachial artery in 5–10 year old children. *Atherosclerosis.* 2002;160:233–239
53. Jarvisalo MJ, Raitakari M, Toikka JO, et al. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation.* 2004;109:1750–1755
54. Undas A, Brozek J, Szczeklik A. Homocysteine and thrombosis: from basic science to clinical evidence. *Thromb Haemost.* 2005;94:907–915
55. Ye J. Role of insulin in the pathogenesis of free fatty acid-induced insulin resistance in skeletal muscle. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2007 Mar;7(1):65-74
56. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000;321:405
57. Salas-Salvadó J, Salas-Salvado J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B; Grupo Colaborativo de la SEEDO. [SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria]. *Med Clin (Barc)* 2007;128(5):184-96;S.

58. García-Lorda P, Bulló M, Balanzà R, Salas-Salvadó J. C-reactive protein, adiposity and cardiovascular risk factors in a Mediterranean population. *Int J Obes* 2006; 30: 468-74.
59. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365:1415-28.
60. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: Definition, pathophysiology, and mechanisms. *American Heart Journal* 2005; 149:33-45
61. Iannuzzi A, Licenciati MR, Acampora C, et al. Increased carotid intima-media thickness and stiffness in obese children. *Diabetes Care*. 2004; 27: 2506-08.
62. Stuart CA, Gilkison CR, Smith MM, et al. Acanthosis nigricans as a risk factor for non-insulin dependent diabetes mellitus. *Clin Pediatr* 1998;37:73-9.
63. Swart RA. Acanthosis nigricans. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:1-19.
64. Nguyen TT, Keil MF, Russell DL, et al. Relation of acnathosis nigricans to hyperinsulinemia and insulin sensitivity in overweight African American and white children. *J Pediatr* 2001;138:474-80.
65. Hirshler V, Aranda C, Oneto A, et al. Is acanthosis nigricans a marker of insulin resistance in obese children? *Diabetes Care* 2002;25:2353 (letter).
66. Wallace TM, Matthews DR. The assessment of insulin resistance in man. *Diabet Med*. 2002;19:527-34.
67. Mattews DR, Hosker JP, Rudenski AS; et al. Homeostasis model assessment insulin resistance and beta cell funtion from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
68. Bonora E, Kiechl S, Willeit J. Prevalance of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck study. *Diabetes* 1998;47:1643-9.
69. B. García cuartero, C. García Lacalle, C. Jiménez Lobo, et al. Índice HOMA y QUICKI, insulina y péptido C en niños sanos. Puntos de corte de riesgo cardiovascular. *An Pediatr (Barc)* 2007;66(5):481-90.



70. Mehmet Keskin, Selim Kurtoglu, Mustafa Kendirci, et al. Homeostasis Model Assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and Quantitative Insulin Sensitivity assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005;115:e500-e5003.
71. Katz A Nambi SS, Mather K, Baron AD, et al. quantitative insulin sensitivity check index: A simple accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2402-10.
72. Reaven GM, Scott EM, Grant PJ, Lowe GD, Rumley A, Wannamethee SG, Stratmann B, Tschoepe D, Blann A, Juhan-Vague I, Alessi MC, Bailey C. Hemostatic abnormalities associated with obesity and the metabolic syndrome. *J Thromb Haemost.* 2005 May;3(5):1074-85.
73. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2595-600
74. Mertens I, Van Gaal L. Visceral Fat as a Determinant of Fibrinolysis and Hemostasis. *Semin Vasc Med* 2005; 5:48-55.
75. Stephens JM, Pekala PH. Transcriptional repression of the GLUT4 and C/EBP genes in 3T3-L1 adipocytes by tumor necrosis factor-alpha. *J Biol Chem* 1991;266:21839-45.
76. Stephens JM, Lee J, Pilch PF. Tumor necrosis factor- $\alpha$  induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is accompanied by a loss of insulin receptor-mediated signal transduction. *J Biol Chem* 1997;272:971-6.
77. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest.* 2000;106:453-8.
78. C. González Pérez, A. Cabal García, P. turiel Lobo, et al. Estudio del perfil lipídico de una población infantil de 10 a 14 años en Atención Primaria. *Bol Pediatr* 1993;34:255-263.
79. Primo-Parmo SL, Sorenson RC, Teiber J, La Du BN. The human paroxonase/arylesterase gene (PON1) is one member of a multigene family. *Genomics* 1996;33:498-507

80. Eckerson HW, Romson J, Wyte CM, La Du BN. The human serum paroxonase polymorphism: identification of phenotypes by their response to salts. *Am J Hum Genet* 1983;35:214-227.
81. Eckerson HW, Wyte CM, La Du BN. The human serum paroxonase/arylesterase polymorphism. *Am J Hum Genet* 1983;35:1126-1138.
82. Adkins S, Gan KN, Mody M, La Du BN. Molecular basis for the polymorphic forms of human serum paroxonase/arylesterase: glutamine or arginine at position 191, for the respective A or B allozymes. *Am J Hum Genet* 1993;52:598-608.
83. Blatter Garin MC, James RW, Dussoix P, Blanché H, Passa P, Froguel P, Ruiz J. Paroxonase polymorphism Met-Leu54 is associated with modified serum concentrations of the enzyme. *J Clin Invest* 1997;99:62-66.
84. Draganov DI, Stetson PL, Watson CE, Billecke SS, La Du BN. Rabbit serum paraoxonase-3 (PON3) is a high density lipoprotein-associated lactonase and protects low density lipoprotein against oxidation. *J Biol Chem* 2000; 275:33435-42.
85. Sugano M, Tsuchida K, Makino N. High-density lipoproteins protect endothelial cells from tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 272:872-6.
86. Nofer JR, Levkau B, Wolinska I, Junker R, Fobker M, von Eckardstein A, Seedorf U, Assmann G. Suppression of endothelial cell apoptosis by high density lipoproteins (HDL) and HDL-associated lysosphingolipids. *J Biol Chem* 2001; 276:34480-5.
87. Sanghera DK, Aston CE, Saha N, et al. DNA polymorphisms in two paraoxonase genes (PON1 and PON2) are associated with the risk of coronary heart disease. *Am J Hum Genet*. 1998; 62:36-44.
88. Hermann SM, Blanc H, Poirier O, Arveiler D, Luc G, Evans A, Marques-Vidal P, Bard JM, Cambien F. The Gln/Arg polymorphism of human paraoxonase (PON 192) is not related to myocardial infarction in the ECTIM study. *Atherosclerosis* 1996;126:299-303.

