



Universidad Euskal Herriko
del País Vasco Unibertsitatea

**PREVALENCIA DEL SÍNDROME METABÓLICO EN
UNA POBLACIÓN DE NIÑOS OBESOS EN EL PAÍS
VASCO, SU RELACIÓN CON LA RESISTENCIA A LA
INSULINA, LAS ADIPOQUINAS Y GHRELINA**

TESIS DOCTORAL

Aníbal Agustín Aguayo Calcena

2011



Esta obra está bajo una licencia [Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 3.0 Unported](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/)

A mi familia

Este proyecto fue financiado con ayudas del:

Proyecto TRIGR (Trial to Reduce IDDM in Genetically at Risk) National Institute of Health 5U01- HD040364-10

CIBERDEM. (Ciber de Diabetes y enfermedades metabólicas asociadas)

Proyecto: Evaluación del síndrome metabólico en niños obesos, estudio genético y su relación con la enfermedad. Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco (2005111059)

Beca del Departamento de Educación, Universidad e Investigación de la Universidad del País Vasco IT-472-07

Fundación IKERTU

Hay que destacar la continua y generosa ayuda económica de PFIZER. S.A.

Agradecimientos

Al final de este proyecto, me detengo a pensar en el esfuerzo que ha representado y veo a las personas que han colaborado para la realización del mismo. Aunque lleve mi nombre, en realidad es de todas las personas que de una u otra manera han participado. A todas ellas quiero agradecerles de todo corazón su ayuda y apoyo. Cuando se citan nombres, siempre se corre el riesgo de olvidar a algunas de ellas, si eso ocurre por favor disculpen...

En primer lugar a mis dos directores, al Profesor Luis Castaño y la Dra. Amaia Vela, por sus consejos y sus enseñanzas en el campo de la Endocrinología Infantil y la Investigación. Por su paciencia, amistad y preocupación por mi bienestar.

Al Profesor Pedro Martul por haberme permitido cumplir el sueño de estar aquí y acogerme en el Hospital de Cruces para formarme en Endocrinología Infantil e Investigación, además de su trato siempre amable, su amistad y su preocupación constante hasta el día de hoy.

A la Dra. Itxaso Rica Jefa de la Sección de Endocrinología Infantil en el Hospital de Cruces por su amistad, apoyo y consejos. Además de permitirme continuar en la sección, sin el cual no hubiera sido posible la finalización de este proyecto.

A la Profesora Sonia Gaztambide Jefa del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital de Cruces por su apoyo y aliento constante para llevar a cabo este proyecto.

A mis compañeras/os de la Sección de Endocrinología Pediátrica del Hospital de Cruces con las cuales siempre me sentí muy cómodo, como si fuera mi segunda familia.

A Gema Grau por su amistad y su colaboración en el control de los niños que acudieron a las consulta.

A las enfermeras Paloma Jiménez y Amaia Palmero por su amistad y su colaboración para la realización de este proyecto. Aunque fue una carga mas a sus

múltiples responsabilidades, en todo momento presentaron la mejor predisposición para ayudarme.

A Chus Sánchez que siempre tenía un café a mano para invitar y a quien recurría cuando necesitaba las historias clínicas.

A Federico Vazquez por su predisposición para ayudarme con los problemas que se presentaban para la edición del texto.

A los compañeros de otros centros hospitalarios que han participado aportando los pacientes las Dras. Concepción Fernández (Hospital de Basurto), Elizabeth Blarduni (Hospital de Zumárraga) y el Dr. Javier Núñez (Hospital de Mendaro)

Al Hospital de Cruces, al Laboratorio de Hormonas, a su Jefa la Dra. María Ángeles Busturia y en especial a la Dra. Angelines Aniel-Quiroga, a la enfermera Ana Isabel Villanueva y Charo Reparaz, a las auxiliares Lucia Rodiño e Isabel Francés por su ayuda para la determinación de las adipoquinas y su colaboración en otros proyectos que hemos realizado de forma conjunta.

A todo los compañeros de la Unidad de Investigación del Hospital de Cruces. A Ana Sanz quien me ayudo desde el primer día para el manejo dentro del laboratorio y que junto con Ana Quintanilla colaboraron para el almacenamiento de las muestras.

A Ramón Bilbao por su ayuda cuando daba los primeros pasos en el manejo de las bases de datos y a quien recurría cuando tenía alguna duda sobre ellas.

A la Dra. Guiomar Pérez de Nanclares y a Intza Garín por ayudarme a entender la genética de la obesidad y por la realización del estudio de las mismas.

A Teba González Frutos por su ayuda para la educación de los niños obesos y sus familias, además de su predisposición permanente en todo lo referente a la obesidad en los niños.

A Javier de las Heras por su colaboración para el manejo de los datos estadísticos.

A Lorea Martínez Indart por su ayuda y enseñanza en el manejo del programa estadístico sin cuya paciencia hubiera sido muy difícil la realización de los análisis estadísticos más complejos, que me han permitido enriquecer un más este trabajo.

A los pacientes y sus familias, por su desinteresada colaboración para participar en este proyecto.

Por último a Gladys Reyes, Gorka Miranda, Nelson Quiñonez, Ana Araujo, mis amigos y a toda mi familia por su apoyo, y comprensión para la realización de este proyecto.

ÍNDICE.....	i
GLOSARIO.....	v
RESUMEN.....	viii
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. VALORACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL.....	2
1.1.1. MÉTODOS INDIRECTOS.....	2
1.1.1.1. Antropometría.....	2
1.1.1.1.1. Índice de masa corporal.....	2
1.1.1.1.2. Perímetro de cintura.....	3
1.1.1.1.3. Pliegues cutáneos.....	4
1.1.2. MÉTODOS DIRECTOS.....	5
1.1.2.1. DEXA.....	5
1.1.2.2. Imagen de resonancia magnética.....	5
1.1.2.3. Análisis por bioimpedancia eléctrica.....	5
1.1.2.4. Plestimografía por desplazamiento de aire.....	6
1.2. LA OBESIDAD.....	6
1.2.1. Definición de la obesidad.....	6
1.2.2. Epidemiología de la obesidad infantil.....	8
1.2.3. Etiología de la obesidad.....	10
1.2.3.1. Factores genéticos.....	10
1.2.3.1.1. Genes de la vía de la señalización de la leptina.....	11
1.2.3.1.2. Variaciones alélicas comunes que pueden afectar el balance energético.....	13
1.2.3.1.3. Síndromes genéticos asociados con obesidad.....	15
1.2.3.2. Factores ambientales.....	16
1.2.4. El Tejido adiposo como órgano endocrino.....	18
1.2.4.1. Adiponectina.....	19
1.2.4.2. Leptina.....	20
1.2.4.3. Resistina.....	23
1.2.5. El tejido adiposo y la inflamación.....	24
1.2.5.1. Proteína quimiotáctica de monocitos.....	25
1.2.5.2. Factor de necrosis tumoral α	25
1.2.5.3. Interleukina 6.....	25
1.2.5.4. Proteína C reactiva.....	26

1.2.5.5. Proteína de unión al retinol.....	27
1.2.5.6. Inhibidor del activador del plasminogeno-1	27
1.2.6. Mecanismos de regulación del apetito y la saciedad.....	28
1.2.7. Complicaciones de la obesidad en la edad pediátrica.....	38
1.3. LA INSULINA	47
1.3.1. Síntesis de insulina.	47
1.3.2. Acción de la insulina	47
1.3.3. El receptor de la insulina y sus sustratos	49
1.3.4. Principales vías de señalización de la insulina	50
1.3.5. Resistencia a la insulina.....	52
1.3.5.1. Determinación de la resistencia a la insulina.....	53
1.4. EL SÍNDROME METABÓLICO	57
1.4.1. Definición	57
1.4.2. El síndrome metabólico en la población adulta.....	57
1.4.3. El síndrome metabólico en la población pediátrica.....	62
1.4.4. Fisiopatología del síndrome metabólico.....	66
1.4.4.1. La obesidad y la resistencia a la insulina.....	66
1.4.4.2. El estrés del retículo endoplasmático y la resistencia a la insulina en el adipocito	67
1.4.4.3. Estrés oxidativo mitocondrial y la resistencia a la insulina.....	68
1.4.4.4. Los ácidos grasos libres y la resistencia a la insulina.....	69
1.4.4.5. Los ácidos grasos libres y la inflamación.....	71
1.4.4.6. La resistencia a la insulina en el tejido adiposo.....	71
1.4.4.7. La resistencia a la insulina en hígado	72
1.4.4.8. La resistencia a la insulina en músculo	73
1.4.5. Criterios del síndrome metabólico.....	73
1.4.5.1. El síndrome metabólico y la obesidad abdominal.....	73
1.4.5.2. El síndrome metabólico y la hipertensión arterial	74
1.4.5.3. El síndrome metabólico y la dislipidemias.....	76
1.4.5.4. El síndrome metabólico y la alteración del metabolismo hidrocarbonado.....	77
1.4.5.5. El síndrome metabólico y el ácido úrico	78
1.4.5.5.1. La resistencia a la insulina y la hiperuricemia.....	78
1.4.5.5.2. La hipertensión arterial y la hiperuricemia.....	79

1.4.6 Implicaciones clínicas del síndrome metabólico.....	79
1.4.6.1. Riesgo de enfermedad cardiovascular.....	79
1.4.6.2. Riesgo de diabetes mellitus tipo 2.....	81
2. OBJETIVOS.....	83
3. POBLACIÓN, DISEÑO Y MÉTODOS.....	85
3.1. Población.....	86
3.2. Diseño.....	87
3.2.1. Protocolo de estudio.....	87
3.3. Métodos.....	88
3.3.1. Antropometría.....	88
3.3.2. Valoración clínica.....	89
3.3.3. Determinaciones analíticas.....	89
3.3.3.1. Estudio del metabolismo hidrocarbonado.....	91
3.3.4. Determinación del índice de resistencia a la insulina.....	91
3.3.5. Determinación del índice de sensibilidad a la insulina.....	91
3.3.6. Definición del síndrome metabólico.....	92
3.3.7. Variación del IMC en el control anual.....	93
3.4. Análisis estadístico.....	93
4. RESULTADOS.....	95
4.1. Resultados al inicio del estudio.....	96
4.1.1. Distribución de la población según la severidad de la obesidad.....	96
4.1.2. Comparación de los parámetros clínicos y analíticos según el sexo.....	97
4.1.2.1. Parámetros clínicos.....	97
4.1.2.2. Parámetros bioquímicos y hormonales.....	98
4.1.3. Comparación de los parámetros clínicos y analíticos según el estadio puberal.....	99
4.1.3.1. Parámetros clínicos.....	99
4.1.3.2. Parámetros bioquímicos y hormonales.....	100
4.1.4. Prevalencia del síndrome metabólico y sus criterios.....	102
4.1.4.1. Prevalencia de los criterios del síndrome metabólico según sexo y estadio puberal.....	103
4.1.4.2. Prevalencia de los criterios del síndrome metabólico según la edad.....	104
4.1.4.3. Descripción de la población con SM y sin SM.....	105

4.1.5. Acción de la insulina	107
4.1.5.1. Prevalencia de la resistencia a la insulina según el índice HOMA- IR y de sensibilidad según el índice QUICKI-IS	107
4.1.5.2. Parámetros clínicos y analíticos en las poblaciones con y sin resistencia a la insulina	108
4.1.6. Relación de los criterios del síndrome metabólico, con las adipoquinas, ghrelina e insulina	110
4.2. Resultados del seguimiento de los niños obesos	115
4.2.1. Evolución del IMC de los niños a los seis meses y en el control anual	115
4.2.2. Evolución del síndrome metabólico y sus criterios en el control anual.	117
4.2.3. Variación de los criterios del síndrome metabólico, las adipoquinas, ghrelina e insulina en el control anual.....	118
4.2.4. Variación de los criterios del síndrome metabólico, las adipoquinas, ghrelina e insulina tras disminución del IMC..	119
5. DISCUSIÓN.....	122
6. CONCLUSIONES.....	150
7. BIBLIOGRAFÍA	152
8. ANEXO	198

Glosario de abreviaturas y símbolos

AACE:	<i>American Association of Clinical Endocrinology</i>
ADA:	<i>American Diabetes Association</i>
AEP:	Asociación Española de Pediatría
AGA:	Alteración de la glucemia en ayunas
AGL:	Ácidos grasos libres
AgRP:	Péptido relacionado con Agouti
AKT:	<i>Protein Kinasa B</i>
AMG:	Alteración del metabolismo de la glucosa
APO A:	Apolipoproteína A
APO B:	Apolipoproteína B
ARC:	Núcleo arcuato del hipotálamo
ATGL:	<i>Adipose triglyceride lipase</i>
MSH- α :	Hormona estimulante de los melanocitos
BIA:	Análisis por bioimpedancia eléctrica
BDNF:	Factor neurotrópico derivado del cerebro
CAP:	Proteína adaptadora
CART:	Transcriptor relacionado con la anfetamina y cocaína
CETP:	Cholesteryl ester protein transfer
CCK:	Colescitoquinina
CRF:	Factor hipotalámico liberador de ACTH
CT:	Colesterol total
DAG:	Diacilglicerol
DM1:	Diabetes mellitus Tipo 1
DM2:	Diabetes mellitus Tipo 2
DEXA:	<i>Dual-energy X ray absorptionatry</i>
EEUU:	Estados Unidos de América
EGIR:	<i>European Group for the study of Insulin Resistance</i>
ECV:	Enfermedad cardiovascular
ELISA:	Enzimoimmunoanálisis
FSIVGTT:	Frequently sampled intravenous glucose tolerance

GIP:	Polipéptido inhibidor gástrico
GLP-1:	<i>Glucagon like peptide-1</i>
GOT:	Glutámico oxalacético transaminasa
GPT:	Glutámico pirúvico transaminasa
HTA:	Hipertensión arterial
HSL:	<i>Lipase hormone sensitive</i>
HDL-c:	Lipoproteína de elevada densidad
HOMA:	<i>Homeostatic Model Assessment</i>
IDF:	<i>International Diabetes Federation</i>
ITG:	Intolerancia a la glucosa
IMC:	Índice de masa corporal
IMC-z:	Índice de masa corporal en z-score
IOTF:	<i>International Obesity Task Force</i>
IGF-1:	Factor de crecimiento insulínico tipo 1
IL-2:	Interleukina 2
IL-6:	Interleukina 6
IL-8:	Interleukina 8
IRS:	Sustrato del receptor de la insulina
IR:	Insulino resistencia
IS:	Insulino sensibilidad
JNK:	<i>c-Jun N-terminal Kinases</i>
LHA:	Área lateral del hipotálamo
LDL-c:	Lipoproteína de baja densidad
LPL:	Lipoprotein lipase
MCP-1:	Proteína quimiotáctica de los monocitos
MC3R:	Receptor de melanocortina 3
MC4R:	Receptor de melanocortina 4
NADPH:	Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato
NCP-ATP III:	<i>Adult Panel Treatment Panel III National Cholesterol Education Program</i>
NFKB:	Factor nuclear de transcription Kappa
NHBPEP:	<i>Nacional High Blood Pressure Education Program</i>

NHANES III:	Third National Health and Nutrition Examination Survey
NPV:	Núcleo paraventricular del hipotálamo
NPY:	Neuropéptido Y
MHC:	Hormona de concentración de melanina
OMS:	Organización Mundial de la Salud
ONS:	Óxido nítrico
PAI-1:	Inhibidor 1 del activador del plasminógeno
PYY:	Péptido YY
PC:	Perímetro de cintura
PCR:	Proteína C reactiva
PKC:	Proteína kinasa C
PPAR- γ :	<i>Peroxisome proliferator activated receptors γ</i>
POMC:	Proopiomelancortina
QUICKI-IS:	<i>Quantitative insulin sensitivity check index</i>
RBP4:	<i>Retinol binding protein 4</i>
RE:	Retículo endoplasmático
RI:	Resistencia insulínica
RMN:	Resonancia magnética nuclear
ROS:	Especies reactivas de oxígeno
SENC:	Sociedad Española de Nutrición Comunitaria
SEEDO:	Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad
SM:	Síndrome metabólico
SNC:	Sistema nervioso central
TAC:	Tomografía axial computarizada
TAD:	Tensión arterial diastólica
TAS:	Tensión arterial sistólica
TG:	Triglicéridos
TNF- α :	Factor de necrosis tumoral alfa
TTOG:	Test de tolerancia oral a la glucosa
VLDL:	Lipoproteínas de muy baja densidad

RESUMEN

El síndrome metabólico es un conjunto de alteraciones antropométricas, clínicas y bioquímicas que predisponen al desarrollo de la enfermedad cardiovascular arterioesclerótica y a la diabetes mellitus tipo 2 a lo largo de la vida. En la asociación entre la obesidad y el síndrome metabólico, la resistencia a la insulina es clave porque constituye el sustrato fisiopatológico sobre el cual se desarrolla el síndrome. También las adipocinas y citoquinas pueden influir para el desarrollo del mismo.

Este trabajo tiene como objetivo conocer la prevalencia del síndrome metabólico y observar la relación que existe entre los componentes del síndrome con la resistencia a la insulina, las adipocinas y la ghrelina en una población de niños obesos del País Vasco y observar si tras la disminución del IMC existen diferencias en la prevalencia del SM y en los niveles plasmáticos de las adipocinas, ghrelina e insulina.

Se han estudiado 136 pacientes con edades comprendidas entre los 6-15 años con el diagnóstico de obesidad. El criterio de inclusión fue la presencia de una obesidad primaria definida como un índice de masa corporal (IMC) ≥ 2 SDS expresado en Z-score para la edad y el sexo, utilizando como referencia las tablas para la población del País Vasco de la Fundación Orbegozo. La obesidad además se clasificó en obesidad leve (≥ 2 y <3 SDS), obesidad moderada (≥ 3 y <4 SDS) y obesidad severa (≥ 4 SDS). Se excluyeron los niños que presentaban una obesidad de causa secundaria. Para la definición del síndrome metabólico se utilizaron los criterios propuestos por la *International Diabetes Federation* (IDF) para la población pediátrica.

La edad media de los niños participantes fue de $10,3 \pm 2,3$ años (r: 6,2-14,5). Con un IMC de $3,8 \pm 1,4$ SDS (r: 2-11,9). La distribución de los niños según la severidad de la obesidad fue obesidad leve 31%, obesidad moderada 37% y obesidad severa 32%. La distribución por sexo fue 57% varones (77 pacientes) con una edad media de $10,5 \pm 2,3$ años (r: 6,2-14,2) y 43% mujeres (59 pacientes) con una edad media de $10,1 \pm 2,3$ años (r: 6,2-14,5). No se observaron diferencias en la edad según el sexo. La prevalencia del síndrome metabólico en la población estudiada fue del 2,9% (cuatro pacientes). Aunque observamos que el 24,3% de los niños presentaron dos criterios del SM, el 70% un criterio y el 2,9% ningún criterio. Cuando consideramos

exclusivamente la población de niños mayores de 10 años (n= 77), la prevalencia del SM fue del 5,2%.

En el análisis de los criterios que componen el síndrome metabólico encontramos que el HDL-c estaba disminuido en el 14% de los pacientes y estaban aumentados, la glucemia en ayunas en un paciente, los triglicéridos en el 4,4% de los pacientes, la tensión arterial sistólica en el 11,8% de los pacientes y la tensión arterial diastólica en 2 pacientes. Igualmente el 96,3% de los pacientes presentaron un perímetro abdominal igual o mayor al percentil 90. Tras la realización de un TTOG que consideramos como un criterio adicional, encontramos alteración del metabolismo hidrocarbonado en el 9,6% de los pacientes (13 niños) presentando todos ellos intolerancia a la glucosa (ITG), sólo un niño presentó además alteración de la glucemia en ayunas (AGA). Cuando comparamos la frecuencia de los criterios del SM según el sexo, no se observaron diferencias. En cambio los niños prepuberales presentaron una menor frecuencia de HDL-c bajo y los puberales una mayor frecuencia de tensión arterial sistólica elevada

La prevalencia de la resistencia a la insulina fue 13,5% (18 niños). Con una frecuencia mayor en los puberales (72%) frente a los prepuberales (28%). Así mismo el índice de resistencia a la insulina realizado por medio del índice HOMA aumentó según la severidad de la obesidad. Además los niños con resistencia a la insulina fueron mayores, con un mayor IMC-z, con una tensión sistólica y diastólica aumentada. Con niveles más elevado de la glucemia basal y en el minuto 120 en un TTOG y de los triglicéridos. Igualmente los niños con resistencia a la insulina tenían disminuidos los niveles de adiponectina y ghrelina y estaban aumentados los niveles de leptina, insulina, IGF-1 y IGF-BP3 y no había diferencias significativas con la resistina. También observamos las múltiples correlaciones que existían entre los criterios que componen el síndrome metabólico, las adipocinas y la insulina con los índices de insulinoresistencia HOMA-IR y de insulinosensibilidad QUICKI-IS.

La evolución de los niños en conjunto fue favorable. En el control anual se objetivó una disminución del IMC-z en $0,95 \pm 1$ SDS (r: -1,12 a 4,4 SDS) y el 30% de los niños que seguían en el estudio presentaron un peso adecuado o sobrepeso. Entre los niños obesos la severidad de la obesidad también había disminuido, así el 32%

presentaron obesidad leve, el 18% obesidad moderada y el 20% seguía con una obesidad severa. Cuando existió una disminución del $IMC \geq 0,5$ SDS observamos que se modificaron favorablemente los criterios del SM. Así el número de niños con dos criterios para el diagnóstico disminuyó y aumentó el número de niños sin criterios para el SM. Además aumentaron los niveles plasmáticos de la adiponectina y disminuyeron la leptina, ghrelina e insulina y no se observó diferencia con la resistina. En síntesis con la modificación del estilo de vida en los niños se consigue la disminución del IMC-z y la mejoría metabólica de los mismos.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 VALORACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL

El criterio más exacto para el diagnóstico de la obesidad es la determinación del porcentaje de grasa que contiene el organismo y la cuantificación del exceso en relación a un valor esperado. Existen diversas técnicas de medición para estimar el contenido de grasa del organismo. Las que utilizan métodos de medición directa (isotópicos, químicos y físicos) tienen la ventaja que son más precisos y se pueden utilizar como patrones de referencia para la validación de las medidas antropométricas del contenido de grasa, pero son poco accesibles en la práctica clínica habitual¹.

Los métodos indirectos corresponden a las medidas antropométricas como el índice de masa corporal (IMC), pliegues cutáneos, perímetros de cintura y cadera que son de fácil realización y de bajo costo. Los índices que derivan a partir de estas medidas antropométricas son preferibles en la práctica clínica, aunque su precisión debe ser validada con el método que se use como patrón de referencia².

1.1.1. MÉTODOS INDIRECTOS

1.1.1.1. Antropometría

1.1.1.1.1. Índice de masa corporal

El índice de masa corporal (IMC) es un parámetro que relaciona el peso con la altura, está definido por la fórmula: $\text{Peso (kg)}/\text{talla}^2 \text{ (m)}$. Originalmente fue descrito por Adolphe Quetelet en el siglo XIX y fue redescubierto en los años 50 del siglo XX por A. Key quien lo denominó “Índice de masa corporal” y En el año 1979, T.Cole fue el primero que propuso usar el IMC en la población infantil³. El índice de masa corporal es el método indirecto más aceptado de forma universal para la estimación de la obesidad tanto en la práctica clínica como en los estudios epidemiológicos en la población de 2 a 18 años. Tiene una sensibilidad 95-100% (baja tasa de falsos positivos) para identificar a los niños con obesidad, aunque su especificidad es menor 36-66% (moderada tasa de falso negativo)⁴.

El índice de masa corporal presenta buena correlación con el porcentaje de la masa grasa corporal medido por DEXA (*dual-energy X ray absorptiometry*) en niños y adolescentes. Así Freedman y col.⁵ encontraron una correlación entre 0,85-0,90 en una población de niños y adolescentes entre 5-18 años de edad, de manera similar Pietrobelli y col.⁶ en una población de niños y adolescentes italianos de 5 a 19 años de edad encontraron una correlación de (r: 0,85) en los niños y de (r: 0,89) en las niñas.

El valor del IMC durante la infancia y adolescencia no es constante y cambia con la edad, por lo que debe ser referido en Z-score o en percentiles para compararlos con tablas específicas para edad y sexo. Dichas tablas deben ser preferentemente de origen local para minimizar así las posibles diferencias de la composición corporal entre razas y etnias^{2, 4}. Considerando que el índice de masa corporal refleja cambios globales en la composición corporal puede tener limitaciones en la evaluación de la masa grasa en niños y adolescentes con talla muy alta o muy baja o que presenten una distribución atípica del tejido adiposo o un desarrollo muscular aumentado⁷.

1.1.1.1.2. Perímetro de cintura

El perímetro de la cintura es una medición indirecta de la obesidad central. Su realización es fácil y reproducible aunque existe el inconveniente del punto exacto donde se debe realizar la medición. Los perímetros más utilizados son los que se realizan a nivel umbilical y a nivel del punto medio de la distancia entre el borde inferior de la última costilla y la cresta iliaca. Presenta el inconveniente que los puntos de corte para clasificar una población en sobrepeso u obesidad no están establecidos². El perímetro de cintura presenta una buena correlación con el porcentaje de masa grasa medido por DEXA, (r: 0,83 en las mujeres y r: 0,84 en los varones). También presenta buena correlación con la masa grasa abdominal medida por tomografía computarizada (TAC), con el tejido subcutáneo abdominal (r: 0,93) y el tejido adiposo intraabdominal (r: 0,84) respectivamente⁸.

El perímetro de cintura está fuertemente correlacionado con el riesgo de enfermedad cardiovascular en la vida adulta⁹, también se considera un predictor independiente de la alteración del perfil lipídico, de la resistencia a la insulina, de la hiperinsulinemia y del aumento de la tensión arterial en los niños¹⁰⁻¹³. La Federación

Internacional de Diabetes (IDF) considera además el perímetro de cintura como un criterio indispensable para la definición de síndrome metabólico en los niños y adolescentes y estableció el punto de corte en el percentil 90 de dicho perímetro¹⁴.

La utilización del perímetro de cintura presenta dificultad en muchos países por la falta de tablas con los percentiles para la población de referencia, aunque se está trabajando en ello¹⁵⁻¹⁸. En España actualmente existen dos tablas de referencia, una propuesta por el grupo colaborativo de la AEP-SENC-SEEDO^{19, 20} y la segunda basada en un estudio longitudinal español de niños sanos que considera la medición a nivel del ombligo²¹. Teniendo en cuenta que la circunferencia de la cintura aumenta con la edad y varía según el sexo, deben existir gráficos específicos para cada sexo^{22, 23}.

El índice cintura/cadera es ampliamente utilizado en la población adulta para identificar las personas con una gran obesidad central. El perímetro de cadera se mide considerando la máxima protuberancia de la cadera pero no está recomendado su uso en la población infantil y claramente está cayendo en desuso²⁴.

1.1.1.1.3. Pliegues cutáneos

Los pliegues cutáneos se pueden medir en distintas localizaciones (bicipital, tricípital, subescapular, suprailíaco, pectoral, axilar, abdominal y en el muslo), los más utilizados son el tricípital y el subescapular. Estas mediciones requieren de dos personas bien entrenadas y deben repetirse por lo menos dos veces para cada uno de ellos tomando en consideración la media de las medidas. Los valores de los pliegues se emplean en ecuaciones predictivas para estimar la masa corporal de forma indirecta. Pero se ha demostrado que estas mediciones del tejido subcutáneo no se correlacionan con la grasa total^{25, 26}. Además los pliegues varían con la edad, sexo y grupo étnico. Por tanto las ecuaciones que relacionan los pliegues con la masa de tejido graso total deben ser validadas para cada población²⁵. Las tablas para los valores de los pliegues en percentiles o en SDS no están actualizadas y no hay puntos de corte específicos para definir sobrepeso u obesidad^{25, 27}.

1.1.2. MÉTODOS DIRECTOS

1.1.2.1. DEXA (*Dual-Energy X-ray Absorptiometry*)

La técnica está basada en el principio de la transmisión de los Rayos X, que presentan diferentes grados de atenuación según sea tejido mineral óseo o tejido de las partes blandas (adiposo y magro) lo que permite valorar la masa ósea, magra y visceral²⁸. El DEXA tiene una alta correlación con la TAC para determinar la masa grasa total, aunque no puede distinguir entre la grasa intraabdominal y la grasa subcutánea²⁹. Frente a la TAC tiene la ventaja que genera menos exposición a los rayos X, pero necesita personal especializado para su realización. La duración de la prueba es de 20 minutos aproximadamente, por lo que requiere la cooperación de los niños y hace difícil su realización en niños menores de 6 años².

1.1.2.2. Imagen de resonancia magnética

La imagen de resonancia magnética nuclear (RMN) permite visualizar el tejido adiposo y no adiposo. Además puede distinguir entre el tejido adiposo subcutáneo y el intraabdominal para estimar el volumen y el porcentaje de grasa total. Sin embargo la resonancia magnética nuclear convencional presenta algunos inconvenientes porque no puede determinar la presencia de lípidos o agua en el músculo esquelético, tiene un alto costo, requiere tiempo y supone un problema para las personas con claustrofobia, o en niños pequeños. Además no se puede realizar en adultos con un IMC ≥ 40 kg/m² porque exceden la capacidad del equipo³⁰.

1.1.2.3. Análisis por impedancia bioeléctrica (BIA)

La bioimpedancia eléctrica no es estrictamente un método directo de medición de la composición corporal. Su principio está basado en la capacidad de conducir la corriente eléctrica que tiene el cuerpo. El tejido graso ofrece mayor resistencia debido a su escaso contenido de agua y por medio de ecuaciones de predicción se puede calcular la masa grasa^{2, 31}. Tiene la ventaja de ser un método rápido, poco costoso, escasamente invasivo y reproducible inter e intraobservador. Sin embargo se debe regular según la población estudiada ya que puede existir variación según el nivel de hidratación y grupo

étnico³². Además puede ser utilizado tanto en la clínica como en estudios de poblaciones^{33, 34}.

1.1.2.4. Plestimografía por desplazamiento de aire

El principio del sistema es la medición indirecta de un volumen que se determina por el aire desplazado por una persona sentada en una cámara cerrada realizando un ajuste por el volumen de gas torácico y aplicando los principios de la densitometría para estimar el porcentaje de tejido graso^{2, 30}.

La plestimografía es una medición cómoda, no invasiva para el paciente. Es de fácil realización pero requiere la cooperación del individuo por lo que puede resultar difícil su uso en niños³⁵. Aunque el método tiene una tendencia a sobreestimar la masa grasa cuando se compara con la DEXA, es considerado como un método de medición válido para la población adulta³⁶.

1.2. LA OBESIDAD

1.2.1. DEFINICIÓN DE LA OBESIDAD

La obesidad se define como un incremento de la grasa corporal³⁷. También se puede definir desde un punto de vista teórico como un exceso de la grasa en el organismo en relación a un valor esperado según edad, sexo y talla³⁸.

El método ideal utilizado para valorar la obesidad debe reunir ciertas características: 1) Debe ser un método que estime el contenido graso corporal y sea tolerable para el individuo; 2) Debe tener precisión con poco error de medición, con valores de referencia bien documentados y publicados; 3) Debe ser fácil de realizar, además tener un costo accesible. Actualmente no existe un método que cumpla con todas estas condiciones²⁴.

Considerando que no existe un método ideal para cuantificar la obesidad el IMC es el método indirecto más aceptado de manera universal para la estimación de la obesidad tanto en la práctica clínica como en los estudios epidemiológicos en la

población de 2 a 18 años. En la población adulta la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la definición de sobrepeso a partir de un IMC ≥ 25 y de obesidad a partir de un IMC ≥ 30 que están universalmente aceptados³⁹. Aunque hoy en día existe un debate sobre la necesidad de puntos de corte específicos en determinados grupos étnicos y razas^{40,41}.

En pediatría teniendo en cuenta que el IMC varía con el sexo y la edad no se pueden utilizar valores absolutos. El punto de corte utilizado para definir la obesidad también varía según las regiones. En los Estados Unidos se considera obesos a los niños con un IMC \geq percentil 95 y sobrepeso (riesgo de obesidad) los que se encuentran entre el percentil 85 y 95 valorados en las tablas preferentemente de origen local, porque minimizan las posibles diferencias de la composición corporal entre razas y etnias⁴. Los expertos también reconocen la necesidad de una tercera categoría para definir la obesidad severa y proponen para ello el percentil 99, ya que los factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares están aún más incrementadas en esta población⁴².

La *International Obesity Task Force* (IOTF) para la población pediátrica, acordó que el punto de corte para la definición de sobrepeso y obesidad pediátrica fueran los percentiles correspondiente al IMC de 25 y 30 a la edad de 18 años en las gráficas basadas en una población de diferentes lugares del mundo y son aceptadas a nivel internacional⁴³.

La forma más adecuada para valorar el IMC en la edad pediátrica es calcular en desviaciones estándar de la media y los valores expresados en *Z-score*. Tiene la ventaja frente a las tablas de percentiles porque permite categorizar el grado de obesidad y además se pueden realizar asociaciones con otros parámetros metabólicos. El *Z-score* se calcula por medio de la siguiente fórmula.

$$Z\text{-SCORE: } \frac{(\text{valor observado}) - (\text{valor de la media de la población de referencia})}{\text{DE de la población de referencia.}}$$

El punto de corte utilizado a partir del cual se considera la existencia de la obesidad fue un *Z-score* ≥ 2 DE que equivale aproximadamente al percentil 97 y los

valores $\geq 1,5$ DE podrían considerarse como sobrepeso³⁷. También existe un tercer punto de corte de 2,33 DE que equivale aproximadamente al percentil 99. En España actualmente existen tablas de referencia para la población en varias comunidades autónomas como las realizadas por Sobradillo y col.⁴⁴ en Bilbao; Ferrández y col.²¹ en Zaragoza; Carrascosa y col.⁴⁵ en Barcelona, además están disponibles las tablas de referencia del estudio transversal para la población española⁴⁶.

1.2.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA OBESIDAD INFANTIL

La OMS considera que la obesidad y el sobrepeso en la edad pediátrica es una epidemia a nivel mundial. Estima que en la población de niños menores de 5 años existen 22 millones de niños con sobrepeso u obesidad. En la población entre 5 y 17 años de edad el 10% de ellos presentan sobrepeso u obesidad⁴⁷. La distribución de la población de niños con sobrepeso no es homogénea y varía ampliamente de una región a otra con rangos que van desde aproximadamente el 30% en el continente americano hasta menos del 5% en África Subsahariana.

En los Estados Unidos de Norteamérica la prevalencia de la obesidad infantil en edades comprendidas entre 2 y 19 años se ha triplicado en las últimas tres décadas pasando desde 5,1% en 1971 hasta el 17,1% en los registros del año 2004⁴⁸. Los datos más recientes, entre los años 2003-2006 presentan una prevalencia del 16,3%⁴⁹.

Los estudios realizados en Europa utilizando los criterios de la IOTF, sugieren que el sobrepeso y la obesidad infantil se han incrementado a un ritmo constante en las últimas dos a tres décadas. Se observa una distribución bimodal con una alta prevalencia en los países del sur de Europa con un rango que varía entre el 20-40% de niños con sobrepeso u obesidad. En cambio, en los países del norte de Europa, se observa una menor prevalencia con rangos que varían entre el 10-20%. Esta tendencia bimodal también se repite en una misma región o país y la prevalencia siempre es menor hacia el norte⁵⁰.

En España se han realizado diferentes estudios para evaluar la prevalencia de la obesidad con las limitaciones que puedan tener según los parámetros antropométricos utilizados y el punto de corte considerado. En el estudio PAIDOS' 84 que abarcó 4321

niños (1960 mujeres y 2277 varones) con edades comprendidas entre 6 y 13 años donde se consideró como obesidad el espesor del pliegue tricípital izquierdo ≥ 2 DE encontraron una prevalencia de 4,9% en niños de ambos sexos con variaciones entre 2,9-7,2% según el área geográfica estudiada⁵¹.

En el estudio EnKid desarrollado de forma multicéntrica entre los años 1998 y 2000 se obtuvo el IMC de 3534 niños y adolescentes con edades comprendidas entre los 2-24 años y se definió sobrepeso \geq percentil 85 y obesidad \geq percentil 97, considerando las tablas de referencia españolas de Hernández y col. La prevalencia de sobrepeso fue de 12,4% y de obesidad 13,9% siendo mayor en las islas Canarias 18% y en Andalucía 15,6%²⁰.

En el estudio AVENA (alimentación y valoración del estado nutricional en adolescentes) desarrollado de forma multicéntrica entre los años 2000 y 2002, en una población de 2320 adolescentes con edades comprendidas entre 13,5 y 18 años, se encontró una prevalencia de obesidad y sobrepeso del 25,7% en niños y 19,13% en niñas respectivamente⁵².

En el País Vasco en la encuesta de nutrición del año 2005 sobre los hábitos alimentarios y estado de salud de la población vasca de 4 a 18 años realizado por el departamento de sanidad del Gobierno Vasco, se encontró que la prevalencia de la obesidad fue del 12,2% cuando se considero el percentil 97 como punto de corte⁵³. Sin embargo cuando se utilizaron los criterios de IOTF la prevalencia fue 5,4% para la obesidad y de 22,9% para el sobrepeso en la población entre 4-18 años⁵⁴. En Vizcaya en una población de 188 niños entre 6-7 años de 1º y 2º grado de primaria que participaron en el estudio Plan de intervención en la prevención de obesidad infantil “*Erosotasuna Zainduz*” encontramos una prevalencia del 4,3%⁵⁵.

En los distintos estudios realizados en España, aún considerando que la metodología utilizada pueda ser diferente, se observa cómo el IMC fue aumentando. Así, en 1984, los niños de 10 años tenían un IMC de 18,1 kg/m² y en los años 1998-2000 pasaron a un IMC de 18,8 kg/m². Cuando se comparan a la edad de 13 años han pasado desde 18,4 kg/m² a 21,1 kg/m² entre los años 1998-2000⁵⁶.

1.2.3. ETIOLOGÍA DE LA OBESIDAD

La obesidad infantil tradicionalmente se ha clasificado en:

a) Obesidad nutricional (simple o exógena): corresponde al 95% de los casos de obesidad infantil y en la mayoría de los casos se produce por una ingesta de energía excesiva y/o un gasto calórico disminuido.

b) Obesidad orgánica (intrínseca o endógena): corresponde al 5% restante y comprende los síndromes dismórficos, endocrinopatías, lesiones del sistema nervioso central y causas iatrogénicas producidas por medicaciones.

La obesidad se puede considerar como una enfermedad genética, ya que entre el 60% al 80% de la variación IMC observada en el ser humano puede ser explicada por factores hereditarios⁵⁷. Sin embargo está claro que el aumento de la prevalencia de la obesidad fundamentalmente está condicionado por los trastornos ambientales, ya que nuestra dotación genética ha tenido un mínimo cambio durante las últimas décadas⁵⁸.

1.2.3.1. FACTORES GENÉTICOS

La existencia de familias donde varios de sus miembros son obesos, independientemente de los factores ambientales, hábitos nutricionales y estilo de vida, han hecho sospechar la existencia de factores genéticos en el desarrollo de la obesidad. También se ha demostrado que los hijos de padres obesos, son obesos en mayor proporción que los hijos de padres no obesos. Además el peso y la distribución de la grasa corporal en los niños adoptados se correlacionan mejor con el peso y la distribución de grasa de sus padres biológicos^{59, 60}.

Igualmente se ha propuesto la teoría del ahorro energético “*Thifty gene hypothesis*” según la cual durante su evolución el hombre ha vivido situaciones donde el alimento no estuvo siempre disponible, lo que ha propiciado la adaptación genética hacia un fenotipo ahorrador, es decir la existencia de genes en un individuo que le dotaron de una gran capacidad para la ingesta, almacenamiento energético y para la disminución del gasto energético en la época de escasez⁶¹. Sin embargo lo que fue una

gran ventaja evolutiva, en la actualidad provoca el aumento de peso en sociedades donde la alimentación está garantizada y donde el gasto energético ha disminuido.

En la búsqueda de los genes implicados en la obesidad, se han identificado cientos de locus genéticos potencialmente involucrados en la regulación del peso corporal en los seres humanos y en roedores⁶². Se piensa que la gran mayoría de los factores genéticos que afectan al peso corporal pueden causar obesidad sólo cuando las condiciones ambientales específicas están relacionadas. Aunque hay algunas variantes genéticas muy raras que afectan la función y el comportamiento del gen que lleva a la obesidad incluso sin un entorno propicio para la misma⁵⁸. Está claro que la mayoría de las obesidades son de causa poligénica, siendo muy poco frecuente la obesidad monogénica.

1.2.3.1.1. Genes de la vía de la señalización de la leptina

En los últimos años se han producido grandes avances en el estudio de los genes de la vía de la señalización de la leptina y las mutaciones que afectan a estos genes pueden ser responsables de hasta un 3% o 4% de las obesidades severas de aparición precoz⁵⁸.

a) Leptina

La leptina es producida por el tejido adiposo y se une a los receptores de la leptina en el núcleo arcuato y en otras localizaciones cerebrales. Las concentraciones de leptina se encuentran en relación a la masa de tejido adiposo y la ausencia o disminución de la leptina es un estímulo potente para la ingestión de alimento, además la leptina promueve la disminución del gasto energético⁵⁸. Las mutaciones inactivadoras que afectan a los dos alelos del gen de la leptina cuando las concentraciones de leptina son muy bajas (< 5 ng / mL) estimulan la ingesta excesiva de alimentos que llevan al inicio precoz de una obesidad severa^{58, 63}. Además, en la deficiencia de la leptina por una mutación heterocigota puede existir una concentración anormalmente baja en proporción a la masa de tejido adiposo⁶⁴. Los individuos con mutaciones inactivadoras de ambos alelos del gen del receptor de leptina también pueden presentar hipotiroidismo central, exceso de cortisol y retraso en el desarrollo sexual⁶⁵. Los pacientes con

mutaciones del receptor de leptina en muchas ocasiones presentan niveles de leptina que se superponen con la población general y las mediciones no permiten identificar a los pacientes portadores de anomalías del receptor de la leptina⁶⁶.

b) Proopiomelanocortina

La leptina estimula la producción en algunas neuronas hipotalámicas, de la proopiomelanocortina (POMC) que es una prohormona precursora de la corticotropina (ACTH), de la hormona estimulante de melanocitos α , β , γ (MSH) y de la β -endorfina⁵⁸. Su gen está localizado en el cromosoma 2p23.3. La α -MSH se une a los receptores de la melanocortina MC3R y MC4R en el núcleo arcuato para regular el apetito y el gasto energético⁵⁸. Las mutaciones inactivadoras de la POMC se han descrito en pocos pacientes e impiden su escisión en α -MSH o ACTH. Estos pacientes presentan un peso normal al nacimiento y después una ganancia ponderal intensa en los primeros seis meses de vida por hiperfagia probablemente secundaria a la ausencia de señalización en MC3R y MC4R, pelo rojo por falta de α -MSH periférica para unirse a los receptores de la melanocortina 1 e insuficiencia suprarrenal por déficit de ACTH para unirse a los receptores de melanocortina 2 suprarrenal⁶⁷⁻⁷⁰.

c) Proconvertasa tipo 1

La prohormona convertasa 1 (PC1) es una enzima que se expresa en el hipotálamo y en el páncreas. Está implicada en numerosos procesos hormonales es una endoproteasa que procesa precursores hormonales inactivos en péptidos biológicamente activos. Su función es fragmentar la POMC, la proinsulina y el proglucagón. Su gen está localizado en el cromosoma 5q15-q21 y se han encontrado mutaciones en algunos pacientes pediátricos⁵⁸. La deficiencia de PC1 se presenta con obesidad de comienzo temprano, deficiencia de ACTH, hipoglucemia postprandial, hipogonadismo hipogonadotrópico y malabsorción intestinal^{58, 68, 71, 72}.

d) Receptores de la melanocortina

La α -MSH para ejercer sus efectos en la regulación del peso debe unirse a los receptores MC3R y MC4R⁷³. En los seres humanos, las mutaciones de MC4R tanto

heterocigotas y homocigotas causan hiperfagia, obesidad, hiperinsulinismo y aumento del crecimiento durante la infancia⁷⁴. Las mutaciones inactivadoras de MC4R son la causa más conocida de obesidad severa de inicio precoz⁵⁸. El MC4R también ha sido implicado en la regulación de la presión arterial a través de sus efectos sobre el sistema nervioso simpático⁷⁵.

e) Factor neurotrófico derivado del cerebro.

El BDNF (*Brain derived neurotrophic factor*) se piensa que actúa más allá de MC4R en la vía de señalización de la leptina⁵⁸. La haploinsuficiencia de BDNF se ha sugerido como la causa de la obesidad infantil en pacientes con el síndrome WAGR (tumor Wilms, aniridia, malformaciones genitourinarias y retraso mental) que resulta de la delección en heterozigosis de genes continuos 11p⁷⁶. En un paciente que presentaba obesidad, convulsiones, y retraso mental, se ha encontrado una mutación inactivadora heterocigota en el gen que codifica para TrkB que es el receptor de BDN^{58, 77}. También se ha observado que la infusión cerebral de BDNF corrige la hiperfagia en los ratones deficientes de MCR4.

1.2.3.1.2. Variaciones alélicas comunes que pueden afectar el balance energético

Los polimorfismos de nucleótidos únicos (SNPs) de muchos genes y regiones cromosómicas se han asociado con mayor o menor predisposición a la obesidad. Los mecanismos que explican cómo los SNPs podrían cambiar el equilibrio de energía a menudo no se conocen plenamente y se pueden relacionar con el IMC cuando son relativamente comunes en la población^{58, 78, 79}.

a) Gen FTO

Los estudios de asociación han encontrado que existen SNPs comunes, en el locus del gen FTO localizado en el cromosoma 16 que se asocian con un mayor IMC y obesidad en los niños y adultos⁸⁰⁻⁸². También se ha encontrado asociación con otros rasgos de la obesidad como el peso, nivel de leptina, tejido graso subcutáneo, tejido adiposo, perímetro de cintura y cadera⁸². En relación al alelo más común rs 9939609,

los niños con dos copias de la variante A de un alelo tienen un mayor índice de masa corporal y masa grasa⁵⁸. Algunos datos también sugieren que estos niños pueden tener una mayor ingesta de alimentos y disminución de la saciedad pero no hay diferencias con el gasto energético⁸³⁻⁸⁵.

b) Receptor activador del proliferador de peroxisomas

Peroxisome proliferator activated receptors γ (PPAR- γ) es un receptor nuclear que tras su activación por ligandos sintéticos o naturales estimula la transcripción de los genes responsables del crecimiento y diferenciación de los adipocitos ayudando a regular el metabolismo y el almacenamiento de grasa. La mutación inactivadora del gen que codifica para PPAR- γ se asocia con resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 e hipertensión arterial, mientras que una rara mutación activadora se asocia con la obesidad extrema^{58, 86}.

c) Receptor beta adrenérgico

La activación de los receptores β 2 adrenérgicos estimulan la lipólisis en los adipocitos⁸⁷. Los polimorfismos rs1042713 (Arg16) y rs1042714 (Glu27) han mostrado asociaciones con la obesidad, aunque existen diferencias entre los estudios⁵⁸. Un reciente metaanálisis describe un mayor riesgo de obesidad con la variante Glu27 entre las poblaciones asiáticas, habitantes de las islas del pacífico y en los indios americanos⁵⁸. Sin embargo, no se encontró para estos polimorfismos alguna significación en otras poblaciones⁸⁷. También se ha implicado a los polimorfismos del receptor β 3 adrenérgico en el desarrollo de la obesidad y el síndrome metabólico^{88, 89}.

d) Genes de las proteínas de desacoplamiento

Las proteínas de desacoplamiento (UCP) pertenecen a la familia de proteínas de transporte mitocondrial y pueden tener un papel muy importante en la homeostasis energética y en la regulación de la termogénesis a través del desacoplamiento de la fosforilación oxidativa en la cadena respiratoria mitocondrial, disipando la energía en forma de calor en lugar de la formación de ATP⁹⁰. También se ha demostrado recientemente que polimorfismos de los genes de las UCP principalmente UCP2 y

UCP3 están asociados con el metabolismo graso, la obesidad y diabetes tipo 2, aunque son necesarias aún más investigaciones en esas líneas⁹¹.

1.2.3.1.3. Síndromes genéticos asociados con obesidad

La obesidad forma parte del cuadro clínico de muchos síndromes genéticos aunque no es la causa principal de consulta, porque estos síndromes presentan rasgos dismórficos y otros problemas médicos, suponen el 5% de la obesidad⁵⁸ (tabla 1).

Tabla 1. Síndromes genéticos asociados con la obesidad

Sx. Alström	Obesidad, sordera, retinitis pigmentosa, diabetes mellitus tipo 2
Sx. Bannayan-Riley-Ruvalcaba	Macrocefalia, alteraciones oculares, hipotonía, retraso del desarrollo, pólipos
Sx. Bardet-Biedl Sx. Lawrence Moon	Degeneración retiniana, retraso mental, sordera, polidactilia, hipogonadismo, diabetes mellitus
Sx. Beckwith-Wiedemann	Macrosomía, macroglosia, visceromegalia, hipoglucemias
Sx. Borjeson-Forssman-Lehmann	Microcefalia, orejas grandes, cardiopatías hipogonadismo
Sx. Carpenter	Craneosinóstosis, polisindactilia, cardiopatía, hipogonadismo, retraso mental
Sx. Cohen	Hipotonía, microcefalia, hipoplasia maxilar, hendidura del paladar, retraso mental,
Sx. X Frágil	Retraso mental, falta de atención tono muscular disminuido, testículos aumentado,
Sx. Prader-Willi	Hipotonía intensa, hipogonadismo, talla baja, labilidad emocional
Pseudohipoparatiroidismo 1a (Osteodistrofia de Albright)	Cara redonda, talla baja, 4º metacarpiano corto, calcificaciones subcutáneas
Sx. Simpson-Golabi-Behmel	Macrosomía, retraso mental, hipotonía, manos grandes y cuadradas, cardiopatías
Sx. Smith-Magenis Sotos	Braquicefalia, hipoplasia mesofacial, paladar hendido, estatura corta, retraso mental
Sx. Weaver	Macrosomía, retraso mental, retraso psicomotor, camptodactilia
Sx. Wilson-Turner	Microcefalia, retraso mental, ginecomastia, dislalia, labilidad emocional

Modificado de Crocker y col.⁵⁸

Dentro de los síndromes genéticos asociados con la obesidad, la hiperfagia intensa es característica, del síndrome de Prader-Willi, síndrome de Bardet-Biedl, o el

síndromes de Alström⁵⁸. El síndrome de Prader Willi es el más frecuente su prevalencia varía entre 1 por cada 5.000-25.000 individuos. Se produce por alteraciones en la región q11-13 del cromosoma 15 sometidos al fenómeno de imprinting y en más del 70% de los casos se produce delección del fragmento heredado del padre. El síndrome presenta en el periodo neonatal hipotonía con dificultad para la alimentación por la succión débil, en la primera infancia el retraso del desarrollo es global. En la infancia presentan hiperfagia con obsesión por la comida, desarrollan obesidad y en la adolescencia es frecuente la presencia de hipogonadismo y trastornos del comportamiento. Los niveles de ghrelina están aumentados en estos niños en comparación con otros obesos donde los niveles se encuentran disminuidos. Se piensa que la alteración genética lleva a una disfunción de varias áreas hipotalámicas entre ellas las que regulan el apetito^{92,93}.

1.2.3.2. FACTORES AMBIENTALES

a) Factores prenatales y postnatal precoz

La respuesta de las personas a los factores ambientales puede deberse a variaciones genéticas, pero la expresión genética puede ser modificada por el ambiente durante el desarrollo⁵⁸. Este fenómeno de la variación genética se ha denominado cambio epigenético e incluye metilaciones y alteraciones en las proteínas (histonas) que transcribirán los genes específicos. Estos cambios epigenéticos en relación con la obesidad ocurren fundamentalmente durante el desarrollo prenatal y en el período postnatal precoz y se piensa que la nutrición materna es clave⁵⁸. Se ha descrito una mayor incidencia de obesidad en los individuos que nacieron con bajo peso y tuvieron una recuperación rápida en el primer año de vida. Muchos de los cuales presentan posteriormente obesidad e hiperinsulinemia. Las posibles alteraciones metabólicas condicionadas por una malnutrición intrauterina pueden ser los factores que en un ambiente propicio favorecerán el desarrollo de la obesidad^{37,94}.

La ganancia de peso materna durante el primer trimestre de gestación también predispone a la obesidad infantil. Los mecanismos a través de los cuales durante el período de embriogénesis se pueda condicionar la obesidad en la infancia se desconocen. Existe la hipótesis de que la obesidad materna aumenta la transferencia de nutrientes a través de la placenta e induce cambios permanentes en el mecanismo

neuroendocrino o en el metabolismo energético. Estas implicaciones son muy importantes ya que la prevalencia de la obesidad seguiría aumentando a través de las generaciones^{95, 96}. Por otra parte se ha demostrado que los niños con elevado peso al nacer también tienen una mayor predisposición para desarrollar obesidad⁹⁷.

b) Lactancia materna

Los lactantes alimentados con leche materna tienen menos riesgo de presentar obesidad en la infancia y adolescencia en comparación con los alimentados con fórmulas adaptadas en la mayoría de los estudios⁹⁸. El efecto protector de la lactancia materna es más importante cuanto mayor sea la duración de la misma. Se piensa que está relacionado con el aporte más bajo de energía y proteínas, la secreción de insulina, la presencia de factores bioactivos en la leche materna que modulan el depósito de lípidos y la diferenciación de los adipocitos, que influirán en el crecimiento y desarrollo de los lactantes^{95, 99, 100}. Se ha atribuido principalmente a la leptina presente en la leche materna, los efectos beneficiosos en la regulación del peso en los lactantes¹⁰¹. Sin embargo otros estudios no han confirmado estos hallazgos¹⁰².

c) Ambiente familiar

El ambiente familiar es muy importante para la aparición y prevención de la obesidad pediátrica. Los padres y cuidadores son responsables que los niños adquieran hábitos saludables de alimentación y un estilo de vida sano¹⁰³. Un niño con predisposición a la obesidad en un ambiente familiar donde predominan los alimentos hipercalóricos y hábitos de vida sedentarios tendrá un mayor riesgo de presentar obesidad en comparación con otros niños con igual predisposición genética pero en un entorno más saludable⁹⁷.

El factor más importante para el desarrollo de la obesidad en la infancia y en la vida adulta, en niños menores de 10 años, es la obesidad de los padres¹⁰⁴. En los niños la adquisición de la preferencia por las comidas estará influenciada por los hábitos alimentarios familiares, en el caso de los padres obesos generalmente esos alimentos tendrán un alto contenido calórico (dulces, bollería, bebidas azucaradas, alimentos precocinados). Además los niños aprenderán a ser activos o sedentarios según el

ejemplo de sus padres y estos hábitos aprendidos en la infancia persistirán en la vida adulta.

El estatus socioeconómico familiar también incide en el desarrollo de la obesidad infantil. En los países desarrollados, existe una clara relación inversa entre la obesidad pediátrica y el estatus socioeconómico¹⁰⁵, mientras que en los países en vías de desarrollo la obesidad pediátrica es más frecuentes en los niños que presentan un estatus socioeconómico más alto⁹⁵.

La inestabilidad emocional en el entorno familiar también está asociada con el desarrollo de la obesidad, porque conduce a una ingesta excesiva de alimentos que lleva a la obesidad que a su vez aumenta la inestabilidad creándose un círculo vicioso. La prevalencia de la obesidad es mayor en los hijos de padres divorciados especialmente si son hijos únicos, en las familias monoparentales o numerosas, cuando los niños quedan al cuidado de otras personas y entre los adolescentes con problemas de depresión o de conducta^{95, 106-108}.

d) Medicamentos asociados con la obesidad

La obesidad también puede ser el resultado de la administración de diferentes fármacos como la insulina o secretagogo de la insulina; glucocorticoides; sustancias psicotrópicas, antipsicóticos como la olanzapina y clozapina; estabilizadores del ánimo como el litio, antidepresivos tricíclicos; anticonvulsivantes como el valproato y la carbamacepina; antihipertensivos como el propranolol, nifedipina y la clonidina; agentes quimioterápicos y antihistamínicos^{58, 109}.

1.2.4. EL TEJIDO ADIPOSO COMO ÓRGANO ENDOCRINO

El concepto del tejido adiposo como un tejido inerte que servía como depósito de energía ha cambiado a lo largo de los últimos años. Los diversos estudios realizados en los años 80 han demostrado que los adipocitos pueden secretar una serie de factores. Sin embargo el concepto del adipocito como órgano endocrino ha sido aceptado fundamentalmente con el descubrimiento de diferentes hormonas, principalmente la leptina y la adiponectina¹¹⁰. Estos factores que derivan del tejido adiposo se denominan

de forma genérica adipoquinas y pueden actuar de forma local (interacciones paracrinas) o estar implicados en una serie de fenómenos sistémicos (función endocrina).

1.2.4.1. Adiponectina

La adiponectina también denominada AdipoQ, GBP28, apM1 es una proteína de 30 kDa descrita por primera vez en 1995¹¹⁰. El gen de la adiponectina se encuentra en el brazo largo del cromosoma 3q27, tiene una extensión de 17 kb, esta compuesto por tres exones y dos intrones¹¹¹. La proteína consta de 247 aminoácidos y está compuesta por una secuencia señal en el extremo amino terminal, un dominio hipervariable, un dominio colágeno y un dominio globular en el extremo carboxiterminal. Además presenta una alta homología estructural con el colágeno tipo VIII, X y con el componente C1q del complemento, y el dominio globular tiene una homología muy estrecha con la molécula del TNF- α ¹¹².

La adiponectina es producida exclusivamente en el adipocito y forma diferentes complejos antes de ser secretado al plasma. La forma más básica secretada por el adipocito es el trímero, pero puede formar hexámeros por medio de uniones no covalentes de dos trímeros y son de bajo peso molecular o formar uniones de seis trímeros que son de alto peso molecular y es la forma bioactiva de la adiponectina. La función de las formas de bajo peso molecular no se conoce¹¹³. La adiponectina ejerce su función a través de sus receptores homólogos adipoR1 y adipoR2. El gen que codifica para adipoR1 se encuentra ubicado en el cromosoma 1p36.13-q41 y el que codifica para adipoR2 en el cromosoma 12p13.31 respectivamente¹¹⁴. Los receptores se expresan en varios tejidos y el receptor adipoR1 es más abundante en el músculo esquelético, se une preferentemente a la forma globular de la adiponectina, mientras que el receptor adipoR2 es más abundante en el hígado y se une preferentemente a la forma completa de la adiponectina. Estos receptores presentan siete hélices que abarcan la membrana citoplasmática y presentan una región aminoterminal citoplasmática y una región carboxiterminal extracelular¹¹⁵.

La adiponectina presenta diversas funciones en diferentes lugares y la administración de adiponectina recombinante disminuye la glucosa, los ácidos grasos

libres y los triglicéridos in vivo. In vitro a nivel muscular se consigue aumento de la captación de glucosa y la oxidación de los ácidos grasos¹¹⁶⁻¹¹⁸. A nivel hepático aumenta la sensibilidad a la insulina, disminuye el flujo de ácidos grasos libres, reduce la producción de glucosa e inhibe la expresión de enzimas hepáticas neoglucogénicas¹¹⁹⁻¹²¹. A nivel cardiovascular ejerce efecto cardioprotectores y disminuye el tamaño del infarto de miocardio en un modelo de isquemia-repercusión cardiaca^{122, 123}.

La adiponectina también presenta un rol esencial en los mecanismos de respuesta inflamatoria a nivel vascular, inhibiendo la adhesión monocitaria mediante la disminución de la expresión de moléculas de adhesión y la transformación de macrófagos en células espumosas bloqueando la expresión de receptores scavenger. Además disminuye la proliferación de células del músculo liso y aumenta la producción de óxido nítrico en células endoteliales y estimula la angiogénesis¹¹⁶.

Los niveles séricos de la adiponectina están correlacionados de forma negativa con el peso corporal, con el perímetro de cintura y los componentes del SM¹²⁴⁻¹²⁶. Los niveles bajos de adiponectina también presentan correlación con las enfermedades cardiovasculares^{116, 127, 128} y están correlacionados inversamente con la dislipidemia un factor de riesgo cardiovascular, pero existe una asociación positiva con el HDL-c¹²⁹. Además los niveles elevados de adiponectina disminuyen el riesgo de infarto de miocardio¹³⁰.

Los niveles disminuidos de adiponectina también se han relacionado con la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia independientemente de la obesidad¹³¹. Sin embargo estos niveles aumentan cuando la sensibilidad a la insulina mejora, ya sea por una disminución del peso corporal o por el tratamiento con drogas sensibilizadoras de la insulina¹³²⁻¹³⁶. Por lo tanto los tratamientos terapéuticos que pueden incrementar la sensibilidad de la insulina y mejorar niveles de adiponectina tendrán además un efecto cardioprotector.

1.2.4.2. Leptina

El gen de la leptina en los humanos se encuentra localizado en el cromosoma 7q31.3 y consta de tres exones y dos intrones con una extensión de 20 kilobases de

DNA. La región que codifica la síntesis de la leptina se localiza en los exones 2 y 3 y codifica para una proteína de 167 aminoácidos y 16 kDa. El gen se denomina *ob* y se clonó por primera vez en ratones *ob/ob*¹³⁷. La leptina es sintetizada y secretada principalmente por el tejido adiposo blanco subcutáneo, aunque también se ha detectado producción de leptina a nivel de la placenta¹³⁸⁻¹⁴⁰ y estómago^{141, 142}, aunque no se conoce la contribución real de estos últimos.

La leptina está compuesta por 4 α -hélices en anti-paralelo (A, B, C, D) unidas por dos bucles largos (AB y CD) y uno corto (BC). La estructura presenta numerosos residuos hidrofóbicos expuestos que podrían jugar un importante papel como receptor de unión. A pesar de la ausencia de similitudes en la secuencia primaria con otras citoquinas de cadena largas, la leptina presenta una estructura similar muy llamativa con la hormona de crecimiento (GH), con el factor inhibidor de leucemia (LIF), con el factor estimulador de las colonias de granulocitos (G-CSF) y la interleukina 6 (IL6)¹⁴³.

La síntesis y secreción de la leptina puede ser estimulada por una serie de factores u hormonas como insulina, hormonas esteroideas y noradrenalina¹⁴⁴. Los glucocorticoides actúan sobre el tejido adiposo y tienen un efecto directo en la estimulación de la síntesis y secreción de la leptina¹⁴⁵. La prostaglandina E2 (PGE2) y el ácido araquidónico también actúan en la estimulación de la secreción de leptina. Entre los inhibidores se encuentran los niveles elevados de AMP cíclico¹⁴⁶, la melatonina¹⁴⁷, y el ácido valproico que se acompaña de ganancia de peso¹⁴⁸.

El gen del receptor de la leptina se ha identificado en el cromosoma 1p31 en los seres humanos. El receptor pertenece a la clase I de la superfamilia de receptores de citoquinas. El dominio unión extracelular posee una fuerte homología con la subunidad gp130 del receptor para IL6, G-CFS, LIF. Existen al menos cinco isoformas del receptor de leptina (OBRa, OBRb, OBRc, OBRd, OBRe). Todas ellas presentan un dominio extracelular N terminal idéntico pero varían en la región carboxiterminal. Las isoformas (OBRa, OBRb, OBRc, OBRd) presentan una simple región transmembrana mientras el OBRe está truncado próximo al dominio de membrana complementario, este último receptor sin un anclaje a la membrana actúa como una proteína de unión soluble en la circulación¹⁴⁹.

La función de los receptores que tienen dominio citoplasmático corto (OBRa, OBRc, OBRd) aún falta por determinar. Se piensa que participan en el aclaramiento de la leptina o el transporte hacia el compartimiento central, tienen escasa concentración a nivel hipotalámico, pero se expresan a nivel de las microvellosidades del plexo coroideo y en otros tejidos^{149, 150}. El receptor largo (OBRb) contiene un dominio citoplasmático de 302 Aa con una secuencia específica y es capaz de actuar como transductor de la señal y es conocido como el receptor funcional de la leptina esencial para la homeostasis normal de la energía y la regulación del peso corporal^{143, 149}. El receptor OBRb se expresa en el hipotálamo y principalmente en áreas relacionadas con la regulación del balance energético como los núcleos arcuato, paraventricular, dorsomedial y ventromedial. Lo que demuestra que el hipotálamo es el lugar donde la leptina ejerce su acción¹⁵¹. También se expresa en una serie de tejidos periféricos aunque su concentración es mucho menor e incluyen el músculo esquelético, corazón, glándulas suprarrenales, riñones, adipocitos, células inmunes, hígado y células beta pancreática, por lo que la leptina puede tener un amplio espectro de funciones¹⁵²⁻¹⁵⁴. La leptina informa al cerebro del estado de los depósitos grasos del cuerpo principalmente de los depósitos subcutáneos, ya que los adipocitos secretan leptina en proporción directa a la masa de tejido adiposo y del estado nutricional y actúa como un factor para la saciedad¹⁵⁵⁻¹⁵⁷.

Los estudios realizados en ratones ob/ob demuestran que la leptina está implicada en los procesos de regulación de la ingesta de alimentos, del peso corporal y en la homeostasis energética. La deficiencia de esta hormona provoca hiperfagia, obesidad, disminución de la tasa metabólica y se ha demostrado que la administración posterior de la misma revierte las alteraciones¹⁵⁸. En niños con deficiencia de leptina, la administración de la misma redujo de forma muy importante la ingesta de alimentos¹⁵⁹.

La deficiencia o resistencia a la leptina en los seres humanos, puede resultar en una obesidad severa, diabetes e infertilidad. Pero la leptina también tiene efectos sobre la presión arterial, la reproducción, la hematopoyesis, la angiogénesis, la masa ósea, los órganos linfoides y sobre el sistema de los linfocitos T¹⁴³. Los niveles de leptina también aumentan progresivamente con la edad y existe un dimorfismo sexual a partir del desarrollo puberal, siendo mayor los niveles en el sexo femenino con respecto al sexo masculino de la misma edad e índice de masa corporal, que se puede atribuir a una

relativa resistencia en las mujeres¹⁶⁰⁻¹⁶³. También presenta un patrón de secreción nocturna, siendo la secreción durante la noche entre un 20-40% mayor con respecto al día y está regulado a nivel del núcleo supraquiasmático¹⁶⁴⁻¹⁶⁶.

La leptina también está implicada en el inicio de la pubertad y el mecanismo propuesto es a nivel hipotalámico como un factor permisivo para la generación de pulsos de LHRH que estimularán la síntesis y liberación de las gonadotropinas a nivel hipofisario¹⁶⁷⁻¹⁶⁹. Por otra parte la deficiencia de leptina se asocia con hipogonadismo hipogonadotrópico y ausencia de inicio del desarrollo puberal¹⁷⁰. La administración de leptina permite el inicio y la progresión de la pubertad a la edad adecuada sin causar pubertad precoz en los niños. Lo que sugiere que actúa como un factor permisivo para el desarrollo de la pubertad en los seres humanos^{159, 171}.

1.2.4.3. Resistina

La resistina es un péptido rico en cisteína de 12,5 kDa y pertenece a una familia de moléculas parecidas que tienen distintos patrones de expresión y efectos biológicos diferentes¹⁷². En los seres humanos el gen que codifica este péptido se encuentra en el cromosoma 19. La resistina contiene 108 aminoácidos que incluyen un péptido señal de 17 aminoácidos, una región variable de 37 aminoácidos y una región carbono terminal conservada¹⁷³.

La cadena de aminoácidos de la resistina humana, comparada con la del ratón, tiene una homología estructural del 59% sin embargo la expresión que presenta cada uno es muy diferente. Así en el ratón la resistina se expresa principalmente en el tejido adiposo blanco en proporción directa a la diferenciación de adipocitos¹⁷⁴, En cambio en los seres humanos hay un bajo nivel de expresión de la resistina en los adipocitos, pero está aumentada en la médula ósea y en las células mononucleares periféricas¹⁷⁵.

La resistina está regulada por las condiciones nutricionales y hormonales, de forma que los niveles son bajos en ayunas, como ocurre con la glucosa e insulina y aumentan después de la ingesta. El papel de la resistina en la fisiopatología de la obesidad y la insulinoresistencia es aún controvertido hasta el día de hoy. Porque la expresión del RNAm de la resistina es baja en el tejido adiposo aislado y no se

correlaciona consistentemente con la IR y la obesidad^{176, 177}. En algunos estudios clínicos han encontrado correlación de la resistina con el IMC^{178, 179} o de la resistina con la IR^{180, 181}. Sin embargo otros autores no encuentran relación entre la resistina y el IMC o la IR¹⁸²⁻¹⁸⁴. Estos resultados conflictivos podrían reflejar variación en el método del estudio, carencia en el ajuste de los factores de confusión o que la resistina sea un marcador que contribuya a la resistencia insulínica en poblaciones específicas¹⁸⁵. En los niños los niveles de resistina se correlacionan con el desarrollo puberal pero no con los parámetros metabólicos¹⁸⁶. También se encontraron diferencias con respecto al sexo¹⁸⁷.

La resistina también se ha asociado principalmente con los marcadores inflamatorios y con diferentes factores de riesgo cardiovascular aparentemente independiente del IMC¹⁸⁸. Por lo tanto la resistina podría ser la molécula que relacione las señales metabólicas, la inflamación y la arterioesclerosis¹⁸⁹.

1.2.5. EL TEJIDO ADIPOSO Y LA INFLAMACIÓN

El tamaño del adipocito es un predictor independiente de la resistencia a la insulina, además es un factor de riesgo para la diabetes tipo 2 y se ha correlacionado con los diferentes criterios del síndrome metabólico^{190, 191}. El adipocito es la única célula que puede aumentar más de 10 veces su diámetro y por lo tanto hasta mil veces su volumen. El tamaño del adipocito tendrá influencia en el grado de la inflamación del tejido adiposo, en la tasa de movilización de los lípidos y en el patrón de secreción de las adipoquinas¹⁹².

Los adipocitos liberan una variedad de factores que incluyen citoquinas, y otras moléculas biológicas llamadas comúnmente adipoquinas. La secreción de estas moléculas puede estar implicada en el desarrollo de un estado inflamatorio de bajo grado que puede representar el terreno común para la patogénesis de las complicaciones metabólicas y cardiovasculares de la obesidad. Los individuos obesos presentan niveles elevados de marcadores inflamatorios.

1.2.5.1. Proteína quimiotáctica de monocitos

La proteína quimiotáctica de los monocitos (MCP-1) es una quimiocina producida principalmente por los macrófagos y las células endoteliales. Está implicada en la patogénesis de la arteriosclerosis in vitro y asociada con la enfermedad cardiovascular in vivo¹⁹³. También se ha demostrado que es producida y liberada en los preadipocitos y adipocitos maduros en los seres humanos¹⁹⁴. Por lo tanto se puede considerar una adipoquina y está elevada en los pacientes con diabetes tipo 2¹⁹⁵. La MCP-1 también media la infiltración del tejido adiposo blanco por macrófagos en la obesidad y puede jugar un papel importante en el establecimiento y mantenimiento del estado proinflamatorio que predispone al desarrollo de la IR y el SM. La MCP-1 que está aumentada en los obesos disminuye con la pérdida de peso. Los niveles circulantes de MCP-1 e IL-8 están relacionados con los parámetros de la obesidad como el perímetro de la cintura, IMC, PCR, IL-6, HOMA-IR y HDL-c respectivamente¹⁹⁶.

1.2.5.2. Factor de necrosis tumoral α

El factor de necrosis tumoral α (TNF- α) es una molécula inflamatoria asociada con la obesidad y la resistencia a la insulina. Se expresa y es secretado por los adipocitos in vitro y está elevado en los sujetos obesos^{197, 198}. El aumento del nivel de TNF- α en el tejido adiposo se atribuye a la infiltración por macrófago. Es un potente inductor de la expresión y secreción de citoquinas y quimocinas. Además aumenta la lipólisis, la secreción de leptina y disminuye la secreción de adiponectina y la expresión del transportador de glucosa. El TNF- α y la IL6 producen alteración de la señal de la insulina a través de diferentes mecanismos que incluyen la disminución de la fosforilación de la tirosina de las señales moleculares claves, el aumento de la fosforilación inhibitoria de la serina y la disminución de la expresión de varias proteínas en la vía de señalización de la insulina que llevan a la insulinoresistencia, al aumento de la lipólisis y la disminución de la utilización de la glucosa^{199, 200}.

1.2.5.3. Interleukina 6

La Interleukina-6 (IL-6) es secretada por el tejido adiposo e ingresa a la circulación general²⁰¹. Se produce en el hígado, tejido muscular, pero a nivel del tejido

adiposo la producción es un tercio aproximadamente y está más relacionado con la grasa visceral que con la subcutánea²⁰². La IL-6 al igual que TNF- α se sobreexpresa en el tejido adiposo en la obesidad y en la diabetes mellitus tipo 2²⁰³. En el tejido adiposo es producida predominantemente por las células del estroma vascular y puede producir efectos paracrinos en el adipocito. La IL-6 también produce alteración de la señal de la insulina a través de diferentes mecanismos, en los adipocitos y hepatocitos inhibe la vía de señalización de la insulina aumentando la regulación de la expresión de SOCS3 que altera la fosforilación de IRS-1²⁰⁴.

En el cultivo de tejido adiposo humano la interleukina aumenta la leptina y disminuye la actividad de la LPL²⁰⁵. La IL-6 presenta asociación positiva con el IMC, la insulina en ayunas, triglicéridos, VLDL-c y ácidos grasos libres postprandiales²⁰⁶, mientras que presenta una asociación negativa con el HDL-c. Estos datos sugieren que el aumento de la IL-6 en el tejido adiposo contribuye a los cambios metabólicos y endocrinos asociados a la obesidad. También se ha observado que los ratones adultos knockout para IL-6 presentan obesidad, aunque estos hallazgos son contradictorios porque otros investigadores no han encontrado^{207, 208}. La IL-6 también se ha asociado con el desarrollo de la HTA aunque los resultados son contradictorios. El mecanismo podría estar relacionado con el aumento de angiotensinógeno y la producción posterior de angiotensina II, aumento del colágeno de la pared vascular, también se ha implicado el sistema simpático y el SNC²⁰⁹.

1.2.5.4. Proteína C reactiva

La PCR es un marcador inflamatorio circulante producido principalmente por el hígado en respuesta a la interleukina IL-6. Los niveles elevados de la PCR pueden verse en los procesos infecciosos agudos y en los estados inflamatorios sistémicos. En cambio en la obesidad su elevación es menor y forma parte de un proceso inflamatorio de bajo grado que puede durar meses o años. La concentración de PCR circulante está aumentada en el síndrome metabólico y su aumento es un factor de riesgo independiente para la diabetes tipo 2 y la enfermedad cardiovascular²¹⁰. En los niños también se ha visto la asociación entre la obesidad y la PCR sugiriendo que esta relación es uno de los primeros pasos de la enfermedad crónica²¹¹. El proceso inflamatorio es complejo y

existen múltiples vías que interaccionan entre los marcadores inflamatorios. La PCR además tiene una buena correlación con la IL-6 pero no con el TNF- α ²¹².

1.2.5.5. Proteína de unión al retinol

El *Retinol binding protein 4* (RBP4) se identificó en primer lugar por su papel en el transporte de retinol. Es una citoquina de aproximadamente 21 Dalton secretado por el hígado y los adipocitos que se encuentra aumentado en diferentes modelos animales de resistencia a la insulina²¹³. La RBP4 aumenta la expresión hepática de la enzima gluconeogénica fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK) y altera la señal de acción de la insulina en el músculo esquelético. También se ha observado con el clamp euglicémico-hiperinsulinémico que los niveles plasmáticos de sRBP4 se correlacionan inversamente con la sensibilidad de la insulina y existe relación entre el RBP4 y la obesidad, especialmente con el tejido adiposo visceral²¹⁴. En los estudios pediátricos han encontrado asociación entre la concentración de RBP4, la prevalencia de la obesidad y el síndrome metabólico^{215, 216}. Sin embargo en estudios donde se comparan mujeres delgadas con mujeres con sobrepeso u obesas no encontraron diferencias en la concentración de RBP4 y con una pérdida de peso del 5% no hay cambios importantes en su concentración plasmática²¹⁷.

1.2.5.6. Inhibidor del activador del plasminógeno-1

El *Plasminogen activator inhibitor* (PAI-1), es un inhibidor endógeno del sistema fibrinolítico y sus niveles plasmáticos están elevados en los estados inflamatorios de bajo grado como son la obesidad y el síndrome metabólico, además contribuye a la patogénesis de la aterotrombosis y de la enfermedad cardiovascular²¹⁸. Aunque deriva primariamente de las plaquetas y las células endoteliales, se ha demostrado que el aumento del PAI-1 en los obesos se puede atribuir a un aumento en la producción por el tejido adiposo visceral más que subcutáneo, además la pérdida de peso se asocia con la disminución de la actividad del PAI-1²¹⁸. La producción del PAI-1 es estimulado principalmente por TNF- α , TNF- β , interleuquina-1, insulina y leptina, así mismo el aumento de los niveles de PAI-1 forma parte del síndrome de resistencia a la insulina²¹⁹.

1.2.6. MECANISMO DE REGULACIÓN DEL APETITO Y LA SACIEDAD

A lo largo de su evolución la supervivencia de los seres humanos dependió de su capacidad para obtener alimentos para las necesidades inmediatas del metabolismo y almacenar el exceso de energía en forma de grasa, con el fin de satisfacer las demandas metabólicas durante el ayuno. Sin embargo en la actualidad, la conducta alimentaria no está exclusivamente estimulada por el hambre, también influyen las sensaciones hedónicas y los procesos homeostáticos, etc.

