

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

Facultad de Ciencias de la Salud. Departamento de Ciencias Clínicas



PERSPECTIVAS ACTUALES EN INVESTIGACIÓN EN GINECOLOGÍA,
PERINATOLOGÍA Y PEDIATRÍA

Título de la Tesis

**“FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS Y ADOLESCENTES OBESOS
CON Y SIN HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO”**

Tesis Doctoral presentada por D^a Blanca Cristina Montoro González

Dirigida por el Dr. D. Luis Peña Quintana

Codirigida por la Dra. D^a. Concepción Aguilera García

El Director

La Codirectora

La Doctoranda

Fdo. Luis Peña Quintana

Concepción Aguilera García

Blanca C. Montoro González

Las Palmas de Gran Canaria. Octubre de 2015.

**DR. JUAN FRANCISCO LORO FERRER DIRECTOR DEL
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS CLINICAS DE LA
UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA,**

CERTIFICA,

Que el Consejo de Doctores del Departamento en su sesión de fecha 3 de noviembre de 2015, tomó el acuerdo de dar el consentimiento para su tramitación, a la tesis doctoral titulada "FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES PEDIÁTRICOS Y ADOLESCENTES OBESOS CON Y SIN HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO" presentada por la doctorando Dña. Blanca Cristina Montoro González y dirigida por el Dr. D. Luis Peña Quintana y la Dra. Dña. Concepción Aguilera García.

Y para que así conste, y a efectos de lo previsto en el Artº 6 del Reglamento para la elaboración, defensa, tribunal y evaluación de tesis doctorales de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, firmo la presente en Las Palmas de Gran Canaria, a 3 de noviembre de dos mil quince.

D. LUIS PEÑA QUINTANA, Profesor Titular de Pediatría de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria adscrito al Departamento de Ciencias Clínicas, Jefe de Sección de Pediatría y Jefe de la Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil de Canarias,

CERTIFICA:

Que Dña. Blanca Cristina Montoro González, licenciada en Medicina y especialista en Pediatría y sus Áreas Específicas, ha realizado bajo mi dirección y supervisión el trabajo de Tesis Doctoral titulado: “Factores de riesgo cardiovascular en pacientes pediátricos y adolescentes obesos con y sin hígado graso no alcohólico”. La aportación más relevante de dicho trabajo es su contribución al conocimiento de los cambios en la composición corporal, inflamación, así como las relaciones entre la población infanto-juvenil obesa con y sin esteatosis hepática no alcohólica con el síndrome metabólico y ateromatosis subclínica.

Dado que la presente memoria reúne las condiciones para ser defendida como Tesis Doctoral ante tribunal, y en cumplimiento de las disposiciones vigentes, firmo el presente certificado en Las Palmas de Gran Canaria, octubre de 2015.

Fdo. D. Luis Peña Quintana

Dña. CONCEPCIÓN AGUILERA GARCÍA, Profesora Titular de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada. Secretaria del Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos de la Universidad de Granada. Investigadora de la red CIBEROBN.

CERTIFICA:

Que Dña. Blanca Cristina Montoro González, licenciada en Medicina y especialista en Pediatría y sus Áreas Específicas, ha realizado bajo mi dirección y supervisión el trabajo de Tesis Doctoral titulado: “Factores de riesgo cardiovascular en pacientes pediátricos y adolescentes obesos con y sin hígado graso no alcohólico”. La aportación más relevante de dicho trabajo es su contribución al conocimiento de los cambios en la composición corporal, inflamación, así como las relaciones entre la población infanto-juvenil obesa con y sin esteatosis hepática no alcohólica con el síndrome metabólico y ateromatosis subclínica.

Dado que la presente memoria reúne las condiciones para ser defendida como Tesis Doctoral ante tribunal, y en cumplimiento de las disposiciones vigentes, firmo el presente certificado en Las Palmas de Gran Canaria, octubre de 2015.

Fdo. Dña. Concepción Aguilera García

Que la comida sea tu alimento y tu alimento tu medicina...

Hipócrates (s. V AC – s. IV AC) Médico griego.

Construir una cultura de prevención no es fácil.

*Mientras los costos de la prevención deban pagarse en el presente, sus
beneficios se hallan en un futuro distante.*

Además los beneficios no son tangibles...

son los desastres que no ocurrieron.

Kofi Annan

AGRADECIMIENTOS

Los agradecimientos son una de las partes más importantes de la tesis, para mí esto no hubiera sido posible sin el apoyo de otras personas, por este motivo, quiero dedicarles unas palabras.

A mis directores de tesis, y en especial a Luis (Dr. Peña), jefe de la Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, un magnífico pediatra, amigo y persona, por confiar en mí y darme la oportunidad de realizar este trabajo de investigación. Por enseñarme entre otras cosas a descubrir este campo y su aplicabilidad a la práctica clínica diaria con valores como la constancia, precisión y autocrítica.

Al Dr. Saavedra y la Dra. Sánchez por su sabiduría y dedicación, por su enseñanza en el campo de la estadística.

A mi gran amiga Bea, grande como persona y como pediatra, por las tardes que hemos pasado en el Hospital viendo niños en compañía, por ayudarme con las dudas y apoyo emocional.

A Andrea, Ione y Sasa por hacer que esto fuera posible.

A mi hija, mi luz, y mi marido por ayudarme cada día a levantarme con una sonrisa y transmitirme fuerzas para luchar por mis ilusiones.

A mis padres, por enseñarme el valor del trabajo y el esfuerzo y no rendirme ante las dificultades.

A mis suegros por estar ahí en todo momento, por su apoyo incondicional.

A Gloria y Víctor por echarme una mano con las imágenes para dejarlas impecables.

A los niños y padres que confiaron en mí, permitiéndolos incluirlos en esta investigación.

A todos los profesionales que de una manera u otra han contribuido a que este proyecto pudiera desarrollarse.

Gracias a todos he visto superar este reto, y permitirme adentrarme en la investigación, que espero que pueda continuar no solo para crecer como científica sino como persona.

Muchas gracias

Índice

ÍNDICE GENERAL.....	I
ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	VII
ÍNDICE DE TABLAS.....	XI
ÍNDICE DE FIGURAS.....	XV
ÍNDICE DE ANEXOS.....	XIX
PUBLICACIONES.....	XXI

ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN.....	3
1.1. Obesidad	
1.1.1. Situación actual y magnitud del problema	
1.1.2. Prevalencia	
1.1.3. Definición y diagnóstico de la obesidad	
1.1.4. Clasificación de la obesidad	
1.1.5. Técnicas diagnósticas	
1.1.6. Diagnóstico diferencial	
1.1.7. Patologías asociadas a la obesidad	
1.1.8. Tratamiento	
1.1.8.1. Modificaciones dietéticas, actividad física y conductuales	
1.1.8.2. Tratamiento farmacológico y quirúrgico	
1.2. Hígado graso no alcohólico	
1.2.1. Introducción	
1.2.2. Prevalencia	
1.2.3. Factores de riesgo genéticos	
1.2.4. Diagnóstico diferencial	

- 1.2.5. Manifestaciones clínicas
- 1.2.6. Anatomía patológica
- 1.2.7. Etiopatogenia
- 1.2.8. Diagnóstico
 - 1.2.8.1. Hallazgos de laboratorio
 - 1.2.8.2. Estudios de imagen
 - 1.2.8.3. Biopsia hepática
- 1.2.9. Historia natural
- 1.2.10. Tratamiento

- 1.3. Síndrome metabólico
 - 1.3.1. Definición
 - 1.3.2. Prevalencia
 - 1.3.3. Fisiopatología
 - 1.3.4. Criterios diagnósticos
 - 1.3.5. Hígado graso no alcohólico y síndrome metabólico
 - 1.3.6. Papel de la obesidad central, inflamación e insulinoresistencia

- 1.4. Fisiología del tejido adiposo: tejido adiposo como órgano endocrino
 - 1.4.1. Adiponectina
 - 1.4.2. Leptina
 - 1.4.3. Resistina
 - 1.4.4. Proteína C reactiva
 - 1.4.5. TNF- α
 - 1.4.6. IL-1, IL-6, IL-8
 - 1.4.7. Lipocalina 2
 - 1.4.8. Proteína quimioatrayente de monocitos-1
 - 1.4.9. Factor de crecimiento nervioso
 - 1.4.10. Factor de crecimiento hepatocitario
 - 1.4.11. Adipsina
 - 1.4.12. Inhibidor del activador de plasminógeno-1

- 1.5. Adiposidad visceral

1.6. Factores de riesgo cardiovascular	
1.6.1. Hipertensión arterial	
1.6.2. Obesidad y aterosclerosis	
1.6.3. Obesidad e hiperuricemia	
1.7. Ateromatosis subclínica	
1.7.1. Grosor íntima-media carotídeo	
1.7.2. Masa ventricular izquierda	
2. JUSTIFICACIÓN	81
3. OBJETIVOS	85
4. PACIENTES Y MÉTODOS	89
4.1. Pacientes	
4.1.1. Pacientes y diseño del estudio	
4.1.2. Criterios de inclusión y exclusión	
4.1.3. Procedimiento de estudio	
4.1.4. Aspectos éticos y legales	
4.2. Métodos	
4.2.1. Historia clínica	
4.2.2. Antropometría y exploración física	
4.2.3. Medida tensión arterial	
4.2.4. Impedanciometría bioeléctrica	
4.2.5. Toma de muestras biológicas	
4.2.6. Determinaciones analíticas	
4.2.7. Cálculo de índices de resistencia insulínica	
4.2.8. Criterios para síndrome metabólico	
4.2.9. Pruebas de imagen	
4.2.10. Método estadístico	

5. RESULTADOS	117
5.1. Antecedentes personales y familiares	
5.2. Descripción de la población	
5.3. Antropometría	
5.4. Impedanciometría bioeléctrica	
5.5. Tensión arterial	
5.6. Características clínicas	
5.7. Características hematológicas y estudio del metabolismo del hierro	
5.8. Características bioquímicas: alteración de enzimas hepáticas, alteración metabolismo hidrocarbonado	
5.9. Síndrome metabólico	
5.10. Características bioquímicas: alteraciones del perfil lipídico	
5.11. Biomarcadores inflamatorios	
5.12. Características de los obesos con hígado graso no alcohólico	
5.13. Ateromatosis subclínica: grosor íntima-media carotídeo y masa ventricular izquierda	
5.14. Medición de la adiposidad visceral por ultrasonidos	
6. DISCUSIÓN	167
6.1. Características del hígado graso no alcohólico	
6.2. Síndrome metabólico	
6.3. Hígado graso y síndrome metabólico	
6.4. Estado inflamatorio de bajo grado	
6.5. Ateromatosis subclínica	
6.5.1. Grosor íntima-media carotídeo	
6.5.2. Masa ventricular izquierda	
6.6. Adiposidad visceral intraabdominal y subcutánea	
6.7. Limitaciones	
7. CONCLUSIONES	189

8. BIBLIOGRAFÍA	195
9. ANEXOS	227

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ACC: arteria carótida común

ACI: arteria carótida interna

AFI: del inglés, *fat abdominal wall index*

AGL: ácidos grasos libres

ALT: alanino amino transferasa

AMP-K: quinasa dependiente de adenosín-monofosfato

AST: aspartato amino transferasa

BC: bulbo carotídeo

GGT: gamma-glutamil transpeptidasa

CART: transcrito regulado por cocaína y anfetamina

CT: colesterol total

DAP: distancia desde la piel a región posterior de la aorta

ECV: enfermedad cardiovascular

FXR: del inglés, *Farnesoid X Receptor*

GEP: grasa epigástrica preperitoneal

GIMc: grosor íntima media carotídeo

GR: grasa renal

GSE: grasa subcutánea epigástrica

GSU: grasa subcutánea umbilical

GUP: grasa umbilical preperitoneal

HDL-C: colesterol de lipoproteínas de alta densidad

HGF: factor de crecimiento de hepatocitos

HVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo

ICAM-1: moléculas de adhesión intercelular 1

IMC: índice de masa corporal

IMVI: índice de masa ventricular izquierda

IOTF: del inglés, *International Obesity Task Force*

LDL-C: colesterol de lipoproteínas de baja densidad

LVDD: diámetro diastólico del ventrículo izquierdo
LVDS: diámetro sistólico del ventrículo izquierdo
MCP-1: proteínas quimioatrayentes de monocito-1
MVI: masa ventricular izquierda
mm Hg: milímetros de mercurio
NAFLD: del inglés, *non alcoholic fatty liver disease*
NASH: del inglés, *non-alcoholic steatohepatitis*
NGF: Factor de crecimiento nervioso
OMS: Organización Mundial de la Salud
PB: perímetro del braquial
Pc: percentil
PC: perímetro de cintura
PCa: perímetro de la cadera
PM: perímetro del muslo
PS: pliegue subescapular
PSI: pliegue suprailíaco
PT: pliegue tríceps
PCRus: proteína C reactiva ultrasensible
POMC: proopiomelanocortina
PWT: espesor de la pared posterior del ventrículo izquierdo
RI: resistencia a la insulina
SM: Síndrome metabólico
SMF: sistema mononuclear fagocítico
ST: espesor del tabique interventricular
TAD: tensión arterial diastólica
TAS: tensión arterial sistólica
TLRs: del inglés, *toll like receptors*
TNF- α : Factor de necrosis tumoral- α
TG: triglicéridos

VAT: tejido adiposo visceral

VCAM-1: moléculas de adhesión vascular 1

VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular

VLDL: lipoproteínas de muy baja densida

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1a. Enfermedades asociadas a la obesidad infantil.....	12
Tabla 1b. Continuación. Enfermedades asociadas a la obesidad infantil.....	13
Tabla 2. Criterios de síndrome metabólico en la infancia y adolescencia de la <i>International Diabetes Federation 2007</i>	37
Tabla 3. Criterios de la American Diabetes Association para el diagnóstico de tolerancia a glucosa alterada y de diabetes.....	38
Tabla 4a. Estudios de asociación entre NAFLD y marcadores de aterosclerosis en niños y adolescentes.....	73
Tabla 4b. Estudios de asociación entre NAFLD y marcadores de aterosclerosis en niños y adolescentes.....	74
Tabla 5. Antecedentes personales y familiares de la población obesa.....	117
Tabla 6. Características descriptivas y antropométricas de la población.....	119
Tabla 7. Características antropométricas (perímetros y pliegues) de la población.....	119
Tabla 8. Características antropométricas (perímetros y pliegues) ajustados por edad y género.....	120
Tabla 9. Impedanciometría de la población a estudio.....	121
Tabla 10. Características impedanciometría (masa magra y masa grasa) ajustadas por edad y género.....	121
Tabla 11. Cifras tensionales.....	122
Tabla 12. Cifras tensionales ajustadas por edad y género.	122
Tabla 13. Características clínicas asociadas en pacientes obesos y controle.....	123
Tabla 14. Parámetros analíticos: hematológicos y estudio de metabolismo del hierro.....	124
Tabla 15. Parámetros bioquímicos de la población obesa y controles.....	125

Tabla 16. Parámetros bioquímicos (media ó media geométrica) ajustados por edad y género.....	126
Tabla 17. Asociaciones de las variables con <i>acantosis nigricans</i>	129
Tabla 18. Componentes del Síndrome metabólico en niños obesos, con y sin hígado graso no alcohólico.....	130
Tabla 19a. Medias ajustadas de diferentes parámetros de acuerdo a la presencia de síndrome metabólico.....	132
Tabla 19b. Continuación. Medias ajustadas de diferentes parámetros de acuerdo a la presencia de síndrome metabólico.....	133
Tabla 20. Parámetros bioquímicos dislipémicos y ratios aterogénicos de la población obesa y controles.....	134
Tabla 21. Parámetros bioquímicos dislipémicos y ratios aterogénicos (media ó media geométrica) ajustados por edad y género.....	135
Tabla 22. Frecuencia de las alteraciones lipídicas.....	135
Tabla 23. Correlación de Pearson del cociente TG/HDL-C con las variables.....	137
Tabla 24a. Medias ajustadas de diferentes parámetros de acuerdo a los terciles del ratio TG/HDL-C.....	138
Tabla 24b. Continuación. Medias ajustadas de diferentes parámetros de acuerdo a los terciles del ratio TG/HDL-C.....	139
Tabla 25. Biomarcadores inflamatorios de la población obesa y controles.....	140
Tabla 26. Biomarcadores inflamatorios ajustados por edad y género.....	141
Tabla 27. Características de la población según el grado de NAFLD.....	144
Tabla 28. Correlaciones de Spearman del NAFLD con las variables de riesgo cardiovascular.....	145
Tabla 29a. Medias ajustadas de diferentes parámetros de acuerdo a la presencia de NAFLD.....	146

Tabla 29b. Continuación. Medias ajustadas de diferentes parámetros de acuerdo a la presencia de NAFLD.....	147
Tabla 30. Análisis logístico multivariante para NAFLD (niños obesos).....	148
Tabla 31. Características ecográficas del GIM carotídeo.....	149
Tabla 32. Características ecográficas GIM carotídeo ajustadas por edad y género	149
Tabla 33. Análisis del GIM carotídeo según grupo y edad.....	150
Tabla 34. Características ecográficas de la función cardíaca.....	151
Tabla 35. Análisis de la MVI según grupo y edad.....	152
Tabla 36. Análisis del IMVI según grupo y edad.....	153
Tabla 37. Características ecográficas y cardíacas según el grado de NAFLD.....	154
Tabla 38. Regresión logística para evaluar el GIM carotídeo, MVI, IMVI.....	155
Tabla 39. Características ecográficas adiposidad visceral y subcutánea (preperitoneal y umbilical) y grasa renal.....	156
Tabla 40. Características ecográficas adiposidad ajustadas por edad y género.....	156
Tabla 41. Características ecográficas adiposidad según el grado de NAFLD.....	158
Tabla 42a. Modelos lineales generalizados para evaluar la asociación entre diferentes niveles de grasa visceral con parámetros metabólicos y biomarcadores inflamatorios en niños obesos.....	159
Tabla 42b. Continuación. Modelos lineales generalizados para evaluar la asociación entre diferentes niveles de grasa visceral con parámetros metabólicos y biomarcadores inflamatorios en niños obesos.....	160
Tabla 42c. Continuación. Modelos lineales generalizados para evaluar la asociación entre diferentes niveles de grasa visceral con parámetros metabólicos y biomarcadores inflamatorios en niños obesos.....	161

Tabla 43a. Modelos lineales generalizados para evaluar la asociación entre diferentes niveles de grasa subcutánea y AFI con parámetros metabólicos y biomarcadores inflamatorios en niños obesos.....161

Tabla 43b. Continuación. Modelos lineales generalizados para evaluar la asociación entre diferentes niveles de grasa subcutánea y AFI con parámetros metabólicos y biomarcadores inflamatorios en niños obesos.....162

Tabla 43c. Continuación. Modelos lineales generalizados para evaluar la asociación entre diferentes niveles de grasa subcutánea y AFI con parámetros metabólicos y biomarcadores inflamatorios en niños obesos.....163

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Obesidad y obesidad + sobrepeso según género calculados según estándares de la OMS. Estudio ALADINO 2011.....	5
Figura 2. Obesidad tipo manzana y pera.....	8
Figura 3. Interacción en la obesidad de la susceptibilidad genética con polimorfismos simples de nucleótidos y con factores medioambientales conocidos y desconocidos que predisponen al aumento de peso.....	10
Figura 4. Complicaciones de la obesidad infantil.....	16
Figura 5. Etiopatogenia de NAFLD. “Teoría de los dos impactos”.....	27
Figura 6. Historia natural de la diabetes tipo 2 en los pacientes obesos.....	40
Figura 7. Esquema resumen de los posibles mecanismos que mantienen el círculo vicioso entre el NAFLD y el SM en pediatría.....	42
Figura 8. Diferenciación adipogénica de las células mesenquimales pluripotenciales hasta el adipocito maduro.....	44
Figura 9. Relación entre la expansión del tejido adiposo y el incremento del estado proinflamatorio.....	45
Figura 10. Funciones de las adipoquinas secretadas por los adipocitos.....	46
Figura 11 (A y B). Representación esquemática de las principales acciones metabólicas de la adiponectina sobre el metabolismo de los hidratos de carbono en el hígado y en el músculo (A) y sobre el metabolismo lipídico en el hígado y los adipocitos (B).....	49
Figura 12. Esquema de la integración hipotalámica de los efectos anorexígenos de la leptina en el núcleo arcuato hipotalámico.....	51
Figura 13. Medidas ultrasonográficas de la adiposidad intraabdominal.....	59
Figura 14. Ilustración que muestra las localizaciones de la máxima grasa preperitoneal y la mínima subcutánea, el AFI y el grosor de la grasa intraabdominal.....	61

Figura 15. Mecanismos y factores determinantes de las complicaciones metabólicas asociadas a la obesidad.....	62
Figura 16. Relación entre obesidad y complicaciones.....	69
Figura 17. Mecanismos fisiopatológicos implicados entre NAFLD y la enfermedad aterosclerótica y anomalías cardíacas en sujetos obesos.....	70
Figura 18. Luz de la ACC y de la bifurcación carotídea y GIM de la pared cercana y de la pared lejana y luz de la ACI y GIM de la pared cercana y de la pared lejana.....	76
Figura 19. Ilustración anatómica para la medición de arteria carótida común, carótida interna y externa.....	76
Figura 20. Medición pliegues tricipital, subescapular y suprailíaco.....	96
Figura 21. Ilustración de medición de pliegue cutáneo con plicómetro.....	96
Figura 22. Método de detección tecnología xMAP Luminex®	102
Figura 23 (A, B y C): Imágenes del diagnóstico ultrasonográfico del hígado con infiltración grasa leve (A), moderada (B) y severa (C).....	107
Figura 24. Ilustración del tejido adiposo abdominal y puntos de referencia anatómicos para la medición de la ecografía adiposidad visceral y subcutánea.....	111
Figura 25. Distribución del número de componentes de SM (en porcentaje) de acuerdo a la presencia o no de hígado graso en la muestra de niños obesos.....	131
Figura 26. Porcentaje de SM de acuerdo a la presencia de hígado graso y género en niños obesos.....	131
Figura 27. Porcentaje de SM de acuerdo a la presencia de hígado graso y edad en niños.....	131
Figura 28. Curva ROC para estimar el modelo de regresión logístico multivariante para el NAFLD en niños obesos.....	148
Figura 29. Diagrama de cajas con el GIM carotídeo según grupo de obesos con y sin NAFLD y controles.....	150

Figura 30. GIM carotídeo según edad y grupo.....151

Figura 31. Diagrama de cajas con los parámetros ecográficos cardíacos: la MVI y el IMVI según grupo de obesos con y sin NAFLD y controles.....152

Figura 32. MVI según edad y grupo.....153

Figura 33. IMVI según edad y grupo.....154

Figura 34. Diagrama de cajas. Medición ecográfica de grasa subcutánea epigástrica y umbilical, grasa preperitoneal epigástrica y umbilical, grasa renal y distancia piel-región posterior de la aorta según grupo de obesos con y sin NAFLD y controles.....157

Figura 35. Curva ROC para evaluar la capacidad discriminante de la grasa visceral (incluyendo la preperitoneal) para el NAFLD entre niños obesos.....164

Figura 36. Punto de corte establecido 5.465 cm para la medición ecográfica de grasa visceral (preperitoneal y mesentérica) en obesos con y sin NAFLD.....164

ANEXOS

Anexo 1. Cuaderno de recogida de datos.

Anexo 2. Consentimiento informado.

Anexo 3. Tabla de percentiles de Índice de Masa Corporal (niños).

Anexo 4. Tabla de percentiles de Índice de Masa Corporal (niñas).

Anexo 5. Tabla de percentiles de la cintura: Hombres de 2 a 25 años.

Anexo 6. Tabla de percentiles de la cintura: Mujeres de 2 a 25 años.

Anexo 7. Tabla de presión arterial en niños (según edad y percentil de talla).

Anexo 8. Tabla de presión arterial en niñas (según edad y percentil de talla).

PUBLICACIONES

Parte de los resultados de esta tesis han sido publicados como comunicaciones en los siguientes congresos:

1. Título: RELACIÓN ENTRE LA ECOGRAFÍA Y EL TEST DE METACETINA-¹³CO₂ EN PACIENTES CON OBESIDAD E HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO.

Nombre del Congreso: XVIII Congreso de Gastroenterología pediátrica.

Autores: Aguiar Santana I, Ruiz Derlinchán B, Montoro González B, Nimo Román A, Bozicnic S, Gil A, Peña Quintana L.

Ámbito del congreso: Nacional.

Tipo de evento: Congreso.

Fecha de realización: 5-7 de mayo 2011.

2. Título: TEST DINÁMICO DE METACETINA-¹³CO₂ EN EL DIAGNÓSTICO DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN PACIENTES CON OBESIDAD.

Nombre del Congreso: 60 Congreso de la Asociación Española de Pediatría.

Autores: Aguiar Santana I, Nimo Román A, Montoro González B, Ruiz Derlinchán B, Bozicnic S, Gil A, Peña Quintana L.

Ámbito del congreso: Nacional.

Tipo de evento: Congreso.

Fecha de realización: 16-18 de junio 2011.

3. Título: DETERMINACIÓN DE FIBROSIS MEDIANTE LA UTILIZACIÓN DE DIFERENTES ÍNDICES EN NIÑOS OBESOS CON Y SIN NAFLD.

Nombre del Congreso: XX Congreso de la SEGHNP.

Autores: Ruiz Derlinchán B, Rangel O, Aguiar I, Nimo A, Montoro B, Gil A, Peña Quintana L, Aguilera-García CM.

Ámbito del congreso: Nacional.

Tipo de evento: Congreso.

Fecha de realización: 23-25 de mayo 2013.

4. Título: ¿SON ÚTILES LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS EN LA DETERMINACIÓN DE FIBROSIS HEPÁTICA EN PACIENTES OBESOS CON HÍGADO GRASO?.

Nombre del Congreso: XXVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria.

Autores: Montoro B, Ruiz Derlinchán B, Bozicnic S, Rangel O, Aguiar I, Gil A, Nimo A, Peña Quintana L, Aguilera-García C.

Ámbito del congreso: Nacional.

Tipo de evento: Congreso.

Fecha de realización: 17-19 de octubre 2013.

PREMIOS GANADOS

Premio en el 60 Congreso de la Asociación Española de Pediatría. Valladolid; 16-18 de junio 2011. Finalista entre las 10 mejores comunicaciones:

- **TEST DINÁMICO DE METACETINA-¹³CO₂ EN EL DIAGNÓSTICO DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN PACIENTES CON OBESIDAD.**
Aguiar Santana I, Nimo Román A, Montoro González B, Ruiz Derlinchán B, Bozicnic S, Gil A, Peña Quintana L. 60 Congreso de la Asociación Española de Pediatría. Valladolid; 16-18 de junio 2011.

Premio primer accésit Nestlé a la mejor Comunicación de Hepatología en el XX Congreso de la SEGHNP. Málaga; 23-25 de mayo 2013.

- **DETERMINACIÓN DE FIBROSIS MEDIANTE LA UTILIZACIÓN DE DIFERENTES ÍNDICES EN NIÑOS OBESOS CON Y SIN NAFLD.**
Ruiz Derlinchán B, Rangel O, Aguiar I, Nimo A, Montoro B, Gil A, Peña Quintana L, Aguilera-García CM. XX Congreso de la SEGHNP. Málaga. 23-25 de mayo 2013.

Introducción

1.1. OBESIDAD

1.1.1. Situación actual y magnitud del problema

La obesidad en la niñez y adolescencia supone un fenómeno creciente, está considerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la **Epidemia del siglo XXI**, tanto por las dimensiones adquiridas en las últimas décadas como por su impacto en la morbilidad, la calidad de vida y el gasto sanitario, denominándola también “globesity” (globesidad)¹⁻⁵. El problema también radica en que un alto porcentaje de los niños obesos continúa siéndolo en la edad adulta, con mayor riesgo cardiovascular y morbilidad, y se ha asociado con la presencia de aterosclerosis temprana⁶⁻⁹ así como discapacidad. Es un problema a nivel mundial que abarca todos los grupos de edad y que afecta no solo a las sociedades desarrolladas, sino a otros países con ingresos más bajos.

La OMS la define como un trastorno crónico que se caracteriza por la acumulación anormal y excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud y que se manifiesta como un exceso de peso y volumen corporal^{1,3}. La obesidad se considera hoy como una enfermedad crónica, compleja y de causa multifactorial, sobre una base genética heredada, se precisa ese ambiente “obesógeno”, con un desequilibrio entre el gasto energético y los aportes, constituyendo la causa fundamental del sobrepeso y la obesidad en la etapa juvenil⁴.

Esta epidemia que se ha generado en las últimas décadas es debida a una modificación de los patrones alimentarios, por la amplia disponibilidad de alimentos de alto contenido calórico, ricos en grasas y azúcares, así como el sedentarismo casi obligado en gran parte de la población tanto en el ámbito laboral como en el tiempo de ocio. A todo ello se suma un genotipo ancestral que favorece el ahorro energético, con una mayor facilidad para el depósito de grasa, mostrando así los pilares fundamentales para el desarrollo de esta pandemia¹⁰.

1.1.2. Prevalencia

La obesidad infantil es la principal preocupación de salud pública pediátrica en el mundo desarrollado, ya que su prevalencia va en aumento. Múltiples estudios demuestran diferencias en la misma en relación a factores étnicos, socioeconómicos, hábitos alimenticios, edad y otros¹¹. En España, la situación es similar a la de los demás países desarrollados haciéndose diferentes estudios, con las limitaciones que puedan tener los parámetros antropométricos utilizados y el punto de corte considerado.

Con los datos disponibles, según el **estudio EnKid** realizado entre 1998-2000, España mostraba una prevalencia de 26.3% entre sobrepeso y obesidad, siendo en Canarias entre el sobrepeso y la obesidad de un 32.8% (18% obesidad y 14.8% sobrepeso). La obesidad es mayor en varones (15.6%) que en mujeres (12%), y también el sobrepeso¹². Las tablas utilizadas para realizar este estudio fueron las de Hernández y cols. de 1988 de la Fundación Orbegozo¹³ y se observó que la obesidad era más elevada en pacientes de 6-13 años, en niveles socioeconómicos y de estudios más bajos¹². Tomando como referencia el **Estudio Nacional ALADINO (ALimentación, Actividad física, Desarrollo INfantil y Obesidad)** de 2011 (figura 1), realizado en 7.659 niños y niñas de 6 a 9 años, de 19 comunidades autónomas y utilizando criterios de la OMS encontraron en España una prevalencia de exceso de peso (sobrepeso y obesidad) del 45.2%, siendo en Canarias del 49.6%, correspondiendo el 21.2% a obesidad y el 28.4% a sobrepeso¹⁴⁻¹⁵.

Dicho estudio también reveló que el exceso de peso y la obesidad fue más frecuente entre los varones, estando las tasas más altas situadas en Canarias y en Andalucía. También puso de manifiesto que tanto el sobrepeso como la obesidad, afectaba más a los niños y niñas que se desarrollaban en entornos más desfavorecidos desde el punto de vista educativo y económico y que se incrementaba a partir de los 7 años de edad¹⁴.

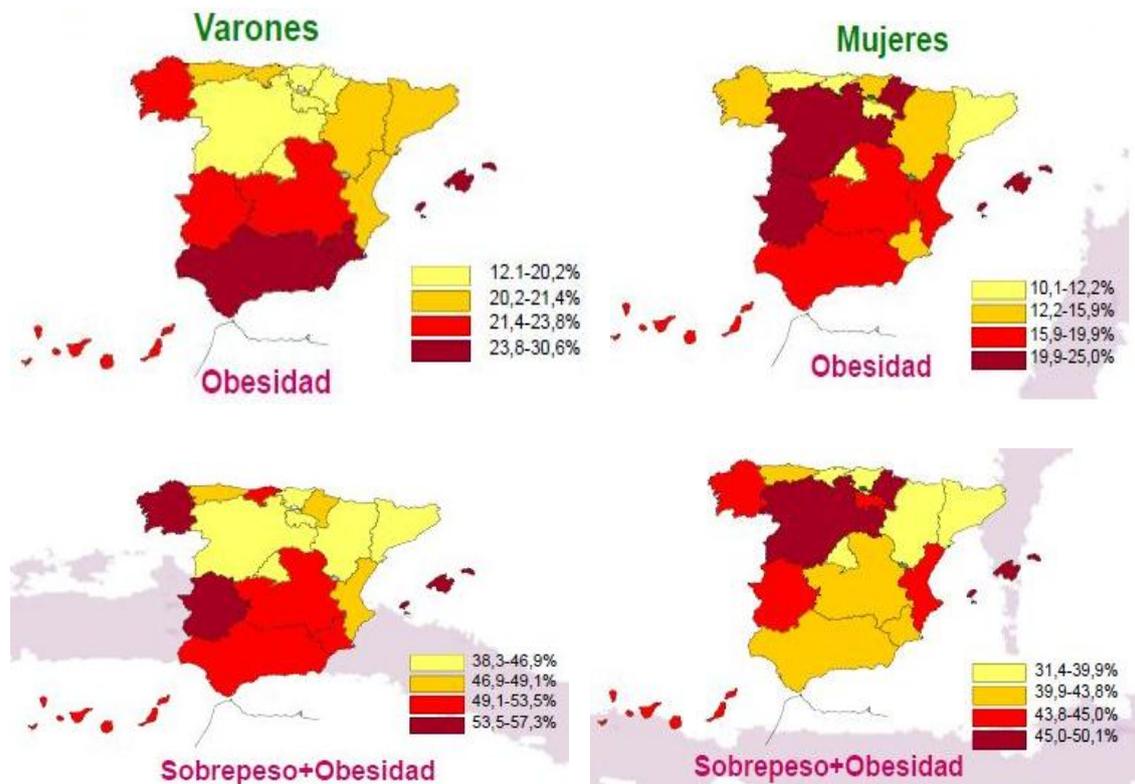


Figura 1. Obesidad y sobrepeso + obesidad según género calculados según estándares de crecimiento de la OMS. Estudio ALADINO 2011¹⁴.

En el año 2013 se puso en marcha el Observatorio de la Nutrición y estudio de la Obesidad, como sistema de información integral para poder evaluar tanto el estado de la situación como las medidas implantadas. Todo ello marca el compromiso permanente en la lucha contra la obesidad infantil, pero también en la necesidad de disponer de fuentes de información precisas, adecuadas y actualizadas sobre el problema que supone. Tras la realización del estudio ALADINO 2011, ALADINO 2013 puso de manifiesto que la obesidad infantil sigue siendo un grave problema de salud pública en España, como sucede en otros países de nuestro medio. En él, se estudiaron 3.426 niños (1.682 niños y 1.744 niñas) de 7 y 8 años de 71 centros escolares y encontraron una prevalencia de sobrepeso de 24.6% y de obesidad fue del 18.4%, utilizando estándares de crecimiento de la OMS. En Canarias se observó que un 44.2% presentaba exceso de peso (sobrepeso + obesidad) con un 24.3% de sobrepeso (24% niños y 24.7% niñas) y 19.9% de obesidad (22.2% de los niños y 17.7% de las niñas). Puede verse con respecto

al estudio ALADINO 2011, una estabilización de prevalencias, con una tendencia a la baja¹⁵⁻¹⁶.

Utilizando las tablas de la Fundación Orbegozo 1988 como punto de corte para el mismo grupo de edad se registraron un 13.6% de los niños con sobrepeso y un 15% de niños con obesidad. Con el criterio de las tablas de *International Obesity Task Force* (IOFT) se obtuvo un 23.2% con sobrepeso y un 10.5% con obesidad, por lo que el exceso de peso tiene grandes oscilaciones según el criterio que se utilice¹⁶.

Es difícil valorar estos datos, ya que los diferentes estudios han sido realizados en diferentes grupos de edad, y a veces se expresan como obesidad, otras como sobrepeso o como la suma de ambos, además están elaborados con diferentes tablas para medir sobrepeso y obesidad, motivo por el cual es mayor la confusión. Por esta razón, es necesario que se apliquen unos criterios diagnósticos consensuados que faciliten el contraste tanto regional como internacional de las cifras de obesidad y sobrepeso, para poder conocer realmente cuál es la magnitud del problema y su evolución. Pero aunque existan dificultades para su definición y homogeneización internacional de los datos de referencia, podemos constatar, al igual que en el adulto, que ha experimentado un incremento progresivo en los últimos 30 años en todos los países desarrollados^{5,17}.

1.1.3. Definición y diagnóstico de la obesidad

La valoración de un niño con sobrepeso y obesidad se fundamenta en una historia clínica específica para orientar la etiología de la obesidad y cuantificar la gravedad de la misma.

La obesidad puede clasificarse en función de la edad de inicio: en infanto-juvenil o obesidad del adulto, por su etiología en primaria o secundaria, por la distribución predominante del tejido adiposo en homogénea o generalizada, en androide, troncular o central y periférica o ginecoide y finalmente, por su histología en hiperplásica o hipertrófica.

Actualmente, no existe consenso al respecto para realizar el diagnóstico de obesidad en población infantil mayor de dos años y adolescente¹⁸, en la Guía de Práctica Clínica sobre la Prevención y Tratamiento de la Obesidad Infantojuvenil elaborada por

el Ministerio de Sanidad y hasta que no se aporten nuevas recomendaciones, se propone continuar con las tablas del estudio de Hernández de 1988 de la Fundación Orbegozo³, usadas actualmente en nuestra Comunidad a nivel de Atención Primaria.

En este grupo se emplea el índice de masa corporal (IMC), un indicador bastante fiable del porcentaje de grasa corporal, con lo cual, definimos sobrepeso cuando el $IMC \geq Pc$ (percentil) 85 y obesidad como $IMC \geq Pc$ (percentil) 97 según edad y sexo. Su principal desventaja es que varía con la edad. Por tanto, su valoración se debe realizar con una curva percentilada o con el cálculo de puntuaciones z.