89. Antikainen M, Murtomäki S, Syväne M, Pahlman R, Tahvanainen E, Jauhiainen M. The Gln-Arg 191 polymorphism of the human paraoxonase gene (HUMPPONA) is not associated with the risk of coronary artery disease in Finns. *J Clin Invest* 1996;98:883-885.
90. Natàlia Ferré, Mònica Tous, Antoni Paul, Alberto Zamora, Juan J. Vendrell, Alfredo Bardají, Jordi Camps, Cristobal Richart, Jorge Joven. Paraoxonase Gln-Arg (192) and Leu-Met(55) gene polymorphisms and enzyme activity in a population with a low rate of coronary heart disease. *Clinical Biochemistry* 2002;35:197-203.
91. Ebbeling CB, Pawlak DB, Ludwig DS. Childhood obesity: public-health crisis, common sense cure. *Lancet*. 2002; 360: 473-82.
92. Wassink AMJ, Olijhoek JK, Visseren FL. The Metabolic syndrome: metabolic changes with vascular consequences. *Eur J Clin Invest*. 2007; 37: 8-17.
93. Ferreti G, Bacchetti T, Moroni C, et al. Paraoxonase activity in high-density lipoproteins: a comparison between healthy and obese females *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:1728-1733.
94. Hedrick CC, Hassan K, Hough GP, Yoo JH, Simzar S, Quinto CR, Kim SM, Dooley A, Langi S, Hama SY, Navab M, Witztum JL, Fogelman AM. Short-term feeding of atherogenic diet to mice results in reduction of HDL and paraoxonase that may be mediated by an immune response. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:1946-52.
95. Mackness M, Bouiller A, Hennuyer N, Mackness B, Hall M, Tailleux A, Duriez P, DelflyB, Durrington P, Fruchart JC, Duverger N, Caillaud JM, Castro G. Paraoxonase activity is reduced by a pro-atherosclerotic diet in rabbits. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 269:232-6.
96. Deakin S, James RW. Genetic and environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-1. *Clin Sci (Lond)* 2004; 107:435-47.
97. Ferré N, Camps J, Fernández-Ballart J, Arija V, Murphy MM, Ceruelo S, Biarnés E, Vilella E, Tous M, Joven J. Regulation of serum

- paraoxonase activity by genetic, nutritional, and lifestyle factors in the general population. *Clin Chem* 2003; 49:1491-7.
98. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW.. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:972-8
  99. García-Moll X, Kaski JC.. Cardiopatía isquémica: marcadores de inflamación y riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 1999;52: 990-1003 Ginsberg HN.. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest.* 2000;106:453-8.
  100. Gustafson B, Hammarstedt A, Andersson CX, et al. Inflamed adipose tissue: a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007 Nov;27(11):2276-83.
  101. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: Adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation.*1999; 100 (25): 2473-2476.
  102. Tartaglia LA, Goeddel DV. Two TNF receptors. *Immunol Today* 1992; 13:151-3.
  103. Aderka D, Engelmann H, Maor Y, et al. Stabilization of the bioactivity of tumoral necrosis factor by its soluble receptors. *J Exp Med* 1992;175:323-9.
  104. Hotamisligil GS, Arner P, Atkinson RL, et al. Differential regulation of the p80 Tumor Necrosis Factor Receptor in human obesity and insulin resistance. *Diabetes* 1997;46:451-5.
  105. Fernández-Real JM, Broch M, Ricart W, et al. Plasma levels of the soluble fraction of Tumor Necrosis Factor Receptor-2 and insulin resistance. *Diabetes* 1998;47:1752-62.
  106. Fernández-Real JM, Broch M, Ricart W, et al. Plasma levels of soluble fraction of tumor necrosis factor- $\alpha$  receptors 1 and 2 are independent determinants of total and LDL-cholesterol concentrations in healthy subjects. *Atherosclerosis* 1999;146:321-7.

107. Yamuchi T, Kamon J, Ito Y, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003;423:762-769.
108. Kamigaki M, Sakue S, Tsujino I, et al. Oxidative stress provokes atherogenic changes in adipokine gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;339:624-632.
109. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, et al. Adiponectin gene expression is inhibited by beta-adrenergic stimulation via protein kinase A in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett* 2001;507:142-146.
110. Kim KY, Kim JK, Jeon JH, et al. C-Jun N-terminal kinase is involved in the suppression of adiponectin expression by TNF- $\alpha$  in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;327:460-467.
111. Gable DR, Hurel SJ, Humphries SE. Adiponectin and its gene variants as a risk factors of insulin resistance, the metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2006;188:231-244.
112. Mantzoros CS, Williams CJ, Manson JE, et al. Adherence to the Mediterranean dietary pattern is positively associated with plasma adiponectin concentrations in diabetic women. *Am J Clin Nutr* 2006;84:328-335.
113. Madsen EL, Rissanen A, Bruun JM, et al. Weight loss larger than 10% is needed for general improvement of levels of circulating adiponectin and marker of inflammation in obese subjects: a 3-year weight loss study. *Eur J Endocrinol* 2008;158:179-187.
114. Kim KY, Kim JK, Han SH, et al. Adiponectin is a negative regulator of NK cell cytotoxicity. *J Immunol* 2006;176:5958-5964.
115. Kazumi T, Kawaguchi A, Hirano T, et al. Serum adiponectin is associated with high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, and low-density lipoprotein particle size in young healthy men. *Metabolism* 2004;53:589-593.
116. Ouchi N, Nihara S, Arita Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, Adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001;103:1057-1063.

117. Iglaseder B, Mackevics V, Stadlmayer A, et al. Plasma adiponectin levels and sonographic phenotypes of subclinical carotid artery atherosclerosis: data from the SAPHIR Study. *Stroke* 2005;36:2577-2582.
118. Steppan CM, Bailey ST, Bath S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;6818:307-312.
119. Steppan CM, Lazar MA: Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab* 2002;1:18-23.
120. Minn AH, Patterson NB, Hoffmann SC, et al. Resistin is expressed in pancreatic islets. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;2:641-645.
121. Yura S, Sagawa N, Itoh H, et al. resistin is expressed in the human placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;3:1394-1397.
122. Wolfing B, Neumeier M, Buechler C, et al. Interfering effects of insulin, growth hormone and glucose on adipokine secretion. *Exp Clin Endocrinol diabetes* 2008;1:47-52.
123. Kawashima J, Tsuruzoe K, Motoshima H, et al. Insulin down-regulates resistin mRNA through the synthesis of protein(s) that could accelerate the degradation of resistin mRNA in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetologia* 2003;2:231-240.
124. M Li, A Fisette, X-Y Zhao, et al. Serum resistin correlates with central obesity but weakly with insulin resistance in Chinese children and adolescents. *Int J of Obesity* 2009;33:324-439.
125. Egashira K. Molecular mechanisms mediating inflammation in vascular disease. Special reference in monocyte chemoattractant protein-1. *Hypertension*. 2003; 41(part 2): 834-41.
126. 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 Obesity*. 2005; 29: 146-50.
127. Shin WS, Szuba A, Rockson SG. The role of chemokines in human cardiovascular pathology: enhanced biological insights. *Atherosclerosis*. 2002; 160:91-102.