Las señales que surgen en la periferia, que influyen en la ingesta de alimentos y en el gasto de energía se pueden dividir en dos grandes categorías^{220, 221}. La primera comprende las señales generadas durante las comidas que causan saciación (sentimientos de plenitud que contribuyen a la decisión de dejar de comer) y/o saciedad (prolongación del intervalo hasta que vuelve a aparecer el hambre o un impulso de comer)²²². La segunda comprende señales que informan al cerebro en proporción a la cantidad de tejido adiposo presente. Estas señales de adiposidad interactúan con los circuitos neuronales anabólicos y catabólicos, provocando un cambio en la sensibilidad del cerebro a las señales de saciedad²²².

I) Señales de saciedad.

Las señales de saciedad son secretadas por las células enteroendocrinas especializadas en la pared del tracto gastrointestinal en respuesta a la digestión y absorción de las comidas. En el modelo clásico de saciedad los péptidos intestinales por medio de las señales neuronales informan al cerebro del contenido nutricional de la comida²²².

a) Colescistoquinina

La colescistoquinina (CCK) fue el primer compuesto identificado como factor de saciedad²²². Es secretada por las células intestinales tipo I y ejerce su función endocrina sobre el vaciado gástrico, la secreción de ácido gástrico, la motilidad intestinal, la contracción de la vesícula biliar y la secreción de enzimas pancreáticas^{223, 224}. Su efecto biológico está mediado por dos tipos de receptores acoplados a proteína G que son CCK-1 y CCK-2. La CCK también ejerce una acción paracrina sobre los receptores

CCK-1 próximos a las ramas sensoriales del nervio vago^{225, 226}. La información sobre los lípidos y proteínas ingeridas llega a la región posterior del cerebro e hipotálamo donde se integra con el conjunto de señales sobre la homeostasis energética^{227, 228}. En los estudios clínicos sobre la acción de la CCK exógena, se ha visto que la administración de la misma en las personas y animales disminuye el tamaño de la ingesta que es dosis dependiente y cuando se administra un antagonista del receptor CCK-1 antes de la visualización de la comida se produce una ingestión mayor que lo habitual siendo también dosis dependiente²²⁹. Sin embargo la administración crónica de la CCK no tiene efectos sobre el peso corporal, porque su acción a largo plazo se anula por el balance energético global. Es decir, cuando existe menor cantidad de tejido adiposo las señales de leptina e insulina en el cerebro disminuyen y los factores de la saciedad, como la CCK, tienen menos efecto para restringir el tamaño de la comida²²².

b) Péptido 1 parecido al glucagón

El Glucagón like Péptide-1 (GLP-1) deriva del proglucagón, es secretado por las células L intestinales más frecuentes en íleon y colón. La secreción se produce como respuesta a la ingestión de comida²²². El mecanismo exacto por el cual las células L son estimuladas parece requerir de señales neurohumorales que se inician en la región proximal del intestino delgado²³⁰. El GLP-1 también presenta varias acciones en el metabolismo de la glucosa: participa en la estimulación de la secreción de insulina que es su acción más importante, inhibe la liberación de glucagón, inhibe la motilidad y las secreciones gastrointestinales²³¹. El GLP-1 es metabolizado en la circulación por la proteasa dipeptidil peptidasa IV y su vida media en el plasma es de 1-2 minutos. El producto de la acción de la DPP-IV es una GLP-1 truncada que es inactiva²³².

El receptor de GLP-1 (GLP-1R) se expresa en las células de los islotes pancreáticos y del tracto gastrointestinal así como en las neuronas del sistema nervioso central y periférico^{233, 234}. La administración continua de GLP-1 provoca saciedad en las personas sanas, obesas y en los diabéticos tipo 2²³⁴⁻²³⁸. La reducción de la ingesta de alimentos puede deberse a los efectos inhibidores del GLP-1 sobre el tránsito gastrointestinal y la reducción del vaciado gástrico²²². A nivel central GLP-1 cruza la barrera hematoencefálica y puede actuar con el receptor GLP-1R a nivel cerebral^{239, 240}. También se ha localizado una población de neuronas que sintetizan y secretan GLP-1 a

nivel del tallo cerebral y cuyas proyecciones llegan al hipotálamo y otras áreas del tallo cerebral que son importantes en el control de la homeostasis energética^{241, 242}. Dado que GLP-1 reduce la ingesta de los alimentos y estimula la secreción de insulina ha sido adaptada para el tratamiento de la diabetes tipo 2²⁴³⁻²⁴⁵.

c) Péptido YY

El *peptide tyrosine-tyrosine* (PYY) es un miembro de la familia de péptidos homólogos que incluyen el polipéptido pancreático y el neuropéptido Y (NPY)²²². El PYY es sintetizado y secretado por las células L en el íleon distal y colon como PYY₁₋₃₆ y es metabolizado a PYY₃₋₃₆^{246, 247}. Los receptores de los efectos del PYY pertenecen a la familia del receptor de NPY e incluyen Y1, Y2, Y4 y Y5²⁴⁸. El péptido PYY (3-36) tiene predilección por el receptor Y2, actúa reduciendo la ingesta de alimentos en las personas y animales²²². La secreción del PYY es estimulada por la ingesta de alimentos de forma proporcional a las calorías ingeridas, también por la presencia de nutrientes en el íleon donde los lípidos parecen ser un estímulo muy importante²⁴⁹. No está claro si la liberación PYY requiere el contacto directo de los nutrientes con las células L o de señales neurohumorales originadas en el tracto gastrointestinal proximal, porque la liberación del péptido se inicia antes que la comida llegue al intestino distal²⁵⁰. El PYY también parece actuar a nivel del hipotálamo como una señal de saciedad a través de su interacción con los receptores Y2 en el núcleo arcuato y también podría actuar en el pedúnculo cerebral, la eminencia media y el área postrema²⁵¹. El PYY reduce la expresión del neuropéptido orexígeno NPY y sobrerregula la expresión de la proopiomelanocortina (POMC) dentro del núcleo arcuato^{252, 253}. Por lo tanto el PYY inhibe la ingesta por medio de la modulación del circuito hipotalámico de control del apetito y la disminución del tránsito intestinal de la comida.

La señal de PYY que reduce la ingesta de alimentos y las alteraciones en la liberación del mismo, parece jugar un papel en el desarrollo de la obesidad²²². Se ha observado que los niveles de PYY en ayunas y post-ingesta son más bajos en los adultos obesos en comparación con los controles delgados, también se ha observado en los adolescentes obesos la disminución del pico del PYY después de la ingesta²⁵⁴⁻²⁵⁶. Además existen evidencias de variaciones genéticas en la secuencia del PYY e Y2 que están asociadas con el peso corporal y se han descritos polimorfismos genéticos que se

asocian con un riesgo disminuido para la obesidad²⁵⁷. En conjunto, los estudios en los seres humanos apoyan el papel del PYY en la regulación de la ingesta de alimentos y es un factor de la saciedad implicada en la patogénesis de la obesidad²²².

d) Oxintomodulina

La oxintomodulina es un péptido de 37 aminoácidos que contiene la secuencia entera del glucagón con la adición de un octapéptido C-terminal²⁵⁸. Se libera conjuntamente con GLP-1 y PYY por las células L en la parte más distal del tubo gastrointestinal y presenta muchas similitudes con GLP-1 en su síntesis y acción. No se ha identificado un receptor único para ella aunque se conoce que ejerce sus efectos anoréxicos a través del receptor de GLP-1²⁵⁹. Se piensa que la oxintomodulina cruza la barrera hematoencefálica y estimula las neuronas que expresan el receptor de GLP-1 en el núcleo arquato (ARC) y participa en el control de la homeostasis energética^{260, 261}. El tratamiento a largo plazo con oxintomodulina produce una disminución persistente de la ingesta de alimentos y disminución del peso en las ratas²⁶². La pérdida de peso en los animales que recibieron oxintomodulina crónica es mayor de lo que cabría esperar por una ingesta calórica reducida lo que sugiere que tiene efectos adicionales sobre el gasto de energía^{222, 263}.

g) Ghrelina

La ghrelina es un péptido acilado y el orexígeno circulante más potente conocido²²². El gen que codifica la ghrelina se localiza en el cromosoma 3p25-26 y comprende 5 exones, el péptido de la ghrelina es sintetizado en el exón 2 y 3²⁶⁴. Se aisló por primera vez en el estómago de las ratas y es secretado en su mayor parte por las células oxínticas del fundus gástrico²⁶⁵, en respuesta al hambre o la privación de alimento sirviendo como una eficaz señal periférica. Su regulación se opone a los péptidos relacionados con la saciedad, aumenta la motilidad gastrointestinal y disminuye la secreción de la insulina^{266, 267}, también es secretada en menor proporción en el intestino delgado y grueso, páncreas, placenta, riñón y a nivel del núcleo arquato en el hipotálamo²⁶⁸.

El péptido de 28 Aa que se une al receptor para estimular la liberación de GH (GHS-R). Contiene un residuo 3 de serina que es un n-octanoyl (ácido graso de 8 carbonos unidos covalentemente) fundamental para su bioactividad ya que le permite atravesar la barrera hematoencefálica y unirse a su receptor específico²⁶⁹. Ejerce su actividad a nivel del núcleo arcuato en el hipotálamo estimulando la producción y secreción de neuropéptidos Y y el péptido relacionado con Agouti (AgRP) por parte de las neuronas hipotalámicas²⁷⁰. También ha sido identificado un segundo tipo de ghrelina llamada des-Gln14-ghrelina que es idéntica, excepto por la delección de la Gln14; tiene la misma potencia y actividad que la ghrelina pero se produce en menor cantidad en el estómago, por lo que se supone que la ghrelina es la forma más activa²⁷¹.

El receptor de la ghrelina (GHS-R) es un receptor acoplado a proteína G y se han aislado dos tipos GHS-R tipo 1a con siete dominios transmembrana, que cumple específicamente el rol de receptor de la ghrelina y el GHS-R tipo 1b que es sintetizado por un mecanismo alternativo de splicing y que contiene sólo 5 dominios transmembrana y es inactivo.

La ghrelina es un potente estimulador de la liberación de GH tanto in vitro como in vivo en los seres humanos y en otras especies²⁶⁹. La liberación es dosis dependiente y la inyección intraventricular produce una mayor liberación²⁷². La administración conjunta de ghrelina con GHRH tiene un efecto sinérgico en la liberación de GH, lo que implica que es necesaria para que la liberación de GH sea máxima^{270, 273}. La ghrelina esta aumentada en el plasma en ayunas y disminuye con la ingesta de nutrientes. La disminución varía según los alimentos ingeridos y es más efectiva con los carbohidratos en comparación con las proteínas y lípidos. La supresión postprandial no requiere la exposición a los nutrientes a nivel de estómago o intestino donde ocurre la producción del 80-90% de ghrelina^{266, 274}. Está vinculada con la anticipación de la ingesta de alimentos y presenta picos antes de las comidas programadas, tanto en los seres humanos como en las ratas, y cae poco después del final de la comida²⁷⁵. Cuando se administra de forma exógena por vía central o periférica aumenta la ingesta de comida^{276, 277}. La ghrelina contribuye a la regulación del peso a largo plazo, ya que los niveles circulantes responden de manera compensatoria a variaciones del peso logrado por diferentes medios²⁶⁶.

Asimismo influye en la actividad neuronal a través de su receptor en varias áreas del cerebro que regulan la homeostasis energética a largo plazo, incluyendo el hipotálamo, el tronco encefálico y el centro de recompensa mesolímbico. La administración crónica de ghrelina aumenta el peso corporal a través de numerosos efectos anabólicos en el consumo de alimentos y el gasto de energía y el bloqueo farmacológico en los animales adultos disminuye la ingesta de alimentos, y los ratones que carecen de ghrelina no ganan peso a pesar de una dieta para inducir obesidad^{278, 279}.

También está relacionada con los trastornos de la conducta alimentaria encontrándose elevada en los pacientes con anorexia nervosa aunque retorna a los niveles normales después de la ganancia de peso²⁸⁰. Además estos pacientes presentan niveles elevados de GH, ACTH, prolactina y cortisol como consecuencia del estímulo producido por la ghrelina, lo que podría explicar en parte la amenorrea y los cambios de conducta^{270, 281}. En el síndrome de Prader-Willi en contra de lo que podría esperarse por la obesidad de los mismos, los pacientes presentan niveles elevados de ghrelina como si existiera una resistencia a la misma^{92, 93}. La disminución de los niveles de ghrelina que se observa después de la cirugía de bypass gástrico produce, pérdida de la regulación ayuno/alimentación y en el ritmo circadiano de la ghrelina disminuyendo la hiperfagia lo cual puede contribuir a la pérdida de peso tras la intervención²⁷⁰.

A nivel cardiovascular la ghrelina produce vasodilatación, aumenta el gasto cardíaco e inhibe la actividad simpática²⁸². Se ha comprobado que la administración intravenosa disminuye la tensión arterial y mejora la postcarga cardíaca²⁸³. El efecto vasodilatador se produce directamente sobre el músculo liso²⁸⁴, además mejora la función endotelial e inhibe los cambios proaterogénicos²⁸⁵. Asimismo los niveles bajos de ghrelina que se observa en los obesos puede tener efectos negativos sobre la función vascular y promover el desarrollo de la enfermedad cardiovascular.

II) Señales del tejido adiposo

Existe un consenso general que la insulina secretada por las células β pancreáticas y la leptina producida principalmente por el tejido adiposo blanco, el estómago y otros tejidos son reguladores importante de la ingesta de alimentos y del balance energético²²². Ambas son secretadas en proporción directa al tejido adiposo

corporal, atraviesan la barrera hematoencefálica y tienen acceso a las neuronas hipotalámicas y de otras regiones cerebrales que influyen en la homeostasis energética. Por lo tanto las neuronas sensibles a la insulina y/o leptina reciben una señal directamente proporcional a la cantidad de tejido adiposo en el organismo^{220-222, 286}.

a) Leptina

Las concentraciones de leptina en el tejido adiposo y el plasma se correlacionan con la masa de tejido adiposo y el contenido de triglicéridos²²⁶. Es decir, aumenta con la obesidad y disminuye con la pérdida de peso, cambios que están mediados en parte por la insulina. La leptina atraviesa la barrera hematoencefálica mas permeable a nivel del núcleo arcuato²⁸⁷. Como hemos comentado previamente se han identificado diferentes receptores de leptina (desde el receptor LRA hasta el receptor LRe)²⁸⁸. Aunque el receptor corto de la leptina LRA es el más abundante, carece de dominio citoplasmático necesario para que la familia de tirosina quinasas Janus (JAK) pueda activar la señal del transductor y activador de la transcripción (STAT)²²⁶. En cambio el receptor largo de la leptina LRB que se expresa de forma abundante en el hipotálamo, el tronco y en otras regiones cerebrales relacionadas con el control de la alimentación, el gasto energético y de diferentes hormonas sí presenta dominio citoplasmático para JAK²⁸⁷.

La leptina se une a sus receptores neuronales localizados en el núcleo arcuato que está situado por encima de la eminencia media. En el núcleo se encuentran en sentido medial las neuronas que expresan el neuropéptido Y (NPY) y el péptido relacionado con Agouti (AgRP), lateralmente se encuentran las neuronas que expresan proopiomelanocortina (POMC) y el transcriptor regulador de cocaína y amfetamina (CART)²²⁶. Estas neuronas presentan proyecciones al núcleo paraventricular (NPV) que controla la alimentación y también presentan proyección autonómica preganglionar con el tronco encefálico²²⁶. El NPV es la fuente de las hormona liberadora de tirotrópina (TRH), hormona liberadora de corticotropina (CRH) y la oxitocina que regulan la glándula pituitaria y están involucrados en el metabolismo energético²⁸⁷. La disminución de la leptina durante el ayuno induce hiperfagia y disminuye el gasto de energía mediante el aumento de NPY/AGRP y la supresión de α -MSH y CART^{287, 288}, además estimula MHC y las orexinas en la zona del hipotálamo lateral. Por el contrario

el aumento del nivel de la leptina inhibe la ingesta de alimentos, por la supresión de NPY/AGRP y el aumento de péptidos anorexígenos (α -MSH y CRH)^{226, 287} (figura 1).

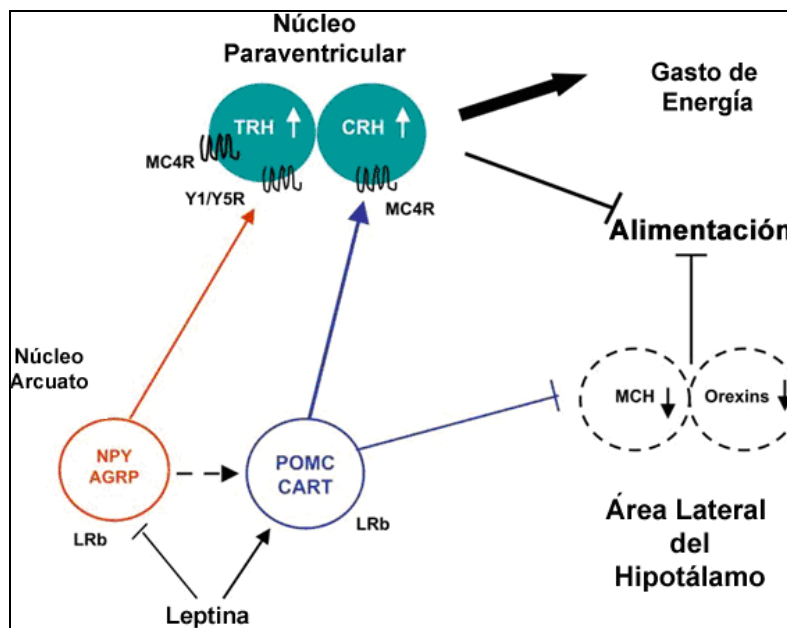


Figura 1. Esquema del mecanismo de acción de la leptina
Modificado de Ahima y col.²²⁶

b) Insulina

La insulina es secretada de forma basal y presenta incrementos fásicos en respuesta a las comidas. En los tejidos periféricos se une al receptor de la insulina y lleva a la activación del sistema enzimático del sustrato del receptor de la insulina (IRS)-fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3-cinasa) como parte de la vía de señalización de la insulina²²⁶. A nivel central las moléculas de señalización de la insulina se expresan en los principales núcleos del hipotálamo implicados en el metabolismo energético²⁸⁹. En el núcleo arcuato la activación de la PI3-cinasa por la insulina se produce en las neuronas que expresan IRS-2. La inhibición farmacológica de la PI3-cinasa evita el efecto de saciedad de la insulina a nivel central²⁸⁹. También se ha demostrado que existe un cruce en la vía de la señalización de la leptina y la señalización de la insulina a nivel de PI3-cinasa en el hipotálamo²⁸⁹. La leptina y la insulina actúan en paralelo para estimular a la PI3-cinasa en las neuronas que producen POMC, independientemente de la señalización JAK-STAT²²⁶. La insulina también activa la PI3-cinasa en las neuronas que producen AgRP²⁹⁰. Sin embargo la deficiencia de los receptores de insulina o PI3-cinasa en las neuronas que producen POMC y AgRP no afecta a la alimentación, o al

peso. Esto sugiere que la insulina, a nivel central, no juega un papel crítico en la regulación a largo plazo de la homeostasis energética²⁹⁰⁻²⁹².

III) Integración de los circuitos centrales de la regulación de la alimentación

Como hemos comentado previamente los receptores para la insulina y la leptina se encuentran en distintas áreas del cerebro, pero los más importantes para controlar la homeostasis energética se localizan en el núcleo arcuato del hipotálamo (ARC). Donde existe como hemos comentado una mayor permeabilidad relativa de la barrera hematoencefálica que facilita el acceso de diferentes hormonas para actuar sobre sus receptores allí presentes²²². En el núcleo arcuato existen dos grupos de neuronas bien diferenciadas muy importantes para la regulación del metabolismo energético²²². El primer grupo sintetiza el prepro péptido proopiomelanocortina (POMC) que se escinde en la hormona estimulante de melanocitos- α (α -MSH) en el mismo núcleo y que actúa como un neurotransmisor a nivel del receptor de melanocortina 3 y 4 (MC3R y MC4R) en las neuronas y en otras áreas del hipotálamo y del cerebro para reducir la ingesta de alimentos²²². La acción catabólica de la leptina e insulina actúa sobre la señal de la α -MSH y la administración de antagonistas de los receptores MC3R/MC4R bloquea sus acciones a nivel cerebral^{293, 294}. El segundo grupo de neuronas del ARC cuyos axones se proyectan a muchas de las mismas regiones que los axones de las neuronas de la POMC, sintetizan y secretan dos neuropéptidos muy importante que son el péptido relacionado con Agouti (AgRP) un antagonista de MC3R y MC4R, por lo tanto las acciones de estas neuronas es contrarrestar la actividad de las neuronas POMC⁷³. El segundo es el NPY que actúa en los receptores Y para estimular la ingesta de alimentos²⁹⁵. Cuando el AgRP o el NPY se administran de forma crónica en el cerebro, aumenta el peso corporal^{296, 297}. La insulina y la leptina pueden suprimir la actividad de las neuronas NPY/AgRP en el núcleo arcuato²²².

Los tractos nerviosos originados en las neuronas productoras de POMC poseen un efecto catabólico de tal manera que cuando más activo esté, disminuye la ingesta de alimentos, aumenta el gasto energético y se produce pérdida de la grasa corporal. Por el contrario los tractos originados en las neuronas productoras de NPY/AgRP son anabólicos, lo que aumenta la ingesta de alimentos y la grasa corporal²²². En condiciones normales, ambos circuitos están activos y según la señal sea estimuladora o

inhibidora se producirá la variación en los parámetros energéticos²²⁶. También se expresan en el núcleo arcuato o en áreas próximas del hipotálamo, los receptores de muchas señales de saciedad, entre ellas la ghrelina que interactúa directamente con las neuronas del ARC que también son sensibles directa o indirectamente a los cambios de CCK, GLP-1, NMB y apo A-IV²⁹⁸. La mayoría de estos péptidos se producen igualmente en el cerebro y por tanto las moléculas que alteran la actividad de ARC pueden ser directamente de origen cerebral, en lugar de procedencia plasmática, como ocurre con la insulina, la leptina y la ghrelina²²². Numerosos circuitos relacionados con la saciedad procedentes de la zona posterior y de otras partes del cerebro se proyectan a la región de la ARC. Las neuronas del ARC también son sensibles a los niveles locales de nutrientes ricos en energía, incluyendo la glucosa, ácidos grasos de cadena larga como el ácido oleico y algunos aminoácidos como la leucina²⁹⁹⁻³⁰¹ (figura 2).

Es decir que el ARC puede considerarse clave en la relación entre las áreas aferentes y eferentes de la regulación de la homeostasis energética, es sensible a una amplia variedad de señales en la regulación energética, como son la leptina e insulina y recibe información sobre las comidas en curso, ya sea directa o indirectamente²²². Los circuitos neuronales también interconectan el núcleo arcuato y las áreas cercanas del hipotálamo con el núcleo del tracto solitario y permiten al área hipotalámica estar constantemente al tanto de la actividad gastrointestinal en curso y al mismo tiempo influyen en las zonas autónomas del tronco cerebral que se proyectan hacia el tracto gastrointestinal, el hígado, páncreas y otros tejidos^{227, 228, 302, 303}. Aunque las neuronas del ARC se proyectan por todo el cerebro, existen dos zonas de concentración próximas especialmente importantes que son el núcleo paraventricular (PVN) y el área lateral del hipotálamo (LHA)²²². El PVN expresan MC3R/MC4R y receptores Y, además las neuronas del PVN también sintetizan y secretan neuropéptidos que tienen acción catabólica como la CRH y oxitocina^{304, 305}. Por lo tanto existe un circuito catabólico donde el aumento de la grasa corporal está asociado con aumento de leptina, insulina, α -MSH y disminución de la actividad del NPY y la AgRP. Como consecuencia se produce mayor actividad de la CRH, oxitocina y otras señales catabólicas que llevan a disminuir la ingesta de alimentos y aumentar el gasto energético²²².

El área lateral del hipotálamo (LHA), en cambio, tiene un perfil opuesto, recibe proyecciones del núcleo arcuato y contiene las neuronas que sintetizan y secretan

péptidos anabólicos, incluyendo la hormona de concentración de melanina (MCH) y las orexinas, que aumentan la ingesta de alimentos y el peso corporal³⁰⁶⁻³⁰⁸. Por tanto la arquitectura y el funcionamiento de estos circuitos opuestos del hipotálamo permiten un fino ajuste sobre la homeostasis energética, porque el cerebro puede simultáneamente, activar una vía (catabólica o anabólica) mientras rechaza la otra²²². Cuando existe restricción de alimentos y se pierde peso, disminuye la secreción de leptina e insulina y por lo tanto la señal a nivel del núcleo arcuato disminuye. Esto hace que la sensibilidad a las señales de saciedad como la CCK sea menor y se ingiera una mayor cantidad de comida antes que se produzca saciedad o la sensación de plenitud. Por el contrario, las personas que comen en exceso, aumentan de peso y tienen niveles elevados de leptina e insulina y por lo tanto una mayor sensibilidad a las señales de saciedad, con lo cual disminuye la ingesta de alimentos y el aumento de peso²²².

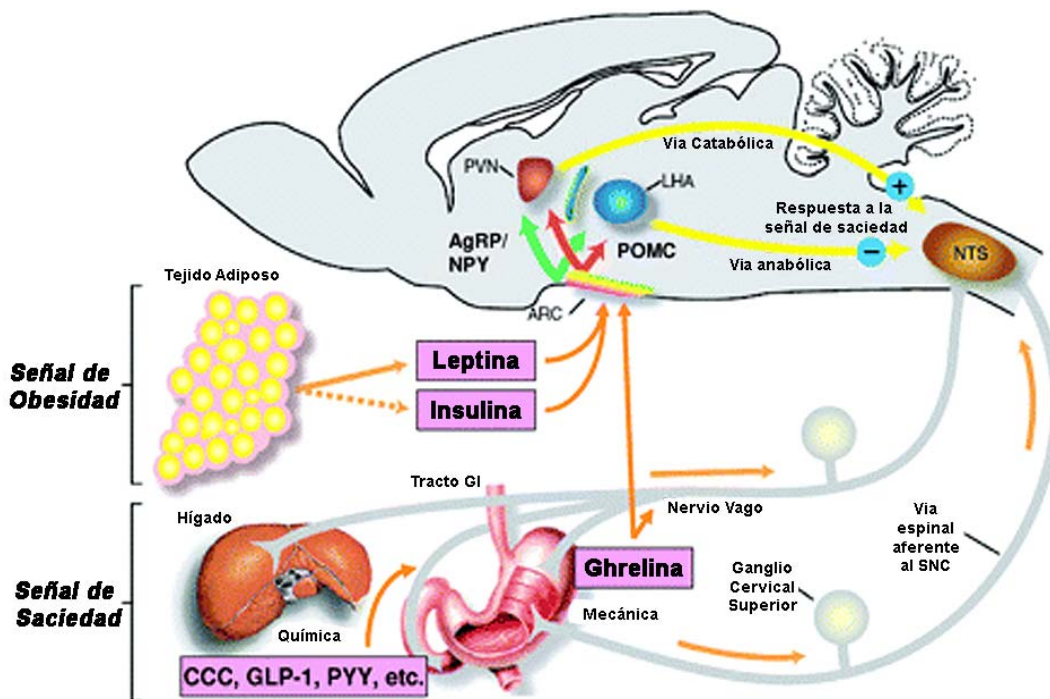


Figura 2. Integración de las señales para la regulación de la alimentación
Modificado de Woods y col.²²²

1.2.7. COMPLICACIONES DE LA OBESIDAD EN LA EDAD PEDIÁTRICA

Durante años las complicaciones relacionadas con la obesidad no han llamado suficientemente la atención de los pediatras, principalmente por la creencia de aparecen muchos años después del inicio de la misma. Sin embargo los estudios realizados en las

poblaciones de niños obesos, han demostrado que los niños ya presentan un elevado riesgo de desarrollar diversas patologías a lo largo de la infancia (tabla 2).

Tabla 2. Morbilidades asociadas a la obesidad infantil

Cardiovasculares	Hipertensión arterial Hipertrofia ventricular izquierda Placas ateromatosas Disfunción endotelial
Respiratorias	Síndrome de hipoventilación Apnea obstructiva del sueño Asma
Digestivas	Litiasis biliar Pancreatitis Esteatosis hepática no alcohólica Reflujo gastroesofágico
Endocrinológicas y metabólicas	Síndrome metabólico Resistencia a la insulina Diabetes mellitus tipo 2 Dislipidemias Síndrome de ovario poliquístico Pubertad temprana Hipovitaminosis D
Esqueléticas	Tibia vara Enfermedad de Perthes Genu valgo Epifisiólisis de la cabeza femoral Torsión tibial Riesgo de fractura aumentada
Dermatológicas	Intertrigos Acantosis nigricans Procesos infecciosos
Neurológicas	Hipertensión intracraneal idiopática (pseudo tumor cerebri)
Psicológicas	Trastornos adaptativos Enfermedad depresiva

a) Trastornos cardiovasculares.

En la patogenia de los trastornos cardiovasculares de la obesidad están implicados una amplia red de hormonas, factores de crecimiento, agentes vasoactivos, citoquinas, adipoquinas, radicales de oxígeno y moléculas de adhesión celular. En condiciones normales la insulina estimula la vasodilatación a través de la inducción del óxido nítrico sintasa (ONS) y la generación de óxido nítrico en células endoteliales vasculares. En la obesidad y en otros estados asociados con resistencia a la insulina, la producción de óxido nítrico disminuye, y lleva a la vasoconstricción e isquemia tisular. La hiperglucemia por su parte contribuye a la disfunción endotelial y la insuficiencia vascular a través de la producción de radicales superóxido y especies reactivas de oxígeno que causan daño endotelial directo y agotan el óxido nítrico endotelial reduciendo la reactividad endotelial. Los radicales de oxígeno también activan polimerasas que inhiben la actividad del gliceraldehído fosfato deshidrogenasa y por lo tanto promueven la formación de polioles, glucosamina y los productos finales de la glicación avanzada.

Estos productos finales promueven el desarrollo de enfermedades microvasculares y macrovasculares. La expresión de factores de crecimiento dependientes de la glucosa y citocinas inflamatorias como IL-1, IL-6, y TNF- α junto con la reducción de las concentraciones plasmáticas de adiponectina, agravan estos efectos mediante la estimulación de la migración y proliferación de células musculares lisas y el aumento de la adhesión de leucocitos a la superficie endotelial¹¹⁶. La reducción de la disponibilidad de óxido nítrico también aumenta la agregación plaquetaria y limita la fibrinólisis, promoviendo la progresión de la formación de coágulos de ateroma. El aumento de las concentraciones del activador del plasminógeno, que también se sobreexpresa en el tejido adiposo en la obesidad, puede contribuir al depósito de fibrina en las paredes de la luz arterial. La producción de endotelina-1 en los vasos sanguíneos terminales es mayor, promoviendo la vasoconstricción. Estos efectos se ven agravados por la dislipidemia y por la hipertensión arterial³⁰⁹. Además la reducción en la perfusión tisular puede limitar la disponibilidad de la insulina y por lo tanto aumentar las concentraciones de glucosa circulante, creando un círculo vicioso³¹⁰. Por otra parte la obesidad es la principal causa de hipertensión arterial en la edad pediátrica que es predominantemente sistólica

(aproximadamente el 13% de los niños tienen hipertensión sistólica). En esta HTA pueden estar implicados factores genéticos, metabólicos y hormonales.

La obesidad que ya está presente en la infancia y adolescencia aumenta la morbilidad y la mortalidad para la enfermedad cardiovascular y tiene un gran significado pronóstico en la vida adulta³¹¹. Porque los factores de riesgo ya existen en la infancia. En el *Bogalusa Heart Study* entre los niños de 5-17 años se observó que con un IMC por debajo del percentil 85 los niveles de lípidos, insulina o la tensión arterial no se modificaron significativamente. En cambio cuando se compararon con los niños con un IMC \geq p95 el riesgo relativo para tener colesterol total elevado aumentaba 2,4 veces, para la presión sistólica 4,5 veces (definido como $>$ p95), para la presión diastólica 2,4 veces (definido como $>$ p95), para el LDL-c 3 veces ($>$ 130 mg/dl), para los triglicéridos 7,1 veces ($>$ 130 mg/dl), para el HDL-c bajo 3,4 veces ($<$ 35 mg/dl) y para la insulina 12,1 veces. Así mismo se demostró entre los 813 niños con obesidad, que el 58% presentaba un factor de riesgo y el 25% presentaba dos o más factores de riesgo. De manera similar a la población adulta, la presencia de lesión arteriosclerótica podía ser precedida por el número de factores de riesgo coronario^{312, 313}. De forma similar, el estudio Muscatine reveló que la obesidad en la adolescencia se asociaba con niveles elevados de colesterol total y LDL-c en la vida adulta (especialmente en los varones). Los niños obesos también tienen una predisposición a la disfunción endotelial, engrosamiento de la íntima, de la media y desarrollo temprano de depósitos de estrías grasas y placas fibróticas en la arteria coronaria³¹⁴.

b) Alteraciones respiratorias relacionadas al sueño

Una consecuencia bien conocida de la obesidad son los trastornos del sueño asociados con alteraciones respiratorias que abarcan un amplio espectro incluyendo el aumento de la resistencia en las vías aéreas, fuertes ronquidos, reducción del flujo aéreo y apneas obstructivas del sueño que pueden producir hipertrofia ventricular derecha e hipertensión pulmonar, y en la obesidad mórbida estas alteraciones pueden llevar al desarrollo de miocardiopatías muy importantes³¹⁵. Estos disturbios del sueño pueden desencadenar enuresis y además llevan a una disminución de la atención con un peor rendimiento académico³¹⁶. La apnea obstructiva del sueño es el problema más frecuente que presentan los niños con obesidad severa y entre los adolescentes puede tener incluso

una prevalencia mayor del 50%. Para el diagnóstico se requiere la realización de una polisomnografía^{317, 318}. Además si presentan hipertrofia adenoamigdal, el tratamiento de elección es la adenoamigdalectomía acompañado de control y disminución del peso. Los niños con obesidad muy severa y síndrome de Pickwick tienen riesgo de sufrir embolia pulmonar y muerte súbita en la infancia.

c) Trastornos respiratorios

Aunque hay estudios que observan un incremento de la prevalencia del asma en niños con $IMC \geq p85$ independientemente del sexo, edad y grupos étnicos², la asociación entre la obesidad y asma aún está en debate. Lo que está demostrado es que el aumento de peso empeora la evolución de la enfermedad. Se han postulado varios mecanismos biológicos para explicar la relación entre la obesidad y el asma como pueden ser: a) El trastorno de la mecánica ventilatoria por alteración de la *compliance* y la elasticidad pulmonar b) Cambios en la respuesta inmunológica e inflamatoria c) La activación de genes comunes para ambas enfermedades d) La influencia hormonal y del sexo e) La influencia de la dieta, la actividad física y la programación fetal. La relación entre ambas patologías es compleja y probablemente este implicado más de un mecanismo^{319, 320}.

d) Trastornos gastrointestinales

La esteatosis hepática no alcohólica es un espectro de alteraciones que abarcan desde la infiltración del hígado por tejido graso relativamente benigno, hasta la infiltración grasa con inflamación conocida como esteatohepatitis no alcohólica que puede progresar hacia la fibrosis. La prevalencia varía entre el 8-80% en los niños con sobrepeso y obesidad, dependiendo de los métodos utilizados para su diagnóstico. El diagnóstico se debe realizar por medio de una biopsia hepática, aunque muchos estudios utilizan la elevación de la alanina aminotransaminasa (ALT) y la ultrasonografía para el diagnóstico³²¹.

Los hallazgos bioquímicos característicos son la elevación de la transaminasa hepática a 4-5 veces sobre su valor normal, siendo la elevación de la alanina aminotrasferasa (ALT) mayor que la elevación de la aspartato aminotrasferasa (AST), la

elevación de la fosfatasa alcalina y de la gama glutamil transpeptidasa de 2-3 veces³²². La bilirrubina, la protrombina y la albúmina también se pueden alterar en fases muy tardías. La ultrasonografía y otros métodos de imagen pueden mostrar cambios compatibles con la esteatosis hepática pero no pueden orientar sobre el grado de la inflamación o fibrosis^{323, 324}. El mecanismo que lleva a la esteatosis hepática y sus secuelas no son completamente conocidos, probablemente implique una resistencia a la insulina con la acumulación de grasa en el hepatocito, que desencadena la peroxidación de lípidos hepáticos, la generación de oxidantes, la disfunción mitocondrial y a la presencia de las citoquinas inflamatorias que llevan al daño hepático. Existen grupos étnicos donde la severidad de la enfermedad puede ser mayor. La severidad de la obesidad, la presencia de diabetes o hiperlipidemia son predictores del avance de la enfermedad hepática³²⁵. También entre los niños obesos son más frecuentes los cálculos biliares, la colecistitis y la pancreatitis que afecta preferentemente a las adolescentes y puede estar causada en parte por la hipertrigliceridemia^{310, 326}. La obesidad por su parte puede exacerbar otras enfermedades gastrointestinales que son más frecuentes como el reflujo o la constipación.

e) Trastornos endocrinológicos y metabólicos

La complicación metabólica más grave de la obesidad infantil es la diabetes mellitus tipo 2. La enfermedad se presenta con más frecuencia en determinados grupos étnicos como pueden ser los nativos americanos, afroamericanos, hispanoamericanos, asiáticoamericanos y entre los habitantes de las islas del Pacífico, es más frecuente entre los individuos con antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2^{327, 328}. El factor de riesgo modificable más importante para el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2 en los niños es la obesidad. La inmensa mayoría de los pacientes pediátricos con diabetes tipo 2 son obesos, además la sensibilidad a la insulina en niños prepúberes y púberes se correlacionan inversamente con el IMC y con el porcentaje de grasa corporal^{327, 328}. Sin embargo el riesgo para desarrollar intolerancia a la glucosa no sólo depende de la acumulación de grasa corporal, sino también de la distribución de la misma. La acumulación de grasa en la parte superior del cuerpo ya sea visceral o subcutánea abdominal se asocia con resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa más que los depósitos de grasa subcutánea femoral y glútea³¹⁰.

También debemos tener en cuenta que los niños con diabetes mellitus tipo 2 al debut pueden no presentar síntomas como poliuria, polidipsia o polifagia. Por lo tanto la *American Academy of Pediatrics* y la *American Diabetes Association* recomiendan el estudio del metabolismo hidrocarbonado en aquellos niños que presenten un IMC \geq p85 y otros dos factores de riesgos como: historia familiar de diabetes mellitus tipo 2 en primer o segundo grado; pertenecer a determinado grupo étnico; presentar signos asociados con resistencia a la insulina considerado factor de riesgo para el desarrollo de DM tipo 2 (hipertensión arterial, dislipidemias, acantosis nigricans, síndrome de ovario poliquístico)³²⁹. El *screening* se debe realizar a los 10 años o al inicio de la pubertad y se debe repetir cada 2 años. Una glucemia en ayunas \geq 126 mg/dl o un nivel casual \geq 200 mg/dl es diagnóstico de diabetes. El test de tolerancia oral a la glucosa es más sensible que la glucemia en ayunas pero tiene el inconveniente de ser más invasivo, ocasionar molestias y tener un costo mayor³²⁹.

El crecimiento está afectado en la obesidad, que suele estar aumentado y los niños obesos prepúberes presentan una maduración ósea mayor. Sin embargo los niveles en plasma de la hormona de crecimiento (GH), tanto basal y tras estímulo están disminuidos³³⁰. No está claro el mecanismo por el cual la GH esta disminuida en los niños obesos y se atribuyen a cambios a nivel central y periférico de los efectos metabólicos de la GH. La disminución podría deberse a mayor sensibilidad de los tejidos diana a la GH, una mejor retroalimentación negativa de IGF-1, disminución de la acción de la ghrelina, cambios en el tono somatostatinérgico, acción de la insulina a nivel central y el aumento de los ácidos grasos libres³³¹. La concentración total de IGF-1 y la proteína de unión a IGFBP-3 en los niños obesos está normal o ligeramente elevada, pero los niveles de IGF-1 libre están aumentados lo que puede reflejar la disminución en la circulación de IGFBP-1 y IGFBP-2 suprimidos por la insulina y se correlacionan inversamente con la sensibilidad de la insulina³³². También los efectos de la IGF-1 en el crecimiento y maduración ósea pueden ser potenciados por la hiperleptinemia.

La obesidad central o abdominal en las adolescentes y las mujeres jóvenes está asociada con hiperandrogenismo y alrededor del 50% de la testosterona circulante puede derivar de la aromatización en el tejido graso lo que contribuye a la aceleración del crecimiento y la maduración ósea³³³. Además la IGF-1 y la hiperinsulinemia en

sinergia con la ACTH y la hormona luteinizante (LH) estimulan la producción de andrógeno por las células adrenocorticales y las células de la teca ovárica respectivamente. La disponibilidad biológica de los andrógenos ováricos y suprarrenales esta aumentada, porque la insulina suprime la expresión de los genes de la globulina transportadora de hormona sexual (SHBG) y disminuye las concentraciones plasmáticas de SHBG. Los andrógenos libres aumentan la frecuencia de pulsos de GnRH y el ratio LH/FSH, exacerbando así la producción de andrógenos en la teca. El aumento de los andrógenos libres puede inducir adrenarquia precoz en niñas y en niños prepúberes. En las adolescentes y mujeres jóvenes puede causar hirsutismo y anovulación. La aromatización de la androstenediona en el tejido adiposo aumenta las concentraciones plasmáticas de estrona ocasionando ginecomastia en varones adolescentes³¹⁰.

Las niñas obesas tienen además una mayor predisposición al inicio temprano de la pubertad y el examen clínico requiere especial atención porque la acumulación del tejido adiposo en la región mamaria hace difícil distinguir la presencia de la glándula verdadera. En cambio los niños tienen predisposición a un inicio más tardío de la pubertad, y la presencia de tejido graso en la región suprapúbica puede producir una apariencia de falso micropene⁴².

La obesidad también está asociada con las alteraciones del metabolismo de la vitamina D. Los niveles séricos de PTH y 1,25 (OH) 2D están elevados en los pacientes con obesidad mórbida, en quienes se encuentra disminuido la 25(OH) D. La causa de esta asociación se ha atribuido a varios factores, con la menor exposición solar por la poca movilidad de estos pacientes, la retroalimentación negativa que existe entre los valores elevados de PTH y de 1-25 (OH) 2D sobre la síntesis de de 25(OH) D en el hígado, pero el factor más importante parece ser la grasa corporal. Porque la vitamina D después de su absorción es secuestrada y almacenada en el tejido graso y muscular siendo liberada posteriormente a la circulación, aunque no está claro aun cual es el mecanismo exacto.

f) Trastornos ortopédicos

La enfermedad de Blount (tibia vara) es más frecuente entre los niños obesos y se caracteriza por el crecimiento anormal de la epífisis tibial proximal con progresiva

angulación en varo de la pierna por debajo de la rodilla generalmente bilateral, su inicio se produce habitualmente después de los ocho años de edad, a menudo es indoloro y presenta un arqueamiento de los miembros inferiores³³⁴. El desplazamiento de la epífisis de la cabeza femoral ocurre entre los 9 y 16 años de edad, también es más frecuente en los niños obesos en comparación con los de peso normal³³⁵. Los adolescentes obesos presentan un peor control del equilibrio en comparación con los sanos que incrementa el riesgo para sufrir caídas y fracturas. La presencia de estas lesiones musculoesqueléticas y fracturas vuelven a limitar aun más la actividad física, lo cual facilita una nueva ganancia de peso generando un círculo vicioso^{336, 337}.

g) Trastornos psiquiátricos

El impacto de la obesidad en la calidad de vida puede ser muy importante por la estigmatización y los prejuicios que la sociedad actual tiene contra los obesos. Esto afecta todas las áreas de la vida de los niños desde muy temprana edad, tanto en el ámbito educativo, afectivo y familiar generando una serie de desventajas y alteraciones psicológicas significativas como son: bajos niveles de autoestima, abandono de sí mismo, mayores niveles de ansiedad y de depresión³³⁸⁻³⁴⁰.

h) Trastornos neurológicos

El pseudotumor cerebral produce aumento de la presión intracraneal en ausencia de una masa que ocupa espacio. La patogénesis de la obesidad en el pseudotumor cerebral es poco conocida. Se piensa que el aumento de la presión intra-abdominal puede aumentar la presión venosa central y la intratorácica produciendo un aumento de la presión intracraneal^{310, 341}. La prevalencia de la obesidad en la hipertensión craneal idiopática aumenta con la edad³⁴².

i) Alteraciones dermatológicas

Los niños obesos son más susceptibles para presentar alteraciones a nivel cutáneo en comparación con los niños con peso normal. La acantosis nigricans está presente en el 10% de los niños obesos caucásicos y llega hasta el 50% en los negros. Esta acantosis se asocia con la hiperinsulinemia, está fuertemente relacionada con el

índice de masa corporal y disminuye con la pérdida de peso³⁴³. Es frecuente además la irritación crónica y los procesos infecciosos en las zonas de pliegues, especialmente en el abdomen inferior y las axilas.

1.3. LA INSULINA

1.3.1. Síntesis de la insulina

La insulina que es el principal regulador del metabolismo de la glucosa, fue aislada por primera vez en el tejido pancreático por Frederik Banting y Charles Best en 1921. El gen INS que codifica la proinsulina se encuentra localizado en el cromosoma 11p15.5. En los mamíferos la síntesis, el almacenamiento y la secreción de la insulina está limitada a las células β del páncreas³⁴⁴.

La insulina humana es un monómero que consta de una cadena A con 21 aminoácidos y una cadena B con 30 aminoácidos y están unidos por dos puentes disulfuros en los residuos de cisteína en la posición CysA7-CysB7 y CysA20-CysB19 respectivamente, un puente disulfuro adicional intracatenario conecta la cisteína A6 y A11. La síntesis se inicia con un precursor proteico la preproinsulina donde los primeros 24 aminoácidos forman un péptido señal. que en el retículo endoplasmático (RE) es separado por una peptidasa y da lugar a la proinsulina intacta³⁴⁵. La proinsulina sufre un plegamiento donde se alinean los puentes disulfuros entre las cadenas A y B de la insulina y son transportados al aparato de Golgi pasos que requieren la utilización de ATP. La proinsulina es almacenado en gránulos de secreción inmaduros que están revestidos de una proteína denominada clatrina³⁴⁶. La maduración del gránulo comprende diferentes pasos que se desarrollan en paralelo y son la pérdida de la proteína clatrina, la acidificación progresiva y la conversión de la proinsulina en insulina y péptido C, que se almacenan en gránulos de secreción maduros hasta su liberación por exocitosis^{344, 347} o la fusión de los gránulos con el lisosoma³⁴⁸.

1.3.2. Acción de la insulina

La insulina directa o indirectamente afecta virtualmente a la función de todo los tejidos del cuerpo y sus efectos metabólicos están presente en los tres tejidos

responsables del almacenamiento de la mayor parte de la energía como son el hígado, músculo y tejido adiposo. Mientras carece de una acción evidente en el metabolismo de la glucosa en otros tejidos como cerebro, riñón o eritrocitos. En el metabolismo de los hidratos de carbono, la insulina inhibe la glucogenolisis a través de la inhibición de la enzima responsable la glicógeno fosforilasa. Inhibe la gluconeogénesis por la disminución de los precursores gluconeogénicos de los ácidos grasos libres y de la secreción de glucagón^{349, 350}. Estimula el transporte de glucosa que es mediado por el transportador GLU-4 a nivel muscular y del tejido graso³⁵¹, incrementa la glucolisis en ambos tejidos por medio de dos enzimas claves de la vía glucolítica, la hexoquinasa y la 6-fosfofructoquinasa³⁵², estimula la síntesis de glucógeno en el hígado, músculo y tejido adiposo. Dicho estímulo se produce incrementando la enzima glucógeno sintasa y por medio de la inhibición de la enzima glucógeno fosforilasa.

A nivel del metabolismo de la grasa la insulina aumenta el aclaramiento de triglicéridos ricos en quilomicrones de la circulación por medio de la estimulación de la lipoproteína lipasa, que hidroliza triglicéridos en lipoproteínas circulantes y ácidos grasos que pueden ser oxidados o almacenados en el músculo y en el tejido adiposo. Dentro de las células grasas la insulina estimula la reesterificación de los ácidos grasos libres a triglicéridos y el metabolismo de la glucosa para formar glicerol-3-fosfato que son utilizados para la esterificación de ácidos grasos en triglicéridos. La insulina inhibe la lipólisis de los triglicéridos almacenados por inhibición de la lipasa hormona sensible que es la enzima que cataliza el paso limitante de la lipólisis^{353, 354}. En conjunto el efecto de la insulina en el almacenamiento de los triglicéridos y la disminución de la lipólisis es disminuir el flujo de ácidos grasos libres que son los sustratos para la gluconeogénesis a nivel hepático³⁵⁵. A nivel del metabolismo proteico la insulina facilita el transporte de aminoácidos hacia el hepatocito, músculo esquelético y fibroblastos, incrementa el número y la eficiencia de los ribosoma, disminuye la proteólisis al inhibir la gluconeogénesis, mantiene la disponibilidad de los aminoácidos como sustratos. Es decir la acción de la insulina es fundamentalmente anabólica y aumenta la síntesis proteica por mecanismos directos o indirectos.

La insulina además presenta propiedades vasodilatadoras que se ejercen a través de la activación de la producción de óxido nítrico por el endotelio³⁵⁶. La acción de la insulina también es crítica para el crecimiento normal por sus efectos anabólicos en el

metabolismo de las proteínas y lípidos así como por su interacción con otros factores del crecimiento (factor de crecimiento insulinoide tipo 1/2) y su receptor. Aunque también hay evidencias que la insulina puede contribuir al desarrollo de varios tipos de cáncer, como el de mama³⁵⁷ y el colorectal^{358, 359}.

1.3.3. El receptor de la insulina y sus sustratos

El receptor de la insulina es una glucoproteína que pertenece a la subfamilia de receptores tirosina cinasa, entre los cuales se encuentra el receptor del factor de crecimiento insulinoide tipo 1 (IGF-1) y un receptor huérfano relacionado con el receptor de la insulina (RRI). El gen que codifica para el receptor transmembrana se encuentra localizado en el cromosoma 19p13.2-13.3³⁶⁰. El receptor de la insulina consta de dos subunidades extracelulares α y dos subunidades transmembranas β , que derivan de un precursor monocatenario o prerreceptor, que genera un complejo único entre las subunidades α y β , además los dímeros α y β se unen por un puente disulfuro para formar un tetrámero^{361, 362}. El receptor de la insulina se comporta como una enzima alostérica clásica, es decir que una subunidad fosforila a la otra produciendo cambios en la conformación que incrementan la actividad del dominio cinasa³⁶³.

Una vez activado el receptor de la insulina fosforila a varios sustratos intracelulares que pertenecen a la familia de proteínas IRS/IGF-1 y que son IRS (1, 2, 3, 4). Aunque recientemente se han identificado IRS-5/DOK4 e IRS-6/DOK5. Igualmente existen otros sustratos directos de las cinasas como Gab-1³⁶⁴, p62dok³⁶⁵, Cbl³⁶⁶, las diversas isoformas de Shc³⁶⁷, APS (proteína asociada al sustrato) y los miembros de las proteínas reguladoras de señal. El receptor fosforila a la mayor parte de estos sustratos en varios residuos de tirosina que actúan como lugares para el acoplamiento de moléculas intracelulares. Las proteínas del sustrato del receptor de la insulina presentan mucha homología estructural y los sitios de fosforilación de tirosina son semejantes, pero sus funciones son complementarias en la transmisión de la señal de la insulina. Es decir que son intermediarios fundamentales en la transducción de las señales de la insulina³⁶⁸.

Por otra parte el receptor de la insulina y las proteínas del sustrato del receptor de la insulina también pueden presentar fosforilación de la serina, que parecen actuar

como reguladores negativos en la transmisión de las señales de la insulina al disminuir la fosforilación de la tirosina de las proteínas IRS³⁶⁹. Otras enzimas intracelulares implicadas en las vías de señalización de la insulina participan en la fosforilación de la serina como Akt³⁷⁰, JNK cinasa³⁷¹ y PI3-cinasa que también presentan actividad serina cinasa³⁷². Además otras enzimas también median los efectos de algunos inhibidores de la acción de la insulina como kappa cinasa β inhibidora (IKK β)³⁷³.

1.3.4. Principales vías de señalización de la insulina

a) Vía del fosfatidilinositol-3- cinasa

La enzima fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3-cinasa) tiene un papel fundamental en las acciones metabólicas y mitógenas de la insulina e IGF-1, entre ellas la estimulación del transporte de glucosa, la síntesis de glucógeno y de lípidos³⁷⁴. La enzima consta de una subunidad reguladora p85 y una subunidad catalítica p110, la activación de la subunidad catalítica depende de la interacción de los dos dominios SH2 de la subunidad reguladora con motivos de tirosina fosforilado de IRS^{375, 376}. Los mecanismos por los cuales el fosfatidilinositol-3-cinasa transmite la señal de la insulina parecen ser múltiples³⁷⁴. El fosfatidilinositol-3-cinasa cataliza la fosforilación de fosfoinosítidos especialmente PI-(3,4,5)P3 (conocido como PIP3) que se unen a una variedad de moléculas de señalización alterando así su actividad o la localización subcelular³⁷⁷, además posee actividad de serina cinasa y por lo tanto pueden interactuar con otras proteínas de señalización. El fosfatidilinositol-3-fosfato (PIP3) regula varias clases de moléculas de señalización. En la vía mejor caracterizada interviene la AGC cinasa que es un fosfoinosítido-quinasa dependiente de 1 (PDK1). Esta enzima es una de las dos serina kinasas que fosforila y activa la serina/treonina cinasa Akt, conocida como proteína cinasa B (PKB)³⁷⁸. La otra serina/treonina quinasa fosforilada por PDK1 es la proteína cinasa C con sus isoformas atípicas ζ y λ (PKC ζ/λ). Ambas, la PKC ζ/λ atípica y Akt, parecen ser importantes para la mediación de los efectos del transporte de glucosa estimulada por la insulina en el músculo y el tejido adiposo. Por otra parte Akt más que PKC ζ/λ , parece ser importante para estimular la síntesis de glucógeno, la promoción de almacenamiento de la glucosa en el músculo, tejido adiposo e hígado, la disminución de la gluconeogénesis y la producción de glucosa por el hígado (fig. 3).

Por otra parte la inactivación de la señal de la insulina, se puede conseguir por medio de la reducción de la concentración de PIP3 en la célula que se puede producir por acción de PTEN que es una PIP3 fosfatasa, que desfosforila fosfoinosítidos en la posición 3' que disminuye la concentración del segundo mensajero y por medio de SHIP2 que es un 5' fosfoinosítido fosfatasa³⁷⁹.

b) Vías de las proteínas asociadas a c-Cbl/Cbl y la balsa lipídica

La actividad del PI3-cinasa es necesaria para la captación de la glucosa, pero existen otras vías independientes que intervienen en la fosforilación de la tirosina del protooncogén Cbl y que requieren la presencia de una proteína adaptadora³⁶⁶. En la mayoría de las células insulinosensibles la proteína adaptadora CAP (Proteína asociada a c-Cbl) se une a una secuencia rica en prolina en Cbl a través de su dominio SH3 carboxilo terminal³⁶⁶. La proteína adaptadora CAP se expresa en los tejidos sensibles a la insulina y su expresión aumenta marcadamente durante la diferenciación de los adipocitos cuando se estimula con un agonista del receptor activador del proliferador del peroxisoma gamma (PPAR γ) como es la tiazolidindiona³⁶⁶. La Proteína CAP se une a la proteína flotilina, uno de los componentes del dominio de la balsa lipídica de la membrana plasmática. La traslocación de Cbl fosforilado recluta también la proteína adaptadora CrkII de la balsa lipídica que interacciona con la proteína de intercambio de nucleótidos guanílicos C3G que cataliza el intercambio de GTP por GDP en TC10 provocando la activación de esta proteína G, que es la segunda señal de traslocación para GLUT 4³⁸⁰.

c) Vía de señalización RAS y mTOR

La insulina también estimula la vía de las proteínas cinasa activadas por el mitógeno Ras (Ras-MAP). La activación plena de Ras por la insulina requiere la estimulación de la tirosina fosfatasa SHP2 que también interacciona con sustrato del receptor de la insulina tales como Gab-1 o IRS1/2³⁸¹. Una vez activado RAS funciona como un interruptor molecular que convierte las fosforilaciones de tirosina en una segunda cascada de serina cinasas a través de la activación gradual de la serina/treonina cinasa Raf, iniciando un programa de transcripción que conduce a la proliferación celular o a la diferenciación³⁸². El bloqueo de esta vía impide la estimulación del

crecimiento celular, pero no tiene efecto en las acciones metabólicas de la insulina³⁸³. La activación de la vía PI3-cinasa-Akt también regula la vía de la proteína cinasa mTOR (*mammalian target of rapamycin*) que participa en la síntesis y degradación proteica y regula el crecimiento³⁸⁴. Aunque el mecanismo de activación de mTOR no está claro, parece requerir de la presencia de aminoácidos en el medio para la activación plena de los factores de crecimiento, por lo tanto también puede representar un sensor de nutrientes³⁸⁵.

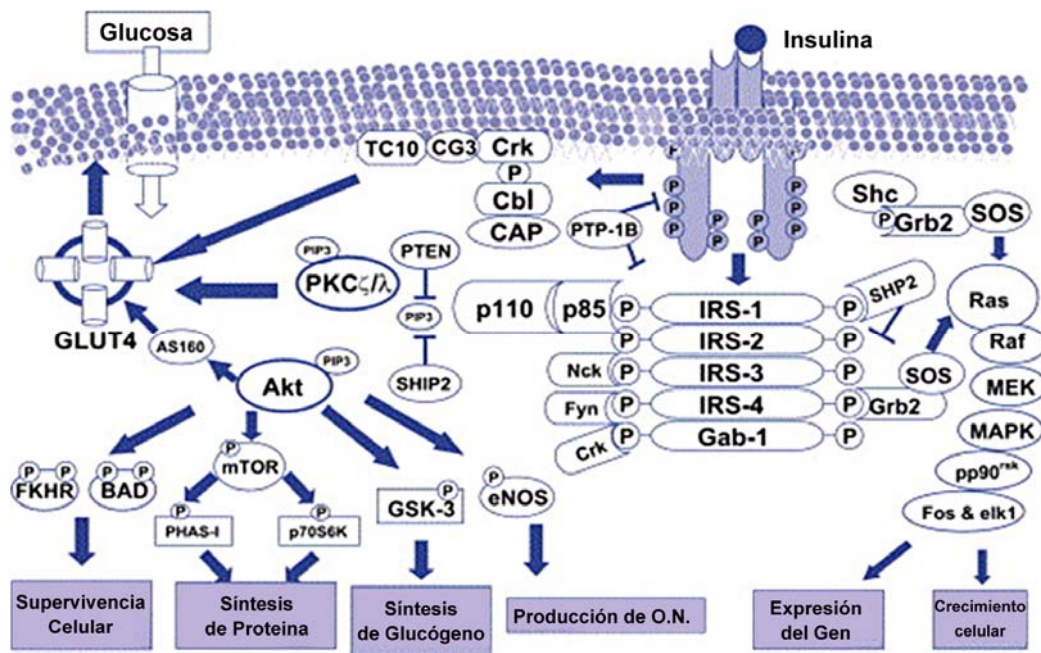


Figura 3. Vías de señalización de la insulina
Modificado de Sesti G³⁸⁶.

1.3.5. Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina se define como la disminución de la capacidad de la insulina para promover la utilización adecuada de la glucosa periférica, la supresión de la producción hepática de glucosa y la inhibición de la producción de lipoproteínas de muy baja densidad³⁸⁷. La etiopatogenia de la resistencia a la insulina con frecuencia es multifactorial, coexistiendo una predisposición genética con la interacción de algún factor ambiental. Las personas con un mismo IMC pueden presentar diferentes expresiones fenotípicas y metabólicas de la resistencia a la insulina, aunque es mucho más frecuente en las personas obesas o con sobrepeso. La resistencia a la insulina en los niños y adolescentes puede sospecharse por la historia clínica y por hallazgos en el

examen clínico (acantosis nigricans, estrías, hipertensión arterial, acné, hirsutismo, etc.) pero su confirmación necesita la presencia de marcadores bioquímicos³⁸⁸.

1.3.5.1. Determinación de la resistencia a la insulina

Existen diversos métodos para evaluar la sensibilidad periférica a la insulina y estos se dividen en métodos directos o indirectos. De los métodos directos, o de asa abierta, el más aceptado es el “clamp euglicémico-hiperglucémico” donde el clamp euglicémico permite evaluar la sensibilidad de la insulina en el tejido periférico, mientras el clamp hiperglucémico permite evaluar la secreción de insulina^{389, 390}. El clamp ha sido ampliamente utilizado en estudios experimentales y es considerado el patrón de referencia para los otros métodos de medición. Aunque presenta inconvenientes para su realización porque es un método complejo y costoso que requiere tiempo y necesita de personal bien entrenado. Por ello está limitado a los estudios de investigación.

Otro método ideado para permitir la medición de la resistencia a la insulina en la práctica clínica es el modelo mínimo de Bergman donde se realiza un test de tolerancia a la glucosa intravenosa (IVGTT) con múltiples extracciones para determinar la glucosa y la insulina. Posteriormente, por medio de un modelo matemático se puede calcular el índice de sensibilidad a la insulina y los índices de secreción de insulina en las fases temprana y tardía. Igualmente presenta inconvenientes porque necesita de un personal entrenado para su realización, deben tomarse con frecuencia las muestras de sangre (22 veces en el protocolo original) durante períodos de tiempo relativamente largos (4 h) y la simplificación del modelo puede introducir sesgos³⁸⁹.

En la última década se han propuesto varios índices para determinar la sensibilidad de la insulina a partir de un TTOG³⁹¹⁻³⁹³. Su realización es más fácil, aunque son menos sensibles. Se correlacionan con los índices de sensibilidad a la insulina obtenidos en los estudios de clamp de glucosa y el análisis del modelo mínimo³⁹⁴. Debido a su menor complicación han sido validados para los estudios epidemiológicos^{395, 396}. Aunque siguen siendo costosos, requieren tiempo y personal entrenado para su realización, lo que dificultan su aplicación en estudios con gran número de individuos.

Ante los inconvenientes de las diferentes pruebas se ha intentado simplificar los análisis bioquímicos y el punto de corte a partir del cual ante la presencia de una hiperinsulinemia, se pueda considerar resistencia a la insulina. Se ha propuesto un valor de insulina en ayunas por encima de 15 $\mu\text{U/ml}$ o un pico de secreción de insulina $> 150 \mu\text{U/ml}$ después de un test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) y/o de 75 $\mu\text{U/ml}$ a los 120 minutos de un TTOG para considerar la presencia de resistencia a la insulina en la población adulta³⁹⁷. En cambio en población de niños y sobre todo en los adolescentes no hay acuerdo para definir un punto de corte específico a partir del cual se considera resistencia a la insulina, fundamentalmente debido a que la pubertad es un estado en el que puede considerarse fisiológico la resistencia a la insulina. Aunque también se han establecido punto de corte específicos para el diagnóstico basados en el estadio puberal: En prepuberales $\geq 15 \text{ u/ml}$, puberales (estadios II-IV de Tanner) $\geq 30 \mu\text{U/ml}$ y en postpuberales niveles $\geq 20 \mu\text{U/ml}$ ⁸.

También Mattews y col.³⁹⁸ propusieron un modelo matemático denominado HOMA (*Homeostasis model assessment*) que presentaba ventajas evidentes con respecto a otros métodos conocidos. Porque a partir de los valores de glucosa e insulina en ayunas permitía realizar las estimaciones de la resistencia a la insulina y la función de las células β . El HOMA-IR presentaba buena correlación con el clamp euglicémico-hiperglicémico y con el test de tolerancia a la glucosa intravenosa (IVGTT)^{399, 400}. Mattews y col. utilizando una población adulta originalmente establecieron un valor de HOMA-IR > 2 a partir del cual se considero que existía resistencia a la insulina. Aunque aun no existe un consenso sobre el punto de corte a partir del cual se considera la presencia de resistencia a la insulina.

La fórmula matemática para el cálculo del índice es:

$$\text{HOMA-IR: Insulina en ayunas (uI/ml)} \times \frac{\text{Glucemia en ayunas (mol/L)}}{22,5}$$

$$\text{HOMA-B\%: } 20 \times (\text{insulina/glucemia}) - 3,5$$

Otro índice ampliamente utilizado propuesto por Katz y col.⁴⁰¹ fue el índice QUICKI (*Quantitative insulin sensitivity check index*) que refleja la sensibilidad de la

insulina y al igual que el índice HOMA-IR puede realizarse con la glucosa e insulina en ayunas. Además presentaba una buena correlación con el “*clamp euglicémico-hiperglicémico*” y con el FSIVGTT y se podía utilizar en los estudios epidemiológicos.

La fórmula para el cálculo del índice de sensibilidad es:

$$\text{Índice QUICKI-IS: } \frac{1}{[\log (\text{Insulina en ayunas}) + \log (\text{Glucosa en ayunas})]}$$

El índice de QUICKI-IS originalmente fue descrito en la población adulta y la media en la población no obesa fue de $0,382 \pm 0,007$, en cambio en los obesos fue de $0,33 \pm 0,01$ y en los diabéticos fue de $0,304 \pm 0,007$. En la población infantil García Cuartero y col.⁴⁰² en una población de 372 niños encontró un índice QUICKI de $0,72 \pm 0,29$. El percentil 90 de esta población fue de 1,10. En cambio Hebricek y col.⁴⁰³ en una población de niños preadolescentes sanos encontraron un índice de QUICKI de $0,339 \pm 0,02$ y en los preadolescentes obesos fue de $0,331 \pm 0,019$. Por lo cual también debemos ser cautos al considerar un punto de corte desde el cual consideramos que la sensibilidad a la insulina está disminuida. Otro índice ampliamente utilizado para la evaluación de la sensibilidad de la insulina es el denominado índice insulogénico que es el cociente entre la glucemia y la insulina en ayunas.

Aunque estos índices originalmente fueron descritos en población adulta, en los últimos años se han utilizado en los estudios epidemiológicos y clínicos en la población infantil con buena correlación. Gungor y col.⁴⁰⁴ compararon los distintos métodos y encontraron que la sensibilidad de la insulina por medio del clamp euglicémico presentaba una fuerte correlación ($p < 0,01$) con la insulina en ayunas ($r: -0,92$), con el índice insulogénico ($r: 0,92$), con el HOMA-IR ($r: 0,91$) y el QUICKI-IS ($r: -0,91$). La primera fase de la secreción de insulina se correlacionó con la insulina en ayunas ($r: 0,76$), el índice insulinogénico ($r: 0,79$) y el HOMA-B% ($r: 0,82$). La secreción de insulina en la segunda fase se correlacionó con la insulina en ayunas ($r: 0,83$), el índice insulogénico ($r: 0,86$) y el HOMA%-B ($r: 0,86$) ($p < 0,01$). Es decir que la utilización de la glucemia y la insulina en ayunas fue un buen indicador para evaluar la sensibilidad y la secreción de insulina en los jóvenes no diabéticos.

También Conwell y col.⁴⁰⁵ en una población de 18 niños obesos compararon la sensibilidad de la insulina determinada por *model analysis of a frequent "minimal ly sampled iv glucose tolerance test"* (FSIVGTT) con otros métodos para medir la sensibilidad de insulina que utilizan la glucosa e insulina en ayunas. La prueba se realizó en tres ocasiones y encontraron correlación negativa con el índice HOMA-IR de (r: -0,89), (r: -0,90) y (r: -0,81) ($p < 0,01$) y correlación positiva con el índice QUICKI-IS de (r: 0,89), (r: 0,90) y (r: 0,81) ($p < 0,01$) en cada tiempo respectivamente. También hay correlación positiva con el cociente glucosa e insulina en ayunas (r: 0,91), (r: 0,91) y (r: 0,82) ($p < 0,01$). Estos métodos que son menos complejos y que están basados en la glucosa e insulina en ayunas. se podrían utilizar en los estudios epidemiológicos

El problema que persiste en la edad pediátrica es la necesidad de establecer los puntos de corte para determinar la resistencia a la insulina. En los diferentes estudios realizados en la población pediátrica se han utilizado distintos puntos de corte. Así Reinehr y col.⁴⁰⁶ en 130 niños obesos con un IMC entre 2-4 SDS y con una edad media de 10,7 años, establecieron como punto de corte para la IR un HOMA-IR de 4. Por su parte Allard y col.⁴⁰⁷ en una población de niños y adolescentes canadienses encontraron que el percentil 95 del índice HOMA-IR para niños de 9 años de edad fue de 1,88 en los niños y de 2,07 en las niñas y el mismo aumentaba con la edad. Keskin y col.⁴⁰⁸ basados en un estudio con una población de 57 niños turcos, sugirieron en que el punto de corte del HOMA-IR fuera 3,16 (sensibilidad del 76% y especificidad del 66%). Por su parte D'Annunzio y col.⁴⁰⁹ en 142 niños italianos con edades entre 2,7-19 años y peso adecuado encontraron que el percentil 95 del HOMA-IR fue de 2,2 en los prepuberales y 3,61 en puberales.

En los estudios realizados en España, García Cuartero y col.⁴⁰² en una población de 372 niños de ambos sexos y diferentes estadios puberales con un IMC normal encontraron que el percentil 90 para el HOMA-IR fue de 3,43. Por su parte Tresaco y col.⁴¹⁰ estudiaron la utilidad del índice HOMA-IR en la valoración del síndrome metabólico y sugirieron un valor alrededor de 3 como punto de corte para el diagnóstico del mismo; En cambio Tapia Ceballo y col. en una población niños obesos con edades entre 6-14 años sugirieron un índice HOMA-IR más restrictivo a partir de 3,8.

1.4. EL SÍNDROME METABÓLICO.

1.4.1 DEFINICIÓN

El síndrome metabólico es un conjunto de alteraciones antropométricas, clínicas y bioquímicas que predisponen al desarrollo de la enfermedad cardiovascular arterioesclerótica y la diabetes mellitus tipo 2 a lo largo de la vida⁴¹¹.

La existencia de una serie de factores de riesgo que predisponen a la enfermedad cardiovascular y la diabetes mellitus no es reciente, ya había llamado la atención a diferentes investigadores en los años 20 del siglo pasado. Así Eskil Kylin en Suecia, propuso la existencia de un síndrome que abarcaba hipertensión arterial, hiperglucemia e hiperuricemia que se considero como la primera descripción sobre este síndrome en el siglo XX⁴¹². Por su parte Pietro Avogaro y col.⁴¹³ a finales de los años 60 hicieron una descripción sistemática de los componentes de este síndrome, además incluyeron la hiperlipemia como uno de los componentes claves (obesidad, diabetes mellitus, hipertensión e hiperlipemia).

Sin embargo fue Gerald Reaven⁴¹⁴ en 1988 el primero que llamó la atención suficientemente a los investigadores sobre la relación que existía entre la resistencia insulínica, la intolerancia a la glucosa, el aumento de los triglicéridos, la disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-c) y la hipertensión arterial. Todas estas alteraciones actualmente están asociadas con el síndrome metabólico y lo denominó entonces "síndrome X". Originalmente la obesidad no estaba incluida porque existían individuos con IR que no eran obesos

1.4.2. EL SÍNDROME METABÓLICO EN LA POBLACIÓN ADULTA

A partir de la publicación de Gerald Reaven, numerosos investigadores hicieron referencia al mismo síndrome utilizando diferentes denominaciones o introduciendo nuevos criterios para el SM en la población adulta. La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1998, fue la primera organización que propuso en forma provisoria y luego definitivamente en 1999 la definición del síndrome metabólico y los criterios para su diagnóstico en la población adulta^{415, 416} (tabla 3). Esta definición tenía algunos

inconvenientes porque exigía la presencia de resistencia a la insulina o alteración del metabolismo hidrocarbonado mas otros criterios y por lo tanto presentaba un mayor poder predictivo para la posibilidad de padecer diabete mellitus tipo 2. Además contemplaba el uso del índice cintura/cadera en lugar de la circunferencia abdominal que esta mas relacionado con el depósito de grasa visceral y por último la inclusión de la microalbuminuria como criterio para el diagnóstico del síndrome.

Tabla 3. Definición del síndrome metabólico según la OMS

Debe existir: resistencia a la insulina o glucemia basal alterada, intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo 2.

Más dos de los siguientes criterios:

1. Obesidad: $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ o un índice cintura/cadera $> 0,9$ (varones) o $> 0,8$ (mujeres)
2. Dislipidemia: triglicéridos $\geq 150 \text{ mg/dl}$ y/o HDL-c $< 35 \text{ mg/dl}$ (varones) o $< 40 \text{ mg/dl}$ (mujeres)
3. Hipertensión arterial: tensión arterial $\geq 140/90 \text{ mmHg}$ o tratamiento farmacológico
4. Microalbuminuria: excreción $\geq 20 \text{ ug/min}$ o relación albúmina/creatinina $> 30 \text{ mg/g}$

En respuesta a los criterios propuestos por la Organización Mundial de la Salud, el *European Group for the Study of Insulin Resistance* (EGIR) modificó los nuevos criterios propuestos por la OMS principalmente en relación con los puntos de corte que habían considerados. Además se sustituyó la determinación de la microalbuminuria por la medición de la glucemia basal y propuso la utilización de la definición de síndrome de resistencia a la insulina en lugar de la denominación de síndrome metabólico⁴¹⁷ (tabla 4).

En el año 2001 el *National Cholesterol Education Program* (NCEP) presentó el Panel de Tratamiento del Adulto (ATP III) con nuevos criterios del síndrome metabólico como parte de un programa educativo para la prevención de las enfermedades coronarias⁴¹⁸. Esta clasificación más simple dejó de considerar la alteración del metabolismo glucídico como criterio indispensable para el diagnóstico del

síndrome metabólico y asigno a cada componente del síndrome el mismo valor equiparable. El NCEP-ATPIII, también reconoció que el síndrome se acompañaba de un estado proinflamatorio y protrombótico. Esta clasificación más sencilla permitió que fuera usada ampliamente tanto en los trabajos epidemiológicos como en la práctica clínica diaria (tabla 5).

Tabla 4. Definición del síndrome metabólico según el EGIR

Resistencia a la insulina* más dos de los siguientes criterios:

1. Obesidad central: cintura ≥ 94 cm (varones) o ≥ 80 cm (mujeres)
2. Dislipidemia: triglicéridos > 180 mg/dl y/o colesterol HDL-c < 40 mg/dl o tratamiento por dislipidemia
3. Hipertensión arterial: tensión arterial $\geq 140/90$ mmHg o tratamiento farmacológico
4. Glucemia basal: ≥ 110 mg/dl

* Valores de insulina basal $> p 75$ de la población no diabética

Tabla 5. Definición del síndrome metabólico según el NCEP-ATP III

Tres o más de los siguientes criterios:

1. Obesidad central: cintura > 102 cm (varones) o > 88 cm (mujeres)
2. Hipertrigliceridemia: triglicéridos ≥ 150 mg/dl
3. Descensos del colesterol: HDL < 40 mg/dl (varones) o < 50 mg/dl (mujeres)
4. Hipertensión arterial: tensión arterial $\geq 130/85$ mmHg o tratamiento farmacológico.
5. Glucemia basal: ≥ 110 mg/dl

En el año 2003 *The American Association of Clinical Endocrinology* (AACE) publicó su posición oficial sobre el síndrome metabólico. Aunque sin proponer una definición específica, dejando el diagnóstico al juicio clínico⁴¹⁹. Además proponía una modificación de los criterios del NCEP-ATP III, e insistía en la sugerencia de utilizar el término de síndrome de resistencia a la insulina y excluía la diabetes como uno de los componentes del síndrome por considerarlo una consecuencia propia del síndrome y también excluía la obesidad como un criterio propiamente dicho (tabla 6).

Tabla 6. Definición del síndrome metabólico según la AACE

Presencia de al menos uno de los siguientes factores de riesgo:

1. Diagnóstico de enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, síndrome de ovario poliquístico, esteatosis hepática no alcohólica o acantosis nigricans.
2. Historia familiar de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial o enfermedad cardiovascular.
3. Historia de diabetes gestacional o intolerancia a la glucosa.
4. Raza no caucásica.
5. Estilo de vida sedentario.
6. IMC > 25 kg/m² y/o cintura > 101,5 cm (varones) o > 89 cm (mujeres).
7. Edad > 40 años.

Más dos o más de los siguientes criterios:

1. Triglicéridos > 150 mg/dl
 2. Colesterol HDL < 40 mg/dl (varones) o < 50 mg/dl (mujeres)
 3. Tensión arterial > 130/85 mmHg o tratamiento farmacológico.
 4. Glucemia basal 110-125 mg/dl o glucosa 2 horas después de sobrecarga oral entre 140 y 200 mg/dl
-

La existencia de múltiples definiciones para el síndrome metabólico ha generado una gran confusión. Con el fin de poder realizar comparaciones entre poblaciones de diferentes países sobre la prevalencia del síndrome metabólico *The International Diabetes Federación* (IDF) reunió entre sus miembros un grupo de expertos con el objetivo de consensuar los criterios para el SM. Este nuevo consenso puso énfasis en la obesidad abdominal como un componente clave del síndrome, que presentaba una excelente correlación con la resistencia a la insulina y consideró su medición como un requisito imprescindible para el diagnóstico del síndrome⁴²⁰ (tabla 7). Además teniendo en cuenta que el grado de obesidad a partir del cual aumentan los riesgos para las complicaciones metabólicas y cardiovasculares eran diferentes en las distintas razas, se establecieron para la circunferencia abdominal puntos de corte específicos según los grupos étnicos (tabla 8).