El uso de tablas de Pc y el IMC nos permiten diagnosticar la obesidad, pero para cuantificar el grado, lo haremos mediante el cálculo del z-score, así la clasificaremos en leve, moderada o grave en función de desviaciones estándar para la edad y sexo. Dicho parámetro permite además el seguimiento de los efectos del tratamiento a corto y largo plazo y poderlo comparar con otros niños de la misma edad y sexo⁹.

$$IMC\ Z\ score = \frac{IMC\ real\ (valor\ numérico) - IMC\ Pc\ 50\ (según\ edad\ y\ sexo)}{Desviación\ estándar\ por\ sexo\ y\ edad\ (según\ tabla\ z-score)}$$

1.1.4. Clasificación de la obesidad

En la adiposidad no solo es importante la cantidad grasa total corporal, sino tanto más por su distribución¹⁹, ya que se relaciona con el riesgo de comorbilidades o patologías asociadas. Dependiendo de la distribución de la grasa corporal la podemos clasificar en:

- **Homogénea o generalizada:** se caracteriza por un exceso de grasa corporal, sin que ésta predomine en ningún área anatómica concreta, distribuyéndose por todo el cuerpo.
- **Periférica o ginecoide o “tipo pera”:** con exceso de grasa subcutánea predominantemente distal, en torno a glúteos y caderas, siendo más frecuente en mujeres.

- **Troncular, central o androide o “tipo manzana”**: excesiva acumulación grasa de distribución predominantemente central, en la región abdominal, más habitual en varones. Es la que representa mayor repercusión en el riesgo cardiometabólico¹⁸ (figura 2).



Figura 2. Obesidad tipo manzana y pera.

Las diferencias entre ellas vienen dadas por el fenotipo y la medición del perímetro de la cintura, parámetro indirecto de la grasa visceral abdominal y predictor de factores de riesgo cardiovascular (FRCV). Se considera el Pc 90 como punto de corte a partir del cual existe mayor riesgo cardiovascular²⁰⁻²².

Una de las complicaciones y dificultades más importantes de la obesidad infantil para el adecuado entendimiento, es que bajo el denominador común de una acumulación excesiva de grasa corporal, subyacen distintas etiologías, y por tanto, patologías radicalmente diferentes¹⁷.

Según un reciente artículo, los estudios de asociación de todo el genoma y en modelos de ratón donde se han identificado genes de susceptibilidad que contribuyen a la obesidad infantil común, repasa los orígenes, mecanismos y consecuencias para la salud, los genes de susceptibilidad de la obesidad y la interacción con macronutrientes de la dieta que predisponen a la obesidad infantil. Dicha revisión clasifica la obesidad en tres tipos diferentes, basándose en las distintas características genéticas y fenotípicas: obesidad sindrómica, obesidad no sindrómica (ambas monogénicas) y obesidad común, con una base poligénica^{5,23}. Por lo que lo más adecuado es referirse a “obesidades”, más

que obesidad de forma genérica, ya que su base fisiopatológica es completamente diferente y por tanto, difieren en la metodología de estudio y abordaje terapéutico¹⁷.

Por tanto, podemos clasificar la obesidad en:

- **Obesidad sindrómica:** constituye una forma monogénica de obesidad, en general, los niños con obesidad sindrómica tienen una adiposidad extrema, características dismórficas, retraso mental y algunos con anormalidades neuroendocrinas. Se produce como consecuencia de alteración de un único gen, ya sea por deficiencia, mutación o delección.
- **Obesidad no sindrómica:** se produce por diferentes causas, como son patologías endocrinas, procedimientos terapéuticos que afectan al área hipotálamo-hipofisaria y tratamiento farmacológicos, de manera independiente al sustrato genético individual y del balance entre ingesta y gasto energético.
- **Obesidad “común” o exógena:** es la más frecuente dentro de las entidades englobadas en obesidad infantil, supone el 95% de los casos, y es producida fundamentalmente por una ingesta calórica excesiva y/o gasto calórico disminuido, propios del estilo de vida occidental actual, que determinan la acumulación del exceso de energía en forma de tejido adiposo. Estos factores “exógenos” actúan sobre una base “endógena” que supone la información genética de cada individuo. En los últimos años, los estudios GWAS (*Genome Wide Association Studies*) han perseguido mediante el estudio de extensas cohortes de sujetos afectados de diferentes patologías, hallar nuevos genes, QTL (*quantitative trait loci*) o haplotipos que permitan una mejor identificación del riesgo individual para el desarrollo de dichas enfermedades, por este motivo, se trata de “obesidad poligénica”, pues es la base genética la que determina la susceptibilidad del paciente a los estímulos ambientales¹⁷ (figura 3).

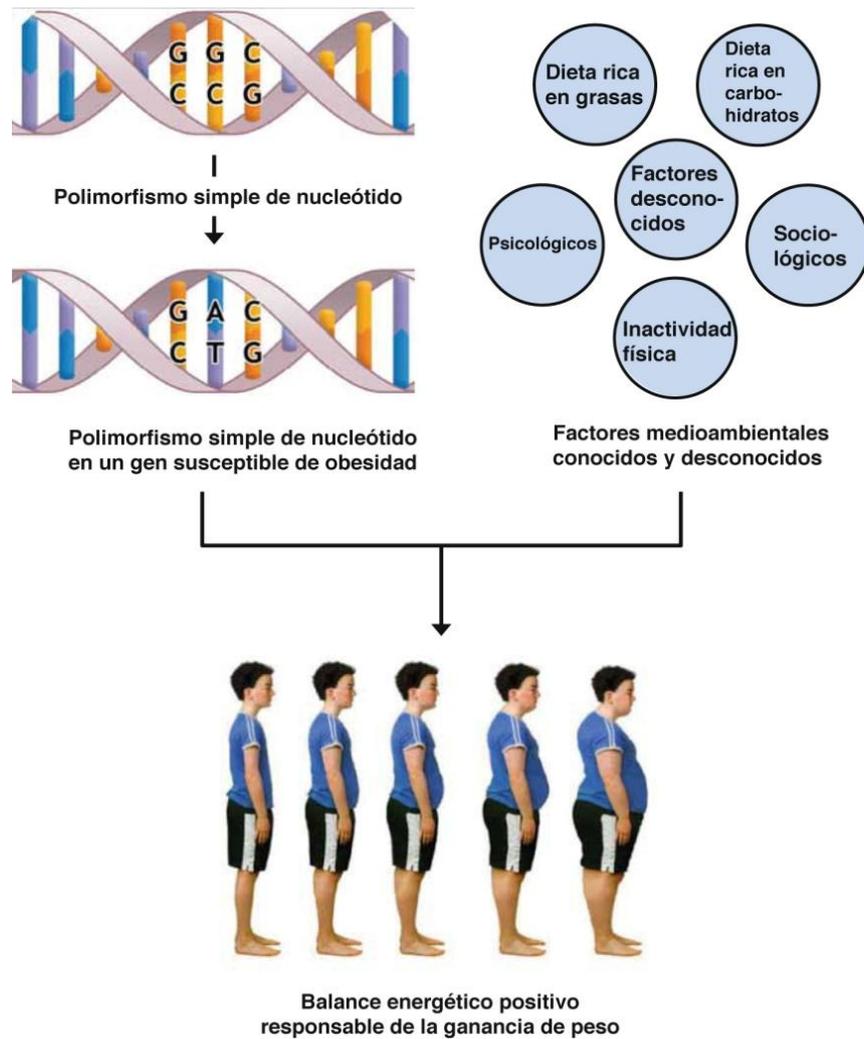


Figura 3. Interacción en la obesidad de la susceptibilidad genética con polimorfismos simples de nucleótidos y con factores medioambientales conocidos y desconocidos que predisponen al aumento de peso. Tomada y adaptada de Garver y col²³.

1.1.5. Técnicas diagnósticas

El diagnóstico de obesidad no presenta dificultades en la práctica clínica. Los datos obtenidos de una correcta anamnesis y de una rigurosa exploración permiten establecer diferencias entre el grado de obesidad y la presencia de los factores de riesgo²⁴.

Medición de la masa grasa

La definición de obesidad está subordinada a la cuantificación del exceso de contenido graso en el organismo. Por este motivo, se han aceptado diversos métodos indirectos de medida del tejido adiposo, iniciando por técnicas de antropometría nutricional²⁴.

El grosor de los pliegues cutáneos es un procedimiento de bajo costo y fácil uso, que permite obtener el dato de distribución central o periférica del exceso de grasa, aunque las circunferencias de cintura y cadera permiten una información más adecuada de la distribución de grasa corporal²⁴⁻²⁵. Dichas medidas suponen un gran interés clínico, ya que actúan como predictores de alteraciones metabólicas como insulinoresistencia (RI), hipercolesterolemia o hipertensión arterial (HTA).

Existen técnicas más sofisticadas que utilizan distintos métodos isotópicos, químicos y físicos. Dichos métodos son de mayor exactitud, pero no se usan de forma habitual en la práctica clínica diaria, entre ellos destacan: la impedanciometría, la densitometría por absorción dual de rayos X (DEXA), la pletismografía por desplazamiento de aire o bien, la resonancia nuclear magnética (RM)²⁴.

Impedanciometría bioeléctrica

Se trata de un método de evaluación de la composición corporal que es sencillo en su manejo, de bajo costo, rápido, inocuo, de gran aceptabilidad y baja variabilidad interobservador por su facilidad para aplicarlo¹⁰. Este método se basa en la conducción de una corriente eléctrica en un organismo que se efectúa principalmente a través del compartimento acuoso, por lo que dicha conducción, tendría adecuada relación con la masa magra. Dado que la masa magra contiene una proporción considerablemente mayor de agua y electrolitos que el tejido adiposo y el hueso, el impedanciómetro bioeléctrico permite estimar la resistencia al flujo de una corriente de baja frecuencia (impedancia) y, a través de determinadas ecuaciones, inferir el agua corporal total o masa magra. La grasa corporal puede ser determinada por la diferencia de peso con la masa magra del sujeto²⁶⁻²⁷.

En la actualidad existen varias ecuaciones de impedanciometría bioeléctrica que han sido postuladas para su uso en niños, adolescentes y adultos. Sin embargo, hasta la fecha, no existe una de uso universal, que pueda ser utilizada independientemente de la edad, sexo, origen étnico o estado nutricional del sujeto a ser investigado²⁸⁻³⁰.

1.1.6. Diagnóstico diferencial

La mayoría de los niños con sobrepeso y obesidad no sufre ninguna causa susceptible de tratamiento de aumento de peso. Existe un grupo de enfermedades inferior al 5% que ocasionan obesidad infantil y se producen por alteraciones genéticas que ocasionan obesidad de inicio precoz, siendo muy infrecuentes (tabla 1a y 1b).

Síndrome	Manifestación
Síndrome de Alström	Hipogonadismo, degeneración retiniana, sordera, <i>diabetes mellitus</i> tipo 2
Síndrome de Bardet-Biedl Síndrome de Lawrence Moon	Degeneración retiniana, sindactilia, polidactilia, hipogonadismo, retraso mental, <i>diabetes mellitus</i>
Síndrome de Carpenter	Polidactilia, sindactilia, sinostosis craneal, retraso mental, cardiopatía
Síndrome de Cohen	Obesidad de inicio a mediados de la infancia, talla baja, incisivos maxilares prominentes, hipotonía, retraso mental, microcefalia, reducción de la agudeza visual
Síndrome de Cushing	Hiperplasia suprarrenal o tumor hipofisario

Tabla 1a. Enfermedades asociadas a la obesidad infantil³¹

Síndrome	Manifestación
Delección 9q 34	Obesidad de inicio precoz, retraso mental, sinofridia, prognatismo, alteraciones de la conducta y sueño
Mutaciones del gen ENPP1	Resistencia a la insulina, obesidad infantil, cromosoma 6q
Síndrome de Fröhlich	Tumor hipotalámico
Mutación del gen de la leptina o su receptor	Obesidad grave de inicio precoz, infertilidad, hipogonadismo hipogonadotropo
Mutación del gen del receptor de melanocortina 4	Obesidad grave de inicio precoz, aumento del crecimiento lineal, hiperfagia, hiperinsulinemia
Distrofia muscular	Obesidad de inicio tardío en parte por inactividad
Mielodisplasia	Espina bífida debida en parte a inactividad
Síndrome de Prader-Willi	Hipotonía neonatal, crecimiento normal nada más nacer, manos y pies pequeños, retraso mental, hipogonadismo; algunos sufren una delección parcial del cromosoma 15 con pérdida de genes de origen paterno; hiperfagia que causa obesidad infantil grave
Deficiencia de la pro-opimelanocortina	Obesidad, pelo rojo, insuficiencia suprarrenal, hiperproinsulinemia
Pseudohipoparatiroidismo 1 a (Osteodistrofia de Albright)	Hipocalcemia variable, calcificaciones cutáneas, cara redonda, talla baja, 4º metacarpiano corto
Síndrome de Turner	Disgenesia ovárica, linfedema, cuello alado, Cromosoma X0

Tabla 1b. Enfermedades asociadas a la obesidad infantil ³¹.

1.1.7. Patologías asociadas a la obesidad

Es posible objetivar numerosas alteraciones en los diferentes órganos y sistemas como consecuencia del exceso de tejido adiposo, merece especial interés, las comorbilidades metabólicas, debido a su eventual papel en el riesgo cardiovascular en la vida adulta¹⁷ (figura 4).

→ **Alteraciones respiratorias:** la apnea obstructiva del sueño es más frecuente en niños con sobrepeso y puede ocasionar HTA, fatiga diurna e hipertensión pulmonar y síndrome de Picwick. Estudios realizados en adultos demuestran una fuerte asociación entre obesidad y riesgo de desarrollar asma de comienzo en la etapa de adulto joven. Otros demuestran una relación entre asma y obesidad en niños y adolescentes aunque hay determinados autores que no han conseguido demostrar esta asociación³²⁻³⁴.

→ **Alteraciones dermatológicas:** *acantosis nigricans* muy relacionada con el IMC elevado y puede ser un indicador indirecto de hiperinsulinismo. Aumento de la turgencia y friabilidad de la piel, con aumento de sobreinfecciones fúngicas. Estrías, siendo muy frecuentes encontrarlas en el tronco, pero también en extremidades y mamas de las mujeres y foliculitis. Así como el acné e hirsutismo, en ambos sexos^{25,32}.

→ **Alteraciones traumatológicas:** la presencia de trastornos mecánicos como pie plano y genu valgo son muy frecuentes, con la peculiaridad de que cuando están presentes condicionan una disminución de la actividad física contribuyendo a la autoperpetuación de la obesidad³⁵. También está descrito el deslizamiento y aplanamiento de la epífisis proximal del fémur, proceso por el cual, la epífisis de la cabeza del fémur se desliza en sentido posterior y medial respecto de la metáfisis por el aumento de peso sobre el cartílago de crecimiento de la cadera. Enfermedad de Blount, caracterizada por un sobrecrecimiento de la vertiente medial de la metáfisis proximal de la tibia, condicionando un arqueamiento de las piernas, escoliosis y artrosis^{25,32,34}.

→ **Alteraciones endocrinológicas:** incremento de la prevalencia del síndrome metabólico (SM), aumento de insulinemia y resistencia a dicha hormona, intolerancia a la glucosa con la posibilidad de evolución a *diabetes mellitus* (tipo 2), hipertrigliceridemia, disminución de HDL-C^{32,34}.

Otras alteraciones como la ginecomastia y pseudohipogenitalismo, pubarquia prematura y pubertad adelantada (con la siguiente repercusión sobre la talla adulta). Síndrome de ovario poliquístico en niñas adolescentes (acné, hirsutismo, irregularidades menstruales, resistencia a la insulina)^{25,32,34}.

→ **Alteraciones cardiovasculares:** las alteraciones metabólicas presentes en la infancia y adolescencia incrementan los factores de riesgo cardiovascular. Los trastornos del metabolismo lipídico, la función endotelial, hemostasia, y estrés oxidativo se asocian a un inicio precoz de desarrollo de la placa de aterosclerosis y de la enfermedad degenerativa cardiovascular. La HTA, la hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI), el aumento del grosor de la íntima media carotídeo (GIMc), junto a los otros trastornos metabólicos contribuyen de forma muy importante para el desarrollo precoz de aterosclerosis³⁴.

→ **Alteraciones digestivas:** el incremento de depósitos grasos observados en la obesidad también alcanza al hígado, dando lugar a la aparición de NAFLD (del inglés, *Non Alcoholic Fatty Liver Disease*), con su progresión en el tiempo, y con el riesgo de desarrollar esteatohepatitis (NASH, del inglés *Non-alcoholic steatohepatitis*), fibrosis y riesgo de cirrosis y por último, fallo hepático. Otro problema detectado es la mayor incidencia de litiasis biliar, particularmente en mujeres obesas que han adelgazado de forma considerable y rápida, y se produce por incremento en la saturación biliar de colesterol, deshidratación, hipomotilidad de la vesícula biliar por dietas bajas en grasas y por la acción estrogénica^{9,25}.

→ **Alteraciones neurológicas:** cuanto mayor sea el grado de obesidad, mayor riesgo de desarrollar *pseudotumor cerebri*. La obesidad se ha encontrado hasta en un 30% de los pacientes con dicha patología²⁵.

→ **Alteraciones renales:** la obesidad puede causar cambios estructurales en los riñones, conduciendo a enfermedad renal crónica, HTA, proteinuria y riesgo cardiovascular. Debido a una hiperfiltración glomerular y una progresiva pérdida de la función renal puede conducir al desarrollo de una glomerulosclerosis focal y segmentaria³⁵.

→ **Alteraciones psicosociales:** se caracterizan por trastornos emocionales y conductuales, con baja autoestima y rechazo de la propia imagen corporal, signos de depresión, trastornos alimentarios, mal rendimiento escolar, con mayor prevalencia de

fracaso escolar y rechazo por parte de sus compañeros, así como acoso escolar. Además, mencionar que la depresión influye en que tengan mayor IMC cuando son adultos^{9,25}.

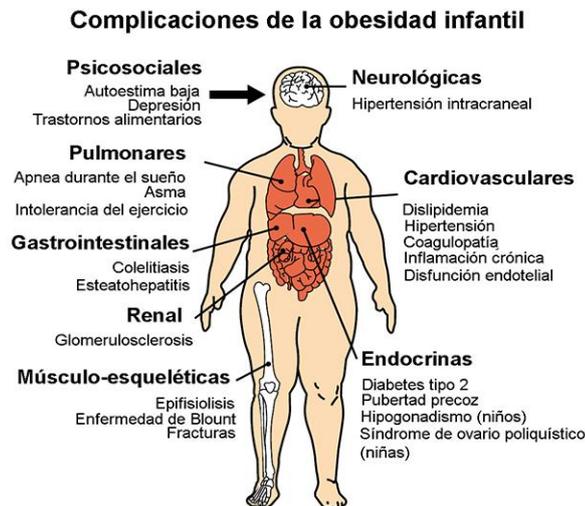


Figura 4. Complicaciones de la obesidad infantil. Tomada y adaptada de Garver y cols.²³

1.1.8. Tratamiento

El exceso de peso afecta negativamente a la salud física y psicosocial del niño y pone en peligro su salud futura. A diferencia de otros problemas de salud, la obesidad tiene múltiples causas y requiere un enfoque amplio que abarque el tratamiento del paciente, la familia y el medio ambiente donde se desarrolla. Los planteamientos terapéuticos con más éxito son los basados en tres pilares fundamentales y complementarios: cambios nutricionales, cambios conductuales e incremento de la actividad física³⁶. Un tratamiento adecuado es el que previene, controla y reduce el peso, permitiendo un crecimiento adecuado y mantenido durante la vida adulta, lo cual mejora la autoestima del niño obeso y facilita su incorporación a la vida adulta³⁷.

El objetivo de tratamiento es conseguir un peso adecuado a la talla y conservar posteriormente un peso dentro de los límites normales³⁸. En resumen, es necesario un tratamiento multidisciplinar, para lo que se requiere un equipo compuesto por pediatras, dietistas, especialistas en educación física, enfermeros y psicólogos³⁹ que permita un abordaje adecuado para intentar conseguir el éxito en el tratamiento.

1.1.7.1. Modificaciones dietéticas, de la actividad física y conductuales:

- **Modificaciones dietéticas:**

En niños y adolescentes con obesidad moderada es suficiente una restricción calórica del 30-40% de los requerimientos calóricos teóricos (generalmente una dieta de 1.200 y 1.300 Kcal), distribuyéndose de una forma equilibrada con 25-30% de grasa, 50-55% de hidratos de carbono y 15-20% de proteínas, repartiéndose en 5-6 comidas al día³⁹. Un abordaje útil que se aplica en niños preescolares y preadolescentes es la utilización de la *dieta del semáforo*. Los alimentos se agrupan en función de su densidad calórica y en nutrientes, el color indica la frecuencia de consumo recomendado. Se ha diseñado para tratar de limitar las calorías, pero al mismo tiempo se garantiza un buen equilibrio entre los nutrientes y una adaptación sencilla a estrategias concretas y planes de nutrición, por ejemplo, las dietas pobres en hidratos de carbono o bajo índice glucémico^{17,31}.

- **Modificaciones en la actividad física:**

La recomendación actual para los adultos y niños mayores de 2 años es que realicen una actividad física moderada a intensa durante 30 minutos al día al menos 5 días (y a ser posible todos los días de la semana), aunque parece más oportuno la recomendación de 60 minutos diarios en una actividad física moderada a intensa al menos 5 días a la semana^{9,39}.

- **Modificaciones conductuales:**

Los cambios simples en el estilo de vida asociados a un enfoque motivacional, mejoran el bienestar de los niños con obesidad y además benefician a otros miembros de la familia. En los últimos años, se han realizado programas educativos integrales y grupales con implicación de los padres para intentar frenar el desarrollo de obesidad. Hay una iniciativa interesante de la AECOSAN (Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición), organismo autónomo adscrito al Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, consiste en una herramienta divulgativa, denominada *Activilandia*.

Consiste en una plataforma virtual que combina contenidos lúdicos y educativos en formatos audiovisuales, enfocados para informar y motivar cambios en la alimentación y en la práctica de ejercicio o actividad física para adquirir nuevos comportamientos más saludables, en la vida diaria de los usuarios, información y consejos para realizar una alimentación sana y equilibrada, así como juegos y actividades en familia^{15,40}. Otro programa de reeducación conductual se denomina “Niñ@s en movimiento” del Hospital Vall d’Hebron también dirigidos al paciente y a su entorno familiar y tienen como finalidad: cambiar estilos de vida, ofrecer educación alimentaria y mejorar la autoestima y otros componentes psicológicos⁴¹. En Canarias, desde el Servicio Canario de Salud, se han puesto en marcha de manera coordinada diferentes actuaciones encaminadas a la promoción de hábitos de vida saludable, la práctica de actividad física y prevención de obesidad y sobrepeso, con el fin de detener las cifras alarmantes de exceso de peso que existen en nuestra comunidad. Entre ellas, destaca en 2012, el Programa PIPO (Programa de Intervención para la Prevención de la Obesidad Infantil) para intentar lograr una mayor conciencia en la población sobre la importancia de su participación para el mantenimiento de su propia salud^{15,42}.

El objetivo principal de tratamiento de los pacientes es conseguir y mantener un peso corporal saludable alcanzando su bienestar, además de la prevención de la aparición de complicaciones y su tratamiento si estuvieran presentes, con la adopción de estilos de vida saludables de forma permanente.

1.1.8.2. Tratamiento farmacológico y quirúrgico

- **Tratamiento farmacológico:**

En niños y adolescentes con obesidad el tratamiento farmacológico es uno de los últimos recursos que se deben utilizar y solamente valorarse en circunstancias excepcionales, como es el caso de comorbilidades graves, después del fracaso de intervenciones en el estilo de vida. No se debe utilizar el tratamiento como terapia aislada, se hará de forma complementaria a las modificaciones conductuales y de la actividad física⁵.

- **Tratamiento quirúrgico:**

Las indicaciones de este tipo de cirugía en la edad pediátrica son más restrictivas que en los adultos ya que el pronóstico de la obesidad en el niño es mejor, las comorbilidades son menos graves y la pérdida brusca de peso puede influir en el crecimiento. Esta cirugía siempre ha de plantearse tras haber fracasado en los objetivos deseados y tras realizar un tratamiento dietético intensivo con un aumento de la actividad física, constituyendo por tanto, la última opción. Entre sus recomendaciones⁹:

- No pérdida de peso tras 6 meses de tratamiento coordinado por un equipo multidisciplinar.
- Paciente con estado de maduración superior a un Tanner III.
- Obesidad con un IMC ≥ 40 asociado a comorbilidades graves (*diabetes mellitus* tipo 2, apneas obstructivas, *pseudotumor cerebri*).
- Obesidad con IMC ≥ 50 (superobesos).
- Evaluación médica y psicológica previa.
- Embarazo no previsto en un año.
- Problemas graves de socialización.
- Buen apoyo familiar.
- Los pacientes deben de estar seleccionados e informados.
- Los pacientes deben tener capacidad para tomar decisiones informadas (edad ≥ 13 años).

1.2. HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

1.2.1. Introducción

La enfermedad por hígado graso es actualmente reconocida como un problema creciente en niños y adolescentes. Es la causa más común de enfermedad hepática crónica en pediatría en EEUU⁴³⁻⁴⁷.

Se define por la presencia de depósito graso (esteatosis) macrovesicular en más del 5% de los hepatocitos, en ausencia de consumo de alcohol, drogas u otras patologías que puedan producir hígado graso. La severidad de la enfermedad varía desde una simple esteatosis o NAFLD, que se considera con buen pronóstico, hasta una NASH, que puede progresar a fibrosis, cirrosis y fallo hepático⁴⁸⁻⁵⁰; por lo que es de vital importancia su identificación con el fin de prevenir dichas potenciales complicaciones.

Aunque en un principio se creyó que la NASH era expresión exclusiva del abuso de alcohol, en 1980 fue descrito por el patólogo de la Clínica Mayo, J. Ludwig, en pacientes adultos que no tomaban alcohol y que presentaban enfermedad hepática caracterizada por esteatosis indistinguible de la que se veía en pacientes alcohólicos⁵¹. En la infancia la primera descripción data de 1983, por Moran y cols.⁵²

Se caracteriza por la elevación crónica de aminotransferasas y anomalías ultrasonográficas (incremento de la ecogenicidad). Su prevalencia y gravedad están en relación con variables como distribución central grasa, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia e HTA⁵³.

1.2.2. Prevalencia

La esteatosis hepática ha sido poco estudiada en la infancia, por ello su prevalencia se conoce peor que en el adulto, es limitada y todavía desconocida⁵⁴⁻⁵⁵. Sin embargo, de los datos obtenidos por algunos estudios mediante técnicas diagnósticas invasivas y no invasivas, se deduce que, considerando todo el grupo etario pediátrico, la prevalencia del NAFLD oscila entre el 3 y el 10% de los individuos delgados del Norte, Sur de América, Europa y Australia. NAFLD se ve influenciado por las características de la población, por los hábitos de vida y por el método utilizado para realizar su

diagnóstico⁵⁰. Un estudio japonés, realizado en 810 escolares (de 4 a 12 años) demostró una prevalencia, estimada por ecografía, de 2.6%⁵⁶⁻⁵⁷.

Aunque la biopsia no puede ser utilizada como método de *screening* en la población pediátrica, existen series publicadas para estimar la prevalencia de lesiones histológicas en poblaciones seleccionadas. Schwimmer y cols. de forma retrospectiva, analizaron la prevalencia de lesiones histológicas de NAFLD, practicadas en la autopsia desde 1993 a 2003, en 742 niños y determinaron que asciende al 38% en el grupo de obesidad^{44,55,58}.

Existe un dramático incremento de la prevalencia del NAFLD que en prácticamente todas las series publicadas de obesos de los países industrializados, asciende al 80%⁵⁹. Existen varios estudios que determinaron su prevalencia mediante el uso de ultrasonidos, entre ellos ha sido reportado en un 77% en pacientes pediátricos y adolescentes obesos chinos⁶⁰, un 28% en Alemanes⁶¹, 53% en italianos⁶² y un 74% en adolescentes de EEUU⁶³.

1.2.3. Factores de riesgo genéticos

Recientemente, los estudios genéticos han supuesto un emocionante paso en el entendimiento de la patogénesis y factores de riesgo en el desarrollo y progresión de la población pediátrica con NAFLD. Es de hecho, indiscutible que el NAFLD en la infancia, tiene un componente genético importante, debido a que existen menores factores de confusión (por ej. la duración de la enfermedad, la presencia de obesidad, hábitos de vida, comorbilidades y fármacos) y el papel más importante es la herencia en el inicio temprano de la enfermedad, así como la heterogeneidad en el desarrollo de sus características^{44,55}, además de las características raciales y étnicas diferenciales en la prevalencia de NAFLD^{58,64}.

Existen numerosos genes que regulan el amplio espectro de mecanismos involucrados en la patogénesis de NAFLD, incluyendo la acumulación lipídica hepática, estrés oxidativo, inflamación y fibrogénesis. Su expresión se ve reflejada no solo por la acumulación grasa sino también por los distintos mecanismos implicados en la progresión de la enfermedad⁵⁵.

El principal avance ha venido del hallazgo obtenido por los GWAS realizados en la población general adulta⁶⁵ donde en varios estudios se ha mostrado que varios polimorfismos simples de nucleótidos (SNP) de los genes, están implicados en la insulinosensibilidad, metabolismo lipídico, inflamación y fibrosis, que podrían influir en la extensión de la esteatosis hepática y su progresión a NASH y cirrosis⁶⁶.

En la esteatosis hepática, el incremento de enzimas hepáticas séricas, así como el aumento de riesgo de progresión de NASH y fibrosis, se ha asociado con las variantes genéticas del gen de la adiponutrina (gen de una fosfolipasa insulino-reguladora que contiene la proteína 3 (PNPLA3) y en particular, el SNP, rs738409 C>G, codificado por la sustitución de isoleucina por metionina en el residuo 148 (I148M)⁶⁷. La variante I148M PNPLA3 influye en el contenido de triglicéridos hepático sin aparentemente afectar a la masa corporal, niveles de lípidos séricos e insulinoresistencia⁶⁸.

Otras variantes, como puede ser el SNP del regulador de glucoquinasa (rs2854116), está involucrado en la regulación del consumo de monosacáridos y la lipogénesis confirmándose una predisposición a la esteatosis hepática y dislipemia en niños y adolescentes obesos con independencia de PNPLA3, aunque el efecto de la progresión histológica de la enfermedad hepática sigue siendo desconocido, especialmente en vista de la mejora en la insulinoresistencia⁴⁴.

Además, los SNPs de los genes implicados en la patogénesis de NASH han mostrado su influencia en el daño hepático y su progresión a fibrosis. Estos incluyen variantes genéticas reguladoras de la actividad del receptor de insulina, denominado nucleótido ectoenzima pirofosfato fosfodiesterasa 1 (ENPP1) Lys121Gln y el receptor de insulina substrato-1 (IRS-1) Gly972Arg SNP funcional, subrayando así el papel causal de insulinoresistencia en la progresión del daño hepático en el NAFLD. La superóxido dismutasa de manganeso (SOD2) C47T rs4880 SNP regula el transporte mitocondrial y la actividad antioxidante. El factor 6 Kruppel-like IVS127G>A SNP regula el *splicing* alternativo de las isoformas del factor de transcripción KLF6, con lo que parece estar involucrado en la regulación del metabolismo y fibrogénesis de las células estrelladas.

En contraste, las variantes en los genes de la hemocromatosis (HFE), regulan el metabolismo del hierro y la apolipoproteína C-3 (APOC3), interviniendo en el metabolismo de las VLDL, pero sin confirmar su influencia en la esteatosis y el NASH.

Finalmente, una variante común (rs13412852) influye en la expresión de lipin-1 (LPIN1), otra fosfatasa lipídica involucrada en la adipogénesis y la regulación del flujo de los AGLs entre el tejido adiposo y el hígado los cuales expresan desregulación durante la esteatosis, asociándose con niveles de lípidos, severidad de NASH y fibrosis hepática en niños con NAFLD⁴⁴.

1.2.4. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de NAFLD requiere corroboración por métodos de imagen o por histología, descartar el consumo significativo de alcohol, así como causas secundarias de acumulación de grasa en el hígado que se pueden agrupar en 6 grandes grupos: uso de medicamentos esteatógenos (tamoxifeno, metotrexato, corticoides, estrógenos), desórdenes hereditarios y metabólicos (fibrosis quística, déficit de α -1 antitripsina, hemocromatosis, enfermedad de Wilson, hepatitis autoinmune, errores congénitos del metabolismo), toxinas ambientales, infecciones (hepatitis C, B), condiciones extrahepáticas (neoplasias, insuficiencia cardíaca) y condiciones nutricionales (ayuno prolongado, nutrición parenteral total, malnutrición proteica)^{50,57,69}.

Hasta en un 80% de los pacientes con NAFLD presentan al mismo tiempo SM. Estas dos entidades se han relacionado con la RI e intolerancia a la glucosa. La dislipemia, en especial la hipertrigliceridemia, también se asocia con NAFLD^{50,66}. Sin embargo, a pesar de que el sobrepeso y la obesidad están presentes en la mayoría de los pacientes, el NAFLD puede ocurrir en sujetos con peso normal y constituir en estos un FRCV independiente^{45,70}. En un reciente metaanálisis, se subraya que el NAFLD está también asociado con el incremento de la morbilidad y mortalidad por ECV⁴⁴. Además, se ha visto relacionado con adiposidad visceral que conduce a NAFLD, siendo más representativa que el IMC para contribuir al NAFLD⁶⁶.

1.2.5. Manifestaciones clínicas

La experiencia clínica en niños y adolescentes con NAFLD es limitada, ya que existen pocos artículos que hayan descrito las características clínicas de dicha enfermedad⁷¹. Tal y como sucede en adultos, muchos pacientes pediátricos y adolescentes, están asintomáticos y se realiza el diagnóstico por *screening*^{54,57}. De los que presentan clínica, la presentación típica es dolor en el cuadrante superior o bien, dolor difuso abdominal con o sin astenia^{45,57}. Se puede encontrar hepatomegalia en 33-55% y *acantosis nigricans* entre el 36-49%^{45,47,57}.

1.2.6. Anatomía patológica

La biopsia hepática continúa siendo una herramienta en el proceso diagnóstico de los pacientes con NAFLD. La distinción entre esteatosis simple y la potencial evolución a NASH, solo puede ser realizada mediante biopsia hepática, la cual puede acceder a la presencia y extensión de necroinflamación y fibrosis. No obstante, la biopsia hepática presenta limitaciones que necesitan ser consideradas⁵⁵.

La lesión histológica difiere de los adultos en el grado de esteatosis, de inflamación y de fibrosis portal, siendo infrecuente la cirrosis y la degeneración balónica de los hepatocitos.

En 2005 *The Pathology Committee of the NASH Clinical Research Network* propuso y validó un score de actividad tanto para adultos como para niños, que comprende todo el espectro de lesiones e incluye 14 caracteres histológicos, de manera que los pacientes con un total superior o igual a 5 fueron clasificados como “esteatohepatitis o NASH” y las biopsias inferiores a 3 se clasificaron como “no esteatohepatitis o no NASH”⁷².

Otros estudios como el realizado por Schwimmer y cols. demostraron que según las características histopatológicas podíamos definir NASH en 2 tipos: tipo 1 caracterizado por esteatosis, degeneración balónica y fibrosis perisinusoidal y el tipo 2: esteatosis, inflamación y fibrosis portal⁷³.

1.2.7. Etiopatogenia

Desafortunadamente, la patogénesis del NAFLD y NASH no se conoce bien y se encuentra en proceso de estar bien definida⁴⁴. En la actualidad, la hipótesis más aceptada desde hace más de una década, es la propuesta por Day y James en 1998⁷⁴ en la que propone que para el desarrollo de NASH se produce el proceso de dos impactos⁷⁵. Para estos autores y según se deduce de estudios realizados en modelos animales y humanos, el primer paso o impacto sería la acumulación de grasa en hígado, factor predisponente al segundo escalón que condicionaría el daño hepático progresivo de inflamación y fibrosis^{47,76}, por lo que existen múltiples factores que probablemente estén involucrados en todo el mecanismo patogénico, creando una red de mecanismos que participan en el desarrollo y progresión de la enfermedad⁵⁰.

➔ Primer impacto

El “primer impacto” sería la acumulación de lípidos en el interior de los hepatocitos que llegan directamente al hígado a través de la circulación portal. Dicha acumulación hepatocelular de ácidos grasos y TG se produciría por un trastorno en la homeostasis del metabolismo de las grasas que podría tener múltiples causas, pero hoy en día se cree que una de las causas fundamentales de este trastorno, sería una alteración de la respuesta celular a la insulina, tanto en el adipocito como del hepatocito. Esta alteración produciría una situación de estrés oxidativo en las células hepáticas que si se prolonga en el tiempo sería vulnerable a la aparición del segundo impacto.

El desarrollo esteatosis hepática y la disminución de la capacidad de la célula para responder a la acción de la insulina producen una hiperinsulinemia compensatoria. En el tejido adiposo actúa sobre la lipasa sensible a hormonas (LSH) favoreciendo la lipólisis, con la consecuente liberación de AGLs. A nivel músculo-esquelético, disminuye la absorción de glucosa mientras que en el hepatocito la hiperinsulinemia aumenta la gluconeogénesis, disminuye la glucogenosíntesis y aumenta la captación de los AGLs, altera el transporte de de TG como los VLDL e inhibe su beta-oxidación. Además interactúan otros factores como la resistencia hepática a la leptina y la disminución de adiponectina, lo que sería más correcto hablar de “múltiples impactos” con predominio de uno u otro según los pacientes⁶⁹.

→ Segundo impacto

El incremento del aporte hepático de ácidos grasos no esterificados (AGNE), como consecuencia de la lipólisis mantenida del tejido adiposo, genera metabolitos tóxicos, con un exceso de radicales libres de oxígeno en la cadena mitocondrial que actúan sobre los AGLs de las membranas celulares, causando una peroxidación lipídica induciendo la liberación de catepsina B lisosomal y estrés del retículo endoplasmático en el hepatocito. Todos estos procesos contribuyen a la muerte celular por apoptosis y necrosis e inflamación. Además, el estrés oxidativo inicia la lipoperoxidación de las membranas y activa la cascada de señalización mediada por NF- κ B, lo que se traduce en la transcripción de determinadas citoquinas, hormonas y neurotransmisores que regulan la actividad biológica de TNF- α y otras citoquinas proinflamatorias (PCR, IL-6 entre otras) por los hepatocitos y células de Kupffer, y activación de proteínas supresoras de la señalización de citoquinas (SOCS), que son determinantes en los mecanismos de RI, apoptosis, inflamación y fibrosis. Tanto los macrófagos del tejido adiposo como las células de Kupffer del hígado pueden también producir TNF- α tras la estimulación por toxinas bacterianas y otras sustancias procedentes del intestino. Por otra parte, desde el tejido adiposo, el aumento de secreción de leptina y otras adipoquinas, así como la disminución de adiponectina contribuyen al daño hepático característico del NAFLD. Así, se induce la muerte celular y la acción conjunta de estos fenómenos deletéreos en unos hepatocitos vulnerables explicando la aparición de fenómenos necroinflamatorios en el hígado y la consiguiente fibrosis^{47,77-78}.