128. Ni W, Egashira K, Kitamoto S, et al. New anti-monocyte chemoattractant protein-1 gene therapy attenuates atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation*. 2001; 103: 2096-2101.
129. Boring L, Gosling J, Clery M, Charo IF. Decreased lesion formation in CCR2<sup>-/-</sup> mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature*. 1999; 394: 894-7.
130. Rovin BH, Lu I, Saxena R. A novel polymorphism in the MCP-1 gene regulatory region influences MCP-1 expression. *Biochem Biophys Res Com*. 1999; 259:344-8.
131. Alonso-Villaverde C, Coll B, Parra S et al. Atherosclerosis in patients infected with HIV is influenced by a mutant monocyte chemoattractant protein-1 allele. *Circulation*. 2004; 110: 2204-09.
132. Sartipy P, Louskutoff DJ. Monocyte chemoattractant protein-1 in obesity and insulin resistance. *PNAS*. 2003. 100; 7265-70
133. Stevens J, Juhaeri, cai J, Evans G. Impact of body mass index on changes in common carotid artery wall thickness. *Obes Res*. 2002; 10:1000-07.
134. Christian Herder, Sophie Schneitler, Wolfgang Rathmann, et al. Low-Grade Inflammation, Obesity, and Insulin Resistance in Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4569-4574.
135. Daniel Graf, Sabine Müller, Ulf Korthauer, Cees van Kooten, Christoph Weise and Richard A. Kroczeckl. A soluble form of TRAP (CD40 ligand) is rapidly released after T cell activation. *Eur. J. Immunol* 1995;25: 1749-1754
136. Banchereau, J., Bazan, F., Blanchard, D., Britre, F., Galizzi, J. P., van Koolen, C., Liu, Y. J., Rousset, F. and Saeland, S. *Annu. Rev. Immunol* 1994.12: 881.
137. Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L. Mechanisms behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease: a FRISC II substudy. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:979-86.

138. Heeschen C, van Den Brand MJ, Hamm CW, Simoons ML. Angiographic findings in patients with refractory unstable angina according to troponin T status. *Circulation* 1999;100:1509-14
139. Aukrust P, Muller F, Ueland T, et al. Enhanced levels of soluble and membranebound CD40 ligand in patients with unstable angina: possible reflection of T lymphocyte and platelet involvement in the pathogenesis of acute coronary syndromes. *Circulation* 1999;100:614-20.
140. Christopher Heeschen, M.D., Stefanie Dimmeler, Ph.D., Christian W. Hamm, M.D., Marcel J. van den Brand, M.D., Eric Boersma, Ph.D., Andreas M. Zeiher, M.D., and Maarten L. Simoons, M.D. Soluble CD40 Ligand in Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2003;348:1104-11.
141. Giovanni Davì, Antonino Tuttolomondo, Francesca Santilli, Stefania Basili, Elisabetta Ferrante, dominico di Raimondo, Antonio Pinto and Giuseppe Licata. CD40 Ligand and MCP-1 as Predictors of Cardiovascular Events in Diabetic Patients with Stroke. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 2209; 16 (Advance Publication).
142. Santilli F, Davì G, Consoli A, cipollone F, Mezzetti A, Falco A, Taraborelli T, Devangelio E, Ciabattoni G, Basili S, Patrono C. Thromboxane-dependent CD40 ligand release in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:391-397.
143. Stumpf C, Lehner C, Raaz D, Yilmaz A, Anger T, Daniel WG, Garlics CD. Platelets contribute to enhanced MCP-1 levels in patients with chronic heart failure. *Heart* 2008;94:65-69.
144. Davì G, Catalano I, Averna M, Notarbartolo A, Strano A, Ciabattoni G, Patrono C. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1990;322:1769-1774.
145. Davì G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Eng J Med* 2007;357:2482-2494.
146. Urban M, Urban R, Krasowska I, Głowińska-Olszewska B, Stasiak-Barmuta A, Bossowski A, Koput A. Identification of the CD40 (CD154) ligand expression on the surface of conglomerate platelet-



- monocyte in children with the metabolic syndrome. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw* 2008;14(2):71-5.
147. Bhagat K, Balance P. Inflammatory cytokines impair endothelium-dependent dilatation in human veins in vivo. *Circulation* 1997;96:3042-3047.
148. Romano M, Sironi M, Toniatti C, et al. Role of IL-6 and its soluble receptor in induction of chemokines and leukocyte recruitment. *Immunity* 1997;6:315-325.
149. Ghayur T. Caspase-1 processes IFN-gamma-inducing factor and regulates LPS-induced IFN-gamma production. *Nature* 1997;386:619-623.
150. Akita. Involvement of Caspase-1 and Caspase-3 in the production and processing of mature human interleukin 18 in monocytic THP, 1 cells. *J Biol Chem* 1997;272:26595-26603.
151. Eric P. Zorrilla, Manuel Sanchez-Alavez, Shuei Sugama, et al. Interleukin-18 controls energy homeostasis by suppressing appetite and feed efficiency. *PNAS* 2007;104(26):11097-11102.
152. Stewart C. Whitman, Punnaivanam Ravisankar, Alan Daugherty. Interleukin-18 Enhances Atherosclerosis in Apolipoprotein E<sup>-/-</sup> Mice Through Release of Interferon- $\gamma$ . *Circ Res.* 2002;90:e34-e38.
153. Ziad Mallat, Anne Corbaz, Alexandra Scoazec, et al. Interleukin-18/Interleukin-18 binding Protein Signaling Modulates Atherosclerotic Lesion Development and Stability. *Circ Res.* 2001;89:e41-e45.
154. Hung J, McQuillan BM, Chapman CM, Thompson PL, Beilby JP. Elevated interleukin-18 levels are associated with the metabolic syndrome independent of obesity and insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(6):1268-73.
155. Stefan Blankenberg, Laurence Tiret, Christoph Bickel, et al. Interleukin-18 is a Strong Predictor of Cardiovascular Death in Stable and Unstable Angina. *Circulation* 2002;106:24-30.

156. Katherine Esposito, Alessandro Pontillo, Carmen Di Palo, et al. Effect of Weight Loss and Lifestyle Changes on Vascular Inflammatory Markers in Obese Woman: A Randomized Trial. *JAMA* 2003;289(14):1799-1804.
157. Simon W Rabkin. Therole of interleukin 18 in the pathogenesis of hypertension-induced vascular disease. *Nature* 2009;6(3):192-199.
158. Katherine Esposito, Franceso Nappo, Franceso Giugliano, et al. Meal modulation of circulating interleukine 18 and adiponectin concentrations in healthy subjects and in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2003;78:1135-40.
159. Katherine Esposito, Raffaele Marfella, Miryam Ciotola, et al. Effects of a Mediterranean-Style Diet on Endothelial Dysfuntions and Markers of Vascular Inflammation in the Metabolic Syndrome: A Randomized Trial. *JAMA* 2004;292(12):1440-1446.
160. Straub RH, Hense HW, Andus J, et al. Hormone replacement therapy and interrelation between serum interleukin-6 and body mass index in postmenopausal women: a population based etudy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;86:1154-9.
161. Fernández-Real JM, Broch M, Vendrell J, et al. Interleukin 6 gene polymorphism and lipid abnormalities in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1334-9.
162. Greenberg AS, Nordan RP, McIntosh J, et al. Interleukin-6 reduces lipoprotein lipase activity in adipose tissue of mice in vivo and in 3T-L1 adipocytes: a possible role for interleukin-6 in cancer cachexia. *Cancer Res* 1992;52:4113-6.
163. Flier JS. Obesity wars: Molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell* 2004;116:337-350.
164. Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem* 2003;278:45777-84.
165. Humpries SE, Luong LA, Ogg MS, et al. The interleukin-6-174 G/C promoter polymorphism is associated with risk of coronary heart