Tabla 7. Definición del síndrome metabólico según la IDF

Obesidad central: incremento del perímetro de cintura según grupo étnico específico* más dos de los siguientes criterios:

1. Hipertrigliceridemia: triglicéridos > 150 mg/dl o tratamiento para alteración lipídica.
2. Descenso de colesterol HDL: < 40 mg/dl (varones) o < 50 mg/dl (mujeres) o tratamiento por alteración lipídica.
3. Hipertensión arterial: tensión arterial sistólica \geq 130 y/o tensión arterial diastólica \geq 85 mmHg o tratamiento farmacológico.
4. Alteración del metabolismo de la glucosa: glucemia basal \geq 100 mg/dl o diabetes mellitus tipo 2 previamente diagnosticado.

*Si el índice de masa corporal es > de 30 kg/m² se puede asumir que hay una obesidad central y no es necesario medir el perímetro de la cintura

Tabla 8. Criterio diagnóstico de obesidad abdominal según grupo étnico de acuerdo a la definición de la IDF.

Grupo étnico	Perímetro de cintura
Europeos	Varones \geq 94 cm
	Mujeres \geq 80 cm
Sur de Asia	Varones \geq 90 cm
	Mujeres \geq 80 cm
Chinos	Varones \geq 90 cm
	Mujeres \geq 80 cm
Japoneses	Varones \geq 85cm
	Mujeres \geq 90 cm
Sudamericanos y centroamericanos	Criterios para el sur de Asia
Subsaharianos y Africanos	Criterios para Europeos
Europa central y mediterráneo	Criterios para Europeos

1.4.3. EL SÍNDROME METABÓLICO EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA

El síndrome metabólico en la población pediátrica también se define como un conjunto de alteraciones antropométricas, clínicas y bioquímicas que predisponen al desarrollo de la enfermedad cardiovascular arterioesclerótica y la diabetes mellitus tipo 2 a lo largo de la vida.

En la población infantil no existía una definición estándar de los criterios para identificar el SM. Con el aumento de la prevalencia de la obesidad en los últimos años se han realizado numerosos estudios sobre la prevalencia del SM en la población infantil. El problema que surgió fue la proliferación de definiciones y criterios derivados en general de la población adulta⁴¹¹. En algunos casos los investigadores propusieron incluso sus propios criterios que fueron bastante aproximados a los existentes⁴²¹⁻⁴²⁴. Sin embargo en la mayoría de los trabajos publicados se utilizaron los criterios derivados de la clasificación de la NCEP-ATP III para la población adulta y que habían sido modificados por Cook y col. para la utilización en la edad pediátrica⁴²⁵⁻⁴²⁹. Aunque los criterios considerados en general fueron similares, el punto de corte utilizado fue diferente (tabla 9a, 9b, 9c).

Tabla 9a. Definición del síndrome metabólico en la edad pediátrica derivado del NCEP-ATP III propuesto por Cook y col⁴²⁹.

Tres o más de los siguientes criterios:

1. Obesidad central: PC \geq p90 para edad y sexo a partir del NHANES III
 2. Hipertrigliceridemia: triglicéridos \geq 110 mg/dl para edad y sexo
(Lipid research clinic)
 3. Descensos del colesterol HDL: \leq 40 mg/dl
 4. Hipertensión arterial: PA \geq p90 para edad, sexo y talla
(3^{er} report NHBPEP)
 5. Glucemia basal: \geq 110 mg/dl (ADA)
-

PC: perímetro de cintura; PA: presión arterial; ADA: *American Diabetes Association*; NHANES III: *Third National Health and Nutrition Examination Survey*; NHBPEP: *Nacional High Blood Pressure Education*; *Lipid research clinic* (Estudios del cual derivan los puntos de corte)

Tabla 9b. Definición del síndrome metabólico en la edad pediátrica derivado del NCEP-ATP III propuesto por de Ferrantis y col.⁴²⁶

Tres o más de los siguientes criterios:

1. Obesidad central: PC \geq p75 para edad, sexo a partir del NHANES III
2. Hipertrigliceridemia: triglicéridos \geq 100 mg/dl para edad y sexo y talla (Lipid research clinic)
3. Descensos del colesterol HDL: \leq 50 mg/dl
4. Hipertensión arterial: PA \geq p90 para edad, sexo y talla (3^{er} report NHBPEP)
5. Glucemia basal: \geq 110 mg/dl (ADA)

PC: perímetro de cintura; PA: presión arterial; ADA: *American Diabetes Association*; NHANES III: *Third National Health and Nutrition Examination Survey*; NHBPEP: *Nacional High Blood Pressure Education Program*; *Lipid research clinic* (Estudios del cual derivan los puntos de corte)

Tabla 9c. Definición del síndrome metabólico en la edad pediátrica derivado del NCEP-ATP III propuesto por Weiss y col.⁴²⁷

Tres o más de los siguientes criterios:

1. Obesidad central: IMC \geq p97 gráficas CDC o Z score \geq 2
2. Hipertrigliceridemia: \geq p95 para edad, sexo y talla (Lipid research clinic)
3. Descensos del colesterol HDL-c: \leq p5 para edad, sexo y raza
4. Hipertensión arterial: PA \geq p90 para edad, sexo y talla (3^{er} report NHBPEP)
5. Glucemia: tras TTOG \geq 140 y $<$ 200 mg/dl

IMC: índice de masa corporal; PA: presión arterial; TTOG: test de tolerancia oral a la glucosa; ADA: *American Diabetes Association*; NHANES III; *Third National Health and Nutrition Examination Survey*; NHBPEP: *Nacional High Blood Pressure Education*; *Lipid research clinic* (Estudios del cual derivan los puntos de corte)

Otros investigadores utilizaron criterios modificados a partir de la definición de la OMS⁴³⁰⁻⁴³² (tabla10a,10b,10c). Que son parecidos a los derivados del NCEP-ATPIII, pero incorporan como un criterio mas la insulinemia. Además como hemos mencionado los puntos de corte utilizados son diferentes y dificultan las comparaciones entre distintos trabajos porque la prevalencia del síndrome metabólico varía ampliamente según los puntos de corte considerados.

Tabla 10a. Criterios del síndrome metabólico en la edad pediátrica derivado de la OMS propuesto por Viner y col.⁴³⁰

Tres o más de los siguientes criterios:

1. Obesidad central: IMC \geq p95 para edad y sexo
2. Hipertrigliceridemia: \geq 155 mg/dl
3. Colesterol total: \geq 200 mg/dl y descensos del colesterol HDL-c: \leq 35 mg/dl
4. Hipertensión arterial: PA \geq p95 para edad, sexo y talla
5. Glucemia basal: \geq 110 mg/dl (ADA) o TTOG \geq 140 a las dos horas
6. IR: prepuberal $>$ 15 UI/ml; puberal $>$ 30 UI/ml; postpuberal $>$ 20 UI/ml

IMC: índice de masa corporal; PA: presión arterial; ADA: *American Diabetes Association*; TTOG: test de tolerancia oral a la glucosa

Tabla 10b. Criterios del síndrome metabólico en la edad pediátrica derivado de la OMS propuesto por Goodman y col.⁴³¹

IR o Diabetes mellitus tipo 2 más dos criterios:

1. Obesidad central: PC \geq 102 cm (varones) o \geq 88 cm (mujeres)
2. Hipertrigliceridemia: \geq 150 mg/dl
3. Descensos del colesterol HDL: \leq 35 mg/dl (mujeres); \leq 39 mg/dl (varones)
4. Hipertensión arterial: PA \geq 130/85 mmHg
5. Glucemia basal: \geq 110 mg/dl (ADA) o Diabetes mellitus tipo 2
6. IR: insulina $>$ p75 (cohorte propia)

PC: perímetro de cintura; PA: presión arterial; ADA: *American Diabetes Association*; TTOG: test de tolerancia oral a la glucosa; IR: resistencia a la insulina

Tabla 10c. Criterios del síndrome metabólico en la edad pediátrica derivado de la OMS propuesto por Lambert y col.⁴³²

IR o Diabetes mellitus tipo 2 más dos criterios:

1. Obesidad central: IMC \geq p85 cm para edad y sexo (percentiles propios)
2. Hipertrigliceridemia: \geq p75
3. Descensos del colesterol HDL-c: \leq p25 para edad y sexo (cohorte propia)
4. Hipertensión arterial: PA \geq p75 para edad y sexo (cohorte propia)
5. Glucemia basal: \geq 110 mg/dl
6. IR: insulina $>$ p75 para edad y sexo (cohorte propia)

IMC: índice de masa corporal; PA: presión arterial; IR: resistencia a la insulina

La IDF ante la falta de criterios a nivel mundial y la necesidad de identificar a los niños con riesgo de presentar SM, propuso en el año 2007 un nuevo consenso. Los criterios estaban inspirados en la definición para los adultos y consideraron el perímetro abdominal imprescindible para definir el síndrome. Aunque existen inconvenientes por la falta de percentiles para el perímetro abdominal en muchos países. Además se consideró la población en tres grupos: entre 6 y 10 años donde no se puede diagnosticar el síndrome pero se debe investigar la historia familiar del niño, entre 10 y 16 años que es la población considerada para estos nuevos criterios y a partir de 16 años que utilizarán los criterios para la población adulta⁴³³ (tabla 11).

Tabla 11. Criterios del síndrome metabólico en la edad pediátrica (IDF).

Edad	6 < 10 años ^a	10 - 16 años	≥ 16 años
Obesidad	PC ≥ p90	PC ≥ p90	PC ≥ 94 cm para varones y ≥ 80 cm para mujeres europeas. (valores específicos según grupos étnicos) ^b
Triglicéridos		≥ 150 mg/dl	≥ 150 mg/dl o tratamiento por valores elevados de TGL.
HDL - c		< 40 mg/dl	< 40 mg/dl (varones) y < 50mg/dl (mujeres) o tratamiento para HDL-c.
Tensión arterial		TAS ≥ 130 mmHg o TAD ≥ 85 mmHg o dx. previo de HTA	TAS ≥ 130 mmHg y/o TAD ≥ 85 mmHg o dx previo de HTA.
Glucemia		AGA ≥ 100 o Dx de DM tipo 2	Glucemia en ayunas ≥ 100 o diagnóstico DM tipo 2.

AGA: alteración de la glucemia en ayunas; PC: perímetro de cintura; TGL: triglicéridos; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica.

^{a)} No se puede realizar el diagnóstico del síndrome metabólico en esta edad. Se debe investigar si existe una historia familiar de SM, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemias, enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial u obesidad.

^{b)} Para las personas procedentes del sur o sudeste asiático, japoneses o grupos étnicos de América Central y América del Sur se debe considerar, el perímetro de cintura ≥ 90 para varones y ≥ 80 en mujeres.

1.4.4. FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME METABÓLICO

La resistencia a la insulina es clave en la asociación entre la obesidad y los componentes del síndrome metabólico, porque constituye el sustrato fisiopatológico sobre el cual se desarrolla el síndrome metabólico.

1.4.4.1. La obesidad y la resistencia a la insulina

La etiología de la obesidad es multifactorial. Existe una susceptibilidad genética sobre la cual inciden los diferentes factores ambientales que llevan a un desequilibrio energético (aumento de la ingesta frente al gasto energético). El desbalance lleva al almacenamiento del exceso de energía en el tejido adiposo. El adipocito para almacenar el exceso de energía, sufre hipertrofia e hiperplasia que producen alteraciones en su función intracelular a nivel del retículo endoplasmático y mitocondrial principalmente⁴³⁴. Esta disfunción celular desencadena un estado proinflamatorio, con alteración de las adipocinas y liberación de ácidos grasos que a nivel del músculo esquelético promoverán la resistencia a la insulina (fig. 3).

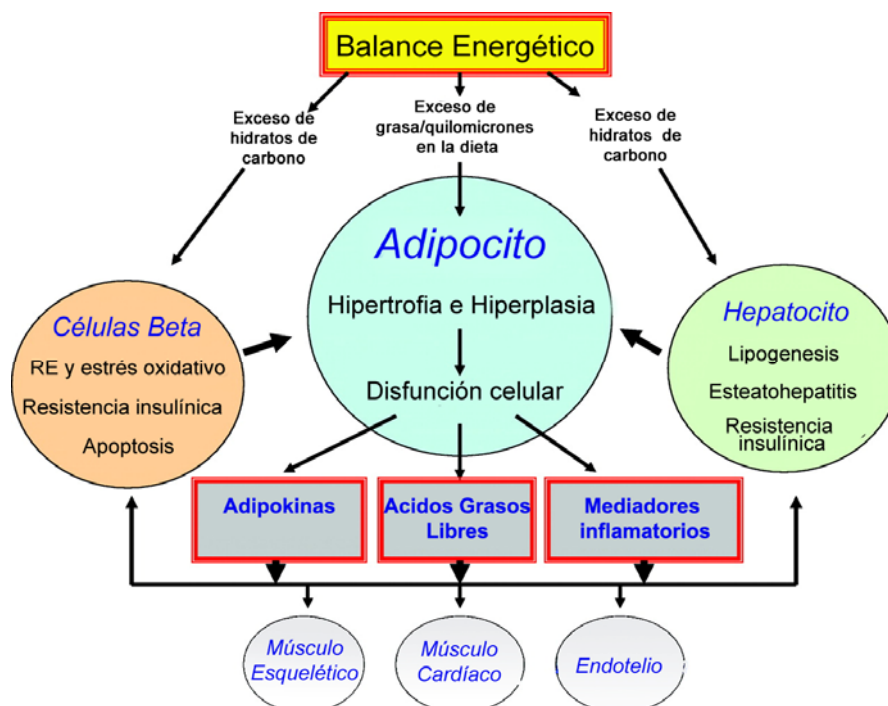


Figura 3. Las consecuencias de la alteración del balance energético
Modificado de Ferrantis y col.⁴³⁴

1.4.4.2. El estrés del retículo endoplasmático y la resistencia a la insulina en el adipocito

El retículo endoplasmático es un organelo citoplasmático donde se integran las vías y señales para regular el metabolismo de glucosa, lípidos y proteínas. El RE es el principal lugar de síntesis proteica que junto con el aparato de Golgi, facilita el plegamiento y envasado de las proteínas, su transporte y liberación para su utilización en los procesos metabólicos celulares y de regulación. Dentro de este proceso las proteínas chaperonas guían a las proteínas recién sintetizadas y son esenciales para la síntesis, plegado y empaquetado correcto de las mismas⁴³⁴. El RE también participa en la regulación y almacenamiento de los ácidos grasos como triglicéridos y la agrupación de los mismos en gotitas de lípidos como reserva de energía o para la síntesis de fosfolípidos. Una tercera función relevante es que actúa en la detección y regulación del nivel de colesterol celular a través de la proteína de unión del elemento regulador del colesterol (SREBP). Esta se libera en respuesta a la insulina o en respuesta a niveles bajos de esteroides y activa la síntesis de colesterol y lípidos y se ha visto que tiene una actividad disminuida en los estados de IR^{435, 436}.

Cuando existe un balance energético positivo e hipertrofia del adipocito por el exceso de nutrientes, se produce una excesiva demanda a nivel del RE que lleva a las alteraciones funcionales que se denominan "estrés del RE"⁴³⁴. En esta situación de estrés, el RE no puede realizar de forma correcta su función. Es decir que, no hay creación de gotitas de lípidos, el sensor del colesterol puede estar inhibido, existe aumento en las concentraciones de lactato y en la producción de proteína homóloga c/EBP (CHOP)⁴³⁴. Otra manifestación muy importante del estrés celular del RE es la "respuesta a proteínas desplegadas" (UPR) que consiste en la alteración de las vías de regulación del RE para inhibir la síntesis de proteínas y eliminar las proteínas anormales que se acumulan en el citosol y pueden alterar la función celular. Si no se consigue la homeostasis del RE y de las células por el exceso de proteínas anormales, la UPR puede inducir la apoptosis (muerte celular programada). Este estado de estrés del RE, que se manifiesta por aumento de lactato, la producción de CHOP y la activación de la UPR, puede resultar en la liberación sistémica de los ácidos grasos libres y mediadores inflamatorios^{434, 436}.

El exceso de tejido adiposo, el aumento de lípidos y glucosa circulantes que se observa en la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 pueden causar estrés del RE y llevar a una UPR que puede inducir resistencia a la insulina y por lo tanto a aumentar la concentración de lípidos y glucosa que generará más estrés produciendo un círculo vicioso, y aumento de la resistencia a la insulina⁴³⁶. Un mediador intracelular crucial de este proceso parece ser las cinasas c-Jun-NH2-terminal (JNK), que se activan en el músculo, hígado y adipocitos de los ratones por el exceso de ácidos grasos libres y citoquinas inflamatorias liberados en los estados de estrés del RE³⁷¹. En el adipocito, la activación de JNK produce disminución de la sensibilidad a la insulina, por reducción de la acción del sustrato del receptor de insulina (IRS), que son importantes en la vía de señalización de la misma. También la activación de JNK1 por TNF- α produce la fosforilación de la serina en IRS-1 que disminuye la respuesta celular a la insulina y produce resistencia a la misma⁴³⁴.

El papel del estrés del RE en la inducción de resistencia a la insulina parece extenderse más allá de los adipocitos. En la obesidad JNK también se activa en células musculares y hepáticas y parece promover la IR en estos tejidos^{371, 436}. Los estudios en animales sugieren que la lipotoxicidad y glucotoxicidad también reducen la masa de las células β pancreáticas, un proceso que está mediado en parte por el estrés no compensado del RE en las células β que conduce a la apoptosis y contribuye a la homeostasis anormal de la insulina y glucosa⁴³⁷. En las células de los islotes pancreáticos el estrés del RE asociado con la activación de JNK llevan a una disminución en la producción y en la sensibilidad a la insulina de las células β ⁴³⁸.

1.4.4.3. Estrés oxidativo mitocondrial y la resistencia a la insulina

El procesamiento del exceso de ácidos grasos libres por la mitocondria causa desacoplamiento mitocondrial y liberación de especies reactivas de oxígeno (ROS). Aunque el mecanismo exacto de este proceso aún no está bien definido^{439, 440}. Esta producción de ROS genera un estrés oxidativo, que puede ser definido como el desequilibrio entre los niveles de las especies reactivas de oxígeno (ROS) frente a las sustancias reductoras que protegen contra los radicales libres y peróxidos que son dañinos. El estrés oxidativo mitocondrial se suma a los efectos del estrés del RE en la obesidad. En el tejido adiposo de los individuos obesos se ha encontrado un aumento

evidente de las especies reactivas de oxígeno incluyendo malondialdehído y dienos conjugados⁴⁴¹. Las especies reactivas parecen influir negativamente en la producción de insulina por el páncreas y pueden conducir a la apoptosis de las células β ⁴⁴². Además, la hiperglucemia que se produce como consecuencia de la alteración de la homeostasis de la glucosa periférica por la resistencia a la insulina en el músculo esquelético puede llevar a una mayor producción de ROS mitocondrial tanto en las células β pancreáticas como en las células endoteliales vasculares⁴³⁴. La disfunción mitocondrial en el hígado y el músculo esquelético puede causar la acumulación de lípidos en estos tejidos y aumentar, aún más el círculo vicioso de la resistencia a la insulina⁴⁴³. Las citocinas inflamatorias también pueden inducir y agravar el estrés oxidativo, así el TNF- α estimula la producción de ROS en las células hepáticas humanas⁴⁴⁴.

1.4.4.4. Los ácidos grasos libres y la resistencia a la insulina

Los niveles de los ácidos grasos libres están habitualmente elevados en la obesidad porque el tejido adiposo libera mayor cantidad y su aclaramiento está disminuido, además los niveles elevados de ácidos grasos inhiben la acción antilipolítica de la insulina⁴⁴⁵. También producen alteraciones en el transporte de la glucosa y/o fosforilación por un defecto en la señalización de la insulina^{446, 447}. Los ácidos grasos libres ingresan fácilmente a las células donde son oxidados, para generar energía en forma de ATP o para ser reesterificados y almacenados en forma de triglicéridos⁴⁴⁸. Cuando existe un aumento en el nivel plasmático de los ácidos grasos libres a nivel intracelular (intramiocelulares o intrahepatocitaria) también se produce un aumento de los triglicéridos y de varios metabolitos que participan en la reesterificación de los ácidos grasos libres, como acil-coenzima A de cadena larga y diacilglicerol (DAG)^{449, 450}. El DAG también es un potente activador de las nuevas isoformas convencionales de la proteína cinasa C (PKC)⁴⁵¹.

El aumento de los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres también pueden activar otras serina/treonina kinasa como la cinasa IK β (IKK- β) y c-Jun-NH2-terminal cinasa (JNK)^{452, 453}. Aunque no está claro el mecanismo por el cual los ácidos grasos libres activan estas cinasas, pero parece que pueden estar implicados la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), la activación de la vía de los receptores tipo Toll 4 (TLR4) o bien el estrés del retículo endoplásmico. Una vez activadas las serina/treonina

cinasa pueden interrumpir las señales de la insulina disminuyendo la fosforilación de la tirosina de IRS 1/2⁴⁵⁴. Esta interrupción inhibe la actividad de la vía IRS/Fosfatidil inositol-3-cinasa/Akt, que controla la mayoría de las acciones metabólicas de la insulina como la captación de glucosa, la síntesis de glucógeno, la glucogenólisis y la lipólisis³⁶⁸. La vía IRS/Fosfatidil inositol-3-cinasa/Akt también es importante para la activación de la óxido nítrico sintasa endotelial (NOS) y la producción de óxido nítrico. Además los ácidos grasos libres pueden disminuir la producción de óxido nítrico a través de un segundo mecanismo como es la estimulación de NAD(P)H oxidasa⁴⁴⁸. Esta estimulación se puede producir de manera dependiente de la PKC y conducirá a una mayor producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y una disminución del óxido nítrico. Los ácidos grasos también puede interferir con la estimulación de la insulina en el transporte de glucosa mediante la modulación de la transcripción de genes y la estabilidad del ARNm del transportador de glucosa (Glut)⁴⁵⁵ (figura. 4).

Las concentraciones elevadas de ácidos grasos y triglicéridos se acumularan en múltiples tejidos como el hígado, músculo esquelético, corazón, y en las células β pancreáticas que presentan menos capacidad de almacenar lípidos y por lo tanto van a presentar alteraciones como esteatohepatitis, resistencia a la insulina en el músculo esquelético y disfunción de las células β pancreáticas.

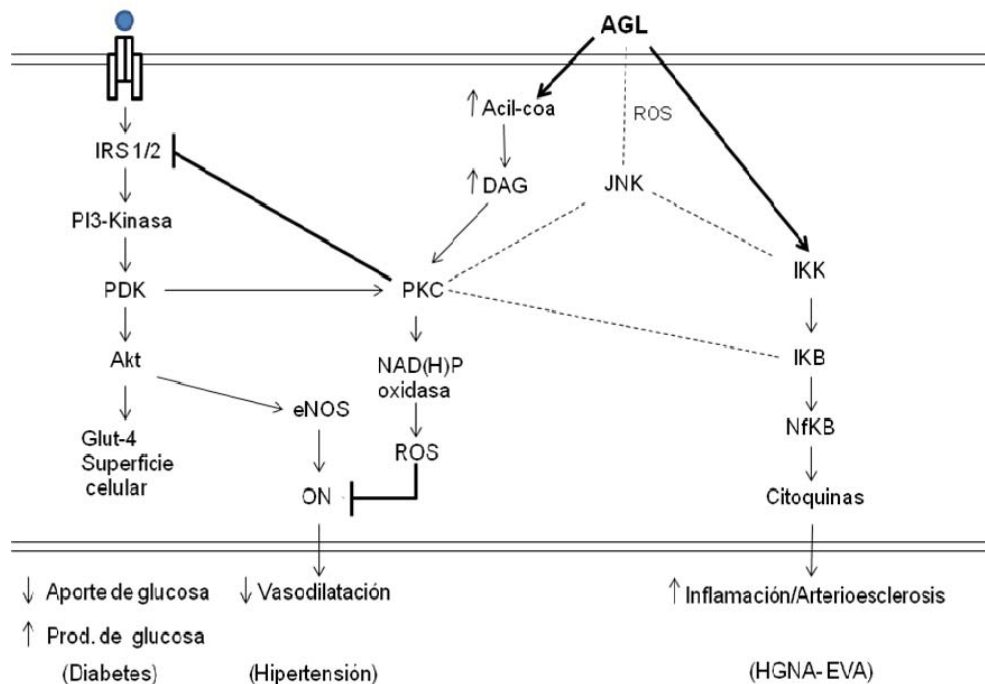


Figura 4. Los ácidos grasos libres y la resistencia a la insulina Modificado de Boden G⁴⁴⁸.

1.4.4.5. Los ácidos grasos libres y la inflamación

La elevación aguda de los ácidos grasos libres en plasma, además de producir resistencia a la insulina a nivel hepático y periférico, activa la vía del factor nuclear proinflamatorio (NF)KB que aumenta a nivel hepático la expresión de varias citoquinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1 β y IL-6⁴⁴⁸. Igualmente aumenta la proteína quimiotáctica de los monocitos en la circulación⁴⁵². Los mecanismos por medio de los cuales los ácidos grasos activan la vía de (NF) KB no están claros. Se barajan varias hipótesis⁴⁴⁸: 1) El aumento del DAG media la activación de PKC que es un efector para la activación de (NF)KB por medio de la cinasa IKK; 2) La activación a través de los ácidos grasos de IKK y (NF) KB puede ser mediada en parte por el receptor de TLR4 que es una vía esencial para el desarrollo de la inmunidad frente a patógenos y desencadena la producción de citoquinas inflamatorias⁴⁵⁶. 3) Los ácidos grasos libres inducen estrés en el retículo endoplasmático que puede llevar a la activación de IKK y JNK para producir la respuesta inflamatoria^{448, 457} (figura 4).

1.4.4.6. La resistencia a la insulina en el tejido adiposo

La resistencia a la insulina en el tejido adiposo es importante en la fisiopatología del síndrome metabólico^{414, 458}. En condiciones normales la insulina inhibe la lipólisis del tejido adiposo, sin embargo cuando existe IR la lipólisis no se puede suprimir y aumenta el volumen de ácido graso libre (AGL) liberado al plasma. Este proceso está mediado por la enzima *lipase hormone sensitive* (HSL) que junto con el *adipose triglycérade lipase* (ATGL) son responsables del 95% de la hidrólisis de los triglicéridos^{459, 460}. En los sujetos obesos la hiperinsulinemia y la IR están fuertemente asociados con el ARNm y la expresión de la proteína de HSL y ATGL independientemente de la masa grasa⁴⁶¹.

La resistencia a la insulina aumenta los niveles de AGL que producen a su vez aumento de la IR⁴⁴⁸. Asimismo el depósito de tejido adiposo visceral contribuye al aumento del volumen de AGL porque los adipocitos viscerales a diferencia de los subcutáneos son más sensibles a las catecolaminas que estimulan la lipólisis. Por otra parte el drenaje venoso del tejido adiposo visceral va directamente al sistema porta y se ha hipotetizado que en la obesidad visceral el hígado recibe una sobrecarga de ácidos

grasos y por consiguiente se vuelve resistente a la insulina (teoría portal)⁴⁵⁸. El tejido adiposo también contribuye a la fisiopatología del síndrome metabólico a través de la liberación excesiva de citoquinas proinflamatorias. Dichas citoquinas parecen proceder de los adipocitos y/o de los macrófagos derivados de los monocitos y pueden modificar la acción de la insulina de forma paracrina en el tejido adiposo o de forma endocrina a nivel de otros tejidos, como el hígado o músculo esquelético⁴⁶².

1.4.4.7. La resistencia a la insulina en hígado

La insulina inhibe la producción y liberación de glucosa por bloqueo de la glucogénesis y la glucogenolisis a través de mecanismos que implican la regulación de la expresión de numerosos genes que codifican las enzimas hepáticas como la fosfoenolpiruvato carboxilasa (PEPCK) un paso limitante en la gluconeogénesis⁴⁶³. También aumenta la expresión de genes de las enzimas esenciales para la biosíntesis de triglicéridos y reduce la producción y la secreción de los triglicéridos VLDL y apolipoproteína B (apo B) y aumenta la degradación de esta apolipoproteína^{464, 465}.

El aumento del flujo de AGL a nivel hepático altera la acción de la insulina, incluyendo aumentos en la producción hepática de glucosa, síntesis de citoquinas proinflamatorias y cambios en el metabolismo de las lipoproteínas. En los pacientes con resistencia a la insulina, a nivel hepático el flujo de AGL es elevado, la síntesis y almacenamiento de triglicéridos está aumentado y se secretan como VLDL⁴⁶⁶. La dislipidemia, asociada con resistencia a la insulina, es una consecuencia directa del aumento de la secreción de VLDL en el hígado y puede explicar por qué el aumento en el plasma de la apo B se asocia de modo variable con el síndrome metabólico en ausencia de incrementos en las concentraciones de LDL-c.

La hipertrigliceridemia está asociada con la disminución del HDL-c, esto en parte está relacionado con la transferencia de ester de colesterol del núcleo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos al HDL-c catalizado por la *cholesteryl ester protein transfer* (CETP)^{458, 467}, lo que genera triglicéridos ricos en HDL-c más pequeños que son sustrato para la lipasa hepática que producen partículas mas pequeñas que son aclaradas por el riñón⁴⁶⁸. En el contexto de la hipertrigliceridemia, las partículas de LDL-c son también enriquecidas con partículas de triglicéridos pequeñas y densas.

Estas partículas pequeñas y densas de LDL-c se asocian con las enfermedades cardiovasculares⁴⁶⁹.

Como hemos descrito, la esteatosis hepática está relacionada con la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico, abarcando desde el depósito del exceso de ácidos grasos en el hígado como triglicéridos, hasta un estadio más avanzado de lesión inflamatoria y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). También están implicados en el desarrollo de la EHNA el estrés oxidativo, la peroxidación lipídica y las citocinas. En la actualidad las terapias de la esteatosis hepática se centran en la mejora de la acción de la insulina⁴⁷⁰.

1.4.4.8. La resistencia a la insulina en el músculo

En los seres humanos, el músculo esquelético en condiciones normales es el principal lugar donde se produce la captación de la glucosa estimulada por la insulina. Después de entrar en la célula, la glucosa es fosforilada por la hexoquinasa y puede seguir dos caminos ser oxidada para generar ATP o almacenarse como glucógeno a través de la activación de la enzima glucógeno sintasa. En el músculo el aumento de las concentraciones de ácidos grasos libres altera el ciclo de la glucosa⁴⁷¹. El aumento de ácidos grasos libres inhibe el transporte de la glucosa mediado por la insulina⁴⁷². La acumulación de triglicéridos en el músculo esquelético también jugaría un papel directo en la etiología de la resistencia a la insulina y dicho acúmulo está inversamente correlacionado con la sensibilidad a la insulina⁴⁷³. Sin embargo, también se ha visto que cuando mejora la sensibilidad a la insulina por el ejercicio o la reducción de peso, los cambios en el contenido de triglicérido muscular son muy escasos o no cambia⁴⁷⁴.

1.4.5. CRITERIOS DEL SÍNDROME METABÓLICO

1.4.5.1. El síndrome metabólico y la obesidad abdominal

En la población adulta la obesidad abdominal y la resistencia a la insulina son considerados factores importantes en el desarrollo del síndrome metabólico^{458, 475}. La obesidad central es un componente de las diferentes definiciones del síndrome metabólico y para la IDF es un criterio imprescindible para el diagnóstico, tiene una

fuerte correlación con los componentes del síndrome y la resistencia a la insulina⁴²⁰. La prevalencia e incidencia de la diabetes tipo 2 y la enfermedad cardiovascular aumenta en relación directa con el índice de masa corporal, pero existen individuos con IMC similar que presentan una gran heterogeneidad clínica. Los pacientes con sobrepeso u obesidad que presentan una mayor acumulación de grasa intraabdominal, es decir con aumento del perímetro de la cintura, tienen un mayor riesgo para diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad cardiovascular⁴⁷⁶⁻⁴⁷⁸.

También en la población infantil, se ha observado la relación que existe entre la obesidad, la resistencia a la insulina y el riesgo para desarrollar S.M^{431, 479}. La obesidad abdominal puede determinarse por la medición del perímetro de cintura, que es un método efectivo para evaluar el tejido graso abdominal⁴⁸⁰. Además el perímetro de cintura presenta buena correlación con el tejido adiposo visceral⁴⁸¹ y es un buen predictor de los factores de riesgo cardiovascular en la infancia y en la vida adulta^{482, 483}. Igualmente se ha demostrado en la población infantil, que el perímetro de cintura es un predictor independiente de la resistencia a la insulina¹¹ y se correlaciona con el perfil lipídico⁴⁸⁴ y con la tensión arterial⁴⁸³, que son componentes del SM. Sin embargo aún no existe consenso para la utilización del perímetro de cintura en el manejo clínico diario de los niños obesos, a pesar de la evidencias que existen sobre la distribución grasa corporal y el riesgo cardiovascular⁴².

1.4.5.2. El síndrome metabólico y la hipertensión arterial

La hipertensión arterial es un componente del síndrome metabólico y su asociación con la obesidad es conocida y ha sido descrita en numerosos estudios epidemiológicos en distintas razas y grupos étnicos. En dichos estudios se observó que los niños obesos tenían niveles más elevados de tensión arterial o mayor prevalencia de hipertensión arterial en comparación con niños más delgados^{313, 485}. Esta HTA fue predominantemente sistólica. Además el aumento de la tensión arterial fue proporcional al incremento del IMC⁴⁸⁶.

La etiología de la hipertensión arterial en la obesidad, parece que no es única y se han propuesto diferentes mecanismos fisiopatológicos como la alteración de la función autonómica, la insulinoresistencia y las alteraciones en la estructura y función

vascular. En la alteración de la función autonómica puede estar implicada la hiperactividad del sistema nervioso simpático, con aumento de la liberación de catecolaminas en plasma y aumento de la frecuencia cardíaca⁴⁸⁶. En el *Bogalusa Heart Study* se observó que la frecuencia cardíaca en reposo presentó correlación positiva con la tensión arterial y el pliegue cutáneo subescapular⁴⁸⁷. También se ha observado en un *screening* realizado para descartar obesidad e HTA en los adolescentes, que los obesos con HTA presentaron una frecuencia cardíaca en reposo más elevada con relación a los normotensos no obesos⁴⁸⁸. Igualmente los niños obesos presentan una mayor variabilidad en la frecuencia cardíaca y la tensión arterial cuando se comparan con niños con peso adecuado, y este aumento podría deberse a la alteración del equilibrio entre la actividad simpática y parasimpática⁴⁸⁶.

La resistencia a la insulina también se ha relacionado con la hipertensión arterial en los niños obesos y varios estudios han encontrado asociación entre la insulina en ayunas con la tensión arterial en reposo^{489, 490}. Los mecanismos de acción de la insulina son diferentes por una parte actúa como un vasodilatador cuando se administra por vía intravenosa en las personas con peso adecuado y también produce un aumento de la reabsorción renal de sodio⁴⁹¹. En presencia de la resistencia a la insulina los efectos vasodilatadores de la insulina pueden perderse, pero su acción sobre la reabsorción renal de sodio se conserva, lo que producirá un aumento del volumen intravascular y de la tensión arterial⁴⁹². Sin embargo este aumento de la reabsorción renal de sodio sólo se ha observado en las personas de raza blanca, no así en africanos o asiáticos con síndrome metabólico⁴⁹³. Aunque Csabi y col.⁴⁹⁴ en una población de niños obesos, no encontraron relación entre la hiperinsulinemia y la excreción de sodio. Por otra parte la hiperinsulinemia y la leptina también aumentan la actividad del sistema nervioso simpático, que puede incrementar la resistencia vascular y producir hipertensión arterial⁴⁹⁵. La resistencia a la insulina también se asocia con la disfunción endotelial y con la disminución de la vasodilatación como hemos comentado, porque en condiciones normales la insulina estimula la vasodilatación por medio de la inducción de la óxido nítrico sintasa y la generación de óxido nítrico en las células endoteliales^{496,497}.

También existen discrepancias sobre la relación que existe entre la resistencia a la insulina, la hipertensión arterial y el síndrome metabólico. Kanai y col.⁴⁸⁹ sugieren que la hiperinsulinemia tendría un papel fundamental en la patogénesis de la

hipertensión arterial independientemente del grado de obesidad. Sin embargo para Hanley y col.⁴⁹⁸ la insulina en ayunas o el índice HOMA-IR sólo contribuyeron modestamente a la prevalencia de la hipertensión arterial en el SM. Por su parte Sinaiko y col no encontraron una relación significativa entre la hipertensión arterial y la insulinoresistencia, sin embargo cuando consideraron los factores de riesgo cardiovascular en conjunto agrupados según la tensión sistólica, observaron diferencias significativas en el grupo con hipertensión arterial^{499, 500}. También se ha visto que la hipertensión arterial en la infancia puede predecir la hipertensión arterial y el síndrome metabólico en la vida adulta⁵⁰¹.

1.4.5.3. El síndrome metabólico y la dislipidemia

Las alteraciones lipídicas, especialmente los niveles elevados de triglicéridos y disminuidos de HDL-c, están asociados con la resistencia a la insulina y son criterios para el diagnóstico del síndrome metabólico^{14, 502}. Una de las acciones más importantes de la insulina como habíamos comentado es la inhibición de la lipólisis, porque los ácidos grasos libres derivan principalmente de los triglicéridos almacenados en el tejido adiposo^{458, 503}. Los ácidos grasos libres liberados, en el hígado inducen un aumento de la producción de glucosa, triglicéridos y secreción de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL). También producen disminución en la lipoproteína de alta densidad (HDL-c) y aumento de la lipoproteína de baja densidad (LDL-c). A nivel muscular los ácidos grasos reducen la sensibilidad a la insulina, que lleva a la inhibición del aporte de glucosa y facilita la acumulación intramuscular de triglicéridos, que junto con la glucosa estimulan la secreción pancreática de insulina y por lo tanto la hiperinsulinemia.

Las anomalías en el perfil lipídico que se observan en las personas adultas con síndrome metabólico, que abarcan niveles elevados de colesterol total y LDL-c, triglicéridos elevados y niveles bajos de HDL-c ya se pueden observar en los niños y adolescentes con obesidad, en comparación con niños de peso adecuado³¹³. Además se ha observado que los adolescentes con niveles de triglicéridos ≥ 110 mg/dl y un perímetro de cintura \geq p90 según los criterios del APT-III modificado para la edad pediátrica ya presentaron alteraciones metabólicas que se observan en el síndrome metabólico⁵⁰⁴.

1.4.5.4. El síndrome metabólico y la alteración del metabolismo hidrocarbonado

La progresión de la IR y la disminución del metabolismo de los hidratos de carbono hasta la diabetes mellitus tipo 2 en la población obesa adulta es bien conocida y está demostrado que la disminución de peso revierte esta progresión, con la regresión de la diabetes o la resistencia a la insulina⁵⁰⁵.

La diabetes mellitus tipo 2 según la ADA se define como niveles de glucosa en ayunas ≥ 126 mg/dl o ≥ 200 mg/dl dos horas después de un TTOG. Mientras que la alteración de glucosa en ayunas se define como niveles de glucosa entre 100 mg/dl y 125 mg/dl e intolerancia a la glucosa cuando los niveles en plasma son ≥ 140 mg/dl dos horas después de un TTOG. Además los pacientes que presentan alteración de la glucosa en ayunas o intolerancia a la glucosa tienen un alto riesgo para el desarrollo de diabetes⁵⁰⁶. También debemos considerar que las personas con alteración de la glucemia en ayunas o intolerancia a la glucosa pertenecen a dos grupos distintos y en sólo en una parte de ellas están presente las dos alteraciones⁵⁰⁷.

En la población infantil también se ha demostrado esta progresión hacia la diabetes mellitus tipo 2^{508, 509}. El constante aumento de la prevalencia de la obesidad en los niños y adolescentes, hace que sea importante identificar a los niños con alteración de la glucosa en ayunas o intolerancia a la glucosa para que el manejo adecuado de los mismos pueda evitar su progresión hacia la diabetes tipo 2. Además de la alteración de la glucemia en ayunas, la intolerancia a la glucosa deberían estar incluidos entre las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono en el síndrome metabólico. Sin embargo no todos los niños con intolerancia a la glucosa progresan hasta la diabetes mellitus tipo 2 como ha quedado demostrado en el trabajo de Weiss y col, donde en un seguimiento de más de un año a niños obesos con intolerancia a la glucosa encontraron que sólo un tercio se hizo diabético, un tercio siguió presentando intolerancia a la glucosa y en el resto se había normalizado la intolerancia a la glucosa⁵¹⁰.

Las personas obesas e inclusive las que tienen el mismo IMC, pueden presentar diversos grados de resistencia a la insulina. Sin embargo no todos los obesos van a desarrollar intolerancia a la glucosa. Aún no están claros los factores que predisponen a

una persona para desarrollar DM tipo 2, pero indudablemente existe una predisposición familiar⁵⁰⁰.

1.4.5.5. El síndrome metabólico y el ácido úrico

El ácido úrico, es un producto de la actividad de la xantina oxidasa una enzima implicada en el mecanismo del estrés oxidativo y la enfermedad cardiovascular. La actividad de esta enzima se incrementa durante la isquemia y el fallo cardiaco, y los inhibidores de la misma tienen un efecto favorable en el consumo miocárdico de oxígeno y en la función vascular endotelial⁵¹¹. La hiperuricemia también ha sido implicada en múltiples procesos proaterogénicos que incluyen, el aumento del estrés oxidativo, la proliferación de la célula del músculo liso vascular, la formación de cristales en las placas arterioescleróticas coronarias⁵¹²⁻⁵¹⁴. Además se ha asociado con el SM y con el aumento de la incidencia y mortalidad de las enfermedades cardiovasculares en las personas con antecedentes previos^{515, 516}. Aunque también se ha visto en personas sin enfermedad cardiovascular previa⁵¹⁷. Los niveles de ácido úrico ≥ 4 mg/dl se han considerado de riesgo para las personas que ya presentan otros factores de riesgo cardiovascular⁵¹⁸. Los mecanismos implicados podrían ser el desarrollo de hipertensión arterial y el estrés oxidativo. Aunque no está claro aún si la hiperuricemia es la que produce el efecto causal o es simplemente un marcador mas de otros factores de riesgo como la hipertensión arterial, dislipidemia y diabetes⁵¹⁹.

1.4.5.5.1 La resistencia a la insulina y la hiperuricemia

La hiperinsulinemia estimula la reabsorción de urato a nivel del túbulo contorneado proximal. Además los niveles de ácido úrico se correlacionan con el incremento de la resistencia a la insulina y con la presencia del síndrome metabólico⁵²⁰. La hiperuricemia se encuentra asociada con la obesidad y aumenta paralelamente al IMC, también se ha propuesto que la leptina podría estar implicada en la regulación de la concentración de ácido úrico⁵²¹.

1.4.5.2. La hipertensión arterial y la hiperuricemia

También la hipertensión arterial está asociada con la hiperuricemia, aunque no todos los pacientes hipertensos presentan cifras elevadas de ácido úrico. Los mecanismos implicados en la elevación del ácido úrico en los hipertensos son la reducción del flujo sanguíneo renal, la estimulación de la reabsorción de urato y la isquemia microvascular local con bloqueo secundario de la secreción de urato en el tubo contorneado proximal. Esto lleva al aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno que neutralizan el óxido nítrico endotelial y ocasionan disfunción del endotelio vascular. Además se ha demostrado en las ratas que la administración del ácido oxónico un inhibidor de la uricasa, provoca aumento del ácido úrico e induce hipertensión arterial que remite posteriormente cuando reciben tratamiento con IECA y alopurinol, lo que revela la relación que existe entre la angiotensina, el ácido úrico y la hipertensión arterial⁵²².

1.4.6. IMPLICACIONES CLÍNICAS DEL SÍNDROME METABÓLICO

El síndrome metabólico puede ser diagnosticado en la infancia según las diferentes clasificaciones existentes. Pero el hecho más importante que debemos considerar, es si el diagnóstico del SM o de sus componentes en la infancia puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular y la diabetes mellitus en la vida adulta.

1.4.6.1. Riesgo de enfermedad cardiovascular

La capacidad del síndrome metabólico en la infancia para predecir el riesgo de enfermedad cardiovascular en la vida adulta, fue demostrado en el estudio *The Princeton Lipid Research Clinics Follow-up Study*. Realizado en una población de 771 adultos (edad media de 38 años) procedentes de una cohorte inicial de niños que habían participado en un estudio sobre el nivel de lípidos en los niños escolares con una edad media 12,9 años. En el estudio inicial la prevalencia del síndrome metabólico fue del 4% (31 niños). En la vida adulta el 68% (21 niños) de los niños que habían presentado SM en edad pediátrica presentaron SM. La incidencia de enfermedad cardiovascular durante los años de intervención fue del 19,4% (n:6) en los pacientes con SM en la edad

pediátrica y del 1,5% en los niños sin SM. Además los niños con síndrome metabólico tenían un riesgo de 14,6 veces (4,8-45) para presentar enfermedad cardiovascular en la vida adulta⁵²³. Igualmente en el *Princeton Lipid Research Clinics Follow-up Study* se demostró que para el desarrollo de SM en la edad adulta fueron predictores en la infancia, el diagnóstico del SM, el aumento del IMC, la presencia de diabetes en los padres y los años de seguimiento, además cuando se consideró la raza blanca también fueron predictores para la DM tipo 2 en la vida adulta⁵²⁴.

Igualmente en el *Bogalusa Heart Study* se demostró la influencia que presentaba la obesidad sobre los factores de riesgo cardiovasculares. En este estudio con una población de 9167 niños con edades entre 5-17 años, examinados a lo largo de siete estudios transversales entre los años 1973 - 1994, donde la prevalencia de la obesidad que fue del 11%. Se observó que en la población con un IMC menor al p85 no existían diferencias significativas en relación con los factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo en los niños que presentaron un IMC \geq p95 los riesgos aumentaban desde 2,4 veces para el colesterol total elevado hasta 12,6 veces para la insulina en ayunas elevada. Algunas de estas asociaciones varían según la raza y la edad³¹³. También en el *Bogalusa Heart Study* se demostró que los factores de riesgo individuales de la enfermedad cardiovascular que se pueden identificar en los niños, pueden predecir el desarrollo de enfermedad cardiovascular en la vida adulta. Así en una cohorte de 486 adultos con edades entre 24-39 años, encontraron que los niveles de LDL-colesterol y el IMC en la infancia pueden predecir en los adultos jóvenes el espesor de la íntima-media de la arteria carótida un importante predictor de eventos coronarios arterioescleróticos en la vida adulta y en los ancianos⁵²⁵.

También en *The Cardiovascular Risk in Young Finns Study*, en una población de 2229 adultos con edades entre 24-39 años (entre los años 2001-2002) que habían sido examinados entre los 3-18 años de edad (1980), después de 21 años encontraron que el espesor de la íntima-media de la carótida estaba asociado con el IMC, los niveles de LDL-c y la tensión arterial sistólica que presentaban en la infancia además del tabaco⁵²⁶.

En el “*Muscatine Study*”, el SM fue diagnosticado en el 33% de una población (edad media de 37 años) que había participado en el estudio en la edad escolar,. Estas personas en la infancia ya presentaban, mayor IMC, tensión arterial sistólica más

elevada y los triglicéridos más elevados. Se demostró que el IMC es un fuerte predictor en la niñez para el desarrollo del SM en la vida adulta. Por lo tanto la identificación de los factores de riesgo en la niñez puede reducir el riesgo para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular arterioesclerótica en la vida adulta⁵²⁷.

1.4.6.2. Riesgo de diabetes mellitus tipo 2

En la población adulta se ha encontrado una fuerte asociación entre el SM y el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2. En un metaanálisis de 16 estudios con una población multiétnica, el riesgo relativo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2 variaba en un rango (3,5-5,2) según la definición del SM considerado. Siendo mayor el riesgo cuando la definición contemplaba la presencia de la resistencia a la insulina⁵²⁸. Igualmente en un estudio realizado en 890 indios Pimas no diabéticos seguidos durante cuatro años. La DM tipo 2 se diagnosticó en 144 de ellos. La presencia del SM en esta población aumentó el riesgo para desarrollar diabetes mellitus que fue 2,1 veces cuando se utilizó la definición ATP-III y aumentó hasta 3,6 veces cuando se utilizó la definición de la OMS. Se demostró claramente que la utilización de la IR dentro de los criterios modificaba el riesgo⁵²⁹.

Sin embargo en la población infantil, aun no esta claro si la agrupación de los componentes del síndrome metabólico puede predisponer al desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2 en la vida adulta. Aunque en algunos estudios han demostrado que la presencia de factores de riesgo individuales en la infancia puede persistir a lo largo de la vida^{530, 531}. En el *Princeton Lipid Research Clinics Follow-up Study (PFS)* en una cohorte de 814 adultos se demostró que el riesgo para DM tipo 2 fue 11,5 veces mayor si presentaron SM en la infancia, 5 veces si presentaron historia parental de diabetes. En cambio la edad y los años de seguimiento tenían un riesgo de 1,2 veces y la raza negra 2,2 veces. Por lo tanto en un seguimiento a largo plazo la presencia del síndrome metabólico y la historia familiar de diabetes mellitus tipo 2 podrían identificar a los niños con mayor riesgo de presentar síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2⁵³². También en el *Bogalusa Heart Study* en una población de 1619 adultos normoglicémicos, 78 prediabéticos y 50 diabéticos que fueron seguidos desde la infancia (durante 22 años) donde se conocía la historia familiar de diabetes mellitus se observó que el riesgo para desarrollar prediabetes y diabetes en la vida adulta

aumentaba entre aquellos que presentaron una historia familiar de diabetes, aumento del IMC, alteración de la glucosa y de las lipoproteínas todos componentes del síndrome metabólico⁵³³.

En la misma línea en un reciente estudio de Magnussen y col.⁵³⁴ utilizando los datos provenientes de los trabajos citados previamente, el *Bogalusa Heart Study* y *The Cardiovascular Risk in Young Finns Study*, observaron que los niños con SM en la infancia tenían un mayor riesgo para presentar el síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2 en la vida adulta. Otro hallazgo muy importante de este trabajo fue que el IMC elevado tenía la misma capacidad para identificar a los niños y adolescentes con riesgo para presentar el síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2 en la vida adulta. Lo que puede permitir identificar más fácilmente a los niños y adolescentes con riesgo para presentar este síndrome.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GENERAL

El presente trabajo tiene como objetivo general

- a) Evaluar la prevalencia del síndrome metabólico y observar la relación que existe entre los componentes del mismo, con la resistencia a la insulina, las adipoquinas y la ghrelina en una población de niños obesos del País Vasco.
- b) Observar si existen diferencias en la prevalencia del síndrome metabólico y en los niveles plasmáticos de las adipoquinas y ghrelina tras la disminución del IMC.

2.2. OBJETIVOS CONCRETOS

1. Evaluar la prevalencia del síndrome metabólico y de sus componentes en una población de niños obesos del País Vasco.
2. Determinar la resistencia a la insulina y su prevalencia en una población de niños obesos.
3. Objetivar la relación que existe entre los componentes del SM, la resistencia a la insulina, las adipoquinas y la ghrelina.
4. Observar si existen diferencias en la prevalencia de los criterios del síndrome metabólico y en los niveles plasmáticos de la adipoquinas, ghrelina e insulina tras una disminución del $IMC \geq 0,5$ SDS.

3. POBLACIÓN, DISEÑO Y MÉTODOS

3.1. POBLACIÓN

En el presente trabajo se han estudiado 136 pacientes con edades comprendidas entre los 6-15 años con el diagnóstico de obesidad, referidos a la consulta externa de la Sección de Endocrinología Pediátrica de cuatro hospitales públicos del País Vasco: Hospital de Cruces (Barakaldo), Hospital de Basurto (Bilbao), Hospital de Zumárraga y Hospital de Mendaro ambos en Guipúzcoa (tabla 12).

El criterio de inclusión fue la presencia de una obesidad primaria definida como un índice de masa corporal (IMC) ≥ 2 SDS expresado en Z-score para edad y sexo, considerando como referencia las tablas para la población del País Vasco de la Fundación Orbegozo⁴⁴. La obesidad se clasificó en obesidad leve (≥ 2 SDS y < 3 SDS), obesidad moderada (≥ 3 SDS y < 4 SDS) y obesidad severa (≥ 4 SDS). Se excluyeron los niños que presentaban obesidad secundaria (causas genéticas, endocrinas o metabólicas, etc..)

Los padres de los pacientes recibieron toda la información necesaria sobre el estudio cuando se observó que cumplían los criterios auxológicos de inclusión señalados y firmaron el consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el comité ético de estudios clínicos del Hospital de Cruces.

Tabla 12. Hospitales que aportaron casos de niños con obesidad exógena

Hospital	Número de casos	%
Cruces	108	79,4
Zumárraga	12	8,8
Basurto	8	5,8
Mendaro	8	5,8
Total	136	100

3.2. DISEÑO

3.2.1. Protocolo de estudio

Es un estudio prospectivo y longitudinal, con recogida de datos entre agosto del año 2005 y abril del año 2009. El protocolo de estudio de los niños abarcó dos etapas.

En la etapa inicial del estudio se realizó una anamnesis detallada, exploración física completa y exploraciones complementarias que incluyeron una analítica basal para la bioquímica y hormonas, el estudio del metabolismo hidrocarbonado y el estudio radiológico para determinar la edad ósea. En esta etapa además los niños y sus padres recibieron toda la información sobre las normas para modificar el estilo de vida, con hábito de vida saludable (higiene dietética y actividad física).

En la segunda etapa se realizó a los niños un control clínico y antropométrico periódico cada 3 meses aproximadamente, donde se insistió en las normas de higiene dietética y la realización de actividad física. Tras un año de seguimiento se realizó analítica de control con bioquímica y hormonas. Con el objetivo de evaluar las variaciones que se presentaron con relación al síndrome metabólico y las adipoquinas.

En la anamnesis de los niños se consideraron: los antecedentes obstétricos y del parto (edad gestacional, peso y longitud al nacimiento), el periodo neonatal, las enfermedades propias de la infancia u otras patologías endocrinológicas, historia dietética habitual y la presencia de posibles conflictos escolares.

La exploración física comprendió un examen general por aparatos y sistemas con la medición de parámetros clínicos como la tensión arterial y antropométricos como el peso, la talla, el perímetro abdominal y perímetro de la cadera.

Las exploraciones complementarias consistieron en la extracción sanguínea al inicio del estudio y tras un año de seguimiento para determinar los niveles de glucosa, perfil lipídico, ácido úrico, triglicéridos, transaminasas hepáticas, función tiroidea y estudio del eje somatotrópico (IGF-I, IGF-BP3), adiponectina, leptina, resistina, ghrelina

y para el estudio del metabolismo hidrocarbonado. Además la realización de una radiografía de mano y muñeca izquierda para la valoración de la maduración ósea.

3.3. MÉTODOS

3.3.1 Antropometría

La talla se determinó en las consultas de endocrinología pediátrica por personas entrenadas utilizando un estadiómetro tipo Harpenden (Holtain Limited. Crymych-England). Para la valoración del peso se utilizó una báscula de precisión homologada marca AGI-INSA (Valencia-España) con precisión de ± 100 grs.

El IMC se calculó utilizando la fórmula conocida y se expresó en *Z-score* o *Standar Desviation Score (SDS)* utilizando las tablas para crecimiento del País Vasco de la fundación Obergozo del año 2004 como referencia para el cálculo que se realizó por medio de la fórmula:

$$Z: \frac{X - X'}{DE}$$

Donde:

Z: *Standar Desviation Score*

X: IMC del paciente

X': IMC en el percentil 50 para sexo y edad cronológica

DE: Desviación típica o estándar para edad y sexo

El perímetro de la cintura se midió utilizando una cinta métrica con precisión de 1mm, tomando como punto de referencia el ombligo, se estratificó por percentiles, además se expresó en Z-score utilizando las gráficas del estudio longitudinal de niños españoles normales del Dr. Angel Ferrández Longás²¹.

El perímetro de la cadera se midió utilizando una cinta métrica con precisión de 1 mm, tomando como punto de referencia el diámetro mayor de la cadera y se estratificó

por percentiles utilizando las tablas de consenso del grupo colaborador de la AEP-SENC-SEEDO¹⁹.

3.3.2. Valoración clínica

La tensión arterial se midió por método oscilométrico utilizando un Monitor Critikon 8100 Dinamapap con manguito adecuado a la edad, con el niño sentado, en reposo y se estratificó por percentiles utilizando las guías de la *National High Blood Pressure Education Program Working*⁵³⁵.

El estadio puberal se determinó según los caracteres sexuales secundarios y fueron comparados con los estándares de Tanner^{536, 537}. La edad de maduración ósea se determinó a partir de una radiografía de mano y muñeca izquierda, comparada con el atlas de referencia de Greulich y Pile⁵³⁸.

La diferencia en años que existía entre la edad cronológica y la edad ósea se determinó por medio de la diferencia entre la edad ósea - edad cronológica (EO-EC).

3.3.3. Determinaciones analíticas

Las determinaciones bioquímicas en suero se realizaron en un auto-analizador modular P/D Roche/Hitachi por espectrofotometría, glucosa por el método de hexoquinasa, ácido úrico por el método enzimático colorimétrico de uricasa peroxidasa, colesterol total por método enzimático colorimétrico CHOD-PAP, colesterol-HDL por método directo sin pretratamiento, los triglicéridos método enzimático colorimétrico lipoprotein lipasa-peroxidasa, GPT método enzimático ultra violeta conforme a la IFCC (Federación internacional de química clínica) sin activación de fosfato de piridoxal, GOT método enzimático ultra violeta conforme a la IFCC (Federación internacional de química clínica) sin activación de fosfato de piridoxal.

Las determinaciones hormonales se realizaron en el Laboratorio de Hormonas del Hospital de Cruces y las metodologías utilizadas para la determinación cuantitativa fueron: Quimioluminiscencia para la insulina, IGF-1, IGF-BP3, T₄ libre y TSH; por

medio de radioinmunoanálisis (RIA) para la adiponectina, ghrelina, leptina y de ELISA para la resistina.

La insulina por medio de un ensayo inmunológico tipo sándwich (*LIAISON Insulin*) basado en el principio de la quimioluminiscencia con una sensibilidad analítica que oscila entre 0,17 $\mu\text{UI/ml}$ y 0,5 $\mu\text{UI/ml}$, con un coeficiente de variación intraensayo que oscila entre 3,9 - 4,3% e interensayos entre 0,8 y 3,7% respectivamente.

La IGF-1 por medio de un ensayo inmunométrico quimioluminiscente marcado enzimáticamente de fase sólida, con anticuerpo altamente específico para IGF 1 (IGF 1 INMULITE 2000), la sensibilidad analítica es de 20 ng/ml, con un coeficiente de variación intraensayo de 3,8% e interensayos de 3,7% para una concentración de 240 ng/ml.

Para el análisis de la IGF-BP3 se utilizó un ensayo inmunométrico quimioluminiscente marcado enzimáticamente de fase sólida, con anticuerpo altamente específico para IGF-BP3 (IGF-BP3 INMULITE 2000), la sensibilidad analítica fue de 0.1 $\mu\text{g/ml}$, con un coeficiente de variación intraensayo del 4,2% e interensayos de 4,9% para una concentración de 3,7 $\mu\text{g/ml}$.

La adiponectina por medio de un RIA (*Human adiponectin RIA KIT-LINCO Research*) con una sensibilidad de 1ng/ml y con un coeficiente de variación intraensayo de 6,2% e interensayo de 6,9% para una concentración de 3 $\mu\text{g/ml}$.

Igualmente la leptina se determinó por medio de un RIA (*Human leptin RIA KIT-LINCO Research*) con una sensibilidad de 0,5 ng/ml y un coeficiente de variación intraensayo de 4,7% e interensayo de 3% para una concentración de 25,6 ng/ml.

La ghrelina se determinó por medio de un RIA (*Ghrelin Total RIA KIT-LINCO Research*) con una sensibilidad de 93 pg/ml y con un coeficiente de variación intraensayo de 10% e interensayo de 14,7% para una concentración de 1000 pg/ml.

La resistina mediante un ELISA basado en un inmunoensayo enzimático tipo sándwich (*Human resistin ELISA - Biovendor GMBH*), con sensibilidad de 0.1 ng/ml y

un coeficiente de variación intraensayo de 2,8% para una concentración media de 7,5 ng/ml e interensayo de 5,1% para una concentración media de 6,5 ng/ml.

3.3.3.1. Estudio del metabolismo hidrocarbonado

El estudio del metabolismo hidrocarbonado consistió en una prueba de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) con un ayuno previo de 12 horas. Se realizó la cateterización de una vena periférica y la extracción sanguínea para la analítica basal que se describió previamente. Seguidamente se administró por vía oral un concentrado de glucosa a una dosis 1,75 gramos de glucosa por kilogramo de peso (dosis máxima de 75 gramos), se realizó extracción sanguínea en los tiempos 0, 30, 60, 90, 120 minutos para medición de glucosa e insulina. Los resultados se evaluaron siguiendo los criterios de la *American Diabetes Association* que considera: la presencia de intolerancia a la glucosa (si la glucemia en el minuto 120 se encuentra entre 140-199 mg/dl) y diabetes mellitus (si la glucemia en el minuto 120 es ≥ 200 mg/dl). El TTOG se volvió a repetir al año, en los niños que habían presentado intolerancia a la glucosa y/o diabetes mellitus tipo 2.

3.3.4. Determinación del índice de resistencia a la insulina

Para la determinación de la resistencia a la insulina se calculó el índice HOMA-IR (*Homeostasis model assesment index*) por medio de la fórmula:

$$\text{HOMA-IR: Insulina en ayunas } (\mu\text{U/ml}) \times \frac{\text{Glucemia en ayunas (mmol/L)}}{22,5}$$

Se consideró la existencia de resistencia a la insulina cuando el índice HOMA-IR fue igual o mayor a 3,8⁵³⁹.

3.3.5. Determinación del índice de sensibilidad a la insulina

Para la determinación de la sensibilidad a la insulina se calculó el índice QUICKI-IS (*Quantitative insulin sensitivity check index*)⁴⁰¹. Por medio de la siguiente fórmula:

1

QUICKI-IS: _____
 [log insulina basal (μ U/ml) + log glucemia basal (mg/dl)]

Se consideró que la sensibilidad a la insulina estaba disminuida cuando el índice QUICKI-IS fue menor a 0,339⁴⁰³.

3.3.6. Definición del síndrome metabólico

Para la definición del síndrome metabólico se utilizaron los criterios propuestos por la IDF (tabla 11b). Además consideramos como un criterio adicional la presencia de intolerancia a la glucosa o DM tipo 2 en el TTOG.

Tabla 11b. Criterios del síndrome metabólico en la edad pediátrica (IDF)

Edad	6 < 10 años ^a	10 - 16 años	≥ 16 años
Obesidad	PC \geq p90	PC \geq p90	PC \geq 94 cm para varones y \geq 80 cm para mujeres europeas. (valores específicos según grupos étnicos) ^b
Triglicéridos		\geq 150 mg/dl	\geq 150 mg/dl o tratamiento por valores elevados de TGL.
HDL-c		< 40 mg/dl	< 40 mg/dl (varones) y < 50mg/dl (mujeres) o tratamiento para HDL-c.
Tensión arterial		TAS \geq 130 mmHg o TAD \geq 85 mmHg o dx. previo de HTA	TAS \geq 130 mmHg y/o TAD \geq 85 mmHg o dx previo de HTA.
Glucemia		AGA \geq 100 o Dx de DM tipo 2	Glucemia en ayunas \geq 100 o diagnóstico DM tipo 2.

AGA: alteración de la glucemia en ayunas; PC: perímetro de cintura; TGL: triglicéridos; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica.

^{a)} No se puede realizar el diagnóstico de síndrome metabólico en esta edad. Se debe investigar si existe historia familiar de SM, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemias, enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial u obesidad.

^{b)} Para las personas procedentes del sur o sudeste asiático, japoneses o grupos étnicos de América Central y América del Sur se debe considerar, el perímetro de cintura \geq 90 cm para los varones y \geq 80 cm para las mujeres.

3.3.7. Variación del IMC en el control anual

En el seguimiento anual de los niños se consideró significativo una variación del IMC igual o mayor de 0,5 SDS. Basados en estudios previos, donde se observaron diferencias en los factores de riesgo cardiovascular, las adipoquinas, ghrelina e insulina a partir de una disminución igual o mayor del IMC en 0,5 SDS^{406, 540}.

3.4. Análisis estadístico

La información procedente de cada paciente se introdujo en una base de datos creada con el programa ACCESS (Windows 2003), posteriormente se transfirieron para el análisis estadístico a una base de datos del programa estadístico SPSS[®] versión 18.0 para Windows (*Statistical Package for Social Science, Chicago, IL, USA*), utilizado para realizar el tratamiento estadístico de los mismos. Para las variables cualitativas se utilizaron las distribuciones de frecuencia y porcentajes. Para las variables cuantitativas se utilizaron los estadísticos de tendencia central como la media y de variabilidad como la desviación estándar y los percentiles, en función de las características de su distribución. Es decir la media y la desviación estándar si no fueron muy asimétricas y la mediana si fueron muy asimétricas.

Para la realización de las comparaciones entre las variables cuantitativas en primer lugar se comprobó si presentaban una distribución normal por medio del test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. Para después elegir entre las pruebas paramétricas y no paramétricas. La comparación entre variables cuantitativas y variables categóricas dicotómicas se ha realizado mediante el t de Student para las variables que presentaban una distribución normal y el test U de Mann-Whitney para las variables que no presentaban una distribución normal. La comparación entre variables cuantitativas y variables categóricas de más de 2 categorías se realizó por medio de ANOVA o Kruskal Wallis dependiendo de las características de distribución. La comparación de las proporciones entre variables cualitativas se ha realizado mediante el estadístico del χ^2 ó sus correspondientes correcciones, como la corrección de Fisher cuando las frecuencias esperadas son menores de 5. Se estableció como significación estadística cuando la $p \leq 0,05$.

La comparación entre las variables cuantitativas relacionadas se ha realizado mediante el t de Student para las variables que presentaban una distribución normal y el test de Wilcoxon para las que no presentaban una distribución normal. La comparación de las proporciones entre variables cualitativas relacionadas se ha realizado mediante el Test de McNemar y también se estableció como significación estadística la $p \leq 0,05$.

Para realizar las correlaciones entre las distintas variables, en aquellas que no presentaban una distribución normal o gaussiana se realizó la transformación al logaritmo neperiano y se comprobó nuevamente si estas variables presentaban una distribución normal para la utilización del coeficiente Pearson. Las variables que no presentaban distribución normal antes de la transformación fueron la resistina, ghrelina, insulina, índice de HOMA-IR, índice de QUICKI-IS, IMC-z, triglicéridos, glucosa en el minuto 120 del TTOG. Entre las variables que presentaron correlación, se realizó el análisis de regresión lineal simple para las variables resultados y aquellas variables que tenían una $p < 0,200$ en la regresión lineal univariante se incluyeron en un modelo de regresión lineal multivalente para explicar el comportamiento en función de dichas variables. En el modelo se fueron repitiendo sucesivamente los pasos, descartando las variables que presentaron una $p > 0,05$ hasta que permanecieron sólo las que fueron significativas ($p < 0,05$).

4. RESULTADOS

4.1. RESULTADOS AL INICIO DEL ESTUDIO

4.1.1. Distribución de la población según la severidad de la obesidad

Se estudiaron 136 niños con una edad media de $10,3 \pm 2,3$ años (r: 6,2-14,5). El IMC fue de $3,8 \pm 1,4$ SDS (r: 2-11,9). La distribución de la población según la severidad de la obesidad fue obesidad leve (≥ 2 y < 3 SDS) 30,8%, obesidad moderada (≥ 3 y < 4 SDS) 36,8% y obesidad severa (≥ 4 SDS) 32,4% (fig. 5).

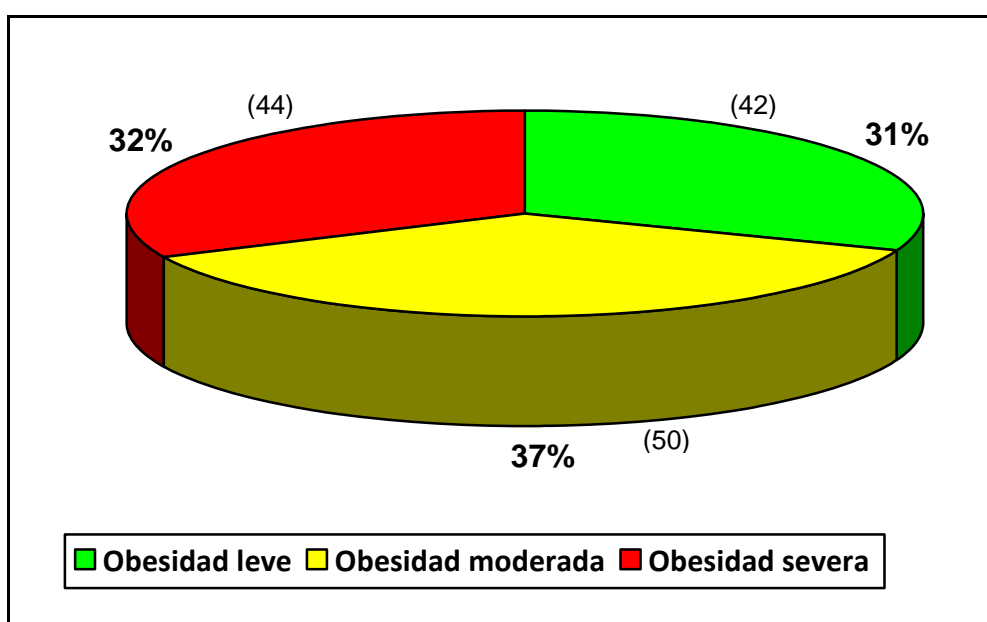


Fig. 5. Distribución de la población según la severidad de la obesidad
*() número de pacientes

En 102 niños obtuvimos el IMC de ambos padres. Cuando comparamos el IMC de ambos padres con la severidad de la obesidad en los niños encontramos que: cuando ambos padres fueron obesos ($n= 16$) el 6,3% de los niños presentaron una obesidad leve, el 50% de ellos una obesidad moderada y el 43,7% una obesidad severa; cuando uno de los padres fue obeso ($n= 50$) se observó que el 22% de los niños presentaron una obesidad leve, el 40% de ellos una obesidad moderada y el 38% restante una obesidad severa; cuando ambos padres presentaron sobrepeso ($n= 36$) se observó que el 52,8% de los niños presentaron obesidad leve, el 33,3% obesidad moderada y sólo el 13,9% de los niños obesidad severa ($p<0,01$) (tabla13).

Tabla 13. Severidad de la obesidad según el IMC de los padres

IMC DE LOS PADRES (n= 102)	SEVERIDAD DE LA OBESIDAD			p
	Leve	Moderada	Severa	
Padres obesos (n= 16)	6%	50%	44%	p<0,01
Uno de los padres obeso (n= 50)	22%	40%	38%	
Padres con sobrepeso (n= 36)	53%	33%	14%	

*Porcentajes de la frecuencia de la severidad de la obesidad

4.1.2. Comparación de los parámetros clínicos y analíticos según el sexo

La distribución de la población por sexo fue de 77 varones (56,6%) con una edad media de $10,5 \pm 2,3$ años (r: 6,2-14,2) y de 59 mujeres (43,4%) con una edad media de $10,1 \pm 2,3$ años (r: 6,2-14,5). Entre ambos sexos no hubo diferencias en la edad.

4.1.2.1. Parámetros clínicos

En la tabla 14 se pueden observar los parámetros clínicos comparados según el sexo. No existen diferencias en relación con el IMC y la talla en SDS, mientras que se observaron diferencias significativas en relación al perímetro de cintura que fue mayor en los varones $4,1 \pm 1,5$ SDS vs $3,5 \pm 1,5$ SDS en las mujeres ($p<0,05$). Además el 86% de los pacientes presentó un perímetro de cintura igual o superior al percentil 97, en las tablas correspondientes para edad y sexo.

Cuando se comparó la diferencia que existe entre la edad ósea y cronológica entre ambos sexos, se observó que las mujeres presentaron una mayor diferencia $1,1 \pm 1$ años en comparación con los varones que fue de $0,6 \pm 1$ años, diferencias estadísticamente significativas ($p<0,001$).

Asimismo no se observaron diferencias significativas en ambos sexo en relación con la tensión sistólica y diastólica. El 30% de los pacientes presentaron una tensión arterial sistólica igual o superior al percentil 95 para edad y sexo. Con respecto a la tensión arterial diastólica sólo el 3% de los niños presentaron una tensión igual o superior al percentil 95.

Tabla 14. Características clínicas de la población estudiada según sexo

	TOTAL	VARONES	MUJERES	p
Población	136	77	59	
Edad (años)	10,3 ± 2,3	10,5 ± 2,3	10,1 ± 2,3	ns
Talla (SDS)	0,8 ± 1	0,7 ± 1	0,9 ± 1	ns
IMC (kg/m ²)	28,4 ± 3,7	28,5 ± 3,2	28,2 ± 4,2	ns
IMC (SDS)	3,8 ± 1,4	3,7 ± 1,1	4,1 ± 1,6	ns
Perímetro de cintura (SDS)	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,5	3,5 ± 1,5	<0,05
T. Arterial sistólica (mmHg)	113 ± 12,7	113 ± 11,9	112 ± 13,8	ns
T. Arterial diastólica (mmHg)	61,2 ± 9,3	62,5 ± 9,6	59,7 ± 8,8	ns
Dif edad (ósea-cronol) (años)	0,8 ± 1	0,6 ± 1	1,1 ± 1	< 0,01

* Los valores están expresados como media ± desviaciones estándar

4.1.2.2. Parámetros bioquímicos y hormonales

Tabla 15. Características bioquímicas de la población estudiada según sexo

	TOTAL	VARONES	MUJERES	p
Población	136	77	59	
Glucemia basal (mg/dl)	75 ± 9,8	77,2 ± 9,9	72,1 ± 8,8	<0,01
Glucemia min 120 ^a	109,1 ± 20,3	110 ± 21,2	108 ± 19,2	ns
Colesterol total (mg/dl)	156,2 ± 26,6	155,9 ± 24,7	156,6 ± 29	ns
LDL-c (mg/dl)	88,8 ± 23,3	88,3 ± 22,3	89,4 ± 24,7	ns
HDL-c (mg/dl)	52,4 ± 10,8	52,9 ± 9,7	51,7 ± 12	ns
Triglicéridos (mg/dl)	73,9 ± 35,9	71 ± 34,9	77,6 ± 37,1	ns
Ácido úrico (mg/dl)	4,7 ± 0,9	4,7 ± 0,9	4,8 ± 0,9	ns
Apo A (mg/dl)	139,3 ± 21,3	140,7 ± 22,5	137,5 ± 19,6	ns
Apo B (mg/dl)	73,8 ± 17	73,8 ± 6,6	73,9 ± 17,6	ns
GOT (U/L)	23,7 ± 5	24,4 ± 5,2	22,9 ± 4,8	ns
GPT (U/L)	21,1 ± 8,1	21,8 ± 9,9	20,2 ± 4,9	ns
Gamma GT(U/L)	12,5 ± 5,3	13,1 ± 6,1	11,76 ± 4	ns

* Los valores están expresados como media ± desviaciones estándar

^a Test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG)

En la tabla 15 se describen los parámetros bioquímicos relacionados con la obesidad y el síndrome metabólico. Sólo se observaron diferencias significativas entre

ambos sexos con respecto a la glucemia basal, que en los varones fue de $77,2 \pm 9,9$ mg/dl y en las mujeres fue de $72,1 \pm 8,8$ ($p < 0,01$). Sin embargo estos valores se encuentran dentro del rango de normalidad

En el estudio además se midieron las adipocinas, insulina y ghrelina en 133/136 pacientes. Las diferencias según el sexo sólo fueron significativas con la IGF-1 ($p < 0,001$) y con la IGF- BP3 ($p < 0,01$) respectivamente (tabla 16).

Tabla 16. Características de las hormonas en la población estudiada según sexo

	TOTAL	VARONES	MUJERES	p
Población	133	74	59	
Adiponectina (ng/ml)	$13,9 \pm 5,6$	$14,1 \pm 5,5$	$13,4 \pm 5,8$	ns
Leptina (ng/ml)	$18,5 \pm 8,5$	$17,5 \pm 8$	$19,3 \pm 9$	ns
Ghrelina (pg/ml)	898 ± 356	914 ± 318	867 ± 388	ns
Resistina (ng/ml)	$7,5 \pm 3,7$	$7 \pm 3,1$	$8 \pm 4,3$	ns
Insulina (μ UI/ml)	$15 \pm 11,5$	$14 \pm 11,3$	$16,5 \pm 11,7$	ns
TSH (μ U/ml)	$2,6 \pm 1,6$	$2,5 \pm 1$	$2,8 \pm 2,1$	ns
T4L (ng/dl)	$1,3 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,2$	ns
IGF-1 (ng/ml)	248 ± 125	$211 \pm 93,4$	299 ± 141	$< 0,001$
IGF-BP3 (μ g/ml)	$4,7 \pm 0,9$	$4,5 \pm 0,7$	$5 \pm 0,9$	$< 0,01$

* Los valores están expresados como media \pm desviaciones estándar

4.1.3. Comparación de los parámetros clínicos y analíticos según el estadio puberal

La distribución de la población estudiada, según el estadio puberal fue de 72 niños (53%) prepuberales (estadio I de Tanner) y de 64 niños (47%) puberales (estadio II-V de Tanner). La edad media en los niños prepuberales fue de $8,7 \pm 1,7$ años (r: 6,2-14,2) vs $12,1 \pm 1,4$ años (r: 7,9-14,5) en los niños puberales.