En la figura 5, se representa la teoría etiopatogénica de los “dos impactos”, con todas las alteraciones que se producen a nivel hepático, tejido adiposo y músculo esquelético, el primer y segundo impacto y las alteraciones en biomarcadores implicados, así como el estrés oxidativo desencadenado.

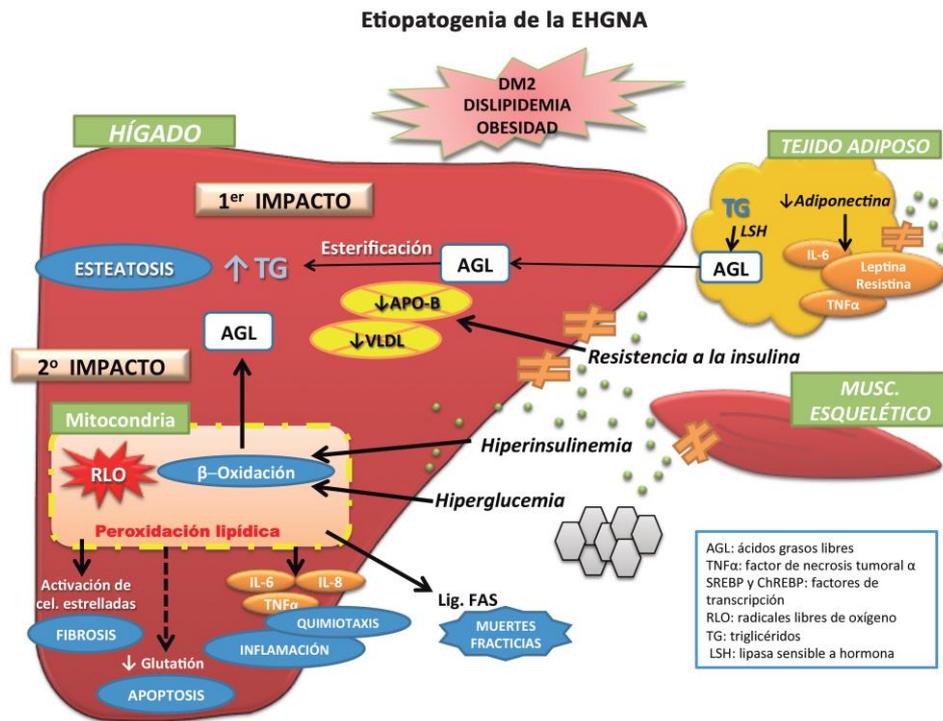


Figura 5. Etiopatogenia del NAFLD. Teoría de los dos impactos. Tomada de Martín V y cols.⁶⁹

1.2.8. Diagnóstico

1.2.8.1. Hallazgos de laboratorio

En la práctica clínica, el diagnóstico de NAFLD, se sugiere al encontrar elevación de ALT y/o GGT e hiperecogenicidad hepática por ecografía⁶⁶ aunque el nivel de transaminasas puede ser normal o estar elevada de forma intermitente o constante⁷⁹. Su incremento no suele guardar relación con el estadio de la enfermedad, ya que el grado de ALT no se correlaciona con la severidad de los hallazgos histológicos⁶⁶ aunque hay estudios como el de Fischbein y cols. donde el incremento de ALT se relacionaba exclusivamente con los casos más graves del NAFLD, diagnosticados mediante RM y sin biopsia, pero al mismo tiempo, muestra la insensibilidad de las enzimas hepáticas para detectar niveles inferiores al 18% de esteatosis en niños obesos⁸⁰. Los niveles elevados de GGT representan un factor de riesgo de fibrosis avanzada en NAFLD. La hiperinsulinemia, es un marcador sensible, pero no específico, y por tanto, inadecuado para NAFLD⁶⁶.

Por otra parte, es de utilidad la determinación de TG, CT, HDL-C, LDL-C, así como la realización de sobrecarga oral de glucosa (SOG) para determinar el metabolismo hidrocarbonado y valorar la existencia de la insulinoresistencia mediante los índices HOMA-IR y QUICKI^{47,57}.

La adiponectina se encuentra disminuida en pacientes con NAFLD y SM.

De otra parte, existe un mayor riesgo de evolución a NASH desarrollada por un incremento en la susceptibilidad de los hepatocitos al estrés oxidativo. El estrés oxidativo y la peroxidación lipídica se incrementan por factores quimioatrayentes de neutrófilos y la estimulación de las células estrelladas responsables de fibrosis, por el incremento de biomarcadores proinflamatorios tales como el TNF- α , que son promotores de la insulinoresistencia encontrándose incrementados en pacientes con NAFLD⁴⁵.

1.2.8.2. Estudios de imagen

La **ecografía** es la técnica más utilizada para el *screening* de NAFLD, debido a su seguridad, amplia disponibilidad, bajo costo y capacidad para detectar signos de hipertensión portal. La esteatosis aparece como un hígado brillante o hiperecoico en comparación con el hígado adyacente, riñón o bazo. Sin embargo, por ecografía, solo se detecta el NAFLD, cuando el depósito de grasa de los hepatocitos es superior al 33%, quedando sin diagnosticar pacientes con depósito de grasa entre 5 y 33%. Sus limitaciones son que se trata de una técnica operador dependiente y que no es fácil diferenciar la esteatosis de la fibrosis. Se clasifica en media, moderada y severa, con un patrón difuso (afectación 75%), geográfico (25-75%) o focal (< 25%)^{47,66}.

El **TAC** evalúa el engrosamiento del tejido adiposo subcutáneo abdominal y mide la grasa en el hígado, así como la detección de esplenomegalia secundaria a hipertensión portal, sugiriendo fibrosis avanzada por NAFLD. Permite clasificar el NAFLD mediante el cálculo de atenuación del hígado y del bazo; entre sus limitaciones destaca la dificultad para identificar las fases intermedias de fibrosis y su aplicación en programas de seguimiento debido a la radiación⁸¹, que lo limita para su uso en la infancia-adolescencia.

La **RM** es la técnica más sensible para detectar y cuantificar la grasa hepática, ya que detecta esteatosis incluso de un nivel inferior a 3%, sin ningún tipo de procedimiento invasivo ni exposición a la radiación. Permite incluso en la fase de contraste la evaluación cuantitativa de la infiltración grasa, ya que al poseer una buena correlación histológica puede diferenciar la esteatosis hepática de la esteatohepatitis con una sensibilidad del 88%⁶⁹. Por último, dado que no es operador dependiente podría ser útil en el seguimiento de los pacientes. El inconveniente es que se trata de una prueba costosa, por lo que no hay acceso en todos los centros para su uso.

La **Elastografía transitoria (FibroScan)** es un método no invasivo que evalúa la fibrosis hepática y parece ser más sensible que los marcadores serológicos siendo la precisión para evaluar la fibrosis avanzada y la cirrosis buena. Hay algunos estudios que han correlacionado adecuadamente las lesiones histológicas con presencia de enfermedad hepática crónica, incluyendo NAFLD en niños y adultos, pero se necesitan más investigaciones para validarlo antes de utilizar en pediatría para la estadificación del NAFLD^{66,69}. En pacientes obesos su uso y valoraciones son limitadas dada la interferencia con la grasa cutánea.

1.2.8.3. **Biopsia hepática**

La sospecha clínica de la enfermedad y su severidad puede ser solamente confirmada mediante biopsia hepática (considerada gold estándar) ya que este procedimiento se considera la mejor herramienta diagnóstica porque proporciona información acerca del daño hepático (información pronóstica), en particular de la severidad de la actividad necroinflamatoria⁸², siendo el único estudio que permite diferenciar entre NAFLD y NASH^{55,66}. Entre las desventajas destaca ser un proceso invasivo, costoso, con variabilidad inter e intralaboratorio y propenso a complicaciones como son: dolor en 20-30% de los pacientes, complicaciones severas en 0.3% (principalmente sangrado que requiera cirugía) y entre un 0.03 a 0.1% pueden fallecer por causas atribuibles al proceso. Además, es un desafío asumir que un pequeño fragmento recogido de forma percutánea a través del hígado implique todo el contenido hepático, ya que la muestra recogida en la biopsia con aguja percutánea representa tan solo 1/50.000 del total de la masa hepática^{53,55,73,83}.

Los expertos concluyen que la biopsia hepática se requiere para el diagnóstico definitivo, pero no debe utilizarse como *screening*. No existe consenso en la actualidad en las indicaciones de la biopsia hepática, sugiriéndose en determinadas circunstancias^{48,66,84}:

1. Excluir otras enfermedades tratables.
2. Sospecha de enfermedad hepática avanzada.
3. Previa al inicio de tratamiento farmacológico o quirúrgico.
4. Parte de protocolo de investigación.

Debido a estas desventajas, el papel de la biopsia hepática, es controvertido debido a los costos y riesgos de lesiones. Como resultado de estas limitaciones, la predicción no invasiva de fibrosis hepática ha emergido como un importante campo de investigación como una alternativa diagnóstica. Diversos marcadores bioquímicos han demostrado su valor para la detección de fibrosis avanzada y cirrosis, aunque se precisan de más estudios para su confirmación^{44,85-86}.

1.2.9. Historia natural

La incidencia de cirrosis secundaria a NASH en la población pediátrica y adolescente es aún desconocida. Los factores predictores en el avance de la enfermedad van a depender del grado de obesidad y de la RI. Feldstein y cols. demostraron que esta enfermedad tiene una alta tasa de progresividad y que se asocia con una menor supervivencia comparada con una idéntica población general para misma edad y sexo⁸⁷. Es muy importante la investigación de esta enfermedad en niños y adolescentes con obesidad, ya que mientras no se tengan resultados concluyentes acerca del mejor tratamiento para NAFLD, deben de seguir un tratamiento multidisciplinar, con apoyo familiar para promover hábitos de vida saludables y disminuir el sobrepeso y la obesidad.

1.2.10. Tratamiento

Actualmente no hay unas indicaciones terapéuticas específicas para el tratamiento de la población pediátrica y adolescente con NAFLD. Dado que la mayoría de los pacientes pediátricos con NALFD tienen obesidad o sobrepeso, la primera intervención terapéutica es la pérdida de peso gradual y sostenida a través de una dieta balanceada y calóricamente apropiada, además de un incremento de la actividad física^{44,59,88}. La pobre adherencia a las modificaciones del estilo de vida, a menudo fracasa en la detención del daño hepático durante la patogénesis de NASH⁴⁴. Se deberá evitar el consumo de alcohol, así como reducir la grasa hepática y el estrés oxidativo para prevenir el desarrollo de fibrosis⁴⁷. Las dietas con índice glucémico bajo han demostrado ser mejores que las dietas bajas en grasa para lograr la pérdida de peso en adolescentes y adultos obesos, ya que evitan la hiperglucemia postprandial, así como realizar ejercicio aeróbico con dificultad progresiva de acuerdo a la capacidad del paciente, ya que disminuye la hiperinsulinemia^{47,88}. En cuanto a la grasa de la dieta, se recomienda reducir el consumo de grasas saturadas o *trans* e incrementar el consumo de grasas poliinsaturadas (omega-3), así como un incremento en el consumo de fibra^{44,59}.

Por lo tanto, en la actualidad, los objetivos de tratamiento son múltiples terapias para detener la progresión de la enfermedad, restaurar la homeostasis de las células hepáticas y reparar el daño causado. De hecho, desde hace unos años, han sido probados nuevos tratamientos farmacológicos y un extenso rango de fármacos se encuentran en fase de desarrollo⁴⁴.

Al respecto, la **vitamina E** es un antioxidante potencialmente efectivo en la reducción del estrés oxidativo, considerado como uno de los principales componentes en la patogénesis del NAFLD. En un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego (estudio TONIC)⁸⁹ que evaluó la vitamina E y la **metformina** para el tratamiento del NAFLD en niños, se observó una disminución de las cifras de transaminasas, así como una mejoría histológica en la biopsia a los pacientes que recibieron tratamiento con vitamina E, sin embargo, los pacientes tratados con la metformina, mejoraron únicamente la balonización hepatocelular requiriéndose más estudios para determinar el papel de la vitamina E.

A diferencia de los adultos, en la infancia y adolescencia existen pocos datos sobre la posibilidad de uso de las **glitazonas**, usados en NAFLD⁴⁴.

El **ácido ursodesoxicólico** es un ácido biliar hidrofílico que normalmente constituye el 3% de las sales biliares humanas. Este interfiere teóricamente con la progresión de NAFLD/NASH a través de diferentes vías: 1) Protegiendo la membrana mitocondrial de los hepatocitos del daño causado por las sales biliares. 2) Regulando la función inmunomoduladora. 3) Activando las rutas de señal antiapoptóticas⁴⁴, actuando por tanto como un citoprotector y antioxidante⁵⁹. Un estudio randomizado controlado en 31 niños con NAFLD, mostró que la dosis convencional de ácido ursodesoxicólico no es efectiva en los niveles de ALT y en las alteraciones ecográficas hepáticas en los pacientes pediátricos⁹⁰.

Otras investigaciones realizadas en modelos animales sugirieron que la manipulación de la microbiota con **probióticos**, reduce la inflamación hepática y mejora la función de la barrera del epitelio intestinal⁹¹⁻⁹². Loguercio y cols. en pacientes con NAFLD evaluaron los efectos de la terapia crónica con probióticos en pacientes afectos con varios tipos de hepatopatías crónicas, incluyendo el NAFLD⁹³. Concluyeron que los probióticos podrían tenerse en consideración como beneficiosos de manera adicional a la terapia, en varios tipos de enfermedades crónicas hepáticas, entre ellas, el NAFLD. Se sugiere que por su excelente tolerabilidad podría ser una terapia prometedora en los pacientes pediátricos con NAFLD⁴⁴.

Los ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) son ácidos que contienen más de un doble enlace en su estructura. Incluyen muchos compuestos importantes, como los ácidos grasos esenciales, omega-3 y omega-6. El término “ácidos grasos esenciales” se refiere a ácidos grasos que el organismo necesita, pero que no produce. Los ácidos grasos esenciales, tienen múltiples funciones, y en cada uno de ellos, el balance entre la dieta ω -3 y ω -6 afecta fuertemente su función. Los PUFAs pueden encontrarse en varios alimentos naturales, como el aceite de pescado o las nueces y tienen una variedad de beneficios en la salud cuando son consumidos con moderación y como una parte de la dieta rica en fibra. Se sugiere que el ratio de la dieta de PUFAs debería ser aproximadamente 3:1, sin embargo, a causa de los nuevos hábitos alimenticios, ricos en ω -6, este ratio puede incrementarse incluso 15:1^{44,94}.

Recientemente, en modelos animales y humanos con NAFLD, se ha comprobado el efecto del tratamiento oral con **ácidos grasos omega-3**, evidenciando ambas propiedades antiinflamatorias y sensibilizantes de insulina, sugiriendo así el papel de este lípido en el tratamiento de NAFLD. En un estudio reciente doble-ciego, en niños afectados de NAFLD, se observó cómo el efecto de la suplementación del ácido ω -3-docohexanoico (DHA) disminuía el contenido de esteatosis hepática, evaluada por ecografía, después de 6 meses de tratamiento. Se comprobó que tras la ingesta de DHA a los 6 meses, mejoraba la brillantez hepática observada por ecografía y la insulinosensibilidad. Se necesitan más estudios randomizados placebo-control para comprobar estos resultados, pero por su buena tolerancia en la población pediátrica, la terapia con DHA, se encuentra en consideración para el manejo de los pacientes afectados de NAFLD⁹⁵.

➔ Aproximación a las nuevas terapias:

El **bitartrato de cisteamina** es una pequeña molécula que constituye un potente antioxidante, la cual atraviesa fácilmente la membrana celular y puede incrementar los niveles de adiponectina. Se ha observado en pacientes pediátricos con NAFLD donde se empleó dicha terapia durante 24 semanas, un incremento en los niveles de adiponectina, mostrando un potencial beneficio en pacientes con insulinoresistencia, estrés oxidativo y disminución de adiponectina⁹⁶.

La **pentoxifilina** es un inhibidor de la fosfodiesterasa que ejerce una función inmunomoduladora antagonizando la vía metabólica del TNF- α . Li y cols.⁹⁷ en una revisión sistemática observaron que el tratamiento con pentoxifilina, producía una disminución de los niveles de la ALT y la AST mejorando la histología, con cambios a nivel de la esteatosis, inflamación lobular y fibrosis, pero aparentemente sin afectar a las citoquinas siendo necesarios más estudios, especialmente en pacientes pediátricos, para comprobar su eficacia.

El **FXR** (del inglés, *Farnesoid X Receptor*) es un receptor nuclear de los ácidos biliares que parece estar involucrado en la patogénesis del NAFLD. Los ácidos biliares actúan como ligandos endógenos de estos receptores participando en distintas funciones: en el metabolismo lipídico, el metabolismo de la glucosa, la reducción de la

inflamación hepática y fibrogénesis a través de diversos mecanismos, por tanto, los agonistas FXR podrían ejercer un papel en el tratamiento de NAFLD/NASH, especialmente en adultos, pero también es necesario más investigaciones para determinar su función y posible aplicabilidad⁴⁴.

Los **TLRs** (del inglés, *Toll like receptors*), receptores Toll like, son proteínas transmembrana que se encuentran en las membranas de distintos tipos celulares (macrófagos, células dendríticas, epiteliales...). Los TR2, TR4, y TR9 se han visto envueltos en la patogénesis del NAFLD. La estimulación de dichas proteínas transmembrana, promueven la activación del NF- κ B que es crucial en la respuesta inflamatoria y está implicado en la progresión de esteatosis hepática a NASH. Debido a esta estimulación, se activan distintas cascadas metabólicas y las células inmunes producen diversos mediadores, como citoquinas y quemoquinas que alteran el metabolismo lipídico, insulínico y conducen a fibrogénesis. Los antagonistas de los TLRs, representan un novedoso tratamiento por su capacidad de inhibir las rutas metabólicas de los TLRs en las células Natural Killers T y células de Kupffer^{44,98}.

La **Sitagliptina** es un inhibidor selectivo de la enzima DPP-4 (dipeptidilpeptidasa 4), que actúa sobre el GLP-1 (péptido similar a Glucagón-1). Se trata de un péptido gastrointestinal perteneciente al grupo de las incretinas, cuya función es la estimulación de insulina a través de las células β pancreáticas. Exenatida y liroglutida son antagonistas también de GLP-1. Se ha demostrado en ratones que el tratamiento con Sitagliptina tendría un efecto extrapancreático de inhibición de la DPP-4 ejerciendo así un efecto protector contra la inflamación del tejido adiposo y el NAFLD⁹⁹.

Finalmente, el **trasplante hepático**, es una opción terapéutica, que debe considerarse en los pacientes con NAFLD en fase de cirrosis avanzada, representando menos del 1% de los casos en la infancia. Los resultados en estos pacientes son buenos, aunque a medio plazo pueden reaparecer en el injerto las lesiones histológicas características del NAFLD⁵⁷.

1.3. SÍNDROME METABÓLICO

1.3.1. Definición

El SM se denomina al conjunto de alteraciones metabólicas y cardiovasculares que están relacionadas con la RI y la obesidad abdominal. Se ha convertido en las dos últimas décadas en uno de los problemas sanitarios que más atención y preocupación generan, debido a sus importantes implicaciones en trastornos metabólicos altamente prevalentes y su repercusión en el riesgo aterogénico y cardiovascular.

Fue descrito por primera vez en 1988 por Gerald Reaven, quién determinó que estos factores tendían a ocurrir en un mismo individuo en la forma de un síndrome que denominó “X” donde la RI constituía el mecanismo fisiopatológico básico, con tolerancia alterada a la glucosa o DM tipo 2, obesidad de predominio central, HTA y dislipemia aterogénica¹⁰⁰⁻¹⁰¹. Tras la definición de Reaven, se han ido añadiendo componentes. Así, aunque Kaplan en 1989, define “su cuarteto mortal” con asociación de obesidad androide, intolerancia a la glucosa o DM tipo 2, hipertrigliceridemia o HTA, sería Zimmet, en 1992, quien añadiría la obesidad central como otro factor relacionado con la RI y el hiperinsulinismo¹⁰².

Aunque el SM puede demostrarse en la edad pediátrica, no existen unos criterios claramente definidos para su diagnóstico. Se trata del agrupamiento de una serie de factores clínicos que asociados incrementan el riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular y de la DM tipo 2. La influencia de cada uno de los factores difiere de unos individuos a otros, por lo que el objetivo de tratamiento no es en sí mismo, sino el de cada uno de sus componentes, independientemente de que el paciente tenga uno, varios o todos los componentes del SM⁹.

La gran variabilidad observada en el concepto y su definición a nivel pediátrico, plantea interrogantes acerca de su utilidad real en el contexto clínico, y es por ello, que algunos autores más que referirse a SM, prefieren expresar el riesgo en términos de factores cardiometabólicos. Por otro lado, la escasa información de que se dispone no permite conocer bien hasta qué punto el SM predice la enfermedad adulta¹⁹.

1.3.2. Prevalencia

La prevalencia en la infancia se incrementa en los niños y adolescentes obesos; tanto más, cuanto más obesos son. La mayoría de los estudios demuestran que su prevalencia depende de las definiciones utilizadas¹⁰³. En diversas investigaciones poblacionales de adolescentes sanos de nuestro país, se sitúa alrededor del 5%. En el subgrupo de obesidad se mueve entre el 23 y el 45%. Al no haber aún criterios definitorios, no hay estudios de frecuencia en niños prepúberes¹⁰⁴.

1.3.3. Fisiopatología

El trastorno inicial de la RI parece centrarse en el adipocito por una incapacidad para continuar almacenando los ácidos grasos. En condiciones normales, por la acción de la lipoprotein-lipasa, estimulada por la insulina, los TG circulantes son desdoblados a ácidos grasos y se acumulan en el interior de los adipocitos¹⁰³. En los pacientes obesos, el acúmulo de AGLs en el hígado, las células adiposas, el páncreas, y sobre todo, a nivel músculo-esquelético, interfiere con el normal funcionamiento de la insulina y parece ser el determinante del aumento primario de RI¹⁰⁴.

Para cuantificar la RI se utilizan en una sola determinación la insulinemia, el índice HOMA-IR y el índice QUICKI, pero de una forma menos exacta. Existen pocos estudios en niños sin obesidad que nos den valores de normalidad¹⁰⁴⁻¹⁰⁵.

- La **insulinemia** basal refleja fundamentalmente la RI a nivel hepático, que es la que predomina en ayunas, y no a nivel muscular. Pero esta determinación tiene unos inconvenientes, presenta una gran variabilidad intraindividual debido a la pulsabilidad de la secreción en respuesta al estrés y el ejercicio, falta de estandarización del método bioquímico, escasa validez en sujetos con intolerancia a la glucosa y ausencia de valores normales en niños y adolescentes¹⁰⁴.
- El **índice HOMA** (*Homestasis Model Assessment*) cuya fórmula de cálculo es la siguiente (según Matthews): valor de la insulina en ayuno en $\mu\text{U/mL}$ multiplicado por el valor de glucemia en ayuno (mmol/l) y todo ello dividido por 22,5 y se expresa en mmol/l ¹⁰⁶. Se han publicado varios estudios con niños y adolescentes en nuestro país, uno de ellos, establece el punto de corte (Pc 90) en 3,0 para niños

de 7 a 16 años y otro en 3,43 para menores de 18 años (siendo diferente 3,23, 4,27 y 4,87, según estadios de Tanner II, III, y IV respectivamente)¹⁰⁴.

- El **índice QUICKI** (*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*) se define como $1 / [(\log \text{ de insulina en ayunas } (\mu\text{U/mL}) + \log \text{ de glucosa en ayunas } (\text{mg/dL}))]$. Fue definido en el año 2000 por Katz y cols. y hay estudios que demuestran una adecuada correlación con la prueba de referencia¹⁰⁷⁻¹⁰⁸.

1.3.4. Criterios diagnósticos

Actualmente no hay consenso sobre sus criterios diagnósticos entre las diferentes sociedades científicas. Hay varias definiciones que se han publicado para la edad la edad pediátrica^{21-22,109-111}. La *International Diabetes Federation* (IDF) 2007, lo define como la presencia de obesidad abdominal a través de la medida de la circunferencia de la cintura, y como mínimo dos de los siguientes criterios: hipertrigliceridemia, disminución del HDL-C, alteración de la glucosa e HTA. Divide a la población pediátrica en tres grupos de edad: de 6 a 10 años, de 10 a 16 años y mayores de 16 años son considerados como adultos²¹ (tabla 2).

Edad	Obesidad (cintura abdominal)	Triglicéridos (mg/dl)	HDL colesterol (mg/dl)	Presión arterial (mm/Hg)	Glucosa (mg/dl)
6 < 10	≥ P90	-	-	-	-
10 < 16	≥ P90 o criterio adulto, si este es menor	≥ 150	< 40	Sistólica: > 130 Diastólica: > 85	Glu basal ≥ 100 o SOG ≥ 140 o DM tipo 2
> 16 (criterios del adulto)	Varones: ≥ 94 cm Mujeres: ≥ 80 cm	≥ 150	Varones: < 40 Mujeres: < 50	Sistólica: > 130 Diastólica: > 85	Glu basal ≥ 100 o SOG ≥ 140 o DM tipo 2

P90: Percentil 90; SOG: Sobrecarga Oral de Glucosa

Tabla 2. Criterios de SM en la infancia y la adolescencia de la IDF 2007. El diagnóstico requiere la presencia de obesidad central y como mínimo dos de los criterios restantes²⁰⁻²¹.

Sin embargo, no se establecieron criterios diagnósticos de SM menores de 10 años, por ausencia de datos epidemiológicos, pero se recomienda seguimiento en caso de historia familiar de SM, DM, ECV o presencia de criterios de SM^{18,21,112}. Recientemente, se ha evidenciado la presencia de alteraciones metabólicas sugerentes de SM en niños prepuberales, lo que hace pensar que esta definición es insuficiente¹¹²⁻¹¹³.

En cuanto a la tensión arterial, la mayoría de las Sociedades Científicas consideran este criterio positivo si la tensión arterial es superior al Pc 90 para la edad y sexo correspondiente^{18,22,109-110}. En la tabla 3 se muestran los criterios de la *American Diabetes Association* (ADA) para el diagnóstico de tolerancia alterada a la glucosa y DM.

Glucosa	Normal	Alterada	Diabetes
Ayunas	< 100 mg/dl	100-125 mg/dl*	≥ 126 mg/dl
SOG (2 horas)	< 140 mg/dl	140-199 mg/dl**	≥ 200 mg/dl
Casual	-	-	≥ 200 mg/dl + clínica***

SOG: Sobrecarga oral de glucosa.

*Glucosa en ayunas alterada.

**Intolerancia a glucosa.

***Poliuria, polidipsia.

Tabla 3. Criterios de la ADA para el diagnóstico de tolerancia alterada y diabetes²⁰⁻²¹.

1.3.5. NAFLD y SM

El NAFLD está relacionado con factores de riesgo cardiovascular como puede ser el aumento de la circunferencia abdominal, dislipemia, HTA y la RI¹¹⁴⁻¹¹⁵. Todas estas características constituyen una asociación a varios factores del SM, como obesidad abdominal (central), que juega un papel primordial y su correlación con el diagnóstico de NAFLD, más que el IMC⁴⁴, dislipemia (hipertrigliceridemia y/o hipercolesterolemia)

y la RI. Por lo tanto, el NAFLD es considerado como la manifestación hepática del SM, todavía no hay consenso acerca de si el NAFLD contribuye al SM o viceversa¹¹⁵⁻¹¹⁷.

Es bien conocido que la dieta, ejercicio, obesidad central e hiperlipidemia influyen en factores epigenéticos dependientes del desarrollo y progresión del NAFLD así como del SM, sin embargo, no todos los pacientes con estas características de factores de riesgo de SM, desarrollarán NAFLD. Por lo tanto, no sorprende que exista una predisposición genética establecida, incluyendo los SNPs, que podrían explicar las diferencias étnicas en la prevalencia de enfermedad y en el incremento de riesgo o avance de NASH y fibrosis¹¹⁶.

La patogénesis del SM no es completamente conocida, pero dos factores son cruciales para su desarrollo: obesidad central y la RI. La obesidad central se asocia a HTA, hipertrigliceridemia e hiperglucemia. El exceso de grasas en niños tiene un aumento de riesgo cardiovascular en la edad adulta¹¹⁶.

Actualmente, se están iniciando estudios para la búsqueda de variantes genéticas que puedan usarse para identificar sujetos con una susceptibilidad genética o resistencia a enfermedades multifactoriales, incluyendo NAFLD y SM. Estas variantes genéticas se encuentran en el DNA en heterocigosis u homocigosis, y pueden asociarse con rasgos específicos de estas enfermedades obteniendo un alto valor predictivo como marcadores de estas enfermedades. Las variaciones de una sola base – par o de los SNPs han recibido gran atención por el potencial marcador genético¹¹⁶. Aunque la susceptibilidad genética de NAFLD y SM no está completamente conocida, el desarrollo se asocia con los SNPs a nivel genético cuya función es el control de la RI, metabolismo lipídico, inflamación y estrés oxidativo.

1.3.6. Papel de la obesidad central, inflamación e insulinorresistencia

Quizá uno de los hallazgos más alarmantes y dramáticos de la última década ha sido el enorme incremento de DM tipo 2 en niños y adolescentes. Antes se pensaba que la DM tipo 2 era extraordinariamente rara en población infantojuvenil¹⁰². Probablemente, sea producido porque la obesidad severa se asocia con altos índices de intolerancia a la glucosa, así como el aumento de IMC que se correlaciona con el desarrollo de SM y en consecuencia, con DM tipo 2 y ECV, además de RI.

Recordemos que la DM tipo 2 difiere esencialmente de la DM tipo 1. Dichas diferencias tienen importantes implicaciones para el desarrollo de estrategias destinadas a reducir complicaciones. La DM tipo 1 se caracteriza por una destrucción autoinmunitaria de las células β pancreáticas, que ocasiona una deficiencia absoluta de insulina. En la DM tipo 2 existe una deficiencia relativa de insulina, producida por una resistencia (periférica) de la misma, así como un incremento de la producción de glucosa hepática (figura 6). Durante la pubertad se incrementa la RI, lo que provoca una hiperinsulinemia, después de la pubertad, las respuestas basales y postprandiales descienden¹¹⁸.

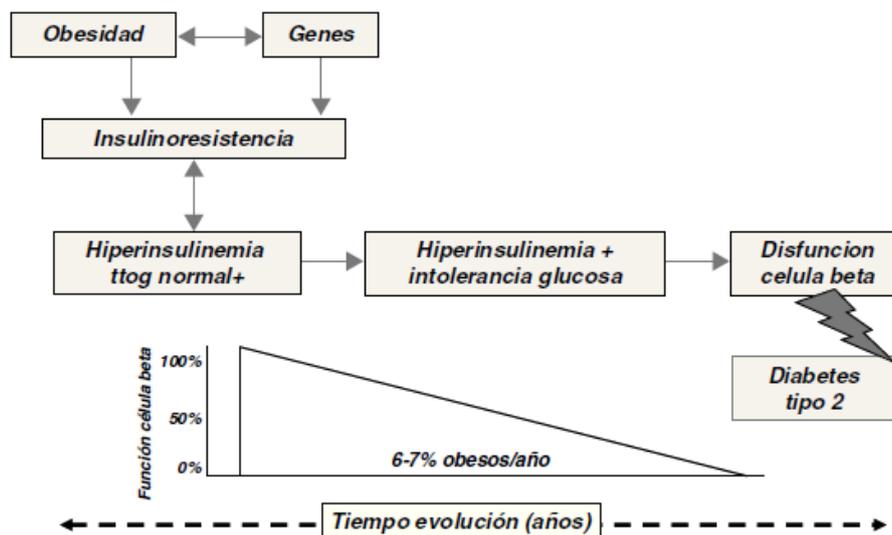


Figura 6. Historia natural de la diabetes tipo 2 en los pacientes obesos. Abrev: ttog: test de tolerancia oral a la glucosa. Tomada de Yeste y cols.¹¹⁹

En condiciones normales, la tasa de secreción pancreática de la insulina es capaz, a unas determinadas concentraciones plasmáticas, de promover la utilización de glucosa por los tejidos periféricos, de suprimir la síntesis hepática de glucosa, y de inhibir las síntesis de las VLDL. La resistencia periférica a la insulina, se define como aquella situación en la cual, para poder realizar las funciones descritas anteriormente, se requieren unos niveles de insulina más elevados, y por tanto, mayor secreción de insulina por las células β ¹²⁰. Se estima que aproximadamente el 55% de la variabilidad

de la RI en los niños está determinada por el contenido de tejido adiposo tras ajustar por edad, sexo, raza y estadio puberal¹¹⁹.

El tejido adiposo es ahora considerado como un órgano endocrino, el cual produce y lanza a la circulación gran variedad de moléculas multifuncionales, denominadas adipoquinas, involucradas en las alteraciones del SM. Estas sustancias ejercen un papel muy destacado en la regulación del metabolismo y homeostasis energética del organismo (figura 7).

En los adipocitos, la mala alimentación por el elevado consumo de azúcares y grasas saturadas, causa una ruta específica de depósito de lípidos y estrés metabólico, el cual activa cascadas de señales que inducen estrés oxidativo y activan la respuesta inflamatoria. Dichas adipoquinas, tienen acción local (por ejemplo, en los macrófagos) y efectos sistémicos como en el músculo e hígado. Además, esta circulación incluye (TNF- α , IL-6, leptina, adiponectina, proteína transportadora del retinol-4 y resistina) que juegan un papel en la inflamación de los sujetos con RI, NAFLD y predisposición a SM.^{116,119}.

La hiperinsulinemia inicial sería suficiente para mantener los niveles de glucemia pero, si se acompaña en su evolución de insuficiente secreción de insulina, aparecería intolerancia a la glucosa y finalmente DM tipo 2¹²¹.

Asimismo, el estado protrombótico observado en el SM produce cambios en la coagulación, sistema fibrinolítico y las células endoteliales vasculares¹⁰³.

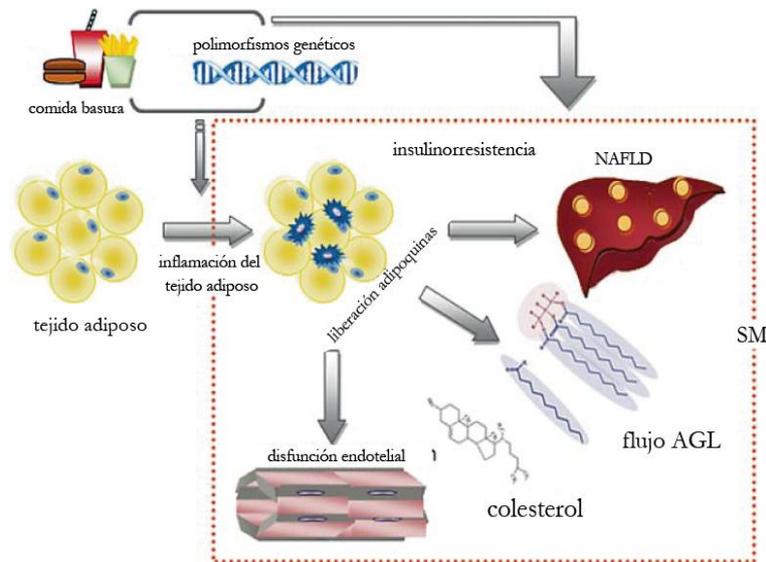


Figura 7. Esquema resumen de los posibles mecanismos que mantienen el círculo vicioso entre el NAFLD y el SM en pediatría¹¹⁶.

La obesidad es una situación clínica en la que se asocian varios fenómenos inflamatorios que en parte pueden ser mediados a través de IL de síntesis adipocitaria y monocitaria¹²². Se asocia a un mayor riesgo de tener NAFLD y contribuye a la progresión de hepatopatías de diferentes etiologías, como la hepatitis crónica y posterior evolución a NASH y cirrosis. El descubrimiento de que el tejido adiposo es un tejido sometido a un estado de inflamación crónica capaz de secretar adipocinas ha permitido establecer un nexo de unión entre las alteraciones metabólicas que conducen al acúmulo de TG y a la inflamación hepática¹²³.

1.4. FISIOLÓGÍA DEL TEJIDO ADIPOSO: EL TEJIDO ADIPOSO COMO ÓRGANO ENDOCRINO

Durante muchos años se ha tenido en cuenta que el tejido adiposo realiza una labor muy importante sobre la homeostasis energética y los lípidos corporales totales, considerándose el principal lugar de almacenaje de energía.

Existen evidencias epidemiológicas desde hace décadas, de una relación entre obesidad y estado proinflamatorio¹²⁴. En los últimos años, se ha puesto de manifiesto que el tejido adiposo es un órgano extraordinaria y metabólicamente activo, productor de múltiples moléculas, multifuncionales, proinflamatorias y hormonales, denominadas colectivamente adipoquinas, algunas de ellas con receptores específicos en el hipotálamo, que regulan el apetito y la saciedad, y otras con efectos sobre la mayoría de los órganos y aparatos del niño. Además, se han aislado receptores en el adipocito para la mayoría de las hormonas hipofisarias e hipotalámicas, indicando que en conjunto existe un “diálogo endocrinológico” entre el adipocito y el sistema nervioso central (SNC), y viceversa^{5,17,124-125}.

El concepto clásico de inflamación hace referencia a la respuesta del organismo ante la infección o las heridas, caracterizado por calor, rubor, dolor y tumefacción, con el fin del restablecimiento de la homeostasis. En general, se considera que la respuesta inflamatoria es beneficiosa, pero si se descontrola puede llegar a ser potencialmente fatal, como ocurre en el shock séptico. Sin embargo, en la obesidad se acompaña frecuentemente de un cierto grado de inflamación, que se denomina inflamación crónica de bajo grado o para-inflamación. Difiere de la inflamación clásica en que no presenta los signos descritos, pero es similar en cuanto que comparte las alteraciones en los mediadores de inflamación típicos y las rutas de señalización. La inflamación crónica de bajo grado que acompaña a la obesidad, se pone de manifiesto a nivel de la circulación en un aumento de los marcadores de inflamación¹²⁴.