- disease and systolic blood pressure in healthy men. *Eur Heart J* 2001;22:2243-52.
166. Besedovsky HO, Del Rey A. Immune-neuro-endocrine interactions. *Endocr Rev* 1996;17:64-102.
167. Greenwel P, Iraburu MJ, Reyes-Romero M, et al. Induction of an acute phase response in rats stimulates the expression of alpha 1 (I) procollagen messenger ribonucleic acid in their livers. Possible role of interleukin-6. *Lab Invest* 1995;72:83-91.
168. Gerzten EL, García-Zepeda EA, Limm YC, et al. MCP-1 and IL8 trigger firm adhesion of monocytes to vascular endothelium under flow conditions. *Nature* 1999;398:718-23.
169. Kim CS, Park HS, Kawada T, et al. Circulating levels of MCP-1 and IL-8 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters. *Int J Obes* 2006;30:1347-55.
170. Straczkowski M, Dzienis-Straczkowski S, Stepień A, et al. Plasma interleukin-8 concentrations are increased in obese subjects and related to fat mass and tumor necrosis factor-alpha system. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4602-6.
171. Díaz Martín JJ, Rey Galán C, Antón Gamero M, Pumarada Prieto M, Gutiérrez Martínez R, Málaga Guerrero S. Blood pressure in childhood and adolescence. Its relationship with growth and maturation variables. *An Esp Pediatr*. 2000 May;52(5):447-52.
172. J.J. Díaz Martín, I. Málaga Diéguez, J. Argüelles Luis, M.A. Diéguez Junquera, M. Vijande Vázquez y S. Málaga Guerrero. Agrupamiento de factores de riesgo cardiovascular en hijos obesos de padres con hipertensión esencial. *An Pediatr (Barc)* 2005;63(3):238-43.
173. Barker DJP. Mothers, Babies and Health in Later Life. 2nd ed. London, United Kingdom: Churchill Livingstone; 1998.
174. I Koupil, D A Leon, L Byberg. Birth weight, hypertension and 'white coat' hypertension: size at birth in relation to office and 24-h ambulatory blood pressure. *Hum Hypertens* 2005;19: 635-642.

175. Huxley R, Neil A, Collins R. Unravelling the fetal origins hypothesis: is there really an inverse association between birthweight and subsequent blood pressure? *Lancet*. 2002;360: 659–665.
176. Falkner B, Sherif K, Sumner AE, Kushner H.. Blood pressure increase with impaired glucose tolerance in young adult american blacks. *Hypertension*. 1999;34:1086-90.
177. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP.. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia*. 1991;34:416-22
178. DeFronzo RA, Ferrannini E.. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991;14:173-94.
179. Baron AD, Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G.. Insulinmediated skeletal muscle vasodilation contributes to both insulin sensitivity and responsiveness in lean humans. *J Clin Invest*. 1995;96:786-92
180. Meigs JB.. Invited commentary: insulin resistance syndrome? Syndrome X? Multiple metabolic syndrome? A syndrome at all? Factor analysis reveals patterns in the fabric of correlated metabolic risk factors. *Am J Epidemiol*. 2000;152:908-11.
181. Fujita N, Baba T, Tomiyama T, Kodama T, Kako N.. Hyperinsulinaemia and blood pressure in patients with insulinoma. *BMJ*. 1992;304:157
182. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356–59.
183. Martínez-Larrad MT, Fernández-Pérez C, Sánchez JL, López A, Fernández-Álvarez J, Riviriego J, et al. Prevalencia del síndrome metabólico (criterios ATP-III). Estudio de base poblacional en áreas rural y urbana de la provincia de Segovia. *Med Clin (Barc)* 2005; 125: 481-6.

184. Álvarez León EE, Ribas Barba L, Serra Majem L. Prevalencia del síndrome metabólico en la población de la Comunidad Canaria. *Med Clin* 2003; 120: 172-4.
185. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Lorente RI, Martínez-Valls J, Carmena R. Abdominal obesity, insulin-resistance, and metabolic syndrome in a southern European population. *Eur J Intern Med* 2003; 14: 101-6.
186. Buckland GB, Salas-Salvadó J, Serra-Majem L, Castells C, Cabré J. The Metabolic Syndrome in a Mediterranean population using ATP III and IDF definitions: from 1992-93 to 2002-03. *Journal of Nutrition* 2008; (Sometido).
187. Jolliffe CJ, Janssen I. Development of age-specific adolescent metabolic syndrome criteria that are linked to the Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation criteria. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(8):891-8.
188. Cruz ML, Goran MI. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Curr Diab Rep* 2004;4(1):53-62.
189. WHO. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO Consultation. Geneva: Department of Noncommunicable Disease Surveillance, World Health Organization, 1999.
190. ATP III. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
191. 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
192. Srinivasan SR, Bao W, Wattigney WA, Berenson GS. Adolescent overweight is associated with adult overweight and related multiple cardiovascular risk factors: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism*. 1996;45(2):235-40.

193. Katzmarzyk PT, Srinivasan SR, Chen W, Malina RM, Bouchard C, Berenson GS. Body mass index, waist circumference, and clustering of cardiovascular disease risk factors in a biracial sample of children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2):e198-205.
194. Bao W, Srinivasan SR, Valdez R, Greenlund KJ, Wattigney WA, Berenson GS. Longitudinal changes in cardiovascular risk from childhood to young adulthood in offspring of parents with coronary artery disease: the Bogalusa Heart Study. *JAMA* 1997;278(21):1749-54.
195. Eisenmann JC, Welk GJ, Wickel EE, Blair SN; Aerobics Center Longitudinal Study. Stability of variables associated with the metabolic syndrome from adolescence to adulthood: the Aerobics Center Longitudinal Study. *Am J Hum Biol*. 2004;16(6):690-6.
196. Golley RK, Magarey AM, Steinbeck KS, Baur LA, Daniels LA. Comparison of metabolic syndrome prevalence using six different definitions in overweight prepubertal children enrolled in a weight management study. *Int J Obes (Lond)*.2006;30(5):853-60.
197. Rodríguez-Morán M, Salazar-Vázquez B, Violante R et al. Metabolic syndrome among children and adolescents aged 10-18 years. *Diabetes Care* 2004; 27: 2516-2517.
198. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin RS, Caprio S. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2004 Jun 3;350(23):2362-74.
199. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, Wong G, Bennett P, Shaw J, Caprio S. The metabolic syndrome in children and adolescents *Lancet*. 2007 Nov 3;370(9598):1541-2.
200. José R. Fernández, PHD, David T. Redden, PHD, Angelo Pietrobelli, MD, et al. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, europea-american, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatrics* 2004;145:439-44.