4.1.3.1. Parámetros clínicos

En la tabla 17 se puede observar la distribución de los parámetros clínicos según el estadio puberal. No se observan diferencias significativas en relación al IMC y la talla en z-score. En cambio sí encontramos diferencias en relación con el perímetro de la

cintura, en los niños prepuberales fue de $4,2 \pm 1,6$ SDS y en los puberales fue de $3,4 \pm 1,2$ ($p < 0,001$) diferencias significativas. Cuando consideramos la población con un perímetro de cintura igual o mayor a p97, encontramos que presentaron el 89% de los niños prepuberales y el 84% de los puberales no existiendo diferencias significativas.

Tabla 17. Características clínicas de la población estudiada según estadio puberal

	TOTAL	PREPUBERAL	PUBERAL	p
Población	136	72	64	
Edad (años)	$10,3 \pm 2,3$	$8,7 \pm 1,7$	$12,1 \pm 1,4$	$< 0,001$
Talla (SDS)	$0,8 \pm 1$	$0,8 \pm 1,1$	$0,7 \pm 1$	ns
IMC (SDS)	$3,8 \pm 1,4$	$3,9 \pm 1,4$	$3,7 \pm 1,4$	ns
Perímetro de cintura (SDS)	$3,8 \pm 1,5$	$4,2 \pm 1,6$	$3,4 \pm 1,2$	$< 0,001$
T. Arterial sistólica \geq p95 (%) ^a	$113 \pm 12,7$	26	34	ns
T. Arterial diastólica \geq p95 (%) ^a	$61,2 \pm 9,3$	1,4	5	ns
Dif edad (ósea-cronol) (años)	$0,8 \pm 1$	$0,8 \pm 1$	$0,9 \pm 0,9$	ns

* Los valores están expresados como media \pm desviaciones estándar

^a Frecuencia de tensión arterial \geq p95

4.1.3.2. Parámetros bioquímicos y hormonales

En la tabla 18 se describen los parámetros bioquímicos relacionados con la obesidad y el SM considerando el estadio puberal. En relación al perfil lipídico se observaron diferencias significativas con el colesterol total ($p < 0,05$), el LDL-c ($p < 0,01$) y con la apolipoproteína B ($p < 0,05$) siendo los niveles más elevados en los prepuberales. En cambio el ácido úrico estaba aumentado en los pacientes puberales ($p < 0,001$). Los niveles de la GOT también estaban aumentados en los pacientes prepuberales ($p < 0,05$) aunque dentro de los límites normales. No se observaron diferencias significativas con la GPT que es más específica a nivel hepático.

En la tabla 19 se describen los valores medios de las hormonas según el estadio puberal, donde se observaron diferencias significativas con respecto a la adiponectina ($p < 0,05$) y ghrelina ($p < 0,01$) que presentaron niveles más elevados en los niños prepuberales en comparación con los puberales. Sin embargo, la insulina basal estaba significativamente elevada en los niños puberales ($p < 0,05$), de manera similar la IGF-I

($p < 0,001$) y la IGF-BP3 ($p < 0,001$) respectivamente. En cambio no se observaron diferencias en relación con la leptina y la resistina.

Tabla 18. Características bioquímicas de la población estudiada según estadio puberal

	TOTAL	PREPUBERAL	PUBERAL	p
Población	136	72	64	
Glucemia basal (mg/dl)	75 ± 9,8	73,5 ± 9,6	76,7 ± 9,7	ns
Glucemia min 120	109,1 ± 20,3	107,5 ± 20,9	111 ± 19,6	ns
Colesterol total (mg/dl)	156,2 ± 26,6	161,4 ± 24,7	150,4 ± 27,5	<0,05
LDL-c (mg/dl)	88,8 ± 23,3	94 ± 21,6	83 ± 23,9	<0,01
HDL-c (mg/dl)	52,4 ± 10,8	52,8 ± 10,7	51,9 ± 10,8	ns
Triglicéridos (mg/dl)	73,9 ± 35,9	71 ± 36,4	77,3 ± 35,4	ns
Ácido úrico (mg/dl)	4,7 ± 0,9	4,5 ± 0,9	5,1 ± 0,9	<0,001
Apo A (mg/dl)	139,3 ± 21,3	142 ± 20	135,7 ± 22,5	ns
Apo B (mg/dl)	73,8 ± 17	77,3 ± 17,4	69,4 ± 15,5	<0,05
GOT (U/L)	23,7 ± 5	24,8 ± 5,1	22,6 ± 4,8	<0,05
GPT (U/L)	21,1 ± 8,1	21,8 ± 9,7	20,3 ± 5,7	ns
Gamma GT(U/L)	12,5 ± 5,3	13,2 ± 5,6	11,7 ± 4,8	<0,05

* Los valores están expresados como media ± desviaciones estándar

Tabla 19. Características de las hormonas en la población estudiada según estadio puberal.

	TOTAL	PREPUBERAL	PUBERAL	P
Población	133	70	63	
Adiponectina (ng/ml)	13,9 ± 5,6	14,8 ± 6	12,6 ± 5	<0,05
Leptina (ng/ml)	18,5 ± 8,5	17,1 ± 8	19,7 ± 8,9	ns
Ghrelina (pg/ml)	898 ± 356	998 ± 385	793 ± 288	<0,01
Resistina (ng/ml)	7,5 ± 3,7	7,6 ± 3,9	7,4 ± 3,6	ns
Insulina (μUI/ml)	15 ± 11,5	13,8 ± 11,7	16,5 ± 11,2	<0,05
TSH (μU/ml)	2,6 ± 1,6	2,6 ± 1,2	2,7 ± 1,9	ns
T4L (ng/dl)	1,3 ± 0,2	1,4 ± 0,2	1,3 ± 0,2	<0,001
IGF1 (ng/ml)	248 ± 125	184 ± 69	329 ± 130	<0,001
IGFBP3 (μg/ml)	4,7 ± 0,9	4,5 ± 0,7	5 ± 0,9	<0,001

* Los valores están expresados como media ± desviaciones estándar

4.1.4. Prevalencia del síndrome metabólico y sus criterios

La prevalencia del síndrome metabólico en la población estudiada utilizando los criterios de la IDF fue del 2,9% (cuatro pacientes). Asimismo observamos que el 24,3% de los niños presentan dos criterios del SM, el 69,9% presenta un criterio y el 2,9% no presenta ningún criterio (fig 6). Cuando utilizamos como un criterio adicional del SM la presencia de intolerancia a la glucosa tras un TTOG la prevalencia del síndrome en nuestra población fue del 4,4%. En cambio cuando consideramos exclusivamente la población de niños mayores de 10 años (n= 77), la prevalencia del SM fue del 5,2%.

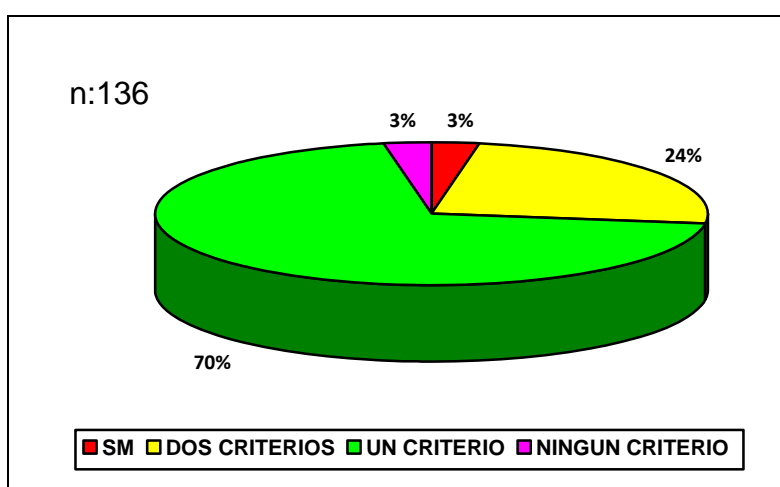


Figura 6. Prevalencia del síndrome metabólico

El análisis de la prevalencia de los criterios que componen el síndrome metabólico en nuestra población de niños, mostró que el HDL-c estaba disminuido en el 14% de los pacientes (19 niños), y estaban aumentados la glucemia en ayunas en un niño, los triglicéridos en el 4,4% de los pacientes (6 niños), la tensión arterial sistólica en el 11,8 % de los pacientes (16 niños) y la tensión arterial diastólica en el 1,5% de los pacientes (2 niños). El 96,3% de los pacientes (131 niños) tenían un perímetro abdominal igual o mayor al percentil 90 (fig 7).

Asimismo, en nuestra población tras la realización de un TTOG, encontramos alteración del metabolismo hidrocarbonado en el 9,6% de los pacientes (13 niños), presentando todos ellos intolerancia a la glucosa (ITG). Sólo uno de ellos presentó además alteración de la glucemia en ayunas (AGA). No se observaron diferencias significativas en la prevalencia de la intolerancia a la glucosa según la severidad de la

obesidad, la distribución fue 2,4% en los niños con obesidad leve, 16% en los niños con obesidad moderada y 9,1% en los niños con obesidad severa. Considerando el escaso número de niños con intolerancia a la glucosa, cuando agrupamos la severidad de la obesidad en dos categorías, obesidad leve (≤ 3 SDS) y severa (> 3 SDS) observamos que existe mayor prevalencia de la ITG en el grupo con obesidad severa 12,8% frente al 2,4% en el grupo con obesidad leve ($p < 0,05$) diferencias estadísticamente significativas.

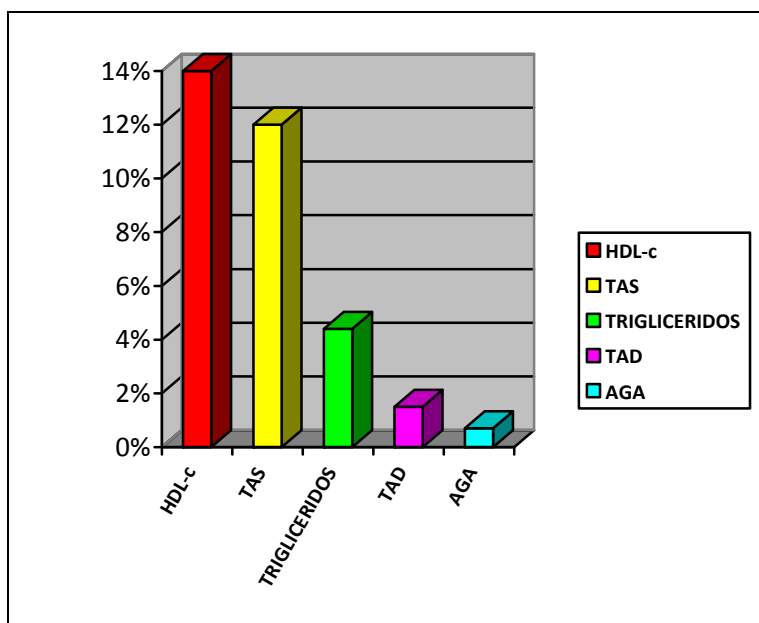


Figura 7. Prevalencia de los criterios del síndrome metabólico
 *TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica;
 AGA: alteración de la glucemia en ayunas.
 *No se grafica el perímetro de cintura.

4.1.4.1. Prevalencia de los criterios del síndrome metabólico según el sexo y estadio puberal.

Cuando comparamos la frecuencia de los criterios del SM según el sexo, en nuestra población no se observaron diferencias significativas entre varones y mujeres (tabla 20).

En cambio cuando consideramos la frecuencia de los componentes del síndrome metabólico según el estadio puberal observamos que los pacientes prepuberales presentan una frecuencia de HDL-c menor de 40 mg/dl del 8,5% frente al

20,3% en los puberales ($p < 0,05$). Con respecto a la tensión arterial como era de esperar, la frecuencia de TAS mayor o igual a 130 mmHg fue mayor en los pacientes puberales 23,4% frente al 1,4% en los prepuberales ($p < 0,001$), siendo estas diferencias propias del estadio puberal (tabla 21).

Tabla 20. Prevalencia de los componentes del SM según sexo

	VARONES	MUJERES	p
AGA ^a (≥ 100 mg/dl)	1,3%	0%	ns
ITG ^b	10,4%	8,5%	ns
HDL-c (< 40 mg/dl)	9,2%	20,3%	ns
Triglicéridos (≥ 150 mg/dl)	2,6%	6,8%	ns
TAS ^c (> 130 mmHg)	13%	10,2%	ns
TAD ^d (> 85 mmHg)	2,6%	0%	ns
P. cintura ^e (\geq percentil 90)	97,4%	94,9%	ns

^aAGA: alteración de la glucemia en ayunas; ^bITG: intolerancia a los hidratos de carbono; ^cTAS: tensión arterial sistólica; ^dTAD: tensión arterial diastólica;

Tabla 21. Prevalencia de los componentes del SM según estadio puberal

	PREPUBERAL	PUBERAL	p
AGA ^a (≥ 100 mg/dl)	1,4%	0%	ns
ITG ^b	12,5%	6,3%	ns
HDL-c (< 40 mg/dl)	8,5%	20,3%	$< 0,05$
Triglicéridos (≥ 150 mg/dl)	4,2%	4,7%	ns
TAS ^c (> 130 mmHg)	1,4%	23,4%	$< 0,001$
TAD ^d (> 85 mmHg)	1,4%	1,6%	ns
P. cintura ^e (\geq percentil 90)	95,8%	96,9%	ns

^aAGA: alteración de la glucemia en ayunas; ^bITG: intolerancia a los hidratos de carbono; ^cTAS: tensión arterial sistólica; ^dTAD: tensión arterial diastólica; ^eP. cintura: perímetro cintura.

4.1.4.2. Prevalencia de los criterios del síndrome metabólico según la edad

Según los criterios propuestos por la IDF en los niños menores de 10 años no se debería diagnosticar el SM. Sin embargo cuando agrupamos los pacientes en mayores y menores de 10 años. No observamos diferencias salvo con la tensión arterial sistólica,

que se puede explicar porque los niños con mayor edad, fisiológicamente presentan una mayor tensión arterial (tabla 22).

Tabla 22: Prevalencia de los componentes del SM según la edad

	< 10 AÑOS	> 10 AÑOS	
AGA ^a (≥ 100 mg/dl)	1,7%	0%	ns
ITG ^b	11,9%	7,8%	ns
HDL-c (< 40 mg/dl)	8,5%	18,4%	ns
Triglicéridos (≥ 150 mg/dl)	3,4%	5,3%	ns
TAS ^c (> 130 mmHg)	1,7%	19,5%	< 0,01
TAD ^d (> 85 mmHg)	0%	2,6%	ns
P.cintura ^e (\geq percentil 90)	98,3%	94,8%	ns

^aAGA: alteración de la glucemia en ayunas; ^bITG (+): intolerancia a los hidratos de carbono; ^cTAS: tensión arterial sistólica; ^dTAD: tensión arterial diastólica; ^eP. cintura: perímetro cintura

4.1.4.3. Descripción de la población con SM y sin SM

En la tabla 23 y tabla 24 describimos las variables clínicas y analíticas de los pacientes que presentaron los criterios para el diagnóstico del síndrome metabólico en comparación con los pacientes que no presentaron los criterios para el diagnóstico en la edad pediátrica.

En la descripción de la población que presenta síndrome metabólico incluimos como un criterio adicional la presencia de la intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo 2 tras la realización de un test de tolerancia oral a la glucosa. Considerando que nuestra prevalencia es muy baja no incluimos la significación estadística de los parámetros que componen los criterios del síndrome metabólico, porque por la propia definición las diferencias serán significativas. Sin embargo los niños con síndrome metabólico además presentaron un mayor IMC ($p < 0,05$), un mayor perímetro de cadera ($p < 0,01$), niveles más elevados de ácido úrico ($p < 0,05$), de apolipoproteína B ($p < 0,05$) y de GPT ($p < 0,05$). En cambio los niveles de la adiponectina estaban disminuidos ($p < 0,05$) y no se observaron diferencias en relación con la leptina, resistina y la ghrelina.

Tabla 23. Características clínicas de la población con y sin SM

	con S.M	sin S.M	p
Población	4	132	
Edad (años)	12,3 ± 1,1	10,2 ± 2,3	ns
Talla (SDS)	1,8 ± 1,6	0,7 ± 1	ns
IMC (kg/m ²)	36,5 ± 10,1	28,2 ± 3,1	< 0,05
IMC (SDS)	6,1 ± 3,4	3,8 ± 1,2	<0,05
Perímetro de cintura (SDS)	5,2 ± 2,7	3,8 ± 1,5	-
Perímetro de cadera (cm)	117,7 ± 14	95,3 ± 10,4	<0,01
T. Arterial sistólica (mmHg)	137 ± 4,8	112 ± 12,2	-
T. Arterial diastólica (mmHg)	73,7 ± 11,1	60,9 ± 9,1	-
Dif edad (ósea- cronol)	1,4 ± 1	0,8 ± 1	ns

* Los valores están expresados como media ± desviaciones estándar.

Tabla 24: Características bioquímicas y hormonales de la población con SM y sin SM

	con S.M	sin S.M	p
Glucemia (mg/dl)	82,5 ± 7,5	74,9 ± 9,7	-
Glucemia min 120 ^a	126,5 ± 34,1	108,6 ± 19,7	-
Colesterol total (mg/dl)	160,7 ± 15,9	156,1 ± 26,7	ns
LDL-c (mg/dl)	92,6 ± 22,9	88,7 ± 23,4	ns
HDL-c (mg/dl)	41,5 ± 5	52,7 ± 10,7	-
Triglicéridos (mg/dl)	133,7 ± 33,7	72,1 ± 34,5	-
Ácido úrico (mg/dl)	6 ± 0,6	4,7 ± 0,9	< 0,05
Apo A (mg/dl)	122,6 ± 13,3	139,7 ± 21,3	ns
Apo B (mg/dl)	90 ± 6	73,4 ± 17	< 0,05
GOT (U/L)	24,3 ± 4,3	23,7 ± 5,1	ns
GPT (U/L)	26,2 ± 3,6	20,9 ± 8,1	< 0,05
Adiponectina (ng/ml)	8,2 ± 2,3	14 ± 5,6	<0,05
Leptina (ng/ml)	23,4 ± 14,4	18 ± 8,2	ns
Ghrelina (pg/ml)	650 ± 319	901 ± 350	ns
Resistina (ng/ml)	7,62 ± 4,5	7,5 ± 3,7	ns
Insulina (μUI/ml) ^a	24 ± 20	14,8 ± 11,2	ns
HOMA-IR	4,9 ± 3,9	2,7 ± 2,2	ns
QUICKI-IS	0,32 ± 0,04	0,34 ± 0,03	ns

^a Test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG)

4.1.5. ACCIÓN DE LA INSULINA

4.1.5.1. Prevalencia de la resistencia a la insulina según el índice HOMA-IR y de sensibilidad según el índice QUICKI-IS

En nuestra población de niños presentaron resistencia a la insulina el 13,5% de los pacientes (18 niños). La frecuencia fue mayor en los niños puberales (72%) frente a los niños prepuberales (28%) ($p < 0,05$). Cuando utilizamos el índice de sensibilidad QUICKI-IS, la sensibilidad a la insulina estaba disminuida en el 52,6% de ellos (70 niños). La frecuencia fue mayor entre los niños puberales (55,7%) frente a los niños prepuberales (44,3%) ($p < 0,05$).

El índice HOMA-IR y el índice de sensibilidad QUICKI-IS no presentan diferencias significativas cuando se comparan según el sexo. La media del HOMA-IR en varones fue de $2,7 \pm 2,3$ y la mediana de 2,07 (r: 0,48-16,1), en las mujeres la media fue de $3 \pm 2,2$ y la mediana de 2,55 (r: 0,42-13,3). El índice QUICKI-IS en varones fue de $0,34 \pm 0,03$ y la mediana de 0,34 (r: 0,26-0,44), en las mujeres la media fue de $0,33 \pm 0,04$ y la mediana de 0,33 (r: 0,27-0,45).

Encontramos diferencias significativas con índice HOMA-IR y el índice de sensibilidad QUICKI-IS en relación con el estadio puberal. En los prepuberales la media del índice HOMA-IR fue de $2,5 \pm 2,3$ y la mediana fue de 2,03 (r: 0,42-16,1) y entre los niños puberales la media fue de $3,1 \pm 2,2$ y la mediana de 2,67 (r: 0,56-13,3) ($p < 0,01$). Para el índice de sensibilidad QUICKI-IS la media en los niños prepuberales fue de $0,34 \pm 0,04$ y la mediana de 0,34 (r: 0,26-0,45) y en los niños puberales fue de $0,33 \pm 0,03$ y la mediana 0,32 (r: 0,27-0,42) ($p < 0,01$).

El índice HOMA-IR también aumentó con la severidad de la obesidad. Así en los niños con obesidad leve la media del índice HOMA-IR fue de $2,4 \pm 2,5$, en los niños con obesidad moderada fue de $2,8 \pm 1,5$ y en los niños con obesidad severa fue de $3,2 \pm 2,7$ ($p < 0,05$). Igualmente el índice de sensibilidad QUICKI-IS disminuyó con la severidad de la obesidad. De forma que en los niños con obesidad leve la media fue de $0,35 \pm 0,037$, en los niños con obesidad moderada fue de $0,33 \pm 0,03$ y en los niños con obesidad severa fue de $0,33 \pm 0,031$ ($p < 0,05$).

4.1.5.2. Parámetros clínicos y analíticos en la población con y sin resistencia a la insulina

Con relación a las variables clínicas en la tabla 24 describimos los parámetros relacionados con la obesidad y el SM. Entre los niños que presentaron IR frente a los niños que no presentaron IR. Observamos que los niños con resistencia a la insulina (HOMA-IR $\geq 3,8$) fueron mayores ($11,4 \pm 2,2$ años vs. $10,2 \pm 2,3$ años) ($p < 0,05$), tenían un mayor IMC-z ($4,4 \pm 2,1$ vs. $3,8 \pm 1,2$) ($p < 0,05$), un mayor perímetro de cintura ($99,3 \pm 13,9$ cm vs. $90,4 \pm 10,4$ cm) ($p < 0,01$) y una tensión sistólica ($121,4$ mmHg $\pm 12,1$ mmHg vs. $112,2 \pm 12,6$ mmHg) ($p < 0,01$) y diastólica aumentada ($65,4 \pm 9$ mmHg vs. $60 \pm 9,4$ mmHg) ($p < 0,05$) respectivamente.

Tabla 24. Características de la población con y sin resistencia a la insulina

	HOMA-IR < 3,8	HOMA-IR $\geq 3,8$	p
Población	115	18	
Edad (años)	$10,2 \pm 2,3$	$11,4 \pm 2,2$	< 0,05
Talla (SDS)	$0,73 \pm 1$	$1,1 \pm 1$	ns
IMC (kg/m^2)	$28,1 \pm 3,2$	$30,7 \pm 5,7$	< 0,01
IMC (SDS)	$3,8 \pm 1,2$	$4,4 \pm 2,1$	< 0,05
Perímetro de cintura (cm)	$90,4 \pm 10,4$	$99,3 \pm 13,9$	< 0,01
T. Arterial sistólica(mmHg)	$112,2 \pm 12,6$	$121,4 \pm 12,1$	< 0,01
T. Arterial diastólica(mmHg)	$60,6 \pm 9,4$	$65,4 \pm 9$	< 0,05
Dif edad (ósea- cronol)	$0,79 \pm 1$	$1,2 \pm 1,2$	ns

* Los valores están expresados como media \pm desviaciones estándar

En relación a los parámetros bioquímicos observamos que los niños con resistencia a la insulina presentaban una glucemia más elevada tanto basal ($p < 0,01$), como en el minuto 120 de un TTOG ($p < 0,01$). También los triglicéridos ($p < 0,001$), la GOT ($p < 0,05$) y el ácido úrico ($p < 0,01$) estaban aumentados aunque dentro de los límites normales (tabla 25).

También observamos diferencias con los parámetros hormonales. Así en los niños con resistencia a la insulina encontramos que tenían disminuidos, los niveles de adiponectina ($11,3 \pm 3,3$ ng/ml vs. $14,2 \pm 5,8$ ng/ml) ($p < 0,05$) y de ghrelina (638 ± 162

pg/ml vs. 934 ± 356 pg/ml) y aumentados los niveles de leptina ($21,8 \pm 9,2$ ng/ml vs. $17,8 \pm 8,4$ ng/ml) ($p < 0,05$), de IGF-1 (352 ± 119 ng/ml vs. 236 ± 118 ng/ml) ($p < 0,001$), de IGF-BP3 ($5,4 \pm 0,9$ μ g/ml vs. $4,6 \pm 0,9$ μ g/ml) ($p < 0,01$) y de insulina ($35,7 \pm 19,2$ μ UI/ml vs. $11,6 \pm 4,7$ μ UI/ml) ($p < 0,01$). Sin embargo no había diferencias significativas en relación con la resistina ($7,6 \pm 2,4$ ng/ml vs. $7,5 \pm 3,9$ ng/ml) (tabla 26).

Tabla 25. Características de la población con y sin resistencia a la insulina

	HOMA-IR < 3,8	HOMA-IR \geq 3,8	p
Glucemia (mg/dl)	$73,8 \pm 9,8$	$80,8 \pm 6,9$	< 0,01
Glucemia minuto 120	$107,1 \pm 18,6$	$122,4 \pm 26,6$	< 0,05
Colesterol total (mg/dl)	$156,4 \pm 26,3$	$156,9 \pm 29,4$	ns
LDL-c (mg/dl)	$89,1 \pm 23,6$	$88,5 \pm 23,2$	ns
HDL-c (mg/dl)	$53,1 \pm 10,5$	$48,1 \pm 12,3$	ns
Triglicéridos (mg/dl)	$69,4 \pm 33,9$	$101,3 \pm 36,1$	< 0,001
Ácido úrico (mg/dl)	$4,6 \pm 0,8$	$5,1 \pm 1,1$	< 0,01
Apo A (mg/dl)	$140,9 \pm 21,4$	$129,9 \pm 19,6$	ns
Apo B (mg/dl)	$74 \pm 17,3$	$74,4 \pm 16,3$	ns
GOT (U/L)	$24,1 \pm 4,7$	$21,7 \pm 6,7$	< 0,05
GPT (U/L)	$21,2 \pm 8,2$	$21,9 \pm 7,7$	ns

* Los valores están expresados como media \pm desviaciones estándar

Tabla 26. Características de la población con y sin resistencia a la insulina

	HOMA-IR < 3,8	HOMA-IR \geq 3,8	p
Población	115	18	
Adiponectina (ng/ml)	$14,2 \pm 5,8$	$11,3 \pm 3,3$	<0,05
Leptina (ng/ml)	$17,8 \pm 8,4$	$21,8 \pm 9,2$	<0,05
Ghrelin (pg/ml)	934 ± 356	638 ± 162	<0,001
Resistina (ng/ml)	$7,5 \pm 3,9$	$7,6 \pm 2,4$	ns
Insulina (μ UI/ml)	$11,6 \pm 4,7$	$35,7 \pm 19,2$	<0,001
IGF-1 (ng/ml)	236 ± 118	352 ± 119	<0,01
IGF-BP3 (μ g/ml)	$4,6 \pm 0,8$	$5,4 \pm 0,9$	<0,01

* Los valores están expresados como media \pm desviaciones estándar

4.1.6. Relación de los criterios del síndrome metabólico con las adipocinas, ghrelina e insulina.

En las tablas 27, 28 y 29 se pueden observar las múltiples correlaciones que presentaron entre sí los parámetros que componen los criterios del síndrome metabólico (perímetro de cintura, glucemia basal, HDL-colesterol, triglicéridos, tensión sistólica y diastólica, además la glucemia en el minuto 120 de un TTOG como un criterio adicional), con las adipocinas (adiponectina, leptina y resistina) y la ghrelina. Igualmente observamos las correlaciones que presentaron los mismos con la insulina y los índices de insulinoresistencia HOMA-IR y de insulinosensibilidad QUICKI-IS y el ácido úrico

Teniendo en cuenta el número de variables y para facilitar la presentación de los mismos separamos los datos en tres tablas de manera artificial. En la primera consideramos las relaciones que existen entre los criterios clínicos del SM, las adipocinas, ghrelina e insulina (tabla 27), en la segunda las relaciones con los criterios bioquímicos (tabla 28) y en la tercera describimos las correlaciones que presentaron entre sí los criterios del SM, el ácido úrico y los índices HOMA-IR y QUICKI-IS (tabla 29).

En la tabla 30 observamos el análisis de los modelos de regresión lineal multivariante donde consideramos la relación que presentaron la adiponectina, leptina y ghrelina en tres modelos diferentes con los criterios del SM y el índice HOMA-IR ajustado por sexo y estadio puberal. Las variables que presentaron mayor influencia sobre la adiponectina fueron el índice HOMA-IR ($p < 0,05$), el HDL-c ($p < 0,001$) y la tensión sistólica ($p < 0,01$). Cuando en el modelo se sustituyó el índice QUICKI-IR en lugar del índice HOMA-IR, las variables que presentaron mayor influencia fueron el índice QUICKI-IS ($p < 0,05$), el HDL-c ($p < 0,001$) y la tensión sistólica ($p < 0,01$). Sobre la leptina las variables con más influencia fueron el índice HOMA-IR ($p < 0,01$), el IMC-z ($p < 0,05$) y el perímetro de cintura ($p < 0,05$). Sobre la ghrelina tuvieron una mayor influencia el índice HOMA-IR ($p < 0,01$), el HDL-c ($p < 0,05$), la tensión sistólica ($p < 0,05$) y el estadio puberal ($p < 0,05$). En cambio sobre la resistina sólo tuvo influencia el IMC-z ($p < 0,05$).

Tabla 27. Correlaciones entre los parámetros clínicos del SM con las adipoquinas, ghrelina, insulina y el ácido úrico

		IMC-z	IMC	PC	TS	TD	ADIPO	LEPTINA	RESISTIN	GHRELIN	INSULINA	HOMA	QUICKI	A. ÚRICO
IMC-z	Corr.	1	0,662 ^c	0,389 ^c				0,372 ^c	0,236 ^a		0,276 ^c	0,245 ^b	0,242 ^b	0,197 ^a
IMC	Corr.		1	0,834 ^c	0,315 ^c	0,351 ^c	-0,262 ^b	0,476 ^c	0,202 ^a	-0,194 ^a	0,372 ^c	0,392 ^c	-0,391 ^c	0,344 ^c
Perímetro cintura	Corr.			1	0,370 ^c	0,409 ^c	-0,193 ^a	0,374 ^c		-0,217 ^a	0,375 ^c	0,389 ^c	-0,383 ^c	0,397 ^c
Tensión sistólica	Corr.				1	0,503 ^c	-0,275 ^b			-0,286 ^b	0,231 ^a	0,257 ^a	-0,261 ^b	0,186 ^a
Tensión diastólica	Corr.					1	-0,186 ^a							
Adiponectina	Corr.						1			0,241 ^b	-0,291 ^b	-0,291 ^b	0,298 ^b	-0,241 ^c
Leptina	Corr.							1		-0,193 ^b	0,368 ^c	0,362 ^c	-0,362 ^c	0,238 ^c
Resistina	Corr.								1	-0,191 ^a				
Ghrelina	Corr.									1	-0,361 ^c	-0,378 ^c	0,375 ^c	-0,305 ^c
Insulina	Corr.										1	0,978 ^c	-0,951 ^c	0,315 ^b
HOMA	Corr.											1	-0,997 ^c	0,329 ^c
QUICKI	Corr.												1	-0,327 ^c
Á. úrico	Corr.													1

IMC-z: índice de masa corporal en z-score; PC: perímetro de cintura; TS: tensión sistólica; TD: tensión diastólica; ADIPO: adiponectina;

Significación estadística: a: $p < 0,05$; b: $p < 0,01$; c: $p < 0,001$

Tabla 28. Correlaciones entre los parámetros bioquímicos del SM con las adipoquinas, ghrelina, insulina y el ácido úrico

		GLUCOSA	HDL-c	TG	TTOG	ADIPO	LEPTINA	RESISTIN	GHRELIN	INSULINA	HOMA	QUICKI	A. ÚRICO
Glucosa	Corr.	1			0,265 ^b				-0,172 ^b		0,362 ^c	-0,367 ^c	
HDL-c	Corr.		1	-0,410 ^c		0,354 ^c			0,206 ^a	-0,226 ^a	-0,223 ^b	-0,228 ^c	-0,244 ^c
Triglicéridos	Corr.			1	0,294 ^c	-0,252 ^b	0,212 ^a		-0,202 ^a	0,388 ^c	0,377 ^c	-0,375 ^c	0,205 ^a
TTOG	Corr.				1				-0,203 ^a	0,234 ^b	0,274 ^c	-0,267 ^b	0,252 ^a
Adiponectina	Corr.					1			0,241 ^b	-0,291 ^b	-0,291 ^b	0,298 ^c	-0,241 ^b
Leptina	Corr.						1		-0,193 ^a	0,368 ^c	0,362 ^c	-0,362 ^c	0,238 ^b
Resistina	Corr.							1	-0,191 ^a				
Ghrelina	Corr.								1	-0,361 ^c	0,378 ^b	-0,375 ^c	-0,305 ^b
Insulina	Corr.									1	0,978 ^c	-0,974 ^c	0,315 ^c
HOMA	Corr.										1	-0,997 ^c	0,329 ^c
QUICKI	Corr.											1	-0,327 ^c
Á. úrico	Corr.												1

TG: triglicéridos; TTOG: test de tolerancia oral a la glucosa en el minuto 120; ADIPO: adiponectina

Significación estadística: a: p<0,05; b: p<0,01; c: p<0,001

Tabla 29: Correlaciones entre los componentes del SM, insulina, índice de insulinoresistencia y el ácido úrico

		IMC-z	IMC	PC	TS	TD	GLUC	TTOG	HDL-c	TG	INSULINA	HOMA	QUICKI	A. URICO
IMC-z	Corr.	1	0,662 ^c	0,389 ^c					-0,227 ^b	0,170 ^a	0,276 ^c	0,245 ^b	-0,242 ^b	0,197 ^a
IMC	Corr.		1	0,834 ^c	0,315 ^c	0,351 ^c	0,174 ^a		-0,220 ^a	0,250 ^b	0,372 ^c	0,372 ^c	-0,391 ^c	0,344 ^c
Perímetro cintura	Corr.			1	0,370 ^c	0,409 ^c	0,165 ^a	0,171 ^a	-0,183 ^a	0,274 ^b	0,375 ^c	0,389 ^c	-0,383 ^c	0,397 ^c
Tensión sistólica	Corr.				1	0,503 ^c	0,173 ^a	0,180 ^a		0,267 ^c	0,231 ^b	0,257 ^b	0,261 ^b	0,186 ^a
Tensión diastólica	Corr.					1	0,224 ^b							
Glucosa	Corr.						1	0,265 ^b				0,362 ^c	-0,367 ^c	
TTOG-120'	Corr.							1		0,294 ^b	0,234 ^b	0,274 ^b	-0,267 ^b	0,252 ^b
HDL-c	Corr.								1	-0,410 ^c	-0,226 ^b	-0,223 ^b	0,228 ^b	-0,244 ^b
Triglicéridos	Corr.									1	0,388 ^c	0,377 ^c	-0,375 ^c	0,205 ^a
Insulina	Corr.										1	0,978 ^c	-0,974 ^c	0,315 ^c
HOMA	Corr.											1	-0,997 ^c	0,329 ^c
QUICKI	Corr.												1	-0,327 ^c
Ácido úrico	Corr.													1

IMC-z: índice de masa corporal en z-score; PC: perímetro de cintura; TS: tensión sistólica; TD: tensión diastólica; GLUC: glucosa; TG: triglicéridos

TTOG: test de tolerancia oral a la glucosa minuto 120

Significación estadística: a: $p < 0,05$; b: $p < 0,01$; c: $p < 0,001$

Tabla 30. Modelos de regresión lineal en función de las adipoquinas y ghrelina

Variable dependiente		beta	error típico	p
Adiponectina R ² = 0,22	HOMA-IR	-1,453	0,7	<0,05
	HDL-c	0,160	0,042	<0,001
	TS	-0,096	0,035	<0,01
Leptina R ² = 0,23	HOMA-IR	3,07	1,1	<0,01
	IMC-z	5,58	2,25	<0,05
	Perímetro de cintura	3,07	1,11	<0,05
Ghrelina R ² = 0,24	HOMA-IR	-,154	0,048	<0,01
	HDL-c	0,006	0,003	<0,05
	TS	-0,005	0,02	<0,05
	Estadio puberal	-0,133	-0,062	<0,05
Resistina R ² = 0,047	IMC-z	0,290	0,16	<0,05

TS: tensión sistólica; HOMA-IR: índice de insulinoresistencia

En el análisis multivariante también observamos que entre las variables que componen los criterios del SM, el IMC-z, las adipoquinas, ghrelina y el ácido úrico ajustados por sexo y estadio puberal, las que presentaron mayor influencia sobre el índice HOMA-IR fueron el perímetro de cintura ($p<0,05$), los triglicéridos ($p<0,01$), la ghrelina ($p<0,01$) y la leptina ($p<0,001$) (tabla 31).

Tabla 31. Modelo de regresión lineal en función del índice HOMA-IR

Variable dependiente		beta	error típico	p
HOMA-IR R ² = 0,33	P de cintura	0,011	0,005	<0,05
	Triglicéridos	0,327	0,108	<0,01
	Ghrelina	-0,427	0,131	<0,01
	Leptina	0,015	0,06	<0,001

P de cintura: perímetro de cintura

Cuando solamente consideramos la relación entre las adipoquinas y la ghrelina con el índice de insulino resistencia HOMA-IR observamos que las variables que

presentaron mayor influencia sobre el índice HOMA-IR fueron la adiponectina ($p < 0,05$), la ghrelina ($p < 0,01$) y la leptina ($p < 0,001$) (tabla 32).

Tabla 32. Modelo de regresión lineal en función del índice HOMA-IR

Variable dependiente		beta	error típico	p
HOMA-IR $R^2 = 0,26$	Adiponectina	0,021	0,009	<0,05
	Ghrelina	-0,473	0,137	<0,01
	Leptina	0,023	0,06	<0,001

4.2. RESULTADOS DEL SEGUIMIENTO DE LOS NIÑOS OBESOS

4.2.1. Evolución del IMC de los niños a los seis meses y en el control anual

En cada control determinamos el IMC y comprobamos una evolución del IMC-z favorable en conjunto al inicio fue de $3,82 \pm 1,4$ SDS y a los seis meses del seguimiento fue de $3,11 \pm 1,6$ SDS, con una disminución de $0,7 \pm 0,8$ SDS ($r: -0,92$ a $4,5$ SDS) ($p < 0,001$). En el control anual el IMC-z fue de $2,85 \pm 1,5$ SDS ($p < 0,001$) con una disminución de $0,95 \pm 1$ SDS ($r: -1,12$ a $4,4$ SDS) ($p < 0,001$) (figura 8).

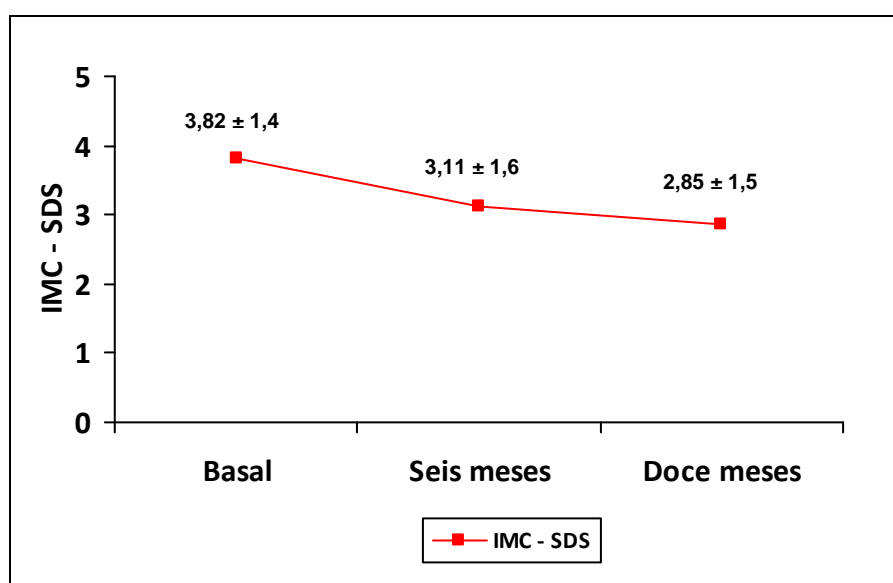


Figura 8 Evolución del IMC-z en los controles periódicos

Cuando observamos en la población total la distribución del IMC-z según la severidad de la obesidad a los seis meses se observó que el 13% de los niños tenía un peso adecuado, el 11,4% presentaba sobrepeso, el 29,3% obesidad leve, el 26% obesidad moderada y el 20,3% obesidad severa. En el control anual se comprobó que la población de niños con peso adecuado fue del 13,9% y los niño con sobrepeso del 15,7%. Entre los niños que presentaron obesidad, el 32,2% tenían obesidad leve, el 18,3% obesidad moderada y sólo el 20% seguía con obesidad severa.

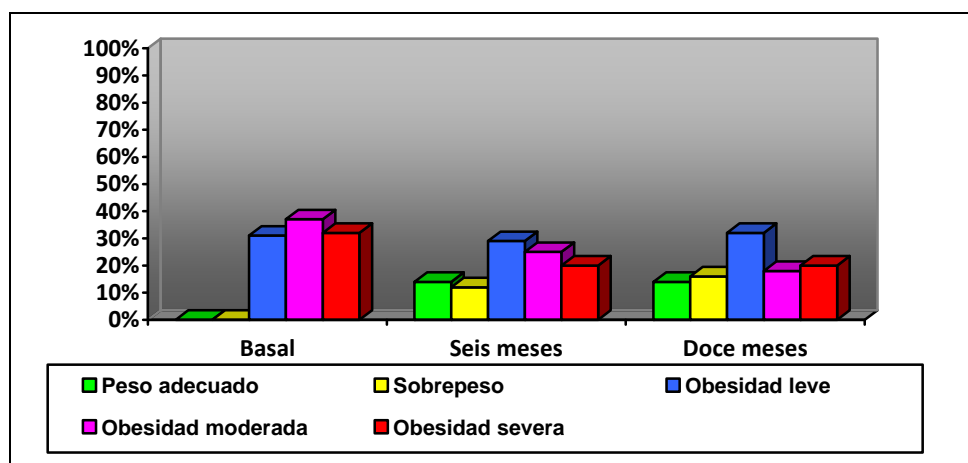


Figura. 9. Variación de la severidad de la obesidad durante el seguimiento

Cuando sólo consideramos el seguimiento de los niños que asisten a lo largo del año (n:115) en el control de los seis meses encontramos que el 14,2% de los niños tenía un peso adecuado y el 11,5% presentaba sobrepeso. En los niños con obesidad, el 29,2% seguía con obesidad leve, el 24,8% con obesidad moderada y el 20,4% con obesidad severa. En el control anual comprobamos que la población de niños con peso adecuado fue del 13,9%, el 15,7% presentaba sobrepeso, el 32,2% obesidad leve, el 18,3% obesidad moderada, y sólo el 20% seguía con obesidad severa. Cuando comparamos la frecuencia de la severidad de la obesidad al inicio con el control anual observamos que las diferencias son significativas con relación a la obesidad moderada ($p < 0,001$) y la obesidad severa ($p < 0,05$) (figura. 9).

Cuando definimos una variación del $IMC \geq 0,5$ SDS para considerar una disminución significativa del IMC, observamos que en los primeros seis meses el 62% de los niños disminuyó su IMC, el 30% de los niños mantuvo y sólo en el 8% de ellos

aumentó. En los seis primeros meses se produjo el abandono del 9,6% de los niños, cuando se analizó el IMC al inicio del estudio no se encontraron diferencias significativas entre los niños que siguen en el estudio $3,82 \pm 1,35$ vs. $3,89 \pm 1,53$ SDS en los niños que abandonaron.

En el control anual de los niños observamos que el 69% de ellos disminuyó su IMC, el 23% mantuvo su IMC y sólo el 8% de ellos aumentó su IMC en relación al inicio del estudio. Los niños que abandonaron al año de seguimiento habían perdido en los primeros seis meses como media $0,12 \pm 0,6$ SDS vs. $0,74 \pm 0,9$ SDS entre los que siguen ($p < 0,05$).

4.2.2. Evolución del síndrome metabólico y sus criterios en el control anual

En nuestra población al inicio del estudio encontramos una prevalencia del SM del 2,9% (4 niños), además el 24,3% de los niños (33 niños) presentó dos criterios, el 69,9% de ellos (95 niños) presentó un criterio y sólo el 2,9% de ellos (4 niños) no presentó ningún criterio. Entre los niños con SM tres presentaron obesidad severa y uno obesidad moderada.

En el seguimiento a los doce meses en una población de 111 niños, encontramos que la prevalencia del SM fue del 4,5% (5 niños). Además el 13,5% (15 niños) presentaron dos criterios, el 71,2% (79 niños) un criterio y el 10,8% (12 niños) no presentaron ningún criterio. Cuando observamos los niños que presentaron SM vemos que en dos de ellos el síndrome persistía desde el inicio del estudio. Además entre los niños con SM cuatro de ellos presentaron una obesidad severa y uno obesidad leve.

Cuando consideramos exclusivamente los niños que siguen en el estudio a lo largo del año ($n = 111$), se excluyeron cuatro niños (falta de algunos de los criterios del síndrome metabólico). Observamos que no existen diferencias significativas en la prevalencia del SM. Sin embargo aumentó el número de niños que no presentaron ningún criterio del SM (tabla 33).

Tabla 33. Evolución del síndrome metabólico

n= 111	BASAL	DOCE MESES	p
Síndrome metabólico	2,7%	4,5%	ns
Dos criterios	20,7%	13,5%	ns
Un criterio	73,9%	71,2%	ns
Ningún criterio	2,7%	10,8%	<0,05

4.2.3. Variación de los criterios del SM, las adipoquinas, ghrelina e insulina en el control anual

En la Tabla 34 describimos los componentes del síndrome metabólico después de un año de seguimiento tras la modificación del estilo de vida. Sólo se observaron disminución del IMC-z ($p<0,001$) y de la glucemia en el minuto 120 de un TTOG ($p<0,01$) y aumento en los niveles de HDL-c ($p<0,05$) y de la glucemia en ayunas ($p<0,001$)

En el control anual de los niños, las determinaciones de la adipoquinas se realizaron en 100 niños (se excluyó una paciente por enfermedad) donde observamos un aumento significativo de la adiponectina ($p<0,001$) y disminución de la insulina ($p<0,01$) y la ghrelina ($p<0,01$) En cambio no hay diferencias con la leptina y resistina (tabla 35).

Tabla 34. Comparación de los criterios del SM tras un año de seguimiento

n= 111	BASAL	ANUAL	p
IMC (SDS)	$3,8 \pm 1,4$	$2,9 \pm 1,5$	<0,001
Perímetro cintura (cm)	$91 \pm 11,5$	$89,8 \pm 12,4$	ns
T. Arterial sistólica(mmHg)	$112,5 \pm 13$	$114 \pm 12,6$	ns
T. Arterial diastólica(mmHg)	$60,3 \pm 9,5$	$60,7 \pm 8,7$	ns
Glucemia basal (mg/dl)	$74,3 \pm 9,7$	$84,5 \pm 8,8$	< 0,001
Glucemia min 120 ^a (n= 17)	$141 \pm 24,4$	$111,8 \pm 27,2$	< 0,01
HDL-c (mg/dl)	$53 \pm 10,7$	$55 \pm 10,7$	<0,05
Triglicéridos (mg/dl)	$71,9 \pm 32,9$	$70 \pm 34,1$	ns

* Los valores están expresados como media \pm desviaciones estándar

^a Test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG)

Tabla 35. Niveles plasmáticos de las adipoquinas, ghrelina e insulina tras un año de seguimiento

n= 100	BASAL	ANUAL	p
Adiponectina (ng/ml)	13,6 ± 5,4	15,3 ± 6,1	<0,001
Leptina (ng/ml)	17,9 ± 8,7	17,7 ± 9,1	ns
Ghrelina (pg/ml) (n= 92)	883,5 ± 330,6	784,9 ± 219,6	<0,01
Resistina (ng/ml) (n= 73)	7,4 ± 3,6	7,6 ± 4,3	ns
Insulina (μUI/ml)	15,1 ± 11,8	12,8 ± 8,4	<0,01

* Los valores están expresados como media ± desviaciones estándar

Igualmente en el control anual de los niños, observamos la variación que presenta el índice HOMA-IR según la modificación y distribución del IMC-z. Así los niños con peso normal presentaron un HOMA-IR de $1,78 \pm 0,97$, en los niños con sobrepeso fue de $1,97 \pm 0,87$, en los que seguían con obesidad leve fue $2,31 \pm 1,03$, con obesidad moderada fue $3,15 \pm 2,72$ y con obesidad severa fue $3,78 \pm 2,65$ diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

4.2.4. Variación de los criterios del SM, las adipoquinas, ghrelina e insulina tras la disminución del IMC

En el control anual en una población de 111 niños observamos cómo se modificaron los criterios del SM cuando existió una variación del $IMC \geq 0,5$ SDS. Entre los niños donde el IMC disminuyó (75 pacientes) en el 96% (72 pacientes) los criterios del SM disminuyeron o se mantuvieron y sólo aumentaron en el 4% (3 pacientes). En el grupo donde el IMC se mantuvo (26 pacientes) en el 81% (21 pacientes) los criterios del SM disminuyeron o se mantuvieron y sólo aumentaron en el 19% (5 pacientes). Por último en el grupo donde el IMC aumentó (10 pacientes), en el 60% (6 paciente) los criterios se mantuvieron y en el 40% (3 pacientes) aumentaron ($p < 0,01$) (tabla 36).

También se observó en la población que disminuyó su IMC cómo se modificaron la prevalencia de los criterios del SM. Por una parte se produjo una disminución del número de niños que presentaron dos criterios al inicio del estudio ($p < 0,01$) y aumentó el número de niños que no presentaron ningún criterio ($p < 0,05$) (tabla 37).

Tabla 36. Variación de los factores de riesgo del SM según la modificación del IMC-SDS $\geq 0,5$ SDS

n= 111	Pierden criterios	Mantienen criterios	Ganan criterios	p
Disminuye IMC-SDS	24%	72%	4%	<0,01
Mantiene IMC-SDS	27%	54%	19%	
Aumenta IMC-SDS	0%	60%	40%	

Tabla 37. Variación de los criterios del síndrome metabólico tras la disminución del IMC $\geq 0,5$ SDS

n= 75	BASAL	DOCE MESES	p
Síndrome metabólico	1,3%	2,7%	ns
Dos criterios	20%	6,7%	<0,01
Un criterio	76,3%	77%	ns
Ningún criterio	2,7%	13,3%	<0,05

Asimismo observamos diferencias en la media de los criterios del síndrome metabólico cuando el IMC presentó una disminución $\geq 0,5$ SDS. El perímetro de cintura disminuyó $3,2 \pm 7,4$ cm ($p < 0,001$), la glucemia basal aumentó $9,9 \pm 10,4$ mg/dl ($p < 0,001$) y el HDL-c $2,8 \pm 9,4$ mg/dl ($p < 0,01$). Igualmente disminuyó la glucemia en el minuto 120 de un TTOG $29,4 \pm 32,1$ ($p < 0,05$) aunque en el control anual sólo se realizó en los niños que presentaron ITG al inicio del estudio. No se observaron diferencias significativas en los niveles de la tensión arterial sistólica y diastólica y con los triglicéridos. (tabla 38).

Igualmente se observaron diferencias significativas en los niveles de las adipocinas, ghrelina e insulina en el control anual que se realizaron en 69 niños. La adiponectina presentó un aumento de $2,4 \pm 4,9$ ng/ml ($p < 0,001$), mientras se observó una disminución de la leptina en $2,1 \pm 8,6$ ng/ml ($p < 0,05$), la ghrelina en $110,4 \pm 300,5$ pg/ml ($p < 0,01$) y la insulina en $2,9 \pm 8,2$ μ UI/ml ($p < 0,01$) diferencias significativas (tabla 39).

Tabla 38. Comparación de los criterios clínicos y analíticos del SM tras la disminución del IMC $\geq 0,5$ SDS

n= 75	BASAL	ANUAL	p
IMC (SDS)	3,8 \pm 1,2	2,3 \pm 1	<0,001
Perímetro cintura (cm)	89,1 \pm 11	85,9 \pm 9,6	<0,001
T. Arterial sistólica(mmHg)	112,3 \pm 12,7	111,2 \pm 12,4	ns
T. Arterial diastólica(mmHg)	60,3 \pm 9,4	59,7 \pm 8,1	ns
Glucemia basal (mg/dl)	73,8 \pm 9,5	83,8 \pm 7,7	<0,001
Glucemia a 120 min ^a (n= 10)	137,4 \pm 21,8	116,7 \pm 34,3	<0,05
HDL-c (mg/dl)	54,1 \pm 10,8	56,8 \pm 10,3	<0,01
Triglicéridos (mg/dl)	67,5 \pm 30	63,6 \pm 30	ns

* Los valores están expresados como media \pm desviaciones estándar

^a Test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG)

Tabla 39. Comparación de los niveles plasmáticos de las adipoquinas, ghrelina e insulina tras la disminución del IMC $\geq 0,5$ SDS

n= 69	BASAL	ANUAL	p
Adiponectina (ng/ml)	14,2 \pm 5,5	16,6 \pm 6,2	< 0,001
Leptina (ng/ml)	16,9 \pm 8,3	14,8 \pm 7,4	<0,05
Ghrelina (pg/ml)	925,4 \pm 346,8	815 \pm 225,3	<0,01
Resistina (ng/ml) (n= 49)	6,9 \pm 2,7	7,1 \pm 3,6	ns
Insulina (μ UI/ml)	13,2 \pm 9,5	10,3 \pm 5,8	<0,01

* Los valores están expresados como media \pm desviaciones estándar

5. DISCUSIÓN

Como hemos comentado para definir la presencia de obesidad se consideró un $IMC \geq 2$ DE. Actualmente el IMC es el método indirecto con mayor aceptación para la estimación de la obesidad en la práctica clínica habitual y en los estudios epidemiológicos. Sin embargo aún persiste el debate sobre el punto de corte más adecuado a partir del cuál se considera sobrepeso u obesidad en la población pediátrica. Estos límites de manera similar a la población adulta se deben determinar en base a los riesgos que representan para la salud. Sin embargo en la actualidad no se conoce cuál es el nivel a partir del que aumentan estos riesgos. Por ello se han considerado puntos de corte específicos en los percentiles de la población de referencia. Es decir se ha utilizado una definición de estadística.

Actualmente se considera el percentil 85 del IMC para definir sobrepeso y el percentil 95 para la obesidad, basados en las tablas del *Center for Diseases Control and Prevention* (CDC) que han demostrado tener una alta sensibilidad y una moderada especificidad para dicha población de referencia⁵⁴¹. Estos puntos de corte también se han extrapolado a otras poblaciones utilizando preferentemente las tablas de origen local. También se utilizan las tablas de Cole y col.⁴³ propuestas por la IOFT que han tenido gran aceptación para su utilización en los estudios epidemiológicos. Estas tablas tienen la ventaja de que permiten realizar las comparaciones con diferentes poblaciones, aunque pueden subestimar la obesidad. En Europa también se utiliza el percentil 97 para definir la obesidad. En cambio nosotros preferimos considerar el IMC en desviaciones estándar y calcular el valor Z-score porque permite categorizar el grado de obesidad y asociar con otros parámetros metabólicos y hormonales teniendo en cuenta que las repercusiones metabólicas dependen de la severidad de la obesidad⁵⁴². Los puntos de corte considerados fueron sobrepeso a partir de 1,5 DE y obesidad a partir de 2 DE^{37, 427}.

Como la obesidad en la población infantil no es homogénea, también es necesario clasificarla según la severidad de la misma. Así en los Estados Unidos se ha propuesto definir la obesidad como severa a partir del percentil 99 según las tablas del CDC. Porque consideran que a partir de dicho percentil el riesgo está aún más incrementado⁴². Sin embargo existen pocos trabajos que hayan clasificado la obesidad según la severidad de la misma y los puntos de cortes considerados son diferentes. Por ejemplo Yeste y col.⁵⁴³ en Cataluña clasificaron los niños obesos de manera similar a nuestro trabajo y la prevalencia en su población fue, obesidad leve 31%, obesidad

moderada 22% y obesidad severa 46,9%. Es decir aproximadamente la mitad de los niños presentó una obesidad severa. Por su parte Weiss y col.⁴²⁷ en niños americanos clasificaron los niños en dos categorías obesidad moderada (2-2,5 SDS) y obesidad severa (>2,5 SDS) y la prevalencia en su población fue de obesidad moderada 56% y severa 45%. En cambio Invitti y col.⁵²⁰ en una población de niños italianos agruparon por tertiles, tercil I (2-3,5 SDS), tercil II (3,6-4 SDS) y tercil III (4,2-6,2 SDS) aunque no describieron la frecuencia de cada grupo. Llama la atención que la mayoría de los trabajos realizados en la edad pediátrica que revisamos no contemplan la severidad de la obesidad. Sólo se limitaron a considerarlos globalmente como niños obesos a partir de un punto de corte determinado^{408, 429, 539, 544-547}. Esto puede dificultar las comparaciones entre los distintos trabajos porque comprende niños con distintos grados de obesidad.

Es necesario consensuar los puntos de corte para los distintos grados de severidad de la obesidad y como hemos comentado previamente, dichos puntos deberían estar en relación al riesgo que representan para la salud. En ese sentido parece interesante la clasificación propuesta por Yeste y col.⁵⁴³ que separaron la severidad de la obesidad en tres categorías según el IMC, Entre 2-3 SDS, entre 3-4 SDS y mayor a 4 SDS. Basado en dicha clasificación la intolerancia a la glucosa en su población casi se triplicó a partir de un $IMC \geq 3$ SDS. Igualmente en nuestro trabajo observamos que existen diferencias significativas en la prevalencia de la intolerancia a la glucosa cuando agrupamos los pacientes en dos categorías < 3 SDS Y ≥ 3 SDS. Aunque son necesarios más trabajos con criterios parecidos para poder sacar conclusiones válidas.

En nuestra población también observamos cómo el IMC de los padres influye sobre la severidad de la obesidad de los niños. Así cuando ambos padres fueron obesos el 94% de los niños presentaron una obesidad moderada o severa. Si sólo uno de los padres fue obeso la presentaron el 78% de los niños. En cambio cuando ambos padres o uno de ellos tenía sobrepeso sólo el 47% de los niños presentaron obesidad moderada o severa. Igualmente observamos que el IMC de la madre influye en el IMC de los niños. Estos resultados están en la misma línea de otros trabajos donde se ha demostrado la influencia de la obesidad de los padres sobre el peso del niño. Es decir que los padres obesos tienen mayor probabilidad de tener niños obesos. Whitaker y col.⁵⁴⁸ habían observado que los niños por debajo de 10 años de edad tenían mayor riesgo de ser obesos en la vida adulta si sus padres eran obesos. Este riesgo variaba en función de si

uno de ellos o ambos eran obesos, Malindretos y col.⁵⁴⁹ encontraron una fuerte correlación entre el IMC de los niños y de sus padres, además el 40% de los padres obesos tenían niños obesos. Igualmente Broedsgaard y col.⁵⁵⁰ observaron que si uno de los padres era obeso el niño tenía 40% más de probabilidad de ser obeso y en el caso de que ambos padres fueran obesos el riesgo aumentaba hasta el 80%.

La obesidad de los padres y la severidad de la obesidad de los niños también condicionan la respuesta al tratamiento y tienen un peor resultado en los programas de intervención para disminuir el peso⁵⁵¹. La influencia de la obesidad de los progenitores es global y comprende los hábitos alimentarios y la conducta de ellos frente a la actividad física porque condicionan la actitud del niño. Si los padres son sedentarios y/o permisivos con las transgresiones alimentarias el niño no perderá peso. Por ello los programas que buscan la modificación del estilo de vida de los niños deben implicar a la familia para obtener éxito^{552, 553}. En ese sentido nosotros insistimos a los padres sobre la necesidad de la asistencia de ambos a la sesión de educación y/o del familiar encargado de la elaboración de los alimentos en el núcleo familiar cuando los padres no podían asistir.

Cuando agrupamos los niños según el género encontramos que el 57% son varones y el 43% mujeres. Observamos diferencias significativas con respecto al avance de la edad ósea, de la IGF-1 e IGF-BP3 siendo superior en las mujeres con respecto a los varones. El avance de la edad ósea puede deberse a la conjunción de varios factores como son: el crecimiento más intenso que presentan las mujeres en los estadios tempranos de la pubertad, la influencia de los andrógenos libres tanto de origen adrenal como gonadal que están aumentados en la obesidad, la presencia de resistencia a la insulina y los niveles aumentados de IGF-1 que podría ser la principal causa del avance de la maduración ósea^{310, 554}. El efecto de la IGF-1 en el crecimiento y la maduración ósea también puede ser potenciados por la leptina³¹⁰. La leptina habitualmente presenta un dimorfismo sexual y se encuentra más elevada en las mujeres inclusive antes del inicio de la pubertad según algunos investigadores^{555, 556}. Nosotros no encontramos una diferencias significativas en relación al sexo, otros investigadores sólo han encontrado diferencias en los estadios IV y V de la clasificación de Tanner^{557, 558}. En nuestra población de niños puberales, la mayor parte de ellos se encontraban en una etapa puberal temprana que dificulta las comparaciones, considerando que las diferencias se

observaron habitualmente en los estadios finales del desarrollo puberal (Tanner IV y V) por las influencias hormonales.

Tampoco encontramos diferencias significativas con el IMC expresado en SDS. Sin embargo el perímetro de cintura en los varones es mayor en relación con las mujeres, cuando consideramos sólo los niños prepuberales no existen diferencias significativas con respecto al perímetro de cintura según el sexo. Estas diferencias se pueden atribuir a las influencias hormonales y están relacionadas con el fenotipo de obesidad que predomina en los varones denominado androide o en forma de “manzana”, donde el tejido graso se acumula en la región abdominal de forma preferente y se relaciona con el aumento del estímulo de la lipólisis, disminución de la síntesis de triglicéridos y aumento de la actividad de la LPL. Este fenotipo se ha asociado con trastornos metabólicos como la insulinoresistencia, tendencia a diabetes mellitus tipo 2, y una mayor morbilidad y mortalidad en la vida adulta. En cambio en las mujeres predomina el fenotipo ginecoide o en forma de “pera”, donde el tejido graso se acumula fundamentalmente en la cadera y miembros inferiores. Se relaciona con las células grasas de mayor tamaño, con una menor lipólisis y síntesis de triglicéridos en esos depósitos, por lo que este fenotipo no está asociado con la insulinoresistencia. Además se ha descrito un tercer fenotipo donde la distribución de la grasa es generalizada³⁷.

Asimismo cuando analizamos el perfil lipídico según el sexo no observamos diferencias significativas en el mismo de manera similar a otros investigadores como Tapia Ceballos y col.⁵³⁹, Sei y col.⁵⁵⁹, Shalitin y col.⁵⁶⁰, Invitti y col.⁵²⁰ que realizaron en distintos grupos étnicos. En cambio cuando analizamos según el estadio puberal observamos que existen una disminución del colesterol total y LDL-c en los niños puberales. En los trabajos citados previamente Tapia Ceballos y col no encontraron diferencias con respecto al CT y LDL-c, sí observaron disminución del HDL-c en los puberales. Igualmente Invitti y col observaron una disminución del HDL-c y del CT, pero no encontraron diferencias con respecto del LDL-c. Estas diferencias están en relación con los cambios en las concentraciones de lípidos que ocurren a lo largo de la vida. Los niveles de lípidos empiezan a aumentar desde el nacimiento, a partir de los dos años se alcanzan los niveles que presenta un adulto joven. Sin embargo se produce una disminución de los niveles de colesterol total y LDL-c durante los primeros estadios de la pubertad que vuelven a ascender hacia el final de la adolescencia en ambos

sexos⁵⁶¹⁻⁵⁶³. En nuestra población llama la atención que el LDL-c se encuentra disminuido entre los niños puberales y esto se puede atribuir a que la mayor parte de los niños puberales se encuentran en una pubertad temprana.

La variación del colesterol total en los varones se produce por el descenso del HDL-c que es mayor en las etapas intermedias de la pubertad y por el aumento del VLDL-c ambos influenciados por la testosterona. En las mujeres se produce principalmente por la variación del LDL-c y en menor medida del VLDL-c, además de la fluctuación del HDL-c por acción de los estrógenos⁵⁶⁴. Por lo tanto en la pubertad se inician cambios que en el sexo masculino favorecen la aterogénesis, mientras en el sexo femenino son antiaterogénicos. Además la dislipidemia asociada con la obesidad puede presentar características diferentes en relación a la elevación del LDL-c. Cuando existe especialmente insulinoresistencia, los niños obesos tienden a presentar niveles de HDL-c disminuidos, triglicéridos aumentados, pero con frecuencia no se observan elevaciones del LDL-c⁵⁶⁵.

Las adipoquinas y la ghrelina también presentan modificaciones según el estadio puberal. Así en los niños puberales la adiponectina y la ghrelina disminuyeron, en cambio la insulina aumentó y no se encontraron diferencias significativas con la leptina y resistina con respecto a los niños prepuberales. Esto podría deberse a la distribución de nuestra población puberal, donde la mayor parte de los varones se encuentran en el estadio II y las mujeres en el estadio II y III de Tanner. Al igual que nuestro trabajo Cambuli y col.⁵⁶⁶ en una población de 104 niños italianos que presentaban sobrepeso (35 niños) y obesidad (69 niños) observaron que los niños puberales tenían los niveles de adiponectina disminuida y los niveles de leptina e insulina aumentados. Sin embargo como hemos comentado previamente, nosotros no encontramos diferencias en relación con la leptina, aunque sí una tendencia a niveles más elevado en la pubertad y esta diferencia pueden deberse a la distribución del estadio puberal de nuestra población.

Brufani y col.⁵⁶⁷ con su trabajo en una población de 309 niños italianos obesos entre 4-19 años nos ilustra claramente sobre las variaciones que se producen con las adipoquinas según el estadio puberal. Ellos no encontraron diferencias significativas entre los niños prepuberales y puberales. Sin embargo cuando agruparon los niños según los estadios de Tanner observaron que los niños puberales presentaron una

disminución de la adiponectina en los estadios de Tanner III-IV y en cambio las niñas presentaron aumento de la leptina en el estadio V. Asimismo los niveles de insulina estuvieron aumentados en los estadios de Tanner II en las niñas y III-IV en los niños con respecto a los prepuberales. De manera similar Horlick y col.⁵⁵⁸, en una población de 102 niños no encontraron diferencias entre los niños prepuberales y puberales en los estadios tempranos. En cambio en los estadios IV y V de Tanner los niveles de leptina estaban aumentados en las niñas y disminuidos en los niños. Estas diferencias en los niveles de la leptina se deben posiblemente en parte al efecto de la testosterona que inhibe la síntesis y secreción de la leptina mientras que en las mujeres los estrógenos estimulan la secreción de la leptina. También por el tamaño de los depósitos de tejido adiposo especialmente subcutáneo, teniendo en cuenta que en la pubertad el incremento del IMC en las mujeres se debe principalmente al tejido adiposo y en cambio en los varones es por el incremento de la masa muscular^{557, 568}.

Cuando comparamos la ghrelina según el sexo, no se observaron diferencias significativas. En cambio sí encontramos diferencias con relación al estadio puberal donde los pacientes prepuberales presentaron un mayor nivel de ghrelina con respecto a los puberales. Además en un modelo de regresión lineal multivariante el estadio puberal influye sobre los niveles de ghrelina. Nuestros resultados son similares a los hallazgos de Soriano-Guillen y col.⁵⁶⁹ que igualmente no observaron diferencias en relación al sexo y sí con la variación del estadio puberal. También Whatmore y col.⁵⁷⁰ en una población de 121 niños y adolescentes sanos con edades entre 5-18 años no observaron diferencias con relación al sexo, en cambio existían diferencias significativas con respecto al estadio puberal. Sin embargo no hay uniformidad en los resultados de los trabajos publicados. Porque hay investigadores que encontraron diferencias con respecto al sexo^{571, 572}. Mientras otros no observaron diferencias en relación con el sexo y el estadio puberal^{573, 574}.

Aunque existen trabajos donde no encuentran relación con el estadio puberal, creemos que la ghrelina sí presenta diferencias entre prepuberales y puberales. Este comportamiento podría estar en relación con su participación en el control y liberación de la hormona de crecimiento, porque aumenta en una etapa donde el crecimiento y la ganancia ponderal son muy intensos y luego va disminuyendo progresivamente en el estadio V de Tanner, coincidiendo con una etapa donde el crecimiento ya no es intenso.

Sin embargo también debemos considerar la presencia de resistencia a la insulina en esta etapa porque la misma influye en los niveles de la ghrelina. Además no presenta un dimorfismo sexual, lo que sugiere que las hormonas sexuales no están implicadas en los niveles de ghrelina, aunque son necesarios más estudios en esta dirección.

No encontramos diferencias de la resistina en relación al sexo y estadio puberal. Igualmente en la literatura los datos son contradictorios, de manera similar a nuestro trabajo Reinehr y col.¹⁸⁷ no encontraron diferencias según el estadio puberal, pero si observaron niveles mas elevados en las mujeres. Como Gerber y col.¹⁸⁶ que observaron niveles más elevados de resistina en las mujeres cuando compararon con varones de la misma edad y estadio puberal. Estos niveles de resistina se correlacionaban con la testosterona en los niños y con el estradiol en las niñas. El hecho que nosotros no encontremos diferencias en los valores podría deberse a la distribución de nuestra población. Considerando que la mayoría de los pacientes puberales están en una pubertad temprana y los esteroides sexuales podrían estar implicados en la respuesta, como lo demuestran los trabajos realizados en la población adulta donde la resistina estaba aumentada en las mujeres.

En relación con la prevalencia del síndrome metabólico, los criterios de la IDF que hemos utilizados son relativamente recientes y aún existen pocos estudios a nivel nacional e internacional con estos criterios en la población infantil. En nuestra población la prevalencia global del SM fue muy baja en comparación a otros trabajos. En el “*Studies To Treat or Prevent Pediatric Type 2 Diabetes*” (STOPP-T2D)⁵⁷⁵. realizado en una población de 1453 adolescentes en los Estados Unidos encontraron una prevalencia global del 9,5%. Entre los niños con sobrepeso u obesidad fue del 50%, una prevalencia muy alta. Aunque se debe tener en cuenta que abarca una población multiétnica de adolescentes por lo cual no sería extrapolable a nuestra población en la que todos son caucásicos. Sin embargo Pirkola y col.⁵⁷⁶ en una población de 5665 adolescentes finlandeses de 16 años de edad provenientes de un estudio prospectivo de población (*Northern Finland Birth Cohort 1986*), también encontraron entre los niños obesos una prevalencia muy alta del 44,2% en los varones y del 17,1% en las mujeres. Por otra parte Cizmecioglu y col.⁵⁴⁶ en una población de 2491 escolares y adolescentes turcos con edades entre 10-19 años encontraron una prevalencia global baja del SM del 2,3%, pero cuando consideraron sólo la población de niños obesos (IMC \geq p95) con una

edad media de $14,2 \pm 1,8$ años (r: 11-18) la prevalencia fue del 28,1%. En otros trabajos la prevalencia fue menor a los citados, aunque siguen siendo más elevada en comparación con nuestra población. Así Braga y col.⁵⁴⁵ en Portugal en una población de 237 niños y adolescentes con rango de edad entre 10-20 años (89% obesos y 11% con sobrepeso) encontraron una prevalencia del SM del 8,9% a pesar de que un 13% de la población considerada eran de raza negra. Por su parte Mesa y col.⁵⁷⁷ en Cataluña en 345 pacientes obesos de raza caucásica entre 6-20 años, encontraron una prevalencia del SM del 10,7% según los criterios de la IDF.

Como hemos comentado la prevalencia del SM en nuestra población es baja en relación a los estudios considerados y puede atribuirse a distintos factores. La severidad de la obesidad es uno de ellos, porque el riesgo de las complicaciones metabólicas aumenta en proporción directa con la severidad de la misma⁵⁷⁸. También el origen étnico influye claramente. En el estudio STOPP-T2D y en el realizado por Cizmecioglu y col. las poblaciones fueron multiétnicas lo que puede llevar a un aumento de las alteraciones metabólicas en comparación a los niños incluidos en nuestro estudio que son todos de origen caucásico. Un ejemplo clásico de la importancia del grupo étnico como un factor de riesgo, son los indios pimas americanos y otros grupos autóctonos, donde la predisposición de los individuos sumado a los factores ambientales ha llevado a un aumento de la prevalencia de la obesidad y al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 que ha aumentado dramáticamente en los niños y adolescentes^{579, 580}. También la IDF para la población adulta ha definido los puntos de corte específicos para el perímetro de cintura según el grupo étnico considerando que los riesgos para el SM varían según el grupo al cual se pertenezca.

Otro factor que debemos considerar es la edad en las poblaciones analizadas. En el trabajo de Pirkola y col, la población estaba compuesta exclusivamente por adolescentes de 16 años de edad. En cambio en la muestra de Braga y col el rango de edad fue entre 10-20 años, donde el 20% de ellos estaba entre 15-20 años y la prevalencia del SM fue mayor en este grupo etario. Igualmente Meza y col en una muestra que abarcaba un rango de edad entre 6-20 años encontraron que la prevalencia del SM fue mucho mayor en la población con edad superior a 16 años. A pesar de lo anteriormente publicado Cizmecioglu y col no encontraron diferencias con respecto a la edad. En nuestra población la prevalencia del SM aumentó al 5,2% cuando

consideramos exclusivamente los niños mayores de 10 años aunque nuestro rango de edad sólo abarca hasta 14,5 años.

La influencia de la edad en la frecuencia del SM consideramos que es muy importante, porque la insulinoresistencia que es fundamental en la génesis del SM aumenta durante la adolescencia. Además los puntos de corte de los criterios como la tensión arterial y los triglicéridos están extrapolados de la población adulta. Igualmente la IDF en su definición de los criterios del SM, comenta que no se debería diagnosticar por debajo de los 10 años de edad y que a partir de los 16 años se debe utilizar los criterios para la población adulta^{14, 420}. Sin embargo el diagnóstico del SM en los niños menores de 10 años es una cuestión que se debería considerar, teniendo en cuenta que también presentan criterios y en nuestra población no se diferencian de los niños mayores excepto con la tensión sistólica. Además de la identificación del síndrome metabólico como tal, es muy importante la identificación precoz de los componentes porque permitirá el abordaje temprano del problema. Considerando que la existencia de un sólo criterio ya puede modificar el riesgo para la enfermedad cardiovascular arterioesclerótica y diabetes mellitus tipo 2 en la vida adulta⁵⁸¹.

Los criterios que componen el SM presentan múltiples correlaciones con la insulinoresistencia, las adipocinas, la ghrelina y entre ellos mismos dentro de las complejas interacciones en la homeostasis metabólica. Sin embargo con el objetivo de tratar de clarificar la discusión y para mantener un orden las consideremos por separado.

La IDF considera el perímetro de cintura como el parámetro fundamental en la definición del síndrome. En nuestra población la medición se realizó tomando como referencia el ombligo y encontramos que el 97% de los niños presentaron un perímetro igual o mayor al percentil 90. De manera similar otros investigadores como Tapia Ceballos y col.⁵³⁹, en una población de 97 niños obesos en Andalucía (IMC \geq p95) observaron que el 98% de los niños tenían un perímetro de cintura igual o mayor al percentil 90. Yoshinaga y col.⁴²³, en 499 niños japoneses, encontraron que el 97% de ellos presentaron un perímetro de cintura igual o mayor al percentil 90. En cambio, Cook y col.⁴²⁹, en 338 niños y adolescentes (IMC \geq p95) procedentes del NHANES III, observaron que sólo el 74,5% de ellos presentó un perímetro de cintura igual o mayor al percentil 90 y Cruz y col.⁴²⁸, en 128 jóvenes hispanos con un IMC igual o mayor al

percentil 85 (82% con un IMC \geq p95) encontraron que sólo el 62% de ellos tenía un perímetro de cintura igual o mayor al percentil 90.

La variación en la prevalencia del percentil 90 del perímetro de cintura en las poblaciones de niños obesos es interesante. Porque si consideramos sólo el IMC como un criterio del SM podríamos incluir niños con un perímetro de cintura menor del percentil 90. Considerando que el PC es una medición indirecta del depósito de grasa perivisceral, que está relacionado con el riesgo de complicaciones metabólicas, podríamos incluir niños que no presentan un riesgo aumentado y por lo tanto llevar a una infravaloración de las complicaciones del SM.