El tejido adiposo consta de dos componentes esenciales, los adipocitos y la matriz estromo-vascular. Los adipocitos constituyen la célula específica del mismo, siendo la acumulación de lípidos su capacidad fundamental (figura 8). La fracción estromo-vascular está compuesta por una matriz de colágeno, nervios, sangre y vasos¹²⁶.

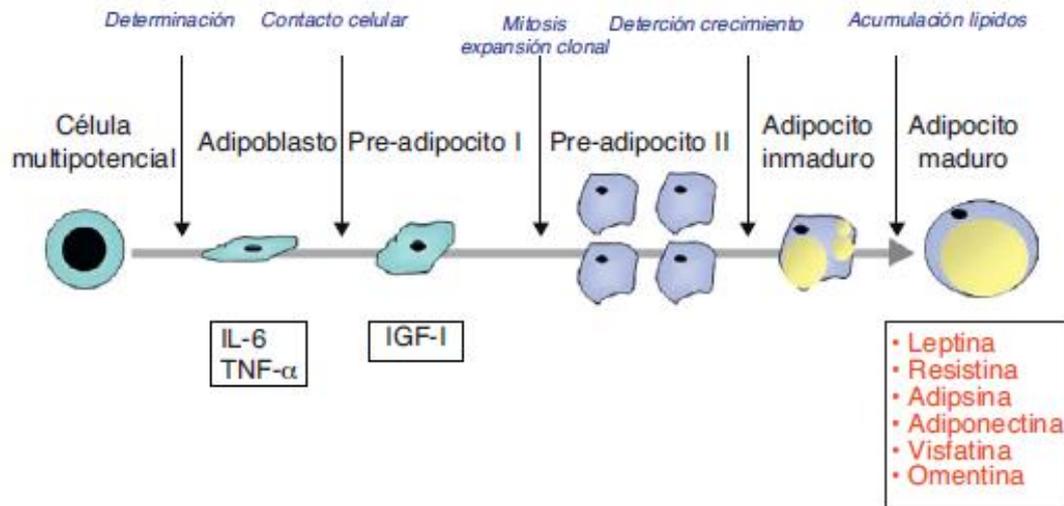


Figura 8. Diferenciación adipogénica de las células mesenquimales pluripotenciales hasta el adipocito maduro. Abreviaturas: IGF-I: factor de crecimiento relacionado con la insulina número 1; IL-6: interleuquina-6; TNF- α : factor de necrosis tumoral α . Tomada de Martos-Moreno y cols.¹²⁶

El desarrollo de la obesidad determina la instauración de cambios histológicos, metabólicos y endocrinos en el tejido adiposo blanco (TAB). Estos cambios vienen determinados por diferentes factores:

- La capacidad del TAB para el reclutamiento de nuevos adipocitos desde los preadipocitos, una vez los adipocitos preexistentes han alcanzado tamaño “crítico” mediante las modificaciones paracrinas de estos.
- La capacidad del TAB para producir proteínas de quimioatracción (quimioquinas) que incrementan los subtipos inflamatorios de monocitos y macrófagos, con la modificación del componente estromal de secreción de citoquinas.
- El cambio en la secreción de adipoquinas de los adipocitos hipertróficos, en comparación con el de aquellos más pequeños¹²⁶.

La evidencia clínica sugiere que los adipocitos pueden secretar adipoquinas que pueden actuar de forma local o sistémica¹²⁷⁻¹²⁹. Es posible predecir un aumento de peso y en consecuencia, obesidad a través de la elevación de estos marcadores producidos por los adipocitos, macrófagos y células estromales del tejido adiposo. Existe otra razón por la que se presenta inflamación y es debida a la hipoxia en áreas de depósito de grasa; ya que a medida que la masa grasa se incrementa, la red vascular es insuficiente para mantener la normoxia y se estimula la angiogénesis¹²⁸⁻¹²⁹.

A medida que aumenta el tejido adiposo, se modifica la producción de citoquinas y se desencadenan una serie de procesos fisiopatológicos que van a conducir a un incremento del riesgo cardiovascular y otras comorbilidades (figura 9). Además, la mayor parte de los mediadores de la inflamación y las adipoquinas alteradas en la obesidad se ven significativamente mejoradas con la pérdida de peso¹²⁴.

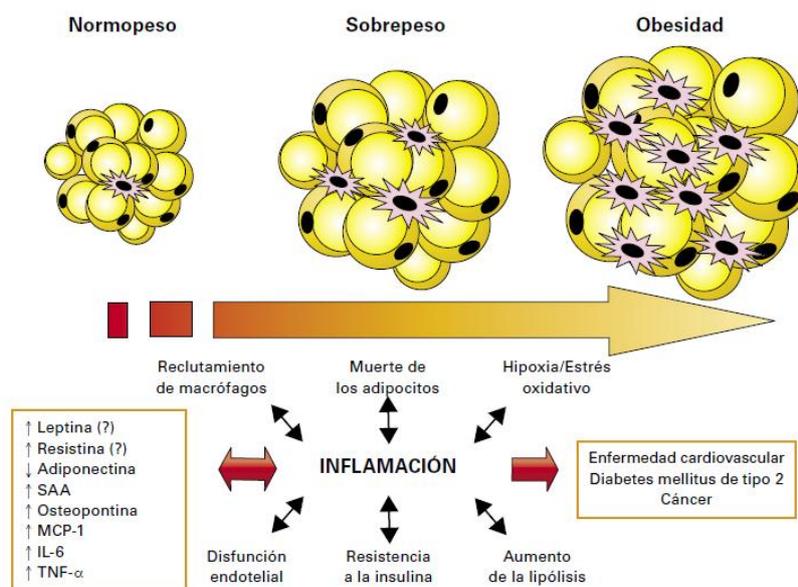


Figura 9. Relación entre la expansión del tejido adiposo y el incremento del estado proinflamatorio. Abrev. IL-6: interleuquina 6. MCP-1: proteína quimioatrayente de monocitos- 1. SAA: amiloide sérico A. TNF-α: factor de necrosis tumoral α. Tomada de Gómez-Ambrosi y col¹²⁴.

➔ Biomarcadores de inflamación: estado inflamatorio de baja intensidad

El término “adipocitoquinas” fue el inicialmente introducido por Funahashi y cols.¹³⁰ en 1.999 y este término es el que se ha extendido. Sin embargo, se trata de un término potencialmente engañoso, ya que existen otras sustancias también secretadas por los adipocitos y que no se tratan de citoquinas, por este motivo, lo más correcto es denominarlas adipoquinas, ya que esto no implica que las proteínas pertenezcan a un grupo en particular¹²⁷.

Las adipoquinas son sustancias secretadas por el tejido adiposo que participan en la regulación del consumo de energía, en el metabolismo de lípidos y proteínas, el equilibrio entre glucosa e insulina, el estrés oxidativo, la aterosclerosis, la inflamación y la integridad cardiovascular¹²⁸ (figura 10).

Hay una creciente lista de adipoquinas implicadas en la inflamación (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, factor de crecimiento nervioso (NGF) y en la respuesta de fase aguda (inhibidor del activador de plasminógeno-1, haptoglobina, suero amiloide A)¹²⁷. La producción de estas proteínas por el tejido adiposo se incrementa en la obesidad y los niveles elevados de varias proteínas de fase aguda y citoquinas inflamatorias circulantes, ha llevado a la opinión de que la obesidad se asocia al estado inflamatorio crónico de bajo grado y que esto se vincula causalmente a la RI y SM^{127,131}.

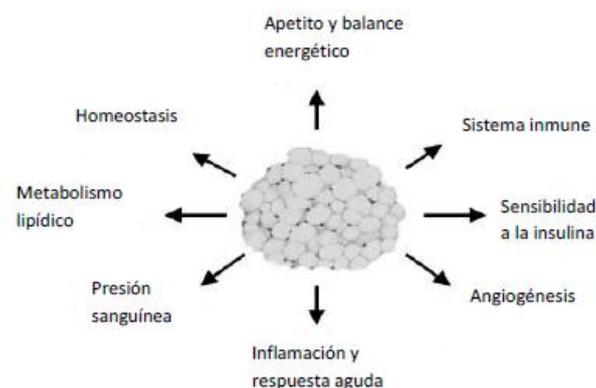


Figura 10. Funciones de las adipoquinas secretadas por los adipocitos (adaptación de Trayhurn y cols. 2004)¹²⁷.

Se revisará el papel que juegan dichos biomarcadores en la inflamación que se produce en la obesidad y se describirá la función de las biomoléculas involucradas en la inflamación y hormonas más estudiadas, así como la interacción entre adipocitos y macrófagos.

1.4.1. **Adiponectina**

La adiponectina es una proteína de 30 kDa descrita por primera vez en 1995, se denomina también AdipoQ, GBP28, apM1¹³¹⁻¹³⁴. El gen de la adiponectina se encuentra en el brazo largo del cromosoma 3q27, consta de 244 aminoácidos y está compuesta por un péptido señal, un dominio colágeno y un dominio globular en el extremo carboxiterminal, el cual presenta gran homología estructural con el colágeno tipo VIII, X, y con el componente C1q del complemento y el dominio globular tiene una similitud muy parecida con el TNF- α ¹³⁵⁻¹³⁶. Posee dos receptores específicos adipoR1 y R2, distribuidos de forma ubicua por el organismo pero de forma mayoritaria en el músculo en el hígado, respectivamente¹²⁶.

A diferencia de la leptina, la concentración sérica de la adiponectina tiene una relación inversa con la masa de grasa corporal y el grado de la RI y al igual que ésta es un regulador a largo plazo del apetito y del metabolismo, además de su efecto antiinflamatorio, ya que inhibe la actividad fagocítica y la producción de TNF- α de los macrófagos. Al actuar sobre la expresión y secreción del TNF- α , estimula la producción de IL-6 que también inhibe su secreción^{128,137-138}. Modula la respuesta inflamatoria de las células endoteliales, la inhibición del NF- κ B, la activación y liberación del TNF- α , suprime la acción de los macrófagos e induce la expresión de citoquinas proinflamatorias en los leucocitos maduros¹³⁸.

Es sintetizada solo en el tejido adiposo, y así los adipocitos con su secreción de adiponectina, sensibilizan los tejidos periféricos a la acción de la insulina¹³⁹, mejorando los parámetros del metabolismo lipídico que constituye su principal acción. Además, ejerce efectos antiaterogénicos directamente en el endotelio vascular¹²². Sus niveles circulantes están reducidos en la obesidad, estados de la RI y DM tipo 2, así como en la ECV y la HTA^{119,124,128,138,140}.

Su acción antidiabética y de mejora de la sensibilidad se explica en gran parte por sus efectos en el metabolismo hepático y muscular. Inhibe la gluconeogénesis hepática, aumenta la captación y la utilización de glucosa por el músculo esquelético y favorece la reducción del depósito de TG en hígado y músculo, ya que estimula la oxidación de ácidos grasos y suprime la lipogénesis. En niños y adolescentes, la adiponectina es un excelente factor predictivo de sensibilidad a la insulina, con independencia del grado de adiposidad, la reducción de los niveles de esta citoquina se ha implicado como mecanismo patogénico de la RI y del SM^{119,141}.

Sus dos receptores, denominados adipoR1 y adipoR2, presentan diferente afinidad por el dominio globular o por la molécula completa¹³⁸. El **adipoR1** muscular estimula la AMP-K (quinasa dependiente de adenosín-monofosfato) induciendo la proliferación de PPAR- γ (receptor activado del proliferador de peroxisoma gamma) y como resultado, la expresión de enzimas implicadas en el catabolismo de los ácidos grasos y en la captación de glucosa. Por otro lado, estimula la expresión y el transporte hacia la membrana celular del miocito, el transportador de glucosa número 4 (GLUT 4) y al mismo tiempo, modulando la señalización del receptor de insulina. La estimulación del receptor **adipoR2** hepático y en consecuencia, la activación del AMP-K, inhibe la gluconeogénesis por la modulación de la actividad de la glucosa-6-fosfatasa y de la fosfo-enol-pirúvico descarboxilasa¹²⁶ (figura 11 A y B).

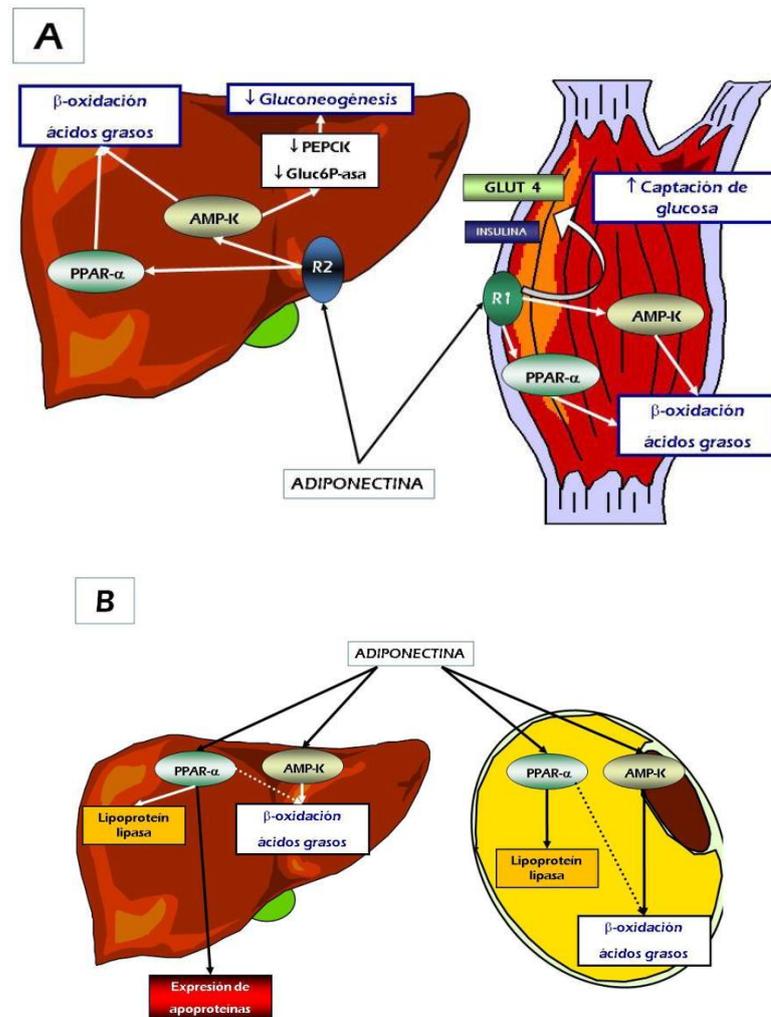


Figura 11 A y B. Representación esquemática de las principales acciones metabólicas de la adiponectina sobre el metabolismo de los hidratos de carbono en el hígado y en el músculo (A) y sobre el metabolismo lipídico en el hígado y los adipocitos (B). Tomada de Martos-Moreno y cols.¹²⁶

Presenta un efecto antiinflamatorio, que parece deberse a que inhibe la expresión de moléculas de adhesión (ICAM-1 y VCAM-1) inducida por el TNF- α . Disminuye la respuesta inflamatoria regulando la maduración de los macrófagos y la señalización a través de NF- κ B suprimiendo la formación de células espumosas así como la proliferación y migración de células de músculo liso vascular e inhibición de las metaloproteasas, responsables de la fractura de la placa de ateroma^{124,126}.

1.4.2. Leptina

La leptina es una hormona proteica de 163 aminoácidos y de 16 kDa de peso molecular. El gen de la leptina descubierto en el año 1994 por Zhang y cols.^{128,142} aunque previamente había sospecha de su existencia, se sitúa en el cromosoma 7 (LEP, región 7q 31, 1) y el gen de su receptor, descubierto entre 1995 y 1996, está localizado en el cromosoma 1 (1p32). Este producto del gen *ob* se denomina leptina, término derivado de la palabra *leptos* que significa “delgado” en griego¹²⁸.

La leptina fue inicialmente definida como la hormona anti-obesidad, por su capacidad de regular la comida a través de la regulación hipotalámica, por su acción bloqueadora del neuropéptido Y. La leptina actúa más como una señal de “adiposidad” que como una señal de saciedad. Sus niveles séricos se correlacionan con el contenido graso corporal y fluctúan en relación con los cambios en el mismo y con su contenido de TG, aunque con gran variabilidad interindividual para un mismo IMC¹³⁸.

La leptina ejerce sus acciones biológicas uniéndose a sus receptores. Estos son codificados por el gen diabetes (*db*) y pertenecen a la subfamilia de receptores de citoquina clase 1. El *splicing* alternativo del gen *db* da origen a las 6 isoformas de los receptores que se clasifican en formas largas, cortas y solubles. Todas las isoformas comparten un dominio de unión al ligando extracelular idéntico, mientras que la porción intracelular varía de dominio corto: (Ob-Ra, Ob-Rc, Ob-Rf) con limitadas capacidades de señalización, la forma Ob-Rb encontrándose en casi todos los tejidos y parece ser la única capaz de transducir la señal de la leptina¹³⁸ y la forma soluble Ob-re que carece de dominio citoplasmático. La unión de la leptina con el receptor de forma larga Ob-Rb resulta en la activación de la familia Jak2 traductor de señal y activador de la vía de transcripción 3 (STAT 3)¹⁴⁰.

Su producción se localiza mayoritariamente en el tejido adiposo, aunque se ha demostrado también en otros tejidos como el fundus del estómago, el músculo esquelético, el hígado y la placenta. Circula en plasma unida a proteínas de transporte, que se unen a los receptores específicos localizados en el hipotálamo (núcleo arcuato, núcleo paraventricular y dorsomedial, así como el hipotálamo ventromedial y lateral)¹²⁶, donde inhibiría la secreción de neuropéptido Y y del AgRP (*Agouti-related peptide*) estimulando la producción de proopiomelanocortina (POMC) y del “transcrito regulado por cocaína y anfetamina” (CART), dando lugar así a la supresión de la ingesta y a un

incremento del gasto energético. Genera estímulos de saciedad al mismo tiempo que inhibe los estímulos orexígenos¹⁴³ (figura 12).

Los niveles circulantes de leptina están asociados con la masa del tejido adiposo y también reflejan cambios inmediatos en el estado nutricional, ya que disminuyen rápidamente después del ayuno. En la obesidad, se observa un aumento en los niveles séricos de leptina libre, produciéndose un estado de “resistencia a la leptina” desencadenada por una saturación en su transporte a través de la barrera hematoencefálica acompañado de una defectuosa señalización a nivel del hipotálamo¹²⁶. Se ha demostrado que a mayor concentración de leptina, mayor es el grosor de la capa subcutánea¹⁴⁴.

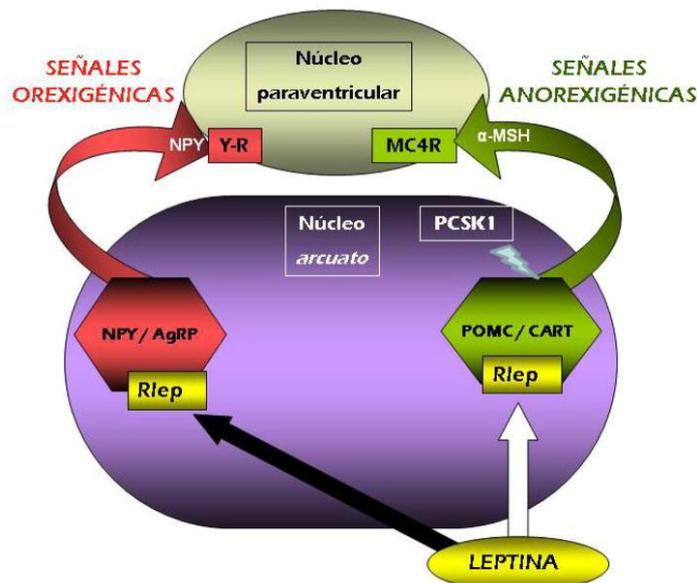


Figura 12. Esquema de la integración hipotalámica de los efectos anorexígenos de la leptina en el núcleo arcuato hipotalámico. Tomada de Martos-Moreno y cols.¹²⁶ La flecha blanca indica la estimulación sobre las neuronas productoras de POMC/CART, procesando la PCSK1 para producir α-MSH. La flecha negra indica su efecto inhibitor sobre las neuronas productoras de NPY/AgRP. Abreviaturas: MC4R: Receptor número 4 MSH; NPY/AgRP: Neuronas productoras de neuropéptido Y y del péptido relacionado con la proteína Agouti; POMC/CART: Neuronas productoras de proopiomelanocortina y del transcrito relacionado con cocaína y amfetamina; PCSK1: Convertasa de proteínas tipo subtilisina kexina 1; RLEP: Receptor de leptina; α-MSH: Fracción alfa de la hormona estimulante melanocítica.

Existe otro mecanismo de acción, a nivel de órganos periféricos, donde se estimula la AMP-K en los miocitos, aumentando el gasto energético. Desempeña un papel muy importante en la regulación del peso corporal de forma integrada a nivel central y periférico, de manera que facilita el uso de la energía almacenada y evita así la aparición de sobrepeso y obesidad.

Entre otras funciones también podemos destacar: promoción del crecimiento, el metabolismo óseo, regulación función inmune, mitosis celular y desarrollo de otros órganos^{126,143}. Estimula la secreción de glucosa en el músculo y en el adipocito, aumenta la sensibilidad periférica a la insulina, estimula la gluconeogénesis y la glucogenólisis hepáticas, inhibe la ingesta de nutrientes y aumenta el metabolismo basal, así como inhibir la lipogénesis y estimular la lipólisis¹⁴³.

1.4.3. Resistina

Es una citoquina de 108 aminoácidos, perteneciente a la familia FIZZ (del inglés, *found in inflammatory zone*), que ejerce un efecto fundamentalmente proinflamatorio. Se ha demostrado el riesgo incrementado de DM tipo 2 en pacientes con niveles elevados de resistina^{126,145}. Se ha propuesto al igual que otras adipocinas su contribución a los trastornos metabólicos directamente o a través de los procesos inflamatorios¹⁴⁶. Es una proteína de 12 kD que es secretada por células del sistema inmunitario, tejido adiposo y células epiteliales. También se puede sintetizar por las células mononucleares a nivel periférico¹²⁸.

La resistina inhibe la adipogénesis, pero al mismo tiempo aumenta su expresión durante la diferenciación de los adipocitos, indicando que podría actuar como una señal negativa de retroalimentación para reducir la formación de tejido adiposo. Podría estar implicada en la inflamación, ya que ejerce un efecto activador directo de las células endoteliales a través de endotelina-1 e induce la expresión de moléculas de adhesión VCAM-1 e ICAM-1 y de quimioquinas¹²⁴.

1.4.4. Proteína C reactiva ultrasensible

La proteína C reactiva es una proteína pentamérica compuesta por 5 subunidades (protómeros) globulares unidos de forma no covalente, asociados en un pentámero cíclico que es altamente sensible como marcador de inflamación general. Sus niveles aumentan rápidamente en respuesta a los traumatismos, inflamación, infección, e incluso antes de la producción de anticuerpos específicos disminuyendo rápidamente también cuando hay resolución de la condición¹⁴⁷⁻¹⁴⁸. Su síntesis es estimulada por IL-6, IL-1, glucocorticoides y otras hormonas. Durante mucho tiempo, se consideró un mero espectador en la enfermedad vascular, pero la nueva evidencia señala que puede ser no solo un marcador, sino un jugador activo en el desarrollo de la patología cardiovascular¹⁴⁸.

Se ha determinado la presencia de PCR en arterias que presentan lesiones arterioescleróticas siendo considerada un predictor independiente de enfermedad coronaria, ya que acelera la aterosclerosis mediante el incremento de la producción de otras moléculas proinflamatorias mediante la expresión del PAI-1, la adhesión de moléculas a las células endoteliales, el descenso de la producción de óxido nítrico y el incremento en la captación de LDL-C¹⁴⁹. Es decir, desde un punto de vista fisiopatológico, la PCR participa en el proceso aterogénico¹⁴⁹⁻¹⁵⁰.

El aumento de la PCR conduciría al desarrollo de complicaciones cardiovasculares, ya que se ha detectado una elevación de dicho parámetro en relación con el aumento del GIMc, un marcador subclínico de aterosclerosis¹⁵⁰.

1.4.5. TNF- α

Es una hormona proteica de 17 kDa de peso molecular. Es una de las moléculas proinflamatorias más potentes, interviniendo de forma precoz y universal en todo tipo de reacciones participando en la inflamación sistémica. Es un regulador del tejido adiposo porque actúa de manera autocrina y paracrina en multitud de procesos, incluyendo la apoptosis^{128,151}. Se produce por gran variedad de células como los macrófagos, linfocitos, células endoteliales, miocitos, fibroblastos, células neuronales y adipocitos.

Induce la producción de IL-6, que es el mayor determinante de la respuesta en fase aguda y regula la síntesis de NFG entre otros^{127,152,153} jugando un papel importante en la mediación de la RI en los pacientes obesos a través de su sobreexpresión en el tejido graso¹⁵². Este fue el primer nexo funcional entre la obesidad y la inflamación y a través de los años ha envuelto el concepto de inflamación metabólica¹²⁹.

1.4.6. **IL-1, IL-6, IL-8**

La **IL-1** es una citoquina liberada por macrófagos, monocitos y células dendríticas, principalmente por macrófagos activados, en respuesta al TNF- α . Existen diversos tipos de IL-1: IL-1 α , IL1 β , IL-1 RA. Varias citoquinas pertenecientes a la familia de la IL-1, son potentes moléculas proinflamatorias¹⁵⁴⁻¹⁵⁵. La IL-1 β interacciona con dos tipos de receptores siendo un importante mediador de la respuesta inflamatoria y está implicada en variedad de actividades celulares. Presenta tanto acciones estimuladoras, como inhibitorias, sobre diversos tipos celulares e incluso, apoptosis, la diferenciación y la proliferación celular. En combinación con la IL-6, eleva las proteínas de fase aguda (PCR, fibrinógeno) presentando así un efecto proinflamatorio¹⁵⁶ producto de la liberación de histamina por los mastocitos, causando vasodilatación e inflamación localizada y promoviendo la síntesis de PG, leucotrienos, e IL-8.

En niños que presentan mayor IMC o adiposidad se ha demostrado que presentan elevación de IL-1 β y además que existe una asociación inversa y estadísticamente significativa con las HDL-C por lo que las concentraciones de IL-1 β se elevan en obesidad¹⁵⁷. Kamari y cols. demostraron que la IL-1 β incrementa la acumulación de lípidos en los hepatocitos, regula la inflamación, la RI hepática, la fibrosis y que la deficiencia de IL-1 α y IL-1 β reduce notablemente la progresión de NAFLD, NASH y fibrosis hepática en ratones¹⁵⁴⁻¹⁵⁵.

La **IL-6** es una citoquina proinflamatoria de 22 a 27 kDa con varios grados de glicosilación. Es secretada por las células del sistema mononuclear fagocítico (SMF) en cualquier localización, como el TNF- α y la resistina, aunque los adipocitos también la sintetizan al tiempo que expresan su receptor específico¹²⁶. Su producción se incrementa en relación a una mayor adiposidad, relacionándose sus concentraciones circulantes con

el porcentaje de grasa corporal. En cuanto a los compartimentos, se produce más cantidad a nivel de la grasa subcutánea en relación con la grasa visceral^{128,146}.

Recientemente, se ha descrito la posibilidad de que sea uno de los marcadores más precoces del inicio de las alteraciones asociadas al desarrollo de obesidad en poblaciones más jóvenes. Se ha postulado que sea el nexo de unión entre inflamación, obesidad, estrés y ECV, proponiendo su papel en los trastornos coronarios^{126,146,158}, de hecho, se ha demostrado asociación entre sus valores y el aumento del GIMc, y por tanto, con la aterosclerosis subclínica¹⁵⁹. Estimula la síntesis de proteínas de fase aguda, así como la regulación del metabolismo glucídico y lipídico. Por otro lado, reduce la capacidad de la insulina para suprimir la producción hepática de glucosa, disminuyendo la captación de glucosa inducida por la insulina a nivel músculo-esquelético. Presenta efectos autocrinos y paracrinos sobre los adipocitos, además de diversos efectos endocrinos. Por todo esto, su papel en la relación entre obesidad e inflamación parece evidente aunque su implicación en el desarrollo de la RI no ha sido bien comprendido¹²⁴.

La **IL-8** es una citoquina proinflamatoria producida por distintos tipos celulares implicados en aterosclerosis como en las células endoteliales y los monocitos de sangre periférica. Actúa como un quimioatrayente local de neutrófilos y células T, induciendo la migración y adhesión de los monocitos hacia el espacio subendotelial, constituyendo así un paso inicial a la génesis de aterosclerosis. Además, disminuye los inhibidores tisulares de metaloproteinasas específicas, y por tanto, se aumenta la liberación local de metaloproteinasas que degradan la matriz, conduciendo a una debilidad de la placa aterosclerótica avanzada¹⁶⁰⁻¹⁶¹.

1.4.7. **Lipocalina 2**

Es una proteína de 25 kDa, de la familia de las lipocalinas y es producida por células inmunes, principalmente neutrófilos y adipocitos. Sus niveles están incrementados en adultos con SM y obesidad, aunque sus valores en investigaciones realizadas en niños obesos, son todavía controvertidos¹⁶². Se ha descrito como un marcador de inflamación relacionado con la obesidad y la RI. La lipocalina 2 expresa un alto nivel de expresión en el tejido adiposo y se encuentra sobreexpresada tanto en este

tejido como en el hígado de ratones obesos diabéticos. Su expresión se ve estimulada por factores que promueven la RI, como los corticoides o TNF- α , por lo que se ha sugerido que tiene un efecto autocrino o paracrino sobre los adipocitos al antagonizar el efecto de las moléculas proinflamatorias pudiendo ocasionar un efecto supresor sobre la liberación de citoquinas por los macrófagos¹²⁴.

1.4.8. **Proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1)**

Es una quimiocina cuya principal función es ser quimioatrayente de monocitos y mediar la adhesión de estos al endotelio con la inflamación. Se produce en el TAB y sus niveles en suero se relacionan directamente con el IMC encontrándose elevados en pacientes con NAFLD¹⁶³. Se trata de uno de los factores críticos que ligan la obesidad a la inflamación¹²⁸. La MCP-1 juega un papel importante en la progresión de la inflamación hepática y fibrosis, tanto en el aumento de la expresión hepática como en los niveles circulantes de suero que se han descrito en NASH¹⁶³.

1.4.9. **Factor de crecimiento nervioso (NGF)**

Es un complejo proteico pentamérico de 130 kDa, con una subunidad β responsable de toda su actividad biológica, sintetizada por los adipocitos. Se han identificado dos receptores: trkA y p95, pero la actividad neurotrópica del NGF está mediada únicamente por el trkA siendo este receptor específico y de alta afinidad para el NGF. Su expresión y secreción se incrementa por la acción del TNF- α ¹⁵³.

Inicialmente, se le atribuyó la función de ser una señal clave para el desarrollo y la supervivencia de la inervación simpática de un tejido, sin embargo, ahora se reconoce un papel mucho más amplio que simplemente el ser una señal neurotrópica, y es estar involucrado tanto en respuestas inmunes como inflamatorias^{127,153,164}. Bulló y cols. demostraron elevación de sus valores en mujeres obesas y con SM, revelando que se trata de una citoquina implicada en la obesidad y mantenimiento de sus comorbilidades¹⁶⁴.

1.4.10. Factor de crecimiento hepatocitario (HGF)

Es una citoquina descubierta en 1984, en el suero de rata. El HGF maduro consta de 697 aminoácidos, con dos subunidades α y β unidas por un puente disulfuro producido por las células mesenquimales. Tiene múltiples funciones endocrinas y paracrinas tales como la protección frente a la apoptosis¹⁶⁵. En el hígado, el HGF y su receptor c-Met son los principales responsables de iniciar una respuesta reparadora tras un daño. Sus principales respuestas para controlar el daño y reparar el tejido están relacionadas con procesos mitogénicos, morfogénicos, de supervivencia así como el control del estado redox y el estrés oxidante. Gutiérrez Ruiz y cols.¹⁶⁶ señalaron que el HGF induce la expresión de proteínas antioxidantes y de supervivencia que involucran rutas de señalización de la reparación.

1.4.11. Adipsina o Factor D

Es una proteína conocida también como proteína estimuladora de la acilación, pertenece al complejo sistema de componentes de la vía alternativa del complemento (adipsina, factor C3 y factor B). Su función es estimular el almacenamiento de TG en los adipocitos, incrementando la captación de glucosa y re-esterificación de los ácidos grasos, así como inhibir la lipólisis. Este complejo sistema es sintetizado por los adipocitos y está elevado en la obesidad y disminuido en los estados de pérdida de peso y ayuno¹⁶⁷.

1.4.12. Inhibidor del Factor activador de plasminógeno-1 (PAI-1)

Es una proteína de 50 kD de peso molecular producida principalmente por las células endoteliales, plasma, plaquetas, macrófagos y por los adipocitos. Su papel en la obesidad no está bien dilucidado, pero se pueden observar niveles aumentados en personas con obesidad, DM tipo 2 y estados proinflamatorios^{128,146}. Es un factor protrombótico que inhibe la plasmina, evitando así la destrucción de la fibrina que se acumula en el lugar de la lesión vascular. Produce una afectación de la fibrinólisis y favorece el riesgo cardiovascular por la elevación de sus niveles presentes en la obesidad^{127,168}.

La medición del PAI-1 es útil como predictor de DM tipo 2, independientemente del SM, identificando así individuos con un mayor riesgo¹⁶⁹. La síntesis del PAI-1 es inducible y se ha especulado que la obesidad y la RI representan una situación favorable para la expresión de inductores de su síntesis, entre ellos la insulina, TNF- α y TNF- β . Su expresión está estrechamente relacionada con el tejido adiposo en sujetos de obesidad mórbida, estableciéndose una relación entre el PAI-1 y los trastornos cardiovasculares¹⁴⁶.

1.5. ADIPOSIDAD VISCERAL

El uso de la ecografía para la determinación de la distribución grasa fue introducido por Armellini y cols.¹⁷⁰ donde demostraron en mujeres obesas una fuerte correlación entre la medida de la grasa visceral estimada por ecografía y el área de tejido adiposo visceral medido por TAC. También, las medidas ecográficas se han asociado con las características de SM y adiposidad central más fuertemente que los datos antropométricos¹⁷¹. En los últimos años ha crecido la evidencia acerca de que no solo la cantidad de grasa influye en el riesgo metabólico y la ECV, sino también su distribución¹⁷². Para valorar sus depósitos se han creado diversos métodos y realizado estudios para la medición de la grasa visceral.

Índices ecográficos

Desde 1990, se han propuesto algunos índices para explotar completamente el potencial de la ecografía en el análisis de la distribución grasa. Estos índices incluyen la medida de la grasa intraabdominal, la grasa preperitoneal, la subcutánea y la mesentérica¹⁷¹ (figura 13).

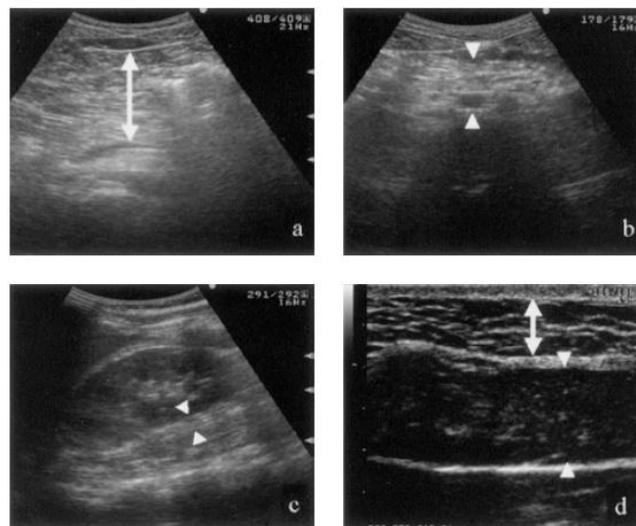


Fig. 13. Medidas ultrasográficas de adiposidad intraabdominal: medición de la distancia entre la cara interna del músculo recto-abdominal y la vena esplénica (a), medición de la cara interna del músculo recto-abdominal y la región posterior de la aorta a nivel umbilical (b), medición de la grasa renal derecha en la región posterior (c), medición de la grasa subcutánea y preperitoneal umbilical¹⁷³.

- **Medida grasa intraabdominal**

Es el primer índice usado para la evaluación de la adiposidad visceral, definido por la distancia entre la región anterior de la pared de la aorta y la posterior del músculo recto abdominal realizando su medición a través del ombligo en la línea xifoumbilical. Vlanchos y cols.¹⁷¹ por su parte, utilizaron la distancia entre la vértebra y el músculo recto anterior y la distancia entre el peritoneo y la espina lumbar. Existe una adecuada correlación entre la medición de la grasa intraabdominal con la estimación de la grasa visceral estimada por TAC¹⁷³⁻¹⁷⁴, siendo más accesible el uso de los ultrasonidos sin la exposición a la radiación ionizante¹⁷⁵.

- **Índice graso de la pared abdominal (AFI)**

Uno de los índices más extensamente utilizados para la estimación de la adiposidad regional es el índice de la pared abdominal grasa o AFI (del inglés, *abdominal wall fat index*) propuesto por Suzuki y cols.¹⁷⁶, demostrando una fuerte correlación de dicho índice con la medida del ratio del volumen visceral/subcutáneo determinado por TAC. Para poder calcularlo es necesario realizar su medición perpendicular a la piel del epigastrio obtenida a través de la línea media (línea alba). La medición de la grasa subcutánea epigástrica, se define como la distancia entre la superficie anterior de la línea alba y la distancia piel-grasa, extendiéndose desde la superficie anterior del hígado (lóbulo izquierdo) a la superficie posterior de la línea alba. Es el ratio entre la grasa máxima preperitoneal y la grasa mínima subcutánea a nivel epigástrico localizadas inmediatamente por debajo del apéndice xifoides¹⁷¹ (figura 14).

Posteriormente, se han realizado investigaciones a través de los compartimentos medidos por ecografía para determinar el rol entre el tejido adiposo visceral y el NAFLD¹⁷⁷.