201. Stevens J, Juhaeri, cai J, Evans G. Impact of body mass index on changes in common carotid artery wall thickness. *Obes Res.* 2002; 10:1000-07.
202. Davis P, Dawson J, Riley W, Lauer R. Carotid intimal-media thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age. *Circulation.* 2001;104:2851-19.
203. Cuomo S, Guarini P, Gaeta G et al. Increased carotid intima-media thickness in children-adolescents, and young adults with a parental history of premature myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2002;23:1345-50.
204. Sass C, Herbeth B, Chapet O, Siest G, Visvikis S, Zannad F. Intima-media thickness and diameter of carotid and femoral arteries in children, adolescents and adults from the Stanislas cohort: effect of age, sex, anthropometry and blood pressure. *J Hypertens* 1998; 16:1593-1602.
205. Birgit Böhm, Kerstin Hartmann, Martin Buck, Renate Oberhoffer. Sex differences of carotid intima-media thickness in healthy children. *Atherosclerosis* 2009;206:458-463.
206. Jarvisalo MJ, Harmoinen A, Hakanen M, Paakkunainen U, Viikari J, Hartiala J, Lehtimaki T, Simell O, Raitakari OT. Elevated serum C-reactive protein levels and early arterial changes in healthy children. *Arterioscler Thromb. Vasc Biol* 2002;22:1323-1328
207. Sass C, Herbeth B, Chapet O, Siest G, Visvikis S, Zannad F . Intima-media thickness and diameter of carotid and femoral arteries in children, adolescents and adults from the Stanislas cohort: effect of age, sex, anthropometry and blood pressure. *J Hypertens* 1998;16:1593-1602
208. Celemajer DS, Raitakari OT. Increased aortic intima-media thickness. a marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation* 2001;104: 2943-2947
209. Jarvisalo MJ, Putto-Laurila A, Jartti L, Lehtimaki T, Solakivi T, Ronnema T, Raitakari OT. Carotid artery intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Diabetes* 2002;51:493-498.

210. Iannuzzi A, Licenciati MR, Acampora C, et al. Increased carotid intima-media thickness and stiffness in obese children. *Diabetes Care*. 2004; 27: 2506-08.
211. Espeland MA, O'leary DH, Terry JG, et al. Carotid intimal-media thickness as a surrogate for cardiovascular disease events in trials of HMG-CoA reductase inhibitors. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2005 Mar 10;6(1):3.
212. Pilz S, Horejsi R, Moller et al. Early atherosclerosis in obese juveniles is associated with low serum levels of adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(8):4792-6.
213. Adreas Alexander Meyer, Günther Kundt, Michael Steiner, et al. Impaired flow-mediated vasodilation, carotid artery intima-media thickening, and elevated endothelial plasma markers in obese children: the impact of cardiovascular risk factors. *Pediatrics* 2006;117:1560-1567.
214. Rainer Wunsch, Gideon de Sousa, André Michael Toschke, et al. Intima-Media Thickness in obese children before and after weight loss. *Pediatrics* 2006;118:2334-2340.
215. Collins CE, Warren JM, Neve M, et al. Systematic review of interventions in the management of overweight and obese children which include a dietary component. *Int J EB Healthcare* 2007; 5: 2-53.
216. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of obesity in children and young people. A national clinical guideline. Edinburgh 2004.
217. National Health and Medical Research Council. Clinical Practice Guidelines for the Management of Overweight and Obesity in Children and Adolescents. Canberra 2003.
218. Agency for Healthcare Research and Quality. U. S. Department of Health and Human Services. Screening and Interventions for Childhood Overweight: Evidence Synthesis. Rockville 2005.
219. National Institute for Health and Clinical Excellence. Obesity: guidance on the prevention, identification, assessment and



- management of overweighth and obesity in adults and children.  
London 2006.
220. Obesity Canada Clinical Practice Guidelines Steering Committee and Expert Panel. 2006 Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children. *CMAJ* 2007; 176( 8 S)
221. Arenz S, Rückerl R, Koletzko B, von Kries R. Breast-feeding and childhood obesity--a systematic review. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004 Oct;28(10):1247-56.
222. Harder T, Bergmann R, Kallischnigg G, Plagemann A. Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2005;1;162(5):397-403.
223. Horta BL, Bahl R, Martines JC, Victora CG. Evidence of the long-term effects of breastfeeding. Geneva: WHO, 2007.
224. Bravata DM, Sanders L, Huang J, et al. Efficacy and safety of low carbohydrate diets. *J Am Med Assoc* 2003; 289:1837-50.
225. Mithieux G, Misery P, Magnan C, et al. Portal sensing of intestinal gluconeogenesis is a mechanistic link in the diminution of food intake induced by diet protein. *Cell Metab* 2005;2:321-9.
226. Noble CA, Kushner RF. An update on low carbohydrate, high protein diets. *Curr Opin Gastroenterol* 2006;22:153-9.
227. Brehm BJ, Seely RJ, Daniels SR, et al. A randomized trial comparing a very low carbohydrate diet and a calorie-restricted low fat diet on body weight and cardiovascular risk factors in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1617-23.
228. Foster GD. A randomized trial of a low carbohydrate diet for obesity. *N Eng J Med* 2003;348:2082-90.
229. Samaha FF, Iqbal N, Seshadri. A low carbohydrate as compared with low-fat diet in sever obesity. *N Eng J Med* 2003;348:2074-81.
230. Yancy WS, Olsen MK, Guyton JR, et al. A low carbohydrate, ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia. *Ann Intern Med* 2004;140:769-77.

231. Stern L, Iqbal N, Seshadri P, et al. the effects of low carbohydrate vs. conventional weight loss diet in severely obese adults: one-year follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004;140:778-85.
232. Gibson LJ, Peto J, Warren JM, dos Santos Silva I. Lack of evidence on diets for obesity for children: a systematic review. *Int J Epidemiol.* 2006; 35: 1544-52.
233. Thomas DE, Elliott EJ, Baur L. Dietas de bajo índice glucémico o baja carga glucémica para el sobrepeso y la obesidad (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
234. Frank M Sacks, M.D., George A. Bray, M.D., et al. Comparison of weight-loss diets with different composition of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med* 2009;360:859-873.
235. S Demol, M Yackobitch-Gavan, S Shalitin, et al. Low-carbohydrate (low & high-fat) versus high carbohydrate low-fat diets in the treatment of obesity in adolescents. *Acta Paediatrica* 2008;98:346-351.
236. Atlantis E, Barnes EH, Fiatarone Singh MA. Efficacy of exercise for treating overweight in children and adolescents: a systematic review. *Int J Obes* (London). 2006;30(7):1027-40
237. Carrel AL, Clark RR, Peterson S, Nemet BA, Sullivan J, Allen DB. Improvement of fitness, body composition, and insulin sensitivity in overweight children in a school-based exercise program: a randomized, controlled study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005; 159 (10): 963-8.
238. Allen DB, Nemeth BA, Clark RR, Peterson SE, Eickhoff J, Carrel AL. Fitness is a stronger predictor of fasting insulin levels than fatness in overweight male middle-school children. *J Pediatr.* 2007; 150 (4): 383-7.
239. Eisenmann JC, Welk GJ, Wickel EE, Blair SN. Combined influence of cardiorespiratory fitness and body mass index on cardiovascular risk