El perímetro de la cintura tiene la ventaja que es una medición fácil de realizar y reproducible, pero el inconveniente de que no existen en muchos lugares tablas de referencias locales para los percentiles de la cintura. Además no existe un consenso basado en la evidencia de cuál es el lugar exacto para la medición. Mientras algunos autores como nosotros realizan la medición a nivel del ombligo^{423, 520}, otros consideran el punto medio entre el borde inferior de la última costilla y la cresta ilíaca^{539, 546}, e inclusive el extremo superior de la cresta ilíaca⁵⁴⁵. Como hemos comentado, valoramos el perímetro de cintura a nivel de ombligo porque consideramos que es más reproducible y fácil de realizar en dicho punto, además en España existen tablas de referencia para los percentiles del perímetro abdominal realizadas por Ferrández y col.²¹ que toman como referencia el ombligo. Sin embargo, en un trabajo muy reciente Johnson y col.⁵⁸², compararon el perímetro de la cintura realizado en cuatro lugares comúnmente recomendados y encontraron que el riesgo metabólico variaba según el lugar y sugirieron que los perímetros medidos a nivel del punto medio entre la cresta ilíaca y borde inferior de la última costilla y el perímetro mínimo entre el apéndice xifoide y la cresta ilíaca estaban más claramente asociados con el riesgo metabólico. Aunque son necesarios más trabajos en este aspecto ya que de confirmarse estos resultados se deberían realizar las mediciones en dichos puntos a pesar de su mayor complicación.

También en nuestro trabajo encontramos que el perímetro de cintura puede ser un buen predictor del riesgo de la enfermedad cardiovascular ya que presentó múltiples correlaciones con todos los criterios que componen el síndrome metabólico y el índice

HOMA-IR. En cambio fue negativa con el HDL-c y el índice QUICKI-IS que están asociados con un menor riesgo metabólico. Estas relaciones fueron descritas en diferentes trabajos. Así Lee y col.¹¹ encontraron que el perímetro de cintura es un predictor independiente de la insulinoresistencia y permite identificar los niños obesos con riesgo metabólico aumentado por el exceso de tejido adiposo a nivel abdominal y por lo tanto se debería incluir en la evaluación clínica de los niños obesos. Savva y col.⁴⁸³ demostraron que el perímetro de cintura se correlaciona mejor con los factores de riesgos metabólicos como la tensión arterial, HDL-c, LDL-c en comparación con el IMC. Flodmark y col.⁴⁸⁴ de manera similar a nuestro trabajo ha encontrado relación entre el perímetro de la cintura con los triglicéridos y negativa con el HDL-c es decir con un perfil lipídico desfavorable. Por su parte Maffeis y col.²³ en niños prepuberales demostraron que el perímetro de cintura también se asocia con la tensión arterial sistólica y diastólica. Igualmente Hirschler y col.¹⁰ describieron que la sensibilidad a la insulina está disminuida en los niños obesos que presentaron un aumento del perímetro abdominal. Es decir que en múltiples trabajos, se ha demostrado que el perímetro de cintura es un factor de riesgo para la hipertensión arterial, la disminución del HDL-c y la insulinoresistencia en los niños obesos.

La medición de la tensión arterial, otro componente clave del síndrome metabólico, presenta el inconveniente de que el punto de corte considerado para la hipertensión es un valor único. Para la tensión arterial sistólica 130 mmHg y para la diastólica 85 mmHg. Estos valores fueron extrapolados de los criterios para la población adulta que están basados en los estudios sobre riesgos para la salud⁵⁸³. En cambio, en la población pediátrica el límite considerado para la hipertensión arterial es el percentil 95 según el *National Health Blood Pressure Education Program* (NHBPEP)⁵³⁵, que contempla los percentiles de tensión arterial según edad, sexo y talla. Cuando consideramos un punto de corte fijo en este caso 130/85 mmHg, estamos subestimando la hipertensión en los niños de menor edad y en aquellos cuyas tallas se encuentran en los percentiles más bajos. Esto se visualiza claramente cuando observamos la prevalencia global de la hipertensión arterial en nuestra población que según los criterios de la IDF fue del 12%, con predominio de la hipertensión sistólica que es habitual en los obesos. Sin embargo, cuando consideramos el percentil 95 de las tablas del NHBPEP la prevalencia casi se triplicó (30%). Por lo tanto se debería utilizar las

tablas específicas para la población infantil en lugar de extrapolarlos de la población adulta.

La prevalencia de la hipertensión en nuestra población se encuentra en un punto intermedio en relación a otros trabajos con criterios similares, Braga y col.⁵⁴⁵ encontraron una prevalencia del 19,4%; en el estudio STOPP-T2D⁵⁷⁵ la prevalencia de la hipertensión fue del 9% y Goodman y col.⁴³¹ en una población multiétnica de adolescentes encontraron una prevalencia del 19,8%. Estas diferencias observadas con respecto a nuestro trabajo también se pueden atribuir a la edad de las poblaciones consideradas, porque la tensión arterial aumenta con la edad y según el estadio puberal.

Sin embargo cuando consideramos para el diagnóstico el percentil 95 las prevalencias son parecidas. Viner y col.⁴³⁰ en Inglaterra con una población entre 2-18 años, encontraron una prevalencia del 32% siendo más frecuente en la población de raza blanca. En España, López-Capape y col.⁵⁴⁷ en niños entre 4-18 años con un IMC ≥ 2 SDS, encontraron una prevalencia del 23% (22,8% sistólica y 0,6% diastólica). Tapia Ceballos y col.⁵³⁹ encontraron una prevalencia global de 45,4% (40% sistólica y 22% diastólica) la más alta descrita, con una frecuencia muy alta para la hipertensión diastólica en comparación a nuestro trabajo donde la prevalencia de la hipertensión diastólica sólo fue del 2,9%.

La HTA en nuestro trabajo fue predominantemente sistólica y presentó una correlación positiva con los criterios del SM, además con el IMC, la insulina basal y el índice HOMA-IR. La HTA es un componente integral del síndrome metabólico y su asociación con la obesidad fue descrita en varios trabajos. Rosner y col.⁴⁸⁵ y Sorof y col.⁴⁸⁶ encontraron que el riesgo de la HTA aumentaba proporcionalmente al IMC. En cambio Kanai y col.⁴⁸⁹ sugieren que independientemente del grado de obesidad la hiperinsulinemia tendría un papel fundamental en la patogénesis de la HTA. Sin embargo existen discrepancias sobre el rol de la insulina en la hipertensión arterial. Así Sinaiko y col.⁴⁹⁹ en su trabajo no encontraron una relación entre la HTA y la insulinoresistencia después de ajustar por el IMC. También hay que tener en cuenta que la tensión arterial secundaria a la obesidad en la infancia habitualmente es asintomática, pero su presencia puede predecir la hipertensión arterial en etapas posteriores de la vida,

que contribuiría al desarrollo de las enfermedades cardiovasculares, insuficiencia cardiaca e insuficiencia renal⁵⁸⁴.

El síndrome metabólico y la insulinoresistencia igualmente están asociados con las alteraciones lipídicas, especialmente con los niveles elevados de triglicéridos y bajo HDL-c que son criterios para el diagnóstico del SM⁵⁰². Sin embargo, la comparación de las alteraciones lipídicas en los distintos trabajos es dificultosa, porque los valores considerados como punto de corte en la edad pediátrica son muy diferentes. Como hemos citado en los trabajos que utilizaron los criterios del *NCEP-ATPIII* adaptados para la edad pediátrica, el punto de corte para los triglicéridos fue de 110 mg/dl y el HDL-c menor o igual a 40 mg/dl, en cambio en los criterios de la IDF el punto de corte utilizado para los triglicéridos fue 150 mg/dl similar al utilizado en la población adulta (OMS, NCEP, AACE) y para el HDL-c fue menor de 40 mg/dl. No está claro cuál es el punto de corte más adecuado para los lípidos en la edad pediátrica.

En nuestra población la prevalencia de los triglicéridos alterados es muy baja 4,4% en relación a otros estudios con criterios similares, sin embargo la prevalencia del HDL-c disminuido fue del 14%, que es parecida a otros grupos. Los resultados de Braga y col.⁵⁴⁵ coinciden con nuestra prevalencia de HDL-c pero los niveles de triglicéridos elevados son el doble del nuestro. Viner y col.⁴³⁰ en cambio observaron una prevalencia de triglicéridos mucho más elevada (20%) y más baja de HDL-c disminuido (10%), aunque su población fue multiétnica, lo que influye en la presencia de estas variaciones. La mayoría de los estudios incluidos presentaron prevalencias de HDL-c disminuidos muy superiores.

Lógicamente los trabajos que utilizaron los criterios *NCEP-ATP III* adaptados para la edad pediátrica encontraron una prevalencia más elevada de triglicéridos. Tapia Ceballos y col.⁵³⁹ y López-Capape y col.⁵⁴⁷ por su parte encontraron los triglicéridos aumentados aproximadamente en el 16% de los casos, aunque con el HDL-c disminuido había diferencias 15,5% y 27% respectivamente. Sin embargo, Cook y col.⁴²⁹ encontraron los triglicéridos elevados 52% y el HDL-c disminuido en el 50% más del doble que otros estudios, donde se utilizaron criterios similares. Estas diferencias pueden estar relacionadas con la población considerada. En nuestra población si utilizamos los criterios del *NCEP-ATP III* encontramos los triglicéridos aumentados en

el 15% de los casos y el HDL-c disminuido en el 15%, muy parecidos a los hallazgos de Tapia Ceballos y col.⁵³⁹.

Los triglicéridos y el HDL-c también presentaron correlaciones con otros criterios del síndrome metabólico y con la insulinoresistencia que es clave en la génesis de su alteración. Al igual que nuestro trabajo, Weiss y col.⁴²⁷ encontraron correlación positiva de los triglicéridos con el HOMA-IR, la glucosa en el minuto 120 de un TTOG y negativa con el HDL-c que es un factor de protección, sin embargo no encontraron relación con la tensión arterial. También Sei y col.⁵⁸⁵ en una población de niños japoneses obesos encontraron correlación positiva de los triglicéridos con la insulina, la tensión arterial sistólica, el ácido úrico y negativa con el HDL-c. Por su parte el HDL-c presentó correlación negativa con la tensión sistólica y el ácido úrico. Estos resultados también coinciden con el trabajo de Zou y col.⁵⁸⁶ en una población de niños chinos obesos. Estos hallazgos en relación con la dislipidemia están asociados con la resistencia a la insulina, por el aumento del flujo de ácidos grasos libres con niveles elevados de triglicéridos y disminuidos de HDL-c en los distintos grupos étnicos.

En nuestro trabajo como hemos citado previamente, además de la alteración de la glucemia en ayunas, hemos considerado la presencia de intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo 2 tras un TTOG como un criterio adicional. Sin embargo en las distintas definiciones del SM en la edad pediátrica no figura como un criterio, excepto para la IDF donde se puede utilizar en los trabajos de investigación⁴²⁰. La prevalencia de la intolerancia a la glucosa en nuestra población fue mayor en comparación con otros estudios realizados en España. Donde Tapias Ceballos y col.⁵³⁹ observaron una prevalencia del 5,4% para la ITG y del 8,2% para el AGA. Por su parte López-Capape y col.⁵⁴⁷ observaron una prevalencia mayor para la AGA que fue del 4,6% mientras la ITG fue del 2,4%. Así mismo Tresaco y col.⁵⁸⁷ en Zaragoza, encontraron ITG en el 7,4% de los niños. En cambio Yeste y col.⁵⁴³ en Cataluña, observaron una prevalencia del 19,2% para la ITG que fue muy superior a la nuestra y a otros estudios considerados y se atribuyó a la severidad de la obesidad en la población considerada.

En el ámbito internacional, nuestra prevalencia también fue superior a los resultados de Invitti y col.⁵²⁰ en niños italianos caucásicos donde fue del 4,5% para la ITG y del 0,4% para la AGA y a los resultados de Mazza y col.⁵⁸⁸ en una población con

predominio de origen caucásico en Argentina, donde encontraron ITG en el 7% de los niños. En cambio cuando comparamos los trabajos realizados en población multiétnica, nuestra prevalencia en general fue menor. Así Weiss y col.⁴²⁷ encontraron que la ITG variaba entre el 14 – 20% según la severidad de la obesidad. Shalitin y col.⁵⁶⁰, en Israel observaron una frecuencia de ITG del 13,5%. Igualmente Atabek y col.⁵⁴⁴ en niños turcos encontraron ITG en el 18% de los casos. Las diferencias en la frecuencia de la ITG se podrían explicar por la diversidad del origen étnico de las poblaciones, el estadio puberal y por las diferencias en la severidad de la obesidad. En la mayoría de los trabajos citados no está descrita la alteración del metabolismo hidrocarbonado en función de la severidad de la obesidad. En nuestro trabajo al igual que el de Yeste y col y Weiss y col, observamos que la intolerancia a la glucosa varía con la severidad de la obesidad y con el estadio puberal de los niños.

Aunque algunos trabajos encontraron que la AGA fue más frecuente que la ITG, en general observamos que la prevalencia de la alteración de la glucemia en ayunas y la diabetes mellitus tipo 2 en la población de niños obesos es baja. Sin embargo ya existe una población de niños obesos que presentan AGA y principalmente ITG y por lo tanto tienen un mayor riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2⁵⁰⁶. Además las personas con alteración de la glucemia en ayunas o con intolerancia a la glucosa, pertenecen a dos grupos distintos y sólo una parte de ellas presentan ambas características⁵⁰⁷. Por lo tanto sería muy importante la realización de un TTOG en los niños obesos con factores de riesgos ya que la detección de la AGA sólo puede identificar una pequeña parte de los niños. Aunque las limitaciones para la realización del mismo siguen siendo principalmente logísticas y económicas.

También entre los múltiples parámetros metabólicos que se han relacionado con el síndrome metabólico se encuentra el ácido úrico que habitualmente está elevado en los pacientes con SM, aunque no forma parte de los criterios propuesto por las diferentes organizaciones. En nuestra población el ácido úrico presentó niveles más elevado, en los niños con SM y con IR. Además se observó correlación con la insulina, el índice HOMA-IR y con algunos componentes del SM.

De manera similar a nuestros resultados Ford y col.⁵⁸⁹ en niños y adolescentes americanos observaron que los niños con SM presentaron niveles más elevados de ácido

úrico. Además los niveles de ácido úrico estaban asociados con la prevalencia del SM y con algunos de los criterios, fundamentalmente con el perímetro de cintura. Sin embargo en nuestro caso como la frecuencia es muy baja, no podemos observar si los niveles de ácido úrico están asociados con una mayor prevalencia del SM. Igualmente Yeste y col.⁵⁹⁰ observaron que los niños obesos con SM tenían niveles más elevados de ácido úrico. Además presentó correlación con los componentes del SM. También observaron que los niveles plasmáticos mayores de 5,39 mg/dl podían identificar los niños con SM (sensibilidad del 57% y especificidad del 75%). La relación que une el SM y el ácido úrico podría ser la IR, ya que es el sustrato fisiopatológico para el desarrollo del mismo y está asociada a la elevación del ácido úrico en los niños, ya sea por el aumento de la producción y/o por la disminución del aclaramiento de los uratos a nivel renal.

La insulinoresistencia es fundamental en la patogénesis del síndrome metabólico que se presenta principalmente en los sujetos obesos. Como hemos comentado su valor numérico se puede determinar por medio del índice HOMA-IR que presenta una buena correlación con el clamp euglicémico que es considerado el “*Gold standard*”. En nuestro trabajo consideramos como punto de corte el valor del HOMA-IR $\geq 3,8$ más restrictivo y que nos permite abarcar nuestra población de niños (prepuberales y puberales). Igualmente otros investigadores han considerado el mismo punto de corte o muy próximo, en poblaciones similares a la nuestra^{402, 406, 409, 539}.

La prevalencia de la IR en nuestra población fue muy baja (13,5%) siendo más frecuente en los niños puberales. En otros trabajos que utilizaron criterios similares, como el de Tapia Ceballos y col.⁵³⁹ encontraron IR en el 45% de los niños, aunque no existían diferencias según el estadio puberal. En cambio Garcia-Garcia y col.⁵⁹¹ observaron IR en el 66% de los niños siendo mayor en los niños puberales. Lógicamente la prevalencia de la IR está condicionada por el criterio establecido para su diagnóstico. Sin embargo llama la atención que López-Capape y col.⁵⁴⁷ y Atabek y col.⁵⁹² utilizando un punto de corte más bajo observaron IR en el 35% y en el 43% de los casos respectivamente. Estas diferencias podrían explicarse en parte por la severidad de la obesidad y el grupo étnico de los niños. En nuestra población es interesante destacar que la frecuencia de la IR es baja de manera similar a la prevalencia del SM

Como otras publicaciones^{520, 539, 543, 592} no observamos diferencias significativas del índice HOMA-IR con respecto al sexo. En cambio cuando analizamos con relación al estadio puberal observamos que el índice HOMA-IR fue mayor en los niños puberales, de manera similar a lo observado por Shalitin y col.⁵⁶⁰ y García-García y col.⁵⁹¹. Esto podría deberse al estado transitorio de resistencia a la insulina que presentan los niños durante la pubertad. El pico máximo se encuentra alrededor del estadio III de Tanner; después la IR disminuye progresivamente hasta el final de la pubertad donde los valores vuelven a ser parecidos a la etapa prepuberal. También la hormona de crecimiento puede contribuir a la IR por el aumento de la lipólisis y la concentración de ácidos grasos libres⁵⁹³⁻⁵⁹⁵.

En nuestros resultados observamos que los niños con resistencia insulínica presentaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a los criterios que componen el síndrome metabólico con excepción del HDL-c. Sin embargo otros investigadores, como Atabek y col.⁵⁹² sólo encontraron diferencias significativas con respecto a la tensión sistólica y diastólica, la insulina basal y en el minuto 120 del TTOG y García y col.⁵⁹¹ que consideraron un índice HOMA-IR $\geq 3,8$, como nosotros, sólo encontraron diferencias con respecto al HDL-c.

Por otra parte el índice HOMA-IR presentó correlación positiva con los componentes del síndrome metabólico y con el IMC-z. Además en un modelo de regresión lineal múltiple se observó que las variables que más influencia tuvieron sobre el índice HOMA-IR fueron el perímetro de cintura, los triglicéridos, la ghrelina y la leptina. Estos hallazgos están en relación con otros trabajos donde observaron que en los niños obesos, el perímetro de la cintura es más preciso que el IMC para predecir el síndrome metabólico y además es un predictor independiente de la IR en la edad pediátrica¹¹. Por otra parte el aumento de la IR hace que el riesgo de aparición del SM en los niños y adolescentes obesos sea mayor⁴²⁷.

Al igual que nuestro trabajo la IR también se ha relacionado con la hipertensión arterial en los niños obesos. Así Bao y col.⁵⁹⁶ observaron que los niveles de insulina en el cuartil superior aumentaban los factores de riesgo cardiovascular, entre ellos la tensión arterial. Como habíamos citado previamente Kanai H y col.⁴⁸⁹ sugieren que la hiperinsulinemia tendría un papel fundamental en la patogénesis de la HTA

independientemente del grado de obesidad. Los mecanismos son múltiples y parecen estar relacionados con la actividad del sistema nervioso simpático, la retención de sodio a nivel renal y la estimulación del crecimiento del músculo liso vascular⁵⁹⁷. Asimismo encontramos correlación de la IR con las alteraciones lipídicas, especialmente con los niveles elevados de triglicéridos y disminuidos de HDL-c de manera similar a otros trabajos^{502, 598}.

La IR además está estrechamente relacionada con la respuesta de las células β pancreáticas en niños y adolescentes obesos. En este sentido las células β responden produciendo una intensa hiperinsulinemia que mantendrá los niveles de glucosa dentro de los límites normales. Sin embargo en algunos pacientes con IR la función de células β puede deteriorarse a largo plazo y la secreción de insulina no será suficiente para mantener los niveles de glucosa dentro del rango normal y aparecerán las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado⁵⁹⁹.

En relación con las adipocinas y la ghrelina, observamos que la adiponectina se encuentra disminuida en los niños con IR y presenta una correlación negativa con la insulina y con el índice HOMA-IR. Además en un modelo de regresión lineal múltiple se observó que las variables que presentaban mayor influencia sobre la adiponectina fueron el índice HOMA-IR, el HDL-c y la tensión sistólica. Cuando en el modelo se consideró el índice de sensibilidad QUICKI-IS en lugar del HOMA-IR, persistía la influencia del índice QUICKI-IS sobre la misma. Por otra parte se observó en un modelo de análisis multivariante que la adiponectina también influye sobre el HOMA-IR. Lo que sugiere que la relación puede ser bidireccional a diferencia de lo que se había planteado en algún momento, que los niveles bajos de adiponectina se debían a la obesidad.

De manera similar a nuestro trabajo otros investigadores como Zou y col.⁵⁸⁶, Reinehr y col.⁶⁰⁰ y Cambuli y col.⁵⁶⁶, observaron la existencia de una correlación negativa entre la adiponectina y el índice HOMA-IR. En la población adulta Altinova y col.¹²⁹ y Bahia y col.⁶⁰¹ también observaron la existencia de correlación negativa entre la adiponectina, el índice HOMA-IR y la insulina en ayunas. Por el contrario Calcaterra y col.⁶⁰² no encontraron correlación entre la adiponectina, el índice HOMA-IR y la insulina en una población de niños obesos.

La adiponectina también presenta correlación con los componentes del SM. Al igual que nuestros resultados Bacha y col.⁶⁰³ encontraron correlación positiva entre la adiponectina, con el HDL-c y negativa con los triglicéridos, la tensión arterial y el IMC, y concluyeron que la hipoadiponectinemia está fuertemente correlacionado con la IR, la disfunción de la células β , el tejido adiposo visceral y con el SM en los jóvenes. Weiss y col.⁶⁰⁴ igualmente observaron que el IMC-z, presentó una correlación negativa con la adiponectina y Lee y col.⁶⁰⁵ encontraron correlación negativa de la adiponectina con la HTA y sugirieron que los niveles disminuidos de adiponectina puede ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la misma. Esta asociación negativa de la adiponectina con los factores de riesgo metabólico como la IR, la tensión arterial, los triglicéridos y en cambio positiva con el HDL-c un factor de protección están en relación con los efecto antiaterogénico y de protección cardiovascular que presentan. Además la adiponectina mejora la sensibilidad a la insulina aumentando la transducción de las señales del receptor de la insulina, a nivel hepático disminuye la producción de glucosa y a nivel muscular aumentan la captación de la glucosa y la oxidación de ácidos grasos. Este efecto se produce por activación de PPAR- α y de otras vías de AMP cíclico activadas por proteína cinasa que también contribuyen para el incremento en la producción de HDL-c.

La leptina por su parte se encontraba elevada en los niños con IR y además presentó correlación positiva con la insulina y el índice HOMA-IR. En un modelo de regresión múltiple se observó que las variables que presentaron mayor influencia sobre la leptina fueron HOMA-IR, el IMC-z y el perímetro de cintura. La leptina influye en la sensibilidad a la insulina y puede incrementar la respuesta de la insulina por la estimulación del sustrato del receptor de la insulina. La exposición del receptor a niveles elevados de leptina como se observa en la obesidad produce una disminución de la respuesta contribuyendo a la aparición de la resistencia a la insulina. Estas observaciones coinciden con los hallazgos de Chu y col.⁶⁰⁶ que observaron la correlación positiva que existía entre la leptina y el índice HOMA-IR. Sin embargo Ikezaki y col.⁶⁰⁷ en niños y adolescentes japoneses no encontraron esta correlación y la falta de la misma se atribuyó a que la leptina está relacionada principalmente con la grasa corporal total y con el IMC-z en lugar de la grasa abdominal más relacionada con la IR. También Gil-Campos y col.⁵⁷¹ en niños prepuberales españoles observaron la correlación positiva entre la leptina, con el índice HOMA-IR, el perímetro de cintura, el

IMC, la tensión sistólica, el ácido úrico y negativa con la ghrelina y el HDL-c. Igualmente Schoppen y col.⁶⁰⁸ encontraron en niños puberales españoles correlación positiva con el perímetro de cintura y el IMC. Sin embargo entre los parámetros antropométricos el IMC es el mejor predictor de los niveles de leptina en la obesidad que depende principalmente del tejido adiposo subcutáneo.

El papel de la resistina en la insulinoresistencia y en la obesidad no está claro. Nosotros sólo encontramos correlación positiva con el IMC-z y negativa con la ghrelina. De manera similar a nuestro trabajo Li y col.⁶⁰⁹, encontraron correlación positiva con el IMC y otros parámetros del síndrome metabólico, aunque con estas últimas la correlación es muy pequeña. Igualmente Zou y col.⁵⁸⁶ encontraron una correlación positiva con el IMC. En cambio otros como Reinehr y col.¹⁸⁷ y Gerber y col.¹⁸⁶ no encontraron correlación de la resistina con el IMC-z o con el índice HOMA-IR en niños caucásicos. También los estudios realizados en adultos presentaron las mismas contradicciones. Degawa-Yamauchi y col.⁶¹⁰, Heilbronn y col.⁶¹¹ y Lee y col.⁶¹² en poblaciones de adultos obesos no encontraron correlación entre la resistina, el IMC y la insulinoresistencia. Sin embargo otros como Hivert y col.⁶¹³ y Silha y col.¹⁸⁰ sí observaron correlación con el índice HOMA-IR. Estos resultados en niños y adultos, a pesar de las diferencias que se observaron, ponen de manifiesto que la resistina no parece ser la adipoquina que relaciona la obesidad con la IR como se planteó en las primeras investigaciones¹⁷⁴. Es decir que la resistina a diferencia de lo que ocurre en las ratas no parece ser un predictor de la IR en los seres humanos.

La ghrelina se encuentra disminuida en los pacientes con IR y presenta correlación negativa con los parámetros antropométricos como el IMC y el perímetro de cintura, la tensión sistólica, el índice HOMA-IR, el ácido úrico, la adiponectina y la leptina. En un modelo de regresión lineal múltiple los criterios que más influyeron sobre la ghrelina fueron el HDL-c, el índice HOMA-IR, la tensión sistólica y el estadio puberal. Estos hallazgos son similares a los resultados de Gil-Campos y col.⁵⁷¹ pero en su trabajo todos los niños fueron prepuberales. Park y col.⁵⁷² observaron que la ghrelina presentaba correlación negativa con el IMC, el perímetro de cintura y en los varones con los triglicéridos e insulina. La etiología de la disminución de la ghrelina en la obesidad se ha relacionado con la severidad de la misma como parte de un mecanismo compensador, aunque también se ha planteado que la disminución es una consecuencia

de la IR. McLaughlin y col.⁶¹⁴ sugirieron que la IR y la hiperinsulinemia que se produce como consecuencia contribuyen directamente a la disminución de la concentración de la ghrelina y forman parte del complejo sistema de feedback que regula el peso corporal y el apetito. En la misma línea Bacha y col.⁶¹⁵ observaron que la ghrelina en ayunas y la supresión de la ghrelina después de un TTOG fue modulada por la sensibilidad de la insulina independientemente del IMC. Igualmente Ikezaki y col.⁶⁰⁷ sugirieron que la regulación negativa de la secreción de la ghrelina es consecuencia de la resistencia a la insulina que esta asociada a una mayor acumulación de grasa visceral.

También observamos que la ghrelina presentó correlación negativa con la leptina, sin embargo en un modelo de regresión múltiple esa relación no persistió. Se ha sugerido que la leptina influye en los niveles circulantes de la ghrelina como parte de sus efectos para inducir la saciedad, pero los resultados son contradictorios. Así Tschop y col.⁶¹⁶ encontraron correlación negativa entre ellos, sin embargo Ikezaki y col.⁶⁰⁷ no observaron correlación alguna y Chan y col.⁶¹⁷ en voluntarios sanos comprobaron que la administración de leptina no modificó los niveles de la ghrelina. Estos resultados sugieren que la leptina no regula los niveles circulantes de ghrelina. Por tanto, es posible que los sistemas de la leptina y la ghrelina funcionen de forma independiente en el control de la homeostasis energética. También la correlación negativa entre la ghrelina y la tensión sistólica puede deberse a la acción de la ghrelina a nivel cardiovascular, donde produce vasodilatación actuando directamente sobre el músculo liso, además de inhibir la actividad simpática. La respuesta efectiva para esta acción vasodilatadora puede estar relacionada con la densidad de los receptores para la ghrelina presente.

En el seguimiento de nuestra población de niños a lo largo del año observamos con la modificación del estilo de vida una disminución del IMC-z. Esta disminución no es homogénea, de forma que hubo niños que mantuvieron e incluso aumentaron su IMC. Pero en conjunto se observó una buena evolución y en el control anual la disminución del IMC fue de $0,95 \pm 1$ SDS y la frecuencia de la severidad de la obesidad se modificó favorablemente. Al inicio de nuestro estudio todos los niños fueron obesos según los criterios de selección. Sin embargo, aproximadamente el 30% de los niños presentaron sobrepeso o peso adecuado al año de seguimiento. Aunque la mayor parte de los niños siguen siendo obesos observamos diferencias significativas en la

prevalencia de la obesidad moderada y severa. Es decir que algunos niños que presentaron al inicio una obesidad moderada o severa han mejorado y en el control anual pasaron a presentar una obesidad leve. En conjunto la severidad de la obesidad ha disminuido y esto es muy importante, porque también disminuye el riesgo de las complicaciones metabólicas. Sin embargo el tratamiento de la obesidad constituye una de las prácticas más frustrantes para el pediatra, porque ninguna medida terapéutica de forma individual parece ser efectiva. Entre todas las medidas que se han propuesto, se ha visto que las intervenciones sobre el estilo de vida que modifican la conducta, los hábitos dietéticos y que estimulan la realización de actividad física son las medidas más importantes.

El comité de expertos de la *Endocrine Society*⁶¹⁸, recomienda que se deben sugerir y apoyar intensivamente las modificaciones en el estilo de vida (modificaciones de la conducta, hábitos dietéticos y la actividad física) en toda la familia y en el niño de manera adecuada para su edad, como un requisito para el tratamiento de los niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad. Con las modificaciones en el estilo de vida, se ha conseguido disminuir la obesidad y con ello los riesgos metabólicos, incluso cuando las intervenciones fueron durante un periodo corto de tiempo^{619,620}. Además comprobaron que los efectos beneficiosos de las modificaciones del estilo de vida se mantienen en el tiempo.⁶²¹ Igualmente Roberts y col.⁶²² observaron que los beneficios de la actividad física y la pérdida de peso se habían asociado con una disminución en los niveles de las citoquinas inflamatorias, de los marcadores del estrés oxidativo y de los lípidos aterogénicos. Schmitz y col.⁶²³ por su parte observaron que la actividad física mejoraba la sensibilidad de la insulina. Estos efectos beneficiosos de la actividad física se han visto incluso sin pérdida de peso. Sin embargo en la mayoría de los trabajos donde se han observado mejoría en las adipoquinas y en los marcadores del estrés oxidativo también existió una disminución del peso o del IMC. Sin embargo Marcell y col.⁶²⁴ no observaron mejoría en la adiponectina y en marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva cuando la pérdida de peso fue pequeña.

Cuando evaluamos la eficacia de las intervenciones en los tratamientos de la obesidad en los niños y adolescentes en los diferentes metaanálisis, los resultados no parecen claros de forma unánime. Por ejemplo, McGovern y col.⁶²⁵ que buscaban evaluar la eficacia de las intervenciones (dieta, actividad física, fármacos) en la pérdida

de peso en niños y adolescentes obesos, concluyeron que la evidencia que apoyaba la eficacia a corto plazo de las modificaciones en el estilo de vida y las medicaciones era limitada. Además no estaba claro su eficacia y seguridad a largo plazo. En cambio Oude y col.⁶²⁶, en un metaanálisis realizado sobre las intervenciones para el tratamiento de la obesidad en niños donde evaluaron la eficacia de las intervenciones (estilo de vida, drogas y cirugía) para el tratamiento de la obesidad en niños concluyeron que las modificaciones en el estilo de vida y en la conducta son más efectivos para la reducción del peso, que la atención habitual o de autoayuda en los niños y adolescentes obesos. Además en los adolescentes se podría considerar el uso de medicaciones como complemento a las intervenciones, pero debe ser sopesado muy cuidadosamente considerando los riesgos. Igualmente Whitlock y col.⁶²⁷, en una revisión sobre la efectividad de las intervenciones para el manejo del peso en los niños observaron que las intervenciones que modifican la conducta fueron las más efectivas.

En el control anual de nuestro estudio siguen 115 pacientes es decir que han abandonado a lo largo del año el 15% de los niños que es superior a los resultados de Reinehr y col.⁶²⁸ donde el abandono fue del 10% y de Kelishadi y col.⁶²⁹ donde fue del 13%. Consideramos que el abandono se produjo entre los niños que no han conseguido una buena respuesta a las modificaciones del estilo de vida. Porque en nuestro trabajo no observamos diferencias en el IMC de los niños que abandonaron en los primeros seis meses, aunque en la mayoría de los casos solo asistieron a una consulta, en cambio los niños que abandonaron en el segundo semestre presentaron una menor disminución en el IMC-z en comparación con los que siguen.

Aunque siguen en el estudio 115 niños, la prevalencia del SM en el control anual se realizó sobre un total de 111 pacientes, en cuatro de ellos faltaron datos de los criterios del SM. Cuando comparamos en conjunto la población que sigue en el estudio no existen diferencias en la prevalencia del SM al inicio y en el control anual, solamente aumentaron los niños que no presentan ningún criterio. Sin embargo cuando existe una disminución del IMC igual o mayor a 0,5 SDS que consideramos significativa, disminuyó el número de niños con dos criterios y aumentó el número de niños que no presentaban ningún criterio, es decir que existió una mejoría metabólica en la evolución de los niños.

Como habíamos comentado, la escasa prevalencia del SM en nuestra población es una limitación para sacar conclusiones en relación a los niños que a pesar de disminuir su IMC-z, aún presentan criterios para el SM. También debemos tener en cuenta que estos criterios son variables fisiológicas continuas y por lo tanto están sujetos a su propia variabilidad. Además pueden estar afectados por factores como el momento del día de la extracción, enfermedades concurrentes, la ingestión de alimentos u otro estrés. Estos factores se pueden evitar o minimizar en los estudios experimentales, pero pueden influir en la identificación del SM en la práctica clínica habitual.

Otro hecho que debemos considerar es la estabilidad del diagnóstico del SM en la población infantil. Es decir la persistencia del mismo en un nuevo control. En la población adulta, Balkau y col.⁶³⁰ en un seguimiento a tres años observaron que el diagnóstico persistía en el 70% de los casos. En cambio en la población pediátrica la estabilidad fue menor. Así Goodman y col.⁶³¹ utilizando diferentes clasificaciones en una población de adolescentes, observaron que el SM fue estable aproximadamente en el 50% de los casos, aunque se debe tener en cuenta que la adolescencia es una etapa muy dinámica del desarrollo. Sin embargo Gustafson y col.⁶³² en una población de niños y adolescentes observaron que el SM fue estable en el 68% de los casos en un seguimiento a corto plazo y en el 46% cuando el seguimiento fue a largo plazo. Por lo tanto en la población infantil debemos ser cautos en el diagnóstico individual del SM en los niños en el contexto clínico.

También debemos considerar que debe existir una variación en el IMC, tras la intervención para que se puedan observar los efectos beneficiosos de las medidas sobre los criterios del SM⁶²⁸. Así Monzavi y col.⁶²⁰ encontraron que los factores de riesgo del SM se modificaron favorablemente con la disminución de IMC. De la misma forma Chen y col.⁶¹⁹ observaron la modificación de los criterios del SM. Incluso con la pérdida de peso en un período de dos semanas después de una dieta rigurosa y actividad física intensa. Sin embargo este tipo de intervenciones en los niños es difícil que se pueda sostener en el tiempo. Reinehr y col.^{406, 540} por su parte encontraron que existía una mejoría en la sensibilidad a la insulina y de otros criterios del SM metabólico cuando el IMC presentó una disminución $\geq 0,5$ SDS. En la población infantil todavía

existen pocos estudios que evalúen los cambios metabólicos y las variaciones en las adipoquinas, que se producen después de la disminución del IMC.

De manera similar a Reinehr y col hemos consideramos significativo una disminución del IMC $\geq 0,5$ SDS en el control anual de los niños. En nuestra población encontramos que 79 niños presentaron una disminución del IMC igual o mayor a 0,5 SDS, de ellos se excluyó una paciente por recibir otros tratamientos. Las adipoquinas se determinaron en 69 niños. Nuestros resultados en relación con las adipoquinas y los criterios del SM son similares a los hallazgos de otros investigadores donde existió una mejoría en los parámetros metabólicos cuando disminuyó el IMC. Sin embargo de manera llamativa la ghrelina también había disminuido. Así Reinehr y col.⁶⁰⁰ en una población de 42 niños alemanes obesos, entre los que disminuyeron su IMC $\geq 0,5$ SDS en el control anual encontraron, un aumento de los niveles de adiponectina, disminución de la insulina y del índice HOMA-IR. En cambio entre los niños donde la variación del IMC fue menor de 0,5 SDS no existieron diferencias significativas. El aumento de los niveles de adiponectina cuando se produce una disminución del IMC se puede atribuir a la pérdida de peso. Considerando que los niños tienen un año más de edad y además algunos de ellos han iniciado la pubertad en comparación con el inicio del estudio, dos situaciones fisiológicas que están más relacionadas con la disminución de los niveles de la adiponectina. También Cambuli y col.⁵⁶⁶ en 48 niños y adolescentes italianos observaron una disminución significativa de la insulina, del porcentaje de masa grasa, de la leptina y un aumento de la adiponectina en el control anual. Sin embargo no encontraron diferencias con los lípidos en especial los triglicéridos y el HDL-c. Aunque ellos consideraron una pérdida de peso sustancial si los niños con obesidad presentaban en el control sobrepeso o peso normal.

En otro trabajo el mismo investigador Reinehr y col¹⁸⁷. En una población de 63 niños obesos y 36 controles con un IMC normal. Al igual que nosotros no encontraron diferencias en los niveles plasmáticos de la resistina entre los niños que disminuyeron su IMC $\geq 0,5$ SDS, por su parte Torres y col.⁶³³ no encontraron diferencias en relación a la resistina cuando compararon niños obesos vs niños con peso normal.

Con relación a la ghrelina Reinehr y col⁵⁷⁴, en 37 niños obesos tras una dieta con bajo contenido en grasa y alta en hidratos de carbono, en el control anual de la

población que disminuyó su $IMC \geq 0,5$ SDS, no encontraron un aumento en los niveles de la ghrelina. Sí observaron disminución de la insulina, del índice HOMA-IR, de la leptina y un aumento de la adiponectina. En cambio Zou y col.⁶³⁴ en 45 niños obesos en un campamento de verano de un mes de duración, observaron que la ghrelina aumentó cuando se produjo una disminución del IMC. Igualmente Kelishadi y col.⁶²⁹ en 92 niños iraníes obesos que disminuyeron su IMC encontraron un aumento significativo de la ghrelina, disminución de la leptina y del índice HOMA-IR en los primeros seis meses, sin embargo cuando el peso se mantuvo o aumentó en el segundo semestre la ghrelina fue disminuyendo nuevamente.

La ghrelina habitualmente se encuentra disminuída en la obesidad, como parte de los mecanismos para mantener el peso y/o por la IR^{569, 607, 616}. Cuando existe una disminución del peso ya sea por la dieta, aumento de la actividad física o por la acción de fármacos se produce un aumento de los niveles de ghrelina como observaron Soriano-Guillén y col.⁵⁶⁹, Zou y col.⁶³⁴ y Kelishadi y col.⁶²⁹. La ghrelina entonces ejercerá su acción orexígena a nivel de las neuronas NPY/AgRP en el núcleo arcuato del hipotálamo y producirá cambios en el apetito y en el gasto energético. Este comportamiento de la ghrelina, hace que sea difícil mantener la pérdida de peso a largo plazo

En el control anual de los niños que habían perdido más de 0,5 SDS la ghrelina disminuyó. Este hallazgo en nuestra población podría deberse, a la suma de varios factores: por una parte a las normas de alimentación de los niños, donde se restringió los alimentos con alto contenido de grasa e indirectamente aumentó el aporte de hidratos de carbono aunque no hemos cuantificado específicamente el porcentaje de este aporte. De manera similar Reinehr y col.⁶³⁵ habían observado en los niños obesos que disminuyeron su $IMC \geq 0,5$ SDS que no existían diferencias significativas con relación a la ghrelina, en cambio si disminuyeron la insulina y la leptina cuando la dieta tenía un mayor contenido de hidratos de carbono. En otro trabajo parecido el mismo autor había observado un comportamiento similar de la ghrelina y se atribuyó a que la dieta tenía un alto contenido de hidratos de carbono y bajo en grasa⁵⁷⁴. Otro factor a tener en cuenta en nuestro trabajo, fue que la disminución más importante del IMC se produjo en los primeros seis meses del seguimiento, siendo menor en el segundo semestre lo que podría llevar a una disminución de los niveles de ghrelina en la fase de mantenimiento

de manera similar a lo observado por Garcia y col.⁶³⁶ y Kelishadi y col.⁶²⁹ Esto sugiere que el balance energético juega un papel muy importante en el nivel de la ghrelina a corto plazo, pero no parece que la ghrelina sea un regulador del balance energético a más largo plazo. Así cuando el balance energético es negativo durante la pérdida de peso el nivel de la ghrelina aumenta pero cuando este se estabiliza o se vuelve positivo retorna a su nivel basal. También contemplamos la posibilidad de una disminución insuficiente del IMC. Porque estas diferencias en los niveles de la ghrelina entre la población al inicio del estudio y en el control anual no se observaron cuando la disminución fue mayor (≥ 1 SDS).

Para finalizar debemos destacar que este estudio a pesar de ser prospectivo presenta limitaciones, algunas propias del estudio en sí mismo. Una limitación puede ser la falta de homogeneidad en el número de niños puberales que se encontraban en los distintos estadios de la clasificación de Tanner, a pesar de los intentos que los grupos fueran lo más homogéneo posible. La ausencia de algunos datos recogidos en forma estructurada en la historia clínica de los niños y en algunos casos la falta de material para las determinaciones analíticas principalmente en el seguimiento y por último la utilización del índice HOMA para la determinación de la resistencia a la insulina en lugar de la realización de un clamp de glucosa para determinar la sensibilidad y/o resistencia a la insulina in vivo. También encontramos limitaciones que son propias de los resultados por la imposibilidad de sacar conclusiones epidemiológicas, considerando la prevalencia muy baja del síndrome metabólico en nuestra población de niños obesos.

6. CONCLUSIONES

El análisis de los resultados del presente trabajo conduce a las siguientes conclusiones:

1. La prevalencia del síndrome metabólico en nuestra población pediátrica con obesidad es baja.
2. Existe una población de niños con riesgo para desarrollar el síndrome metabólico si no se implantan las medidas preventivas adecuadas.
3. La prevalencia de la resistencia a la insulina en nuestra población de niños obesos es escasa.
4. Los niños con resistencia a la insulina presentan diferencias en los niveles plasmáticos de los criterios del síndrome metabólico, de las adipocinas y la ghrelina.
5. Con la modificación del estilo de vida en los niños se consigue la disminución del IMC-z y la mejoría en los criterios del síndrome metabólico.
6. Con la disminución del IMC-z observamos que disminuyen los niveles de la leptina e insulina y aumentan los niveles de la adiponectina, lo que indican la mejoría metabólica de estos pacientes.

7. BIBLIOGRAFÍA

Bibliografia

1. Goran MI. Measurement issues related to studies of childhood obesity: assessment of body composition, body fat distribution, physical activity, and food intake. *Pediatrics* 1998; 101: 505-518.
2. Lobstein T, Baur L, Uauy R, for the IASO International Obesity TaskForce. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obesity Reviews* 2004; May 4; 1:4-85.
3. Hall DM, Cole TJ. What use is the BMI? *Arch. Dis. Child* 2006; 91: 283-286.
4. Reilly JJ, Wilson ML, Summerbell CD, Wilson DC. Obesity: diagnosis, prevention, and treatment; evidence based answers to common questions. *Arch. Dis. Child* 2002; 86: 392-394.
5. Freedman DS. et al. Height and adiposity among children. *Obes. Res.* 2004; 12, 846-853.
6. Pietrobelli A. et al. Body mass index as a measure of adiposity among children and adolescents: a validation study. *J. Pediatr* 1998; 132: 204-210 .
7. Sardinha LB, Going SB, Teixeira PJ, Lohman TG. Receiver operating characteristic analysis of body mass index, triceps skinfold thickness, and arm girth for obesity screening in children and adolescents. *Am. J. Clin Nutr* 1999; 70: 1090-1095.
8. Goran MI, Gower BA. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes* 2001; 50: 2444-2450.
9. Ross R, Fortier L, Hudson R. Separate associations between visceral and subcutaneous adipose tissue distribution, insulin and glucose levels in obese women. *Diabetes Care* 1996; 19: 1404-1411.
10. Hirschler V, Aranda C, Calcagno ML, Maccalini G, Jadzinsky M. Can waist circumference identify children with the metabolic syndrome? *Arch. Pediatr Adolesc. Med* 2005; 159: 740-744.
11. Lee S, Bacha F, Gungor N, Arslanian SA. Waist circumference is an independent predictor of insulin resistance in black and white youths. *J. Pediatr* 2006; 148: 188-194.
12. Lee S, Bacha F, Arslanian SA. Waist circumference, blood pressure, and lipid components of the metabolic syndrome. *J. Pediatr* 2006; 149: 809-816.
13. Freedman DS, Serdula MK, Srinivasan SR, Berenson GS. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am. J. Clin Nutr* 1999; 69: 308-317.

14. Zimmet P. et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007; 8: 299-306.
15. McCarthy HD, Jarrett KV, Crawley HF. The development of waist circumference percentiles in British children aged 5.0-16.9 y. *Eur. J. Clin Nutr* 2001; 55: 902-907.
16. Eisenmann JC. Waist circumference percentiles for 7- to 15-year-old Australian children. *Acta Paediatr* 2005; 94:1182-1185.
17. Schwandt P, Kelishadi R, Haas GM. First reference curves of waist circumference for German children in comparison to international values: the PEP Family Heart Study. *World J. Pediatr* 2008; 4: 259-266.
18. Katzmarzyk PT. Waist circumference percentiles for Canadian youth 11-18y of age. *Eur. J. Clin Nutr* 2002; 58: 1011-1015.
19. Grupo colaborativo AEP-SENC-SEEDO. Curva de referencia para tipificación ponderal. Dossier de consenso; 2002.
20. Serra Majem L, Ribas Barbas L, Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo C, Saavedra Santana P. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultado del Estudio enKid (1998-2000). *Med Clin (Barc)* 2003; 121: 725-732.
21. Longas AF. et al. Longitudinal study of normal spanish children from birth to adulthood anthropometric, puberty, radiological and intellectual data. *Pediatr Endocrinol Rev* 2005; 2 (Suppl 4): 425.
22. Moreno LA. et al. Waist circumference values in Spanish children-gender related differences. *Eur. J. Clin Nutr* 1999; 53: 429-433.
23. Maffeis C, Pietrobelli A, Grezzani A, Provera S, Tato L. Waist circumference and cardiovascular risk factors in prepubertal children. *Obes. Res* 2001; 9: 179-187.
24. Power C, Lake JK, Cole TJ. Measurement and long-term health risks of child and adolescent fatness. *Int. J. Obes Relat Metab Disord* 1997; 21:507-526.
25. Wells JC. A critique of the expression of paediatric body composition data. *Arch. Dis. Child* 2001; 85: 67-72 .
26. Wells JC. et al. Four-component model of body composition in children: density and hydration of fat-free mass and comparison with simpler models. *Am. J. Clin Nutr* 1999; 69: 904-912.
27. Davies PS, Day JM, Cole TJ. Converting Tanner-Whitehouse reference tricep and subscapular skinfold measurements to standard deviation scores. *Eur. J. Clin Nutr* 1993; 47: 559-566.
28. Goran MI, Driscoll P, Johnson R, Nagy TR, Hunter G. Cross-calibration of body-composition techniques against dual-energy X-ray absorptiometry in young children. *Am. J. Clin Nutr* 1996; 63 299-305.

29. Goran MI, Gower BA, Treuth M, Nagy TR. Prediction of intra-abdominal and subcutaneous abdominal adipose tissue in healthy pre-pubertal children. *Int. J. Obes Relat Metab Disord* 1998; 22, 549-558.
30. Lee SY, Gallagher D. Assessment methods in human body composition. *Curr. Opin. Clin Nutr Metab Care* 2008; 11: 566-572.
31. Sweeting HN. Measurement and definitions of obesity in childhood and adolescence: a field guide for the uninitiated. *Nutr J* 2007; 6: 32.
32. Wabitsch M. et al. Body composition in 5-18-y-old obese children and adolescents before and after weight reduction as assessed by deuterium dilution and bioelectrical impedance analysis. *Am. J. Clin Nutr* 1996; 64, 1-6
33. Tyrrell VJ. et al. Foot-to-foot bioelectrical impedance analysis: a valuable tool for the measurement of body composition in children. *Int. J. Obes Relat Metab Disord* 2001; 25 :273-278.
34. McCarthy HD, ColeTJ, Fry T, Jebb SA, Prentice AM. Body fat reference curves for children. *Int. J. Obes (Lond)* 2006; 30. 598-602.
35. Fields DA, Goran MI, McCrory MA. Body-composition assessment via air-displacement plethysmography in adults and children: a review. *Am. J. Clin Nutr* 2002; 75: 453-467.
36. Bosity-Westphal A. et al. Validation of air-displacement plethysmography for estimation of body fat mass in healthy elderly subjects. *Eur. J. Nutr* 2003; 42: 207-216.
37. Ballabriga A, Carrascosa A. Nutrición en la infancia y adolescencia. 3ª edición (II).Madrid. ed. ERGON; 2006. p 668-703.
38. Ministerio de Sanidad y Consumo. Prevención de la obesidad infantil y juvenil. Madrid. ed. Semfyc; 2007. p. 1-44.
39. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech. Rep. Ser* 2000; 894: i-253.
40. Low S, Chin MC, Ma S, Heng D, Deurenberg-Yap M. Rationale for redefining obesity in Asians. *Ann Acad. Med Singapore* 2009; 38: 66-69.
41. Misra A. Revisions of cutoffs of body mass index to define overweight and obesity are needed for the Asian-ethnic groups. *Int. J. Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 1294-1296.
42. Barlow SE. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics* 2007; 120 (Suppl 4) S164-S192.
43. 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.

44. Instituto de investigación sobre Crecimiento y Desarrollo. Curvas y Tablas de Crecimiento (Estudio longitudinal y transversal). Bilbao. ed. Fundación Faustino Obergozo Eizaguirre; 2004. p 1-36.
45. Carrascosa A, Yeste D, Copil A, Gussinye, M. Secular growth changes. Weight, height and body mass index values in infant, children, adolescent and young adults from Barcelona population. *Med. Clin. (Barc.)* 2004;123: 445-451.
46. Carrascosa LA. et al. Spanish cross-sectional growth study 2008. Part II. Height, weight and body mass index values from birth to adulthood. *An Pediatr (Barc)* 2008; 68: 552-569.
47. World Health Organization. Global strategy on diet physical activity and health: obesity and overweight. Geneva. ed. World Health Organization; 2004.
48. Ogden CLP. Prevalence of Overweight and Obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006; 295: 1549-1555.
49. Ogden CLP. High Body Mass Index for Age Among US Children and Adolescents, 2003-2006. *JAMA* 2008; 299: 2401-2405.
50. Lobstein T. Prevalence of overweight among children in Europe. *Obesity Reviews* 2003; 4: 195-200.
51. PAIDOS 84. Estudio epidemiológico sobre nutrición y obesidad infantil. Madrid. Editorial Jogamar ; 2003.
52. Moreno L. et al. Overweight Obesity and Body Fat Composition in Spanish Adolescents. *Ann Nutr Metab* 2005; 49: 71-76 .
53. Departamento de sanidad del Gobierno Vasco. Encuesta de nutrición 2005. Hábitos alimentarios y estado de salud de la población vasca de 4-18 años. Vitoria-España. ed. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco; 2005. p 1-57.
54. Larranaga N. Prevalence of obesity in 4-18-year-old population in the Basque Country, Spain. *Obesity Reviews* 2007; 8: 281-287.
55. Vela A. et al. Plan de intervención en la prevención de obesidad infantil "Erosatuna Zainduz". *Obesidad* 2009; 7(2): 91-95.
56. Bueno Lozano G, Moreno Aznar L, Garagorri Otero J, Bueno Sanchez M. Aspectos clínicos-epidemiológicos de la obesidad infantil. *An Pediatr* 2008; 68 :45-51.
57. Wardle J, Carnell S, Haworth CM, Plomin R. Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment. *Am. J. Clin Nutr* 2008; 87: 398-404.
58. Crocker MK, Yanovski JA. Pediatric obesity: etiology and treatment. *Endocrinol. Metab Clin North Am* 2009; 38: 525-548.

59. Bogardus C. et al. Familial dependence of the resting metabolic rate. *N. Engl. J. Med* 1986; 315: 96-100 .
60. Stunkard AJ. et al. An adoption study of human obesity. *N. Engl. J. Med* 1986; 314: 193-198.
61. Noel J. Diabetes mellitus: a thrifty genotype detrimental by "progress"? *An j Human Genet* 1962; 14: 353-362.
62. Rankinen T. et al. The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity (Silver. Spring)* 2006; 14: 529-644.
63. Montague CT. et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387: 903-908.
64. Farooqi IS. et al. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *N. Engl. J. Med* 2007; 356:237-247.
65. Farooqi IS. et al. Partial leptin deficiency and human adiposity. *Nature* 2001; 414: 34-35.
66. Tanofsky-Kraff M. et al. Eating-disordered behaviors, body fat, and psychopathology in overweight and normal-weight children. *J. Consult Clin Psychol* 2004; 72: 53-61.
67. Coll AP, Farooqi IS, Challis BG, Yeo GS, O'Rahilly S. Proopiomelanocortin and energy balance: insights from human and murine genetics. *J. Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 2557-2562.
68. Challis BG. et al. A missense mutation disrupting a dibasic prohormone processing site in pro-opiomelanocortin (POMC) increases susceptibility to early-onset obesity through a novel molecular mechanism. *Hum. Mol. Genet* 2002; 11: 1997-2004.
69. Krude H. et al. Obesity due to proopiomelanocortin deficiency: three new cases and treatment trials with thyroid hormone and ACTH4-10. *J. Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4633-4640.
70. Krude H. et al. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat. Genet* 1998; 19: 155-157.
71. Farooqi IS. et al. Hyperphagia and early-onset obesity due to a novel homozygous missense mutation in prohormone convertase 1/3. *J. Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3369-3373.
72. Jackson RS. et al. Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene. *Nat. Genet* 1997; 16: 303-306.
73. Cone RD. Anatomy and regulation of the central melanocortin system. *Nat. Neurosci* 2005; 8: 571-578.

74. Farooqi IS. et al. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N. Engl. J. Med* 2003; 348:1085-1095.
75. Greenfield JR. et al. Modulation of blood pressure by central melanocortineric pathways. *N. Engl. J. Med* 2009; 360: 44-52.
76. Han JC. et al. Brain-derived neurotrophic factor and obesity in the WAGR syndrome. *N. Engl. J. Med* 2008; 359: 918-927.
77. Yeo GS, Connie Hung CC, Rochford J. et al A de novo mutation affecting human TrkB associated with severe obesity and developmental delay. *Nat Neurosci* 2004; 7: 1187-1189.
78. Thorleifsson G. et al. Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nat Genet* 2009;41:18-24.
79. Meyre D. et al. Genome-wide association study for early-onset and morbid adult obesity identifies three new risk loci in European populations. *Nat Genet* 2009; 41:157-159.
80. Scuteri A. et al. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. *PLoS. Genet* 2007; 3: e115.
81. Frayling TM. et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 2007; 316 : 889-894.
82. Loos RJ, Bouchard C. FTO: the first gene contributing to common forms of human obesity. *Obes. Rev* 2008; 9: 246-250.
83. Wardle J, Llewellyn C, Sanderson S, Plomin R. The FTO gene and measured food intake in children. *Int. J. Obes (Lond)* 33, 42-45 (2009).
84. Wardle J. et al. Obesity associated genetic variation in FTO is associated with diminished satiety. *J. Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3640-3643.
85. Cecil JE, Tavendale R, Watt P, Hetherington MM, Palmer CN. An obesity-associated FTO gene variant and increased energy intake in children. *N. Engl. J. Med* 2008; 359: 2558-2566.
86. Celi FS, Shuldiner AR. The role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in diabetes and obesity. *Curr. Diab. Rep* 2002; 2: 179-185.
87. Jalba MS, Rhoads GG, Demissie K. Association of codon 16 and codon 27 beta 2-adrenergic receptor gene polymorphisms with obesity: a meta-analysis. *Obesity (Silver. Spring)* 2008; 16: 2096-2106.
88. Clement K. et al. Genetic variation in the beta 3-adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity. *N. Engl. J. Med* 1995; 333: 352-354.

89. Kadowaki H. et al. A mutation in the beta 3-adrenergic receptor gene is associated with obesity and hyperinsulinemia in Japanese subjects. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 1995; 215: 555-560 (1995).
90. Brand MD. et al. Mitochondrial superoxide: production, biological effects, and activation of uncoupling proteins. *Free Radic. Biol. Med* 2004; 37:755-767.
91. Jia JJ, Zhang X, Ge CR, Jois M. The polymorphisms of UCP2 and UCP3 genes associated with fat metabolism, obesity and diabetes. *Obes. Rev* 2009; 10, 519-526.
92. Erdie-Lalena CR, HolmVA, Kelly PC, Frayo RS, Cummings DE. Ghrelin levels in young children with Prader-Willi syndrome. *J. Pediatr* 2006; 149: 199-204.
93. Cummings DE. et al. Elevated plasma ghrelin levels in Prader Willi syndrome. *Nat. Med* 2002; 8: 643-644.
94. Vaag A. et al. Metabolic aspects of insulin resistance in individuals born small for gestational age. *Horm. Res* 2006; 65 (Suppl 3): 137-143.
95. Ebbeling CB, Pawlak DB, Ludwig DS. Childhood obesity: public-health crisis, common sense cure. *Lancet* 2002, 360: 473-482.
96. Whitaker RC, Dietz WH. Role of the prenatal environment in the development of obesity. *J. Pediatr* 1998; 132: 768-776.
97. Parsons TJ, Power C, Logan S, Summerbell CD. Childhood predictors of adult obesity: a systematic review. *Int. J. Obes. Relat Metab Disord* 1999; 23 (Supp 8): S1-107.
98. Grummer-Strawn LM, Mei Z. 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: e81-e86.
99. Arenz S, Ruckerl R, Koletzko B, von KR. Breast-feeding and childhood obesity-a systematic review. *Int. J. Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 1247-1256.
100. Owen CG, Martin RM, Whincup PH, Smith GD, Cook, DG. Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: a quantitative review of published evidence. *Pediatrics* 115, 1367-1377 (2005).
101. Palou A, Pico C. Leptin intake during lactation prevents obesity and affects food intake and food preferences in later life. *Appetite* 2009; 52: 249-252.
102. Zadik Z, Borondukov E, Zung A, Reifen R. Adult height and weight of breast-fed and bottle-fed Israeli infants. *J. Pediatr Gastroenterol. Nutr* 2003; 37:462-467.
103. Type 2 diabetes in children and adolescents. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2000; 23: 381-389.

104. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N. Engl. J. Med* 1997; 337: 869-873.
105. Shrewsbury V, Wardle J. Socioeconomic status and adiposity in childhood: a systematic review of cross-sectional studies 1990-2005. *Obesity (Silver. Spring)* 2008; 16: 275-284.
106. Goodman E, Whitaker RC. A prospective study of the role of depression in the development and persistence of adolescent obesity. *Pediatrics* 2002;110: 497-504.
107. Al MA. et al. Adolescents' perceived weight associated with depression in young adulthood: a longitudinal study. *Obesity (Silver. Spring)* 2007; 15: 3097-3105.
108. Lawlor DA. et al. Is being overweight associated with behavioural problems in childhood and adolescence? Findings from the Mater-University study of pregnancy and its outcomes. *Arch. Dis. Child* 2005; 90: 692-697.
109. Aronne LJ, Segal KR. Weight gain in the treatment of mood disorders. *J. Clin Psychiatry* 2003; 64 (Suppl 8): 22-29.
110. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J. Biol. Chem* 1995; 270: 26746-26749.
111. Takahashi M. et al. Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int. J. Obes. Relat Metab Disord* 2000; 24: 861-868.
112. Shapiro L, Scherer PE. The crystal structure of a complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor. *Curr. Biol* 1998; 8: 335-338.
113. Pajvani UB. et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J. Biol. Chem* 2003; 278: 9073-9085.
114. Yamauchi T. et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003; 423: 762-769.
115. Yamauchi T. et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003; 423: 762-769.
116. Trujillo ME, Scherer PE. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease. *Endocr. Rev* 2006; 27: 762-778.
117. Fruebis J. et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 2001; 98: 2005-2010.

118. Yamauchi T. et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat. Med* 2002; 8: 1288-1295.
119. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003; 26: 2442-2450.
120. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat. Med* 2001; 7: 947-953.
121. Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J. Clin Invest* 2001; 108:1875-188.
122. Tao L. et al. Adiponectin cardioprotection after myocardial ischemia/reperfusion involves the reduction of oxidative/nitrative stress. *Circulation* 2007;115:1408-1416.
123. Shibata R. et al. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. *Nat. Med* 2005; 11: 1096-1103.
124. Arita, Y. et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 1999; 257:79-83.
125. Trujillo ME, Scherer PE. Adiponectin-journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *Journal of Internal Medicine* 2005; 257:167-175.
126. Xydakis AM. et al. Adiponectin, inflammation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: the impact of rapid weight loss through caloric restriction. *J. Clin. Endocrinol Metab* 2004; 89: 2697-2703.
127. Kojima S. et al. The variation of plasma concentrations of a novel, adipocyte derived protein, adiponectin, in patients with acute myocardial infarction. *Heart* 2003; 89: 667
128. Kumada M. et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* 2003; 23: 85-89.
129. Altinova AE. et al. Decreased plasma adiponectin is associated with insulin resistance and HDL cholesterol in overweight subjects. *Endocr. J* 2007; 54: 221-226.
130. Pischon T. et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; 291: 1730-1737.
131. Weyer C. et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J. Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1930-1935.

132. Stefan N. et al. Plasma adiponectin concentrations in children: relationships with obesity and insulinemia. *J. Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4652-4656.
133. Yang WS. et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J. Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3815-3819.
134. Madsen EL. et al. Weight loss larger than 10% is needed for general improvement of levels of circulating adiponectin and markers of inflammation in obese subjects: a 3-year weight loss study. *Eur. J. Endocrinol* 2008; 158: 179-187.
135. Yu JG. et al. The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 2002; 51: 2968-2974.
136. Hotta K. et al. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes* 2001; 50:1126-1133.
137. Zhang Y. et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432.
138. Masuzaki H. et al. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat. Med* 1997; 3: 1029-1033.
139. Hauguel de MS, Lepercq J. Placental leptin and pregnancy pathologies. *Gynecol. Obstet. Fertil* 2001; 29: 534-537.
140. Butte NF, Hopkinson JM, Nicolson MA. Leptin in human reproduction: serum leptin levels in pregnant and lactating women. *J. Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:585-589.
141. Sobhani I. et al. Leptin secretion and leptin receptor in the human stomach. *Gut* 2000; 47: 178-183.
142. Bado A. et al. The stomach is a source of leptin. *Nature* 1998; 394: 790-793.
143. Zhang F, Chen Y, Heiman M, Dimarchi R. Leptin: structure, function and biology. *Vitam. Horm* 2005; 71: 345-372.
144. Levy JR, Stevens W. The effects of insulin, glucose, and pyruvate on the kinetics of leptin secretion. *Endocrinology* 2001; 142: 3558-3562.
145. Leal-Cerro A, Soto A, Martinez MA, Dieguez C, Casanueva FF. Influence of cortisol status on leptin secretion. *Pituitary* 2001; 4: 111-116.
146. Trayhurn P, Hoggard N, Mercer JG, Rayner DV. Leptin: fundamental aspects. *Int. J. Obes Relat Metab Disord* 1999; 23 (Suppl 1): 22-28.
147. Kus I. et al. Pinealectomy increases and exogenous melatonin decreases leptin production in rat anterior pituitary cells: an immunohistochemical study. *Physiol Res* 2004; 53: 403-408.

148. Lagace DC, McLeod RS, Nachtigal MW. Valproic acid inhibits leptin secretion and reduces leptin messenger ribonucleic acid levels in adipocytes. *Endocrinology* 2004;145: 5493-5503.
149. Tartaglia LA. et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995; 83:1263-1271.
150. Hileman SM, Tornøe J, Flier JS, Bjorbaek C. Transcellular transport of leptin by the short leptin receptor isoform ObRa in Madin-Darby Canine Kidney cells. *Endocrinology* 141, 1955-1961 (2000).
151. Elmquist JK, Bjorbaek C, Ahima RS, Flier JS, Saper CB. Distributions of leptin receptor mRNA isoforms in the rat brain. *J. Comp Neurol* 1998; 395: 535-547.
152. Emilsson V, Liu YL, Cawthorne MA, Morton NM, Davenport M. Expression of the functional leptin receptor mRNA in pancreatic islets and direct inhibitory action of leptin on insulin secretion. *Diabetes* 1997; 46: 313-316.
153. Hoggard N. et al. Localization of leptin receptor mRNA splice variants in murine peripheral tissues by RT-PCR and in situ hybridization. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 1997; 232: 383-387.
154. Kielar D. et al. Leptin receptor isoforms expressed in human adipose tissue. *Metabolism* 1998; 47: 844-847.
155. Harigaya A, Nagashima K, NakoY, Morikawa A. Relationship between concentration of serum leptin and fetal growth. *J. Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3281-3284.
156. Harigaya A, Onigata K, NakoY, Nagashima K, Morikawa A. Role of serum leptin in the regulation of weight gain in early infancy. *Biol. Neonate* 1999; 75: 234-238.
157. Considine RV. et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N. Engl. J. Med* 1996; 334: 292-295.
158. Rentsch J, Levens N, Chiesi M. Recombinant ob-gene product reduces food intake in fasted mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 1995; 214: 131-136.
159. Farooqi IS. et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J. Clin Invest* 2002; 110: 1093-1103.
160. Saad MF. et al. Sexual dimorphism in plasma leptin concentration. *J. Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 579-584.
161. Kennedy A. et al. The metabolic significance of leptin in humans: gender-based differences in relationship to adiposity, insulin sensitivity, and energy expenditure. *J. Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1293-1300.

162. Ostlund RE Jr, Yang JW, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. *J. Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3909-3913.
163. Nicklas BJ, Katzel LI, Ryan AS, Dennis KE, Goldberg AP. Gender differences in the response of plasma leptin concentrations to weight loss in obese older individuals. *Obes. Res* 1997; 5: 62-68.
164. Kalsbeek A. et al. The suprachiasmatic nucleus generates the diurnal changes in plasma leptin levels. *Endocrinology* 2001; 142: 2677-2685.
165. Mantzoros CS. et al. Synchronicity of frequently sampled thyrotropin (TSH) and leptin concentrations in healthy adults and leptin-deficient subjects: evidence for possible partial TSH regulation by leptin in humans. *J. Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3284-3291.
166. Ankarberg-Lindgren,C. et al. Leptin levels show diurnal variation throughout puberty in healthy children, and follow a gender-specific pattern. *Eur. J. Endocrinol* 2001; 145: 43-51.
167. Grumbach MM. The neuroendocrinology of human puberty revisited. *Horm. Res* 2002; 57 (Suppl 2): 2-14.
168. Rutters F. et al. The relationship between leptin, gonadotropic hormones, and body composition during puberty in a Dutch children cohort. *Eur. J. Endocrinol* 2009; 160: 973-978.
169. Matkovic V. et al. Leptin is inversely related to age at menarche in human females. *J. Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3239-3245.
170. Strobel A, Issad T, Camoin L, Ozata M, Strosberg AD. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat. Genet* 1998; 18: 213-215.
171. Farooqi IS, O'Rahilly S. Leptin: a pivotal regulator of human energy homeostasis. *Am. J. Clin Nutr* 2009; 89: 980S-984S.
172. Steppan CM. et al. A family of tissue-specific resistin-like molecules. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 2001; 98; 502-506.
173. Steppan CM, Lazar MA. The current biology of resistin. *J. Intern. Med* 2004; 255: 439-447.
174. Steppan CM. et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-312.
175. Savage DB. et al. Resistin/Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma action in humans. *Diabetes* 2001;50: 2199-2202.

176. Savage DB. et al. Resistin/Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma action in humans. *Diabetes* 2001; 50: 2199-2202.
177. Hotamisligil GS. The irresistible biology of resistin. *J. Clin. Invest* 2003; 111: 173-174.
178. Yannakoulia, M. et al. Body fat mass and macronutrient intake in relation to circulating soluble leptin receptor, free leptin index, adiponectin, and resistin concentrations in healthy humans. *J. Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1730-1736.
179. Azuma K. et al. Correlation between serum resistin level and adiposity in obese individuals. *Obes. Res* 2003; 11: 997-1001.
180. Silha JV. et al. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur. J. Endocrinol* 2003; 149: 331-335.
181. Zhang JL, Qin YW, Zheng X, Qiu JL, Zou DJ. Serum resistin level in essential hypertension patients with different glucose tolerance. *Diabet. Med* 2003; 20: 828-831.
182. Janke J, Engeli S, Gorzelniak K, Luft FC, Sharma AM. Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. *Obes. Res* 2002; 10: 1-5.
183. Fehmman HC, Heyn J. Plasma resistin levels in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and in healthy controls. *Horm. Metab Res* 2002; 34: 671-673.
184. Pfutzner A, Langenfeld M, Kunt T, Lobig M, Forst T. Evaluation of human resistin assays with serum from patients with type 2 diabetes and different degrees of insulin resistance. *Clin Lab* 2003, 49: 571-576.
185. Inadera H. The usefulness of circulating adipokine levels for the assessment of obesity-related health problems. *Int. J. Med Sci* 2008; 5: 248-262.
186. Gerber M. et al. Serum resistin levels of obese and lean children and adolescents: biochemical analysis and clinical relevance. *J. Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4503-4509.
187. Reinehr T, Roth CL, Menke T, Andler W. Resistin concentrations before and after weight loss in obese children. *Int. J. Obes. (Lond)* 2006; 30: 297-30.
188. Shetty GK, Economides PA, Horton ES, Mantzoros CS, Veves A. Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2450-2457.
189. Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin--the classical, resistin--the controversial, adiponectin--the promising, and more to come. *Best Pract. Res. Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 525-546.

190. Weyer C, Foley JE, Bogardus C, Tataranni PA, Pratley RE. Enlarged subcutaneous abdominal adipocyte size, but not obesity itself, predicts type II diabetes independent of insulin resistance. *Diabetologia* 2000; 43: 1498-1506.
191. Lundgren M. et al. Fat cell enlargement is an independent marker of insulin resistance and 'hyperleptinaemia'. *Diabetologia* 2007; 50: 625-633.
192. Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J. Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1023-1033.
193. de Lemos JA. et al. Association between plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1 and long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 107: 690-695.
194. Gerhardt CC, Romero IA, Canello R, Camoin L, Strosberg AD. Chemokines control fat accumulation and leptin secretion by cultured human adipocytes. *Mol. Cell Endocrinol* 2001; 175: 81-92.
195. Nomura S, Shouzu A, Omoto S, Nishikawa M, Fukuhara S. Significance of chemokines and activated platelets in patients with diabetes. *Clin. Exp. Immunol* 2000; 121: 437-443.
196. Kim CS. 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. (Lond)* 2006; 30: 1347-1355.
197. Kern PA. et al. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J. Clin. Invest* 1995; 95: 2111-2119.
198. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am. J. Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280: E745-E751.
199. Aguirre V. et al. Phosphorylation of Ser307 in insulin receptor substrate-1 blocks interactions with the insulin receptor and inhibits insulin action. *J. Biol. Chem* 2002; 277: 1531-1537.
200. 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: 45777-45784.
201. Mohamed-Ali V. et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J. Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4196-4200.
202. Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppack SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int. J. Obes. Relat Metab Disord* 1998; 22: 1145-1158.

203. Urs S. et al. Gene expression profiling in human preadipocytes and adipocytes by microarray analysis. *J. Nutr* 2004; 134: 762-770.
204. 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: 45777-45784.
205. Trujillo ME. et al. Interleukin-6 regulates human adipose tissue lipid metabolism and leptin production in vitro. *J. Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5577-5582.
206. Fernandez-Real JM, Broch M, Vendrell J, Richart C, Ricart W. Interleukin-6 gene polymorphism and lipid abnormalities in healthy subjects. *J. Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1334-1339.
207. Di Gregorio GB, Hensley L, Lu T, Ranganathan G, Kern PA. Lipid and carbohydrate metabolism in mice with a targeted mutation in the IL-6 gene: absence of development of age-related obesity. *Am. J. Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287: E182-E187.
208. Wallenius V. et al. Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. *Nat. Med* 2002; 8: 75-79.
209. Besedovsky HO, del RA. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocr. Rev* 1996; 17: 64-102.
210. Pearson TA. et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
211. Cook DG. et al. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2000; 149: 139-150.
212. Haddy N. et al. IL-6, TNF-alpha and atherosclerosis risk indicators in a healthy family population: the STANISLAS cohort. *Atherosclerosis* 2003; 170: 277-283.
213. Yang Q. et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature* 2005; 436: 356-362.
214. Jia W. et al. Association of serum retinol-binding protein 4 and visceral adiposity in Chinese subjects with and without type 2 diabetes. *J. Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3224-3229.
215. Balagopal P. et al. Reduction of elevated serum retinol binding protein in obese children by lifestyle intervention: association with subclinical inflammation. *J. Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1971-1974.
216. Aeberli I. et al. Serum retinol-binding protein 4 concentration and its ratio to serum retinol are associated with obesity and metabolic syndrome components in children. *J. Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4359-4365.

217. Janke J. et al. Retinol-binding protein 4 in human obesity. *Diabetes* 2006; 55: 2805-2810.
218. Skurk T, Hauner H. Obesity and impaired fibrinolysis: role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1. *Int. J. Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 1357-1364.
219. De Mitrio, V et al. Plasma plasminogen activator inhibitor-I is associated with plasma leptin irrespective of body mass index, body fat mass, and plasma insulin and metabolic parameters in premenopausal women. *Metabolism* 1999; 48: 960-964.
220. Woods SC, Seeley RJ, Porte D Jr, Schwartz MW. Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science* 1998; 280: 1378-1383.
221. Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404: 661-671.
222. Woods SC, D'Alessio DA. Central control of body weight and appetite. *J. Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: S37-S50.
223. Raybould HE. Mechanisms of CCK signaling from gut to brain. *Curr. Opin. Pharmacol* 2007; 7: 570-574.
224. Chandra R, Liddle RA. Cholecystokinin. *Curr. Opin. Endocrinol Diabetes Obes* 2007; 14: 63-67.
225. Moran TH, Baldessarini AR, Salorio CF, Lowery T, Schwartz GJ. Vagal afferent and efferent contributions to the inhibition of food intake by cholecystokinin. *Am. J. Physiol* 1997; 272: R1245-R1251.
226. Ahima RS, Antwi DA. Brain regulation of appetite and satiety. *Endocrinol. Metab Clin North Am* 2008; 37: 811-823.
227. Rinaman L. Visceral sensory inputs to the endocrine hypothalamus. *Front Neuroendocrinol* 2007; 28: 50-60.
228. Berthoud HR. Interactions between the "cognitive" and "metabolic" brain in the control of food intake. *Physiol Behav* 2007; 91: 486-498.
229. Beglinger C, Degen L, Matzinger D, D'Amato M, Drewe J. Loxiglumide, a CCK-A receptor antagonist, stimulates calorie intake and hunger feelings in humans. *Am. J. Physiol Regul. Integr. Comp Physiol* 2001; 280: R1149-R1154.
230. Dube PE, Brubaker PL. Nutrient, neural and endocrine control of glucagon-like peptide secretion. *Horm. Metab Res* 2004; 36: 755-760.
231. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1696-1705.

232. Mentlein R. Dipeptidyl-peptidase IV (CD26)-role in the inactivation of regulatory peptides. *Regul. Pept* 1999; 85: 9-24.
233. Vahl T.P. et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptors expressed on nerve terminals in the portal vein mediate the effects of endogenous GLP-1 on glucose tolerance in rats. *Endocrinology* 2007; 148: 4965-4973.
234. Knauf C. et al. Brain glucagon-like peptide-1 increases insulin secretion and muscle insulin resistance to favor hepatic glycogen storage. *J. Clin Invest* 2005; 115: 3554-3563.
235. Gutzwiller JP. et al. Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and reduces food intake in patients with diabetes mellitus type 2. *Am. J. Physiol* 1999; 276: R1541-R1544.
236. Toft-Nielsen MB, Madsbad S, Holst JJ. Continuous subcutaneous infusion of glucagon-like peptide 1 lowers plasma glucose and reduces appetite in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999;22: 1137-1143.
237. Naslund E. et al. Energy intake and appetite are suppressed by glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in obese men. *Int. J. Obes. Relat Metab Disord* 1999; 23: 304-311.
238. Gutzwiller JP. et al. Glucagon-like peptide-1: a potent regulator of food intake in humans. *Gut* 1999; 44: 81-86.
239. Kastin AJ, Akerstrom V, Pan W. Interactions of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) with the blood-brain barrier. *J. Mol. Neurosci* 2002; 18: 7-14.
240. Delgado-Aros S. et al. Effect of GLP-1 on gastric volume, emptying, maximum volume ingested, and postprandial symptoms in humans. *Am. J. Physiol Gastrointest. Liver Physiol* 2002; 28: 424-431.
241. Navarro M. et al. Colocalization of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptors, glucose transporter GLUT-2, and glucokinase mRNAs in rat hypothalamic cells: evidence for a role of GLP-1 receptor agonists as an inhibitory signal for food and water intake. *J. Neurochem* 1996; 67: 1982-1991.
242. Shughrue PJ, Lane MV, Merchenthaler I. Glucagon-like peptide-1 receptor (GLP1-R) mRNA in the rat hypothalamus. *Endocrinology* 1996; 137: 5159-5162.
243. Madsbad S, Krarup T, Deacon CF, Holst JJ. Glucagon-like peptide receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of diabetes: a review of clinical trials. *Curr. Opin. Clin Nutr Metab Care* 2008; 11: 491-499.
244. Madsbad S. Treatment of type 2 diabetes with incretin-based therapies. *Lancet* 2009; 373: 438-439.
245. Ahren B. GLP-1-based therapy of type 2 diabetes: GLP-1 mimetics and DPP-IV inhibitors. *Curr. Diab. Rep* 2007; 7: 340-347.