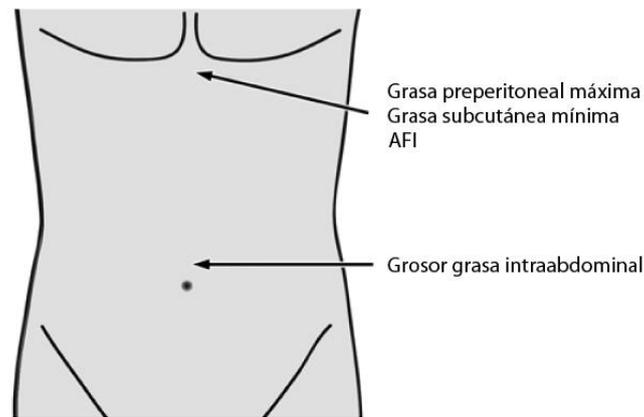


Figura 14. Ilustración que muestra las localizaciones de la máxima grasa preperitoneal y la mínima subcutánea, el Índice graso de la pared abdominal, el AFI (del inglés, *Abdominal Wall Fat Index*) y el grosor de la grasa intraabdominal. Tomada y adaptada de Vlanchos y cols.¹⁷¹.

Grotti y cols.¹⁷⁷ evidenciaron que la adiposidad visceral influye más que el IMC en la formación del NAFLD. Dâmaso y cols.¹⁷⁸ demostraron en población pediátrica obesa, que por cada 1 cm de incremento en la adiposidad visceral, evaluada mediante ecografía abdominal, se asoció con un incremento de riesgo de 1.97 (en niños) y 2.01 (en niñas) de desarrollo de NAFLD. Está en fase de estudio la determinación de un punto de corte óptimo de grasa visceral como un factor de riesgo independiente relacionado con el daño hepático y la presencia de NAFLD¹⁷⁶.

En la actualidad está bien establecido que la asociación de la obesidad con el SM y riesgo cardiovascular no depende exclusivamente del grado de obesidad, sino que se encuentra muy relacionado con el patrón de distribución de grasa y con el contenido de grasa abdominal¹¹⁹.

La grasa visceral y mesentérica son un tipo específico de tejido adiposo los cuales drenan a la circulación portal, y se han visto asociadas con diferentes patrones metabólicos comparadas con otros tipos de tejido adiposo como la grasa subcutánea y peritoneal. La medida del grosor de la grasa mesentérica representa un depósito específico de grasa visceral, presentando una adecuada correlación con factores de riesgo cardiovascular en personas sanas¹⁷⁷. Sin embargo, se encuentra en fase de investigación las relaciones entre el IMC, la composición grasa determinada por ecografía y biomarcadores presentes en la población pediátrica con obesidad.

La regulación y la función metabólica del tejido adiposo visceral son muy distintas del tejido adiposo subcutáneo y se caracterizan por su mayor sensibilidad a estímulos betaadrenérgicos, lo que determina una alta actividad lipolítica con incremento de la liberación de AGL y glicerol que son transportados directamente por el eje portal al hígado¹¹⁹ (figura 15).

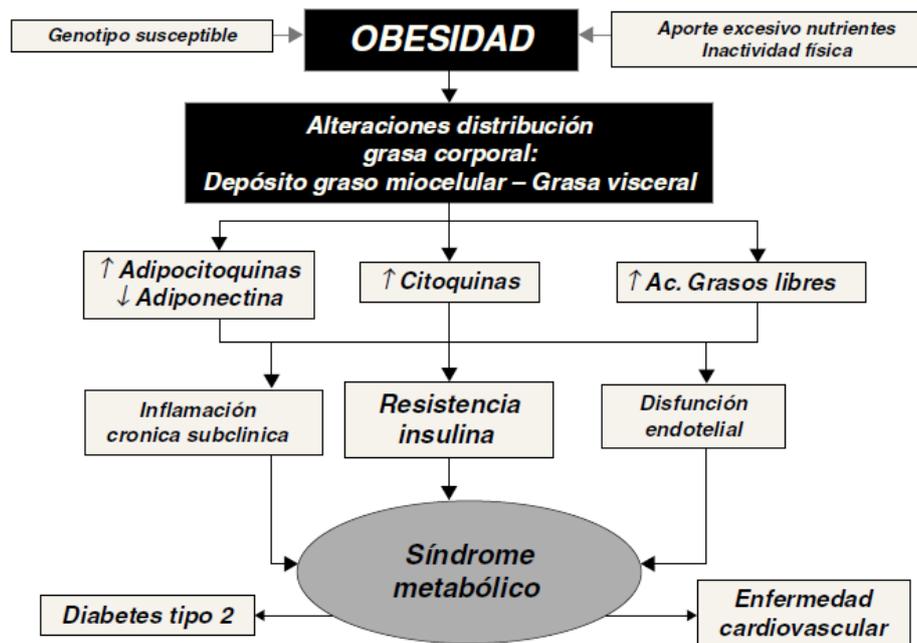


Figura 15. Mecanismos y factores determinantes de las complicaciones metabólicas asociadas a la obesidad¹¹⁹.

Se ha puesto de manifiesto que la adiposidad visceral medida con ecografía se incrementa en paralelo con el grado de esteatosis. Sabir y cols.¹⁷⁹ encontraron una fuerte correlación entre la grasa visceral medida por ultrasonidos (tanto la grasa subcutánea como preperitoneal) y el NAFLD. Sin embargo, existen pocos estudios en la literatura que correlacionen el NAFLD con las medidas antropométricas, adiposidad visceral, especialmente sobre un índice fiable para determinar los factores de riesgo de esta enfermedad.

Aún no están bien establecidos los puntos de corte que indiquen el desarrollo de NAFLD, por lo que es de interés, continuar las investigaciones para establecer las relaciones existentes con la adiposidad visceral través de sus compartimentos en la población pediátrica y adolescente.

1.6. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Las ECV constituyen la primera causa de muerte y discapacidad en los países desarrollados y su prevalencia en adultos sigue siendo muy elevada, tratándose de un auténtico problema de salud pública. Está claro que la aterosclerosis es un conocido precursor de daño cardíaco que se inicia en una edad temprana, por este motivo, es importante identificar sus factores de riesgo tanto en el adulto como en la niñez¹⁸⁰. La obesidad, y especialmente la obesidad central, se han reconocido como los más importantes FRCV³⁵.

A nivel nacional, las ECV se sitúan como primera causa de muerte por encima del cáncer y de las enfermedades respiratorias, por lo que uno de cada tres fallecimientos producidos en España son por este motivo. Este tipo de enfermedades provocaron en el año 2013, un total de 117.484 defunciones, traducido porcentualmente a un 30.1% en 2013, frente al 30.3% de 2012 (según datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística)¹⁸¹.

El reconocimiento de la importancia del NAFLD y su asociación con el SM ha estimulado el interés en el supuesto papel que conducen al desarrollo y progresión de la ECV. La evidencia acumulada hasta el momento sugiere que la ECV dicta la evolución en los pacientes con NAFLD con más frecuencia y en mayor medida de lo que lo hace la enfermedad hepática¹⁸². Debido a la estrecha asociación existente entre el NAFLD y los marcadores de ECV subclínica, no es sorprendente que los pacientes con NAFLD tengan una mayor prevalencia de ECV clínicamente manifiesta, comparados con los que no la presentan.

Existen varios estudios que han demostrado que la mortalidad en los pacientes con NAFLD es más alta que en la población general, principalmente por la coexistencia de ECV y disfunción hepática¹⁸³.

La progresión de la ECV y su gravedad se relacionan con la presencia de estos factores de riesgo y con su persistencia en el tiempo. El proceso aterosclerótico tiene su inicio en la niñez y el grado en que se extienden las lesiones de niños y adultos jóvenes se relaciona con la presencia de los mismos factores de riesgo que han sido estudiados en los adultos.

Desafortunadamente, la incidencia de estos factores está en aumento en nuestra población pediátrica y adolescente, siendo la obesidad infantil la principal responsable. Existen numerosos trabajos que demuestran que la ganancia excesiva de peso en la infancia es un determinante del riesgo cardiovascular¹⁸⁰, tal y como ocurre en los adultos, la obesidad infantil se asocia y favorece otros FRCV cuya presencia conjunta puede contribuir a presentar SM entre otros.

1.6.1. Hipertensión arterial

La HTA constituye otro factor importante. Está demostrado que la obesidad infantil constituye un factor de riesgo para el desarrollo de la HTA y que esta última ha aumentado su prevalencia en la infancia en los últimos años, lo que se atribuye al incremento del sobrepeso y la obesidad^{35,184}.

Es la mayor causa de morbimortalidad en muchos países, por sus consecuencias sobre el sistema cardiovascular y los ACV. En la infancia se ha demostrado que es un factor de riesgo independiente para la HTA en la edad adulta y está asociada con marcadores precoces de ECV (HVI, engrosamiento del GIMc, complianza arterial, aterosclerosis y disfunción diastólica). La prevalencia global de HTA en adultos se sitúa en el 15-20%, mientras que en niños entre 4 y 15 años, está estimada en el 2%¹⁸⁴.

Es una enfermedad poligénica interrelacionada con varios factores ambientales. Sus raíces en el adulto comienzan en la niñez y se dice que tiende a mantenerse a lo largo del mismo percentil a través de la vida, por lo que niños con cifras de PA más altas, son más propensos a convertirse en adultos con HTA.

La PA varía con la edad, aumentando con ésta. Estos cambios tienen su base en el crecimiento y desarrollo corporal, por tanto, para los valores de normalidad se deben tener en cuenta, además de la edad y el sexo, también el tamaño corporal, y en concreto, la talla. El tamaño corporal se debe indicar con la talla y no con el peso, pues aunque la PA aumenta con toda claridad con la obesidad, su relación con el peso es de tipo causal¹⁸⁴.

Actualmente, se emplean como valores de referencia de la PA los aportados en las tablas de la *Task Force for Blood Pressure in Children* que, para cada edad y sexo, establecen percentiles de valores de la PA en relación al percentil de talla¹⁸⁵ considerándose los valores de elección para determinar el patrón de normalidad¹⁸⁶.

Según los percentiles de PA correspondientes a la edad, el sexo y la talla, se distinguen las siguientes categorías diagnósticas¹⁸⁶:

- PA normal: PAS y PAD < P90.
- PA normal-alta: PAS y/o PAD \geq P90 pero < P95 (en adolescentes también \geq 120/80 mmHg, aunque estos valores estén por debajo del P90).
- HTA estadio 1: PAS y/o PAD \geq P95 y < P99 + 5 mmHg.
- HTA estadio 2: PAS y/o PAD > P99 + 5 mmHg.

El *Bogalusa Heart Study*¹⁸⁷ demostró que existía una correlación entre los FRCV, en edades tempranas, con cambios anatómicos producidos en la aorta y arterias coronarias de la población adulta y que la afectación era más intensa según fuera mayor el número de factores de riesgo.

La relación existente entre la HTA, la concentración de CT, el consumo de tabaco junto a la edad y sexo masculino, se han considerado factores de predicción de la incidencia de enfermedad coronaria siendo necesario considerar a cada factor de riesgo como un ingrediente de un factor de riesgo multivariable, de ahí que las mejores estimaciones de riesgo se realicen considerando simultáneamente distintos factores¹⁰².

La HTA se produce por el incremento en la reabsorción tubular de sodio producida a través de la acumulación de grasa y tejido adiposo, elevando la presión hidrostática del líquido intersticial con la reducción del flujo medular al comprimir la raíz tubular¹⁰². Entre otros mecanismos como la hiperinsulinemia, hiperleptinemia, hipercortisolemia, disfunción renal, alteración vascular, hiperreactividad del sistema simpático así como del sistema renina-angiotensina explican la HTA en el paciente obeso¹⁸⁸.

La relación entre obesidad e HTA puede describirse como una “comunicación bidireccional” implicando la susceptibilidad individual de ambas condiciones o factores comunes medioambientales³⁵. La obesidad pone en marcha una serie de trastornos adaptativos que individualmente y sinérgicamente producen HTA y otras patologías cardiovasculares, por lo que, el control de la obesidad elimina el 48% de la HTA en los individuos de raza caucásica y el 28% de los de raza negra¹⁸⁸.

Debido a la existencia de HTA en la infancia y su relación con signos tempranos de arterio y aterosclerosis, se han introducido prácticas clínicas de métodos no invasivos de imagen arterial que han provocado la irrupción de artículos sobre el daño arterial temprano ya presente en niños y causado por la HTA. Estos métodos no invasivos pueden diagnosticar la estructura y función de la pared arterial¹⁸⁹.

1.6.2. Obesidad y arteriosclerosis

Definimos aterosclerosis como un término general que engloba varias enfermedades vasculares donde se produce un engrosamiento y pérdida de la elasticidad de la pared arterial. Es un síndrome caracterizado por el depósito e infiltración de material graso debajo del revestimiento de la pared arterial de arterias de mediano y grueso calibre formando una placa de ateroma que ocasiona un deterioro progresivo con reducción del flujo sanguíneo¹⁵⁹, dichas placas ateromatosas son vulnerables, con riesgo de ruptura y producción de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares. Se trata de una enfermedad generalizada de la pared arterial, que puede progresar o regresar según algunos factores de riesgo determinados¹⁹⁰.

Produce una progresiva rigidez del tronco arterial con estrechamiento de algunas partes arteriales desencadenando una oclusión del vaso e impidiendo el adecuado flujo sanguíneo, aumentando el riesgo de aterotrombosis. Es un proceso inflamatorio crónico en la pared arterial, cuyo mecanismo fisiopatológico estriba en el aumento de la susceptibilidad de las LDL-C a la oxidación por los radicales libres. A estas moléculas oxidadas se unen los monocitos y este conjunto se adhiere a la capa íntima arterial, provocando una respuesta inflamatoria que induce la transformación de los monocitos en macrófagos. En situaciones de exceso de LDL-C, los macrófagos son incapaces de eliminarlas, convirtiéndolas en células espumosas cargadas de colesterol con la

siguiente formación de la placa de ateroma. Este proceso es lento, se desarrolla de manera silente y se encuentra muy avanzado cuando se desarrollan los síntomas, por ello, es importante realizar un diagnóstico precoz cuando el proceso es subclínico para así poder actuar y realizar modificaciones en el curso de la enfermedad^{159,189-190}. A pesar de esto, actualmente existen pocos datos en relación a la posible asociación entre cambios histopatológicos hepáticos y el riesgo aterogénico en niños.

Los pacientes con obesidad presentan una elevación de los TG, de las VLDL junto a las LDL-C, así como un descenso del HDL-C¹⁸⁸, y esto se conoce como fenotipo lipoproteínico aterogénico también producido en pacientes pediátricos y adolescentes. La hipertrigliceridemia se explica por el incremento en la liberación de AGL procedentes de los adipocitos viscerales, resistentes a la insulina.

Los ratios CT/HDL-C y LDL-C/HDL-C se establecieron como predictores de ECV y más recientemente, el ratio TG/HDL-C ha demostrado ser un buen predictor de SM y ECV en niños y adultos obesos, debiéndose calcular para valorar el riesgo cardiovascular. Un ratio TG/HDL-C ≥ 3 está asociado con un aumento en la concentración de pequeñas moléculas LDL-C con respecto a un ratio TG/HDL-C < 3 ¹⁹¹.

Debido a la presencia de señales ateroscleróticas precoces en pacientes obesos, se precisan investigaciones para estudiar el comportamiento de la aterosclerosis y algunos factores de riesgo cardiovascular en la población pediátrica y adolescente y especialmente, en aquellos afectados de NAFLD.

Desde el punto de vista fisiopatológico hay dos cuestiones clave que deben abordarse. En primer lugar, la pregunta es si el NAFLD se asocia a la ECV como consecuencia de los factores de riesgo compartidos, o si contribuye a la ECV independientemente de esos factores. En segundo lugar, el interrogante es si el riesgo cardiovascular también aumenta en los pacientes con esteatosis simple, o si el medio necroinflamatorio del NAFLD constituye un estímulo proaterogénico necesario¹⁸². Un reciente metaanálisis subraya que el NAFLD está asociado con un incremento en general de la morbimortalidad¹⁹² (figura 16).

La estrecha correlación entre el NAFLD, la obesidad abdominal, RI, genes y factores medioambientales involucran un diálogo entre órganos y tejidos, especialmente a nivel del tejido adiposo, ocasionando que se extremadamente difícil distinguir las relaciones causales precisas subyacentes al aumento del riesgo de ECV en los pacientes con NAFLD⁴⁴.

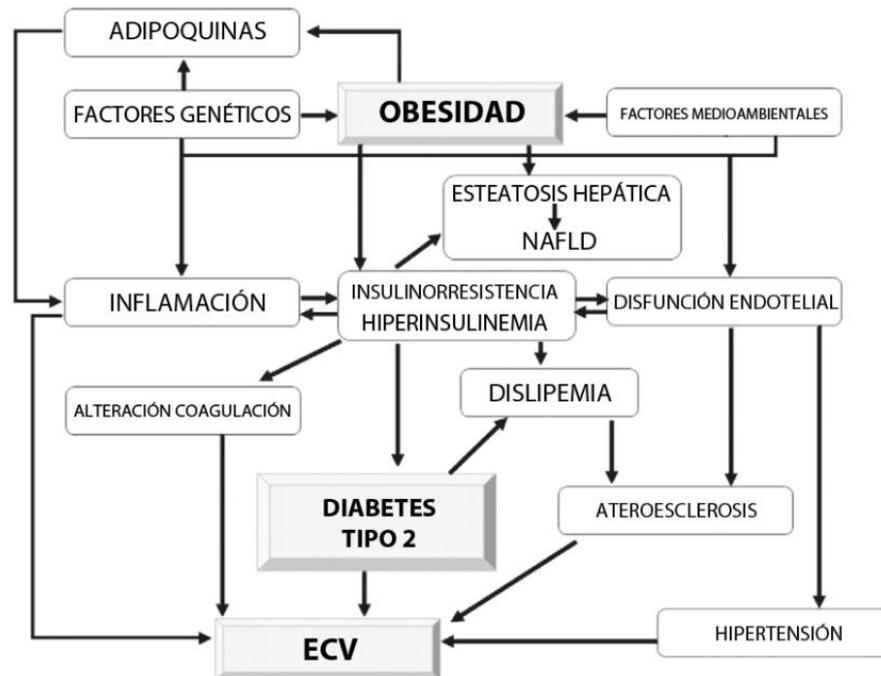


Figura 16. Relación entre obesidad y complicaciones. Tomada y adaptada de Sypniewska¹⁹³.

Por consiguiente, el posible impacto del NAFLD sobre la ECV merece especial atención, en vista a las implicaciones de las estrategias de *screening* por el crecimiento en el número de niños y adolescentes con NAFLD⁵⁵. Los pacientes con NAFLD tienen un alto riesgo de padecer e incluso de morir por una ECV. Por tanto, la detección de un NAFLD en un examen convencional ecográfico, debe alertarnos sobre la posible coexistencia de múltiples FRCV subyacentes, debiendo ser estudiados y tratados, a la par de realizar una estricta vigilancia con el objeto de evitar el avance de la enfermedad hepática^{55,194}.

Los mecanismos fisiopatológicos de ECV en el NAFLD están pobremente descritos. Probablemente, estén involucrados la RI, el almacenamiento de grasa ectópica cardíaca, así como dislipemia aterogénica, y un bajo grado de estado de inflamación en la presencia de susceptibilidad genética (figura 17).

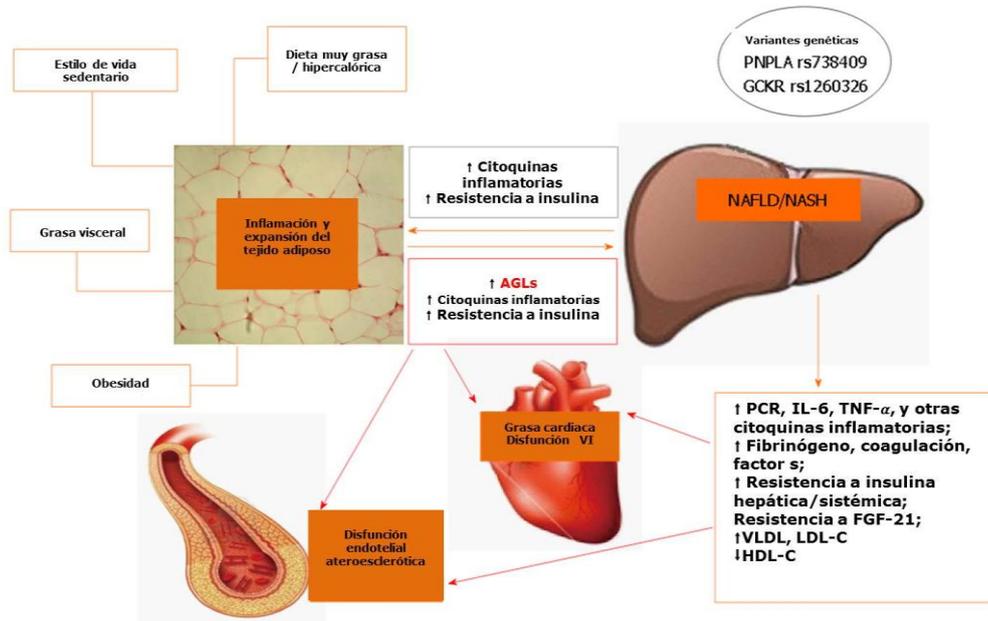


Figura 17. Mecanismos fisiopatológicos implicados entre NAFLD y la enfermedad aterosclerótica y anomalías cardíacas en sujetos obesos. Abrev.: AGLs: ácidos grasos libres; PCR: proteína C reactiva. IL-6: Interleuquina-6. TNF- α : Factor de necrosis tumoral- α ; FCF-21. Factor de crecimiento fibroblástico-21; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; LDL-C: colesterol lipoproteínas de baja densidad. HDL-C: colesterol lipoproteínas de alta densidad; NAFLD: del inglés, *non alcoholic liver disease*: hígado graso no alcohólico; NASH: esteatohepatitis. Tomada y adaptada de Pacífico y cols.¹⁹⁵.

1.6.3. Obesidad e hiperuricemia

La hiperuricemia constituye un FRCV en la población general ya que estimula la proliferación de la musculatura lisa vascular e induce disfunción endotelial y RI. Produce inflamación vascular y daño arterial, incrementando el riesgo de aterosclerosis. En adultos, hay muchos estudios que han documentado la asociación entre ácido úrico, SM y aterosclerosis carotídea, pero muy pocos son los que se han realizado en niños y adolescentes¹⁹⁶.

1.7. ATEROMATOSIS SUBCLÍNICA:

1.7.1. Grosor íntima-media carotídeo

La medición del GIMc es actualmente un procedimiento diagnóstico estándar en la evaluación del riesgo cardiovascular en adultos. Asimismo, ha habido un incremento en el número de publicaciones en la población pediátrica que evalúan dicho grosor en grupos de alto riesgo (HTA, DM tipo 1, enfermedad renal crónica, obesidad, dislipemia y homocistinuria)^{190,197}.

El desarrollo de la medición por ultrasonidos del GIMc ha resaltado la capacidad para detectar aterosclerosis subclínica y evaluar la progresión de las anormalidades. Sus mediciones han sido directamente relacionadas con la presencia de lesiones ateroscleróticas en las arterias (aorta, coronarias, cerebrales y periféricas) asociándose en adultos con el IAM, ACV y muerte cardiovascular¹⁸⁰. También se ha evidenciado que el desarrollo de la aterosclerosis y su progresión son más frecuentes y se producen antes en la población obesa con NAFLD en comparación con los pacientes que no lo presentan.

Las arterias de grueso calibre como la carótida, están constituidas por 3 capas: íntima, media y adventicia. La íntima está formada por células musculares lisas de orientación circular, glucosaminoglucanos, fibras elásticas, macrófagos y células espumosas. La lesión celular endotelial produce un aumento del grosor de la íntima a expensas de las células musculares lisas y las células espumosas. Las células musculares lisas proceden de la capa media desde donde migran a través de las fenestraciones y se transforman en células espumosas. Este ensanchamiento de la íntima es el que se mide con la determinación del GIMc.¹⁹⁰

Los primeros signos de aterosclerosis incluyen el depósito de lípidos que se desarrollan en los primeros años de la infancia, prueba de esto, es que se han visto depósitos grasos en los fetos de madres que presentaron hipercolesterolemia. La progresión del depósito graso se acelera con la hiperlipidemia, el tabaquismo, la HTA, la obesidad y la DM. La detección temprana de estas lesiones y la eliminación de factores de riesgo, reducen la progresión e incluso, reducen las lesiones existentes¹⁹⁰. Por este motivo, el estudio mediante ultrasonidos del GIMc, cada vez cobra mayor

importancia, para la prevención, tratamiento y evaluación del riesgo de desarrollar ECV¹⁹⁸.

La mejoría de la tecnología ha identificado cambios vasculares precoces evaluándolos de forma no invasiva mediante la ecografía. Estos cambios precoces incluyen el grosor de las paredes de los vasos sanguíneos, rigidez arterial y disfunción de la capacidad vasodilatadora arterial. En los adultos, las mediciones del GIMc representan un marcador excelente de la aterosclerosis subclínica¹⁹⁰.

En la patogénesis de ambos (NAFLD y aterosclerosis) se comparten algunos eventos metabólicos y marcadores comunes, como la RI, hiperlipidemia, estrés oxidativo, inflamación y citoquinas. Por este motivo, se piensa que las lesiones ateroscleróticas pueden presentarse en pacientes obesos con NAFLD. Como señal de apoyo a esta teoría, Dermircioğlu y cols. evidenciaron que el GIMc en pacientes pediátricos obesos con NAFLD era mayor que en los controles¹⁹⁹. Völke y cols. en adultos demostraron también que el NAFLD está asociado con aumento del GIMc como marcador fiable de la temprana aterosclerosis²⁰⁰.

Los pacientes obesos con NAFLD tienen aumentado el GIMc al compararse con el mismo rango de pacientes en edad y sexo sin NAFLD, independientemente de los factores de riesgo clásicos del SM. Sin embargo, existen algunos grados de variabilidad sobre el significado de los valores del GIMc que pueden ser observados entre todas las publicaciones.^{199, 201-202}.

En la tabla 4 se resumen algunos estudios que presentan una estrecha relación entre NAFLD y la aterosclerosis subclínica.

Ref.	Población a estudio y tamaño de la muestra	Diagnóstico	Resultado	Principales conclusiones
Schwimmer y cols.	Niños (n = 817) que fallecieron por causas externas desde 1993 a 2003; 15% con NAFLD	Biopsia hepática autopsia	Se evaluó la aterosclerosis como ausente, leve (sólo aorta), moderada (estrías/placas de la arteria coronaria), o severa (estrechamiento de la arteria coronaria)	Para la cohorte entera, la aterosclerosis leve estaba presente en un 21% y de moderada a severa en un 2%. La aterosclerosis fue significativamente más frecuente en niños con NAFLD que en aquellos sin él (30% vs 19%, P < 0.001)
Schwimmer y cols.	Niños con sobrepeso, con (n=150) y sin (n = 150) NAFLD, emparejados por sexo, edad y severidad de su obesidad	Biopsia hepática	Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (obesidad abdominal, dislipidemia, hipertensión, insulinorresistencia, y anomalías de la glucosa)	NAFLD estaba fuertemente asociado con múltiples factores de riesgo cardiovascular, independientemente tanto del IMC como de la hiperinsulinemia
Pacifico y cols.	Niños obesos con (n = 29) y sin NAFLD (n = 33), controles sanos sujetos delgados (n=30)	Ecografía hepática	GIMc, media (95% CI)	NAFLD vs no NAFLD y controles: 0,58 (0,54-0,62) mm vs 0,49 (0,46-0,52) mm y 0,40 (0,36-0,43) mm. P < 0.01 y P < 0.0005 respectivamente. El registro de GIMc se asoció con la severidad del NAFLD en un análisis de regresión lineal múltiple ajustado por edad, sexo, estadio Tanner y factores de riesgo cardiovascular. Coeficiente β , 0,08; P < 0.0005
Demircioğlu y cols.	Niños obesos con NAFLD leve (n = 32), con NAFLD moderado o severo (n = 22), sin NAFLD (n = 26), controles sanos delgados (n = 30), emparejados por edad y sexo	Ecografía hepática	GIMc, media \pm SD	Todos los obesos vs controles: ACC izquierda, 0.414 \pm 0.071 mm vs 0.352 \pm 0.054 mm, P < 0.0001 BC izquierdo, 0.412 \pm 0.067 mm vs 0.350 \pm 0.058 mm, P < 0.0001 ACI izquierda, 0.324 \pm 0.068 mm vs 0.266 \pm 0.056 mm, P < 0.0001 El NAFLD estaba asociado con ACC, BC y ACI izquierdos de forma significativa, en un análisis de regresión lineal múltiple ajustado por edad, sexo, peso, valor medio de ALT, CT, obesidad y grado de esteatosis hepática. ACC = estandarizado β , 0.451; P = 0.01 BC = estandarizado β , 0.627; P < 0.0001 ACI = estandarizado β , 0.501; P = 0.020
Manco y cols.	Niños con sobrepeso y obesos, con (n = 31) y sin (n = 49) NAFLD, emparejados por edad, sexo e IMC	Biopsia hepática	GIMc, mediana (IQR)	NAFLD vs no NAFLD: GIMc derecho, 0.47 (0.07) mm vs 0.48 (0.05) mm, P = 0.659 GIMc izquierdo, 0.49 (0.12) mm vs 0.47 (0.05) mm, P = 0.039 El NAFLD no se asoció al GIMc en un análisis multivariante.
Caserta y cols.	Adolescentes seleccionados aleatoriamente (n = 642) de los cuales 30,5% y 13,5% tenían respectivamente sobrepeso y obesidad. Prevalencia global de NAFLD, 12,5%	Ecografía hepática	GIMc, media (95% CI)	NAFLD vs no NAFLD: 0.417 (0.409-0.425) mm vs 0.395 (0.392-0.397) mm, P < 0.001 El NAFLD significativamente asociado al GIMc en un análisis multivariante después de ajustar por edad, PA, IMC, TG, HDL-CT, CT, RI, SM, grado de esteatosis. Estandarizado β , 0.0147 (95% CI: 0.0054-0.0240); P = 0.002

Tabla 4a. Estudios de asociación entre NAFLD y marcadores de aterosclerosis en pacientes pediátricos y adolescentes. Abrev. NAFLD: del inglés, *non alcoholic liver disease*; RI: insulinorresistencia; IMC: índice masa corporal; GIMc: grosor íntima media carotídeo; ACC: arteria carótida común; BC: bulbo carotídeo; ACI: arteria carótida interna; ALT: alanina aminotransferasa; CT: colesterol total; SM: síndrome metabólico; IQR: rango intercuartílico; PA: presión arterial; TG: triglicéridos; HDL-C: colesterol lipoproteínas alta densidad; LDL-C: colesterol lipoproteínas de alta densidad. Tomada y adaptada de Pacifico y cols.¹⁹⁵

Ref.	Población a estudio y tamaño de la muestra	Diagnóstico	Resultado	Principales conclusiones
Pacifico y cols.	Niños obesos con (n = 100) y sin (n = 150) NAFLD; controles sanos delgados (n = 150)	Ecografía hepática y elevación ALT	GIMc y DFM, media (95% CI)	Controles y no NAFLD vs NAFLD: GIMc, 0.47 (0.46-0.48) mm y 0.52 (0.50-0.54) mm vs 0.55 (0.53-0.54) mm, P < 0.0001 y P < 0.01, respectivamente DFM, 15.0 (13.9-17.3) y 11.8 (10.1-13.7) vs 6.7 (5.0-8.6) %, P < 0.01 y P < 0.001 respectivamente El NAFLD se asoció con baja DFM y elevado GIMc en un análisis de regresión logística múltiple después de ajustar por edad, sexo, estadio Tanner y SM. Odds Ratio: 2.31 (95% CI: 1.35-3.97); P = 0.002 y 1.99 (95% CI: 1.18-3.38); P = 0.010, respectivamente
Nobili y cols.	Niños con NAFLD (n = 118)	Biopsia hepática	Perfil lipídico aterogénico (ratios TG/HDL-C, CT/HDL-C y LDL-C/HDL-C)	La severidad de la lesión hepática se asocia fuertemente con un perfil más aterogénico, independientemente del IMC, RI y la presencia de SM
El-Koofy y cols.	Niños con sobrepeso/Obesos (n = 33)	Biopsia hepática	Perfil lipídico aterogénico (CT, LDL-C, HDL-C, TG)	Niños con NAFLD tuvieron de forma significativa elevación de los índices de CT, LDL-C, TG, y disminución del HDL-C, comparado con pacientes con histología hepática normal (P < 0.05)
Sert y cols.	Niños obesos con (n = 44) y sin (n = 36) NAFLD; sujetos delgados (n = 37)	Ecografía hepática y elevación ALT	GIMc, media ± SD	Delgados y no NAFLD vs NAFLD: 0.0359 ± 0.012 mm vs 0.378 ± 0.017 mm vs 0.440 ± 0.026 mm, P < 0.05 y P < 0.05, respectivamente
Akin y cols.	Niños obesos con (n = 56) y sin (n = 101) NAFLD	Ecografía hepática	GIMc, media (95% CI)	NAFLD vs no NAFLD: 0.48 (0.47-0.49) mm vs 0.45 (0.44-0.45) mm, P < 0.001 El NAFLD fue la única variable asociada a un GIMc aumentado en una regresión múltiple ajustada por edad y sexo β , 0.031 [SE(β)=0.008]; P < 0.001
Gökçe y cols.	Niños obesos con (n = 50) y sin (n = 30) NAFLD, controles sanos (n = 30)	Ecografía hepática	GIMc, media ± SD	NAFLD vs no NAFLD vs grupo control: GIMc derecho, 0.46 ± 0.21 mm vs 0.35 ± 0.09 mm vs 0.30 ± 0.13 mm, P < 0.01 GIMc izquierdo, 0.44 ± 0.09 mm vs 0.35 ± 0.08 mm vs 0.27 ± 0.04 mm, P < 0.01 El NAFLD fue la única variable asociada con un GIMc aumentado en una regresión múltiple ajustada por edad, sexo, IMC, PA, TG, HDL-C, RI y SM GIMc derecho = β , 0.241; P < 0.05 GIMc izquierdo = β , 0.425; P < 0.01
Sert y cols.	Niños obesos con (n = 97) y sin (n = 83) NAFLD; sujetos delgados (n = 68)	Ecografía hepática y elevación ALT	GIMc, media ± SD	Delgados y no NAFLD vs NAFLD: 0.354 ± 0.009 mm vs 0.383 ± 0.019 mm vs 0.437 ± 0.028 mm, P < 0.05 y P < 0.05, respectivamente
Alp y cols.	Niños obesos con (n = 93) y sin (n = 307) NAFLD, controles sanos (n = 150)	Ecografía hepática	GIMc, media ± SD	NAFLD severo vs NAFLD leve vs no NAFLD vs Controles: 0.09 ± 0.01 cm vs 0.10 ± 0.01 cm vs 0.09 ± 0.01 cm vs 0.06 ± 0.01 cm, P < 0.001

Tabla 4b. Estudios de asociación entre NAFLD y marcadores de aterosclerosis en pacientes pediátricos y adolescentes. Abrev. NAFLD: del inglés, *non alcoholic liver disease*; RI: insulinoresistencia; IMC: índice masa corporal; GIMc: grosor íntima media carotídeo; ACC: arteria carótida común; BC: bulbo carotídeo; ACI: arteria carótida interna; ALT: alanina aminotransferasa; CT: colesterol total; DFM: dilatación del flujo medio; SM: síndrome metabólico; IQR: rango intercuartílico; PA: presión arterial; TG: triglicéridos; HDL-C: colesterol lipoproteínas alta densidad; LDL-C: colesterol lipoproteínas de alta densidad; Tomada y adaptada de Pacífico y cols.¹⁹⁵

A pesar del incremento de cantidad de datos pediátricos, las mediciones de su grosor todavía no han sido recomendadas como protocolo en la evaluación de niños hipertensos ni obesos. También constituye un marcador no específico de las lesiones arteriales y solo la presencia de placas es un signo directo de arterioesclerosis. Sin embargo, en adultos el GIMc > 0.9 mm constituye un marcador de riesgo cardiovascular importante causado por arterioesclerosis¹⁸⁹.

En los niños es extremadamente raro que la ECV cause la muerte, a excepción de los grupos de alto riesgo, como aquellos con enfermedades crónicas renales, hiperlipidemias familiares, enfermedad de Kawasaki, u homocistinurias^{189,197}.

La medición no invasiva del GIMc mediante el uso de ultrasonido permite la evaluación del diámetro de la luz arterial, de manera simple, segura y reproducible permitiendo valorar la presencia y extensión de las placas carotídeas.

La importancia de dicha medida es para decidir si futuras recomendaciones en relación al *screening* de aterosclerosis carotídeo se deben de implantar en todos los pacientes afectados de NAFLD²⁰³.

Estándares de las medidas del GIMc

Las zonas estándares para la medición del GIMc en adultos son: la ACC, bulbo carotídeo y la arteria carótida interna (ACI). Generalmente, el GIMc es medido 1-2 cm debajo de la bifurcación pudiendo ser fácilmente visualizada en la mayoría de niños y adultos (figura 18 y figura 19).

La arteria femoral superficial constituye otro lugar de medición y a excepción de los niños obesos, es fácil de visualizar. En comparación con la arteria carótida, la capa media de la arteria femoral superficial, contiene más células de músculo liso. Pero el examen del GIMc da información acerca de los estados más avanzados de aterosclerosis en forma de placa que generalmente tienen lugar en el bulbo carotídeo y/ en la ACI. Estos sitios pueden ser visualizados a partir de la adolescencia, y raras veces en los niños más jóvenes.

Hay 2 métodos principales del GIMc. El más utilizado se basa en la técnica de colocación manual del cursor, con mediciones del GIMc en varios puntos (generalmente de 3 a 6) en cada lado, y después tomar la media. La segunda técnica es también basada en el emplazamiento manual del cursor pero el investigador dibuja una línea en el borde superior de la íntima y una segunda línea en el borde inferior de la media. En este método, el GIMc es calculado digitalmente por un ordenador. Los resultados de los análisis sugieren que los valores medios y no los máximos o mínimos del GIMc son los que deben ser utilizados¹⁸⁹.