- factors among 8-18 year old youth: The Aerobics Center Longitudinal Study. *Int J Pediatr Obes.* 2007; 2 (2): 66-72.
240. Carrel AL, Clark RR, Peterson S, Eickhoff J, Allen D. School-based fitness changes are lost during the summer vacation. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007; 161 (6): 561-4.
241. Dietz WH Jr, Gortmaker SL. Do we fatten our children at the television set? Obesity and television viewing in children and adolescents. *Pediatrics.* 1985;75 (5):807-12.
242. Gortmaker SL, Must A, Sobol AM, Peterson K, Colditz GA, Dietz WH. Television watching as a cause of increasing obesity among children in the United States, 1986-1990. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1996;150(4):356-62.
243. Taveras EM, Sandora TJ, Shih MC, Ross-Degnan D, Goldmann DA, Gillman MW. The association of television and video viewing with fast food intake by preschoolage children. *Obesity (Silver Spring).* 2006;14(11):2034-41.
244. Utter J, Scragg R, Schaaf D. Associations between television viewing and consumption of commonly advertised foods among New Zealand children and young adolescents. *Public Health Nutr.* 2006;9(5):606-12.
245. DeMattia L, Lemont L, Meurer L. Do interventions to limit sedentary behaviours change behaviour and reduce childhood obesity? A critical review of the literature. *Obes Rev.* 2007; 8 (1): 69-81.
246. Epstein LH, Roemmich JN, Robinson JL, Paluch RA, Winiewicz DD, Fuerch JH et al. A randomized trial of the effects of reducing television viewing and computer use on body mass index in young children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008; 162 (3): 239-45.
247. Ellen R. Wald, Linda Ewing, Patricia Cluss, Sheri Goldstrohm, Lynne Cipriani, Kathleen Colborn. Establishing a Family-Based Intervention for Overweight Children in Pediatric Practice. *Ann Fam Med.* 2005;3:Suppl 2:S45-S47.
248. Jelalian, E., Mehlenbeck, R., Richardson, E., Birmaher, V., & Wing, R.R. (In press). "Adventure therapy" combined with cognitive

- behavioral treatment for overweight adolescents, *International Journal of Obesity* 2005; 30: 31-39.
249. Hughes, D. (2008), The Cross-Government Child Obesity Programme. Available online at: [www.dh.gov.uk/obesity](http://www.dh.gov.uk/obesity) (accessed 22nd July 2008).
250. Mary Savoye, RD, CD-N, CDE; Melissa Shaw, BS; James Dziura, PhD; William V. Tamborlane, MD; Paulina Rose, RD, CD-N, CDE; Cindy Guandalini, APRN; Rachel Goldberg-Gell, APRN; Tania S. Burgert, MD; Anna M. G. Cali, MD; Ram Weiss, MD, PhD; Sonia Caprio, MD. Effects of a Weight Management Program on Body Composition and Metabolic Parameters in Overweight Children *JAMA*. 2007;297:2697-2704.
251. Patrick K, Sallis JF, Prochaska JJ, Lydston DD, Calfas KJ, Zabinski MF, Wilfley DE, Saelens BE, Brown DR. A multicomponent program for nutrition and physical activity change in primary care: PACE+ for adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001;155(8):940-6.
252. De Mello ED, Luft VC, Meyer F. Individual outpatient care versus group education programs. Which leads to greater change in dietary and physical activity habits for obese children?. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80(6):468-74.
253. Gussinyer S, García-Reyna NI, Carrascosa A, Gussinyer M, Yeste D, Clemente M, Albisu M. Anthropometric, dietetic and psychological changes after application of the Niñ@s en movimiento program in childhood obesity. *Med Clin (Barc)*. 2008;131(7):245-9.
254. Petra Waschburger and Katja Kröller. Maternal perception of weight status and health risks associated with obesity in children. *Pediatrics* 2009;124:e60-e68.
255. Lau DC, Douketis JD, Morrison KM, Hramiak IM, Sharma AM, Ur E. 2006 Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children. *CMAJ*. 2007; 176 (8suppl): S1-13.

256. Leonard H. Epstein, Michelle D. Myers, Hollie A. Raynor, et al. Treatment of Pediatric Obesity. *Pediatrics* 1998; 101: 554-570.
257. Rucker D, Padwal R, Li Sk, Curioni C, Lau DC. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ*. 2007; 335 (7631): 1194-9.
258. García-Morales L, Berber A, Macias-Lara C, Lucio-Ortiz C, Del Rio-Navarro BE, Dorantes-Alvarez L. Use of sibutramine in obese mexican adolescents: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Clin Ther*. 2006; 28 (5): 770-82.
259. Godoy-Matos A, Carraro L, Vieira A, Oliveira J, Guedes EP, Mattos L et al. Treatment of obese adolescents with sibutramine: a randomized, double-blind, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90 (3): 1460-5.
260. Berkowitz RI, Fujioka K, Daniels ST, Hoppin AG, Owen S, Perry AC et al. Effects of sibutramine treatment in obese adolescents. *Ann Intern Med*. 2006; 145: 81-90.
261. Van Mil EG, Westerterp KR, Kester AD, Delemarre-van de Waal HA, Gerver WJ, Saris WH. The effect of sibutramine on energy expenditure and body composition in obese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 1409-14.
262. Christensen R., Kristensen P.K., Bartels E.M., Bliddal H., Astrup A. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2007;370(9600):1706-13.
263. Kay JP, Alemzadeh R, Langley G, D'Angelo L, Smith P, Holshouser S. Beneficial effects of metformin in normoglycemic morbidly obese adolescents. *Metabolism*. 2001;50(12):1457-61
264. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet* 1999;354:602
265. Chou KH, von Eye Corleta H, Capp E, Spritzer PM. Clinical, metabolic and endocrine parameters in response to metformin in

- obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind and placebo-controlled trial. *Horm Metab Res.* 2003;35(2):86-91.
266. Freemark M, Bursey D. The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes. *Pediatrics.* 2001;107(4):E55.
267. Fu JF, Liang L, Zou CC, Hong F, Wang CL, Wang XM, Zhao ZY. Prevalence of the metabolic syndrome in Zhejiang Chinese obese children and adolescents and the effect of metformin combined with lifestyle intervention. *Int J Obes (Lond).* 2007;31(1):15-22.
268. Morrison JA, Cottingham EM, Barton BA. Metformin for weight loss in pediatric patients taking psychotropic drugs. *Am J Psychiatry.* 2002;159(4):655-7.
269. Astrup A, Madsbad S, Breum L, Jensen TJ, Kroustrup JP, Larsen TM. Effect of tesofensine on bodyweight loss, body composition, and quality of life in obese patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008; 372:1906-13.
270. Fernandes M, Atallah AN, Soares BG, Humberto S, Guimarães S, Matos D, Monteiro L, Richter B. Intra-gastric balloon for obesity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 24(1):CD004931.
271. Vandenplas Y, Bollen P, De Langhe K, Vandenmaele K, De Schepper J. Intra-gastric balloons in adolescents with morbid obesity. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11(3):243-5.
272. Colquitt JL, Picot J, Loveman E, Clegg AJ. Surgery for obesity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;15(2):CD003641.
273. Colquitt J, Clegg A, Loveman E, Royle P, Sidhu MK Surgery for morbid obesity. *Cochrane Database of Syst Re.* 2005;19(4):CD003641
274. Wilson S. Tsai, MD; Thomas H. Inge, MD, PhD; Randall S. Burd, MD, PhD. Bariatric Surgery in Adolescents. Recent National Trends in Use and In-Hospital Outcome. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161:217-221

275. Buchwald H, Estok R, Fahrback K, Banel D, Sledge I. Trends in mortality in bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surgery*. 2007 Oct;142(4):621-32; discussion 632-5.
276. Loux TJ, Haricharan RN, Clements RH, Kolotkin RL, Bledsoe SE, Haynes B, Leath T, Harmon CM. Health-related quality of life before and after bariatric surgery in adolescents. *J Pediatr Surg*. 2008;43(7):1275-9.
277. WHO Expert Committee. 1995. Physical status: The use and interpretation of anthropometry. WHO Technical Report Series 854:368-9. WHO: Geneva.
278. Tanner JM y Whitehouse RH: Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity and stages of puberty. *Arch Dis Child*, 1976, 51:170-179.
279. Astrand P.O., Rodhal K. Fisiología del Trabajo Físico. Buenos Aires Ed: Médica-Panamericana, 1985.
280. W. T. Fiedewald, R. I. Levy and D. S. Fredrickson. Estimation of the concentration of Low-Density Lipoprotein cholesterol in Plasma, without use of the Preparative Ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
281. Ferré N, Camps J, Prats E, Vilella E, Paul A, Figuera L and Joven J. Serum paraoxonase activity: a new additional test for the improved evaluation os chronic liver damage. *Clin Chem* 2002; 48: 261-268.
282. Gaidukov L, Tawfik DS. The development of human sera tests for HDL-bound serum PON1 and its lipolactonase activity. *J Lipid Res*. 2007;48(7):1637-46.
283. Ferré N, Marsillach J, Camps J, Mackness B, Mackness M, Riu F, Coll B, Tous M, Joven J. Paraoxonase-1 is associated with oxidative stress, fibrosis and FAS expression in chronic liver diseases. *J Hepatol* 2006; 45:51-59

284. P.-J. Touboul, M.G. Hennerici, S. Meairs, et al. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus (2004-2006). *Cerebrovasc Dis* 2007 ;23 :75-80
285. James H. Stein, MD, FASE, Claudia E. Korcarz, DVM, RDCS, FASE, R. Todd Hurst, MD, et al. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2008; 21 (2):93-111.
286. C Denzer, A Weibel, R Mucbe, B Karges, W Sorgo, M Wabitsch. Pubertal development in obese children and adolescents. *International Journal of Obesity* 2007;31:1509-19.
287. He, Qing. BMI in Childhood and Its Association with Height Gain, Timing of Puberty, and Final Height. *Pediatric Research* 2001;49:244-251
288. Papadimitriou A, Gousi T, Giannouli O, Nicolaidou P. The Growth of Children in Relation to the Timing of Obesity Development. *Obesity* 2006;14:2173-76.
289. Walton A, Hammond J. The maternal effects on growth and confirmation in Shire horse-Shetland pony crosses. *J Proc Royal Soc London Series B*. 1938;125:311-335.
290. Laura de Rooy and Jane Hawdon. Nutritional Factors That Affect the Postnatal Metabolic Adaptation of Full-Term Small- and Large-for-Gestational-Age Infants. *Pediatrics* 2002;109:e42.
291. Laurence M. Grummer-Strawn and Zuguo Mei. Does breastfeeding protect against pediatric overweight?analysis of longitudinal data from the centers for disease control and prevention pediatric nutrition surveillance system. *Pediatrics*. 2004; 113: 81-86.
292. Veugelers P, Fitzgerald A. Prevalence of and risk factors for childhood overweight and obesity. *CMAJ* 2005; 173 (6): 607-13.



293. Reilly J, Armstrong J, Dorosty A, Emmett P, Ness A, Tegers I et al. Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. *BMJ* 2005; 330:1357.
294. J Aranceta-Bartrina, Ll Serra-Majem, M. Foz-Sala, et al. Prevalencia de obesidad en España. *Med Clin (Barc)*. 2005; 125 (12): 460-6.
295. Song YM. Commentary: varying relation of socioeconomic status with obesity between countries at different stages of development. *Int J Epidemiol*. 2006; 35(1):112-3.
296. Carlos A. Monteiro, Erly C. Moura, Wolney L. Conde & Barry M. Popkin. Socioeconomic status and obesity in adult populations of developing countries: a review. *Public Health Reviews. Bulletin of the World Health Organization* 2004;82:940-946.
297. Bruch H. Emotional aspects of obesity in children. *Pediatr Ann*. 1975;4:91-99
298. Brownell KD, Wadden TA. Confronting obesity in children: behavioral and psychological factors. *Pediatr Ann*. 1984;13:473-478
299. Richard S. Strauss. Childhood Obesity and Self-Esteem. *Pediatrics* 2000;105:e15.
300. Vora AJ, Lilleyman JS. Secondary thrombocytosis. *Arch Dis Child*. Jan 1993;68(1):88-90
301. Tefferi A, Ho TC, Ahmann GJ, Katzmann JA, Greipp PR. Plasma interleukin-6 and C-reactive protein levels in reactive versus clonal thrombocytosis. *Am J Med*. Oct 1994;97(4):374-8.
302. Araneda M, Krishnan V, Hall K, et al. Reactive and clonal thrombocytosis: proinflammatory and hematopoietic cytokines and acute phase proteins. *South Med J*. Apr 2001;94(4):417-20.
303. Goran M. Metabolic precursors and effects of obesity in children: a decade of progress, 1990-1999. *Am J clin nutr* 2001; 73: 158-71
304. Steinberger J, Moorehead C, Katch V, Rocchini A. Relationship between insulin resistance and abnormal lipid profile in obese adolescents. *J Pediatr* 1995; 126:690-5.