246. Mentlein R, Dahms P, Grandt D, Kruger R. Proteolytic processing of neuropeptide Y and peptide YY by dipeptidyl peptidase IV. *Regul. Pept* 1993; 49: 133-144.
247. Grandt D. et al. Two molecular forms of peptide YY (PYY) are abundant in human blood: characterization of a radioimmunoassay recognizing PYY 1-36 and PYY 3-36. *Regul. Pept* 1994; 51:151-159.
248. Larhammar D. Structural diversity of receptors for neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide. *Regul. Pept* 1996; 65: 165-174.
249. Adrian TE. et al. Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY. *Gastroenterology* 1985; 89: 1070-1077.
250. Onaga T, Zabielski R, Kato S. Multiple regulation of peptide YY secretion in the digestive tract. *Peptides* 2002; 23: 279-290.
251. Dumont Y, Moyse E, Fournier A, Quirion R. Distribution of peripherally injected peptide YY ([125I] PYY (3-36)) and pancreatic polypeptide ([125I] hPP) in the CNS: enrichment in the area postrema. *J. Mol. Neurosci* 2007; 33: 294-304.
252. Challis BG. et al. Acute effects of PYY3-36 on food intake and hypothalamic neuropeptide expression in the mouse. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 2003; 311: 915-919.
253. Batterham RL. et al. Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature* 2002; 418: 650-654.
254. Le Roux CW. et al. Attenuated peptide YY release in obese subjects is associated with reduced satiety. *Endocrinology* 2006; 147: 3-8.
255. Stock S. et al. Ghrelin, peptide YY, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, and hunger responses to a mixed meal in anorexic, obese, and control female adolescents. *J. Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2161-2168.
256. Batterham,R.L. et al. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N. Engl. J. Med* 349, 941-948 (2003).
257. Lavebratt C, Alpman A, Persson B, Arner P, Hoffstedt J. Common neuropeptide Y2 receptor gene variant is protective against obesity among Swedish men. *Int. J. Obes. (Lond)* 2006; 30, 453-459.
258. Kieffer TJ, Habener JF. The glucagon-like peptides. *Endocr. Rev* 1999; 20: 876-913.
259. Fehmman HC. et al. Stable expression of the rat GLP-I receptor in CHO cells: activation and binding characteristics utilizing GLP-I(7-36)-amide, oxyntomodulin, exendin-4, and exendin(9-39). *Peptides* 1994;15:453-456.
260. Wynne K, Bloom SR. The role of oxyntomodulin and peptide tyrosine-tyrosine (PYY) in appetite control. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2: 612-620.

261. Wynne K. et al. Oxyntomodulin increases energy expenditure in addition to decreasing energy intake in overweight and obese humans: a randomised controlled trial. *Int. J. Obes. (Lond)* 2006; 30: 1729-1736.
262. Dakin CL. et al. Repeated ICV administration of oxyntomodulin causes a greater reduction in body weight gain than in pair-fed rats. *Am. J. Physiol Endocrinol. Metab* 2002; 283: E1173-E1177.
263. Wynne K. et al. Subcutaneous oxyntomodulin reduces body weight in overweight and obese subjects: a double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes* 2005; 54 ;2390-2395.
264. Kanamoto N. et al. Genomic structure and characterization of the 5'-flanking region of the human ghrelin gene. *Endocrinology* 2004; 145: 4144-4153.
265. Ariyasu H. et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J. Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4753-4758.
266. Cummings DE, Foster-Schubert KE, Overduin J. Ghrelin and energy balance: focus on current controversies. *Curr. Drug Targets* 2005; 6: 153-169.
267. Wiedmer P, Nogueiras R, Broglio F, D'Alessio D, Tschop MH. Ghrelin, obesity and diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 705-712.
268. Lu S. et al. Immunocytochemical observation of ghrelin-containing neurons in the rat arcuate nucleus. *Neurosci. Lett* 2002; 321:157-160.
269. Kojima M, Hosoda H, Kangawa K. Clinical endocrinology and metabolism. Ghrelin, a novel growth-hormone-releasing and appetite-stimulating peptide from stomach. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18:517-530.
270. Kojima M, Kangawa K. Structure and function of ghrelin. *Results Probl Cell Differ* 2008; 46: 89-115.
271. Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 2000; 279: 909-913.
272. Date Y. et al. Central effects of a novel acylated peptide, ghrelin, on growth hormone release in rats. *Biochem. Biophys. Res Commun* 2000; 275: 477-480.
273. Hataya Y. et al. A low dose of ghrelin stimulates growth hormone (GH) releasesynergistically with GH-releasing hormone in humans. *J. Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4552-4555.
274. Cummings DE. et al. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001; 50: 1714-1719.
275. Drazen DL, Vahl,TP, D'Alessio DA, Seeley RJ, Woods SC. Effects of a fixed meal pattern on ghrelin secretion: evidence for a learned response independent of nutrient status. *Endocrinology* 2006; 147: 23-30.

276. Tschop M , Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407: 908-913.
277. Wren AM. et al. Ghrelin causes hyperphagia and obesity in rats. *Diabetes* 2001; 50: 2540-2547.
278. Zigman JM. et al. Mice lacking ghrelin receptors resist the development of diet-induced obesity. *J. Clin Invest* 2005;115: 3564-3572.
279. Wortley KE. et al. Absence of ghrelin protects against early-onset obesity. *J. Clin Invest* 2005; 115: 3573-3578.
280. Otto B. et al. Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. *Eur. J. Endocrinol* 2001; 145: 669-673.
281. Takaya K. et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J. Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4908-4911.
282. Isgaard J, Barlind A, Johansson,I. Cardiovascular effects of ghrelin and growth hormone secretagogues. *Cardiovasc. Hematol. Disord Drug Targets* 2008;8: 133-137.
283. Nagaya N. et al. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am. J. Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;280: R1483-R1487.
284. Katugampola SD, Maguire JJ, Kuc RE, Wiley KE, Davenport AP. Discovery of recently adopted orphan receptors for apelin, urotensin II, and ghrelin identified using novel radioligands and functional role in the human cardiovascular system. *Can. J. Physiol Pharmacol* 2002; 80: 369-374.
285. Xu X, Jhun BS, Ha C, Jin ZG. Molecular mechanisms of ghrelin-mediated endothelial nitric oxide synthase activation. *Endocrinology* 2008; 149: 4183-4192.
286. Benoit SC, Clegg DJ, Seeley RJ, Woods SC. Insulin and leptin as adiposity signals. *Recent Prog. Horm. Res* 2004; 59: 267-285.
287. Ahima RS, Saper CB, Flier JS, Elmquist JK. Leptin regulation of neuroendocrine systems. *Front Neuroendocrinol* 2000; 21: 263-307.
288. Myers MG, Cowley MA, Munzberg H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annu. Rev Physiol* 2008;70: 537-556.
289. Niswender KD, Schwartz MW. Insulin and leptin revisited: adiposity signals with overlapping physiological and intracellular signaling capabilities. *Front Neuroendocrinol* 2003;24: 1-10.
290. Xu AW. et al. PI3K integrates the action of insulin and leptin on hypothalamic neurons. *J. Clin Invest* 2005;115: 951-958.

291. Hill JW. et al. Acute effects of leptin require PI3K signaling in hypothalamic proopiomelanocortin neurons in mice. *J. Clin Invest* 2008;118, 1796-1805.
292. Konner AC. et al. Insulin action in AgRP-expressing neurons is required for suppression of hepatic glucose production. *Cell Metab* 2007; 5: 438-449.
293. Seeley RJ. et al. Melanocortin receptors in leptin effects. *Nature* 1997; 390: 349-355.
294. Benoit SC. et al. The catabolic action of insulin in the brain is mediated by melanocortins. *J. Neurosci* 2002; 22: 9048-9052.
295. Corp ES, Melville LD, Greenberg D, Gibbs J, Smith GP. Effect of fourth ventricular neuropeptide Y and peptide YY on ingestive and other behaviors. *Am. J. Physiol* 1990; 259; R317-R323.
296. Ollmann MM. et al. Antagonism of central melanocortin receptors in vitro and in vivo by agouti-related protein. *Science* 1997; 278: 135-138.
297. Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature* 2006; 443 289-295.
298. Cowley MA. et al. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron* 2003; 37: 649-661.
299. Laviano A, Meguid MM, Inui A, Rossi-Fanelli F. Role of leucine in regulating food intake. *Science* 2006; 313: 1236-1238.
300. Lam TK. et al. Hypothalamic sensing of circulating fatty acids is required for glucose homeostasis. *Nat Me* 2005; 11: 320-327.
301. Levin BE. Metabolic sensing neurons and the control of energy homeostasis. *Physiol Behav* 2006; 89: 486-489.
302. Berthoud HR. Multiple neural systems controlling food intake and body weight. *Neurosci Biobehav. Rev* 2002; 26: 393-428.
303. Schwartz GJ. Integrative capacity of the caudal brainstem in the control of food intake. *Philos. Trans. R. Soc. Lond B Biol. Sci* 2006; 361: 1275-1280.
304. Verbalis JG, Blackburn RE, Olson BR, Stricker EM. Central oxytocin inhibition of food and salt ingestion: a mechanism for intake regulation of solute homeostasis. *Regul. Pept* 1993; 45: 149-154.
305. Richard D, Huang Q, Timofeeva E. The corticotropin-releasing hormone system in the regulation of energy balance in obesity. *Int. J. Obes. Relat Metab Disord* 2000; 24 (Suppl 2): S36-S39.
306. Sweet DC, Levine AS, Billington CJ, Kotz CM. Feeding response to central orexins. *Brain Res* 1999; 821: 535-538.

307. Nahon JL. The melanocortins and melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behavior and energy homeostasis. *C. R. Biol* 2006; 329: 623-638.
308. Qu D. et al. A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour. *Nature* 1996; 380: 243-247.
309. Montani JP, Antic V, Yang Z, Dulloo A. Pathways from obesity to hypertension: from the perspective of a vicious triangle. *Int. J. Obes. Relat Metab Disord* 2002; 26 (Suppl 2): S28-S38.
310. Artz E, Haqq A, Freemark M. Hormonal and metabolic consequences of childhood obesity. *Endocrinol. Metab Clin North Am* 2005; 34: 643-658.
311. 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: 1350-1355.
312. Berenson GS. et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N. Engl. J. Med* 1998; 338: 1650-1656.
313. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 1999; 103: 1175-1182.
314. Freedman DS. et al. The relation of obesity throughout life to carotid intima-media thickness in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Int. J. Obes. Relat Metab Disord* 2004; 28: 159-166.
315. 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;45:235-240.
316. Wing YK. et al. A controlled study of sleep related disordered breathing in obese children. *Arch. Dis. Child* 2003; 88: 1043-1047.
317. Kalra M, Inge T. Effect of bariatric surgery on obstructive sleep apnoea in adolescents. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7: 260-267.
318. Kalra M. et al. Obstructive sleep apnea in extremely overweight adolescents undergoing bariatric surgery. *Obes Res* 2005;13: 1175-1179.
319. Delgado J, Barranco P, Quirce S. Obesity and asthma. *J. Investig. Allergol Clin Immunol* 2008; 18: 420-425:
320. Castro-Rodriguez JA. Relationship between obesity and asthma. *Arch Bronconeumol* 2007; 43: 171-175.
321. Nobili V, Alisi A, Raponi M. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: preventive and therapeutic value of lifestyle intervention. *World J. Gastroenterol* 2009; 15: 6017-6022.

322. Roberts EA. Steatohepatitis in children. *Best Pract. Res Clin Gastroenterol* 2002; 16: 749-765.
323. Patton HM. et al. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a critical appraisal of current data and implications for future research. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 413-427.
324. Speiser PW. et al. Childhood obesity. *J. Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1871-1887.
325. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N. Engl. J. Med* 2002; 346: 1221-1231.
326. Ruibal FJ, Aleo LE, Alvarez MA, Pinero ME, Gomez CR. Childhood cholelithiasis. Analysis of 24 patients diagnosed in our department and review of 123 cases published in Spain. *An Esp Pediatr* 2001; 54: 120-125.
327. Alberti G. et al. Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic: the international diabetes federation consensus workshop. *Diabetes Care* 2004; 27: 1798-1811.
328. Freemark M. Pharmacologic approaches to the prevention of type 2 diabetes in high risk pediatric patients. *J. Clin Endocrinol Metab* 2003;88: 3-13.
329. Type 2 diabetes in children and adolescents. American Diabetes Association. *Pediatrics* 2000; 105: 671-680.
330. Douyon L, Schteingart DE. Effect of obesity and starvation on thyroid hormone, growth hormone, and cortisol secretion. *Endocrinol. Metab Clin North Am* 2002; 31: 173-189.
331. Kreitschmann-Andermahr I, Suarez P, Jennings R, Evers N, Brabant G. GH/IGF-I regulation in obesity-mechanisms and practical consequences in children and adults. *Horm Res Paediatr* 2010; 73: 153-160.
332. Frystyk J, Skjaerbaek C, Vestbo E, Fisker S, Orskov H. Circulating levels of free insulin-like growth factors in obese subjects: the impact of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 1999; 15: 314-322 (1999).
333. Wabitsch M. et al. Body fat distribution and steroid hormone concentrations in obese adolescent girls before and after weight reduction. *J. Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3469-3475.
334. Henderson RC. Tibia vara: a complication of adolescent obesity. *J. Pediatr* 1992; 121: 482-486
335. Loder RT, Aronson DD, Greenfield ML. The epidemiology of bilateral slipped capital femoral epiphysis. A study of children in Michigan. *J. Bone Joint Surg. Am* 1993;75:1141-1147.

336. Krul M, van der Wouden JC, Schellevis FG, van Suijlekom-Smit LW, Koes BW. Musculoskeletal problems in overweight and obese children. *Ann Fam. Med* 2009; 7: 352-356.
337. Taylor ED. et al. Orthopedic complications of overweight in children and adolescents. *Pediatrics* 2006; 117: 2167-2174.
338. Rumpel C, Harris TB. The influence of weight on adolescent self-esteem. *J. Psychosom Res* 1994; 38: 547-556.
339. Zeller MH, Reiter-Purtill J, Ramey C. Negative peer perceptions of obese children in the classroom environment. *Obesity (Silver. Spring)* 2008; 16: 755-762.
340. Epstein LH, Klein KR, Wisniewski L. Child and parent factors that influence psychological problems in obese children. *Int. J. Eat Disord* 1994; 15: 151-158.
341. Hannerz J, Ericson K. The relationship between idiopathic intracranial hypertension and obesity. *Headache* 2009; 49: 178-184.
342. Balcer LJ. et al. Idiopathic intracranial hypertension: relation of age and obesity in children. *Neurology* 1999; 52: 870-872.
343. Nguyen TT, et al. Relation of acanthosis nigricans to hyperinsulinemia and insulin sensitivity in overweight African American and white children. *J. Pediatr* 2001;138: 474-480.
344. Orci L. The insulin factory: a tour of the plant surroundings and a visit to the assembly line. The Minkowski lecture 1973 revisited. *Diabetologia* 1973; 28: 528-546.
345. Patzelt C. et al. Detection and kinetic behavior of preproinsulin in pancreatic islets. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 1978; 75: 1260-1264.
346. Orci L, Ravazzola M, Amherdt M, Louvard D, Perrelet A. Clathrin-immunoreactive sites in the Golgi apparatus are concentrated at the trans pole in polypeptide hormone-secreting cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 1985; 82: 5385-5389.
347. Bonner-Weir S. Morphological evidence for pancreatic polarity of beta-cell within islets of Langerhans. *Diabetes* 1988; 37: 616-621 (1988).
348. Orci L. et al. Insulin, not C-peptide (proinsulin), is present in crinophagic bodies of the pancreatic B-cell. *J. Cell Biol* 1984; 98: 222-228.
349. Edgerton DS. et al. Insulin's direct effects on the liver dominate the control of hepatic glucose production. *J. Clin Invest* 2006; 116: 521-527.
350. Philippe J. Insulin regulation of the glucagon gene is mediated by an insulin-responsive DNA element. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 1991; 88: 7224-7227.

351. Kahn BB. Lilly lecture 1995. Glucose transport: pivotal step in insulin action. *Diabetes* 45, 1644-1654 (1996).
352. Mandarino LJ. et al. Regulation of hexokinase II and glycogen synthase mRNA, protein, and activity in human muscle. *Am. J. Physiol* 1995;9: E701-E708.
353. Enoksson S, Degerman E, Hagstrom-Toft E, Large V, Arner P. Various phosphodiesterase subtypes mediate the in vivo antilipolytic effect of insulin on adipose tissue and skeletal muscle in man. *Diabetologia* 1998; 41: 560-568.
354. Stralfors P, Bjorgell P, Belfrage P. Hormonal regulation of hormone-sensitive lipase in intact adipocytes: identification of phosphorylated sites and effects on the phosphorylation by lipolytic hormones and insulin. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 1984; 81: 3317-3321.
355. Bergman RN. Non-esterified fatty acids and the liver: why is insulin secreted into the portal vein? *Diabetologia* 2000; 43: 946-952.
356. Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, Fineberg N, Baron AD. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. A novel action of insulin to increase nitric oxide release. *J. Clin Invest* 1994; 94: 1172-1179.
357. Del Giudice ME. et al. Insulin and related factors in premenopausal breast cancer risk. *Breast Cancer Res. Treat* 1998; 47: 111-120.
358. Jenab M. et al. Serum C-peptide, IGFBP-1 and IGFBP-2 and risk of colon and rectal cancers in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int. J. Cancer* 2007; 121: 368-376.
359. Kaaks R. et al. Serum C-peptide, insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-binding proteins, and colorectal cancer risk in women. *J. Natl. Cancer Inst* 2000; 92: 1592-1600.
360. Ward CW. et al. The three dimensional structure of the type I insulin-like growth factor receptor. *Mol. Pathol* 2001; 54: 125-132.
361. Lane MD, Ronnett GV, Kohanski RA, Simpson TL. Posttranslational processing of the insulin proreceptor. *Curr. Top Cell Regul* 1985; 27: 279-292. (
362. Hedo JA, Kahn CR, Hayashi M, Yamada KM, Kasuga M. Biosynthesis and glycosylation of the insulin receptor. Evidence for a single polypeptide precursor of the two major subunits. *J. Biol Chem* 1983; 258: 10020-10026.
363. Patti ME, Kahn CR. The insulin receptor-a critical link in glucose homeostasis and insulin action. *J. Basic Clin Physiol Pharmacol* 1998; 9: 89-109.
364. Lehr S. et al. Identification of major tyrosine phosphorylation sites in the human insulin receptor substrate Gab-1 by insulin receptor kinase in vitro. *Biochemistry* 2000; 39: 10898-10907.

365. Wick MJ, Dong LQ, Hu D, Langlais P, Liu F. Insulin receptor-mediated p62dok tyrosine phosphorylation at residues 362 and 398 plays distinct roles for binding GTPase-activating protein and Nck and is essential for inhibiting insulin-stimulated activation of Ras and Akt. *J. Biol Chem* 2001; 276: 42843-42850.
366. Baumann CA. et al. CAP defines a second signalling pathway required for insulin-stimulated glucose transport. *Nature* 2000; 407: 202-207.
367. Gustafson TA, HeW, Craparo A, Schaub CD , O'Neill TJ. Phosphotyrosine-dependent interaction of SHC and insulin receptor substrate 1 with the NPEY motif of the insulin receptor via a novel non-SH2 domain. *Mol. Cell Biol* 1995; 15: 2500-2508.
368. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001; 414: 799-806.
369. Craparo A, Freund R, Gustafson TA. 14-3-3 (epsilon) interacts with the insulin-like growth factor I receptor and insulin receptor substrate I in a phosphoserine-dependent manner. *J. Biol Chem* 1997; 272: 11663-11669.
370. Li J , DeFea K, Roth RA. Modulation of insulin receptor substrate-1 tyrosine phosphorylation by an Akt/phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *J. Biol Chem* 1999; 274: 9351-9356.
371. Hirosumi J. et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature* 2002; 420: 333-336.
372. Tanti JF, Gremeaux T, Van OE, Le Marchand-Brustel Y. Insulin receptor substrate1 is phosphorylated by the serine kinase activity of phosphatidylinositol 3-kinase. *Biochem. J* 1994; 304: 17-21:
373. Shoelson SE, Lee J, Yuan M. Inflammation and the IKK beta/I kappa B/NF-kappa B axis in obesity- and diet-induced insulin resistance. *Int. J. Obes Relat Metab Disord* 2003; 27 (Suppl 3): S49-S52.
374. Shepherd PR, Nave BT, Siddle K. Insulin stimulation of glycogen synthesis and glycogen synthase activity is blocked by wortmannin and rapamycin in 3T3-L1 adipocytes: evidence for the involvement of phosphoinositide 3-kinase and p70 ribosomal protein-S6 kinase. *Biochem. J* 1995; 305: 25-28.
375. Backer JM. et al. Phosphatidylinositol 3'-kinase is activated by association with IRS-1 during insulin stimulation. *EMBO J* 1992; 11: 3469-3479.
376. Myers MG Jr. et al. IRS-1 activates phosphatidylinositol 3'-kinase by associating with src homology 2 domains of p85. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 1992; 89: 10350-10354.
377. Lietzke SE. et al. Structural basis of 3-phosphoinositide recognition by pleckstrin homology domains. *Mol. Cell* 2000; 6: 385-394.

378. Alessi DR. et al. Characterization of a 3-phosphoinositide-dependent protein kinase which phosphorylates and activates protein kinase Balpha. *Curr. Biol* 1997; 7: 261-269.
379. Clement S. et al. The lipid phosphatase SHIP2 controls insulin sensitivity. *Nature* 2001; 409: 92-97.
380. Chiang SH. et al. Insulin-stimulated GLUT4 translocation requires the CAP-dependent activation of TC10. *Nature* 2001; 410: 944-948.
381. Lima MH. et al. Regulation of IRS-1/SHP2 interaction and AKT phosphorylation in animal models of insulin resistance. *Endocrine* 2002; 18: 1-12.
382. Boulton TG. et al. ERKs: a family of protein-serine/threonine kinases that are activated and tyrosine phosphorylated in response to insulin and NGF. *Cell* 1991; 65: 663-675.
383. Lazar DF. et al. Mitogen-activated protein kinase kinase inhibition does not block the stimulation of glucose utilization by insulin. *J. Biol Chem* 1995; 270: 20801-20807.
384. Wang X, Proud CG. The mTOR pathway in the control of protein synthesis. *Physiology (Bethesda.)* 2006; 21 362-369.
385. Thomas G, Hall MN. TOR signalling and control of cell growth. *Curr. Opin. Cell Biol* 1997; 9: 782-787.
386. Sesti G. Pathophysiology of insulin resistance. *Best. Pract. Res. Clin Endocrinol Metab* 2006; 20: 665-679.
387. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J. Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2526-2539.
388. Eyzaguirre F, MericqV. Insulin resistance markers in children. *Horm. Res* 2009; 71: 65-74.
389. Ferrannini E, Mari A. How to measure insulin sensitivity. *J. Hypertens* 1998; 16: 895-906.
390. DeFronzo RA, Tobin J, Andres R. glucose clamp technique:a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am. J. Physiol* 2009; 237: 214-223.
391. Cederholm J, Wibell L. Insulin release and peripheral sensitivity at the oral glucose tolerance test. *Diabetes Res. Clin Pract* 1990; 10: 167-175.
392. Mari A, Pacini G, Murphy E, Ludvik B, Nolan JJ. A model-based method for assessing insulin sensitivity from the oral glucose tolerance test. *Diabetes Care* 2001; 24: 539-548.

393. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999; 22: 1462-1470.
394. Gutt M. et al. Validation of the insulin sensitivity index (ISI(0,120)): comparison with other measures. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 47: 177-184.
395. Young-Hyman D, Schlundt DG, Herman L, De LF, Counts D. Evaluation of the insulin resistance syndrome in 5-to 10-year-old overweight/obese African-American children. *Diabetes Care* 2001; 24: 1359-1364.
396. Hanson RL. et al. Evaluation of simple indices of insulin sensitivity and insulin secretion for use in epidemiologic studies. *Am. J. Epidemiol* 2000; 151: 190-198.
397. Reaven GM. et al. Plasma insulin, C-peptide, and proinsulin concentrations in obese and nonobese individuals with varying degrees of glucose tolerance. *J. Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 44-48.
398. Matthews DR. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
399. Lansang MC, Williams GH, Carroll JS. Correlation between the glucose clamp technique and the homeostasis model assessment in hypertension. *Am. J. Hypertens* 2001; 14: 51-53.
400. Bonora E. et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23: 57-63.
401. Katz A. et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J. Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2402-2410.
402. Garcia CB. et al. The HOMA and QUICKI indexes, and insulin and C-peptide levels in healthy children. Cut off points to identify metabolic syndrome in healthy children. *An Pediatr (Barc)* 2007; 66, 481-490.
403. Hrebicek J, Janout V, Malincikova J, Horakova D, Cizek L. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. *J. Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 144-147.
404. Gungor N, Saad R, Janosky J, Arslanian S. Validation of surrogate estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents. *J. Pediatr* 2004; 144: 47-55.
405. Conwell LS, Trost SG, Brown WJ, Batch JA. Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents: a validation study. *Diabetes Care* 2004; 27: 314-319.

406. Reinehr T, Andler W. Changes in the atherogenic risk factor profile according to degree of weight loss. *Arch. Dis. Child* 2004; 89: 419-422.
407. Allard P. et al. Distribution of fasting plasma insulin, free fatty acids, and glucose concentrations and of homeostasis model assessment of insulin resistance in a representative sample of Quebec children and adolescents. *Clin Chem* 2003; 49: 644-649.
408. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005; 115: e500-e503.
409. d'Annunzio G. et al. Insulin resistance and secretion indexes in healthy Italian children and adolescents: a multicentre study. *Acta Biomed* 2009; 80: 21-28.
410. Tresaco B. et al. Homeostatic model assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children. *J. Physiol Biochem* 2005; 61: 381-388.
411. Ford ES, Li C. Defining the metabolic syndrome in children and adolescents: will the real definition please stand up? *J. Pediatr* 2008; 152: 160-164.
412. Kylin E Studien ueber das hypertonie-hypeglykämie-hyperurikämiesyndrom. *Zentralblatt fuer Innere medizin* 1923;105-127.
413. Avogaro P, Crepaldi G, Enzi G, Tiengo A Associazione di iperlipidemia ,diabeto mellito e obesita di medio grado. *Acta Diabetol Lat* 1967:36-41.
414. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
415. World Health Organization. Definition,Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Geneva. ed. World Health Organization; 1999.
416. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet. Med* 1998;15: 539-553.
417. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet. Med* 1999; 16: 442-443.
418. 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: 2486-2497.
419. Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) consensus conference on the insulin resistance syndrome: 25-26 August 2002, Washington, DC. *Diabetes Care* 2003; 26: 1297-1303.

420. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23: 469-480.
421. Andersen LB, Wedderkopp N, Hansen HS, Cooper AR, Froberg K. Biological cardiovascular risk factors cluster in Danish children and adolescents: the European Youth Heart Study *Prev. Med* 2003; 37: 363-367.
422. Ogawa Y. et al. Usefulness of serum adiponectin level as a diagnostic marker of metabolic syndrome in obese Japanese children. *Hypertens. Res* 2005; 28:51-57.
423. Yoshinaga M. et al. Metabolic syndrome in overweight and obese Japanese children. *Obes. Res* 2005; 13: 1135-1140.
424. Torok K, Szeleny Z, Porszasz J, Molnar D. Low physical performance in obese adolescent boys with metabolic syndrome. *Int. J. Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 966-970 (2001).
425. Yoshinaga M. et al. Metabolic syndrome in overweight and obese Japanese children. *Obes. Res* 2005; 13: 1135-1140.
426. de Ferranti SD. et al. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004; 110: 2494-2497.
427. Weiss R. et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N. Engl. J. Med* 2004; 350: 2362-2374.
428. Cruz ML. et al. The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *J. Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:108-113.
429. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch. Pediatr Adolesc. Med* 2003;157: 821-827.
430. Viner RM, Segal TY, Lichtarowicz-Krynska E, Hindmarsh P. Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Arch. Dis. Child* 2005; 90: 10-14.
431. Goodman E, Daniels SR, Morrison JA, Huang B, Dolan LM. Contrasting prevalence of and demographic disparities in the World Health Organization and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III definitions of metabolic syndrome among adolescents. *J. Pediatr* 2004;145: 445-451.
432. Lambert M. et al. Insulin resistance syndrome in a representative sample of children and adolescents from Quebec, Canada. *Int. J. Obes. Relat Metab Disord* 2004; 28: 833-841.
433. Zimmet P. et al. The metabolic syndrome in children and adolescents an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007; 8: 299-306.

434. de Ferrantis S, Mozaffarian D. The perfect storm: obesity, adipocyte dysfunction, and metabolic consequences. *Clin. Chem* 2008; 54: 945-955.
435. Hotamisligil GS. Inflammation and endoplasmic reticulum stress in obesity and diabetes. *Int. J. Obes (Lond)* 2008; 32 (Suppl 7): S52-S54.
436. Gregor MF, Hotamisligil GS. Thematic review series: Adipocyte Biology. Adipocyte stress: the endoplasmic reticulum and metabolic disease. *J. Lipid Res.* 2007; 48: 1905-1914.
437. Butler AE. et al. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 102-110.
438. Kaneto H. et al. Role of oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, and c-Jun N-terminal kinase in pancreatic beta-cell dysfunction and insulin resistance. *Int. J. Biochem. Cell Biol* 2006; 38: 782-793.
439. Fridlyand LE, Philipson LH. Reactive species and early manifestation of insulin resistance in type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab* 2006; 8: 136-145.
440. Wojtczak L, Schonfeld P. Effect of fatty acids on energy coupling processes in mitochondria. *Biochim. Biophys. Acta* 1993;1183: 41-57.
441. Furukawa S. et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J. Clin Invest* 2004; 114: 1752-1761.
442. Eizirik DL, Cardozo AK, Cnop M. The role for endoplasmic reticulum stress in diabetes mellitus. *Endocr. Rev* 2008. 29, 42-61 (2008).
443. Petersen KF. et al. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science* 2003; 300: 1140-1142.
444. Imoto K. et al. Impact of mitochondrial reactive oxygen species and apoptosis signal-regulating kinase 1 on insulin signaling. *Diabetes* 2006; 55: 1197-1204.
445. Jensen MD, Haymond MW, Rizza RA, Cryer PE, Miles JM. Influence of body fat distribution on free fatty acid metabolism in obesity. *J. Clin Invest* 1989; 83, 1168-1173.
446. Dresner A. et al. Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J. Clin Invest* 1999; 103:253-259.
447. Boden G, Chen X. Effects of fat on glucose uptake and utilization in patients with non-insulin-dependent diabetes. *J. Clin Invest* 1995;96: 1261-1268.
448. Boden G. Obesity and free fatty acids. *Endocrinol. Metab Clin North Am* 2008; 37: 635-646.
449. Itani SI, Ruderman NB, Schmieder F, Boden G. Lipid-induced insulin resistance in human muscle is associated with changes in diacylglycerol, protein kinase C, and IkappaB-alpha. *Diabetes* 2002; 51: 2005-2011.

450. Boden G, Lebed B, Schatz M, Homko C, Lemieux S. Effects of acute changes of plasma free fatty acids on intramyocellular fat content and insulin resistance in healthy subjects. *Diabetes* 2001; 50: 1612-1617.
451. Timmers S, Schrauwen P, de Vogel J. Muscular diacylglycerol metabolism and insulin resistance. *Physiol Behav* 2008, 94: 242-25.
452. Boden G. et al. Free fatty acids produce insulin resistance and activate the proinflammatory nuclear factor-kappaB pathway in rat liver. *Diabetes* 2005; 54: 3458-3465.
453. Hotamisligil GS. Role of endoplasmic reticulum stress and c-Jun NH2-terminal kinase pathways in inflammation and origin of obesity and diabetes. *Diabetes* 2005; 54 (Suppl 2): S73-S78.
454. Yu C. et al. Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle. *J. Biol. Chem* 2002; 277: 50230-50236.
455. Armoni M, Harel C, Bar-Yoseph F, Milo S, Karnieli E. Free fatty acids repress the GLUT4 gene expression in cardiac muscle via novel response elements. *J. Biol. Chem* 2005; 280: 34786-34795.
456. Shi H. et al. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J. Clin. Invest* 2006; 116: 3015-3025.
457. Ozcan U. et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science* 2004; 306: 457-46.
458. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415-1428.
459. Schweiger M. et al. Adipose triglyceride lipase and hormone-sensitive lipase are the major enzymes in adipose tissue triacylglycerol catabolism. *J. Biol Chem* 2006; 281: 40236-40241.
460. Kraemer FB, Shen WJ. Hormone-sensitive lipase: control of intracellular tri-(di)-acylglycerol and cholesteryl ester hydrolysis. *J. Lipid Res* 2002; 43:1585-1594.
461. Jocken JW. et al. Adipose triglyceride lipase and hormone-sensitive lipase protein expression is decreased in the obese insulin-resistant state. *J. Clin. Endocrinol Metab* 2007; 92: 2292-2299.
462. Sopasakis V.R. et al. High local concentrations and effects on differentiation implicate interleukin-6 as a paracrine regulator. *Obes. Res* 2004; 12: 454-460.
463. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J. Clin Invest* 2000;106: 171-176.
464. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Cokkinos DV. Pathophysiology of dyslipidaemia in the metabolic syndrome. *Postgrad. Med. J* 2005; 81: 358-366.

465. Lewis GF, Uffelman KD, Szeto LW, Steiner G. Effects of acute hyperinsulinemia on VLDL triglyceride and VLDL apoB production in normal weight and obese individuals. *Diabetes* 1993; 42: 833-842.
466. Lewis GF, Steiner G, Acute effects of insulin in the control of VLDL production in humans. Implications for the insulin-resistant state. *Diabetes Care* 1996; 19: 390-393.
467. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J. Clin. Invest* 2000; 106: 453-458.
468. Lamarche B. et al. Triglyceride enrichment of HDL enhances in vivo metabolic clearance of HDL apo A-I in healthy men. *J. Clin Invest* 1999; 103: 1191-1199.
469. Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990; 82: 495-506.
470. Khashab M, Chalasani N, Use of insulin sensitizers in NASH. *Endocrinol Metab Clin. North Am* 2007; 36: 1067-1087.
471. Schalch DS, Kipnis DM. Abnormalities in carbohydrate tolerance associated with elevated plasma nonesterified fatty acids. *J. Clin Invest* 1965; 44, 2010-2020.
472. Boden G, Chen X, Ruiz J, White JV, Rossetti L. Mechanisms of fatty acid-induced inhibition of glucose uptake. *J. Clin Invest* 1994; 93: 2438-2446.
473. McGarry JD. Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 7-18.
474. Bruce CR, Kriketos AD, Cooney GJ, Hawley JA. Disassociation of muscle triglyceride content and insulin sensitivity after exercise training in patients with Type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47: 23-30.
475. Anderson PJ. et al. Factor analysis of the metabolic syndrome: obesity vs insulin resistance as the central abnormality. *Int. J. Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 1782-1788.
476. Rexrode KM. et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA* 1998; 280:1843-1848.
477. Ohlson LO. et al. The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes* 1985; 34: 1055-1058.
478. Kramer CK, von Mühlen MD, Gross JL, Barrett-Connor E. A prospective study of abdominal obesity and coronary artery calcium progression in older adults. *J. Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 5039-5044.
479. Rosenberg B, Moran A, Sinaiko AR. Insulin resistance (metabolic) syndrome in children. *Panminerva Med* 2005; 47: 229-244.

480. Taylor RW, Jones IE, Williams SM, Goulding A. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3-19 y. *Am. J. Clin Nutr* 2000; 72: 490-495.
481. Brambilla P. et al. Crossvalidation of anthropometry against magnetic resonance imaging for the assessment of visceral and subcutaneous adipose tissue in children. *Int. J. Obes (Lond)* 2006; 30: 23-30.
482. Freedman DS, Khan LK, Dietz,WH, Srinivasan SR, Berenson, GS. Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 2001;108: 712-718.
483. Savva SC. et al. Waist circumference and waist-to-height ratio are better predictors of cardiovascular disease risk factors in children than body mass index. *Int. J. Obes Relat Metab Disord* 2000; 24:1453-1458.
484. Flodmark CE, Sveger T, Nilsson-Ehle P. Waist measurement correlates to a potentially atherogenic lipoprotein profile in obese 12-14-year-old children. *Acta Paediatr* 1994; 83: 941-945.
485. Rosner B, Prineas R, Daniels SR, Loggie J. Blood pressure differences between blacks and whites in relation to body size among US children and adolescents. *Am. J. Epidemiol* 2000; 151: 1007-1019.
486. Sorof J, Daniels S. Obesity hypertension in children: a problem of epidemic proportions. *Hypertension* 2002; 40: 441-447.
487. Voors AW, Webber LS, Berenson GS. Resting heart rate and pressure-rate product of children in a total biracial community: the Bogalusa Heart Study. *Am. J Epidemiol* 1982; 116: 276-286.
488. Sorof JM, Poffenbarger T, Franco K, Bernard L, Portman RJ. Isolated systolic hypertension, obesity, and hyperkinetic hemodynamic states in children. *J. Pediatr* 2002; 140: 660-666.
489. Kanai H. et al. Hypertension in obese children: fasting serum insulin levels are closely correlated with blood pressure. *Int. J. Obes* 1990; 14: 1047-1056.
490. Voors AW, Radhakrishnamurthy B, Srinivasan SR, Webber LS, Berenson GS. Plasma glucose level related to blood pressure in 272 children, ages 7-15 years, sampled from a total biracial population. *Am. J. Epidemiol* 1981; 113: 347-356.
491. DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, Faloona GR, Davis PJ. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J. Clin. Invest* 1975; 55: 845-855.
492. Kuroda S. et al. Role of insulin resistance in the genesis of sodium sensitivity in essential hypertension. *J. Hum. Hypertens* 1999; 13: 257-262.
493. Barbato A. et al. Metabolic syndrome and renal sodium handling in three ethnic groups living in England. *Diabetologia* 2004; 47: 40-46.

494. Csabi G, Molnar D, Hartmann G. Urinary sodium excretion: association with hyperinsulinaemia, hypertension and sympathetic nervous system activity in obese and control children. *Eur. J. Pediatr* 1996; 155: 895-897.
495. Correia ML, Rahmouni K. Role of leptin in the cardiovascular and endocrine complications of metabolic syndrome. *Diabetes Obes. Metab* 2006; 8: 603-610.
496. Petrie JR, Ueda S, Webb DJ, Elliott HL, Connell JM. Endothelial nitric oxide production and insulin sensitivity. A physiological link with implications for pathogenesis of cardiovascular disease. *Circulation* 1996; 93: 1331-1333.
497. Stuhlinger MC. et al. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA* 2002; 287: 1420-1426.
498. Hanley AJ. et al. Factor analysis of metabolic syndrome using directly measured insulin sensitivity: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2002; 51: 2642-2647.
499. Sinaiko AR, Steinberger J, Moran A, Prineas RJ, Jacobs DR Jr. Relation of insulin resistance to blood pressure in childhood. *J. Hypertens* 2002; 20, 509-517.
500. Steinberger J. et al. Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2009; 119: 628-647.
501. Sun SS. et al. Systolic blood pressure in childhood predicts hypertension and metabolic syndrome later in life. *Pediatrics* 2007; 119 237-246.
502. Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr. Rev* 2002; 23: 201-229.
503. Eckel RH. Lipoprotein lipase. A multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases. *N. Engl. J. Med* 1989; 320:1060-1068.
504. Esmailzadeh A, Mirmiran P, Azizi F. Clustering of metabolic abnormalities in adolescents with the hypertriglyceridemic waist phenotype. *Am. J. Clin. Nutr* 2006; 83: 36-46.
505. Wing RR. et al. Effects of a very-low-calorie diet on long-term glycemic control in obese type 2 diabetic subjects. *Arch. Intern. Med* 1991; 151: 1334-1340.
506. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008; 31 (Suppl 1): S55-S60.
507. Meyer C. et al. Different mechanisms for impaired fasting glucose and impaired postprandial glucose tolerance in humans. *Diabetes Care* 2006; 29: 1909-1914.

508. Dolan LM. et al. Frequency of abnormal carbohydrate metabolism and diabetes in a population-based screening of adolescents. *J. Pediatr* 2005; 146: 751-758.
509. Weiss R. Impaired glucose tolerance and risk factors for progression to type 2 diabetes in youth. *Pediatr. Diabetes* 2007; 8 (Suppl 9): 70-75.
510. Weiss R. et al. Predictors of changes in glucose tolerance status in obese youth. *Diabetes Care* 2005; 28: 902-909.
511. Corry DB, Tuck ML. Uric acid and the vasculature. *Curr. Hypertens. Rep* 2006; 8: 116-119.
512. Kanellis J. et al. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension* 2003; 41: 1287-1293.
513. Neogi T. et al. Serum uric acid is associated with carotid plaques: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *J. Rheumatol* 2009; 36: 378-384.
514. Rao GN, Corson MA, Berk BC. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation by increasing platelet-derived growth factor A-chain expression. *J. Biol. Chem* 1991; 266: 8604-8608.
515. Niskanen LK. et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arch Intern. Med* 2004; 164: 1546-1551.
516. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA* 2000; 283: 2404-2410.
517. Choi HK, Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation* 2007; 116: 894-900.
518. Hayden MR, Tyagi SC. Uric acid: A new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: The urate redox shuttle. *Nutr. Metab (Lond)* 2004;1:10.
519. Wheeler JG, Juzwishin KD, Eiriksdottir G, Gudnason V, Danesh J. Serum uric acid and coronary heart disease in 9,458 incident cases and 155,084 controls: prospective study and meta-analysis. *PLoS. Med* 2005; 2: e76.
520. Invitti C. et al. Metabolic syndrome in obese Caucasian children: prevalence using WHO-derived criteria and association with nontraditional cardiovascular risk factors. *Int. J. Obes. (Lond)* 2006; 30: 627-633.
521. Bedir A, Topbas M, Tanyeri F, Alvir M, Arik N. Leptin might be a regulator of serum uric acid concentrations in humans. *Jpn. Heart J* 2003; 44: 527-536.
522. Mazzali M. et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001; 38: 1101-1106.

523. Morrison JA, Friedman LA, Gray-McGuire C. Metabolic syndrome in childhood predicts adult cardiovascular disease 25 years later: the Princeton Lipid Research Clinics Follow-up Study. *Pediatrics* 2007; 120: 340-345.
524. Morrison JA, Friedman LA, Wang P, Glueck CJ. Metabolic syndrome in childhood predicts adult metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus 25 to 30 years later. *J. Pediatr* 2008; 152: 201-206.
525. Li S. et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *JAMA* 2003; 290: 2271-2276.
526. Raitakari OT. et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA* 2003; 290: 2277-2283.
527. Burns TL, Letuchy EM, Paulos R, Witt J. Childhood predictors of the metabolic syndrome in middle-aged adults: the Muscatine study. *J. Pediatr* 2009; 155: S5-26.
528. Ford ES, Li C, Sattar N. Metabolic syndrome and incident diabetes: current state of the evidence. *Diabetes Care* 2008; 31: 1898-1904.
529. Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC. Components of the "metabolic syndrome" and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 3120-3127.
530. Webber LS, Srinivasan SR, Wattigney WA, Berenson GS. Tracking of serum lipids and lipoproteins from childhood to adulthood. The Bogalusa Heart Study. *Am. J. Epidemiol* 1991; 133: 884-899.
531. Lauer RM, Clarke WR, Mahoney LT, Witt J. Childhood predictors for high adult blood pressure. The Muscatine Study. *Pediatr Clin. North Am* 1993; 40: 23-40.
532. Morrison JA, Glueck, CJ, Horn PS, Wang P. Childhood predictors of adult type 2 diabetes at 9 and 26 year follow-ups. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010; 164:53-60.
533. Nguyen QM, Srinivasan SR, Xu JH, Chen W, Berenson GS. Influence of childhood parental history of type 2 diabetes on the pre-diabetic and diabetic status in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Eur. J. Epidemiol* 2009; 24: 537-539.
534. Magnussen CG. et al. Pediatric metabolic syndrome predicts adulthood metabolic syndrome, subclinical atherosclerosis, and type 2 diabetes mellitus but is no better than body mass index alone: the Bogalusa Heart Study and the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation* 2010; 122: 1604-1611.
535. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 555-576.
536. Marshall W, Tanner J. Variations in patterns of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1969; 45: 13-23.

537. Marshall W, Tanner J. Variations in patterns of pubertal changes in girls. *Arch. Dis. Child* 1969; 44: 291-303.
538. Greulich W, Pyle S. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. California. Stanford University Press; 1959.
539. Tapia CL, Lopez Siguero JP, Jurado OA. Prevalence of metabolic syndrome and its components in obese children and adolescents. *An Pediatr (Barc)* 2007; 67: 352-361.
540. Reinehr T, Kiess W, Kapellen T, Andler W. Insulin sensitivity among obese children and adolescents, according to degree of weight loss. *Pediatrics* 2004; 114: 1569-1573.
541. Flegal KM, Tabak CJ, Ogden CL. Overweight in children: definitions and interpretation. *Health Educ. Res* 2006; 21: 755-760 (2006).
542. Freedman DS, Mei Z, Srinivasan SR, Berenson GS, Dietz WH. Cardiovascular risk factors and excess adiposity among overweight children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *J. Pediatr* 2007; 150: 12-17.
543. Yeste D, Betancourth S, Gussinye M, Potau N, Carrascosa A. Glucose intolerance in obese children and adolescents. *Med. Clin. (Barc.)* 2005; 125: 405-408.
544. Atabek ME, Pirgon O, Kurtoglu S. Prevalence of metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents. *Diabetes Res. Clin Pract* 2006; 72: 315-321.
545. Braga-Tavares H, Fonseca H. Prevalence of metabolic syndrome in a Portuguese obese adolescent population according to three different definitions. *Eur. J. Pediatr* 2010; 169: 935-940.
546. Cizmecioglu FM, Etiler N, Hamzaoglu O, Hatun S. Prevalence of metabolic syndrome in schoolchildren and adolescents in Turkey: a population-based study. *J. Pediatr. Endocrinol Metab* 2009; 22: 703-714.
547. Lopez-Capape M. et al. Frequency of the metabolic syndrome in obese Spanish pediatric population. *Eur. J. Endocrinol* 2006; 155: 313-319.
548. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N. Engl. J. Med* 1997; 337: 869-873.
549. Malindretos P. et al. Childhood and parental obesity in the poorest district of Greece. *Hippokratia* 2009; 13: 46-49.
550. Ben-Sefer E, Ben-Natan M, Ehrenfeld M. Childhood obesity: current literature, policy and implications for practice. *Int. Nurs. Rev* 2009; 56: 166-173.

551. Eliakim A, Friedland O, Kowen G, Wolach B, Nemet D. Parental obesity and higher pre-intervention BMI reduce the likelihood of a multidisciplinary childhood obesity program to succeed a clinical observation. *J. Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17: 1055-1061.
552. Golan M, Crow S. Targeting parents exclusively in the treatment of childhood obesity: long-term results. *Obes. Res* 2004; 12: 357-361.
553. Golan M, Weizman A. Familial approach to the treatment of childhood obesity: conceptual mode. *J. Nutr Educ* 2001; 33: 102-107.
554. Reinehr T, de Sousa G, Wabitsch M. Relationships of IGF-I and androgens to skeletal maturation in obese children and adolescents. *J. Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19: 1133-1140.
555. Demerath EW. et al. Serum leptin concentration, body composition, and gonadal hormones during puberty. *Int. J. Obes Relat Metab Disord* 1999; 23: 678-685.
556. Pilcova R, Sulcova J, Hill M, Blaha P, Lisa L. Leptin levels in obese children: effects of gender, weight reduction and androgens. *Physiol Res* 2003; 52: 53-60.
557. Blum WF. et al. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. *J. Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2904-2910.
558. Horlick MB. et al. Effect of puberty on the relationship between circulating leptin and body composition. *J. Clin. Endocrinol Metab* 2000; 85: 2509-2518.
559. Sei M. et al. Prevalence of metabolic complications in children with severe obesity. *Pediatr Int* 2007; 49: 545-552.
560. Shalitin S, Abrahami M, Lilos P, Phillip M. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents referred to a tertiary-care center in Israel. *Int. J. Obes. (Lond)* 2005; 29: 571-578.
561. Daniels SR, Greer FR. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics* 2008; 122: 198-208.
562. Friedman LA, Morrison JA, Daniels SR, McCarthy WF, Sprecher DL. Sensitivity and specificity of pediatric lipid determinations for adult lipid status: findings from the Princeton Lipid Research Clinics Prevalence Program Follow-up Study. *Pediatrics* 2006; 118: 165-172.
563. Goff DC Jr. et al. Cholesterol screening in pediatric practice. *Pediatrics* 1991; 88: 250-258.
564. Morrison JA. A longitudinal evaluation of the NCEP-Peds guidelines for elevated total and LDL-cholesterol in adolescent girls and boys. *Progress in Pediatric Cardiology* 2003; 17: 159-168.
565. Steinberger J, Kelly AS. Challenges of existing pediatric dyslipidemia guidelines: call for reappraisal. *Circulation* 2008; 117: 9-10.

566. Cambuli VM. et al. Assessment of adiponectin and leptin as biomarkers of positive metabolic outcomes after lifestyle intervention in overweight and obese children. *J. Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3051-3057.
567. Brufani C. et al. Sexual dimorphism of body composition and insulin sensitivity across pubertal development in obese Caucasian subjects. *Eur. J. Endocrinol* 2009; 160: 769-775.
568. Ankarberg-Lindgren C. et al. Leptin levels show diurnal variation throughout puberty in healthy children, and follow a gender-specific pattern. *Eur. J. Endocrinol* 2001; 145: 43-51.
569. Soriano-Guillen L, Barrios V, Campos-Barros A, Argente J. Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effect of weight reduction or recuperation. *J. Pediatr* 2004; 144, 36-42.
570. Whatmore AJ, Hall CM, Jones J, Westwood M, Clayton PE. Ghrelin concentrations in healthy children and adolescents. *Clin. Endocrinol (Oxf)* 2003; 59; 649-654.
571. Gil-Campos M, Aguilera CM, Ramirez-Tortosa MC, Canete R, Gil A. Fasting and postprandial relationships among plasma leptin, ghrelin, and insulin in prepubertal obese children. *Clin. Nutr* 2010; 29: 54-59.
572. Park HS, Lee KU, KimYS, Park CY. Relationships between fasting plasma ghrelin levels and metabolic parameters in children and adolescents. *Metabolism* 2005; 54 925-929.
573. Bellone S. et al. Circulating ghrelin levels as function of gender, pubertal status and adiposity in childhood. *J. Endocrinol. Invest* 2002; 25:13-15.
574. Reinehr T. et al. Ghrelin levels before and after reduction of overweight due to a low-fat high-carbohydrate diet in obese children and adolescents. *Int. J. Obes (Lond)* 2005; 29: 362-368.
575. Prevalence of the metabolic syndrome among a racially/ethnically diverse group of U.S. eighth-grade adolescents and associations with fasting insulin and homeostasis model assessment of insulin resistance levels. *Diabetes Care* 2008; 31: 2020-2025.
576. Pirkola J. et al. Prevalence of metabolic syndrome at age 16 using the International Diabetes Federation paediatric definition. *Arch. Dis. Child* 2008; 93: 945-951.
577. Mesa Guazo MP et al. Prevalencia del síndrome metabólico(criterios ID, 2007) en niños y adolescentes obesos. *An Esp. Pediatr* 2009;70: 1-142.
578. Sinaiko AR. et al. Relation of body mass index and insulin resistance to cardiovascular risk factors, inflammatory factors, and oxidative stress during adolescence. *Circulation* 2005; 111: 1985-1991.

579. Moore K. Youth-onset type 2 diabetes among american indians and alaska natives. *J. Public Health Manag Pract* 2010; 16: 388-393.
580. Pavkov ME. et al. Changing patterns of type 2 diabetes incidence among Pima Indians. *Diabetes Care* 2007;30: 1758-1763.
581. Nguyen QM, Srinivasan SR, Xu JH, ChenW, Berenson GS. Changes in risk variables of metabolic syndrome since childhood in pre-diabetic and type 2 diabetic subjects: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes Care* 2008; 31: 2044-2049.
582. Johnson ST. et al. Metabolic risk varies according to waist circumference measurement site in overweight boys and girls. *J. Pediatr* 2010;156: 247-252.
583. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-1913.
584. Williams CL. et al. Cardiovascular health in childhood: A statement for health professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2002; 106: 143-160.
585. Sei M. et al. Prevalence of metabolic complications in children with severe obesity. *Pediatr Int* 2007; 49: 545-552.
586. Zou CC, Liang L, Hong F. Relationship between insulin resistance and serum levels of adiponectin and resistin with childhood obesity. *Indian Pediatr* 2007; 44: 275-279.
587. Tresaco B, Bueno G, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents. *J. Physiol Biochem* 2003; 59: 217-223.
588. Mazza CS, Ozuna B, Krochik AG, Araujo MB. Prevalence of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in obese Argentinean children and adolescents. *J. Pediatr. Endocrinol Metab* 2005;18: 491-498.
589. Ford ES, Li C, Cook S, Choi HK. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. *Circulation* 2007; 115: 2526-2532.
590. Yeste D et al. Las concentraciones plasmáticas de ácido úrico son un marcador metabólico robusto de la presencia de síndrome metabólico y de resistencia a la insulina en niños y adolescentes obesos. *An Pediatr (Barc)* 2009; 70: 1-142.
591. Garcia-Garcia E. et al. Resistencia insulínica en niños y adolescentes obesos. *Av Diabetol* 2004; 20: 43-47.
592. Atabek ME, Pirgon O. Assessment of insulin sensitivity from measurements in fasting state and during an oral glucose tolerance test in obese children. *J. Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20: 187-195.

593. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritano AA, Tamborlane, WV. Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N. Engl. J. Med* 1986; 315: 215-219.
594. Moran A. et al. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes* 1999; 48: 2039-2044.
595. Caprio S. et al. Effects of puberty and diabetes on metabolism of insulin-sensitive fuels. *Am. J. Physiol* 1994; 266: E885-E891.
596. Bao W, Srinivasan SR, Berenson GS. Persistent elevation of plasma insulin levels is associated with increased cardiovascular risk in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *Circulation* 1996; 93: 54-59.
597. Stout RW, Bierman EL, Ross R. Effect of insulin on the proliferation of cultured primate arterial smooth muscle cells. *Circ. Res* 1975; 36: 319-327.
598. Assimacopoulos-Jeannet F, Brichard S, Rencurel F, Cusin I, Jeanrenaud, B. In vivo effects of hyperinsulinemia on lipogenic enzymes and glucose transporter expression in rat liver and adipose tissues. *Metabolism* 1995; 44: 228-233.
599. D'Adamo E, Santoro N, Caprio S. Metabolic syndrome in pediatrics: old concepts revised, new concepts discussed. *Endocrinol. Metab Clin North Am* 2009; 38: 549-563.
600. Reinehr T, Roth, C, Menke, T, Andler, W. Adiponectin before and after weight loss in obese children. *J. Clin. Endocrinol Metab* 2004; 89: 3790-3794.
601. Bahia L. et al. Relationship between adipokines, inflammation, and vascular reactivity in lean controls and obese subjects with metabolic syndrome. *Clinics. (Sao Paulo)* 2006; 61: 433-440.
602. Calcaterra V. et al. Adiponectin, IL-10 and metabolic syndrome in obese children and adolescents. *Acta Biomed* 2009; 80: 117-123.
603. Bacha F, Saad R, Gungor N, Arslanian SA. Adiponectin in youth: relationship to visceral adiposity, insulin sensitivity, and beta-cell function. *Diabetes Care* 2004; 27: 547-552.
604. Weiss R, Caprio S. The metabolic consequences of childhood obesity. *Best. Pract. Res Clin. Endocrinol. Metab* 2005; 19: 405-419.
605. Lee HS, Lee M, Joung H. Adiponectin represents an independent risk factor for hypertension in middle aged Korean women. *Asia Pac. J. Clin. Nutr* 2007; 16: 10-15.
606. Chu NF, Chang JB, Shieh SM. Plasma leptin, fatty acids, and tumor necrosis factor-receptor and insulin resistance in children. *Obes. Res* 2003; 11: 532-540.
607. Ikezaki A. et al. Fasting plasma ghrelin levels are negatively correlated with insulin resistance and PAI-1, but not with leptin, in obese children and adolescents. *Diabetes* 2002; 51: 3408-3411.

608. Schoppen S. et al. Leptin and adiponectin levels in pubertal children: relationship with anthropometric variables and body composition. *Clin. Chem. Lab Med* 2010; 48: 707-711.
609. Li M. et al. Serum resistin correlates with central obesity but weakly with insulin resistance in Chinese children and adolescents. *Int. J. Obes (Lond)* 2009; 33: 424-439.
610. Degawa-Yamauchi, M. et al. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J. Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5452-5455.
611. Heilbronn LK. et al. Relationship between serum resistin concentrations and insulin resistance in nonobese, obese, and obese diabetic subjects. *J. Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1844-1848.
612. Lee JH. et al. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects. *J. Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4848-4856.
613. Hivert MF. et al. Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor- α with insulin resistance. *J. Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3165-3172.
614. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Frayo RS, Cummings DE. Plasma ghrelin concentrations are decreased in insulin-resistant obese adults relative to equally obese insulin-sensitive controls. *J. Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1630-1635.
615. Bacha F, Arslanian SA. Ghrelin suppression in overweight children: a manifestation of insulin resistance? *J. Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2725-2730.
616. Tschop M. et al. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001; 50: 707-709.
617. Chan JL, Bullen J, Lee JH, Yiannakouris N, Mantzoros CS. Ghrelin levels are not regulated by recombinant leptin administration and/or three days of fasting in healthy subjects. *J. Clin. Endocrinol Metab* 2004; 89: 335-343.
618. August GP. et al. Prevention and treatment of pediatric obesity: an endocrine society clinical practice guideline based on expert opinion. *J. Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4576-4599.
619. Chen AK, Roberts CK, Barnard RJ. Effect of a short-term diet and exercise intervention on metabolic syndrome in overweight children. *Metabolism* 2006; 55: 871-878.
620. Monzavi R. et al. Improvement in risk factors for metabolic syndrome and insulin resistance in overweight youth who are treated with lifestyle intervention. *Pediatrics* 2006; 117: e1111-e1118.

621. Nemet D. et al. Short- and long-term beneficial effects of a combined dietary-behavioral-physical activity intervention for the treatment of childhood obesity. *Pediatrics* 2005; 115: e443-e449.
622. Roberts CK, Chen AK, Barnard RJ. Effect of a short-term diet and exercise intervention in youth on atherosclerotic risk factors. *Atherosclerosis* 2007;191: 98-106.
623. Schmitz KH. et al. Association of physical activity with insulin sensitivity in children. *Int. J. Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 1310-1316.
624. Marcell TJ, McAuley KA, Traustadottir T, Reaven PD. Exercise training is not associated with improved levels of C-reactive protein or adiponectin. *Metabolism* 2005; 54: 533-541.
625. McGovern L. et al. Clinical review: treatment of pediatric obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J. Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4600-4605.
626. Oude LH. et al. Interventions for treating obesity in children. *Cochrane Database. Syst. Rev* 2009; CD001872.
627. Whitlock EP, O'Connor EA, Williams SB, Beil TL, Lutz KW. Effectiveness of weight management interventions in children: a targeted systematic review for the USPSTF. *Pediatrics* 2010; 125: e396-e418.
628. Reinehr T, Kleber M, Toschke AM. Lifestyle intervention in obese children is associated with a decrease of the metabolic syndrome prevalence. *Atherosclerosis* 2009; 207: 174-180.
629. Kelishadi R, Hashemipour M, Mohammadifard N, Alikhassy H, Adeli K. Short- and long-term relationships of serum ghrelin with changes in body composition and the metabolic syndrome in prepubescent obese children following two different weight loss programmes. *Clin. Endocrinol (Oxf)* 2008; 69: 721-729.
630. Balkau B. et al. The incidence and persistence of the NCEP (National Cholesterol Education Program) metabolic syndrome. The French D.E.S.I.R. study. *Diabetes Metab* 2003; 29: 526-532.
631. Goodman E, Daniels SR, Meigs JB, Dolan LM. Instability in the diagnosis of metabolic syndrome in adolescents. *Circulation* 2007; 115: 2316-2322.
632. Gustafson JK. et al. The stability of metabolic syndrome in children and adolescents. *J. Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4828-4834.
633. Torres MD. et al. Etiologic and cardiovascular risk factors in obese children from Extremadura in Spain. Their relationship with insulin resistance and plasma adipocytokine levels. *Rev. Esp. Cardiol* 2008; 61: 923-929.
634. Zou CC, Liang L, Wang CL, Fu JF, Zhao ZY. The change in ghrelin and obestatin levels in obese children after weight reduction. *Acta Paediatr* 2009; 98: 159-165.

635. Reinehr T, de Sousa G, Roth CL. Obestatin and ghrelin levels in obese children and adolescents before and after reduction of overweight. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 2008; 68: 304-310.
636. Garcia JM. et al. Rise of plasma ghrelin with weight loss is not sustained during weight maintenance. *Obesity (Silver. Spring)* 2006; 14: 1716-1723.

8. ANEXO

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad familia	Fecha nacimiento	Edad (años)	Per. cintura basal (cm)	Per. cintura basal (SDS)	Perc. cintura basal	Per. cadera Basal (cm)	Perc. cadera basal	IMC basal Kg/m ²	IMC-z basal	Glucosa basal (mg/dl)	HDL-c basal (mg/dl)
8.657	OB0344	24-oct-1997	10,25	90,0	3,60	97	94,0	95	28,41	2,67	86	56
11.795	OB0056	07-ago-1996	9,00	94,5	5,39	97	94,0	97	30,79	4,57	73	55
11.875	OB0062	09-dic-1992	12,83	94,0	2,52	97	96,5	85	28,09	3,05	74	55
11.950	OB0067	12-abr-1999	6,50	67,5	2,32	90	80,5	95	27,74	5,65	81	54
11.983	OB0072	05-jun-1994	11,42	78,0	1,10	75	88,0	75	25,04	2,18	62	49
12.030	OB0074	16-nov-1996	9,00	90,0	4,13	97	102,0	97	31,86	6,40	70	71
12.040	OB0075	28-abr-1999	6,58	79,0	4,50	97	77,0	90	22,43	2,97	65	61
12.092	OB0080	10-jun-1998	7,58	84,0	4,22	97	91,5	99	27,19	4,00	83	41
12.099	OB0081	10-mar-1992	13,83	90,0	2,07	90	98,0	85	27,06	2,49	50	33
12.103	OB0083	10-jul-1992	13,50	112,0	4,71	97	108,0	97	32,26	3,86	82	40
12.144	OB0085	16-nov-1993	12,17	93,0	2,29	90	105,0	99	28,87	3,72	76	51
12.151	OB0086	07-abr-1999	7,58	78,0	4,07	97	81,5	95	23,42	2,87	73	53
12.201	OB0088	13-ago-1999	6,50	94,0	9,14	97	91,0	99	28,15	6,66	82	44
12.221	OB0089	20-abr-1998	7,83	82,0	4,24	97	78,0	85	24,99	3,47	61	45
12.244	OB0091	29-sep-1996	9,42	76,5	2,02	90	98,5	99	27,29	3,23	101	61
12.247	OB0092	23-ago-1994	11,50	99,5	3,79	97	95,0	90	27,26	2,99	95	70
12.252	OB0093	15-oct-1993	12,42	93,0	2,40	99	103,0	97	29,44	3,63	78	67
12.255	OB0094	21-sep-1992	13,42	102,2	3,51	97	101,0	85	29,28	2,90	75	40
12.287	OB0097	23-ago-1992	13,50	143,0	8,80	97	138,0	99	51,24	11,00	79	39
12.308	OB0098	28-feb-1997	9,08	97,5	5,88	97	95,5	97	31,48	4,84	75	45
12.317	OB0060	19-nov-1992	13,42	100,0	3,24	97	110,0	97	32,06	3,79	90	66
12.388	OB0103	07-may-1993	12,83	97,0	2,87	97	95,0	75	27,82	2,95	64	42
12.389	OB0103	23-sep-1994	11,50	101,0	3,98	97	98,8	90	28,45	3,42	83	75
12.390	OB0104	11-feb-1992	14,17	95,5	2,69	97	101,0	75	27,16	2,00	89	42
12.402	OB0105	19-ene-1994	12,17	120,0	5,91	97	109,0	97	37,54	6,22	67	63
12.413	OB0106	13-abr-1992	14,00	107,0	4,28	97	112,0	99	33,54	4,97	73	57
12.416	OB0107	05-ene-2000	6,33	79,0	5,23	97	90,5	99	29,87	7,18	67	45
12.422	OB0109	04-dic-1992	13,42	82,0	1,10	75	107,0	97	27,63	2,62	74	63
12.426	OB0110	23-jun-1993	12,75	90,0	2,04	90	108,0	97	26,86	2,42	92	61
12.432	OB0111	24-jul-1998	7,75	93,0	5,12	97	97,0	97	27,38	4,08	65	55
12.454	OB0112	25-ene-1994	12,17	110,0	4,70	97	116,0	99	36,90	6,00	68	53

Per: perímetro; Perc: percentil; IMC-z: índice de masa corporal

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad familia	Fecha nacimiento	Edad (años)	Per. cintura basal (cm)	Per. cintura basal (SDS)	Perc. cintura basal	Per. cadera basal (cm)	Perc. cadera basal	IMC basal Kg/m ²	IMC-z basal	Glucosa basal (mg/dl)	HDL-c basal (mg/dl)
12.496	OB0113	29-may-1994	11,92	86,0	1,81	90	95,0	85	27,30	2,40	88	49
12.508	OB0114	06-nov-1992	13,50	97,0	2,88	97	104,0	90	29,50	2,97	78	49
12.539	OB0115	12-ene-2000	6,42	75,0	4,63	97	73,5	85	26,15	5,40	62	50
12.552	OB0116	19-jul-1992	13,83	92,5	2,31	97	109,5	95	30,19	3,29	85	48
12.611	OB0121	02-abr-1998	8,33	88,0	4,34	97	89,0	97	25,47	3,50	66	74
12.621	OB0122	05-jun-2000	6,25	77,0	5,76	97	80,0	97	24,72	4,73	76	50
12.625	OB0123	21-ago-1996	9,67	81,0	2,71	97	94,0	97	27,88	3,44	81	41
12.701	OB0125	20-may-1997	9,17	87,0	3,68	97	91,0	97	26,87	3,78	62	54
12.705	OB0126	06-mar-1994	12,33	89,0	1,87	90	110,0	99	30,32	4,27	78	56
12.714	OB0128	14-mar-1995	11,42	105,0	3,99	97	101,0	99	29,86	4,51	88	36
12.727	OB0130	13-oct-1993	12,75	90,0	2,14	90	98,0	90	27,18	2,72	67	39
12.742	OB0133	28-may-1996	10,33	93,0	3,17	97	102,0	99	30,79	4,25	68	40
12.745	OB0134	29-ago-1995	11,00	78,5	1,27	75	95,0	95	25,97	2,32	74	81
12.752	OB0136	10-jun-1996	10,25	96,0	3,53	97	91,0	95	26,95	3,23	48	48
12.831	OB0138	09-nov-1996	9,83	92,0	3,89	97	89,0	90	27,57	3,29	78	51
12.834	OB0139	30-jun-1996	10,25	89,0	2,70	97	86,0	75	27,56	3,43	78	55
12.847	OB0140	02-jul-1996	10,25	98,0	4,76	99	96,0	95	30,96	3,89	78	44
12.849	OB0142	21-abr-1997	9,42	83,0	3,02	97	95,0	97	25,74	2,65	81	50
12.868	OB0144	12-oct-1998	8,00	92,0	6,12	97	91,5	99	26,69	4,21	70	62
12.871	OB0145	31-mar-1995	11,58	94,0	3,10	97	95,0	85	27,34	2,69	78	33
12.894	OB0149	14-jul-1995	11,33	90,0	2,65	97	108,0	99	30,36	4,21	91	49
12.912	OB0150	22-mar-1993	13,67	116,0	5,20	97	113,0	97	32,90	4,15	63	52
12.913	OB0150	27-feb-1995	11,67	103,0	4,23	97	99,0	90	31,04	3,93	73	51
12.917	OB0151	17-ago-2000	6,17	70,0	3,35	97	73,0	85	22,26	3,20	69	34
12.925	OB0153	22-jul-1998	8,25	98,5	5,97	97	107,0	99	32,51	6,57	61	50
12.933	OB0155	23-ago-2000	6,17	76,0	5,50	97	82,5	99	23,22	3,88	67	65
12.937	OB0156	24-ago-2000	6,17	84,0	6,28	97	91,0	99	29,53	7,00	72	57
12.989	OB0159	17-ene-2000	6,92	79,0	3,90	97	78,0	90	23,79	3,67	71	66
12.998	OB0160	04-abr-1999	7,67	98,0	6,51	97	92,0	99	30,91	5,52	71	59
13.019	OB0162	16-may-1993	13,50	102,0	3,49	97	97,0	75	27,41	2,29	85	66
13.046	OB0164	09-nov-1998	8,17	87,5	5,28	97	84,0	95	26,97	3,98	72	53

Per: perímetro; Perc: percentil; IMC-z: índice de masa corporal en SDS

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad Familiar	Fecha nacimiento	Edad (años)	Per. cintura basal (cm)	Per. cintura basal (SDS)	Perc. cintura basal	Per. cadera basal(cm)	Perc. cadera basal	IMC basal Kg/m ²	IMC-z basal	Glucosa basal (mg/dl)	HDL-c basal (mg/dl)
13.049	OB0165	11-mar-1995	11,83	91,0	2,08	97	95,0	90	27,40	3,49	64	51
13.077	OB0168	14-jul-1997	9,42	84,0	3,17	97	93,0	97	28,68	3,76	76	59
13.094	OB0171	26-sep-1995	11,42	114,0	5,61	97	116,0	99	34,71	5,70	86	39
13.095	OB0172	04-may-1995	11,67	93,5	3,04	97	98,0	90	28,00	2,91	55	78
13.110	OB0173	09-jun-1997	9,58	86,0	2,87	97	81,0	75	24,48	2,55	69	81
13.111	OB0174	21-sep-1993	13,42	110,0	4,47	97	80,0	95	29,25	2,89	88	52
13.123	OB0176	20-sep-1996	10,33	93,0	3,17	97	97,0	97	29,52	4,17	79	41
13.126	OB0177	13-dic-1995	11,08	97,0	3,49	97	112,5	99	32,05	4,84	82	39
13.136	OB0178	12-jul-1999	7,50	84,5	5,39	97	83,5	97	28,00	5,00	76	54
13.143	OB0179	20-sep-1995	11,33	83,0	1,72	90	103,0	97	25,73	2,43	84	
13.145	OB0180	28-feb-1994	12,92	93,0	2,51	99	105,0	97	29,79	3,52	93	62
13.147	OB0181	09-feb-1997	10,00	85,0	2,88	97	93,0	97	26,59	2,94	89	57
13.151	OB0182	04-dic-1997	9,17	77,0	2,53	97	86,0	90	24,87	2,35	81	48
13.154	OB0183	08-mar-1995	11,92	101,0	3,62	97	114,0	99	34,70	4,72	85	57
13.157	OB0184	22-jun-1999	7,67	80,0	4,48	97	85,0	97	25,23	3,67	84	43
13.177	OB0185	18-jul-1998	8,58	76,0	2,26	97	82,0	85	24,39	3,13	84	43
13.219	OB0190	22-nov-1999	7,25	85,0	6,31	97	82,0	95	25,63	4,63	64	72
13.257	OB0195	04-sep-1993	13,50	99,5	3,18	97	96,5	75	27,39	2,28	85	55
13.261	OB0196	26-dic-1998	8,17	86,0	5,00	97	92,0	99	26,40	3,75	89	68
13.274	OB0198	28-nov-1998	8,33	91,0	4,81	97	96,0	99	28,50	4,25	77	36
13.277	OB0199	11-ago-1997	9,50	96,0	4,19	97	94,0	97	27,48	3,74	69	54
13.280	OB0200	28-jun-1994	12,67	94,0	2,65	97	105,2	95	30,41	3,91	75	63
13.282	OB0201	01-oct-1996	10,50	87,5	2,91	97	102,5	99	27,24	2,34	96	62
13.291	OB0202	08-sep-1995	11,50	103,0	4,23	97	99,0	95	28,49	3,43	77	53
13.308	OB0203	18-sep-1993	13,50	92,0	2,36	97	106,0	97	30,00	3,50	68	49
13.328	OB0205	17-ene-1994	13,17	90,5	2,20	97	114,5	99	30,37	3,69	78	53
13.346	OB0207	05-nov-1997	9,33	85,0	3,39	97	91,0	97	27,15	3,62	65	69
13.358	OB0208	24-jun-1998	8,75	77,0	2,20	97	85,0	90	26,21	3,98	70	53
13.362	OB0209	29-ene-1997	10,17	87,0	2,46	97	88,0	90	26,50	3,31	73	66
13.374	OB0210	16-ene-1998	9,00	91,0	4,82	97	87,0	90	25,58	2,61	79	56
13.378	OB0211	04-feb-1998	9,17	80,0	3,02	97	87,0	90	23,94	2,00	69	76

Per: Perímetro; Perc: Percentil; IMC-z: Índice de masa corporal en SDS

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad Familiar	Fecha nacimiento	Edad (años)	Per. cintura basal (cm)	Per. cintura basal (SDS)	Perc. cintura basal	Per. cadera basal (cm)	Perc. cadera basal	IMC basal Kg/m2	IMC-z basal	Glucosa basal (mg/dl)	HDL-c basal (mg/dl)
13.385	OB0212	27-abr-1995	11,92	83,0	1,45	75	82,0	25	26,88	2,27	71	56
13.404	OB0214	19-abr-1994	13,00	113,0	4,78	97	110,0	97	32,53	4,42	70	45
13.408	OB0215	19-sep-1996	10,58	98,0	3,69	97	100,0	99	27,00	2,93	65	65
13.426	OB0218	05-ene-1998	9,33	104,0	6,15	97	112,0	99	32,89	5,37	77	57
13.454	OB0219	24-ago-1998	8,75	90,0	4,13	97	95,0	99	25,54	3,67	76	51
13.458	OB0220	06-sep-1996	10,50	94,0	3,80	97	102,0	97	28,73	3,10	71	51
13.502	OB0222	19-oct-1995	11,67	90,0	2,29	90	92,0	75	25,46	2,70	66	45
13.550	OB0228	05-nov-1999	7,67	95,0	7,53	97			30,21	5,89	82	44
13.551	OB0228	10-sep-1994	12,83	108,0	4,32	99	110,0	97	30,15	3,58	95	37
13.581	OB0230	09-may-1999	8,17	71,5	2,26	90	75,0	50	22,00	2,18	67	47
13.609	OB0234	10-ene-2000	7,50	79,0	3,40	97	78,0	85	22,16	2,04	68	53
13.632	OB0237	22-may-1995	12,17	98,0	3,26	97	103,0	90	27,03	2,56	82	58
13.640	OB0240	07-oct-1993	13,83	110,0	4,51	97	112,0	97	31,55	3,70	78	53
13.642	OB0235	09-feb-2001	6,50	87,0	7,48	97	83,0	99	25,55	5,07	68	44
13.654	OB0242	18-jul-1999	8,08	68,5	1,32	75	83,0	90	22,72	2,31	73	64
13.668	OB0239	06-mar-2001	6,50	78,0	5,34	97	79,0	97	24,69	4,59	42	68
13.669	OB0244	02-ene-1996	11,67	97,0	3,09	97	107,0	99	30,73	4,84	76	49
13.675	OB0245	04-mar-1996	11,50	105,0	4,48	97	109,0	99	34,38	5,57	72	55
13.682	OB0248	16-ene-1996	11,67	94,1	3,12	97	96,5	90	28,86	3,20	69	50
13.762	OB0253	07-mar-1999	8,50	84,5	4,20	97	91,0	97	27,07	3,69	73	60
13.770	OB0254	13-feb-1998	9,67	94,3	3,97	97	103,0	99	31,86	5,48	69	36
13.772	OB0255	20-ene-1997	10,75	94,0	3,13	97	105,0	99	30,06	3,84	82	50
13.782	OB0256	07-nov-1995	11,83	106,5	4,28	97	111,0	99	33,82	4,44	82	49
13.783	OB0257	29-oct-1997	9,92	83,5	2,66	97	88,0	85	26,21	2,81	69	54
13.800	OB0258	24-ene-1997	10,67	95,0	3,33	97	102,0	99	29,93	3,80	70	44
13.801	OB0259	11-mar-1993	14,50	91,0	2,32	90	95,0	50	26,89	2,15	71	62
13.820	OB0264	27-feb-2000	7,58	79,0	3,40	97	85,0	97	22,92	2,28	71	54
13.823	OB0265	19-ene-1999	8,67	76,0	2,26	97	83,0	90	22,29	2,16	77	65
13.839	OB0269	13-mar-1996	11,67	101,0	3,98	97	109,0	99	32,58	4,45	85	49
13.851	OB0271	01-jul-1999	8,33	87,0	5,18	97	93,0	90	29,35	4,97	81	42
13.864	OB0277	29-nov-1994	12,83	103,0	3,59	97	109,0	97	29,58	3,60	74	39

Per: perímetro; Perc: percentil; IMC-z: índice de masa corporal en SDS

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad Familiar	Fecha nacimiento	Edad (años)	Per. cintura basal (cm)	Per. cintura basal (SDS)	Perc. cintura basal	Per. cadera basal(cm)	Perc. cadera basal	IMC basal Kg/m ²	IMC-z basal	Glucosa basal (mg/dl)	HDL-c basal (mg/dl)
13.877	OB0279	23-ago-1998	9,17	75,4	2,26	90	84,2	85	25,22	2,49	76	54
13.897	OB0285	15-jun-2000	7,42	84,6	5,41	97	88,5	99	25,68	3,98	74	47
13.932	OB0294	01-jun-1994	13,50	90,0	2,11	97	105,0	97	30,27	3,60	87	35
14.025	OB0307	11-jun-1998	9,42	94,5	3,99	97	99,2	99	29,50	4,51	75	29
14.071	OB0312	12-feb-1997	9,92	92,0	3,89	97	88,0	75	26,31	2,66	75	39
14.106	OB0313	13-nov-1997	10,00	86,0	2,34	97	88,0	90	24,64	2,53	79	48
14.140	OB0316	24-oct-2001	6,17	75,0	4,39	97	74,0	90	23,38	3,79	58	44
14.167	OB0318	28-jul-1999	8,50	102,0	7,26	97	96,0	99	33,35	5,83	82	41
14.186	OB0320	05-feb-1997	10,92	97,0	3,49	97	98,0	97	30,00	3,66	61	46
14.220	OB0321	11-jul-1994	13,58	106,0	3,98	97	110,0	99	32,64	3,90	87	60
14.241	OB0325	04-jul-2001	6,58	94,5	7,45	97	101,8	99	31,87	7,74	58	33
14.255	OB0327	17-jul-1994	13,58	105,0	4,00	97	106,0	97	31,05	3,89	76	47

Per: perímetro; Perc: percentil; IMC-z: índice de masa corporal en SDS

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad Familia	Triglicéridos basal (mg/dl)	Colesterol basal (mg/dl)	LDL-c basal (mg/dl)	Apo A basal (mg/dl)	Apo B basal (mg/dl)	GOT basal (U/L)	GPT basal (U/L)	Gamma GT basal (U/L)	IGF-1 basal (ng/ml)	IGF-BP3 basal (µg/ml)	T.S basal (mmHg)
8.657	OB0344	66	185	116	138	79	24	21	13	175	6,10	106
11.795	OB0056	75	142	72			39	48	11	149	4,70	111
11.875	OB0062	127	155	75			21	17	11	145	4,30	120
11.950	OB0067	48	155	91			29	31	12	144	4,20	96
11.983	OB0072	50	123	64			18	16	13	189	4,70	90
12.030	OB0074	54	178	96								127
12.040	OB0075	42	181	112			22	17	13	176	3,40	100
12.092	OB0080	54	117	65						86	3,50	117
12.099	OB0081	103	132	78			21	25	7	295	4,50	110
12.103	OB0083	138	138	70			25	48	33	463	6,30	120
12.144	OB0085	101	190	119			21	18	14	595	6,80	122
12.151	OB0086	72	142	75	149	58	28	27	15	215	6,10	113
12.201	OB0088	54	153	98			24	21	11			115
12.221	OB0089	58	191	134			34	22	8	179	4,80	88
12.244	OB0091	116	160	76	153	61	20	18	13	131	3,80	118
12.247	OB0092	46	150	71	180	53	23	24	12	223	4,10	115
12.252	OB0093	48	99	22	168	29	24	28	8	385	5,60	106
12.255	OB0094	112	154	92	99	74	16	19	11	388	5,60	121
12.287	OB0097	152	179	109	138	93	21	27		213	6,10	138
12.308	OB0098	163	166	88	170	74	21	22	18	94	4,00	127
12.317	OB0060	55	135	58			25	15				130
12.388	OB0103	63	132	77	132	69				141	5,00	105
12.389	OB0103	55	190	104	191	87				133	4,50	114
12.390	OB0104	129	208	140	115	125	27	22		109	3,24	120
12.402	OB0105	57	181	107	165	94	21	22	18	97	3,50	124
12.413	OB0106	74	134	62	142	62	20	15	8	288	3,40	125
12.416	OB0107	146	147	73	129	80	22	17	25	168	4,90	93
12.422	OB0109	47	159	87	119	100	19	15		295	3,88	100
12.426	OB0110	38	126	57	100	100	21	22		124	3,41	110
12.432	OB0111	81	130	59	167	65	24	15	11	250	5,70	103
12.454	OB0112	44	116	54	153	62	25	22	13	190	4,30	135

Apo A: apolipoproteína A; Apo B: apolipoproteína B; T.S: tensión sistólica.