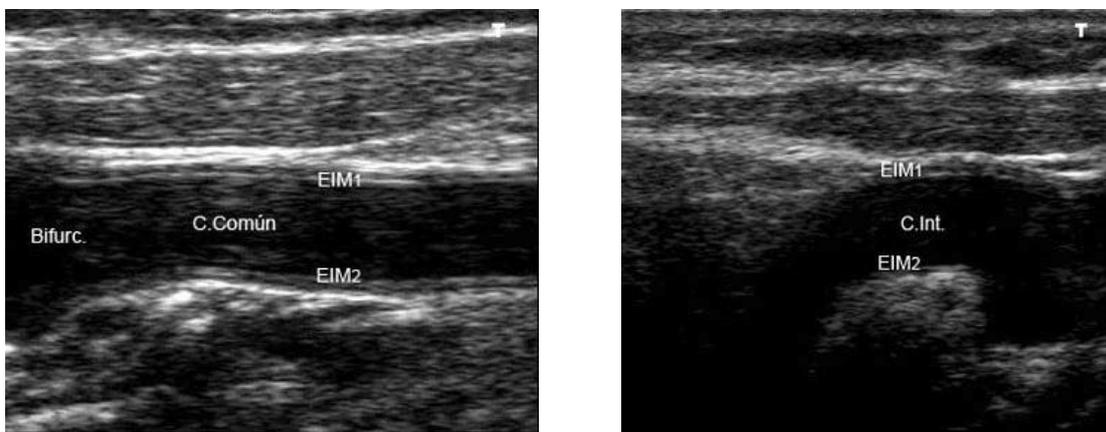


Figura 18. A la izquierda: Luz de la ACC y de la bifurcación carotídea y GIMc de la pared cercana y de la pared lejana. A la derecha: Luz de la ACI y GIMc de la pared cercana y de la pared lejana. Abrev. ACI (C. int). GIMc pared cercana (EIM 1) y de la pared lejana (EIM 2). ACC (C. Común). Bifurcación carotídea (Bifurc.). Tomada de Chain S. y cols.²⁰⁵

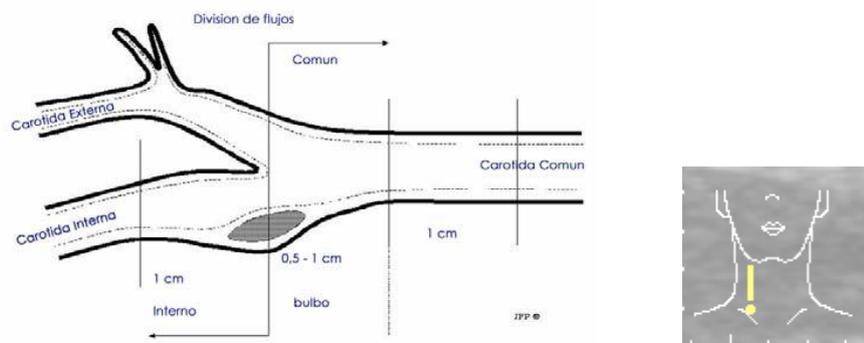


Figura 19. Ilustración anatómica para la medición de arteria carótida común, carótida interna y externa.

1.7.2. Masa ventricular izquierda

La obesidad se asocia con un incremento en la demanda metabólica, incrementando el volumen sanguíneo. El aumento del gasto cardíaco asociado a obesidad produce una miocardiopatía y fallo cardíaco. Existe una hipertrofia concéntrica y excéntrica constatada en adultos afectados de obesidad evidenciando también en pacientes pediátricos obesos un aumento de las dimensiones del ventrículo y aurícula izquierdos, en relación con niños sanos²⁰⁵⁻²⁰⁶.

La HVI es un mecanismo adaptativo del corazón frente a la práctica de ejercicio físico o de situaciones patológicas, tales como HTA, diabetes u obesidad. Se caracteriza por el aumento de tamaño de la célula miocárdica con hiperplasia de los componentes intersticiales no musculares e incremento de la síntesis del tejido conectivo extracelular, y en consecuencia, un incremento del peso y el tamaño del órgano. La HVI fisiológica, como la de los deportistas, se caracteriza por un incremento proporcional de todos los componentes, con función sistólica y diastólica conservada, así como de la reserva coronaria y capacidad de regresar por completo con el cese del estímulo, siendo caracterizada como hipertrofia excéntrica.

En la HVI patológica (del hipertenso) el crecimiento no es proporcional, la función ventricular suele estar alterada y la reserva vasodilatadora coronaria reducida ocasionando una incapacidad de regresión total del proceso. La remodelación de los cardiomiocitos y fibroblastos produce anomalías progresivas en la relajación y llenado diastólicos, función sistólica, arritmias y alteraciones de la conducción. El mecanismo se produce por elevación de la postcarga conduciendo a un aumento de los sarcómeros en paralelo con un aumento del espesor de las paredes y esta hipertrofia se conoce como concéntrica. Dicho de otro modo, la elevación crónica del estrés miocárdico por sobrecarga de presión, como ocurre en la HTA, causa una hipertrofia del miocardio a costa del espesor de las paredes. Esta alteración no ocasiona un aumento del tamaño total del corazón, por lo que las paredes engrosadas ocupan la mayor parte de la cavidad²⁰⁷.

Existen elementos que hacen más complejo el estudio de la HVI en la infancia y adolescencia ya que la medida de la masa ventricular en niños y adolescentes no está exenta de dificultades, algunas de ellas, derivadas de la propia técnica ecocardiográfica la cual precisa tiempo y colaboración. Además, es importante una adecuada señal acústica que con frecuencia es deficiente en los pacientes obesos. La MVI aumenta durante el crecimiento y su tamaño debe ser definido en función del tamaño corporal siendo en la infancia los principales determinantes el peso y la superficie corporal, con una menor contribución de la tensión arterial²⁰⁸.

Se ha descrito en los últimos años la importancia de la medición de la MVI mediante ecocardiografía, por este motivo, definir la HVI puede que afecte a las decisiones de tratamiento en pacientes pediátricos con obesidad severa, HTA, cardiomiopatía dilatada, y fallo renal²⁰⁹.

Sin embargo, el efecto del NAFLD en las funciones cardíacas y obesidad entre la población joven todavía no está aclarado en los pacientes obesos con NAFLD²⁰². Pacifico y cols.²¹⁰ evidenciaron en la población pediátrica y adolescente, que la presencia de NAFLD podía incrementar el riesgo de alteraciones cardíacas. Golland y cols.²¹¹ en pacientes adultos con NAFLD también hallaron una disfunción cardíaca con anormalidad en la estructura del ventrículo izquierdo, alteración de la función diastólica, así como alteración del metabolismo energético cardíaco.

La duración de estas anormalidades subclínicas, puede ser importante porque el tratamiento en estadios precoces podría revertir el proceso, al ser más efectivo en el inicio de la enfermedad²¹⁰.

Justificación

2. JUSTIFICACIÓN

Hipótesis

Los niños y adolescentes obesos con y sin NAFLD, además de diferencias en la composición corporal, presentan ya cambios a nivel cardiovascular, en el perfil lipídico, el estado inflamatorio, el grosor íntima-media carotídeo, en la remodelación del ventrículo izquierdo y en la adiposidad visceral.

Justificación:

El sobrepeso y la obesidad alcanzan una alta prevalencia en niños y adolescentes en los países desarrollados y desde los años 90 del siglo pasado en los países en vías de desarrollo, siendo de especial interés por su reconocida asociación con obesidad en la edad adulta, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, niveles elevados de lípidos y lipoproteínas, resistencia periférica a la insulina y otras condiciones. El estudio EnKid demostró una prevalencia de obesidad en España del 13.9% con cifras superiores en Canarias (18%) y Andalucía (15.6%). Estudios más recientes, como el estudio ALADINO 2013, se encontró una prevalencia en España del 18.4%, siendo en Canarias del 19.9%. Al incrementarse el riesgo cardiovascular, se puede favorecer la presencia de problemas graves de salud en la edad adulta (cardiopatías, insuficiencia cardíaca, infarto agudo de miocardio, trombosis, riesgo de muerte súbita, *diabetes mellitus*), y por lo tanto, la reducción de la esperanza de vida. La identificación de factores de riesgo de forma temprana es clave para la prevención de estas entidades.

El NAFLD, caracterizado por la acumulación anormal de grasa en los hepatocitos, con una prevalencia en la edad pediátrica que oscila entre 3-10%, es un espectro de enfermedades las cuales incluyen NAFLD y NASH que cursa con inflamación, fibrosis o ambos y que puede evolucionar a cirrosis, fallo hepático y carcinoma hepatocelular. Por otro lado, la presencia de NAFLD es parte del SM caracterizado por *diabetes mellitus* tipo 2, resistencia periférica a la insulina, sobrepeso y obesidad, incremento de lípidos y de la tensión arterial. NAFLD es altamente prevalente en nuestro medio por lo que es de especial interés su estudio epidemiológico, clínico y evolutivo, al no existir datos de la misma. El gold estándar para su diagnóstico en la actualidad es la biopsia hepática, pero al ser un método invasivo es muy importante la validación de test no invasivos que obvian dicha prueba.

Objetivos

3. OBJETIVOS

Objetivo principal:

- Determinar factores de riesgo cardiovascular en población pediátrica y adolescente obesa que pudieran influir en el NAFLD y su posible relación con ateromatosis y SM.

Objetivos secundarios:

- Identificar biomarcadores de riesgo cardiovascular en obesos con y sin NAFLD.
- Valorar factores de resistencia a la insulina, dislipemias, e inflamación y su asociación con NAFLD.
- Evaluar factores de riesgo relevantes asociados al NAFLD.
- Especificar el GIMc mediante ecografía doppler-color en obesos con y sin NAFLD como marcador precoz de aterosclerosis.
- Estudio de la función cardíaca mediante ecocardiografía en obesos con y sin NAFLD como marcador precoz de aterosclerosis.
- Estimar la relación entre la adiposidad visceral detectada por ecografía y los marcadores de inflamación en pacientes con obesidad con y sin NAFLD.
- Establecer un punto de corte según la adiposidad visceral detectada por ecografía con mayor riesgo de presentar NAFLD.

Pacientes y métodos

4. PACIENTES Y MÉTODOS

4.1. PACIENTES

4.1.1. Pacientes y diseño del estudio

Este estudio se ha realizado con la colaboración de la Unidad de Gastroenterología, Hepática y Nutrición Pediátrica del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil de Las Palmas, el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Granada (Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Centro de Investigaciones Biomédicas) y los Centros de Salud de Arucas, Carrizal-Ingenio y Canalejas (Las Palmas), así como la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Reina Sofía de Córdoba.

Se trata de un estudio prospectivo, transversal, de casos-controles donde se seleccionó una muestra de 103 niños obesos (62 hombres y 41 mujeres), subdividida en un primer grupo con NAFLD (n = 48) y un segundo grupo sin NAFLD (n = 55) según la ecografía abdominal y 136 controles sanos con una edad comprendida entre 5 y 14 años, reclutados entre octubre de 2010 y febrero de 2014.

El grupo de niños obesos se eligió entre los pacientes que asistían al Servicio de Pediatría del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil de Las Palmas, derivados de Atención Primaria o de otras especialidades por presentar obesidad con y sin NAFLD. El grupo de niños control se seleccionó en los Centros de Salud de Arucas, Canalejas y Carrizal-Ingenio (Las Palmas) y la Consulta Externa de la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Reina Sofía de Córdoba.

4.1.2. Criterios de inclusión y de exclusión

Criterios de inclusión:

→ Grupo de casos:

El grupo de casos eran pacientes entre los 5-14 años, de género masculino o femenino, con diagnóstico clínico de obesidad, definidos como aquellos sujetos que excedieron el percentil 97 del IMC según las tablas de crecimiento de Hernández y cols.

1988 (Instituto de Investigación sobre el crecimiento y desarrollo. Fundación F. Orbeagozo según edad y sexo¹³) con los siguientes criterios:

- Ausencia de enfermedad de base (asma, celiaquía, diabetes, hipertensión arterial...)
- Ausencia de obesidad secundaria a enfermedades endocrinológicas o sindrómicas.
- Ausencia de hepatopatías crónicas (autoinmune, infecciosa, metabólica o consumo de alcohol y/o fármacos hepatotóxicos).
- Firma del consentimiento informado.

→ Grupo control:

El grupo control niños sanos, con edades comprendidas entre los 5-14 años, de género masculino o femenino, normopeso, fueron definidos como aquellos sujetos que estaban por debajo del percentil 97 del IMC según las tablas de crecimiento de Hernández y cols. 1988 según edad y sexo¹³.

- Ausencia de enfermedad de base (asma, celiaquía, diabetes, hipertensión arterial...).
- Firma del consentimiento informado.

Criterios de exclusión

→ Grupo de casos:

- Niños con edades fuera del rango establecido.
- IMC inferior al percentil 97 según las curvas percentiladas de Hernández y cols. de 1988.
- Enfermedades congénitas o síndromes malformativos.

- Enfermedades agudas, crónicas o hereditarias: hepatitis B, hepatitis C, deficiencia de alfa-1 antitripsina, enfermedad de Wilson, hepatitis autoinmune, nutrición parenteral.
- Antecedentes de patología (renal, cardíaca, digestiva, respiratoria o neurológica).
- Ingesta de etanol en adolescentes.
- Consumo de drogas hepatotóxicas.
- Enfermedad infecciosa activa en los últimos tres meses.
- Tratamiento dietético o de estilos de vida en los últimos tres meses.
- Rechazo de la firma del consentimiento informado.

Para ello, se determinaron los niveles de cobre, ceruloplasmina, alfa-1 antitripsina, autoinmunidad y serología de hepatitis viral para descartar las causas conocidas de hepatopatía crónica. Se realizó además, cortisol basal, cortisoluria y función tiroidea para descartar endocrinopatías.

Criterios de no reclutamiento

No se reclutaron aquellos pacientes que habían participado en otros proyectos de investigación, no poder cumplir los procedimientos del estudio, una pérdida significativa de peso en los dos últimos meses, un peso al nacer < 1.500 g y no ser de raza caucásica.

4.1.3. Procedimiento de estudio

En los sujetos estudiados, se realizó una entrevista para recoger datos de su historia clínica y exploración física completa, incluyendo la toma de la tensión arterial, mediciones antropométricas e impedanciometría bioeléctrica para valorar el estado

nutricional, determinaciones analíticas, estudio de la maduración ósea y ecografías (hepática, carotídea, cardíaca y de la adiposidad intraabdominal).

En el grupo de casos a 103 pacientes se determinó analítica básica, biomarcadores inflamatorios y ecografía hepática, a 89 pacientes ecografía carotídea, cardíaca y de adiposidad abdominal, 53 maduración ósea y a 81 pacientes impedanciometría bioeléctrica.

Se determinó en el grupo control a 92 pacientes analítica básica, 52 biomarcadores inflamatorios, 32 de ellos ecografías (hepática, carotídea, cardíaca y de adiposidad abdominal) y a 63 pacientes impedanciometría bioeléctrica.

4.1.4. Aspectos éticos y legales

Este trabajo de investigación se realizó de acuerdo con las directrices establecidas en la Declaración de Helsinki. El estudio fue aprobado por el comité de ética del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil de Las Palmas, siguiendo las normas internacionales para las investigaciones que utilizan muestras biológicas procedentes de seres humanos. Una vez escogidos los pacientes y de acuerdo con sus responsables legales, se les explicó verbalmente todas las características del estudio y se les ofreció de forma voluntaria la posibilidad de participación en el mismo. Se obtuvo el consentimiento informado mediante la identificación y firma (Anexo 2), por parte los padres en caso de los niños menores de 7 años y los padres y niños en los mayores de 7 años de edad.

4.2. MÉTODOS

4.2.1. Historia clínica

En la primera visita, se recogieron datos personales como el peso al nacimiento, tipo y duración de la lactancia recibida, introducción de la alimentación complementaria, enfermedades relevantes padecidas, vacunación sistemática y momento de inicio de la obesidad. Hábitos alimentarios, actividad física y sedentarismo (Anexo 1).

Se realizó una encuesta con características socioeconómicas de la familia, con respuestas proporcionadas por el padre/madre o tutor del niño, y se valoraron las enfermedades familiares destacando los antecedentes de obesidad y las complicaciones asociadas. Se utilizó para la recogida de datos protocolos normalizados (DAPHNE, IDEPHICS y HELENA) y validados con el Proyecto de Excelencia de la Junta de Andalucía CTS-02203 (Anexo 1).

A los padres o tutores se les proporcionó información adecuada acerca de la obesidad infantil y sus implicaciones para la salud resaltando la necesidad de prevención y tratamiento precoz mediante la práctica de hábitos de vida saludables e ingesta alimentaria adecuada.

4.2.2. Antropometría y exploración física

Se recogieron las siguientes medidas antropométricas: talla, peso, perímetro braquial, del muslo, de la cintura y cadera, así como los 4 pliegues cutáneos habituales (bicipital, tricipital, subescapular y suprailíaco). Se buscaron en los pacientes estudiados rasgos dismórficos típicos de obesidad endógena.

Además, en la exploración física se buscó la presencia de estrías cutáneas, adipomastia, *acantosis nigricans*, problemas ortopédicos, así como la presencia de otros signos asociados con la obesidad (hipertriosis, foliculitis, arañas vasculares, circulación venosa colateral). Se realizó auscultación cardiopulmonar y abdominal, así como palpación para valorar la presencia de masas y/o megalias.

Para recoger la medición de la talla se utilizó un estadiómetro Asimed® modelo MC-250 NOVA PLUS de precisión 1 mm que realiza medidas entre 0 y 207 cm para lo cual se colocaron a los sujetos de pie, erectos, descalzos y vestidos con ropa interior, con los pies unidos por los talones formando un ángulo de 45° y la cabeza situada con el plano de Frankfurt (línea imaginaria que une el borde inferior de la órbita y el conducto auditivo externo) en posición horizontal.

La medición del peso del niño se realizó con una báscula Asimed® modelo MC-250 NOVA PLUS de precisión de 100 g. capaz de registrar pesos entre 4 y 250 kg. Para ambas medidas antropométricas se establecieron tablas percentiladas de niños españoles según las tablas de la Fundación Orbegozo (Hernández y cols. 1988)¹³, según edad y sexo.

El IMC o índice de Quetelet se calculó como el cociente de peso/talla referidos a cada edad y sexo, expresado en kilogramos (kg)/ metros al cuadrado (m²). Se utilizaron las tablas de la Fundación Orbegozo de Hernández y cols. 1988¹³ para establecer el diagnóstico de sobrepeso y obesidad (Anexos 3 y 4).

El Z-score para el índice de masa corporal se define como:

$$z_{IMC} = \frac{IMC - P50(Edad, Sexo)}{Sd(Edad, Sexo)}$$

Los perímetros se midieron estando los sujetos en bipedestación, con una cinta métrica flexible inelástica de precisión 1.0 mm, alrededor de la parte anatómica a medir y colocándola en sentido perpendicular.

El **perímetro braquial** (PB) se obtuvo en el brazo izquierdo o no dominante, con este relajado, sin comprimir tejidos y en posición de 45°, a nivel del punto medio entre el acromion y el olécranon. Se establecieron los percentiles según las tablas de referencia de Hernández de 1988²¹².

El **perímetro de la cintura** (PC), indicador del depósito de grasa intraabdominal, se midió con la misma cinta métrica, la circunferencia de la cintura pasando por el punto medio entre el borde inferior de la última costilla y el borde antero-superior de la cresta ilíaca en espiración, colocando la cinta métrica paralela plano del suelo, sin comprimir.

El **perímetro de la cadera** (PCa) se midió a la altura del punto de máxima circunferencia de las nalgas con la cinta métrica en posición horizontal. La unidad de medida fue en centímetros con un decimal. Se establecieron los percentiles del perímetro de la cintura y de la cadera según las tablas de referencia de Serra y cols. (2002)²¹³ (Anexos 5 y 6).

El **perímetro del muslo** (PM) se midió en el muslo derecho, con los sujetos con los pies ligeramente separados y el peso corporal distribuido entre ambos miembros inferiores equilibradamente, se situó la cinta métrica 1 a 2 cm por debajo del pliegue glúteo, colocándola de forma perpendicular al eje longitudinal del fémur.

Los pliegues cutáneos se midieron siempre en el brazo izquierdo o no dominante, por triplicado, mediante calíper electrónico modelo *Harpenden Skinfold Caliper®* con una precisión de 0.2 mm. Se midió el pliegue bicipital, tricipital, subescapular y suprailíaco (figura 20 y 21).

El **pliegue del tríceps** (PT) se midió en la cara posterior del brazo, a nivel del punto medio entre el olécranon y el acromion, con el brazo extendido y relajado, colocando el lipocalibre en sentido perpendicular al pliegue. Se establecieron los percentiles de referencia según las tablas de Hernández de 1988²¹².

El **pliegue bicipital** se tomó al mismo nivel que el pliegue tricipital, pero en la cara anterior. Se tomó un pliegue de la piel y tejido graso subcutáneo siguiendo el eje longitudinal del brazo y colocando el lipocalibre en la misma posición que para el pliegue tricipital. Se usaron como referencia las tablas percentiladas de Serra y cols. (2002)²¹³.

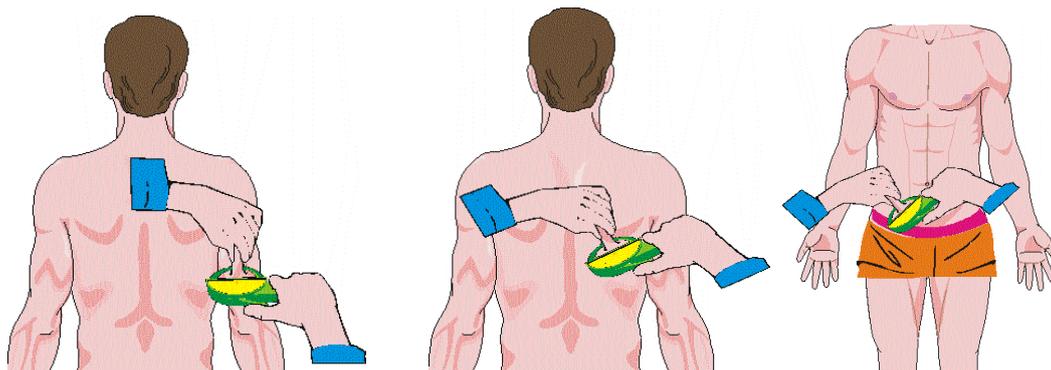


Figura 20. Medición pliegues tricípital, subescapular y suprailíaco²¹⁴.

El **pliegue subescapular** (PS) se midió por debajo del ángulo inferior de la escápula izquierda, siguiendo una línea imaginaria que formaba un ángulo de 45° con el eje de la columna vertebral. El pliegue en este caso, seguía una orientación oblicua y usando el lipocalibre perpendicular al pliegue. Al igual que para el pliegue tricípital, se usaron como referencia las tablas percentiladas de Hernández 1988²¹².

El **pliegue suprailíaco** (PSI) se tomó en el abdomen, por encima de la espina iliaca anterosuperior, en dirección oblicua en el lateral del abdomen, con técnica de medición idéntica a la descrita para los otros pliegues. Se establecieron los percentiles según las tablas de referencia de Serra y cols. 2002²¹³.

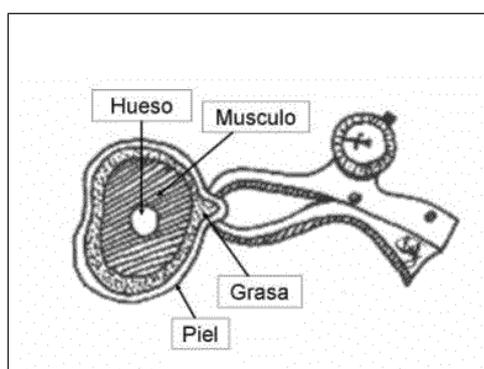


Figura 21. Ilustración de medición de pliegue cutáneo con plicómetro²¹⁵.

Estadio puberal

La etapa puberal se definió de acuerdo con los estadios de Tanner (1962)²¹⁶⁻²¹⁷ (I a V): de acuerdo al desarrollo puberal del vello pubiano y mamario en las niñas y en los niños, según el desarrollo del vello pubiano y crecimiento del pene y testículos.

4.2.3. Medida de tensión arterial

La medida de la tensión arterial se realizó automáticamente con un manómetro electrónico Dinapam® modelo Pro1000, con manguito adecuado al perímetro del brazo, colocado a la altura del punto medio entre el olécranon y el acromion, en el brazo izquierdo, con el niño sentado, en posición erguida y tras un reposo de al menos cinco minutos. Se colocó el brazo apoyado de manera que la fosa antecubital estuviera a la altura del corazón, se tomaron tres medidas diferentes y se obtuvo una media de las mismas, de este modo también se obtuvo la medida de tensión arterial sistólica (TAS) y la tensión arterial diastólica (TAD) en milímetros de mercurio (mmHg). Para establecer los percentiles de la misma en función de la edad, talla y género del paciente, se utilizaron las gráficas del “*National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents*” de 2004¹⁸⁵ (Anexos 7 y 8).

Para valorar la presencia de HTA, se realizó la medición de la misma y se consideró prehipertensión cuando la PA sistólica y/o diastólica estaban por encima del percentil 90 específico para edad, sexo y talla, pero por debajo del percentil 95 según dichas tablas e HTA cuando se situaba por encima del percentil 95.

4.2.4. Impedanciometría bioeléctrica

Se midió el porcentaje de grasa corporal con un impedanciómetro bioeléctrico Tanitas® Corporation modelo BC-418 que aplica una corriente excitatoria de 90 μ Amps a 50 kHz. Se realizó con los sujetos en decúbito supino, sin calcetines y sin moverse durante 10 segundos. El paciente conecta con cuatro polos, dos en los pies y dos en las manos y después de pasar una corriente eléctrica de mínimo amperaje, se realiza una estimación de los compartimentos corporales mediante el software incluido

en el equipo de impedanciometría y se expresa así la cantidad de masa grasa (Kg), masa libre de grasa (Kg), masa grasa (%), volumen de agua corporal (Kg) e IMC.

4.2.5. Toma de muestras biológicas

Las muestras biológicas de sangre y orina se obtuvieron en el laboratorio del Complejo Hospitalario Insular Materno-Infantil de Las Palmas para determinar: hemograma, glucosa, insulina, creatinina, enzimas hepáticas, CT, HDL-C, LDL-C, TG, ácido úrico, urea, hierro, ferritina, bilirrubina, proteína C reactiva ultrasensible, adipoquinas y biomarcadores.

A cada sujeto se le extrajo una muestra de 12 mL de sangre de la vena antecubital, previo ayuno de 12 horas. Se emplearon 3 mL de la sangre extraída para analizar hematimetría y recuento leucocitario y otros 3 mL para la bioquímica general llevándose a cabo ambas determinaciones en el citado Hospital. Para el análisis de los 6 mL de sangre restante se realizó una alicuotación pertinente y congelación a -80°C que se envió al Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Granada para la determinación de adipoquinas, citoquinas proinflamatorias y marcadores de daño endotelial.

Orina:

La **orina** se tomó en botes estériles y se realizaron dos alícuotas, en dos tubos de 1 ml cada uno, el rotulado como **O** para la determinación de 8ohGuanosina y el tubo **I** para la determinación de Isoprostanos.

Sangre:

La toma de **sangre** se realizó en dos tubos, uno con EDTA para la obtención de plasma, leucocitos y eritrocitos, así como otro con gelosa para la obtención de suero:

En el **tubo 1 (tubo con EDTA de 5 ml)** se realizaron los siguientes pasos:

1º. Extracción: se extrajeron unos 4 ml de sangre para obtener 1-2 ml de plasma, comprobando previamente que el tubo se llenaba completamente.

2º Centrifugación y alicuotación del plasma: Se tomaron 3 mL de sangre, se centrifugó a $1000 \times g$ durante 10 min a 4 °C, el plasma se separó en varias alícuotas:

- **A**: Para determinación de adipocitoquinas: 0.2 ml
- **B**: Para determinación factores de riesgo cardiovascular: 0.2 ml
- **C**: Para determinación de otros biomarcadores de obesidad: todo el resto de plasma después de extraer para A, B y D, mínimo 0.2 ml.

3º Toma de capa blanca de leucocitos: Tras la centrifugación y retirada del plasma, se recogió la capa blanca de los leucocitos (al menos 0.2 ml) y se depositó en un tubo rotulado con **L** para la extracción de DNA.

4º Toma de Eritrocitos: Después de recoger los leucocitos, se recogieron los eritrocitos en otro tubo eppendorf rotulando con la letra **R**.

En el **tubo 2 (tubo con gelosa)** se realizaron los siguientes pasos:

1º Para obtención de suero y distribución de alícuotas:

Tras la centrifugación a $1000 \times g$, durante 10 min y 4 °C, se recogió el resto de suero en un tubo eppendorf de mayor capacidad (2-3 ml) y se rotuló con la letra **N** (determinación de los parámetros bioquímicos: glucosa, colesterol, triglicéridos, HDL-C, LDL-C (es calculada), ácido úrico, transaminasas y Proteína C Reactiva)

- **N**: Para la determinación de parámetros bioquímicos: resto (aprox. 1 ml).

4.2.6. **Determinaciones analíticas:**

- **Hematimetría, recuento y fórmula leucocitaria**

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

La hematimetría se realizó en autoanalizadores hematológicos UniCel® Beckman DxHTH 800 Coulter® cuyo método es por análisis digital utilizando citometría de volumen, conductividad y cinco ángulos de dispersión de la luz, el procesamiento de señal digital, aplicaciones de algoritmos avanzados y resolución celular de alta definición.

- **Bioquímica:**

Se analizaron los valores plasmáticos de: glucosa (mg/dL), creatinina (mg/dL), insulina ($\mu\text{U}/\text{mL}$), TG (mg/dL), colesterol total (mg/dL), HDL-C (mg/dL), LDL-C (mg/dL), AST (U/L), ALT (U/L), GGT (U/L), bilirrubina (mg/dL), hierro ($\mu\text{g}/\text{dL}$), ferritina (ng/mL), PCR ultrasensible (mg/L), FA (U/L), urea (mg/dL), ácido úrico (mg/dL) que se determinaron mediante el sistema de autoanalizador Cobas 6000 Roche Diagnostics® (Roche Diagnostics® Spain S.L.) mediante análisis colorimétricos y enzimáticos específicos, o para la determinación de insulina ($\mu\text{U}/\text{mL}$) utilizando test inmunológico in vitro mediante inmunoensayo “ECLIA” Electrochemiluminescence immunoassay, aplicando métodos estandarizados y controlados interlaboratorios mediante tests de control de calidad, en el Laboratorio de Análisis del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil de Las Palmas.

- **Análisis de adipocitoquinas, biomarcadores de funcionalidad del endotelio y biomarcadores de inflamación**

Para el análisis de los biomarcadores: adipoquinas (leptina, adiponectina), resistina, adipsina, lipocalina, MCP1, HGF, marcadores inflamatorios (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α y PAI-1) se utilizaron kits Affymetrix de anticuerpos humanos monoclonales (Affymetrix, Santa Clara, CA) de acuerdo a los protocolos del fabricante según el sistema de detección Luminex® 200 basado en la tecnología de detección xMAP (Luminex corp, Austin, TX). Esta tecnología xMAP permite la detección de multianalitos y el análisis de varios biomarcadores con una cantidad de muestra muy reducida de plasma o suero.

Se utilizaron los siguientes kits con distintas diluciones según los biomarcadores:

- HADK1-61K: Adiponectina, dilución 1:800.
- HADK1-61K: PAI-1, Resistina, dilución 1:100.
- HADK2-61K: IL-6, IL-8, TNF- α , MCP-1, Leptina, sin dilución.

La tecnología xMAP se realiza a través de un proceso que combina fluidos, óptica y procesamiento de señales digitales, permite la detección y el análisis de hasta 100 analitos por pocillo de una placa de 96 pocillos. Los datos de la reacción se adquirieron utilizando el sistema Luminex® que colorea microesferas, en 500 grupos distintos. Cada conjunto de microesferas, se puede recubrir con un reactivo específico para un biomarcador específico, lo que permite la captura y detección de analitos específicos a partir de una muestra. En el interior del analizador Luminex®, una fuente de luz excita estos fluorocromos que identifican cada partícula de microesferas y cualquier reactivo capturado durante el ensayo (figura 22).

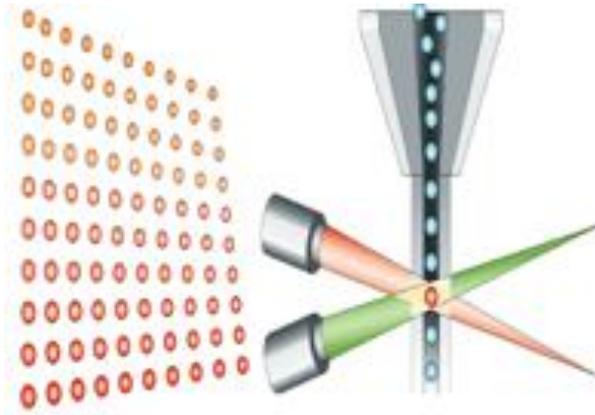


Figura 22. Método de detección tecnología xMAP Luminex®

Los componentes de cada kit incluyen los estándares, los controles de calidad, los anticuerpos conjugados de captura a microesferas, los anticuerpos de detección, el sistema indicador, el tampón de ensayo y el tampón de lavado. Cada kit utilizado está validado para la sensibilidad, recuperación, linealidad, precisión y especificidad. Asimismo, todos los analitos han sido testados individualmente y en combinación para asegurar la compatibilidad del sistema.

4.2.7. Cálculo de índices de resistencia insulínica

La sensibilidad insulínica se determinó mediante los índices de sensibilidad insulínica de QUICKI y/o insulino-resistencia de HOMA-IR.

Índice HOMA-IR (*Homestasis Model Assessment of Insulinorresistance Index*): es uno de los índices más usados, se trata de una forma indirecta de medir la resistencia a la insulina cuya fórmula de cálculo es la siguiente (según Matthews 1988)¹⁰⁶:

$$HOMA - IR = \frac{\text{Insulina ayuno} \left(\mu \frac{U}{mL} \right) \times \text{Glucemia en ayuno} \left(\frac{mmol}{l} \right)}{22.5}$$

Ante la falta de acuerdo acerca de un punto de corte universal establecido para la definición de insulinoresistencia en pediatría, en este estudio se ha considerado como valor patológico y marcador de IR el valor de HOMA-IR ≥ 3 ²¹⁸.

Índice QUICKI (*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*) se define como:

$$QUICKI = \frac{1}{\log \text{ de insulina en ayunas } (\mu\text{U/mL}) + \log \text{ de glucosa en ayunas } \left(\frac{\text{mg}}{\text{dL}}\right)}$$

Estos índices, junto con la insulinemia y glucemia basal son fáciles de calcular, de bajo costo y cómodos de obtener con mínimas molestias para el paciente y han sido validados para realizar estudios epidemiológicos.

4.2.8. Criterios para SM: Estado metabólico de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes obesos:

Ante la falta de consenso entre las Sociedades Científicas acerca de la definición de SM en pediatría, en este estudio se han clasificado los niños y adolescentes utilizando criterios del Consenso de la IDF 2007²¹ para síndrome metabólico, para lo que se tiene que cumplir para el grupo de pacientes de 10 a 16 años, la presencia de dos o más criterios bioquímicos asociados a obesidad abdominal (percentil 90 del perímetro abdominal). Entre los criterios bioquímicos:

- TG: ≥ 150 mg/dL.
- HDL-C: < 40 mg/dL.
- Glucosa plasmática en ayunas ≥ 100 mg/dL o DM tipo 2 diagnosticada previamente.
- Excepto para la TA que hemos utilizado como proponen otros autores^{22,109-111}, elevación de la TA cuando se situaba por encima del Pc 90 para la edad, talla y género según las gráficas de la *Task Force for Blood Pressure in Children*¹⁸⁵.

- Por otro lado, ante la falta de definición para los niños menores de 10 años, hemos utilizado los mismos criterios que para el grupo de 10-16 años, excepto para los TG que hemos utilizado el Pc 90 de acuerdo con otras definiciones propuestas²².

4.2.9. Pruebas de imagen

4.2.9.1. Maduración ósea

La maduración ósea se determinó mediante una radiografía de la mano y carpo izquierdo. Se usó el atlas de Greulich y Pyle para su lectura.

4.2.9.2. Ecografía abdominal

A todos los pacientes se les realizó, siempre con el mismo observador, una medición cualitativa de NAFLD por medio de ultrasonido utilizando un equipo modelo MyLab 25 gold de Esaote[®] con transductor convexo multifrecuencia 3.5-6 MHz y un protocolo de abdomen establecido. En primer lugar, se determinó un Preset preestablecido exclusivo para el estudio de NAFLD: se programó un “preset” en el niño sano en el cual se debían visualizar todas las estructuras hepáticas desde los planos más superficiales hasta el plano prediafragmático con un “*time again*” en posición neutra. Se usó siempre este “preset” sin cambiar los parámetros durante la exploración.

Se tuvieron en cuenta factores del paciente que pudieran interferir en la interpretación de las imágenes:

- 1) El panículo adiposo del tejido subcutáneo (pre-hepático) si era importante nos podía modificar la interpretación de las imágenes cambiando por igual la calidad de la imagen renal, la esplénica y la hepática motivo por el cual, se incluyeron imágenes espleno-renales del lado izquierdo.
- 2) Enfermedad renal que cambia la estructura renal dando una imagen más hiperecogénica que interfiere en la comparación hepato-renal, motivo por el cual, se incluyó una imagen del riñón izquierdo comparado con el bazo.

Interpretación y terminología

Usamos el término de “probabilidad” de esteatosis hepática para clasificarla en grados, término frecuentemente utilizado en la literatura médica. La concordancia entre la imagen ecográfica y la presencia histológica de esteatosis hepática no es del 100%, por lo cual, se trata de una “probabilidad” más o menos elevada según los criterios ecográficos observados.

Para la visualización del hígado, se realizaron los siguientes cortes estandarizados:

1. Longitudinal lóbulo hepático izquierdo.
2. Longitudinal lóbulo hepático derecho con visualización renal a nivel de la línea medio clavicular.
3. Longitudinal del hígado para realizar la medición.
4. Transversal a nivel de la bifurcación portal.
5. Transversal para visualización de venas suprahepáticas.
6. Abordaje del riñón derecho a nivel de línea axilar derecho (corte prueba para descartar patología renal).
7. Corte longitudinal del bazo con visualización del riñón izquierdo (corte prueba para descartar patología renal).