305. Katz A, Goff D, Feldman S. Acanthosis nigricans in obese patients: presentations and implications for prevention of atherosclerotic vascular disease. *Dermatology Online Journal*. 6(1):1
306. Tulay Guran, Serap Turan, Teoman Akcay and Abdullah Bereket. Significance of acanthosis nigricans in childhood obesity. *J Paediatr Child Health*. 2008;44(6):338-41
307. Elias-Smale SE, Kardys I, Oudkerk M, Hofman A, Witteman JC. C-reactive protein is related to extent and progression of coronary and extra-coronary atherosclerosis; results from the Rotterdam study. *Atherosclerosis* 2007;195:e195-202.
308. Kawamoto R, Tomita H, Inoue A, Ohtsuka N, Kamitani A. Impact of C-reactive Protein on the Likelihood of Carotid Atherosclerosis in Japanese Adults. *J Atherosclerosis Thromb* 2006;13:175-182.
309. Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, Shimizu Y, Sakaguchi M, Nagai Y, Iyama S, Yaminishi H, Matsumoto M, Hori M. C-reactive protein is an independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis. *Circulation* 2001; 104:63-67.
310. Aviram M, Billecke S, Sorenson R, Bisgaier C, Newton RS, Rosenblat M, Eroglu J, Hsu C, Dunlop C, La Du BN. Paraoxonase active site required for protection against LDL oxidation involves its free sulfhydryl group and is different from that required for its arylesterase/paraoxonase activities: selective action of human paraoxonase allozymes Q and R. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:1617-24.
311. Kinugasa A, Tsunamoto K, Furukawa N, et al. Fatty liver and its fibrous changes found in simple obesity of children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984;3:408Y14.
312. Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J Pediatr* 2000;136:727Y33.
313. Schwimmer JB, McGreal N, Deutsch R, et al. Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver in obese adolescents. *Pediatrics* 2005;115:e561Y5.

314. Chan DF, Li AM, Chu WC, et al. Hepatic steatosis in obese Chinese children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:1257Y63.
315. Rashid M, Roberts EA. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:48Y53.
316. Schwimmer JB, Deutsch R, Rauch JB, et al. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr* 2003;143:500Y5.
317. Louthan MV, Barve S, McClain CJ, et al. Decreased serum adiponectin: an early event in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr* 2005;147:835Y8.
318. Rantala AO, Lilja M, Kauma H, Savolainen MJ, Reunanen A, Kesäniemi YA. Gammaglutamyl transpeptidase and the metabolic syndrome. *J Intern Med* 2000;248:230-8.
319. Lann D, LeRoith D. Insulin resistance as the underlying cause for the metabolic syndrome. *Med Clin North Am* 2007;91:1063-77.
320. Lee DS, Evans JC, Robins SJ, et al. Gamma glutamyl transferase and metabolic syndrome, cardiovascular disease, and mortality risk: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:127-33.
321. Nakanishi N, Suzuki K, Tatara K. Serum gamma-glutamyltransferase and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Care* 2004;27:1427-32.
322. 50.- Jonathan M. Sorof, Dejian Lai, Jennifer Turner, et al. Overweight, Ethnicity, and the prevalence of Hypertension in school-aged children. *Pediatrics* 2004; 113: 475-482.
323. Jonathan Sorof, Stephen Daniels. Obesity Hypertension in children a problem of epidemic proportions. *Hypertension* 2002; 40: 441-447.
324. Sass C, Herbeth B, Chapet O, et al. Intima-media thickness and diameter of carotid and femoral arteries in children, adolescents and adults from the Stanislas cohort: effect of age, sex, anthropometry and blood pressure. *J Hypertens* 1998;16(11):1593-602.
325. Osika W, Dangardt F, Montgomery SM, et al. Sex differences in peripheral artery intima, media and intima media thickness in

- children and adolescents,  
*Atherosclerosis*,doi:10.1016/j.atherosclerosis.2008.05.054.
326. Jourdan C, Wuhl E, Litwin M, et al. Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. *J Hypertens* 2005;23(9):1707-15.
327. De Ridder CM, Bruning PF, Zonderland ML, et al. Body fat mass, body fat distribution, and plasma hormones in early puberty in females. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70(4):888-93.
328. Mirhosseini NZ, Yusoff NA, Shahar S, Parizadeh SM, Mobarhen MG, Shakery MT. Prevalence of the metabolic syndrome and its influencing factors among adolescent girls in Mashhad, Iran. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2009;18(1):131-6
329. Frobisher C, Maxwell SM. The estimation of food portion sizes: a comparison between using descriptions of portion sizes and a photographic food atlas by children and adults. *J Hum Nutr Diet.* 2003;16:181-8.
330. Livingstone MB, Prentice AM, Coward WA, et al. Validation of estimates of energy intake by weighed dietary record and diet history in children and adolescents. *Am J Clin Nutr.* 1992;56(1):29-35.
331. Turconi G, Guarcello M, Versclari F, Carolei A, Bazzano R, Roggi C. An evaluation of a colour food photography atlas as a tool for quantifying food portion size in epidemiological dietary surveys. *Eur J Clin Nutr.* 2005;59:923-31.
332. Lillegaard IT, Overby NC, Andersen LF. Can children and adolescents use photographs of food to estimate portion sizes? *Eur J Clin Nutr.* 2005;59(4):611-7.
333. Ferrer Lorente B, Fenollosa Entrena B, Ortega Serrano S, González Díaz P, Dalmau Serra J. Tratamiento multidisciplinario de la obesidad pediátrica. Resultados en 213 pacientes. *An Esp Pediatr.* 1997;46:8-12.
334. Temboury Molina MC, Sacristán Martín A, San Frutos Fernández MA, Rodríguez Alfaro F, Llorente González R. Resultados

- preliminares de un protocolo de obesidad infantil en Atención Primaria. *An Esp Pediatr.* 1993;38:413-416.
335. González Rodríguez MP, Parra Martínez MI, Agis Brusco M, Rodríguez Balo A, Hidalgo Vicario MI. Tratamiento de niños y adolescentes obesos con un protocolo basado en dieta y ejercicio. *Act Pediatr Esp.* 1995;53:552-558.
336. Bustos Lozano G, Moreno Martín F, Calderín Marrero MA, Martínez Quesada JJ, Díaz Martínez E, Arana Cañedo C. Estudio comparativo entre el consejo médico y la terapia grupal cognitivo conductual en el tratamiento de la obesidad infantojuvenil. *An Esp Pediatr.* 1997; 47: 35-143.
337. Ishizu T, Ishimitsu T, Yanagi H, et al. Effect of age on carotid arterial intima-media thickness in childhood. *Heart Vessels* 2004;19(4):189-95.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI

RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL ADOLESCENTE OBESO: REVERSIBILIDAD CLÍNICA, METABÓLICA Y DE LA PARED VASCULAR  
TRAS UNA INTERVENCIÓN

Neus Paris Miro

ISBN:978-84-693-8849-5/DL:T.1955-2010