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad familia	Triglicéridos basal (mg/dl)	Colesterol basal (mg/dl)	LDL-c basal (mg/dl)	Apo A basal (mg/dl)	Apo B basal (mg/dl)	GOT basal (U/L)	GPT basal (U/L)	Gamma GT basal (U/L)	IGF-1 basal (ng/ml)	IGF-BP3 basal (µg/dl)	T.S basal (mmHg)
12.496	OB0113	36	117	61	103	64	19	9	10	345	5,10	114
12.508	OB0114	59	122	61			23	14				133
12.539	OB0115	74	132	67	137	72	20	23	13	97	3,70	115
12.552	OB0116	64	144	83	177	70	25	22	12	279	5,10	137
12.611	OB0121	41	214	132	175	105	21	22	11	190	4,30	111
12.621	OB0122	60	180	85			27	15	9	85	3,07	110
12.625	OB0123	76	133	77	113	75	16	20		266	3,55	120
12.701	OB0125	160	180	94	152	90	29	20	20			115
12.705	OB0126	86	186	113	147	84	17	15	9	398	6,00	102
12.714	OB0128	75	119	68	111	60	16	19	13	482	5,90	111
12.727	OB0130	39	125	78	97	59	18	14	8	300	5,50	106
12.742	OB0133	61	109	57			29	24	14			120
12.745	OB0134	80	192	95	165	79	19	14	9	432	5,50	134
12.752	OB0136	68	191	129	137	106	22	26	13	181	5,80	93
12.831	OB0138	35	148	90	124	74	19	11	9	130	3,30	104
12.834	OB0139	64	167	99	131	67	23	18	12	437	6,50	137
12.847	OB0140	212	163	77	133	91	26	23	14	217	5,00	120
12.849	OB0142	59	169	108	140	84	22	18	15	110	5,10	130
12.868	OB0144	72	198	122	165	100	27	17	10	197	5,10	126
12.871	OB0145	141	144	83								120
12.894	OB0149	171	142	59			30	24				140
12.912	OB0150	98	189	117			21	19				130
12.913	OB0150	59	163	100			23	22				120
12.917	OB0151	103	141	90	129	74	24	19	15	158	4,30	80
12.925	OB0153	80	177	111	124	89	30	35	16	245	5,30	123
12.933	OB0155	51	174	99	141	73	27	24	14	115	3,90	107
12.937	OB0156	66	145	75	117	66	21	14	10	145	3,40	90
12.989	OB0159	56	196	119	151	108	26	15	5	172	4,60	106
12.998	OB0160	72	155	82	158	70	28	23	25	117	4,20	122
13.019	OB0162	65	161	82	151	67	25	22	9	276	5,40	112
13.046	OB0164	29	119	60	142	56	22	21	13	97	3,90	108

Apo A: apolipoproteína A; Apo B: apolipoproteína B; T.S: tensión sistólica.

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad familia	Triglicéridos basal (mg/dl)	Colesterol basal (mg/dl)	LDL-c basal (mg/dl)	Apo A basal (mg/dl)	Apo B basal (mg/dl)	GOT basal(U/L)	GPT basal (U/L)	Gamma GT basal (U/L)	IGF-1 basal (ng/ml)	IGF-BP3 basal (µg/dl)	T.S basal (mmHg)
13.049	OB0165	54	114	52	146	51	25	20	9	407	5,30	126
13.077	OB0168	47	190	122	147	88	25	17	10	200	4,50	105
13.094	OB0171	97	155	98	115	83	21	23		165	3,85	140
13.095	OB0172	39	182	96	167	71	29	10	8	131	4,70	104
13.110	OB0173	31	157	70	172	60	26	15	11	115	3,60	105
13.111	OB0174	132	151	73	139	65	22	20				120
13.123	OB0176	89	150	91	128	65	21	18	9	383	4,60	115
13.126	OB0177	39	99	51	121	46	18	15	8	438	6,00	107
13.136	OB0178	38	142	80	152	60	23	20	13	198	5,20	108
13.143	OB0179				124	76		8		178	4,30	110
13.145	OB0180	73	190	113	118	83	41	19	7	363	5,39	120
13.147	OB0181	44	94	29	104	35	22	23	15	166	3,12	100
13.151	OB0182	22	122	69	126	56	26	21	11	231	3,73	95
13.154	OB0183	35	137	74	145	59	12	15	12	196	4,65	100
13.157	OB0184	44	128	76	115	59	25	12	8	104	4,15	110
13.177	OB0185	71	146	89	146	78	19	19	12	154	4,60	118
13.219	OB0190	54	172	89	181	81	26	25	8	152	4,40	84
13.257	OB0195	62	157	90	140	61	20	17	10	432	4,50	113
13.261	OB0196	91	165	79	164	63	28	27	15	186	4,00	110
13.274	OB0198	125	164	103			27	25				100
13.277	OB0199	40	162	100	141	74	22	22	14	239	4,30	110
13.280	OB0200	57	169	95	154	60	17	12	9	214	4,60	121
13.282	OB0201	42	173	103	118	59	23	20		382	5,00	110
13.291	OB0202	89	168	97	128	69	25	27	10	196	3,60	116
13.308	OB0203	70	182	119	119	84	19	19	10	722	6,70	120
13.328	OB0205	87	164	94	116	69	17	18	8	449	4,40	116
13.346	OB0207	55	191	111	156	84	27	19	11	192	3,80	114
13.358	OB0208	43	148	86	135	58	21	19	11	216	5,00	94
13.362	OB0209	52	222	146			29	20	16	277	6,20	120
13.374	OB0210	115	188	109	157	99	22	26	19	228	5,10	120
13.378	OB0211	74	176	85	177	71	31	23	11	272	5,20	104

Apo A: apolipoproteína A; Apo B: apolipoproteína B; T.S: tensión sistólica.

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad familia	Triglicéridos basal (mg/dl)	Colesterol basal (mg/dl)	LDL-c basal (mg/dl)	Apo A basal (mg/dl)	Apo B basal (mg/dl)	GOT basal (U/L)	GPT basal (U/L)	Gamma GT basal (U/L)	IGF-1 basal (ng/ml)	IGF-BP3 basal (µg/dl)	T.S basal (mmHg)
13.385	OB0212	72	150	80	134	71	23	18	10	281	4,20	108
13.404	OB0214	52	162	107	94	81	31	22	16	489	5,30	94
13.408	OB0215	97	199	115	117	65	22	22	18	361	6,10	104
13.426	OB0218	36	156	92	124	77	28	33	7	132	3,30	118
13.454	OB0219	128	192	115	126	95	17	27	13	215	4,70	114
13.458	OB0220	86	195	127	131	97	46	84	46	291	5,30	108
13.502	OB0222	196	166	82	161	85	13	18	10	388	5,60	122
13.550	OB0228	70	160	102	139	80	19	22		172	4,23	95
13.551	OB0228	132	132	69	130	64	16	17		367	4,58	110
13.581	OB0230	81	208	145	127	110	26	22	10	216	4,90	126
13.609	OB0234	56	169	105	141	79	23	18	12	305	4,60	120
13.632	OB0237	33	171	106	154	82	24	21	14	320	4,50	112
13.640	OB0240	78	163	94	152	77	20	19	16	320	4,20	107
13.642	OB0235	59	135	79	127	65	25	14	8	268	4,90	106
13.654	OB0242	34	144	73	174	57	30	14	11	235	4,60	90
13.668	OB0239	22	137	65	128	41	30	20	9	106	3,10	104
13.669	OB0244	81	144	79	134	68	17	17	9	604	5,70	102
13.675	OB0245	66	156	88			20	19	10	348	5,00	137
13.682	OB0248	76	180	115	152	85	31	26	12	322	5,50	126
13.762	OB0253	47	165	96	180	80	23	19	14	226	4,30	112
13.770	OB0254	98	188	132	115	110	23	31	16	299	5,30	102
13.772	OB0255	37	150	93	143	75	21	21		173	4,02	110
13.782	OB0256	37	98	42	158	45	20	24	9	212	4,40	105
13.783	OB0257	82	205	135	154	106	31	26	16	168	4,70	119
13.800	OB0258	93	145	82	150	80	24	19	9	557	5,60	127
13.801	OB0259	50	113	41	163	46	20	14	7	460	6,60	116
13.820	OB0264	39	161	99	143	78	21	16	11	212	4,70	117
13.823	OB0265	44	160	86	153	60	29	23	14	440	5,80	113
13.839	OB0269	34	142	86	152	64	25	25	12	254	4,68	110
13.851	OB0271	72	157	101	130	81	27	21	12	156	5,00	108
13.864	OB0277	115	167	105	115	94	25	31	28	290	5,30	130

Apo A: apolipoproteína A; Apo B: apolipoproteína B; T.S: tensión sistólica.

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad familia	Triglicéridos basal (mg/dl)	Colesterol basal (mg/dl)	LDL-c basal (mg/dl)	Apo A basal (mg/dl)	Apo B basal (mg/dl)	GOT basal (U/L)	GPT basal (U/L)	Gamma GT basal (U/L)	IGF-1 basal (ng/ml)	IGF-BP3 basal (µg/dl)	T.S basal (mmHg)
13.877	OB0279	50	139	75	144	58	25	14	10	218	5,20	111
13.897	OB0285	86	140	76	172	64	30	24	14	119	4,60	120
13.932	OB0294	99	152	97	112	86	21	24		298	5,10	90
14.025	OB0307	104	88	38	104	46	15	22	11	233	5,60	122
14.071	OB0312	48	162	112	117	85	24	13	10	189	4,30	126
14.106	OB0313	44	150	93	137	72	26	18	10	133	3,70	137
14.140	OB0316	47	144	91	146	60	27	29	11			112
14.167	OB0318	106	152	89	119	81	28	18	14	111	4,20	90
14.186	OB0320	102	136	70	112	54	27	21	9	308	4,00	93
14.220	OB0321	73	141	66	145	56	30	31	17	262	4,30	136
14.241	OB0325	137	146	86	127	82	21	17	16	147	3,70	127
14.255	OB0327	91	166	101	123	86	25	21	9	390	4,60	136

Apo A: apolipoproteína A; Apo B: apolipoproteína B; T.S: tensión sistólica.

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad familia	T.S Perc. basal	T.D basal	T.D Perc. basal	Glucosa-120 basal (mg/dl)	Ácido úrico basal (mg/dl)	Adiponectina basal (ng/ml)	Leptina basal (ng/ml)	Resistina basal (ng/ml)	Ghrelina basal (pg/ml)	Insulina basal (μUI/ml)	HOMA-IR basal
8.657	OB0344	50	60	-50	100	3,6	13,50	10,50			15,3	3,25
11.795	OB0056	50	58	-50	93	4,9	10,55	23,90	13,10	715	18,0	3,24
11.875	OB0062	90	70	50	105	3,9	11,65	20,20	6,00	1.421	6,6	1,20
11.950	OB0067	-50	51	-50	125	5,3	12,05	22,60	3,80	1.197	11,8	2,36
11.983	OB0072	-50	50	-50	88	3,9	15,40	7,80	5,40	1.425	6,0	0,92
12.030	OB0074	99	54	-50	98	5,3	22,95	26,10	11,60	569	15,4	2,66
12.040	OB0075	50	50	-50	110	3,7	22,60	7,70	5,20	792	2,6	0,42
12.092	OB0080	95	75	0	95	4,1	18,45	16,90	9,90	1.365	12,5	2,56
12.099	OB0081	50	60	-50	127	3,9	5,90	11,60	16,60	770	5,4	0,67
12.103	OB0083	50	60	-50	186	6,5	7,70	22,40	9,80	603	45,8	9,27
12.144	OB0085	90	69	50	102	5,5	12,80	22,30	8,20	611	38,0	7,13
12.151	OB0086	50	62	50	110	3,9	15,00	16,70	11,70	1.092	11,5	2,07
12.201	OB0088	90	65	50	145	6,5	11,75	19,30	8,10	740	53,7	10,86
12.221	OB0089	-50	58	50	140	4,6	17,95	5,40	5,00	963	3,2	0,48
12.244	OB0091	95	64	50	141	4,0	8,25	16,20	6,40	1.550	6,6	1,64
12.247	OB0092	50	49	-50	110	4,3	10,50	25,40	7,70	1.082	15,4	3,61
12.252	OB0093	50	63	50	128	5,3	7,85	38,40	6,00	944	18,9	3,64
12.255	OB0094	50	70	50	95	6,7	11,85	14,10	6,40	669	27,6	5,11
12.287	OB0097	99	70	50	128	6,8	7,20	51,90	13,20	759	50,7	9,88
12.308	OB0098	95	61	50	102	3,8	23,70	27,10	4,70	734	15,5	2,87
12.317	OB0060	95	70	95	117		19,65	27,30	6,90	1.125	9,3	2,06
12.388	OB0103	-50	47	-50	101	5,5	17,15	20,20	12,90	931	12,7	2,01
12.389	OB0103	50	52	-50	157	5,9	14,50	21,90	9,90	870	14,9	3,05
12.390	OB0104	50	75	50	132	4,7	13,05	21,40	5,40	1.494	11,5	2,53
12.402	OB0105	95	93	99	96	3,6	11,95	27,60	7,90	881	22,4	3,70
12.413	OB0106	90	78	50	86	5,1	12,95	35,60		518	73,7	13,27
12.416	OB0107	-50	63	-50	123	3,7	17,00	16,10	6,20	1.362	10,9	1,80
12.422	OB0109	-50	60	-50	109	4,4	16,15	34,30	4,70	481	4,6	0,84
12.426	OB0110	50	70	50	119	4,9	12,15	23,90	3,20	1.138	15,7	3,56
12.432	OB0111	50	53	-50	111	5,6	18,95	22,20	5,90	731	11,9	1,91
12.454	OB0112	95	80	90	100	4,2	5,05	21,50	14,90	800	15,0	2,52

TS. Perc: percentil de tensión sistólica; TD: tensión diastólica; TD. Perc: percentil de tensión diastólica

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad familia	T.S Perc. basal	T.D basal	T.D Perc. basal	Glucosa-120 basal (mg/dl)	Ácido úrico basal (mg/dl)	Adiponectina basal (ng/ml)	Leptina basal (ng/ml)	Resistina basal(ng/ml)	Ghrelina basal (pg/ml)	Insulina basal (μUI/ml)	HOMA-IR basal
12.496	OB0113	50	49	-50	114	3,9	11,15	8,90	9,00	498	5,3	1,15
12.508	OB0114	95	69	50	107	6,0	7,70	17,50	5,90	575	14,0	2,69
12.539	OB0115	95	49	-50	98	3,9	8,25	16,00	11,20	626	9,1	1,39
12.552	OB0116	99	71	50	128	6,2	3,55	37,00	9,60	341	9,4	1,97
12.611	OB0121	50	65	50	93	3,8	34,90	22,60	5,50	2.283	3,0	0,49
12.621	OB0122	50	60	50	86	4,2	7,25	9,00	3,50	1.199	3,1	0,58
12.625	OB0123	90	70	50	117	4,7	14,25	52,90	3,10	1.399	12,4	2,48
12.701	OB0125	90	64	50	109	4,9	11,85	20,00	7,50	646	16,6	2,54
12.705	OB0126	-50	51	-50	122	3,9	9,00	9,88	7,10	718	14,5	2,79
12.714	OB0128	50	70	50	135	6,2	10,20	19,10	6,50	469	25,7	5,58
12.727	OB0130	50	61	-50	100	3,5	7,55	11,00	6,80	1.122	9,4	1,55
12.742	OB0133	95	60	50	129	5,4	6,70	17,30	4,80	770	12,1	2,03
12.745	OB0134	99	77	90	106	4,9	10,20	20,60	6,90	826	23,2	4,24
12.752	OB0136	-50	54	-50	86	4,0	7,10	18,10	16,60	1.034	18,6	2,20
12.831	OB0138	-50	54	-50	111	4,1	9,35	12,20	6,90	1.011	10,3	1,98
12.834	OB0139	99	72	50	134	5,4	10,50	11,10	5,60	892	21,8	4,20
12.847	OB0140	90	70	50	106	4,5	6,20	20,90	5,10	1.158	19,7	3,79
12.849	OB0142	99	75	50	106	5,6	6,65	7,80	5,70	963	8,2	1,64
12.868	OB0144	99	61	50	119	3,9	8,40	8,50	2,20	455	12,1	2,09
12.871	OB0145	90	60	-50	119	4,8	5,50	22,20	3,20	734	13,9	2,67
12.894	OB0149	99	60	-50	165	5,8	10,00	20,70	5,70	200	27,6	6,20
12.912	OB0150	95	60	-50	118	6,2	13,55	26,00	7,00	1.921	11,3	1,76
12.913	OB0150	90	70	50	90	4,4	15,20	19,90	5,00	1.370	15,5	2,79
12.917	OB0151	-50	50	-50	102	4,9	16,45	11,20	5,90	980	15,7	2,67
12.925	OB0153	95	51	-50	104	5,7	11,60	16,40	6,50	571	13,3	2,00
12.933	OB0155	50	63	50	102	4,7	22,40	16,60	8,40	1.084	16,6	2,74
12.937	OB0156	-50	40	-50	105	4,9	20,45	26,00	11,30	1.382	10,9	1,94
12.989	OB0159	50	67	50	104	5,2	13,65	6,30	12,40	1.521	3,6	0,63
12.998	OB0160	95	66	50	111	3,6	11,60	20,50	6,50	941	9,4	1,65
13.019	OB0162	50	65	50	103	5,1	24,90	15,10	4,40	548	9,1	1,91
13.046	OB0164	50	78	90	96	4,0	12,20	10,40	3,70	1.692	8,3	1,47

TS. Perc: percentil de tensión sistólica; TD: tensión diastólica; TD. Perc: percentil de tensión diastólica

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad familia	T.S Perc. basal	T.D basal	T.D Perc. basal	Glucosa-120 basal (mg/dl)	Ácido úrico basal (mg/dl)	Adiponectina basal (ng/ml)	Leptina basal (ng/ml)	Resistina basal (ng/ml)	Ghrelina basal (pg/ml)	Insulina basal (μUI/ml)	HOMA-IR basal
13.049	OB0165	95	51	-50	66	5,7	10,20	13,70	5,60	645	9,9	1,56
13.077	OB0168	50	50	-50	101	4,3	15,60	12,50	5,20	699	16,4	3,08
13.094	OB0171	99	85	95	131	5,3	10,95	16,10	2,60	951	6,5	1,38
13.095	OB0172	50	62	50	84	4,8	21,65	5,50		1.255	4,1	0,56
13.110	OB0173	50	55	-50	90	4,4	12,50	10,40	5,50	1.983	3,6	0,61
13.111	OB0174	50	70	50	127							
13.123	OB0176	90	70	50	94	5,2	9,45	42,60		484	8,8	1,72
13.126	OB0177	50	54	-50	99	4,1	12,75	32,50		647	16,9	3,42
13.136	OB0178	50	56	-50	77	4,4	22,30	6,90		1.591	5,5	1,03
13.143	OB0179	50	60	50	100	4,6						
13.145	OB0180	50	80	95	100	6,1	11,20	11,40		807	17,8	4,08
13.147	OB0181	-50	60	-50	102	4,6	16,95	7,70		789	13,9	3,05
13.151	OB0182	-50	50	-50	86	4,0	16,40	8,30	7,00	908	3,8	0,76
13.154	OB0183	-50	65	50	104	4,2	13,40	18,50	8,80	819	19,5	4,09
13.157	OB0184	50	60	50	96	4,0						
13.177	OB0185	95	59	50	121	4,1	16,35	9,00	6,20	579	13,0	2,69
13.219	OB0190	-50	52	-50	79	3,7	27,15	18,30	5,02		4,5	0,71
13.257	OB0195	50	64	50	105	3,9	20,25	18,50	4,23	782	16,9	3,54
13.261	OB0196	50	50	-50	83	3,5	19,45	15,60	8,34	1.067	12,7	2,79
13.274	OB0198	-50	45	-50	112	5,7	15,30	23,00	3,82	691	21,9	4,16
13.277	OB0199	50	60	50	94	4,9	27,45	34,60	6,26	877	11,1	1,89
13.280	OB0200	90	56	-50	95	2,6	11,35	32,20		720	8,0	1,48
13.282	OB0201	50	65	50	112	4,5	25,45	19,50		650	7,3	1,73
13.291	OB0202	50	63	50	99	4,8	15,40	12,80	4,00	828	12,3	2,34
13.308	OB0203	90	50	-50	100	5,0	16,30	20,70	5,00	866	18,2	3,05
13.328	OB0205	50	61	-50	95	4,0	12,55	15,50	5,70	743	12,5	2,41
13.346	OB0207	90	73	90	142	3,2	21,95	19,20	6,98	950	9,9	1,59
13.358	OB0208	-50	64	50	78	3,9	8,85	14,60	5,97	1.899	18,3	3,16
13.362	OB0209	95	60	50	92	4,2	8,30	11,70	5,60	1.058	14,8	2,67
13.374	OB0210	95	60	50	123	4,0	13,55	17,60		535	82,6	16,10
13.378	OB0211	50	50	-50	136	4,2	21,85	13,30	4,22	909	12,2	2,08

TS. Perc: percentil de tensión sistólica; TD: tensión diastólica; TD. Perc: percentil de tensión diastólica

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad familia	T.S Perc. basal	T.D basal	T.D Perc. basal	Glucosa-120 basal (mg/dl)	Ácido úrico basal (mg/dl)	Adiponectina basal (ng/ml)	Leptina Basal (ng/ml)	Resistina basal(ng/ml)	Ghrelina basal (pg/ml)	Insulina basal (μUI/ml)	HOMA-IR basal
13.385	OB0212	50	68	50	102	3,6	9,25	13,20		812	13,1	2,29
13.404	OB0214	-50	48	-50	117	5,7	14,00	16,10		647	11,6	2,00
13.408	OB0215	50	54	-50	103	6,2	19,50	25,50	5,30	822	20,8	3,34
13.426	OB0218	90	80	90	99	3,9	15,75	9,90	5,50	1.087	6,2	1,18
13.454	OB0219	90	56	-50	148	2,5	4,55	20,20	8,50	621	30,5	5,72
13.458	OB0220	50	56	-50	108	4,9	22,65	14,60	4,10	1.375	8,9	1,56
13.502	OB0222	95	60	-50	120	3,2	18,85	21,50	5,70	759	14,3	2,33
13.550	OB0228	-50	60	50	110	6,1	11,90	23,70	11,02	755	17,9	3,62
13.551	OB0228	-50	65	50	131	6,5	13,85	21,80	4,98	561	19,0	4,45
13.581	OB0230	99	44	-50	118	5,6	15,55	11,80	5,47	1.218	9,5	1,57
13.609	OB0234	95	60	50	86	5,1	6,65	16,60	6,13		9,8	1,64
13.632	OB0237	50	60	-50	109	5,3	16,10	13,90	4,38	551	14,8	2,99
13.640	OB0240	-50	67	50	95	5,8	13,25	25,70		545	18,5	3,56
13.642	OB0235	50	61	50	79	4,1	18,85	10,10		979	9,8	1,64
13.654	OB0242	-50	40	-50	102	4,1	18,80	13,00		981	8,7	1,57
13.668	OB0239	50	56	50	121	4,5	14,95	36,10		769	18,4	1,91
13.669	OB0244	-50	61	-50	142	4,2	18,45	5,20		1.439	17,0	3,19
13.675	OB0245	99	68	50	118	3,8	14,10	16,30		933	11,7	2,08
13.682	OB0248	95	62	50	90	5,0	19,50	12,60		773	11,4	1,94
13.762	OB0253	50	50	-50	88	4,0	15,25	9,00		983	16,4	2,95
13.770	OB0254	50	53	-50	102	6,2	3,35	25,00	25,71	574	17,4	2,96
13.772	OB0255	50	65	50	151	6,9	16,10	16,00	9,64	521	16,2	3,28
13.782	OB0256	-50	61	-50	115	5,5	7,20	23,30	8,54	681	18,0	3,64
13.783	OB0257	95	62	50	109	3,7	11,55	9,80	6,26	775	5,4	0,92
13.800	OB0258	95	65	50	105	6,4	11,55	20,20	10,82	415	14,0	2,42
13.801	OB0259	50	58	-50	97	4,6	16,75	8,80	6,80	816	7,0	1,23
13.820	OB0264	95	65	50	79	4,2	15,30	12,70	7,87	864	6,5	1,14
13.823	OB0265	50	55	-50	88	4,4	16,15	12,00	6,18	738	14,8	2,81
13.839	OB0269	50	65	50	86	4,0	19,00	16,70	9,94	879	9,3	1,95
13.851	OB0271	50	65	50	144	6,3	7,05	20,90	8,15	917	17,1	3,42
13.864	OB0277	95	80	90	82	6,0	4,70	12,70	9,00	690	11,1	2,03

TS. Perc: percentil de tensión sistólica; TD: tensión diastólica; TD. Perc: percentil de tensión diastólica

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad familia	T.S Perc. basal	T.D basal	T.D Perc. basal	Glucosa-120 basal (mg/dl)	Ácido úrico basal (mg/dl)	Adiponectina basal (ng/ml)	Leptina basal (ng/ml)	Resistina basal (ng/ml)	Ghrelina basal (pg/ml)	Insulina basal (μUI/ml)	HOMA-IR basal
13.877	OB0279	50	49	-50	92	3,6	21,45	13,80	6,70	709	8,5	1,59
13.897	OB0285	95	56	-50	141	3,1	13,25	16,70	9,00	871	17,9	3,27
13.932	OB0294	-50	45	-50	99		8,05	19,70	10,22	842	16,3	3,50
14.025	OB0307	95	54	-50	99	3,8	18,70	22,80	9,68	563	42,4	7,85
14.071	OB0312	95	80	90	181	4,9	22,30	17,10	12,91	825	6,2	1,15
14.106	OB0313	95	63	50	111	4,5	9,70	11,50	21,20	500	8,0	1,56
14.140	OB0316	90	50	-50	89	4,0	14,95	10,60	8,08	817	13,2	1,89
14.167	OB0318	-50	65	-50	104	5,4	13,25	26,60	15,62	544	6,9	1,40
14.186	OB0320	-50	60	-50	115	5,8	9,60	19,70	4,17	1.088	17,8	2,68
14.220	OB0321	99	67	50	133	6,9	6,80	9,70		667	14,4	3,09
14.241	OB0325	99	60	50	103	6,0	8,00	23,70		680	18,6	2,66
14.255	OB0327	99	61	-50	105	4,8	8,10	20,30		602	20,3	3,81

TS. Perc: percentil de tensión sistólica; TD: tensión diastólica; TD. Perc: percentil de tensión diastólica

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad familia	QUICKI basal	Dif. años (EO-EC)	Sexo	Estadio Tanner	IMC- Pad Kg/m ²	IMC- Mad Kg/m ²	Progenitores Obesos	Obesidad basal	S.M Basal	S.M. Criterios basal	HOMA basal
8.657	OB0344	0,321	0,58	VARÓN	PREPUBERAL	26,22	39,31	PADRE O MADRE OBESO	LEVE	NO	UN CRITERIO	NORMAL
11.795	OB0056	0,321	1,92	VARÓN	PREPUBERAL	32,84	39,06	PADRES OBESOS	SEVERA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
11.875	OB0062	0,372	0,67	VARÓN	PUBERAL	36,80	20,75	PADRE O MADRE OBESO	MODERADA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
11.950	OB0067	0,336	1,08	MUJER	PREPUBERAL	26,78	24,46	PADRES CON SOBREPESO	SEVERA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
11.983	OB0072	0,389	1,25	VARÓN	PREPUBERAL	21,94	24,32	PADRES CON SOBREPESO	LEVE	NO	SIN CRITERIO	NORMAL
12.030	OB0074	0,330	2,67	MUJER	PUBERAL		29,81		SEVERA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
12.040	OB0075	0,449	1,13	MUJER	PREPUBERAL	24,06	33,05	PADRE O MADRE OBESO	LEVE	NO	UN CRITERIO	NORMAL
12.092	OB0080	0,332	0,33	MUJER	PREPUBERAL		42,15		SEVERA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
12.099	OB0081	0,411	2,08	MUJER	PUBERAL	25,04	18,75	PADRES CON SOBREPESO	LEVE	NO	DOS CRITERIOS	NORMAL
12.103	OB0083	0,280	3,42	VARÓN	PUBERAL	26,45	34,02	PADRE O MADRE OBESO	MODERADA	NO	DOS CRITERIOS	ALTERADO
12.144	OB0085	0,289	1,75	MUJER	PUBERAL	33,15	37,64	PADRES OBESOS	MODERADA	NO	UN CRITERIO	ALTERADO
12.151	OB0086	0,342		VARÓN	PREPUBERAL	27,39	27,75	PADRES CON SOBREPESO	LEVE	NO	UN CRITERIO	NORMAL
12.201	OB0088	0,274	0,92	VARÓN	PREPUBERAL	36,80	28,85	PADRE O MADRE OBESO	SEVERA	NO	UN CRITERIO	ALTERADO
12.221	OB0089	0,437	-0,59	VARÓN	PREPUBERAL	31,95	27,90	PADRE O MADRE OBESO	MODERADA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
12.244	OB0091	0,354	2,00	VARÓN	PREPUBERAL	45,21	26,16	PADRE O MADRE OBESO	MODERADA	NO	DOS CRITERIOS	NORMAL
12.247	OB0092	0,316	-0,08	VARÓN	PUBERAL		22,54		LEVE	NO	UN CRITERIO	NORMAL
12.252	OB0093	0,316	-0,42	MUJER	PUBERAL	33,65	36,60	PADRES OBESOS	MODERADA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
12.255	OB0094	0,302	1,00	VARÓN	PUBERAL	29,40			LEVE	NO	DOS CRITERIOS	ALTERADO
12.287	OB0097	0,278	0,33	MUJER	PUBERAL	30,67	24,43	PADRE O MADRE OBESO	SEVERA	SI	TRES CRITERIOS	ALTERADO
12.308	OB0098	0,326	0,33	VARÓN	PREPUBERAL	30,18	19,40	PADRE O MADRE OBESO	SEVERA	NO	DOS CRITERIOS	NORMAL
12.317	OB0060	0,342	0,18	VARÓN	PUBERAL	28,00	37,83	PADRE O MADRE OBESO	MODERADA	NO	DOS CRITERIOS	NORMAL
12.388	OB0103	0,344	0,50	VARÓN	PUBERAL	29,24	28,17	PADRES CON SOBREPESO	LEVE	NO	UN CRITERIO	NORMAL
12.389	OB0103	0,323	-0,08	VARÓN	PREPUBERAL	29,24	28,17	PADRES CON SOBREPESO	MODERADA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
12.390	OB0104	0,332	-1,25	VARÓN	PREPUBERAL	28,73	21,42	PADRES CON SOBREPESO	LEVE	NO	UN CRITERIO	NORMAL
12.402	OB0105	0,315	0,67	VARÓN	PREPUBERAL	25,59	50,23	PADRE O MADRE OBESO	SEVERA	NO	DOS CRITERIOS	NORMAL
12.413	OB0106	0,268	-0,08	MUJER	PUBERAL	29,35	31,60	PADRE O MADRE OBESO	SEVERA	NO	UN CRITERIO	ALTERADO
12.416	OB0107	0,349	1,67	MUJER	PREPUBERAL	37,87	24,87	PADRE O MADRE OBESO	SEVERA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
12.422	OB0109	0,395	-0,42	MUJER	PUBERAL	27,28	27,26	PADRES CON SOBREPESO	LEVE	NO	SIN CRITERIO	NORMAL
12.426	OB0110	0,316	-0,17	VARÓN	PUBERAL	28,59			LEVE	NO	UN CRITERIO	NORMAL
12.432	OB0111	0,346	2,67	MUJER	PUBERAL	33,96	37,89	PADRES OBESOS	SEVERA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
12.454	OB0112	0,332	1,58	VARÓN	PUBERAL	27,40			SEVERA	NO	DOS CRITERIOS	NORMAL

SM: síndrome metabólico; IMC-Pad: índice masa corporal padre; IMC-Mad: índice masa corporal madre

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad familia	QUICKI basal	Dif. años (EO-EC)	Sexo	Estadio Tanner	IMC- Pad Kg/m ²	IMC- Mad Kg/m ²	Progenitores Obesos	Obesidad basal	S.M Basal	S.M. Criterios basal	HOMA basal
12.496	OB0113	0,375	2,00	VARÓN	PUBERAL	23,73	32,59	PADRE O MADRE OBESO	LEVE	NO	UN CRITERIO	NORMAL
12.508	OB0114	0,329	0,42	VARÓN	PUBERAL	27,73	28,66	PADRES CON SOBREPESO	LEVE	NO	DOS CRITERIOS	NORMAL
12.539	OB0115	0,363	-0,50	VARÓN	PREPUBERAL	20,76	42,00	PADRE O MADRE OBESO	SEVERA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
12.552	OB0116	0,345	0,58	VARÓN	PUBERAL		35,50		MODERADA	NO	DOS CRITERIOS	NORMAL
12.611	OB0121	0,435	1,58	MUJER	PREPUBERAL	29,10	21,00	PADRES CON SOBREPESO	MODERADA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
12.621	OB0122	0,422	0,35	VARÓN	PREPUBERAL	26,11	27,63	PADRES CON SOBREPESO	SEVERA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
12.625	OB0123	0,333	2,85	VARÓN	PREPUBERAL	27,30	27,76	PADRES CON SOBREPESO	MODERADA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
12.701	OB0125	0,332	1,67	MUJER	PREPUBERAL	28,14	28,00	PADRES CON SOBREPESO	MODERADA	NO	DOS CRITERIOS	NORMAL
12.705	OB0126	0,327	1,00	MUJER	PUBERAL	31,25	30,48	PADRES OBESOS	SEVERA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
12.714	OB0128	0,298	1,50	MUJER	PUBERAL	28,88	25,31	PADRES CON SOBREPESO	SEVERA	NO	DOS CRITERIOS	ALTERADO
12.727	OB0130	0,357	2,58	MUJER	PUBERAL	32,39	29,77	PADRE O MADRE OBESO	LEVE	NO	DOS CRITERIOS	NORMAL
12.742	OB0133	0,343	1,37	MUJER	PUBERAL	28,67	44,97	PADRE O MADRE OBESO	SEVERA	NO	DOS CRITERIOS	NORMAL
12.745	OB0134	0,309	0,42	MUJER	PUBERAL	29,23	23,95	PADRES CON SOBREPESO	LEVE	NO	UN CRITERIO	ALTERADO
12.752	OB0136	0,339	2,67	MUJER	PREPUBERAL	27,30	36,29	PADRE O MADRE OBESO	MODERADA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
12.831	OB0138	0,344	-1,00	VARÓN	PREPUBERAL	29,30	28,42	PADRES CON SOBREPESO	MODERADA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
12.834	OB0139	0,310		MUJER	PUBERAL		37,96		MODERADA	NO	DOS CRITERIOS	ALTERADO
12.847	OB0140	0,314	1,17	VARÓN	PREPUBERAL				MODERADA	NO	DOS CRITERIOS	NORMAL
12.849	OB0142	0,354	-0,58	VARÓN	PREPUBERAL	24,92	26,73	PADRES CON SOBREPESO	LEVE	NO	DOS CRITERIOS	NORMAL
12.868	OB0144	0,342	1,42	VARÓN	PREPUBERAL		39,41		SEVERA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
12.871	OB0145	0,329	0,83	VARÓN	PUBERAL	24,92			LEVE	NO	DOS CRITERIOS	NORMAL
12.894	OB0149	0,294	2,58	MUJER	PUBERAL	29,15	41,87	PADRE O MADRE OBESO	SEVERA	SI	TRES CRITERIOS	ALTERADO
12.912	OB0150	0,351	-0,75	VARÓN	PUBERAL	26,49	30,57	PADRE O MADRE OBESO	SEVERA	NO	DOS CRITERIOS	NORMAL
12.913	OB0150	0,327	-0,33	VARÓN	PUBERAL	26,49	30,57	PADRE O MADRE OBESO	MODERADA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
12.917	OB0151	0,330	0,67	MUJER	PREPUBERAL	37,40	24,41	PADRE O MADRE OBESO	MODERADA	NO	DOS CRITERIOS	NORMAL
12.925	OB0153	0,344	2,58	MUJER	PREPUBERAL	40,39	31,25	PADRES OBESOS	SEVERA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
12.933	OB0155	0,328	1,17	VARÓN	PREPUBERAL	27,47	23,72	PADRES CON SOBREPESO	MODERADA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
12.937	OB0156	0,345	1,17	MUJER	PREPUBERAL	33,44	49,63	PADRES OBESOS	SEVERA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
12.989	OB0159	0,415	1,00	MUJER	PREPUBERAL	24,00	27,68	PADRES CON SOBREPESO	MODERADA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
12.998	OB0160	0,354	2,67	MUJER	PREPUBERAL	27,83	39,25	PADRE O MADRE OBESO	SEVERA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
13.019	OB0162	0,346	-0,25	VARÓN	PUBERAL	27,65	38,37	PADRE O MADRE OBESO	LEVE	NO	UN CRITERIO	NORMAL
13.046	OB0164	0,360	-1,25	VARÓN	PREPUBERAL	24,73	40,12	PADRE O MADRE OBESO	MODERADA	NO	UN CRITERIO	NORMAL

SM: síndrome metabólico; IMC-Pad: índice masa corporal padre; IMC-Mad: índice masa corporal madre

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad familia	QUICKI basal	Dif. años (EO-EC)	Sexo	Estadio Tanner	IMC- Pad Kg/m ²	IMC- Mad Kg/m ²	Progenitores Obesos	Obesidad basal	S.M Basal	S.M. Criterios basal	HOMA basal
13.049	OB0165	0,357	0,08	MUJER	PUBERAL	34,65	30,42	PADRES OBESOS	MODERADA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
13.077	OB0168	0,323	0,92	VARÓN	PREPUBERAL	34,36	46,76	PADRES OBESOS	MODERADA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
13.094	OB0171	0,364	0,58	VARÓN	PUBERAL		22,66		SEVERA	SI	TRES CRITERIOS	NORMAL
13.095	OB0172	0,425	-1,25	VARÓN	PUBERAL	29,03	28,83	PADRES CON SOBREPESO	LEVE	NO	UN CRITERIO	NORMAL
13.110	OB0173	0,418	-0,17	MUJER	PREPUBERAL	28,61	36,33	PADRE O MADRE OBESO	LEVE	NO	UN CRITERIO	NORMAL
13.111	OB0174		0,58	VARÓN	PUBERAL	28,41	23,71	PADRES CON SOBREPESO	LEVE	NO	UN CRITERIO	
13.123	OB0176	0,352	0,58	MUJER	PUBERAL		26,74		SEVERA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
13.126	OB0177	0,318	0,75	MUJER	PUBERAL		48,63		SEVERA	NO	DOS CRITERIOS	NORMAL
13.136	OB0178	0,382	0,33	VARÓN	PREPUBERAL	27,11	35,23	PADRE O MADRE OBESO	SEVERA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
13.143	OB0179		0,58	VARÓN	PREPUBERAL		22,00		LEVE	NO	UN CRITERIO	
13.145	OB0180	0,311	0,00	MUJER	PUBERAL		25,64		MODERADA	NO	UN CRITERIO	ALTERADO
13.147	OB0181	0,323	2,00	VARÓN	PUBERAL	26,62	24,97	PADRES CON SOBREPESO	LEVE	NO	UN CRITERIO	NORMAL
13.151	OB0182	0,402	-0,25	VARÓN	PREPUBERAL	31,11	26,67	PADRE O MADRE OBESO	LEVE	NO	UN CRITERIO	NORMAL
13.154	OB0183	0,311	1,60	VARÓN	PUBERAL	30,60	23,83	PADRE O MADRE OBESO	SEVERA	NO	UN CRITERIO	ALTERADO
13.157	OB0184		0,33	VARÓN	PREPUBERAL	28,70	25,30	PADRES CON SOBREPESO	MODERADA	NO	UN CRITERIO	
13.177	OB0185	0,329	0,33	MUJER	PREPUBERAL		25,83		MODERADA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
13.219	OB0190	0,407	1,17	VARÓN	PREPUBERAL	27,75	34,68	PADRE O MADRE OBESO	SEVERA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
13.257	OB0195	0,317	-0,08	VARÓN	PUBERAL	25,16	25,31	PADRES CON SOBREPESO	LEVE	NO	UN CRITERIO	NORMAL
13.261	OB0196	0,328	1,25	VARÓN	PREPUBERAL	30,71	28,25	PADRE O MADRE OBESO	MODERADA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
13.274	OB0198	0,310	3,67	MUJER	PREPUBERAL	30,00	25,81	PADRE O MADRE OBESO	SEVERA	NO	DOS CRITERIOS	ALTERADO
13.277	OB0199	0,347	-0,17	MUJER	PREPUBERAL	29,43	23,41	PADRES CON SOBREPESO	MODERADA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
13.280	OB0200	0,360	0,75	VARÓN	PREPUBERAL		25,35		MODERADA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
13.282	OB0201	0,351	-0,50	VARÓN	PREPUBERAL	40,85	36,13	PADRES OBESOS	LEVE	NO	UN CRITERIO	NORMAL
13.291	OB0202	0,336	1,42	VARÓN	PUBERAL	23,12	40,12	PADRE O MADRE OBESO	MODERADA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
13.308	OB0203	0,323	1,42	MUJER	PUBERAL	28,79	23,75	PADRES CON SOBREPESO	MODERADA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
13.328	OB0205	0,335	0,75	MUJER	PUBERAL	36,09	20,89	PADRE O MADRE OBESO	MODERADA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
13.346	OB0207	0,356	0,00	MUJER	PUBERAL		30,18		MODERADA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
13.358	OB0208	0,322	1,08	MUJER	PREPUBERAL	29,10	43,69	PADRE O MADRE OBESO	MODERADA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
13.362	OB0209	0,330	0,75	MUJER	PUBERAL		21,48		MODERADA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
13.374	OB0210	0,262	0,17	VARÓN	PREPUBERAL	24,72	27,70	PADRES CON SOBREPESO	LEVE	NO	UN CRITERIO	ALTERADO
13.378	OB0211	0,342	0,75	VARÓN	PREPUBERAL	30,42	24,32	PADRE O MADRE OBESO	LEVE	NO	UN CRITERIO	NORMAL

SM: síndrome metabólico; IMC-Pad: índice masa corporal padre; IMC-Mad: índice masa corporal madre

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad familia	QUICKI basal	Dif. años (EO-EC)	Sexo	Estadio Tanner	IMC- Pad Kg/m ²	IMC- Mad Kg/m ²	Progenitores Obesos	Obesidad basal	S.M Basal	S.M. Criterios basal	HOMA basal
13.385	OB0212	0,337	0,92	VARÓN	PREPUBERAL	22,73	27,76	PADRES CON SOBREPESO	LEVE	NO	SIN CRITERIO	NORMAL
13.404	OB0214	0,344	1,92	VARÓN	PUBERAL	27,68	30,29	PADRE O MADRE OBESO	SEVERA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
13.408	OB0215	0,319	1,33	MUJER	PUBERAL		27,33		LEVE	NO	UN CRITERIO	NORMAL
13.426	OB0218	0,373	2,08	VARÓN	PREPUBERAL				SEVERA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
13.454	OB0219	0,297	2,17	MUJER	PREPUBERAL	28,52	21,75	PADRES CON SOBREPESO	MODERADA	NO	UN CRITERIO	ALTERADO
13.458	OB0220	0,357	0,85	VARÓN	PREPUBERAL	33,08	28,51	PADRE O MADRE OBESO	MODERADA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
13.502	OB0222	0,336	1,93	MUJER	PUBERAL		22,96		LEVE	NO	DOS CRITERIOS	NORMAL
13.550	OB0228	0,316	0,16	VARÓN	PREPUBERAL	25,77	31,00	PADRE O MADRE OBESO	SEVERA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
13.551	OB0228	0,307	0,00	VARÓN	PUBERAL	25,77	31,00	PADRE O MADRE OBESO	MODERADA	NO	DOS CRITERIOS	ALTERADO
13.581	OB0230	0,357	-2,25	VARÓN	PREPUBERAL	25,27	25,02	PADRES CON SOBREPESO	LEVE	NO	UN CRITERIO	NORMAL
13.609	OB0234	0,354	0,67	MUJER	PREPUBERAL	26,41	28,79	PADRES CON SOBREPESO	LEVE	NO	UN CRITERIO	NORMAL
13.632	OB0237	0,324	0,75	VARÓN	PUBERAL		20,59		LEVE	NO	UN CRITERIO	NORMAL
13.640	OB0240	0,317	0,58	VARÓN	PUBERAL	33,84	35,41	PADRES OBESOS	MODERADA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
13.642	OB0235	0,354	0,42	VARÓN	PREPUBERAL	24,50	23,84	PADRES CON SOBREPESO	SEVERA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
13.654	OB0242	0,357	0,33	MUJER	PREPUBERAL	21,73	23,08		LEVE	NO	SIN CRITERIO	NORMAL
13.668	OB0239	0,346	0,50	VARÓN	PREPUBERAL	25,25	23,61	PADRES CON SOBREPESO	SEVERA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
13.669	OB0244	0,321	1,75	MUJER	PUBERAL	24,83	40,67	PADRE O MADRE OBESO	SEVERA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
13.675	OB0245	0,342	1,42	VARÓN	PUBERAL		22,98		SEVERA	NO	DOS CRITERIOS	NORMAL
13.682	OB0248	0,345	1,33	VARÓN	PUBERAL	32,31	31,67	PADRES OBESOS	MODERADA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
13.762	OB0253	0,325	0,42	VARÓN	PREPUBERAL	33,86	23,93	PADRE O MADRE OBESO	MODERADA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
13.770	OB0254	0,325	1,33	MUJER	PREPUBERAL	30,14	33,30	PADRES OBESOS	SEVERA	NO	DOS CRITERIOS	NORMAL
13.772	OB0255	0,320	-0,75	MUJER	PREPUBERAL	35,48	32,40	PADRES OBESOS	MODERADA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
13.782	OB0256	0,316	2,00	VARÓN	PUBERAL	25,51			SEVERA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
13.783	OB0257	0,389	-0,50	VARÓN	PREPUBERAL	25,00	31,79	PADRE O MADRE OBESO	LEVE	NO	UN CRITERIO	NORMAL
13.800	OB0258	0,334	0,75	MUJER	PUBERAL	25,81	35,28	PADRE O MADRE OBESO	MODERADA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
13.801	OB0259	0,371	1,33	MUJER	PUBERAL	35,10	29,26	PADRE O MADRE OBESO	LEVE	NO	UN CRITERIO	NORMAL
13.820	OB0264	0,375	2,33	MUJER	PREPUBERAL		38,89		LEVE	NO	UN CRITERIO	NORMAL
13.823	OB0265	0,327	0,00	MUJER	PREPUBERAL	28,37	24,65	PADRES CON SOBREPESO	LEVE	NO	UN CRITERIO	NORMAL
13.839	OB0269	0,345	1,13	VARÓN	PUBERAL	34,52	30,07	PADRES OBESOS	SEVERA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
13.851	OB0271	0,318	0,67	VARÓN	PREPUBERAL				SEVERA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
13.864	OB0277	0,343	2,00	VARÓN	PUBERAL	32,27	45,84	PADRES OBESOS	MODERADA	SI	TRES CRITERIOS	NORMAL

SM: síndrome metabólico; IMC-Pad: índice masa corporal padre; IMC-Mad: índice masa corporal madre

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad familia	QUICKI basal	Dif. años (EO-EC)	Sexo	Estadio Tanner	IMC- Pad Kg/m ²	IMC- Mad Kg/m ²	Progenitores Obesos	Obesidad basal	S.M Basal	S.M. Criterios basal	HOMA basal
13.877	OB0279	0,356		VARÓN	PREPUBERAL	31,17	27,98	PADRE O MADRE OBESO	LEVE	NO	UN CRITERIO	NORMAL
13.897	OB0285	0,320	1,58	VARÓN	PREPUBERAL		25,34		MODERADA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
13.932	OB0294	0,317	1,50	MUJER	PUBERAL				MODERADA	NO	DOS CRITERIOS	NORMAL
14.025	OB0307	0,286	1,58	MUJER	PREPUBERAL		27,24		SEVERA	NO	DOS CRITERIOS	ALTERADO
14.071	OB0312	0,375	0,08	VARÓN	PREPUBERAL	28,31	27,58	PADRES CON SOBREPESO	LEVE	NO	DOS CRITERIOS	NORMAL
14.106	OB0313	0,357	-0,17	MUJER	PUBERAL		22,61		LEVE	NO	DOS CRITERIOS	NORMAL
14.140	OB0316	0,347	1,58	MUJER	PREPUBERAL	25,46	42,33	PADRE O MADRE OBESO	MODERADA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
14.167	OB0318	0,363	2,10	VARÓN	PREPUBERAL				SEVERA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
14.186	OB0320	0,329	0,50	MUJER	PUBERAL	35,94	27,92	PADRE O MADRE OBESO	MODERADA	NO	UN CRITERIO	NORMAL
14.220	OB0321	0,323	-0,08	VARÓN	PUBERAL	24,42	33,55	PADRE O MADRE OBESO	MODERADA	NO	DOS CRITERIOS	NORMAL
14.241	OB0325	0,330	1,33	MUJER	PREPUBERAL	32,74	24,90	PADRE O MADRE OBESO	SEVERA	NO	DOS CRITERIOS	NORMAL
14.255	OB0327	0,314	-0,08	MUJER	PUBERAL	26,31	25,69	PADRES CON SOBREPESO	MODERADA	NO	DOS CRITERIOS	ALTERADO

SM: síndrome metabólico; IMC-Pad: índice masa corporal padre; IMC-Mad: índice masa corporal madre

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad Familia	QUICKI basal	Glucosa basal	HDL-C basal	Triglicérido basal	TTOG-120 basal	cintura percentil 90 basal	T.S. basal	T.D basal	T.S percentil 95 basal	T.D percentil 95 basal
8.657	OB0344	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
11.795	OB0056	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
11.875	OB0062	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
11.950	OB0067	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
11.983	OB0072	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
12.030	OB0074	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL
12.040	OB0075	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
12.092	OB0080	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL
12.099	OB0081	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
12.103	OB0083	ALTERADO	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	ALTERADO	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
12.144	OB0085	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
12.151	OB0086	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
12.201	OB0088	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
12.221	OB0089	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
12.244	OB0091	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL
12.247	OB0092	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
12.252	OB0093	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
12.255	OB0094	ALTERADO	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
12.287	OB0097	ALTERADO	NORMAL	ALTERADO	ALTERADO	NORMAL	ALTERADO	ALTERADO	NORMAL	ALTERADO	NORMAL
12.308	OB0098	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL
12.317	OB0060	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	ALTERADO	NORMAL	ALTERADO	ALTERADO
12.388	OB0103	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
12.389	OB0103	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
12.390	OB0104	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
12.402	OB0105	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	ALTERADO	ALTERADO	ALTERADO
12.413	OB0106	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
12.416	OB0107	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
12.422	OB0109	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
12.426	OB0110	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
12.432	OB0111	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
12.454	OB0112	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	ALTERADO	NORMAL	ALTERADO	NORMAL

TTOG-120: glucemia minuto 120; TS: tensión sistólica; TD: tensión diastólica

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad Familia	QUICKI basal	Glucosa basal	HDL-C basal	Triglicérido basal	TTOG-120 basal	cintura percentil 90 basal	T.S. basal	T.D basal	T.S percentil 95 basal	T.D percentil 95 basal
12.496	OB0113	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
12.508	OB0114	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	ALTERADO	NORMAL	ALTERADO	NORMAL
12.539	OB0115	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL
12.552	OB0116	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	ALTERADO	NORMAL	ALTERADO	NORMAL
12.611	OB0121	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
12.621	OB0122	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
12.625	OB0123	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
12.701	OB0125	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
12.705	OB0126	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
12.714	OB0128	ALTERADO	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
12.727	OB0130	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
12.742	OB0133	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL
12.745	OB0134	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	ALTERADO	NORMAL
12.752	OB0136	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
12.831	OB0138	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
12.834	OB0139	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	ALTERADO	NORMAL	ALTERADO	NORMAL
12.847	OB0140	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
12.849	OB0142	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	ALTERADO	NORMAL	ALTERADO	NORMAL
12.868	OB0144	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL
12.871	OB0145	ALTERADO	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
12.894	OB0149	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	ALTERADO	ALTERADO	ALTERADO	NORMAL	ALTERADO	NORMAL
12.912	OB0150	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	ALTERADO	NORMAL	ALTERADO	NORMAL
12.913	OB0150	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
12.917	OB0151	ALTERADO	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
12.925	OB0153	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL
12.933	OB0155	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
12.937	OB0156	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
12.989	OB0159	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
12.998	OB0160	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL
13.019	OB0162	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
13.046	OB0164	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL

TTOG-120: glucemia minuto 120; TS: tensión sistólica; TD: tensión diastólica

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad Familia	QUICKI basal	Glucosa basal	HDL-C basal	Triglicérido basal	TTOG-120 basal	cintura percentil 90 basal	T.S. basal	T.D basal	T.S percentil 95 basal	T.D percentil 95 basal
13.049	OB0165	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL
13.077	OB0168	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
13.094	OB0171	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	ALTERADO	ALTERADO	ALTERADO	ALTERADO
13.095	OB0172	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
13.110	OB0173	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
13.111	OB0174		NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
13.123	OB0176	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
13.126	OB0177	ALTERADO	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
13.136	OB0178	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
13.143	OB0179		NORMAL			NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
13.145	OB0180	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO
13.147	OB0181	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
13.151	OB0182	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
13.154	OB0183	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
13.157	OB0184		NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
13.177	OB0185	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL
13.219	OB0190	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
13.257	OB0195	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
13.261	OB0196	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
13.274	OB0198	ALTERADO	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
13.277	OB0199	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
13.280	OB0200	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
13.282	OB0201	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
13.291	OB0202	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
13.308	OB0203	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
13.328	OB0205	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
13.346	OB0207	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
13.358	OB0208	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
13.362	OB0209	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL
13.374	OB0210	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL
13.378	OB0211	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL

TTOG-120: glucemia minuto 120; TS: tensión sistólica; TD: tensión diastólica

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad Familia	QUICKI basal	Glucosa basal	HDL-C basal	Triglicérido basal	TTOG-120 basal	cintura percentil 90 basal	T.S. basal	T.D basal	T.S percentil 95 basal	T.D percentil 95 basal
13.385	OB0212	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
13.404	OB0214	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
13.408	OB0215	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
13.426	OB0218	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
13.454	OB0219	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
13.458	OB0220	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
13.502	OB0222	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL
13.550	OB0228	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
13.551	OB0228	ALTERADO	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
13.581	OB0230	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL
13.609	OB0234	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL
13.632	OB0237	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
13.640	OB0240	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
13.642	OB0235	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
13.654	OB0242	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
13.668	OB0239	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
13.669	OB0244	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
13.675	OB0245	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	ALTERADO	NORMAL	ALTERADO	NORMAL
13.682	OB0248	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL
13.762	OB0253	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
13.770	OB0254	ALTERADO	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
13.772	OB0255	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
13.782	OB0256	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
13.783	OB0257	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL
13.800	OB0258	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL
13.801	OB0259	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
13.820	OB0264	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL
13.823	OB0265	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
13.839	OB0269	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
13.851	OB0271	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
13.864	OB0277	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	ALTERADO	NORMAL	ALTERADO	NORMAL

TTOG-120: glucemia minuto 120; T.S: tensión sistólica; T.D: tensión diastólica

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad Familia	QUICKI basal	Glucosa basal	HDL-C basal	Triglicérido basal	TTOG-120 basal	cintura percentil 90 basal	T.S. basal	T.D basal	T.S percentil 95 basal	T.D percentil 95 basal
13.877	OB0279	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
13.897	OB0285	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL
13.932	OB0294	ALTERADO	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
14.025	OB0307	ALTERADO	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL
14.071	OB0312	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	ALTERADO	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL
14.106	OB0313	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	ALTERADO	NORMAL	ALTERADO	NORMAL
14.140	OB0316	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
14.167	OB0318	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
14.186	OB0320	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
14.220	OB0321	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	ALTERADO	NORMAL	ALTERADO	NORMAL
14.241	OB0325	ALTERADO	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL
14.255	OB0327	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	ALTERADO	NORMAL	ALTERADO	NORMAL

TTOG-120: glucemia minuto 120; TS: tensión sistólica; TD: tensión diastólica

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad familia	Edad \geq 10 años	IMC -z seis meses	Obesidad seis meses	Variación IMC-z seis meses	Variación IMC-z seis meses	IMC al año Kg/m ²	IMC-z al año	Obesidad al año
8.657	OB0344	MAYOR	3,51	OBESIDAD MODERADA	-0,84	AUMENTA	29,10	3,65	OBESIDAD MODERADA
11.795	OB0056	MENOR	5,12	OBESIDAD SEVERA	-0,55	AUMENTA	32,53	5,07	OBESIDAD SEVERA
11.875	OB0062	MAYOR							
11.950	OB0067	MENOR	3,64	OBESIDAD MODERADA	2,64	DISMINUYE	23,16	2,43	OBESIDAD LEVE
11.983	OB0072	MAYOR	0,47	PESO ADECUADO	1,71	DISMINUYE	23,23	1,25	PESO ADECUADO
12.030	OB0074	MENOR							
12.040	OB0075	MENOR	0,59	PESO ADECUADO	2,38	DISMINUYE	17,79	0,13	PESO ADECUADO
12.092	OB0080	MENOR	3,30	OBESIDAD MODERADA	0,70	DISMINUYE	25,48	3,64	OBESIDAD MODERADA
12.099	OB0081	MAYOR							
12.103	OB0083	MAYOR	4,56	OBESIDAD SEVERA	-0,70	AUMENTA	34,82	4,41	OBESIDAD SEVERA
12.144	OB0085	MAYOR	2,89	OBESIDAD LEVE	0,83	DISMINUYE	27,02	2,47	OBESIDAD LEVE
12.151	OB0086	MENOR	2,25	OBESIDAD LEVE	0,62	DISMINUYE	22,36	1,62	SOBREPESO
12.201	OB0088	MENOR							
12.221	OB0089	MENOR	1,88	SOBREPESO	1,59	DISMINUYE	22,55	1,48	PESO ADECUADO
12.244	OB0091	MENOR	3,61	OBESIDAD MODERADA	-0,38	MANTIENE	26,65	2,44	OBESIDAD LEVE
12.247	OB0092	MAYOR					27,08	2,58	OBESIDAD LEVE
12.252	OB0093	MAYOR	3,64	OBESIDAD MODERADA	-0,01	MANTIENE	29,23	3,19	OBESIDAD MODERADA
12.255	OB0094	MAYOR	2,61	OBESIDAD LEVE	0,29	MANTIENE			
12.287	OB0097	MAYOR	12,73	OBESIDAD SEVERA	-0,87	AUMENTA	54,30	11,07	OBESIDAD SEVERA
12.308	OB0098	MENOR	4,91	OBESIDAD SEVERA	-0,07	MANTIENE	30,67	3,81	OBESIDAD MODERADA
12.317	OB0060	MAYOR	3,76	OBESIDAD MODERADA	0,03	MANTIENE	28,78	2,26	OBESIDAD LEVE
12.388	OB0103	MAYOR	2,54	OBESIDAD LEVE	0,41	MANTIENE	27,93	2,51	OBESIDAD LEVE
12.389	OB0103	MAYOR	2,86	OBESIDAD LEVE	0,56	DISMINUYE	29,80	3,68	OBESIDAD MODERADA
12.390	OB0104	MAYOR	1,81	SOBREPESO	0,19	MANTIENE	26,22	1,54	SOBREPESO
12.402	OB0105	MAYOR	6,68	OBESIDAD SEVERA	-0,46	MANTIENE	39,68	6,26	OBESIDAD SEVERA
12.413	OB0106	MAYOR	4,16	OBESIDAD SEVERA	0,81	DISMINUYE	32,30	4,15	OBESIDAD SEVERA
12.416	OB0107	MENOR	5,78	OBESIDAD SEVERA	1,40	DISMINUYE	27,08	4,00	OBESIDAD SEVERA
12.422	OB0109	MAYOR	1,97	SOBREPESO	0,65	DISMINUYE	25,35	1,63	SOBREPESO
12.426	OB0110	MAYOR	1,63	SOBREPESO	0,79	DISMINUYE	24,89	1,46	PESO ADECUADO
12.432	OB0111	MENOR	3,44	OBESIDAD MODERADA	0,64	DISMINUYE	24,52	3,19	OBESIDAD MODERADA
12.454	OB0112	MAYOR							

IMC-z: índice masa corporal en SDS

190 Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad familia	Edad \geq 10 años	IMC -z seis meses	Obesidad seis meses	Variación IMC-z seis meses	Variación IMC-z seis meses	IMC al año Kg/m ²	IMC-z al año	Obesidad al año
12.496	OB0113	MAYOR	0,96	PESO ADECUADO	1,44	DISMINUYE	22,08	0,74	PESO ADECUADO
12.508	OB0114	MAYOR	2,16	OBESIDAD LEVE	0,81	DISMINUYE	28,01	2,23	OBESIDAD LEVE
12.539	OB0115	MENOR	5,53	OBESIDAD SEVERA	-0,13	MANTIENE	27,08	4,61	OBESIDAD SEVERA
12.552	OB0116	MAYOR	3,27	OBESIDAD MODERADA	0,02	MANTIENE	32,66	4,07	OBESIDAD SEVERA
12.611	OB0121	MENOR	2,71	OBESIDAD LEVE	0,79	DISMINUYE	24,31	2,55	OBESIDAD LEVE
12.621	OB0122	MENOR	2,97	OBESIDAD LEVE	1,76	DISMINUYE	22,39	2,93	OBESIDAD LEVE
12.625	OB0123	MENOR	2,94	OBESIDAD LEVE	0,50	DISMINUYE	27,48	2,71	OBESIDAD LEVE
12.701	OB0125	MENOR	3,89	OBESIDAD MODERADA	-0,11	MANTIENE	29,44	4,15	OBESIDAD SEVERA
12.705	OB0126	MAYOR	3,78	OBESIDAD MODERADA	0,49	MANTIENE	32,17	4,39	OBESIDAD SEVERA
12.714	OB0128	MAYOR	3,84	OBESIDAD MODERADA	0,67	DISMINUYE			
12.727	OB0130	MAYOR	1,56	SOBREPESO	1,16	DISMINUYE	24,16	1,49	PESO ADECUADO
12.742	OB0133	MAYOR	4,04	OBESIDAD SEVERA	0,21	MANTIENE	32,04	5,37	OBESIDAD SEVERA
12.745	OB0134	MAYOR	2,54	OBESIDAD LEVE	-0,25	MANTIENE	23,81	1,82	SOBREPESO
12.752	OB0136	MAYOR	2,46	OBESIDAD LEVE	0,77	DISMINUYE	27,60	3,60	OBESIDAD MODERADA
12.831	OB0138	MAYOR	1,77	SOBREPESO	1,52	DISMINUYE	25,89	2,51	OBESIDAD LEVE
12.834	OB0139	MAYOR							
12.847	OB0140	MAYOR							
12.849	OB0142	MENOR	1,76	SOBREPESO	0,89	DISMINUYE	24,45	1,74	SOBREPESO
12.868	OB0144	MENOR	3,01	OBESIDAD MODERADA	1,20	DISMINUYE	25,28	2,50	OBESIDAD LEVE
12.871	OB0145	MAYOR	3,26	OBESIDAD MODERADA	-0,57	AUMENTA	29,98	3,75	OBESIDAD MODERADA
12.894	OB0149	MAYOR	4,83	OBESIDAD SEVERA	-0,62	AUMENTA	29,98	4,14	OBESIDAD SEVERA
12.912	OB0150	MAYOR	2,25	OBESIDAD LEVE	1,90	DISMINUYE	26,65	1,80	SOBREPESO
12.913	OB0150	MAYOR	3,28	OBESIDAD MODERADA	0,65	DISMINUYE	28,60	3,24	OBESIDAD MODERADA
12.917	OB0151	MENOR	2,97	OBESIDAD LEVE	0,23	MANTIENE	24,01	2,77	OBESIDAD LEVE
12.925	OB0153	MENOR	6,15	OBESIDAD SEVERA	0,42	MANTIENE	34,02	6,20	OBESIDAD SEVERA
12.933	OB0155	MENOR	3,86	OBESIDAD MODERADA	0,02	MANTIENE			
12.937	OB0156	MENOR	5,25	OBESIDAD SEVERA	1,75	DISMINUYE	28,06	4,39	OBESIDAD SEVERA
12.989	OB0159	MENOR	2,00	OBESIDAD LEVE	1,67	DISMINUYE	23,66	2,52	OBESIDAD LEVE
12.998	OB0160	MENOR	5,92	OBESIDAD SEVERA	-0,40	MANTIENE	31,69	6,51	OBESIDAD SEVERA
13.019	OB0162	MAYOR	1,68	SOBREPESO	0,61	DISMINUYE	25,18	1,33	PESO ADECUADO
13.046	OB0164	MENOR	2,31	OBESIDAD LEVE	1,67	DISMINUYE	25,05	2,41	OBESIDAD LEVE

IMC-z: índice masa corporal en SDS

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad familia	Edad \geq 10 años	IMC -z seis meses	Obesidad seis meses	Variación IMC-z seis meses	Variación IMC-z seis meses	IMC al año Kg/m ²	IMC-z al año	Obesidad al año
13.049	OB0165	MAYOR	2,77	OBESIDAD LEVE	0,72	DISMINUYE	26,11	2,35	OBESIDAD LEVE
13.077	OB0168	MENOR	2,83	OBESIDAD LEVE	0,93	DISMINUYE	27,21	2,32	OBESIDAD LEVE
13.094	OB0171	MAYOR	3,70	OBESIDAD MODERADA	2,00	DISMINUYE	31,30	4,05	OBESIDAD SEVERA
13.095	OB0172	MAYOR	1,32	PESO ADECUADO	1,59	DISMINUYE	24,56	1,74	SOBREPESO
13.110	OB0173	MENOR	2,01	OBESIDAD LEVE	0,61	DISMINUYE	23,49	1,58	SOBREPESO
13.111	OB0174	MAYOR							
13.123	OB0176	MAYOR	3,21	OBESIDAD MODERADA	0,96	DISMINUYE			
13.126	OB0177	MAYOR	5,23	OBESIDAD SEVERA	-0,39	MANTIENE			
13.136	OB0178	MENOR	4,24	OBESIDAD SEVERA	0,76	DISMINUYE	26,59	3,50	OBESIDAD MODERADA
13.143	OB0179	MAYOR	0,93	PESO ADECUADO	1,50	DISMINUYE	23,82	1,60	SOBREPESO
13.145	OB0180	MAYOR	2,91	OBESIDAD LEVE	0,61	DISMINUYE	28,89	3,24	OBESIDAD MODERADA
13.147	OB0181	MAYOR	1,36	PESO ADECUADO	1,58	DISMINUYE	23,43	1,63	SOBREPESO
13.151	OB0182	MENOR	2,69	OBESIDAD LEVE	-0,34	MANTIENE	25,41	2,13	OBESIDAD LEVE
13.154	OB0183	MAYOR	5,47	OBESIDAD SEVERA	-0,75	AUMENTA			
13.157	OB0184	MENOR	1,48	PESO ADECUADO	2,19	DISMINUYE	19,97	0,53	PESO ADECUADO
13.177	OB0185	MENOR	2,47	OBESIDAD LEVE	0,66	DISMINUYE			
13.219	OB0190	MENOR	3,85	OBESIDAD MODERADA	0,78	DISMINUYE	25,55	3,40	OBESIDAD MODERADA
13.257	OB0195	MAYOR	1,92	SOBREPESO	0,36	MANTIENE	27,53	1,89	SOBREPESO
13.261	OB0196	MENOR	1,95	SOBREPESO	1,80	DISMINUYE	22,76	1,51	SOBREPESO
13.274	OB0198	MENOR	3,12	OBESIDAD MODERADA	1,13	DISMINUYE	26,12	3,19	OBESIDAD MODERADA
13.277	OB0199	MENOR	4,14	OBESIDAD SEVERA	-0,40	MANTIENE	27,14	2,84	OBESIDAD LEVE
13.280	OB0200	MAYOR	3,01	OBESIDAD MODERADA	0,90	DISMINUYE	28,52	2,72	OBESIDAD LEVE
13.282	OB0201	MAYOR	1,73	SOBREPESO	0,61	DISMINUYE			
13.291	OB0202	MAYOR	2,47	OBESIDAD LEVE	0,96	DISMINUYE	25,96	2,44	OBESIDAD LEVE
13.308	OB0203	MAYOR	3,64	OBESIDAD MODERADA	-0,14	MANTIENE	30,17	3,02	OBESIDAD MODERADA
13.328	OB0205	MAYOR	3,59	OBESIDAD MODERADA	0,10	MANTIENE	28,41	2,85	OBESIDAD LEVE
13.346	OB0207	MENOR	2,93	OBESIDAD LEVE	0,69	DISMINUYE	26,79	2,86	OBESIDAD LEVE
13.358	OB0208	MENOR	3,23	OBESIDAD MODERADA	0,75	DISMINUYE	24,21	2,34	OBESIDAD LEVE
13.362	OB0209	MAYOR	2,16	OBESIDAD LEVE	1,15	DISMINUYE	24,65	2,10	OBESIDAD LEVE
13.374	OB0210	MENOR	2,58	OBESIDAD LEVE	0,03	MANTIENE	27,18	2,32	OBESIDAD LEVE
13.378	OB0211	MENOR	0,92	PESO ADECUADO	1,08	DISMINUYE	22,20	1,10	PESO ADECUADO

IMC-z: índice masa corporal en SDS

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad familia	Edad \geq 10 años	IMC -z seis meses	Obesidad seis meses	Variación IMC-z seis meses	Variación IMC-z seis meses	IMC al año Kg/m ²	IMC-z al año	Obesidad al año
13.385	OB0212	MAYOR	2,30	OBESIDAD LEVE	-0,03	MANTIENE	25,37	1,76	SOBREPESO
13.404	OB0214	MAYOR	3,01	OBESIDAD MODERADA	1,41	DISMINUYE	28,08	2,29	OBESIDAD LEVE
13.408	OB0215	MAYOR	2,88	OBESIDAD LEVE	0,05	MANTIENE	26,29	3,04	OBESIDAD MODERADA
13.426	OB0218	MENOR	4,88	OBESIDAD SEVERA	0,49	MANTIENE	29,68	3,07	OBESIDAD MODERADA
13.454	OB0219	MENOR	2,81	OBESIDAD LEVE	0,86	DISMINUYE	24,88	2,70	OBESIDAD LEVE
13.458	OB0220	MAYOR	3,97	OBESIDAD MODERADA	-0,87	AUMENTA			
13.502	OB0222	MAYOR	2,64	OBESIDAD LEVE	0,06	MANTIENE			
13.550	OB0228	MENOR	1,42	PESO ADECUADO	4,47	DISMINUYE	22,05	1,50	SOBREPESO
13.551	OB0228	MAYOR	0,88	PESO ADECUADO	2,70	DISMINUYE	22,77	0,72	PESO ADECUADO
13.581	OB0230	MENOR	0,67	PESO ADECUADO	1,51	DISMINUYE	22,23	1,35	PESO ADECUADO
13.609	OB0234	MENOR	0,61	PESO ADECUADO	1,43	DISMINUYE	19,46	0,86	PESO ADECUADO
13.632	OB0237	MAYOR	1,34	PESO ADECUADO	1,22	DISMINUYE	22,59	0,73	PESO ADECUADO
13.640	OB0240	MAYOR							
13.642	OB0235	MENOR	3,77	OBESIDAD MODERADA	1,30	DISMINUYE	25,42	3,86	OBESIDAD MODERADA
13.654	OB0242	MENOR	1,79	SOBREPESO	0,52	DISMINUYE	22,12	1,82	SOBREPESO
13.668	OB0239	MENOR	3,26	OBESIDAD MODERADA	1,33	DISMINUYE	24,00	3,21	OBESIDAD MODERADA
13.669	OB0244	MAYOR	4,51	OBESIDAD SEVERA	0,33	MANTIENE	32,46	4,59	OBESIDAD SEVERA
13.675	OB0245	MAYOR	2,94	OBESIDAD LEVE	2,63	DISMINUYE	27,58	3,07	OBESIDAD MODERADA
13.682	OB0248	MAYOR	2,84	OBESIDAD LEVE	0,36	MANTIENE	29,65	3,63	OBESIDAD MODERADA
13.762	OB0253	MENOR	2,92	OBESIDAD LEVE	0,77	DISMINUYE	26,00	2,75	OBESIDAD LEVE
13.770	OB0254	MENOR	5,48	OBESIDAD SEVERA	0,00	MANTIENE	34,01	5,21	OBESIDAD SEVERA
13.772	OB0255	MAYOR	4,76	OBESIDAD SEVERA	-0,92	AUMENTA	30,53	4,74	OBESIDAD SEVERA
13.782	OB0256	MAYOR	4,80	OBESIDAD SEVERA	-0,36	MANTIENE	33,71	4,83	OBESIDAD SEVERA
13.783	OB0257	MAYOR	0,69	PESO ADECUADO	2,12	DISMINUYE	21,93	1,08	PESO ADECUADO
13.800	OB0258	MAYOR	4,58	OBESIDAD SEVERA	-0,78	AUMENTA	30,15	4,58	OBESIDAD SEVERA
13.801	OB0259	MAYOR	1,00	PESO ADECUADO	1,15	DISMINUYE	25,00	1,47	PESO ADECUADO
13.820	OB0264	MENOR	1,91	SOBREPESO	0,37	MANTIENE	22,74	2,37	OBESIDAD LEVE
13.823	OB0265	MENOR	1,36	PESO ADECUADO	0,80	DISMINUYE	20,35	0,90	PESO ADECUADO
13.839	OB0269	MAYOR	2,88	OBESIDAD LEVE	1,57	DISMINUYE	27,28	2,75	OBESIDAD LEVE
13.851	OB0271	MENOR	3,63	OBESIDAD MODERADA	1,34	DISMINUYE	28,77	3,81	OBESIDAD MODERADA
13.864	OB0277	MAYOR	2,14	OBESIDAD LEVE	1,46	DISMINUYE	27,06	2,21	OBESIDAD LEVE