Se consideró patológico:

- Aumento difuso o parcheado de la ecogenicidad hepática respecto a la renal.
- Atenuación del sonido en zonas posteriores.
- Falta de visualización de estructuras vasculares: Bifurcación de la porta y suprahepáticas.
- Falta de visualización del diafragma.

Para establecer los criterios ecográficos, se consideraron las siguientes características (figura 23A, 23B, 23C):

Aumento de la ecogenicidad del hígado respecto a la renal:

- (+) Puede ser normal o levemente aumentada.
- (++) Claramente aumentada.
- (+++) Muy aumentada.

Atenuación del sonido en segmentos más posteriores del lóbulo derecho:

- (+) Puede ser normal o levemente aumentada pero con visualización de estructuras (vasos y diafragma).
- (++) Claramente aumentada en la zona más posterior que dificulta la visualización del diafragma y vasos.
- (+++) Muy aumentada visualizándose apenas el parénquima hepático en la porción más proximal a la sonda, con pérdida de visualización de las estructuras.

Falta de visualización de estructuras vasculares y diafragma:

- (+) Puede ser normal o levemente disminuida.
- (++) Claramente disminuida que dificulta la visualización de las paredes de la porta y del diafragma.
- (+++) No se visualizan estructuras: las paredes de la porta y del diafragma.

Interpretación del puntaje:

Se consideró normalidad una puntuación ≤ 3 y según la probabilidad de infiltración grasa, la clasificamos en:

- Baja probabilidad: 0-4
- Mediana probabilidad: 5-6
- Alta probabilidad: 7-9

Leve:



Figura 23 (A). Imágenes del diagnóstico ultrasonográfico del hígado con infiltración grasa leve: Aumento de la ecogenicidad del parénquima hepático, sin atenuación del sonido en zonas posteriores. Sin dificultad para visualizar el diafragma y las paredes vasculares.

Moderado:



Figura 23 (B). Imágenes del diagnóstico ultrasonográfico del hígado con infiltración grasa moderada: Aumento de la ecogenicidad del parénquima hepático, con discreta atenuación del sonido en zonas posteriores. Dificultad para visualizar el diafragma y las paredes vasculares.

Severa:



Figura 23 (C). Imágenes del diagnóstico ultrasonográfico del hígado con infiltración grasa severa: Importante aumento de la ecogenicidad del parénquima hepático, con clara atenuación del sonido en zonas posteriores. No se reconocen estructuras.

Se consideró sin esteatosis cuando existía adecuada ecogenicidad hepática y visualización óptima del diafragma y de las venas suprahepáticas. Y posteriormente, se clasificó la esteatosis en leve, moderada y severa según el protocolo modificado de Schwenzler y cols.²¹⁹⁻²²⁰ (figura 23A, 23B, 23C).

- **Leve:** hígado levemente hiperecogénico, sin atenuación del sonido y visualización normal de los vasos y diafragma.
- **Moderada:** se observó incremento moderado de la ecogenicidad. Leve alteración de las venas suprahepáticas y del diafragma y atenuación posterior del sonido.
- **Severa:** cuando existía un aumento severo de la ecogenicidad, con un hígado muy brillante, marcada atenuación posterior del sonido y visualización pobre de los vasos portales y borramiento del diafragma.

4.2.9.3. Ecografía carotídea

Se realizó siempre por el mismo observador. Para la medición del grosor de la íntima y la media se utilizó el equipo de ultrasonidos MyLab 25 gold de Esaote® con una sonda lineal de alta frecuencia (12 MHz), con optimización de ganancias (para obtener un mínimo de artefacto intraluminal) en el lado derecho. Se colocó a los pacientes en posición supina, con la cabeza hiperextendida y leve rotación al contrario del transductor. Se realizaron cortes transversales desde la parte inferior hasta la bifurcación carotídea. Posteriormente, se realizaron cortes longitudinales donde se examinaron el bulbo carotídeo (BC), la arteria carótida común (ACC) (1-2 cm proximal al segmento del bulbo carotídeo), la arteria carótida interna (ACI) y la arteria carótida externa.

El grosor de la íntima media se midió al final de la diástole en la pared posterior de la arteria carótida común, 1 cm posterior a la bifurcación, en una región libre de placa donde se observase el patrón de doble línea, definido como la distancia entre la interfaz luz carotídea-íntima y la interfaz media-adventicia de la pared distal. Se definió por el valor de 3 medidas distintas que se promediaron a través de un sistema

automático del equipo de ultrasonidos. Se utilizó Doppler color para una mejor definición del lumen vascular. Se buscó la presencia de placas carotídeas.

4.2.9.4. Ecografía cardíaca

Se estudió la función cardíaca mediante ecocardiografía en modo M y bidimensional con el equipo de ultrasonidos Phillips® IE33 con una sonda lineal de 5 MHz. Las mediciones de la cavidad cardíaca se efectuaron según recomendaciones de la *American Society of Echocardiography*²²¹. Los trazados ecocardiográficos fueron codificados e interpretados por el único y mismo observador. Se midieron los diámetros sistólicos (LVDS) y diastólicos (LVDD) del eje corto del ventrículo izquierdo (VI) y los espesores de la pared posterior (PWT) y del septum interventricular (ST), fracción de eyección (Fey) y fracción de acortamiento (FAc).

A continuación, se calculó la MVI según la fórmula validada por Devereux en 1977 y modificada por el mismo autor en 1986, que agrega un factor de corrección de 0.8²²²⁻²²³:

$$\text{MVI (g)} = 0.80 \times 1.05 \times [(\text{ST} + \text{PWT} + \text{LVDD})^3 - (\text{LVDD})^3] + 0.6$$

Donde ST es el espesor del tabique interventricular, PWT corresponde al espesor de la pared posterior del ventrículo izquierdo y LVDD es el diámetro diastólico del ventrículo izquierdo. El índice obtenido se expresa en gramos ajustados a la talla, índice de masa ventricular izquierda (IMVI) g/ (talla [m])^{2,7} para ponderar el efecto de la edad, y sexo²²⁴:

$$\text{IMVI (g/m}^{2,7}\text{)} = \text{MVI} / \text{talla (m)}^{2,7}$$

Se considera hipertrofia del ventrículo cuando los valores superan el percentil 95 (> 39,36 g/m^{2,7} en niños y > 36,88 g/m^{2,7} en niñas)²²⁵.

4.2.9.5. Ecografía para la medición adiposidad intraabdominal

El mismo operador entrenado que realizó las mediciones ultrasonográficas hepáticas, ecocardiografía, del grosor íntima-media carotídeo, también hizo el estudio de las mediciones del tejido adiposo subcutáneo e intraabdominal. Las imágenes se obtuvieron en posición supina al final de una espiración máxima, y se realizaron las imágenes de los segmentos desde imágenes congeladas en la pantalla, haciendo mediciones de las interfases piel-grasa o grasa-músculo y cara ventral de la vértebra. Como el resto de las mediciones se realizó por triplicado en cada sujeto de acuerdo con la técnica de Armellini¹⁷⁰.

El tejido adiposo subcutáneo e intraabdominal fue medido con el mismo equipo de ecografía modelo MyLab 25 gold de Esaote® para todas las mediciones ecográficas con los transductores convexos de 3,5 MHz (para la medición del tejido visceral) y de 7,5 MHz (para la medición del tejido subcutáneo), ubicado a 1 cm cefálico al ombligo, en la línea xifo-umbilical, ejerciendo sobre la pared abdominal la mínima presión necesaria para permitir la visualización de la vértebra, obteniéndose la medición de la grasa subcutánea umbilical (GSU) y la grasa umbilical preperitoneal (GUP), así como la distancia desde la piel a la región posterior de la aorta media (DAP).

El transductor también se ubicó a nivel epigástrico, en la misma línea xifo-umbilical y se obtuvo del mismo modo, la grasa subcutánea epigástrica (cm) (GSE) y grasa epigástrica preperitoneal (GEP). El espesor de la capa de grasa renal derecha (GR), en el espacio perirrenal derecho, también fue calculado y añadido a la medición de grasa visceral medido por ecografía. La grasa visceral mesentérica se estimó como la diferencia entre la distancia entre el interior de la superficie de la pared abdominal y la pared posterior de la aorta y la suma de la grasa preperitoneal y subcutánea a nivel umbilical. La grasa intraabdominal se estimó como la diferencia entre el DAP y la GSU^{219,226} (figura 24).

Para el cálculo de la grasa mesentérica y el grosor de la grasa intraabdominal los hemos obtenido mediante las siguientes fórmulas:

$$\text{Grasa mesentérica} = [\text{DAP} - (\text{GUP} + \text{GSU})]$$

$$\text{Grasa visceral intraabdominal: DAP} - \text{GSU}$$

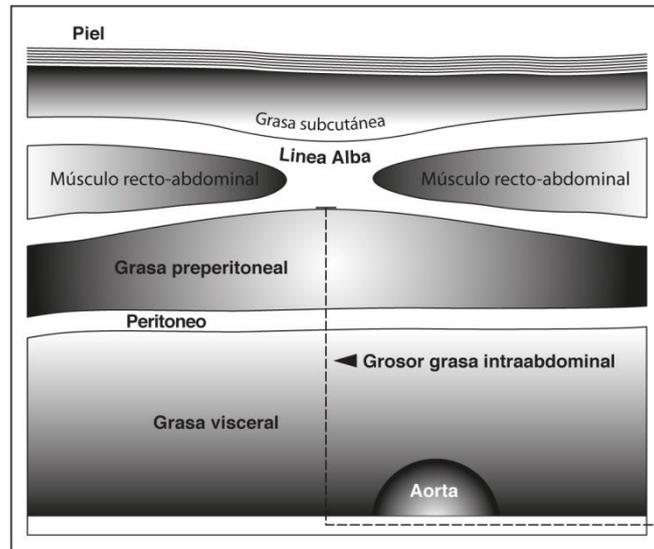


Figura 24. Ilustración del tejido adiposo abdominal y puntos de referencia anatómicos para la medición de la ecografía adiposidad visceral y subcutánea. Tomada y adaptada de Vlanchos y cols.¹⁷¹

4.2.10. Método estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa informático estadístico SPSS versión 15.

Análisis univariados. Para cada uno de los tres grupos de estudio, las variables categóricas se resumieron en frecuencias y porcentajes y las numéricas en medias y desviaciones estándar (SD) ó en medianas y rangos inter-cuartílicos (IQR) según se dieran o no los supuestos de normalidad. Los porcentajes se compararon con el test χ^2 , las medias con el F-test y las medianas con el test de Kruskal Wallis.

Medias ajustadas. Para los marcadores \mathcal{M} se obtuvieron los valores esperados ajustados por edad y sexo utilizando el siguiente modelo de análisis de la covarianza:

$$y_{i,j} = \theta + \gamma_i + \alpha \cdot \text{sexo} + \beta \cdot \text{edad} + e_{i,j}; i = \text{control, no graso, graso}$$

donde $y_{i,j}$ representa el valor del marcador o de su transformación logarítmica del j-ésimo niño perteneciente al grupo i-ésimo, $y_{\text{control}} = 0$ (el grupo de control se toma como grupo de referencia) y finalmente, $e_{i,j}$ representa la variabilidad no controlada, la cual suponemos que es una variable aleatoria normalmente distribuida. El modelo se resumió a través de las correspondientes medias ajustadas estimadas mediante intervalos de confianza al 95%. Para aquellos marcadores que se analizaron en escala logarítmica, los resultados se expresaron en medias geométricas. Las comparaciones entre grupos se llevaron a efecto mediante los oportunos contrastes lineales.

Factores asociados con el hígado graso en los niños obesos. En orden a identificar los factores asociados con el hígado graso en niños obesos, se realizó un análisis logístico multidimensional en el subgrupo de obesos. En este análisis se incluyeron las variables que mostraron asociación con el hígado graso, ajustada por edad y sexo. Se realizó una selección de variables mediante el método del mejor

subconjunto de variables utilizando el algoritmo de enumeración completa (Morgan y Tatar, 1972)²²⁷ y el criterio de Akaike (AIC). El modelo resultante se resumió en sus coeficientes, p-valores y odd-ratios, las cuales se estimaron mediante intervalos de confianza al 95%.

Capacidad discriminante del score para el hígado graso (entre obesos) deducido de la regresión logística. Para valorar la capacidad discriminante del score para el hígado graso, deducido de la regresión logística se llevó a efecto un análisis ROC (Receiver Operating Characteristic). Se estimó la curva ROC y el área bajo la curva mediante un intervalo de confianza al 95%.

Para evaluar la asociación entre el Síndrome metabólico y el NAFLD según género y edad, se determinó mediante usó el test exacto de Fisher.

Las asociaciones entre variables, se realizaron los estudios estadísticos mediante correlación de Spearman, ANCOVA y correlación de Pearson, regresión lineal múltiple y modelos lineales generalizados ajustados por edad y sexo.

Un contraste de hipótesis se consideró estadísticamente significativo cuando el correspondiente p-valor fue inferior a .05. Los datos se analizaron utilizando el R-paquete, versión 3.1.0 (R Development Core Team, 2014)²²⁸.

Resultados

5. RESULTADOS

5.1. ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES

La edad media de la duración de la gestación en el grupo de obesos es de 39 semanas sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre dicho grupo.

Un 8.7% de las familias presentaron diabetes gestacional y un 11.6% hipertensión arterial.

En cuanto al tipo de parto, un 79.6% presentaron parto eutócico, en un 13.6% se realizó mediante cesárea y 6.8% nacieron mediante fórceps.

En relación a la alimentación del niño en el primer año de vida, un 22.3% de los pacientes obesos fueron alimentados con lactancia materna.

Los antecedentes personales y familiares de la población obesa se resumen en la tabla 5, no se analizaron dichos antecedentes en el grupo control. En el grupo de obesos el hallazgo más frecuente referido por las familias, es la obesidad en los padres (en un 18.8% de los afectos de NAFLD y en un 21.8% de los que no presentaba NAFLD) seguido de la HTA y la hipercolesterolemia sin mostrar diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de obesos.

	Obesos		P
	Hígado no graso N = 55	Hígado graso N = 48	
Edad gestacional, semanas	39 (38 ; 40)	39 (38 ; 40)	.653
Padres casados	41 (74.5)	42 (87.5)	.097
Factores en uno de los padres			
Hipertensión arterial	7 (12.7)	8 (16.7)	.572
Obesidad	12 (21.8)	9 (18.8)	.700
<i>Diabetes mellitus</i>	6 (10.9)	2 (4.2)	.279
Hipercolesterolemia	9 (16.4)	5 (10.4)	.380

Tabla 5. Antecedentes personales y familiares de la población obesa. Los datos son frecuencias (%) y medianas (IQR).

5.2. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN

La edad media de los pacientes obesos con NAFLD fue 12.0 ± 1.9 años, la del grupo de pacientes obesos sin NAFLD fue de 11.1 ± 2.3 años y la del grupo control 10.4 ± 2.3 años ($p < 0.001$).

En el grupo de obesos con NAFLD, el 66.7% fueron del sexo masculino y 33.3% del sexo femenino ($p = 0.077$), de los cuales eran prepuberales un 14.6% ($p < 0.001$). En los obesos sin NAFLD un 54.5% pertenecían al sexo masculino. El grupo control conformado por 136 sujetos sanos, de los que $n = 74$ eran prepuberales (56.5%) y un 47.8% niños y adolescentes puberales, un 47.8% eran de sexo masculino.

5.3. ANTROPOMETRÍA

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$) entre el IMC y Z-IMC entre pacientes obesos con y sin NAFLD y controles. Atendiendo a su valor de Z-IMC los pacientes con obesidad presentan valores muy superiores en relación al grupo control con valores de 5.05 ± 2.22 para los obesos con NAFLD, los obesos sin NAFLD (4.37 ± 1.86) y el grupo control (-0.05 ± 1.08).

La tabla 6 muestra el resumen de las características descriptivas y antropométricas de la población a estudio y las tablas 7 y 8 las características antropométricas (perímetros y pliegues) de la población ajustadas por edad y sexo.

	Controles N = 136	Obesos		P
		Hígado no graso N = 55	Hígado graso N = 48	
Edad, años	10.4 ± 2.3	11.1 ± 2.3	12.0 ± 1.9	< .001
Varones / Mujeres, %	47.8 / 52.2	54.5 / 45.5	66.7 / 33.3	.077
Estadio Tanner				< .001
I	74 (56.5)	18 (32.5)	7 (14.6)	
II-III	39 (29.8)	18 (32.7)	23 (47.9)	
IV-V	18 (13.7)	19 (34.5)	18 (37.5)	
Peso, Kg	36.9 ± 10.9	65.7 ± 18.0	77.8 ± 18.6	< .001
Talla, cm	142.9 ± 13.5	150.5 ± 15.1	157.4 ± 11.9	< .001
Índice de masa corporal, kg/m ²	17.7 ± 2.8	28.5 ± 4.2	31.1 ± 5.0	< .001
Z-IMC	-0.05 ± 1.08	4.37 ± 1.86	5.05 ± 2.22	< .001

Tabla 6. Características descriptivas y antropométricas de la población. Los datos son medias ± SD, frecuencias (%) y medianas (IQR).

5.3.1. Medidas antropométricas

	Controles N = 136	Obesos		P
		Hígado no graso N = 55	Hígado graso N = 48	
Perímetro cintura, cm	65.2 ± 8.5	90.2 ± 11.0	100.0 ± 13.7	< .001
Perímetro cadera, cm	74.3 ± 9.9	94.7 ± 12.9	102.7 ± 11.5	< .001
Razón cintura/cadera	0.88 (0.84 ; 0.93)	0.96 (0.92 ; 1.00)	0.97 (0.92 ; 1.00)	< .001
Razón cintura/Talla	0.45 (0.42 ; 0.47)	0.60 (0.57 ; 0.63)	0.62 (0.58 ; 0.68)	< .001
Pliegues, cm				
Bicipital	7.03 ± 3.26	19.33 ± 8.13	20.52 ± 7.89	< .001
Tricipital	11.22 ± 4.16	24.25 ± 8.88	29.51 ± 9.94	< .001
Subescapular	8.34 ± 4.36	25.62 ± 8.77	29.85 ± 10.95	< .001
Suprailíaco	8.31 ± 5.40	25.12 ± 7.53	29.70 ± 9.15	< .001
Perímetros, cm				
Brazo	21.63 ± 3.30	30.52 ± 4.97	32.45 ± 4.06	< .001
Muslo	42.46 ± 6.39	58.38 ± 10.25	60.82 ± 10.79	< .001

Tabla 7. Características antropométricas (perímetros y pliegues) de la población. Los datos son medias ± SD y medianas (IQR).

	Controles N = 136	Obesos		P
		Hígado no graso N = 55	Hígado graso N = 48	
Z-IMC	-0.10 (-0.37 ; 0.16) ^a	4.40 (3.99 ; 4.80) ^b	5.17 (4.72 ; 5.62) ^c	< .001
Perímetros, cm				
Cintura	65.8 (63.5 ; 68.0) ^a	89.7 (87.1 ; 92.4) ^b	98.1 (95.1 ; 101) ^c	< .001
Cadera	74.9 (72.6 ; 77.2) ^a	94.0 (91.2 ; 96.8) ^b	101 (97.6 ; 104) ^c	< .001
Brazo	21.9 (21.0 ; 22.7) ^a	30.4 (29.3 ; 31.4) ^b	31.6 (30.4 ; 32.7) ^b	< .001
Muslo	42.8 (40.9 ; 44.7) ^a	58.1 (55.8 ; 60.4) ^b	59.6 (57.0 ; 62.2) ^b	< .001
Pliegues, cm				
Bicipital	7.05 (5.61 ; 8.49) ^a	19.3 (17.6 ; 21.0) ^b	20.4 (18.5 ; 22.4) ^b	< .001
Tricipital	11.3 (9.63 ; 13.0) ^a	25.0 (22.9 ; 27.0) ^b	29.2 (26.9 ; 31.4) ^c	< .001
Subescapular	8.34 (6.56 ; 10.1) ^a	25.5 (23.5 ; 27.7) ^b	29.8 (27.4 ; 32.2) ^c	< .001
Suprailíaco	8.51 (6.90 ; 10.1) ^a	25.0 (23.1 ; 26.9) ^b	29.1 (27.0 ; 31.2) ^c	< .001

Tabla 8. Características antropométricas (perímetros y pliegues) ajustadas por edad y género. Los datos son medias aritméticas ó geométricas* (95% CI) (^{a,b,c}) Diferentes superíndices indican diferencias significativas ($p < .05$), para contrastes lineales.

Se compararon los perímetros (cadera, cintura, muslo y brazo) y pliegues (bicipital, tricipital, suprailíaco y subescapular) encontrando valores claramente incrementados en el grupo de obesidad frente al grupo control ($p < 0.001$).

Encontramos que existían diferencias estadísticamente significativas entre obesos y controles en los valores obtenidos de los perímetros de cintura, cadera, muslo, brazo, pliegues: bicipital, tricipital, subescapular, suprailíaco, así como en la razón cintura/talla y razón cintura/cadera ($p < 0.001$). Se obtienen valores superiores en el grupo de obesos con NAFLD en todas las medidas antropométricas frente al grupo de obesos sin NAFLD y en ambos grupos valores muy incrementados respecto al grupo control ($p < 0.001$) (tabla 7 y tabla 8).

5.4. IMPEDANCIOMETRÍA BIOELÉCTRICA

A 81 pacientes obesos se les realizó impedanciometría y a un subgrupo de los controles (n = 63) para estimar diferencias y similitudes con el diagnóstico de obesidad realizado por antropometría (tablas 9 y 10). Se obtienen valores superiores de la masa libre de grasa (43.2 kg) ($p = 0.036$), masa grasa (27.8 kg) y MG (38.5%) en el grupo de obesos con NAFLD frente al grupo sin NAFLD ($p < 0.001$). El agua corporal se encuentra muy elevada (60 kg) en el grupo control con respecto a los pacientes obesos ($p < 0.001$).

	Controles N = 63	Obesos		P
		Hígado no graso N = 55	Hígado graso N = 48	
Masa libre grasa, Kg	25.0 (23.2 ; 30.5)	40.4 (33.2 ; 50.5)	44.0 (39.0 ; 50.7)	< .001
Masa grasa, Kg	8.9 (4.7 ; 10.4)	24.0 (19.3 ; 29.7)	27.0 (23.1 ; 34.4)	< .001
MG %	20.7 (18.3 ; 23.8)	34.6 (32.0 ; 39.5)	38.1 (34.3 ; 42.1)	< .001
Agua corporal, Kg	60.0 (56.0 ; 67.8)	29.6 (24.3 ; 37.0)	32.2 (28.5 ; 37.1)	< .001

Tabla 9. Impedanciometría de la población a estudio. Los datos son medianas (IQR).

	Controles N = 63	Obesos		P
		Hígado no graso N = 55	Hígado graso N = 48	
Masa libre de grasa, Kg	32.3 (25.5 ; 39.2) ^a	41.9 (38.4 ; 45.5) ^b	43.2 (38.9 ; 47.4) ^b	.036
Masa grasa, Kg	11.1 (5.78 ; 16.5) ^a	23.8 (21.0 ; 26.6) ^b	27.8 (24.4 ; 31.2) ^b	< .001
MG, %	20.9 (19.4 ; 22.4) ^a	35.9 (34.1 ; 37.6) ^b	38.5 (36.5 ; 40.4) ^b	< .001

Tabla 10. Características impedanciometría (masa magra y masa grasa) ajustadas por edad y género. Los datos son medias aritméticas ó geométricas* (95% CI). (^{a,b}) Diferentes superíndices indican diferencias significativas ($p < .05$), para contrastes lineales.

5.5. TENSIÓN ARTERIAL

Al analizar las cifras tensionales se obtuvieron una mediana en pacientes obesos con NAFLD de TAS de 114 mm Hg, en los obesos sin NAFLD de 112 y en los controles 99 mm Hg ($p < 0.001$).

En relación a la frecuencia cardíaca también se encontraron cifras superiores en el grupo de pacientes obesos pero no mostraron diferencias estadísticamente significativas (tablas 11 y 12).

	Controles N = 136	Obesos		P
		Hígado no graso N = 55	Hígado graso N = 48	
TAS, mmHg	99 (90 ; 102)	112 (103 ; 122)	114 (108 ; 126)	< .001
TAD, mmHg	59 (50 ; 62)	64 (60 ; 67)	65 (60 ; 71)	< .001
FC, lpm	74 (70 ; 84)	80 (74 ; 88)	81 (74 ; 88)	.053

Tabla 11. Cifras tensionales. Los datos son medianas (IQR).

	Controles N = 136	Obesos		P
		Hígado no graso N = 55	Hígado graso N = 48	
TAS, mmHg	99.1 (95.8 ; 102) ^a	112 (108 ; 115) ^b	115 (111 ; 119) ^b	< .001
TAD, mmHg	56.9 (54.5 ; 59.5) ^a	63.9 (61.5 ; 66.3) ^b	66.5 (63.8 ; 69.3) ^b	< .001
FC, lpm	76.0 (72.8 ; 79.2)	80.1 (77.5 ; 82.7)	80.3 (77.3 ; 83.4)	.094

Tabla 12. Cifras tensionales ajustadas por edad y género. Los datos son medias aritméticas ó geométricas* (95% CI). (^{a,b}) Diferentes superíndices indican diferencias significativas ($p < .05$), para contrastes lineales.

El 34% de los obesos con NAFLD presentaron elevación de la tensión arterial y 34.5% de los obesos sin NAFLD con predominio del incremento de TAS y TAD en ambos grupos de obesos con y sin NAFLD frente al grupo control ($p < 0.001$).

5.6. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Se analizaron las alteraciones clínicas asociadas a la obesidad en los 103 niños obesos y en 87 controles sanos (tabla 13). En cuanto a las alteraciones dermatológicas, la *acantosis nigricans* se presentó en un 79.8% de los pacientes obesos con NAFLD y en un 65,5% de los obesos sin NAFLD, no observándose en ninguno de los pacientes del grupo control.

De otra parte, estrías, intertrigo, foliculitis y adipomastia se encontraban de forma claramente más elevada en el grupo afecto de obesidad en relación al grupo control ($p < 0.001$).

Con respecto a las alteraciones traumatológicas, se encontró el genu valgum de manera significativa en el grupo de obesos tanto con NAFLD (31.2%) y sin NAFLD (34.5%) en comparación con el grupo control ($p < 0.001$).

No fueron estadísticamente significativos los hallazgos de escoliosis y acné. Solo se hallaron los hallazgos de circulación venosa colateral, tibia vara y arañas vasculares en el grupo de pacientes obesos, hallándose la mayoría de dichas características clínicas en los pacientes obesos con NAFLD (tabla 13).

	Controles N = 87	Obesos		P
		Hígado no graso N = 55	Hígado graso N = 48	
Acné	6 (7.6)	11 (20.0)	7 (14.6)	.107
Hipertriosis	3 (3.8)	1 (1.8)	2 (4.2)	.758
<i>Acantosis nigricans</i>	0	36 (65.5)	38 (79.8)	< .001
Estrías	1 (1.3)	29 (52.7)	24 (50.0)	< .001
Adipomastia	1 (1.3)	37 (67.3)	35 (72.9)	< .001
Pseudohipogenitalismo	0	8 (14.5)	9 (18.8)	< .001
Intertrigo	0	10 (18.2)	11 (22.9)	< .001
Foliculitis	4 (5.1)	18 (32.7)	19 (39.6)	< .001
Escoliosis	2 (2.5)	3 (5.5)	2 (4.2)	.681
Genu valgum	1 (1.3)	19 (34.5)	15 (31.2)	< .001
Tibia vara	0	0	1	-
Circulación venosa colateral	0	0	3	-
Arañas vasculares	0	1	3	-

Tabla 13. Características clínicas asociadas a pacientes obesos y niños sanos. Los datos son frecuencias (%).

5.7. CARACTERÍSTICAS HEMATOLÓGICAS Y ESTUDIO DEL METABOLISMO DEL HIERRO

Las características hematológicas y del metabolismo del hierro se resumen en la tabla 14.

	Controles N = 136	Obesos		P
		Hígado no graso N = 55	Hígado graso N = 48	
Hematocrito %	40.4 (38.7 ; 42.0)	40.0 (38.2 ; 42.0)	40.5 (39.3 ; 42.9)	.468
VCM , fL	85.1 (82.6 ; 86.2)	86.8 (83.3 ; 89.7)	85.3 (82.7 ; 88.8)	.110
HCM, pg	28.6 (27.7 ; 29.2)	29.7 (28.1 ; 30.6)	28.8 (27.9 ; 29.9)	.021
CHCM, g/dL	33.6 (33.2 ; 34.9)	34.0 (33.7 ; 34.3)	33.8 (33.5 ; 34.0)	.005
ADE, %	13.0 (12.7 ; 13.9)	13.4 (13.1 ; 13.8)	13.4 (12.9 ; 14.2)	.151
Leucocitos, x10 ³ /μL	6.3 (5.6 ; 7.2)	7.1 (6.2 ; 8.4)	7.5 (6.7 ; 8.6)	.003
Neutrófilos, %	44.6 (40.6 ; 50.0)	49.9 (45.8 ; 57.1)	52.3 (50.6 ; 57.0)	.002
Linfocitos, %	40.9 (34.5 ; 47.0)	34.8 (29.8 ; 39.5)	34.8 (29.0 ; 39.3)	.003
Monocitos, %	8.0 (6.8 ; 9.1)	8.5 (7.7 ; 9.3)	7.7 (6.9 ; 8.9)	.210
Eosinófilos, %	3.8 (2.5 ; 6.3)	3.4 (2.2 ; 5.8)	3.8 (2.0 ; 6.4)	.705
Basófilos, %	0.6 (0.5 ; 0.8)	0.5 (0.3 ; 0.5)	0.5 (0.4 ; 0.7)	.013
Plaquetas, x10 ³ /μL	267.5 (234 ; 312.5)	259 (230.5 ; 291.5)	268 (229 ; 318)	.771
VPM, fL	8.2 (7.6 ; 9.2)	9.0 (8.4 ; 9.4)	9.0 (8.6 ; 9.5)	.005
VSG, mm	5 (3 ; 11.2)	11 (8 ; 16)	15 (10 ; 21.5)	< .001
Hierro	76 (55.5 ; 111)	107.5 (89.5 ; 131)	109 (90.5 ; 128.8)	< .001
Ferritina, μg/L	36.5 (30.5 ; 52.7)	28 (23.2 ; 39.5)	32 (22 ; 44)	.069

Tabla 14. Parámetros analíticos: hematológicos y estudio del metabolismo del hierro. Los datos son medianas (IQR).

Atendiendo al componente hematológico, el grupo de pacientes obesos mostró cifras de leucocitos ($p = 0.003$), neutrófilos ($p = 0.002$) y VSG ($p < 0.001$) superiores al grupo control. Por el contrario, el grupo de obesos presentó cifras de linfocitos ($p = 0.003$) y basófilos ($p = 0.013$) inferiores. No hubo diferencias estadísticamente significativas en los valores de hemoglobina, hematocrito, VCM, monocitos y plaquetas.

Haciendo referencia al metabolismo férrico, el valor de ferritina no mostró diferencias estadísticamente significativas, mientras que el hierro se encontraba claramente elevado el grupo de obesos con y sin NAFLD respecto al grupo control ($p < 0.001$).

5.8. CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS

En las tablas 15 y 16 se resumen de forma general y ajustada por edad y género los parámetros bioquímicos.

	Controles N = 96	Obesos		P
		Hígado no graso N = 55	Hígado graso N = 48	
Glucemia basal, mg/dL	87.0 ± 7.2	86.6 ± 4.8	87.9 ± 5.9	.582
Transaminasas, UI/L				
AST	25.0 (21.8 ; 29.2)	18.5 (14.0 ; 26.0)	20.0 (14.0 ; 30.0)	< .001
ALT	15.0 (13.0 ; 17.0)	10.5 (10.0 ; 16.0)	12.0 (10.0 ; 16.8)	.002
AST / ALT	1.6 (1.5 ; 2.0)	1.6 (1.2 ; 1.9)	1.5 (1.3 ; 1.9)	.167
GGT	13.0 (11.8 ; 15.0)	20.5 (16.0 ; 28.0)	22.0 (18.0 ; 28.0)	< .001
Fosfatasa alcalina, UI/L	233 (201 ; 272)	425 (312 ; 569)	458 (336 ; 618)	< .001
Proteínas totales, g/dL	7.4 (7.1 ; 7.6)	6.8 (6.4 ; 7.2)	6.8 (6.3 ; 7.0)	< .001
Pruebas renales, mg/dL				
Creatinina	0.6 (0.5 ; 0.6)	0.7 (0.6 ; 0.8)	0.6 (0.6 ; 0.8)	< .001
Urea	28.8 (25.0 ; 32.0)	20.0 (13.8 ; 26.0)	20.0 (14.0 ; 24.8)	< .001
Insulinemia, μU/mL	3.1 (1.9 ; 6.9)	5.5 (4.1 ; 7.4)	7.6 (5.1 ; 10.9)	< .001
HOMA-IR	0.6 (0.4 ; 1.5)	1.2 (0.9 ; 1.6)	1.6 (1.0 ; 2.2)	< .001
Ácido úrico, mg/dL	3.4 (2.9 ; 4.1)	6.2 (4.8 ; 6.9)	6.2 (5.2 ; 6.8)	< .001
Bilirrubina total, mg/dL	0.4 (0.3 ; 0.5)	0.4 (0.3 ; 0.5)	0.4 (0.3 ; 0.6)	.601

Tabla 15. Parámetros bioquímicos de la población obesa y controles. Los datos son medias ± SD y medianas (IQR).

	Controles N = 96	Obesos		P
		Hígado no graso N = 55	Hígado graso N = 48	
Glucemia, mg/dL	87.0 (85.7 ; 88.3)	86.7 (85.0 ; 88.3)	87.8 (85.9 ; 89.6)	.658
AST*, UI/L	25.5 (23.4 ; 27.8) ^a	19.0 (16.9 ; 21.2) ^b	19.8 (17.4 ; 22.4) ^b	< .001
ALT*, UI/L	15.4 (14.1 ; 16.8) ^a	12.3 (11.0 ; 13.7) ^b	12.9 (11.4 ; 14.6) ^b	.005
AST / ALT*	1.70 (1.53 ; 1.88)	1.54 (1.39 ; 1.70)	1.51 (1.35 ; 1.69)	.280
GGT*, UI/L	13.3 (12.5 ; 14.2) ^a	21.1 (19.4 ; 23.0) ^b	21.6 (19.6 ; 23.7) ^b	< .001
Insulinemia *, μ U/mL	3.65 (3.15 ; 4.24) ^a	5.15 (4.29 ; 6.19) ^b	6.93 (5.63 ; 8.54) ^b	< .001
Quicki *	0.85 (0.80 ; 0.90) ^a	0.73 (0.68 ; 0.78) ^b	0.66 (0.61 ; 0.72) ^b	< .001
HOMA-IR *	0.77 (0.66 ; 0.90) ^a	1.09 (0.90 ; 1.32) ^b	1.49 (1.20 ; 1.85) ^b	< .001
Hierro	85.4 (76.5 ; 94.2) ^a	111 (102 ; 121) ^b	110 (99.2 ; 120) ^b	< .001
Fosfatasa alcalina	240 (212 ; 269) ^a	447 (411 ; 484) ^b	482 (441 ; 523) ^b	< .001
Proteínas totales	7.37 (7.21 ; 7.54) ^a	6.62 (6.41 ; 6.83) ^b	6.54 (6.61 ; 6.78) ^b	< .001
Creatinina, mg/dL	0.58 (0.55 ; 0.60) ^a	0.69 (0.66 ; 0.72) ^b	0.65 (0.60 ; 0.68) ^b	< .001
Urea, *	28.6 (26.6 ; 30.9) ^a	18.8 (17.1 ; 20.7) ^b	18.8 (16.9 ; 20.9) ^b	< .001
Ácido úrico	3.67 (3.43 ; 3.92) ^a	5.82 (5.50 ; 6.14) ^b	5.75 (5.40 ; 6.11) ^b	< .001

Tabla 16. Parámetros bioquímicos (media ó media geométrica) ajustados por edad y género. Los datos son medias aritméticas ó geométricas* (95% CI). (^{a,b,c}) Diferentes superíndices indican diferencias significativas ($p < .05$), para contrastes lineales.

5.8.1. Alteración de enzimas hepáticas

La mediana de las cifras de AST ($p < 0.001$) y ALT ($p = 0.005$) fueron inferiores en el grupo de obesos frente al grupo control, sin embargo, las cifras de GGT sí se encontraron elevadas en el grupo de pacientes obesos con y sin NAFLD en relación al grupo control ($p < 0.001$). También los valores de fosfatasa alcalina presentaron valores muy superiores en el grupo de obesos en comparación con el grupo control ($p < 0.001$).

El 46.6% de los pacientes obesos presentó alteraciones de la ecogenicidad hepática detectada por ecografía ($n = 48$), de los cuales, el 12.5% presentaban elevación de AST, un 8% de ALT y un 10% de GGT. En un 6% encontramos elevación de ambas transaminasas.

5.8.2. Alteración del metabolismo hidrocarbonado

Los niveles de insulina e índice HOMA-IR fueron significativamente superiores tanto en el grupo de obesos con NAFLD y sin NAFLD frente al grupo control, mientras que los niveles del índice de QUICKI fueron inferiores en los obesos en comparación con el grupo control ($p < 0.001$).

Los valores de glucemia no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados. La glucemia en ayunas (valores entre 100-125 mg/dL) en 3.9% de los pacientes con obesidad y 4.2% de los pacientes no obesos. En ningún caso se obtuvo una glucemia superior a 125 mg/dL.

Al compararse el valor de insulina basal, se obtuvieron niveles significativamente superiores en el grupo de los obesos con NAFLD y sin NAFLD en relación al grupo control. El 6.8% de los obesos presentó insulinoresistencia según el índice de HOMA-IR, de los cuales el 100% pertenecían al grupo con NAFLD. Se obtuvo un 1.49 de índice HOMA-IR en los obesos con NAFLD, un 1.09 en los obesos sin NAFLD y 0.77 en el grupo control ($p < 0.001$).