IMC-z: índice masa corporal en SDS

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad familia	Edad \geq 10 años	IMC -z seis meses	Obesidad seis meses	Variación IMC-z seis meses	Variación IMC-z seis meses	IMC al año Kg/m ²	IMC-z al año	Obesidad al año
13.877	OB0279	MENOR	1,76	SOBREPESO	0,73	DISMINUYE	24,02	1,69	SOBREPESO
13.897	OB0285	MENOR	3,40	OBESIDAD MODERADA	0,58	DISMINUYE	23,94	2,46	OBESIDAD LEVE
13.932	OB0294	MAYOR					26,21	2,17	OBESIDAD LEVE
14.025	OB0307	MENOR							
14.071	OB0312	MAYOR	2,54	OBESIDAD LEVE	0,12	MANTIENE	25,56	1,85	SOBREPESO
14.106	OB0313	MAYOR							
14.140	OB0316	MENOR	3,77	OBESIDAD MODERADA	0,02	MANTIENE	22,02	2,33	OBESIDAD LEVE
14.167	OB0318	MENOR	4,58	OBESIDAD SEVERA	1,25	DISMINUYE	25,47	2,55	OBESIDAD LEVE
14.186	OB0320	MAYOR	3,96	OBESIDAD MODERADA	-0,30	MANTIENE	29,93	4,49	OBESIDAD SEVERA
14.220	OB0321	MAYOR	3,20	OBESIDAD MODERADA	0,70	DISMINUYE	27,29	1,82	SOBREPESO
14.241	OB0325	MENOR	6,87	OBESIDAD SEVERA	0,87	DISMINUYE	31,11	5,60	OBESIDAD SEVERA
14.255	OB0327	MAYOR	2,80	OBESIDAD LEVE	1,09	DISMINUYE	28,42	2,67	OBESIDAD LEVE

IMC-z: índice masa corporal en SDS

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad familia	Variación IMC-z al año	Variación IMC al año	Per. Cintura al año	Perc. de cintura al año	Per. cadera al año	Perc.de cadera al año	Glucosa al año (mg/dl)	HDL-c anual (mg/dl)	Triglicéridos (mg/dl)	Glucosa-120 al año (mg/dl)
8.657	OB0344	-0,98	AUMENTA	98,0	97	97,0	90	90	76	56	
11.795	OB0056	-0,50	AUMENTA	98,0	97	102,0	97	89	51	55	
11.875	OB0062										
11.950	OB0067	3,22	DISMINUYE	75,0	97	76,0	75	72	67	50	93
11.983	OB0072	0,93	DISMINUYE	83,0	75	94,0	75	81	49	67	
12.030	OB0074										
12.040	OB0075	2,84	DISMINUYE	74,0	90	74,0	75	65	56	45	93
12.092	OB0080	0,36	MANTIENE	89,0	97	89,0	97	93	62	46	
12.099	OB0081										
12.103	OB0083	-0,55	AUMENTA	112,0	97	114,0	97	74	39	116	90
12.144	OB0085	1,25	DISMINUYE	90,0	90	100,0	90	69	61	92	98
12.151	OB0086	1,25	DISMINUYE	80,5	97	81,5	75	86	58	46	
12.201	OB0088										
12.221	OB0089	1,99	DISMINUYE	77,0	90	79,0	50	78	46	80	80
12.244	OB0091	0,79	DISMINUYE	86,0	90	96,0	95	90	46	186	121
12.247	OB0092	0,41	MANTIENE	102,0	97	96,0	85	95	59	45	
12.252	OB0093	0,44	MANTIENE	92,0	99	102,0	90	111	67	101	
12.255	OB0094										
12.287	OB0097	0,00	MANTIENE	150,0	97	145,0	99	66	37	108	103
12.308	OB0098	1,03	DISMINUYE	105,0	97	99,2	97	93	38	123	
12.317	OB0060	1,53	DISMINUYE	90,0	90	106,5	90	95	64	52	
12.388	OB0103	0,44	MANTIENE	104,0	97	106,0	90	85	40	60	
12.389	OB0103	-0,26	MANTIENE	103,0	97	105,0	95	80	72	69	100
12.390	OB0104	0,46	MANTIENE	96,0	97	101,0	75	98	35	142	
12.402	OB0105	-0,04	MANTIENE	126,4	97	112,0	97	62	48	64	102
12.413	OB0106	0,82	DISMINUYE	108,0	97	116,0	99	79	81	92	
12.416	OB0107	3,18	DISMINUYE	89,0	99	86,0	97	84	56	129	
12.422	OB0109	0,99	DISMINUYE	75,0	50	100,0	85				
12.426	OB0110	0,96	DISMINUYE	86,0	75	95,0	5				
12.432	OB0111	0,89	DISMINUYE	85,0	97	91,0	97	87	62	74	
12.454	OB0112										

IMC-z: índice masa corporal en SDS; Perc: percentil; Per: perímetro

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad familia	Variación IMC-z al año	Variación IMC al año	Per. Cintura al año	Perc. de cintura al año	Per. cadera al año	Perc. de cadera al año	Glucosa al año (mg/dl)	HDL-c anual (mg/dl)	Triglicéridos (mg/dl)	Glucosa-120 al año (mg/dl)
12.496	OB0113	1,66	DISMINUYE	72,5	25	83,5	25	77	61	44	
12.508	OB0114	0,74	DISMINUYE	96,0	97	106,5	90	85	60	44	
12.539	OB0115	0,79	DISMINUYE	84,0	97	87,5	97	84	62	71	
12.552	OB0116	-0,78	AUMENTA	101,0	97	113,0	97	84	45	59	
12.611	OB0121	0,95	DISMINUYE	82,0	97	90,0	95	90	65	42	
12.621	OB0122	1,80	DISMINUYE	71,5	97	77,0	85	83	55	58	
12.625	OB0123	0,73	DISMINUYE	82,0	90	101,0	97	90	41	43	
12.701	OB0125	-0,37	MANTIENE	91,0	99	100,0	99	77	51	122	
12.705	OB0126	-0,12	MANTIENE	100,0	97	116,0	99	94	41	87	
12.714	OB0128										
12.727	OB0130	1,23	DISMINUYE	86,0	90	103,0	90	92	60	75	
12.742	OB0133	-1,12	AUMENTA	94,0	97	107,0	99	110	38	175	
12.745	OB0134	0,50	DISMINUYE	81,0	75	100,0	95	86	83	40	
12.752	OB0136	-0,37	MANTIENE	102,0	97	100,0	97	71	72	63	
12.831	OB0138	0,78	DISMINUYE	88,7	97	94,0	90	84	56	26	
12.834	OB0139										
12.847	OB0140										
12.849	OB0142	0,91	DISMINUYE	85,5	90	85,5	85	93	50	71	
12.868	OB0144	1,71	DISMINUYE	91,0	97	90,0	95	83	43	96	
12.871	OB0145	-1,06	AUMENTA	102,0	97	104,0	95	88	48	108	
12.894	OB0149	0,07	MANTIENE	91,0	97	115,0	99	90	51	143	124
12.912	OB0150	2,35	DISMINUYE	106,0	97	107,0	90	89	59	43	
12.913	OB0150	0,69	DISMINUYE	101,0	97	99,0	85	81	58	34	
12.917	OB0151	0,43	MANTIENE	77,0	97	79,0	90	92	30	86	
12.925	OB0153	0,37	MANTIENE	107,0	97	111,0	99	81	48	125	
12.933	OB0155										
12.937	OB0156	2,61	DISMINUYE	83,0	97	96,0	99	71	45	68	
12.989	OB0159	1,15	DISMINUYE	76,5	97	80,5	90	85	61	49	
12.998	OB0160	-0,99	AUMENTA	105,0	97	101,0	99	66	39	48	
13.019	OB0162	0,96	DISMINUYE	99,0	97	102,0	85	91	58	80	
13.046	OB0164	1,57	DISMINUYE	85,0	97	83,0	85	87	60	35	

IMC-z: índice masa corporal en SDS; Perc: percentil; Per: perímetro

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad familia	Variación IMC-z al año	Variación IMC al año	Per. Cintura al año	Perc. de cintura al año	Per. cadera al año	Perc.de cadera al año	Glucosa al año (mg/dl)	HDL-c anual (mg/dl)	Triglicéridos (mg/dl)	Glucosa-120 al año (mg/dl)
13.049	OB0165	1,14	DISMINUYE	91,0	97	99,0	95	78	54	97	
13.077	OB0168	1,44	DISMINUYE	96,0	97	94,0	90	90	66	55	
13.094	OB0171	1,65	DISMINUYE	112,0	97	116,0	99				
13.095	OB0172	1,17	DISMINUYE	87,5	97	88,0	50	86	62	55	
13.110	OB0173	0,97	DISMINUYE	81,0	90	85,0	75	85	63	31	
13.111	OB0174										
13.123	OB0176										
13.126	OB0177										
13.136	OB0178	1,50	DISMINUYE	85,6	97	89,0	97	89	61	61	
13.143	OB0179	0,83	DISMINUYE	76,0	50	94,0	75	91	70	105	
13.145	OB0180	0,28	MANTIENE	89,0	90	108,0	97	89	49	95	
13.147	OB0181	1,31	DISMINUYE	76,0	75	88,0	95	88	74	24	
13.151	OB0182	0,22	MANTIENE	76,0	75	92,0	90	87	56	40	
13.154	OB0183										
13.157	OB0184	3,14	DISMINUYE	62,0	50	73,0	25	83	46	45	
13.177	OB0185										
13.219	OB0190	1,23	DISMINUYE	86,0	97	87,0	95	83	51	64	
13.257	OB0195	0,39	MANTIENE	97,9	97	101,6	85	86	50	56	
13.261	OB0196	2,24	DISMINUYE	76,2	90	83,5	80	93	69	52	
13.274	OB0198	1,06	DISMINUYE	82,0	97	92,0	97	77	41	98	
13.277	OB0199	0,90	DISMINUYE	93,6	97	95,8	90	82	59	52	
13.280	OB0200	1,19	DISMINUYE	95,8	97	103,0	90	88	54	83	
13.282	OB0201										
13.291	OB0202	0,99	DISMINUYE	98,0	97	94,0	75	78	52	60	
13.308	OB0203	0,48	MANTIENE	91,0	97	97,0	75	84	47	64	
13.328	OB0205	0,84	DISMINUYE	88,0	90	113,0	99	86	52	45	
13.346	OB0207	0,76	DISMINUYE	91,5	97	91,0	90	63	60	50	132
13.358	OB0208	1,64	DISMINUYE	77,3	90	85,4	75	85	54	44	
13.362	OB0209	1,21	DISMINUYE	85,0	90	90,0	75	89	60	62	
13.374	OB0210	0,29	MANTIENE	93,8	97	92,0	90	97	57	126	
13.378	OB0211	0,90	DISMINUYE	73,2	75	84,5	50	82	88	69	

IMC-z: índice masa corporal en SDS; Perc: percentil; Per: perímetro

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad familia	Variación IMC-z al año	Variación IMC al año	Per. Cintura al año	Perc. de cintura al año	Per. cadera al año	Perc.de cadera al año	Glucosa al año (mg/dl)	HDL-c anual (mg/dl)	Triglicéridos (mg/dl)	Glucosa-120 al año (mg/dl)
13.385	OB0212	0,51	DISMINUYE	89,2	90	87,8	50	90	47	85	
13.404	OB0214	2,13	DISMINUYE	101,8	97	104,6	90	78	42	71	
13.408	OB0215	-0,11	MANTIENE	101,5	97	105,4	99	84	63	144	
13.426	OB0218	2,30	DISMINUYE	104,0	97	106,0	99	91	67	51	
13.454	OB0219	0,97	DISMINUYE	85,7	90	94,3	97	68	59	66	135
13.458	OB0220										
13.502	OB0222										
13.550	OB0228	4,39	DISMINUYE	74,0	97	78,0	50	82	58	35	
13.551	OB0228	2,86	DISMINUYE	92,5	90	90,0	25	90	47	40	
13.581	OB0230	0,83	DISMINUYE	75,8	90	78,3	50	77	50	61	
13.609	OB0234	1,18	DISMINUYE	71,0	90	77,0	75	87	52	40	
13.632	OB0237	1,83	DISMINUYE	75,0	50	86,0	25	85	68	48	
13.640	OB0240										
13.642	OB0235	1,21	DISMINUYE	87,5	97	81,5	95	99	50	61	
13.654	OB0242	0,49	MANTIENE	75,0	90	81,5	75	87	61	126	
13.668	OB0239	1,38	DISMINUYE	79,6	97	80,4	90	73	75	34	
13.669	OB0244	0,25	MANTIENE	101,5	97	114,0	99	78	48	56	105
13.675	OB0245	2,50	DISMINUYE	95,0	97	99,0	90	92	63	75	
13.682	OB0248	-0,43	MANTIENE	92,2	97	99,5	90	95	48	76	
13.762	OB0253	0,94	DISMINUYE	90,0	97	90,0	90	84	54	70	
13.770	OB0254	0,27	MANTIENE	98,0	97	109,0	99	90	53	81	
13.772	OB0255	-0,90	AUMENTA	87,0	90	108,0	99	92	59	30	109
13.782	OB0256	-0,39	MANTIENE	111,0	97	114,0	99	87	49	42	
13.783	OB0257	1,73	DISMINUYE	75,0	75	82,0	50	86	52	77	
13.800	OB0258	-0,78	AUMENTA	95,2	97	103,6	97	85	44	145	
13.801	OB0259	0,68	DISMINUYE	89,0	90	103,0	85	85	67	52	
13.820	OB0264	-0,09	MANTIENE	79,0	97	89,0	97	77	57	52	
13.823	OB0265	1,26	DISMINUYE	72,5	90	81,5	50	95	59	55	
13.839	OB0269	1,70	DISMINUYE	83,5	75	103,5	95	94	67	28	
13.851	OB0271	1,16	DISMINUYE	88,0	97	94,0	97	85	45	53	134
13.864	OB0277	1,39	DISMINUYE	99,5	97	106,0	90	86	36	75	

IMC-z: índice masa corporal en SDS; Perc: percentil; Per: perímetro

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad familia	Variación IMC-z al año	Variación IMC al año	Per. Cintura al año	Perc. de cintura al año	Per. cadera al año	Perc.de cadera al año	Glucosa al año (mg/dl)	HDL-c anual (mg/dl)	Triglicéridos (mg/dl)	Glucosa-120 al año (mg/dl)
13.877	OB0279	0,80	DISMINUYE	79,0	90	89,0	85	89	63	38	
13.897	OB0285	1,52	DISMINUYE	80,0	80	84,0	90	65	66	35	87
13.932	OB0294	1,43	DISMINUYE	78,0	50	102,0	90	83	47	128	
14.025	OB0307										
14.071	OB0312	0,81	DISMINUYE	94,0	97	97,0	90	63	54	36	134
14.106	OB0313										
14.140	OB0316	1,46	DISMINUYE	74,0	90	78,0	90	83	47	77	
14.167	OB0318	3,28	DISMINUYE	80,0	90	88,0	97	85	50	64	
14.186	OB0320	-0,83	AUMENTA	103,0	97	99,0	95	73	54	86	
14.220	OB0321	2,08	DISMINUYE	96,0	97	99,0	97	92	59	60	
14.241	OB0325	2,14	DISMINUYE	95,0	97	96,0	99	80	35	179	
14.255	OB0327	1,22	DISMINUYE	97,0	97	102,0	90	85	57	76	

IMC-z: índice masa corporal en SDS; Perc: percentil; Per: perímetro

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad familia	T.S. al año (mmHg)	T.S Perc al año	T.D al año	T.D Perc al año	Á. úrico al año (mg/dl)	LDL-c al año (mg/dl)	Apo A al año (mg/dl)	Apo B al año (mg/dl)	GOT al año (U/L)	GPT al año (U/L)
8.657	OB0344	120	90	60	-50	3,70	124	161	86	25	19
11.795	OB0056	120	95	60	50	6,40	71	134	53	30	37
11.875	OB0062										
11.950	OB0067	80	-50	50	-50	4,60	94	119	73	44	31
11.983	OB0072	113	50	48	-50	4,30	73	115	55	23	23
12.030	OB0074										
12.040	OB0075	103	50	64	50	3,20	120	151	93	24	21
12.092	OB0080	112	50	48	-50	3,50	73	141	52	20	13
12.099	OB0081										
12.103	OB0083	150	99	60	-50	7,20	91	97	77	26	42
12.144	OB0085	130	95	60	50	5,10	105	154	82	21	17
12.151	OB0086	112	50	54	-50	3,80	90	159	64	29	24
12.201	OB0088										
12.221	OB0089	93	-50	56	-50	3,70	110	138	81	39	25
12.244	OB0091	104	50	50	-50	4,20	67	126	46	18	20
12.247	OB0092	115	50	52	-50	5,40	69	125	47	19	21
12.252	OB0093	124	95	67	50	6,10	28	149	34	21	22
12.255	OB0094										
12.287	OB0097	140	99	60	-50	6,50	97	93	73	42	27
12.308	OB0098	127	95	56	-50	4,60	99			17	15
12.317	OB0060	135	95	80	50	5,70	71			24	15
12.388	OB0103	124	90	50	-50	6,40	71	113	57	23	30
12.389	OB0103	128	95	55	-50	6,00	115	155	81	21	29
12.390	OB0104	112	50	75	50	5,54	160	120	128	30	32
12.402	OB0105	116	50	53	-50	3,70	117	122	93	21	22
12.413	OB0106	126	90	55	-50	5,30	78	186	70	25	15
12.416	OB0107	115	90	55	-50	4,10	94	137	79	29	27
12.422	OB0109	100	-50	60	-50						
12.426	OB0110	120	50	75	50						
12.432	OB0111	106	50	53	-50	5,80	76	149	58	21	21
12.454	OB0112										

TS: tensión sistólica; TD: tensión diastólica; TS Perc: tensión sistólica percentil; TD Perc: tensión diastólica percentil

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad familia	T.S. al año (mmHg)	T.S Perc al año	T.D al año	T.D Perc al año	Á. úrico al año (mg/dl)	LDL-c al año (mg/dl)	Apo A al año (mg/dl)	Apo B al año (mg/dl)	GOT al año (U/L)	GPT al año (U/L)
12.496	OB0113	116	50	61	-50	5,10	58	122	56	21	10
12.508	OB0114	125	90	60	-50	6,86	60			25	26
12.539	OB0115	120	95	74	90	4,80	92	185	77	18	29
12.552	OB0116	139	99	70	50	7,20	107	122	83	39	45
12.611	OB0121	115	90	74	90	3,70	96	155	77	23	36
12.621	OB0122	90	-50	55	-50	3,20	74	158	65	25	15
12.625	OB0123	110	50	60	-50	4,50	80	105	62		23
12.701	OB0125	120	95	69	50	5,60	109	172	97	29	22
12.705	OB0126	124	95	67	50	4,10	104	139	85	14	12
12.714	OB0128										
12.727	OB0130	112	50	58	-50	3,70	106	154	79	17	9
12.742	OB0133	106	50	59	-50	4,39	66			24	24
12.745	OB0134	130	95	70	50	5,00	94	177	71	20	14
12.752	OB0136	121	95	60	-50	3,90	148	172	101	15	26
12.831	OB0138	104	50	49	-50	4,50	75	151	58	22	16
12.834	OB0139										
12.847	OB0140										
12.849	OB0142	125	95	60	50	5,10	106	143	78	22	20
12.868	OB0144	102	50	60	50	4,10	94	137	82	31	19
12.871	OB0145	132	90	78	50	6,12	104				
12.894	OB0149	130	95	90	99	6,07	66			24	23
12.912	OB0150	130	95	60	-50	6,51	89			22	14
12.913	OB0150	120	90	70	50	4,83	76			24	
12.917	OB0151	97	50	53	-50	5,70	90	127	70	25	27
12.925	OB0153	116	90	65	50	6,10	117	158	86	25	28
12.933	OB0155										
12.937	OB0156	105	50	53	-50	5,20	76	143	61	19	13
12.989	OB0159	97	-50	60	50	5,20	139	160	86	22	15
12.998	OB0160	113	50	70	50	6,30	87	114	69	31	23
13.019	OB0162	117	50	64	50	5,20	77	157	64	28	17
13.046	OB0164	121	95	71	50	3,90	76	186	61	25	22

TS: tensión sistólica; TD: tensión diastólica; TS Perc: tensión sistólica percentil; TD Perc: tensión diastólica percentil

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad familia	T.S. al año (mmHg)	T.S Perc al año	T.D al año	T.D Perc al año	Á. úrico al año (mg/dl)	LDL-c al año (mg/dl)	Apo A al año (mg/dl)	Apo B al año (mg/dl)	GOT al año (U/L)	GPT al año (U/L)
13.049	OB0165	110	50	50	-50	6,00	53	165	56	23	12
13.077	OB0168	120	90	70	50	4,20	114	160	91	23	21
13.094	OB0171	130	99	70	50						
13.095	OB0172	107	-50	55	-50	4,70	100	163	71	35	15
13.110	OB0173	112	50	70	50	3,80	76	145	61	22	18
13.111	OB0174										
13.123	OB0176										
13.126	OB0177										
13.136	OB0178	90	-50	50	-50	3,80	84	166	65	27	22
13.143	OB0179	115	50	60	-50	4,70	141	134	107	25	30
13.145	OB0180	123	90	79	90	6,00	104	143	91	35	15
13.147	OB0181	120	-50	60	-50	5,00	47	136	53	22	30
13.151	OB0182	100	-50	50	-50	3,80	98	156	74	25	20
13.154	OB0183										
13.157	OB0184	100	50	50	-50	4,30	86	96	65	25	14
13.177	OB0185										
13.219	OB0190	86	-50	48	-50	3,10	81	171	65	29	27
13.257	OB0195	115	50	54	-50	4,70	80	115	54	20	16
13.261	OB0196	124	95	54	-50	3,40	82			32	33
13.274	OB0198	115	50	60	-50	5,51	95				
13.277	OB0199	116	90	64	50	5,00	100	176	83	28	23
13.280	OB0200	102	-50	52	-50	3,40	78	153	57	16	17
13.282	OB0201										
13.291	OB0202	114	50	62	-50	5,30	83	142	69	25	31
13.308	OB0203	106	-50	60	-50	5,20	124	149	102	17	11
13.328	OB0205	113	50	57	-50	3,80	95	153	66	18	15
13.346	OB0207	119	95	57	-50	4,30	110	167	76	29	25
13.358	OB0208	90	-50	60	50	4,10	74	154	56	24	22
13.362	OB0209	109	50	48	-50	3,90	138	192	95	22	16
13.374	OB0210	111	50	60	50	4,30	116	169	92	22	21
13.378	OB0211	98	-50	64	50	3,50	76	219	65	28	20

TS: tensión sistólica; TD: tensión diastólica; TS Perc: tensión sistólica percentil; TD Perc: tensión diastólica percentil

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad familia	T.S. al año (mmHg)	T.S Perc al año	T.D al año	T.D Perc al año	Á. úrico al año (mg/dl)	LDL-c al año (mg/dl)	Apo A al año (mg/dl)	Apo B al año (mg/dl)	GOT al año (U/L)	GPT al año (U/L)
13.385	OB0212	115	50	60	-50	3,60	77	142	59	22	19
13.404	OB0214	117	50	60	-50	6,10	85	116	64	28	22
13.408	OB0215	125	95	60	-50	5,70	83	186	63	20	20
13.426	OB0218	118	50	53	-50	2,70	87	171	65	25	25
13.454	OB0219	117	90	57	-50	3,10	105	137	89	20	28
13.458	OB0220										
13.502	OB0222										
13.550	OB0228	100	-50	50	-50	4,64	78	145	66	22	15
13.551	OB0228	110	-50	60	-50	6,71	84	94	70	18	14
13.581	OB0230	123	95	70	50	4,90	109	131	83	26	22
13.609	OB0234	109	50	66	50	4,50	87	130	63	27	19
13.632	OB0237	108	-50	52	-50	6,50	125	146	89	28	15
13.640	OB0240										
13.642	OB0235	96	-50	44	-50	4,30	116	112	90	25	27
13.654	OB0242	100	50	62	50	4,40	57	140	49	26	13
13.668	OB0239	105	50	60	50	5,10	86	157	60	31	23
13.669	OB0244	130	95	80	90	4,70	85	117	60	17	11
13.675	OB0245	104	-50	59	-50	4,70	116	122	96	19	19
13.682	OB0248	116	95	51	-50	5,10	109	138	67	33	27
13.762	OB0253	127	95	67	50	3,90	103	145	68	20	21
13.770	OB0254	119	95	63	50	5,20	119	137	84	28	26
13.772	OB0255	120	50	60	50	6,36	73	118	60	16	16
13.782	OB0256	116	50	70	50	7,00	52	141	49	15	16
13.783	OB0257	107	50	70	50	4,00	111	146	80	33	31
13.800	OB0258	132	95	70	50	6,40	87	129	68	18	17
13.801	OB0259	120	50	70	50	5,00	48	140	40	16	11
13.820	OB0264	120	95	60	50	4,80	107	143	75	23	17
13.823	OB0265	114	90	70	50	4,20	56	156	45	29	22
13.839	OB0269	100	-50	50	-50	4,80	71	135	67	23	22
13.851	OB0271	118	90	70	50	5,70	94	124	66	24	22
13.864	OB0277	130	90	70	50	7,00	95	91	82	28	36

TS: tensión sistólica; TD: tensión diastólica; TS Perc: tensión sistólica percentil; TD Perc: tensión diastólica percentil

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad familia	T.S. al año (mmHg)	T.S Perc al año	T.D al año	T.D Perc al año	Á. úrico al año (mg/dl)	LDL-c al año (mg/dl)	Apo A al año (mg/dl)	Apo B al año (mg/dl)	GOT al año (U/L)	GPT al año (U/L)
13.877	OB0279	103	75	75	50	3,90	90	133		25	15
13.897	OB0285	107	50	70	50	3,00	82	159	57	30	14
13.932	OB0294	90	-50	50	-50	4,29	84	117	74	11	12
14.025	OB0307										
14.071	OB0312	118	50	60	-50	6,00	84	115	66	27	22
14.106	OB0313										
14.140	OB0316	90	-50	50	-50	3,30	57	125	56	24	23
14.167	OB0318	90	-50	50	-50	4,91	62	130	58	19	15
14.186	OB0320	121	90	56	-50	5,00	92	162	78	22	17
14.220	OB0321	118	50	64	50	7,00	64	140	62	23	21
14.241	OB0325	135	99	70	95	5,00	121	128	101	21	
14.255	OB0327	126	95	60	-50	4,00	105	142	82	18	16

TS: tensión sistólica; TD: tensión diastólica; TS Perc: tensión sistólica percentil; TD Perc: tensión diastólica percentil

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad familia	Colesterol al año (mg/dl)	Gamma GT al año (U/L)	IGF-1 al año (ng/ml)	IGF-BP3 al año (µg/ml)	Insulina al año (µUI/ml)	HOMA al año	QUICKI al año	Adiponectina al año (ng/ml)	Leptina al año (ng/ml)	Ghrelina al año (pg/ml)
8.657	OB0344	211	16	235	6,30	14,50	3,22	0,32	14,50	19,5	711
11.795	OB0056	133	11	172	4,60						
11.875	OB0062										
11.950	OB0067	171	9	208	4,40	9,60	1,71	0,35	24,30	15,1	956
11.983	OB0072	135	18	272	5,60						
12.030	OB0074										
12.040	OB0075	185	11	221	4,80	3,70	0,59	0,42	30,85	9,4	898
12.092	OB0080	144	12	230	5,30	11,50	2,64	0,33	19,45	29,4	907
12.099	OB0081										
12.103	OB0083	153	40	518	6,50	23,10	4,22	0,31	5,00	18,4	
12.144	OB0085	184	8	413	6,20	25,60	4,36	0,31	14,15	22,9	449
12.151	OB0086	157	14	350	6,20	5,80	1,23	0,37	12,00	12,3	1.050
12.201	OB0088										
12.221	OB0089	172	12	260	6,50						
12.244	OB0091	150	12	250	4,40	15,60	3,46	0,32	11,95	28,5	853
12.247	OB0092	137	11	319	4,30						
12.252	OB0093	115	9	516	5,10	46,30	12,68	0,27	8,05	46,3	
12.255	OB0094										
12.287	OB0097	156	11	137	4,30	40,20	6,55	0,29	6,35	47,7	547
12.308	OB0098	162	17	147	4,00	7,60	1,74	0,35	21,70	17,8	785
12.317	OB0060	145				9,40	2,20	0,34	22,05	18,5	814
12.388	OB0103	123	15	303	6,60						
12.389	OB0103	201	14	172	3,80	6,80	1,34	0,37	13,65	20,1	512
12.390	OB0104	223									
12.402	OB0105	178	19	120	3,20	17,60	2,69	0,33	7,95	36,1	690
12.413	OB0106	177	9	441	4,10	19,00	3,70	0,31	20,45	44,7	467
12.416	OB0107	176	25	206	5,70	6,80	1,41	0,36	12,60	22,5	755
12.422	OB0109										
12.426	OB0110										
12.432	OB0111	153	9	340	5,50	11,00	2,36	0,34			
12.454	OB0112										

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad familia	Colesterol al año (mg/dl)	Gamma GT al año (U/L)	IGF-1 al año (ng/ml)	IGF-BP3 al año (µg/ml)	Insulina al año (µUI/ml)	HOMA al año	QUICKI al año	Adiponectina al año (ng/ml)	Leptina al año (ng/ml)	Ghrelina al año (pg/ml)
12.496	OB0113	128	11	438	5,10	0,90	0,17	0,54	16,40	1,6	782
12.508	OB0114	129				11,20	2,35	0,34	9,25	11,4	362
12.539	OB0115	168	19	81	4,00	7,90	1,64	0,35	14,05	24,9	842
12.552	OB0116	164	17	388	5,70	9,70	2,01	0,34	7,56	16,1	433
12.611	OB0121	169	12	283	3,80	4,20	0,93	0,39	26,65	13,5	1.218
12.621	OB0122	140									
12.625	OB0123	132		320	3,95	10,90	2,42	0,33	12,00	20,4	701
12.701	OB0125	184	22	329	6,90	17,00	3,23	0,32	10,75	20,9	688
12.705	OB0126	162	9	429	5,10	14,10	3,27	0,32	11,15	27,7	683
12.714	OB0128										
12.727	OB0130	181	12	461	6,10	12,10	2,75	0,33	15,10	14,6	1.155
12.742	OB0133	139	11			47,30	12,84	0,27	10,10	18,3	557
12.745	OB0134	185	8	442	4,70	10,50	2,23	0,34	15,55	13,6	1.097
12.752	OB0136	233	13	323	5,30	26,10	4,57	0,31	11,45	32,1	730
12.831	OB0138	136	12	207	4,50	12,20	2,53	0,33	12,90	14,8	893
12.834	OB0139										
12.847	OB0140										
12.849	OB0142	170	16	162	6,10	7,60	1,74	0,35	11,30	11,9	859
12.868	OB0144	156	14	176	5,20	8,50	1,74	0,35	13,40	14,5	679
12.871	OB0145	174				12,60	2,74	0,33	10,05	31,4	735
12.894	OB0149	146				27,00	6,00	0,30	11,30	28,6	652
12.912	OB0150	157									
12.913	OB0150	141				4,40	0,88	0,39	16,40	6,0	780
12.917	OB0151	137	17	168	4,20	11,60	2,63	0,33		11,0	1.000
12.925	OB0153	190	14	265	5,40	18,50	3,70	0,31	10,75	22,8	1.011
12.933	OB0155										
12.937	OB0156	135	10	215	4,10	3,40	0,60	0,42	12,45	12,4	1.010
12.989	OB0159	210	7	204	4,80	5,00	1,05	0,38	13,20	11,7	891
12.998	OB0160	136	20	113	3,90	3,30	0,54	0,43	14,30	15,0	1.053
13.019	OB0162	151	10	513	6,10	7,10	1,59	0,36	15,80	9,4	634
13.046	OB0164	143	13	170	3,80	3,00	0,64	0,41	9,20	10,0	1.071

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad familia	Colesterol al año (mg/dl)	Gamma GT al año (U/L)	IGF-1 al año (ng/ml)	IGF-BP3 al año (µg/ml)	Insulina al año (µUI/ml)	HOMA al año	QUICKI al año	Adiponectina al año (ng/ml)	Leptina al año (ng/ml)	Ghrelina al año (pg/ml)
13.049	OB0165	126	7	556	6,30	8,30	1,60	0,36	7,50	11,8	458
13.077	OB0168	191	11	270	5,80	10,30	2,29	0,34	18,15	13,8	769
13.094	OB0171										
13.095	OB0172	173	8	406	5,10	3,60	0,76	0,40	11,35	4,6	598
13.110	OB0173	145	10	215	4,60	7,60	1,59	0,36	16,80	10,3	1.332
13.111	OB0174										
13.123	OB0176										
13.126	OB0177										
13.136	OB0178	157	4	242	5,30	2,50	0,55	0,43	15,25	16,2	917
13.143	OB0179	232	15			9,80	2,20	0,34	13,85	14,8	422
13.145	OB0180	172									
13.147	OB0181	126	12	307	4,38	8,90	1,93	0,35	25,60	10,8	1.218
13.151	OB0182	162	12	245	5,67	6,70	1,44	0,36	18,00	20,6	769
13.154	OB0183										
13.157	OB0184	141	8			4,20	0,86	0,39	30,10	5,1	983
13.177	OB0185										
13.219	OB0190	145	6	133	4,40	4,00	0,82	0,40	33,10	14,9	1.435
13.257	OB0195	141	7	455	4,50	14,20	3,01	0,32	24,30	14,8	674
13.261	OB0196	161	14	157	3,50	13,70	3,14	0,32	27,50	17,8	1.042
13.274	OB0198	156				13,90	2,64	0,33	18,00	17,4	882
13.277	OB0199	169	11	218	5,20	13,90	2,81	0,33	31,10	31,0	899
13.280	OB0200	149	9	457	5,70	11,20	2,43	0,33	11,45	19,3	571
13.282	OB0201										
13.291	OB0202	147	9	309	4,30	22,50	4,33	0,31	19,75	12,8	673
13.308	OB0203	184	8	671	6,40	15,70	3,25	0,32	14,45	20,8	775
13.328	OB0205	156	5	480	4,10	9,80	2,08	0,34	11,80	16,2	646
13.346	OB0207	181	11	217	4,70	6,30	0,98	0,38	18,20	15,5	891
13.358	OB0208	137	9	269	6,00	12,40	2,60	0,33	15,60	15,4	1.321
13.362	OB0209	210	16	293	7,10	12,40	2,72	0,33	10,25	16,6	700
13.374	OB0210	198	20	172	4,80	14,40	3,45	0,32	8,10	19,4	463
13.378	OB0211	178	10	271	4,90	10,80	2,18	0,34	26,15	18,5	819

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad familia	Colesterol al año (mg/dl)	Gamma GT al año (U/L)	IGF-1 al año (ng/ml)	IGF-BP3 al año (µg/ml)	Insulina al año (µUI/ml)	HOMA al año	QUICKI al año	Adiponectina al año (ng/ml)	Leptina al año (ng/ml)	Ghrelina al año (pg/ml)
13.385	OB0212	141	9	365	3,90	18,40	4,09	0,31	9,90	16,8	726
13.404	OB0214	141	17	501	5,70	6,60	1,27	0,37	13,60	11,8	608
13.408	OB0215	177	16	441	6,00	20,20	4,19	0,31	17,20	36,3	650
13.426	OB0218	164	9	188	3,90	7,70	1,73	0,35	18,50	20,3	559
13.454	OB0219	177	12	378	5,00	25,40	4,26	0,31	6,65	21,2	606
13.458	OB0220										
13.502	OB0222										
13.550	OB0228	143	14	178	3,92	5,70	1,15	0,37	24,35	6,5	900
13.551	OB0228	139	12	548	4,28	12,30	2,73	0,33	27,05	5,9	633
13.581	OB0230	154	9	169	4,10	7,70	1,46	0,36	22,55	21,8	1.116
13.609	OB0234	147	13	406	6,00	9,80	2,10	0,34	12,30	11,6	958
13.632	OB0237	203	12	590	5,60	12,80	2,68	0,33	21,70	7,1	558
13.640	OB0240										
13.642	OB0235	178	9	188	4,60	11,30	2,76	0,33	24,35	15,8	1.039
13.654	OB0242	126	18	240	4,90	8,50	1,82	0,35	19,30	11,8	857
13.668	OB0239	168	13	134	3,90	4,10	0,74	0,40	26,80	7,3	1.226
13.669	OB0244	144	9	551	6,00	20,50	3,94	0,31	12,68	23,9	827
13.675	OB0245	194	9	720	6,30	13,40	3,04	0,32	14,80	8,3	740
13.682	OB0248	172	13	548	6,50	18,50	4,34	0,31	16,95	11,9	726
13.762	OB0253	171	11	208	4,80	9,40	1,95	0,35	11,15	16,6	819
13.770	OB0254	188	18	444	5,50	26,30	5,84	0,30	5,45	34,6	546
13.772	OB0255	138	12	426	3,99	17,30	3,93	0,31	18,00	17,1	559
13.782	OB0256	109	8	389	5,10	15,60	3,35	0,32	6,05	20,1	680
13.783	OB0257	178	20	189	5,20	7,70	1,63	0,35	13,05	7,6	829
13.800	OB0258	160	9	590	6,00	24,80	5,20	0,30	13,45	33,2	313
13.801	OB0259	125	7	514	6,30	4,70	0,99	0,38	13,15	10,5	679
13.820	OB0264	174	10	208	5,30	10,80	2,05	0,34	12,40	14,1	965
13.823	OB0265	126	11	628	5,10	14,80	3,47	0,32	18,65	7,6	709
13.839	OB0269	144	10	379	5,96	8,70	2,02	0,34	21,30	10,7	892
13.851	OB0271	150	13	157	4,00	33,00	6,92	0,29	11,00	30,8	
13.864	OB0277	146	26	560	5,00	7,80	1,65	0,35	12,00	6,4	496

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad familia	Colesterol al año (mg/dl)	Gamma GT al año (U/L)	IGF-1 anual (ng/ml)	IGF-BP3 al año (µg/ml)	Insulina al año (µUI/ml)	HOMA al año	QUICKI al año	Adiponectina al año (ng/ml)	Leptina al año (ng/ml)	Ghrelin al año (pg/ml)
13.877	OB0279	161	8	241	5,10	5,40	1,19	0,37	19,95	16,5	573
13.897	OB0285	155	12	170	5,00	6,40	1,03	0,38	17,75	5,7	1.142
13.932	OB0294	157	9	365	4,85	20,30	4,16	0,31	10,65	22,3	1.000
14.025	OB0307										
14.071	OB0312	145	11	330	5,40	9,70	1,51	0,36	20,75	15,0	770
14.106	OB0313										
14.140	OB0316	119	42	174		11,20	2,29	0,34	13,15	8,6	
14.167	OB0318	129	9	189	4,35	6,90	1,45	0,36	17,90	11,6	1.180
14.186	OB0320	163	10	356	4,80	14,10	2,54	0,33	10,90	25,8	1.047
14.220	OB0321	135	15	282	4,20	8,90	2,02	0,34	10,85	3,8	743
14.241	OB0325	192	16	214	3,60	11,40	2,25	0,34	6,85	19,6	486
14.255	OB0327	177	8	332	3,90	18,60	3,90	0,31	10,75	27,6	615

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad familia	Resistina al año (ng/ml)	Tanner al año	Perdida IMC-z $\geq 0,5$ SDS	Hospital	S.M al año	S.M criterios al año	Variación al año criterios SM	HOMA Al año	Glucosa alterada
8.657	OB0344		PUBERAL	NO	CRUCES	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
11.795	OB0056		PREPUBERAL	NO	CRUCES	NO	UN CRITERIO	MANTIENE		NORMAL
11.875	OB0062				CRUCES					
11.950	OB0067	6,20	PREPUBERAL	SI	CRUCES	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
11.983	OB0072		PREPUBERAL	SI	CRUCES	NO	NINGÚN CRITERIO	MANTIENE		NORMAL
12.030	OB0074				CRUCES					
12.040	OB0075	5,40	PREPUBERAL	SI	CRUCES	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
12.092	OB0080	4,30	PREPUBERAL	NO	CRUCES	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
12.099	OB0081				CRUCES					
12.103	OB0083	9,50	PUBERAL	NO	CRUCES	SI	TRES CRITERIOS	MANTIENE	ALTERADO	NORMAL
12.144	OB0085	7,95	PUBERAL	SI	CRUCES	NO	DOS CRITERIOS	AUMENTA	ALTERADO	NORMAL
12.151	OB0086	6,85	PREPUBERAL	SI	CRUCES	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
12.201	OB0088				CRUCES					
12.221	OB0089		PREPUBERAL	SI	CRUCES	NO	UN CRITERIO	DISMINUYE		NORMAL
12.244	OB0091	7,20	PUBERAL	SI	CRUCES	NO	DOS CRITERIOS	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
12.247	OB0092		PUBERAL	NO	CRUCES	NO	UN CRITERIO	MANTIENE		NORMAL
12.252	OB0093	5,20	PUBERAL	NO	CRUCES	NO	DOS CRITERIOS	AUMENTA	ALTERADO	ALTERADO
12.255	OB0094				CRUCES					
12.287	OB0097	25,20	PUBERAL	NO	CRUCES	SI	TRES CRITERIOS	DISMINUYE	ALTERADO	NORMAL
12.308	OB0098	4,00	PREPUBERAL	SI	CRUCES	NO	DOS CRITERIOS	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
12.317	OB0060	4,90	PUBERAL	SI	BASURTO	NO	DOS CRITERIOS	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
12.388	OB0103		PUBERAL	NO	CRUCES	NO	DOS CRITERIOS	AUMENTA		NORMAL
12.389	OB0103	9,90	PUBERAL	NO	CRUCES	NO	UN CRITERIO	DISMINUYE	NORMAL	NORMAL
12.390	OB0104		PUBERAL	NO	ZUMARRAGA	NO	DOS CRITERIOS	AUMENTA		NORMAL
12.402	OB0105	11,50	PUBERAL	NO	CRUCES	NO	UN CRITERIO	DISMINUYE	NORMAL	NORMAL
12.413	OB0106	2,50	PUBERAL	SI	CRUCES	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
12.416	OB0107	6,60	PREPUBERAL	SI	CRUCES	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
12.422	OB0109		PUBERAL	SI	ZUMARRAGA	NO	SIN CRITERIO	MANTIENE		
12.426	OB0110		PUBERAL	SI	ZUMARRAGA	NO	SIN CRITERIO	DISMINUYE		
12.432	OB0111		PUBERAL	SI	CRUCES	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
12.454	OB0112				CRUCES					

SM: síndrome metabólico; IMC-z: índice de masa corporal SDS

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad familia	Resistina al año (ng/ml)	Tanner al año	Perdida IMC-z $\geq 0,5$ SDS	Hospital	S.M al año	S.M criterios al año	Variación al año criterios SM	HOMA Al año	Glucosa alterada
12.496	OB0113	7,40	PUBERAL	SI	CRUCES	NO	SIN CRITERIO	DISMINUYE	NORMAL	NORMAL
12.508	OB0114		PUBERAL	SI	BASURTO	NO	UN CRITERIO	DISMINUYE	NORMAL	NORMAL
12.539	OB0115		PREPUBERAL	SI	CRUCES	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
12.552	OB0116		PUBERAL	NO	CRUCES	NO	DOS CRITERIOS	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
12.611	OB0121		PUBERAL	SI	CRUCES	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
12.621	OB0122		PREPUBERAL	SI	MENDARO	NO	UN CRITERIO	MANTIENE		NORMAL
12.625	OB0123		PREPUBERAL	SI	MENDARO	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
12.701	OB0125	5,30	PREPUBERAL	NO	CRUCES	NO	UN CRITERIO	DISMINUYE	NORMAL	NORMAL
12.705	OB0126	6,40	PUBERAL	NO	CRUCES	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
12.714	OB0128				CRUCES					
12.727	OB0130	7,20	PUBERAL	SI	CRUCES	NO	UN CRITERIO	DISMINUYE	NORMAL	NORMAL
12.742	OB0133	8,50	PUBERAL	NO	BASURTO	SI	CUATRO CRITERIOS	AUMENTA	ALTERADO	ALTERADO
12.745	OB0134	6,70	PUBERAL	SI	CRUCES	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
12.752	OB0136	22,80	PUBERAL	NO	CRUCES	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	ALTERADO	NORMAL
12.831	OB0138	5,10	PREPUBERAL	SI	CRUCES	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
12.834	OB0139				CRUCES					
12.847	OB0140				CRUCES					
12.849	OB0142	3,90	PREPUBERAL	SI	CRUCES	NO	UN CRITERIO	DISMINUYE	NORMAL	NORMAL
12.868	OB0144	4,50	PREPUBERAL	SI	CRUCES	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
12.871	OB0145	6,50	PUBERAL	NO	BASURTO	NO	DOS CRITERIOS	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
12.894	OB0149		PUBERAL	NO	BASURTO	NO	DOS CRITERIOS	DISMINUYE	ALTERADO	NORMAL
12.912	OB0150		PUBERAL	SI	BASURTO	NO	DOS CRITERIOS	MANTIENE		NORMAL
12.913	OB0150	2,80	PUBERAL	SI	BASURTO	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
12.917	OB0151	4,30	PREPUBERAL	NO	CRUCES	NO	DOS CRITERIOS	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
12.925	OB0153	5,70	PUBERAL	NO	CRUCES	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
12.933	OB0155				CRUCES					
12.937	OB0156	14,00	PREPUBERAL	SI	CRUCES	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
12.989	OB0159	7,90	PREPUBERAL	SI	CRUCES	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
12.998	OB0160	6,50	PUBERAL	NO	CRUCES	NO	DOS CRITERIOS	AUMENTA	NORMAL	NORMAL
13.019	OB0162	8,30	PUBERAL	SI	CRUCES	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
13.046	OB0164	4,00	PREPUBERAL	SI	CRUCES	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	NORMAL	NORMAL

S.M: síndrome metabólico: IMC-z: índice de masa corporal SDS

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad familia	Resistina al año (ng/ml)	Tanner al año	Perdida IMC-z $\geq 0,5$ SDS	Hospital	S.M al año	S.M criterios al año	Variación al año criterios SM	HOMA Al año	Glucosa alterada
13.049	OB0165	3,90	PUBERAL	SI	CRUCES	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
13.077	OB0168		PREPUBERAL	SI	CRUCES	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
13.094	OB0171		PUBERAL	SI	ZUMARRAGA	NO	DOS CRITERIOS	DISMINUYE		
13.095	OB0172		PUBERAL	SI	CRUCES	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
13.110	OB0173	5,03	PUBERAL	SI	CRUCES	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
13.111	OB0174				ZUMARRAGA					
13.123	OB0176				CRUCES					
13.126	OB0177				CRUCES					
13.136	OB0178	3,57	PREPUBERAL	SI	CRUCES	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
13.143	OB0179	2,65	PUBERAL	SI	MENDARO	NO	NINGÚN CRITERIO	DISMINUYE	NORMAL	NORMAL
13.145	OB0180		PUBERAL	NO	MENDARO	NO	UN CRITERIO	MANTIENE		NORMAL
13.147	OB0181	2,35	PUBERAL	SI	MENDARO	NO	NINGÚN CRITERIO	DISMINUYE	NORMAL	NORMAL
13.151	OB0182	10,64	PREPUBERAL	NO	MENDARO	NO	NINGÚN CRITERIO	DISMINUYE	NORMAL	NORMAL
13.154	OB0183				MENDARO					
13.157	OB0184	2,81	PREPUBERAL	SI	MENDARO	NO	NINGÚN CRITERIO	DISMINUYE	NORMAL	NORMAL
13.177	OB0185				CRUCES			DISMINUYE		
13.219	OB0190	5,92	PREPUBERAL	SI	CRUCES	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
13.257	OB0195	4,39	PUBERAL	NO	CRUCES	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
13.261	OB0196	8,35	PREPUBERAL	SI	CRUCES	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
13.274	OB0198	4,02	PREPUBERAL	SI	BASURTO	NO	UN CRITERIO	DISMINUYE	NORMAL	NORMAL
13.277	OB0199	12,72	PUBERAL	SI	CRUCES	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
13.280	OB0200		PUBERAL	SI	CRUCES	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
13.282	OB0201				ZUMARRAGA					
13.291	OB0202	14,35	PUBERAL	SI	CRUCES	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	ALTERADO	NORMAL
13.308	OB0203	6,15	PUBERAL	NO	CRUCES	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
13.328	OB0205	6,84	PUBERAL	SI	CRUCES	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
13.346	OB0207	6,77	PUBERAL	SI	CRUCES	NO	UN CRITERIO	DISMINUYE	NORMAL	NORMAL
13.358	OB0208	5,83	PUBERAL	SI	CRUCES	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
13.362	OB0209	7,87	PUBERAL	SI	CRUCES	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
13.374	OB0210	6,43	PREPUBERAL	NO	CRUCES	NO	NINGÚN CRITERIO	DISMINUYE	NORMAL	NORMAL
13.378	OB0211	6,55	PREPUBERAL	SI	CRUCES	NO	NINGÚN CRITERIO	DISMINUYE	NORMAL	NORMAL

S.M: síndrome metabólico: IMC-z: índice de masa corporal SDS

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad familia	Resistina al año (ng/ml)	Tanner al año	Perdida IMC-z $\geq 0,5$ SDS	Hospital	S.M al año	S.M criterios al año	Variación al año criterios SM	HOMA Al año	Glucosa alterada
13.385	OB0212	4,55	PUBERAL	SI	CRUCES	NO	UN CRITERIO	AUMENTA	ALTERADO	NORMAL
13.404	OB0214	7,52	PUBERAL	SI	CRUCES	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
13.408	OB0215	6,47	PUBERAL	NO	CRUCES	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	ALTERADO	NORMAL
13.426	OB0218	6,86	PREPUBERAL	SI	CRUCES	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
13.454	OB0219	10,69	PUBERAL	SI	CRUCES	NO	UN CRITERIO	DISMINUYE	ALTERADO	NORMAL
13.458	OB0220				CRUCES					
13.502	OB0222				CRUCES					
13.550	OB0228	4,20	PREPUBERAL	SI	ZUMARRAGA	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
13.551	OB0228	3,84	PUBERAL	SI	ZUMARRAGA	NO	UN CRITERIO	DISMINUYE	NORMAL	NORMAL
13.581	OB0230	10,70	PREPUBERAL	SI	CRUCES	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
13.609	OB0234	5,81	PUBERAL	SI	CRUCES	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
13.632	OB0237	4,74	PUBERAL	SI	CRUCES	NO	NINGÚN CRITERIO	DISMINUYE	NORMAL	NORMAL
13.640	OB0240				CRUCES					
13.642	OB0235		PREPUBERAL	SI	CRUCES	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
13.654	OB0242		PREPUBERAL	NO	CRUCES	NO	UN CRITERIO	AUMENTA	NORMAL	NORMAL
13.668	OB0239		PREPUBERAL	SI	CRUCES	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
13.669	OB0244		PUBERAL	NO	CRUCES	NO	DOS CRITERIOS	MANTIENE	ALTERADO	NORMAL
13.675	OB0245		PUBERAL	SI	CRUCES	NO	UN CRITERIO	DISMINUYE	NORMAL	NORMAL
13.682	OB0248		PUBERAL	NO	CRUCES	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	ALTERADO	NORMAL
13.762	OB0253		PREPUBERAL	SI	CRUCES	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
13.770	OB0254	9,25	PUBERAL	NO	CRUCES	NO	UN CRITERIO	DISMINUYE	ALTERADO	NORMAL
13.772	OB0255	3,68	PUBERAL	NO	ZUMARRAGA	NO	UN CRITERIO	DISMINUYE	ALTERADO	NORMAL
13.782	OB0256	13,63	PUBERAL	NO	CRUCES	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
13.783	OB0257	6,10	PREPUBERAL	SI	CRUCES	NO	NINGÚN CRITERIO	DISMINUYE	NORMAL	NORMAL
13.800	OB0258	9,79	PUBERAL	NO	CRUCES	NO	DOS CRITERIOS	AUMENTA	ALTERADO	NORMAL
13.801	OB0259	8,15	PUBERAL	SI	CRUCES	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
13.820	OB0264	4,15	PUBERAL	NO	CRUCES	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
13.823	OB0265	4,55	PUBERAL	SI	CRUCES	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
13.839	OB0269	3,45	PUBERAL	SI	ZUMARRAGA	NO	NINGÚN CRITERIO	DISMINUYE	NORMAL	NORMAL
13.851	OB0271	24,10	PREPUBERAL	SI	CRUCES	NO	UN CRITERIO	DISMINUYE	ALTERADO	NORMAL
13.864	OB0277		PUBERAL	SI	CRUCES	SI	TRES CRITERIOS	MANTIENE	NORMAL	NORMAL

S.M: síndrome metabólico: IMC-z: índice de masa corporal SDS

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad familia	Resistina al año (ng/ml)	Tanner al año	Perdida IMC-z $\geq 0,5$ SDS	Hospital	S.M al año	S.M criterios al año	Variación al año criterios SM	HOMA Al año	Glucosa alterada
13.877	OB0279	6,74	PREPUBERAL	SI	CRUCES	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
13.897	OB0285	10,91	PREPUBERAL	SI	CRUCES	NO	NINGÚN CRITERIO	DISMINUYE	NORMAL	NORMAL
13.932	OB0294	10,34	PUBERAL	SI	ZUMARRAGA	NO	NINGÚN CRITERIO	DISMINUYE	ALTERADO	NORMAL
14.025	OB0307				CRUCES					
14.071	OB0312	7,17	PUBERAL	SI	CRUCES	NO	UN CRITERIO	DISMINUYE	NORMAL	NORMAL
14.106	OB0313				CRUCES					
14.140	OB0316	5,72	PREPUBERAL	SI	CRUCES	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
14.167	OB0318	6,89	PREPUBERAL	SI	ZUMARRAGA	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
14.186	OB0320	7,99	PUBERAL	NO	CRUCES	NO	UN CRITERIO	MANTIENE	NORMAL	NORMAL
14.220	OB0321		PUBERAL	SI	CRUCES	NO	UN CRITERIO	DISMINUYE	NORMAL	NORMAL
14.241	OB0325		PREPUBERAL	SI	CRUCES	SI	CUATRO CRITERIOS	AUMENTA	NORMAL	NORMAL
14.255	OB0327		PUBERAL	SI	CRUCES	NO	UN CRITERIO	DISMINUYE	ALTERADO	NORMAL

S.M: síndrome metabólico: IMC-z: índice de masa corporal SDS

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad familia	HDL-c al año	Triglicéridos al año	Cintura percentil 90 al año	T.S al año	T.D al año	Abandono	Excluidos
8.657	OB0344	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
11.795	OB0056	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
11.875	OB0062						1° SEMESTRE	SI
11.950	OB0067	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
11.983	OB0072	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
12.030	OB0074						1° SEMESTRE	SI
12.040	OB0075	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
12.092	OB0080	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
12.099	OB0081						1° SEMESTRE	SI
12.103	OB0083	ALTERADO	NORMAL	ALTERADO	ALTERADO	NORMAL	SIGUEN	NO
12.144	OB0085	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	ALTERADO	NORMAL	SIGUEN	NO
12.151	OB0086	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
12.201	OB0088						1° SEMESTRE	SI
12.221	OB0089	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
12.244	OB0091	NORMAL	ALTERADO	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
12.247	OB0092	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
12.252	OB0093	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
12.255	OB0094						2° SEMESTRE	SI
12.287	OB0097	ALTERADO	NORMAL	ALTERADO	ALTERADO	NORMAL	SIGUEN	NO
12.308	OB0098	ALTERADO	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
12.317	OB0060	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	ALTERADO	NORMAL	SIGUEN	NO
12.388	OB0103	ALTERADO	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
12.389	OB0103	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
12.390	OB0104	ALTERADO	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
12.402	OB0105	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
12.413	OB0106	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
12.416	OB0107	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
12.422	OB0109			NORMAL	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	SI
12.426	OB0110			NORMAL	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	SI
12.432	OB0111	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
12.454	OB0112						1° SEMESTRE	SI

TS: tensión sistólica; TD: tensión diastólica

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad familia	HDL-c al año	Triglicéridos al año	Cintura percentil 90 al año	T.S al año	T.D al año	Abandono	Excluidos
12.496	OB0113	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
12.508	OB0114	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
12.539	OB0115	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
12.552	OB0116	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	ALTERADO	NORMAL	SIGUEN	NO
12.611	OB0121	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
12.621	OB0122	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
12.625	OB0123	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
12.701	OB0125	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
12.705	OB0126	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
12.714	OB0128						2° SEMESTRE	SI
12.727	OB0130	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
12.742	OB0133	ALTERADO	ALTERADO	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
12.745	OB0134	NORMAL	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	SIGUEN	NO
12.752	OB0136	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
12.831	OB0138	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
12.834	OB0139						1° SEMESTRE	SI
12.847	OB0140						1° SEMESTRE	SI
12.849	OB0142	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
12.868	OB0144	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
12.871	OB0145	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	ALTERADO	NORMAL	SIGUEN	NO
12.894	OB0149	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	ALTERADO	ALTERADO	SIGUEN	NO
12.912	OB0150	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	ALTERADO	NORMAL	SIGUEN	NO
12.913	OB0150	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
12.917	OB0151	ALTERADO	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
12.925	OB0153	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
12.933	OB0155						2° SEMESTRE	SI
12.937	OB0156	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
12.989	OB0159	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
12.998	OB0160	ALTERADO	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
13.019	OB0162	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
13.046	OB0164	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO

TS: tensión sistólica; TD: tensión diastólica

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad familia	HDL-c al año	Triglicéridos al año	Cintura percentil 90 al año	T.S al año	T.D al año	Abandono	Excluidos
13.049	OB0165	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
13.077	OB0168	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
13.094	OB0171			ALTERADO	ALTERADO	NORMAL	SIGUEN	SI
13.095	OB0172	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
13.110	OB0173	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
13.111	OB0174						1° SEMESTRE	SI
13.123	OB0176						2° SEMESTRE	SI
13.126	OB0177						2° SEMESTRE	SI
13.136	OB0178	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
13.143	OB0179	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	SI
13.145	OB0180	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
13.147	OB0181	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
13.151	OB0182	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
13.154	OB0183						2° SEMESTRE	SI
13.157	OB0184	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
13.177	OB0185						2° SEMESTRE	SI
13.219	OB0190	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
13.257	OB0195	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
13.261	OB0196	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
13.274	OB0198	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
13.277	OB0199	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
13.280	OB0200	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
13.282	OB0201						2° SEMESTRE	SI
13.291	OB0202	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
13.308	OB0203	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
13.328	OB0205	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
13.346	OB0207	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
13.358	OB0208	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
13.362	OB0209	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
13.374	OB0210	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
13.378	OB0211	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO

TS: tensión sistólica; TD: tensión diastólica

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad familia	HDL-c al año	Triglicéridos al año	Cintura percentil 90 al año	T.S al año	T.D al año	Abandono	Excluidos
13.385	OB0212	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
13.404	OB0214	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
13.408	OB0215	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
13.426	OB0218	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
13.454	OB0219	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
13.458	OB0220						2° SEMESTRE	SI
13.502	OB0222						2° SEMESTRE	SI
13.550	OB0228	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
13.551	OB0228	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
13.581	OB0230	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
13.609	OB0234	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
13.632	OB0237	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
13.640	OB0240						1° SEMESTRE	SI
13.642	OB0235	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
13.654	OB0242	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
13.668	OB0239	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
13.669	OB0244	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	ALTERADO	NORMAL	SIGUEN	NO
13.675	OB0245	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
13.682	OB0248	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
13.762	OB0253	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
13.770	OB0254	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
13.772	OB0255	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
13.782	OB0256	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
13.783	OB0257	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
13.800	OB0258	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	ALTERADO	NORMAL	SIGUEN	NO
13.801	OB0259	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
13.820	OB0264	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
13.823	OB0265	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
13.839	OB0269	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
13.851	OB0271	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
13.864	OB0277	ALTERADO	NORMAL	ALTERADO	ALTERADO	NORMAL	SIGUEN	NO

TS: tensión sistólica; TD: tensión diastólica

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad familia	HDL-c al año	Triglicéridos al año	Cintura percentil 90 al año	T.S al año	T.D al año	Abandono	Excluidos
13.877	OB0279	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
13.897	OB0285	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
13.932	OB0294	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
14.025	OB0307						1° SEMESTRE	SI
14.071	OB0312	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
14.106	OB0313						1° SEMESTRE	SI
14.140	OB0316	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
14.167	OB0318	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
14.186	OB0320	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
14.220	OB0321	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO
14.241	OB0325	ALTERADO	ALTERADO	ALTERADO	ALTERADO	NORMAL	SIGUEN	NO
14.255	OB0327	NORMAL	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	NORMAL	SIGUEN	NO

TS: tensión sistólica; TD: tensión diastólica

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad familia	Log. IMC-z basal	Log. Glucosa 120 basal	Log. Triglicéridos basal	Log. HOMA-IR basal	Log. QUICKI_IR basal	Log. Ghrelina basal	Log. Insulina basal	Log. Resistina basal
8.657	OB0344	0,98	4,61	4,19	1,18		-1,14	2,73	
11.795	OB0056	1,52	4,53	4,32	1,18	6,57	-1,14	2,89	2,57
11.875	OB0062	1,12	4,65	4,84	0,19	7,26	-0,99	1,89	1,79
11.950	OB0067	1,73	4,83	3,87	0,86	7,09	-1,09	2,47	1,34
11.983	OB0072	0,78	4,48	3,91	-0,09	7,26	-0,94	1,79	1,69
12.030	OB0074	1,86	4,58	3,99	0,98	6,34	-1,11	2,73	2,45
12.040	OB0075	1,09	4,70	3,74	-0,87	6,67	-0,80	0,96	1,65
12.092	OB0080	1,39	4,55	3,99	0,94	7,22	-1,10	2,53	2,29
12.099	OB0081	0,91	4,84	4,63	-0,41	6,65	-0,89	1,69	2,81
12.103	OB0083	1,35	5,23	4,93	2,23	6,40	-1,27	3,82	2,28
12.144	OB0085	1,31	4,62	4,62	1,96	6,42	-1,24	3,64	2,10
12.151	OB0086	1,05	4,70	4,28	0,73	7,00	-1,07	2,44	2,46
12.201	OB0088	1,90	4,98	3,99	2,39	6,61	-1,29	3,98	2,09
12.221	OB0089	1,24	4,94	4,06	-0,73	6,87	-0,83	1,16	1,61
12.244	OB0091	1,17	4,95	4,75	0,50	7,35	-1,04	1,89	1,86
12.247	OB0092	1,10	4,70	3,83	1,28	6,99	-1,15	2,73	2,04
12.252	OB0093	1,29	4,85	3,87	1,29	6,85	-1,15	2,94	1,79
12.255	OB0094	1,06	4,55	4,72	1,63	6,51	-1,20	3,32	1,86
12.287	OB0097	2,40	4,85	5,02	2,29	6,63	-1,28	3,93	2,58
12.308	OB0098	1,58	4,62	5,09	1,05	6,60	-1,12	2,74	1,55
12.317	OB0060	1,33	4,76	4,01	0,73	7,03	-1,07	2,23	1,93
12.388	OB0103	1,08	4,62	4,14	0,70	6,84	-1,07	2,54	2,56
12.389	OB0103	1,23	5,06	4,01	1,12	6,77	-1,13	2,70	2,29
12.390	OB0104	0,69	4,88	4,86	0,93	7,31	-1,10	2,44	1,69
12.402	OB0105	1,83	4,56	4,04	1,31	6,78	-1,16	3,11	2,07
12.413	OB0106	1,60	4,45	4,30	2,59	6,25	-1,32	4,30	
12.416	OB0107	1,97	4,81	4,98	0,59	7,22	-1,05	2,39	1,82
12.422	OB0109	0,96	4,69	3,85	-0,17	6,18	-0,93	1,53	1,55
12.426	OB0110	0,88	4,78	3,64	1,27	7,04	-1,15	2,75	1,16
12.432	OB0111	1,41	4,71	4,39	0,65	6,59	-1,06	2,48	1,77
12.454	OB0112	1,79	4,61	3,78	0,92	6,68	-1,10	2,71	2,70

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad familia	Log. IMC-z basal	Log. Glucosa 120 basal	Log. Triglicéridos basal	Log. HOMA-IR basal	Log. QUICKI_IR basal	Log. Ghrelina basal	Log. Insulina basal	Log. Resistina basal
12.496	OB0113	0,88	4,74	3,58	0,14	6,21	-0,98	1,67	2,20
12.508	OB0114	1,09	4,67	4,08	0,99	6,35	-1,11	2,64	1,77
12.539	OB0115	1,69	4,58	4,30	0,33	6,44	-1,01	2,21	2,42
12.552	OB0116	1,19	4,85	4,16	0,68	5,83	-1,07	2,24	2,26
12.611	OB0121	1,25	4,53	3,71	-0,72	7,73	-0,83	1,10	1,70
12.621	OB0122	1,55	4,45	4,09	-0,54	7,09	-0,86	1,13	1,25
12.625	OB0123	1,24	4,76	4,33	0,91	7,24	-1,10	2,52	1,13
12.701	OB0125	1,33	4,69	5,08	0,93	6,47	-1,10	2,81	2,01
12.705	OB0126	1,45	4,80	4,45	1,03	6,58	-1,12	2,67	1,96
12.714	OB0128	1,51	4,91	4,32	1,72	6,15	-1,21	3,25	1,87
12.727	OB0130	1,00	4,61	3,66	0,44	7,02	-1,03	2,24	1,92
12.742	OB0133	1,45	4,86	4,11	0,71	6,65	-1,07	2,49	1,57
12.745	OB0134	0,84	4,66	4,38	1,44	6,72	-1,17	3,14	1,93
12.752	OB0136	1,17	4,45	4,22	0,79	6,94	-1,08	2,92	2,81
12.831	OB0138	1,19	4,71	3,56	0,68	6,92	-1,07	2,33	1,93
12.834	OB0139	1,23	4,90	4,16	1,43	6,79	-1,17	3,08	1,72
12.847	OB0140	1,36	4,66	5,36	1,33	7,05	-1,16	2,98	1,63
12.849	OB0142	0,97	4,66	4,08	0,49	6,87	-1,04	2,10	1,74
12.868	OB0144	1,44	4,78	4,28	0,74	6,12	-1,07	2,49	0,79
12.871	OB0145	0,99	4,78	4,95	0,98	6,60	-1,11	2,63	1,16
12.894	OB0149	1,44	5,11	5,14	1,82	5,30	-1,22	3,32	1,74
12.912	OB0150	1,42	4,77	4,58	0,56	7,56	-1,05	2,42	1,95
12.913	OB0150	1,37	4,50	4,08	1,03	7,22	-1,12	2,74	1,61
12.917	OB0151	1,16	4,62	4,63	0,98	6,89	-1,11	2,75	1,77
12.925	OB0153	1,88	4,64	4,38	0,69	6,35	-1,07	2,59	1,87
12.933	OB0155	1,36	4,62	3,93	1,01	6,99	-1,11	2,81	2,13
12.937	OB0156	1,95	4,65	4,19	0,66	7,23	-1,06	2,39	2,42
12.989	OB0159	1,30	4,64	4,03	-0,46	7,33	-0,88	1,28	2,52
12.998	OB0160	1,71	4,71	4,28	0,50	6,85	-1,04	2,24	1,87
13.019	OB0162	0,83	4,63	4,17	0,65	6,31	-1,06	2,21	1,48
13.046	OB0164	1,38	4,56	3,37	0,39	7,43	-1,02	2,12	1,31

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad familia	Log. IMC-z basal	Log. Glucosa 120 basal	Log. Triglicéridos basal	Log. HOMA-IR basal	Log. QUICKI_IR basal	Log. Ghrelina basal	Log. Insulina basal	Log. Resistina basal
13.049	OB0165	1,25	4,19	3,99	0,45	6,47	-1,03	2,29	1,72
13.077	OB0168	1,32	4,62	3,85	1,12	6,55	-1,13	2,80	1,65
13.094	OB0171	1,74	4,88	4,57	0,32	6,86	-1,01	1,87	0,96
13.095	OB0172	1,07	4,43	3,66	-0,59	7,13	-0,86	1,41	
13.110	OB0173	0,94	4,50	3,43	-0,49	7,59	-0,87	1,28	1,70
13.111	OB0174	1,06	4,84	4,88					
13.123	OB0176	1,43	4,54	4,49	0,54	6,18	-1,04	2,17	
13.126	OB0177	1,58	4,60	3,66	1,23	6,47	-1,14	2,83	
13.136	OB0178	1,61	4,34	3,64	0,03	7,37	-0,96	1,70	
13.143	OB0179	0,89	4,61						
13.145	OB0180	1,26	4,61	4,29	1,41	6,69	-1,17	2,88	
13.147	OB0181	1,08	4,62	3,78	1,12	6,67	-1,13	2,63	
13.151	OB0182	0,85	4,45	3,09	-0,28	6,81	-0,91	1,34	1,95
13.154	OB0183	1,55	4,64	3,56	1,41	6,71	-1,17	2,97	2,17
13.157	OB0184	1,30	4,56	3,78					
13.177	OB0185	1,14	4,80	4,26	0,99	6,36	-1,11	2,56	1,82
13.219	OB0190	1,53	4,37	3,99	-0,34		-0,90	1,50	1,61
13.257	OB0195	0,82	4,65	4,13	1,27	6,66	-1,15	2,83	1,44
13.261	OB0196	1,32	4,42	4,51	1,03	6,97	-1,12	2,54	2,12
13.274	OB0198	1,45	4,72	4,83	1,43	6,54	-1,17	3,09	1,34
13.277	OB0199	1,32	4,54	3,69	0,64	6,78	-1,06	2,41	1,83
13.280	OB0200	1,36	4,55	4,04	0,39	6,58	-1,02	2,08	
13.282	OB0201	0,85	4,72	3,74	0,55	6,48	-1,05	1,99	
13.291	OB0202	1,23	4,60	4,49	0,85	6,72	-1,09	2,51	1,39
13.308	OB0203	1,25	4,61	4,25	1,12	6,76	-1,13	2,90	1,61
13.328	OB0205	1,31	4,55	4,47	0,88	6,61	-1,09	2,53	1,74
13.346	OB0207	1,29	4,96	4,01	0,46	6,86	-1,03	2,29	1,94
13.358	OB0208	1,38	4,36	3,76	1,15	7,55	-1,13	2,91	1,79
13.362	OB0209	1,20	4,52	3,95	0,98	6,96	-1,11	2,69	1,72
13.374	OB0210	0,96	4,81	4,74	2,78	6,28	-1,34	4,41	
13.378	OB0211	0,69	4,91	4,30	0,73	6,81	-1,07	2,50	1,44

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad familia	Log. IMC-z basal	Log. Glucosa 120 basal	Log. Triglicéridos basal	Log. HOMA-IR basal	Log. QUICKI_IR basal	Log. Ghrelina basal	Log. Insulina basal	Log. Resistina basal
13.385	OB0212	0,82	4,62	4,28	0,83	6,70	-1,09	2,57	
13.404	OB0214	1,49	4,76	3,95	0,69	6,47	-1,07	2,45	
13.408	OB0215	1,08	4,63	4,57	1,20	6,71	-1,14	3,03	1,67
13.426	OB0218	1,68	4,60	3,58	0,16	6,99	-0,99	1,82	1,70
13.454	OB0219	1,30	5,00	4,85	1,74	6,43	-1,21	3,42	2,14
13.458	OB0220	1,13	4,68	4,45	0,44	7,23	-1,03	2,19	1,41
13.502	OB0222	0,99	4,79	5,28	0,85	6,63	-1,09	2,66	1,74
13.550	OB0228	1,77	4,70	4,25	1,29	6,63	-1,15	2,88	2,40
13.551	OB0228	1,28	4,88	4,88	1,49	6,33	-1,18	2,94	1,61
13.581	OB0230	0,78	4,77	4,39	0,45	7,10	-1,03	2,25	1,70
13.609	OB0234	0,71	4,45	4,03	0,50		-1,04	2,28	1,81
13.632	OB0237	0,94	4,69	3,50	1,10	6,31	-1,13	2,69	1,48
13.640	OB0240	1,31	4,55	4,36	1,27	6,30	-1,15	2,92	
13.642	OB0235	1,62	4,37	4,08	0,50	6,89	-1,04	2,28	
13.654	OB0242	0,84	4,62	3,53	0,45	6,89	-1,03	2,16	
13.668	OB0239	1,52	4,80	3,09	0,65	6,65	-1,06	2,91	
13.669	OB0244	1,58	4,96	4,39	1,16	7,27	-1,14	2,83	
13.675	OB0245	1,72	4,77	4,19	0,73	6,84	-1,07	2,46	
13.682	OB0248	1,16	4,50	4,33	0,66	6,65	-1,06	2,43	
13.762	OB0253	1,31	4,48	3,85	1,08	6,89	-1,12	2,80	
13.770	OB0254	1,70	4,62	4,58	1,09	6,35	-1,12	2,86	3,25
13.772	OB0255	1,35	5,02	3,61	1,19	6,26	-1,14	2,79	2,27
13.782	OB0256	1,49	4,74	3,61	1,29	6,52	-1,15	2,89	2,14
13.783	OB0257	1,03	4,69	4,41	-0,08	6,65	-0,94	1,69	1,83
13.800	OB0258	1,34	4,65	4,53	0,88	6,03	-1,10	2,64	2,38
13.801	OB0259	0,77	4,57	3,91	0,20	6,70	-0,99	1,95	1,92
13.820	OB0264	0,82	4,37	3,66	0,13	6,76	-0,98	1,87	2,06
13.823	OB0265	0,77	4,48	3,78	1,03	6,60	-1,12	2,69	1,82
13.839	OB0269	1,49	4,45	3,53	0,67	6,78	-1,06	2,23	2,30
13.851	OB0271	1,60	4,97	4,28	1,23	6,82	-1,14	2,84	2,10
13.864	OB0277	1,28	4,41	4,74	0,71	6,54	-1,07	2,41	2,20

Anexo A. Tabla con los datos individuales de los pacientes

Identidad paciente	Identidad familia	Log. IMC-z basal	Log. Glucosa 120 basal	Log. Triglicéridos basal	Log. HOMA-IR basal	Log. QUICKI_IR basal	Log. Ghrelina basal	Log. Insulina basal	Log. Resistina basal
13.877	OB0279	0,91	4,52	3,91	0,47	6,56	-1,03	2,14	1,90
13.897	OB0285	1,38	4,95	4,45	1,18	6,77	-1,14	2,88	2,20
13.932	OB0294	1,28	4,60	4,60	1,25	6,74	-1,15	2,79	2,32
14.025	OB0307	1,51	4,60	4,64	2,06	6,33	-1,25	3,75	2,27
14.071	OB0312	0,98	5,20	3,87	0,14	6,72	-0,98	1,82	2,56
14.106	OB0313	0,93	4,71	3,78	0,44	6,21	-1,03	2,08	3,05
14.140	OB0316	1,33	4,49	3,85	0,64	6,71	-1,06	2,58	2,09
14.167	OB0318	1,76	4,64	4,66	0,33	6,30	-1,01	1,93	2,75
14.186	OB0320	1,30	4,74	4,62	0,99	6,99	-1,11	2,88	1,43
14.220	OB0321	1,36	4,89	4,29	1,13	6,50	-1,13	2,67	
14.241	OB0325	2,05	4,63	4,92	0,98	6,52	-1,11	2,92	
14.255	OB0327	1,36	4,65	4,51	1,34	6,40	-1,16	3,01	