No encontramos asociación de forma estadísticamente significativa en nuestra muestra con el aumento del HOMA-IR, valores de insulina basal o glucemia frente a los pacientes que no presentaban AN (tabla 17).

Al valorar la presencia de *acantosis nigricans* (AN) como posible marcador dermatológico (clínico) de alteración del metabolismo de los hidratos de carbono en pacientes obesos y controles, un 79.8% ($n = 38$) de los obesos con NAFLD y un 65.5% ($n = 36$) sin NAFLD presentaban dicha alteración. No se encontró ningún paciente del grupo control con este signo.

Los pacientes con este signo, presentaron una mayor edad ($p < 0.001$), un mayor IMC y z-IMC ($p < 0.001$), un aumento de los perímetros (brazo y muslo) y pliegues (bicipital, tricípital, subescapular y suprailíaco) ($p < 0.001$), una mayor adiposidad detectada por ecografía a nivel renal, un aumento de la grasa preperitoneal y subcutánea epigástrica ($p < 0.001$), un incremento de la grasa visceral mesentérica ($p = 0.021$), de la grasa visceral (mesentérica junto a la preperitoneal) ($p = 0.002$) y de la grasa subcutánea y preperitoneal umbilical ($p < 0.001$) y un aumento del GIM carotídeo ($p < 0.001$) de forma estadísticamente significativa en relación a los que no presentaron AN (tabla 17).

Al comparar biomarcadores en función de la existencia o no de AN, se encontró que la adiponectina presentaba niveles inferiores en el grupo de los pacientes con este signo ($p = 0.013$), así como niveles superiores de adiposina ($p = 0.033$), lipocalina 2 ($p = 0.032$) de forma estadísticamente significativa.

Aunque no observamos diferencias estadísticamente significativas, encontramos en dichos pacientes un aumento en los niveles de resistina, leptina, IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , MCP-1, PAI-1, HGF y NFG en comparación con los que no presentaban dicho signo.

5.8.3. Ácido úrico

El grupo de obesos presentó niveles de ácido úrico significativamente superiores al grupo control ($p < 0.001$). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de obesos con NAFLD y sin NAFLD (tabla 16).

5.8.4. Función renal

El grupo de pacientes obesos sin NAFLD presentó una mediana de creatinina superior a los pacientes afectados de NAFLD y el grupo control ($p < 0.001$) mientras que los valores de urea fueron discretamente inferiores en el grupo de pacientes obesos ($p < 0.001$) (tabla 16).

	<i>Acantosis nigricans</i>		P
	No (n = 108)	Si (n = 74)	
Edad, años	10.6 ± 2.5	11.9 ± 1.9	< .001
Varones / Mujeres, %	52.8 / 47.2	56.8 / 43.2	.597
Z-IMC	1.07 ± 2.27	4.98 ± 2.06	< .001
Pliegue bíceps, cm	8.4 (5.0 ; 13.0)	18.2 (14.7 ; 24.0)	< .001
Pliegue tricípital, cm	12.6 (8.9 ; 18.6)	25.4 (20.4 ; 33.0)	< .001
Pliegue subescapular, cm	8.6 (6.0 ; 18.4)	28.5 (20.0 ; 35.0)	< .001
Pliegue supraclavicular, cm	8.6 (5.1 ; 18.4)	29.8 (22.5 ; 35.0)	< .001
Perímetro del brazo, cm	23.5 (20.0 ; 26.7)	31.8 (29.0 ; 34.5)	< .001
Perímetro del muslo, cm	45.0 (39.9 ; 52.0)	60.0 (55.9 ; 65.8)	< .001
Glucemia, mg/dL	88.0 (85.0 ; 92.0)	87.0 (84.0 ; 90.8)	.267
Insulinemia, µU/mL	6.8 (4.7 ; 9.4)	6.5 (4.8 ; 9.0)	.960
HOMA	1.44 (0.95 ; 2.0)	1.38 (0.96 ; 2.02)	.835
Adiponectina, µg/mL	14.93 (9.83 ; 21.12)	11.52 (6.74 ; 14.96)	.013
Adipsina, pg/mL	2.48 (2.18 ; 2.73)	2.73 (2.33 ; 3.12)	.033
Resistina, pg/mL	91.5 (32.7 ; 155)	125 (86.3 ; 154)	.172
Leptina, ng/mL	19.75 (13.58 ; 38.20)	24.30 (16.31 ; 37.27)	.219
IL-1, pg/mL	0.64 (0.37 ; 1.03)	0.76 (0.44 ; 1.43)	.272
IL-6, pg/mL	1.94 (0.96 ; 4.42)	2.48 (1.21 ; 4.89)	.243
IL-8, pg/mL	3.23 (2.63 ; 3.94)	3.30 (2.54 ; 4.19)	.765
TNF-α, pg/mL	3.52 (2.47 ; 4.56)	3.96 (2.89 ; 5.08)	.222
MCPI, pg/mL	133 (111 ; 177)	145 (113 ; 181)	.782
Lipocalina-2, pg/mL	73.7 (43.9 ; 115)	98.4 (69.3 ; 121)	.032
NGF, pg/mL	11.68 (8.65 ; 14.6)	13.25 (9.76 ; 20.27)	.050
PAI-1, pg/mL	51.6 (43.4 ; 79.8)	62.4 (47.7 ; 79.3)	.490
HGF, pg/mL	279 (231 ; 342)	306 (214 ; 391)	.403
Grasa renal, cm	0.23 (0.19 ; 0.25)	0.27 (0.24 ; 0.29)	< .001
Grasa subcutánea epigástrica, cm	1.16 (0.47 ; 1.74)	2.34 (1.86 ; 2.83)	< .001
Grasa subcutánea umbilical, cm	2.12 (0.56 ; 3.05)	4.01 (3.41 ; 4.56)	< .001
Grasa preperitoneal epigástrica, cm	0.84 (0.39 ; 1.26)	1.45 (1.17 ; 1.72)	< .001
Grasa preperitoneal umbilical, cm	0.24 (0.16 ; 0.39)	0.51 (0.40 ; 0.62)	< .001
Grasa mesentérica, cm	3.63 (3.29 ; 4.71)	4.67 (3.47 ; 5.80)	.021
Grasa visceral, cm	4.04 (3.56 ; 5.03)	5.33 (4.03 ; 6.26)	.002
GIM carotídeo, mm	0.43 (0.38 ; 0.47)	0.48 (0.44 ; 0.51)	< .001

Tabla 17. Asociaciones de las variables con la *acantosis nigricans*. Los datos son medias ± SD, frecuencias (%) y medianas (IQR).

5.9. SÍNDROME METABÓLICO

Haciendo uso de la definición propuesta para el SM, hemos estudiado las características de nuestra población con dichos criterios (tabla 18). Encontramos un 12.6% pacientes que reunían criterios de SM, y de los afectados de SM, un 76.9% pertenecían al sexo masculino. El 61.5% presentaban obesidad con NAFLD y el 38.5% eran menores de 10 años.

	Obesos		P
	Hígado no graso N = 55	Hígado graso N = 48	
Perímetro cintura > Pc 90	49 (89.1)	44 (91.7)	.660
Hipertensión arterial	19 (34.5)	16 (34.0)	.957
Hipertrigliceridemia	11 (21.2)	7 (15.2)	.449
HDL < 40 mg/dL	12 (23.1)	11 (23.9)	.922
Hiperglucemia	0	2 (4.2)	.126

Tabla 18. Componentes del Síndrome metabólico en niños obesos, con y sin hígado graso no alcohólico. Los datos son frecuencias (%).

Los ítems de SM según la IDF que más se repitieron fueron: la obesidad abdominal en un 90.3%, seguido de HTA (34% en NAFLD, 34.5% sin NAFLD) y disminución del HDL-C (23.9% en NAFLD, 23% sin NAFLD) por otro lado, los que menos se hallaron fueron la hipertrigliceridemia (15.2% en NAFLD, 21.2% sin NAFLD) y las alteraciones de la glucosa plasmática (4%), sin ser estadísticamente significativo ninguno de ellos cuando se compararon entre sí.

El 33.3% de los pacientes diagnosticados de SM presentaban obesidad con NAFLD moderada-severa ($p=0.004$).

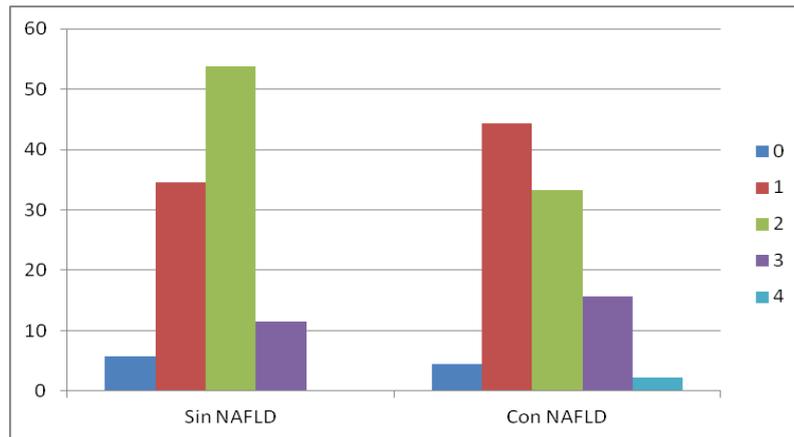


Figura 25. Distribución del número de componentes de SM (en porcentaje) de acuerdo a la presencia o no de hígado graso en la muestra de niños obesos.

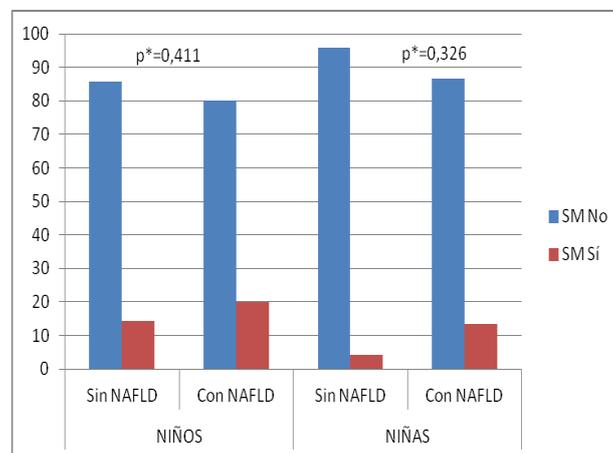


Figura 26. Porcentaje de SM de acuerdo a la presencia de hígado graso y género en niños obesos.

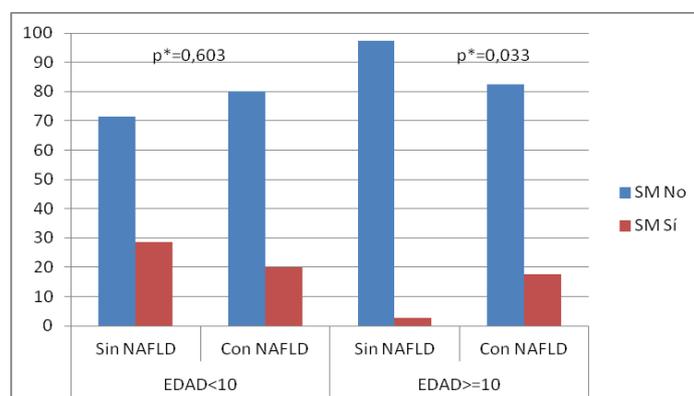


Figura 27. Porcentaje de SM de acuerdo a la presencia de hígado graso y edad en niños obesos.

	Síndrome metabólico		P ANCOVA
	No N = 84	Sí N = 13	
Z-IMC	4.3	6.3	<0.001
P. bíceps, cm	19.2	25.5	0.010
P. Tricipital, cm	25.8	37.0	<0.001
P. Subescapular	26.4	36.6	0.001
P. Suprailíaco	25.7	35.0	<0.001
Perímetro del Brazo	30.7	35.7	<0.001
Perímetro del Muslo	58.0	66.5	0.004
Glucemia , mg/dL	86.9	88.9	0.212
Insulinemia, μ U/mL	6.8	9.6	0.012
HOMA-IR	1.4	2.1	0.008
Adiponectina, μ g/mL	13.4	10.1	0.106
Adipsina, pg/mL	2.7	3.0	0.048
Leptina, ng/mL	24.7	38.9	<0.001
HGF, pg/mL	335.1	335.2	0.999
IL-1, pg/mL	1.2	1.9	0.355
IL-6, pg/mL	3.9	2.8	0.381
IL-8, pg/mL	4.4	5.0	0.759
TNF- α , pg/mL	3.9	3.6	0.574
MCPI1, pg/mL	150.4	166.6	0.396
Lipocalina 2, pg/mL	118.8	98.9	0.653
NGF, pg/mL	14.7	14.5	0.937
PAI-1, pg/mL	64.0	78.3	0.087
Resistina, pg/mL	117.2	139.2	0.397
PCR	0.5	0.9	.465
ALT	14.1	13.5	.793
AST	21.5	24.1	.509
GGT	23.7	19.4	.120
Ac. úrico	5.8	6.2	.386

Tabla 19a. Medias ajustadas de diferentes parámetros de acuerdo a la presencia de síndrome metabólico. Medias ajustadas por edad y sexo.

	Síndrome metabólico		P ANCOVA
	No N = 84	Sí N = 13	
Grasa renal, cm	0.26	0.27	0.687
Grasa subcutánea epigástrica, cm	2.2	2.8	0.008
Grasa subcutánea umbilical, cm	3.7	4.4	0.020
Grasa preperitoneal umbilical, cm	0.5	0.7	0.005
Grasa mesentérica, cm	4.4	4.5	0.837
Grasa visceral intraabdominal, cm	4.9	5.2	0.480
AFI	0.66	0.70	0.732
GIMc, mm	0.48	0.52	0.048
MVI, gr	117.9	144.8	0.013
IMVI, gr/talla ^{2.7}	37.5	41.2	0.120

Tabla 19b. Continuación. Medias ajustadas de diferentes parámetros de acuerdo a la presencia de síndrome metabólico. Medias ajustadas por edad y sexo.

Se compararon variables antropométricas, bioquímicas y ecográficas analizadas de acuerdo a la presencia o ausencia de SM. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en z-IMC ($p < 0.001$), pliegues bicipital ($p = 0.01$), tricípital y suprailíaco ($p < 0.001$), subescapular ($p = 0.001$), perímetros del brazo ($p < 0.001$) y del muslo ($p = 0.004$) que mostraron valores muy elevados en el grupo de pacientes con síndrome metabólico, así como insulinemia ($p = 0.012$), HOMA-IR ($p = 0.008$) (tabla 19).

Con respecto a los biomarcadores inflamatorios, la adiposina ($p = 0.048$) y la leptina ($p < 0.001$) se mostraron elevados en el grupo de pacientes con SM.

En pacientes con criterios de SM, se constató una disminución de los niveles de adiponectina, aunque sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Otros biomarcadores inflamatorios, también se mostraron elevados en el grupo de pacientes con SM (IL-1, IL-8, MCP-1, PAI-1 y la resistina) aunque sin significación estadística.

En relación a los parámetros ecográficos también hemos relacionado algunas variables con significación estadística, destacando la grasa subcutánea epigástrica ($p = 0.008$), la grasa subcutánea umbilical ($p = 0.02$), la grasa umbilical preperitoneal ($p =$

0.005), el GIMc ($p = 0.048$) y la MVI ($p = 0.013$). Aunque el resto de mediciones ecográficas también se encontraban incrementadas en los pacientes con SM, no existía diferencias significativas.

5.10. CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS: ALTERACIONES EN EL PERFIL LIPÍDICO

Los niños y adolescentes obesos tanto con NAFLD como sin NAFLD presentaron respecto al grupo control concentraciones inferiores de HDL-C ($p < 0.001$) y superiores de TG ($p < 0.001$). Se encontraron los TG más elevados en los pacientes con NAFLD al igual que la disminución de los valores del HDL-C ($p < 0.001$) (tabla 20) también ajustados por edad y género (tabla 21).

	Controles N = 96	Obesos		P
		Hígado no graso N = 55	Hígado graso N = 48	
Lípidos, mg/dL				
Colesterol sérico total	173.3 ± 27.0	159.7 ± 36.1	153.8 ± 30.0	< .001
Triglicéridos	54.5 (44.0 ; 69.0)	86.5 (67.5 ; 121)	102 (74 ; 130)	< .001
HDL-C	61.9 ± 14.2	47.3 ± 10.8	45.0 ± 10.5	< .001
LDL-C	98.2 ± 22.9	92.2 ± 26.8	86.8 ± 21.8	.026
Ratio LDL-C / HDL-C	1.63 ± 0.47	1.99 ± 0.54	2.01 ± 0.63	< .001
Ratio CT/ HDL-C	2.84 ± 0.52	3.44 ± 0.65	3.52 ± 0.73	< .001
Ratio TG / HDL-C	0.86 (0.69 ; 1.28)	1.93 (1.49 ; 2.72)	2.18 (1.69 ; 2.88)	< .001

Tabla 20. Parámetros bioquímicos dislipémicos y ratios aterogénicos de la población obesa y controles. Los datos son medias ± SD y medianas (IQR).

	Controles N = 96	Obesos		P
		Hígado no graso N = 55	Hígado graso N = 48	
Colesterol total, mg/dL	173 (166 ; 179) ^a	160 (152 ; 168) ^b	155 (146 ; 164) ^b	.006
Triglicéridos*, mg/dL	57.3 (52.8 ; 62.1) ^a	90.4 (81.4 ; 100.4) ^b	96.1 (85.5 ; 108) ^b	< .001
HDL-C, mg/dL	61.5 (58.9 ; 64.2) ^a	47.5 (44.1 ; 50.9) ^b	45.7 (41.9 ; 49.5) ^b	< .001
LDL-C, mg/dL	98.0 (93.0 ; 103)	92.3 (85.9 ; 98.7)	87.5 (80.4 ; 94.7)	.068
Ratio LDL-C / HDL-C	1.3 (1.51 ; 1.74) ^a	1.99 (1.85 ; 2.14) ^b	2.02 (1.86 ; 2.18) ^b	< .001
Ratio CT/ HDL-C	3.21 (2.78 ; 3.64)	3.40 (2.84 ; 3.95)	3.37 (2.75 ; 3.98)	.853
Ratio TG / HDL-C	0.97 (0.88 ; 1.07) ^a	1.95 (1.72 ; 2.22) ^b	2.15 (1.87 ; 2.48) ^b	< .001

Tabla 21. Parámetros bioquímicos dislipémicos y ratios aterogénicos (media ó media geométrica) ajustados por edad y género. Los datos son medias aritméticas ó geométricas* (95% CI). (^{a,b}) Diferentes superíndices indican diferencias significativas ($p < .05$), para contrastes lineales.

Se analizó la frecuencia de las alteraciones lipídicas en el grupo de obesos con y sin NAFLD y el grupo control según los puntos de corte establecidos previamente como criterios diagnósticos. El HDL-C disminuido fue la variable que más se afectó, con predominio en la población obesa con NAFLD (23.9%) y sin NAFLD (23.1%) ($p < 0.001$), sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la elevación de los valores de LDL-C ni en los niveles de colesterol total (tabla 22).

	Controles N = 136	Hígado no graso N = 55	Hígado graso N = 48	P
Colesterol \geq 200 mg/dL	16 (17.4)	9 (17.3)	3 (6.5)	.196
Triglicéridos \geq 150 mg/dL	0	8 (15.4)	6 (13.0)	.001
HDL < 40 mg/dL	2 (2.2)	12 (23.1)	11 (23.9)	< .001

Tabla 22. Frecuencia de las alteraciones lipídicas. Los datos son frecuencias (%).

Con respecto a los cocientes LDL-C/HDL-C, CT/HDL-C y TGC/HDL-C se obtuvieron valores más elevados en pacientes obesos que en no obesos ($p < 0.001$), siendo mayor en los pacientes afectados de NAFLD ($p < 0.001$). El cociente CT/HDL-C no presentaba diferencias.

Se realizó una correlación de Pearson entre el cociente TG/HDL-C en relación a las características antropométricas, ecográficas y analíticas de la población que se resumen en la tabla 23. Existían diferencias estadísticamente significativas de forma positiva con el z-IMC ($r: 0.528$; $p < 0.001$), pliegue bicipital ($r: 0.381$; $p < 0.001$), tricípital ($r: 0.385$; $p < 0.001$), suprailíaco ($r: 0.438$; $p < 0.001$) y subescapular ($r: 0.427$; $p < 0.001$), perímetro del brazo ($r: 0.411$; $p < 0.001$) y muslo ($r: 0.370$; $p < 0.001$), insulina ($r: 0.326$; $p < 0.001$), ácido úrico ($r: 0.488$; $p < 0.001$), GGT ($r: 0.309$; $p < 0.001$), HOMA ($r: 0.325$; $p < 0.001$), hierro ($r: 0.310$; $p < 0.001$), adiposina ($r: 0.269$; $p = 0.001$), resistina ($r: 0.358$; $p < 0.001$), leptina ($r: 0.452$; $p < 0.001$), TNF- α ($r: 0.282$; $p = 0.001$), MCP-1 ($r: 0.217$; $p = 0.008$), el PAI-1 ($r: 0.487$; $p < 0.001$) y con el AFI ($r: 0.407$; $p < 0.001$) y de forma negativa con el QUICKI ($r: -0.284$; $p < 0.001$) y adiponectina ($r: -0.345$; $p < 0.001$).

Por el contrario, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la correlación con la grasa mesentérica y la intraabdominal junto a la preperitoneal, grasa renal, GIM carotídeo, glucemia, ferritina, AST, ALT, IL-1, IL-6, IL-8, NGF, HGF.

	Correlación de Pearson	P
Grasa mesentérica, cm	0.153	0.158
Grasa visceral, cm	0.170	0.117
Z-IMC	0.528	< .001
Pliegue bíceps, cm	0.381	< .001
Pliegue tricípital, cm	0.385	< .001
Pliegue subescapular, cm	0.427	< .001
Pliegue suprailíaco, cm	0.438	< .001
Perímetro del brazo, cm	0.411	< .001
Perímetro del muslo, cm	0.370	< .001
Glucemia, mg/dL	0.109	0.133
Insulinemia, μ U/mL	0.326	< .001
Ácido úrico	0.488	< .001
Ferritina	-0.140	0.159
ALT, UI/L	0.138	0.057
AST, UI/L	0.077	0.292
GGT, UI/L	0.309	< .001
Hierro	0.310	< .001
HOMA	0.325	< .001
QUICKI	-0.284	< .001
Adiponectina, μ g/mL	-0.345	< .001
Adipsina, pg/mL	0.269	0.001
Resistina, pg/mL	0.358	< .001
Leptina, ng/mL	0.452	< .001
IL1, pg/mL	0.041	0.623
IL6, pg/mL	-0.126	0.128
IL8, pg/mL	0.133	0.108
TNF α , pg/mL	0.282	0.001
MCP-1, pg/mL	0.217	0.008
Lipocalina 2, pg/mL	0.015	0.862
NGF, pg/mL	-0.128	0.121
PAI-1, pg/mL	0.487	< .001
HGF, pg/mL	0.045	0.588
Grasa renal, cm	0.009	0.937
Grasa subcutánea epigástrica, cm	-0.034	0.756
Grasa subcutánea umbilical, cm	0.042	0.698
Grasa preperitoneal umbilical, cm	0.100	0.359
AFI	0.407	< .001
GIM carotídeo, mm	0.143	0.195

Tabla 23. Correlación de Pearson del cociente TG/HDL-C con cada una de las siguientes variables.

Por otra parte, subdividimos los terciles del ratio TG/HDL-C en: tercil I: <1,10; tercil 2: 1,10-1,98 y tercil 3: >1,98 relacionándolo con distintas variables.

	Terciles ratio TG/HDL-C			P ANCOVA
	T1 N = 33	T2 N = 33	T3 N=32	
Mediana	1.37	2.11	3.17	
Z-IMC	3.9	5.0	4.8	0.039
P. bíceps	19.9	17.6	22.3	0.064
P. Tricipital	26.3	27.4	27.5	0.848
P. Subescapular	25.4	28.0	29.4	0.262
P. Suprailíaco	24.8	27.8	28.0	0.225
Perímetro del Brazo	30.5	31.7	31.7	0.470
Perímetro del Muslo	58.8	59.1	59.1	0.990
Glucemia	86.2	86.4	89.0	0.061
Insulinemia	6.0	7.6	7.8	0.111
HOMA-IR	1.3	1.6	1.7	0.094
Adiponectina	15.8	11.3	11.7	0.010
Adipsina	2.7	2.6	2.8	0.130
Leptina	23.3	27.9	28.5	0.172
HGF	302.4	346.5	358.4	0.607
IL-1	1.2	0.8	2.0	0.111
IL-6	4.5	3.6	3.0	0.284
IL-8	5.3	4.6	3.6	0.564
TNF- α	3.9	3.5	4.2	0.229
MCP-1	147.5	166.9	141.2	0.219
Lipocalina 2	95.0	108.1	147.6	0.321
NGF	15.9	13.8	14.2	0.618
PAI-1	61.7	66.8	69.3	0.535
Resistina	113.3	106.3	141.2	0.220
GR	0.26	0.27	0.26	0.517
GSE	2.2	2.4	2.2	0.356
GSU	3.6	4.1	3.7	0.062
GUP	0.5	0.5	0.6	0.692

Tabla 24a. Medias ajustadas de diferentes parámetros de acuerdo a los terciles del ratio TG/HDL-C. Medias ajustadas por edad y género.

	Terciles ratio TG/HDL-C			P ANCOVA
	T1 N = 33	T2 N = 33	T3 N=32	
Grasa visceral	4.0	4.7	4.6	0.094
Grasa intraabdominal	4.5	5.3	5.2	0.074
AFI	0.58	0.67	0.77	0.052
GIMc	0.48	0.49	0.48	0.913
MVI	112.1	137.4	116.4	0.012
IMVI	35.8	41.2	37.2	0.017
PCR	0.55	0.61	0.62	0.980
ALT	11.0	14.6	17.1	0.002
AST	17.5	22.0	26.7	0.015
GGT	23.7	22.9	22.9	0.926
Ac. úrico	5.5	5.9	6.2	0.110

Tabla 24b. Continuación. Medias ajustadas de diferentes parámetros de acuerdo a los terciles del ratio TG/HDL-C. Medias ajustadas por edad y género.

Comprobamos de forma estadísticamente significativa una disminución de adiponectina ($p = 0.01$) a medida que aumentaban los terciles del ratio TGC/HDL-C. Otros valores que se incrementaban a partir del segundo tercil fueron los obtenidos para el z-IMC ($p = 0.039$), la MVI ($p = 0.012$), el IMVI ($p = 0.017$), la ALT ($p = 0.002$), la AST ($p = 0.015$) (tabla 24).

5.11. BIOMARCADORES INFLAMATORIOS

Para la valoración del estado inflamatorio se analizaron los biomarcadores inflamatorios de 150 pacientes (tablas 25 y 26).

	Controles N = 52	Obesos		P
		Hígado no graso N = 55	Hígado graso N = 48	
Proteína C reactiva, mg/L	13 (14.3)	6 (11.5)	9 (19.6)	.526
Leptina, ng/mL	2.8 (1.6 ; 6.2)	21.4 (14.0 ; 36.7)	24.1 (18.3 ; 38.1)	< .001
HGF, pg/mL	238.5 (183.6 ; 265.1)	278.4 (211.5 ; 354.8)	328.5 (243.9 ; 394.4)	.002
IL1, pg/mL	1.0 (0.7 ; 1.8)	0.7 (0.4 ; 1.5)	0.8 (0.4 ; 1.3)	.031
IL6, pg/mL	2.3 (1.3 ; 3.9)	2.2 (1.0 ; 4.2)	2.4 (1.3 ; 5.3)	.733
IL8, pg/mL	2.1 (1.7 ; 3.6)	3.3 (2.5 ; 3.9)	3.3 (2.6 ; 4.4)	.001
MCP1, pg/mL	90.8 (70.9 ; 103.8)	136.5 (110.2 ; 170.9)	150.4 (125.6 ; 182.5)	< .001
NGF, pg/mL	15.9 (13.3 ; 19.1)	12.2 (9.3 ; 18.7)	13.9 (10.0 ; 18.3)	.015
TNF α , pg/mL	2.4 (1.9 ; 3.0)	4.0 (2.4 ; 5.0)	3.9 (2.9 ; 4.4)	< .001
Adiponectina, μ g/mL	15.2 (10.0 ; 21.9)	13.5 (8.4 ; 19.1)	10.4 (6.9 ; 14.4)	.002
Adipsina 1, pg/mL	2.0 (2.0 ; 2.0)	2.6 (2.3 ; 3.0)	2.7 (2.3 ; 3.1)	< .001
Lipocalina 2, pg/mL	54.0 (41.0 ; 75.0)	98.4 (65.7 ; 129.8)	86.2 (58.9 ; 108.2)	< .001
PAI1, pg/mL	10.9 (8.3 ; 13.8)	56.8 (44.3 ; 82.1)	65.6 (52.0 ; 78.9)	< .001
Resistina, pg/mL	8.4 (6.4 ; 14.5)	125.2 (62.8 ; 159.4)	114 (74.5 ; 147.4)	< .001

Tabla 25. Biomarcadores inflamatorios de la población obesa y controles. Los datos son medianas (IQR).

	Controles N = 52	Obesos		P
		Hígado no graso N = 55	Hígado graso N = 48	
Leptina, * ng/mL	3.01 (2.48 ; 3.65) ^a	20.3 (16.9 ; 24.3) ^b	25.3 (30.5 ; 31.1) ^b	< .001
HGF, * pg/mL	238 (201 ; 282)	277 (237 ; 325)	305 (254 ; 366)	.163
IL1, * pg/mL	1.02 (0.74 ; 1.39)	0.69 (0.52 ; 0.92)	0.75 (0.54 ; 1.06)	.205
IL6, * pg/mL	2.42 (1.72 ; 3.40)	1.99 (1.44 ; 2.73)	2.77 (1.92 ; 4.01)	.383
IL8, * pg/mL	2.50 (2.11 ; 2.96) ^a	3.58 (3.06 ; 4.20) ^b	3.56 (2.96 ; 4.27) ^b	.006
MCP1, * pg/mL	84.6 (75.7 ; 94.5) ^a	138 (125 ; 154) ^b	148 (131 ; 167) ^b	< .001
NGF, * pg/mL	16.0 (13.7 ; 18.7) ^a	12.1 (10.5 ; 14.0) ^b	13.6 (11.5 ; 16.0) ^{a,b}	.038
TNF α , * pg/mL	2.36 (2.09 ; 2.66) ^a	3.50 (3.12 ; 3.92) ^b	3.69 (3.24 ; 4.21) ^b	< .001
Adiponectina, * μ g/mL	14.6 (12.5 ; 17.1) ^a	12.1 (10.5 ; 14.0) ^{a,b}	10.7 (9.0 ; 12.6) ^b	.039
Adipsina, * pg/mL	1.99 (1.86 ; 2.14) ^a	2.59 (2.43 ; 2.76) ^b	2.61 (2.42 ; 2.81) ^b	< .001
Lipocalina2, * pg/mL	63.8 (49.8 ; 81.6)	95.7 (76.0 ; 120.4)	76.9 (58.9 ; 100.4)	.065
PAI1, * pg/mL	11.4 (9.90 ; 13.1) ^a	59.7 (52.4 ; 68.0) ^b	62.3 (53.5 ; 72.4) ^b	< .001
Resistina, * pg/mL	9.87 (7.27 ; 13.4) ^a	86.8 (65.6 ; 115.0) ^b	86.8 (62.7 ; 120.3) ^b	< .001

Tabla 26. Biomarcadores inflamatorios ajustados por edad y género. Los datos son medias aritméticas o geométricas* (95% CI) (^{a,b}) Diferentes superíndices indican diferencias significativas ($p < .05$), para contrastes lineales.

El perfil metabólico inflamatorio posee características diferenciales en los niños y adolescentes con obesidad y NAFLD y sin NAFLD respecto al grupo control. Si analizamos cada uno de los biomarcadores por separado hallamos los siguientes resultados:

Adiponectina

Los niveles de adiponectina fueron inferiores tanto en el grupo de pacientes con NAFLD como los que no tenían NAFLD respecto al grupo control ($p = 0.03$). Los valores medios obtenidos en el grupo control se sitúan en 14.6 μ g/mL, frente al grupo de obesidad sin NAFLD con valores de 12.1 μ g/mL y 10.7 μ g/mL en los pacientes con obesidad y NAFLD.

Adipsina

Los niveles de adipsina se mostraron superiores en pacientes obesos con y sin NAFLD frente al grupo control ($p < 0.001$). Los pacientes obesos con NAFLD obtuvieron los valores más elevados (2.61 pg/mL).

Lipocalina 2

Los niveles de lipocalina 2 no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los grupos analizados ($p = 0.065$); aunque observamos una elevación clara de sus niveles en los pacientes obesos sin NAFLD (95.7 pg/mL) y en los obesos con NAFLD (76.9 pg/mL).

Leptina

Los valores de leptina se encontraron muy incrementados en pacientes obesos con NAFLD y sin NAFLD en relación al grupo control ($p < 0.001$), llegando a alcanzar valores medios de 20.3 ng/mL en el grupo de obesos sin NAFLD, y 25.3 ng/mL en los obesos con NAFLD, a diferencia del grupo control (3.01 ng/mL).

Resistina

La resistina presentó valores muy elevados en pacientes obesos con NAFLD y sin NAFLD con respecto al grupo control ($p < 0.001$). En el grupo control la mediana se sitúa en 9.87 pg/mL, frente a los valores del grupo de obesos sin y con NAFLD situada en 86.8 pg/mL.

PCR ultrasensible

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la elevación de los valores de PCR ultrasensible entre los pacientes obesos y el grupo control.

IL1 β , IL-6, IL-8

La IL-1 β y de la IL-6 tras ajustarse sus valores por edad y sexo, no mostraron diferencias significativas entre pacientes obesos NAFLD y sin NAFLD respecto al grupo control, a diferencia de la IL-8 que sí presentó cifras elevadas en pacientes obesos

sin NAFLD (3.58 pg/mL) y con NAFLD (3.56 pg/mL) respecto al grupo control (2.5 pg/mL) ($p = 0.006$).

TNF- α

El valor de TNF- α se encontraba elevado en el grupo de pacientes obesos (sin NAFLD: 3.5 pg/mL) (con NAFLD 3.69 pg/mL) al compararlo con el grupo control (2.36 pg/mL) ($p < 0.001$).

HGF

Las cifras de HGF tanto en el grupo de obesos con NAFLD como sin NAFLD estaban elevadas en comparación al grupo control ($p = 0.02$) pero sin mostrar diferencias estadísticamente significativas al ajustarse los valores por edad y sexo.

NGF

El NGF mostró valores inferiores en el grupo de obesos sin NAFLD (12.1 pg/mL) y con NAFLD (13.6 pg/mL) en relación con el grupo control (16 pg/mL) ($p = 0.038$).

MCP1

El MCP1 revelaba valores claramente incrementados en el grupo de pacientes afectados de obesidad sin NAFLD (138 pg/mL) y en obesos con NAFLD (148 pg/mL) respecto a los controles (84.6 pg/mL) ($p < 0.001$).

PAI-1

El PAI-1 obtuvo en pacientes con NAFLD (62.3 pg/mL) y sin NAFLD (59.7 pg/mL), el grupo control (11.4 pg/mL) ($p < 0.001$).

5.12. CARACTERÍSTICAS DE LOS OBESOS CON HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

El 46.6% (n = 48) de los pacientes presentaron alteraciones de la ecogenicidad hepática con varios grados de severidad de NAFLD (tabla 27). De éstos el 47.8% eran esteatosis grado I (leve), 30.4% esteatosis grado II y 21.7% grado III (severa).

	Esteatosis			P
	Leve N = 22	Moderada N = 14	Severa N = 10	
Edad, años	12.3 (11.2 ; 13.8)	12.7 (10.7 ; 13.7)	11.4 (11.0 ; 12.5)	.560
Leptina, ng/mL	19.5 (14.5 ; 28.3)	35.7 (23.0 ; 47.6)	29.8 (22.5 ; 40.1)	.003
HGF, pg/mL	316.3 (232.9 ; 384.9)	309.1 (267.2 ; 345.7)	384.6 (312 ; 431.9)	.534
IL-1, pg/mL	1 (0.8 ; 1.3)	0.7 (0.4 ; 1.3)	0.4 (0.3 ; 0.6)	.045
IL-6, pg/mL	2.5 (1.4 ; 5.9)	3.3 (2.4 ; 5.7)	1.1 (0.9 ; 2.2)	.031
IL-8, pg/mL	3 (2.5 ; 4)	4.2 (2.8 ; 5.3)	3.7 (3 ; 3.9)	.304
MCPI1, pg/mL	143.6 (118.4 ; 184.4)	162.8 (116.4 ; 184.6)	155.9 (143.5 ; 178.6)	.722
NGF, pg/mL	13.9 (9.6 ; 20.1)	14.3 (12.1 ; 17.7)	13.4 (11 ; 14.7)	.744
TNF- α , pg/mL	3.7 (2.9 ; 4.5)	3.9 (3.3 ; 4.3)	4 (2.3 ; 4.4)	.718
Adiponectina, μ g/mL	11.4 (7.4 ; 15.9)	9.5 (7.4 , 12.9)	9.1 (6.7 ; 12.7)	.304
Adipsina, pg/mL	2.3 (2.2 ; 2.8)	3.1 (2.6 ; 3.2)	2.7 (2.4 ; 2.8)	.033
Resistina, pg/mL	132.2 (88.1 ; 150.7)	108.9 (65.9 ; 158.7)	86.8 (71 ; 90.1)	.114
Lipocalina 2, pg/mL	88.2 (51 , 119.4)	96.7 (80.8 ; 115.5)	63 (47 ; 84.4)	.094
PAI-1, pg/mL	60 (44 ; 72.4)	66.6 (59.3 ; 78.2)	71 (55.5 ; 78.9)	.044

Tabla 27. Características de la población según el grado de NAFLD. Los datos son medianas (IQR).

Los valores de leptina, IL-1, IL-6, adipsina y PAI-1 mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grados de afectación ($p < 0.05$), para el resto de variables no hubo diferencias estadísticamente significativas.

	Correlación	P
Z-IMC	0.258	0.009
GIM carotídeo, mm	0.310	0.003
Razón Cintura/cadera	0.033	0.743
Perímetro cintura, cm	0.428	< .001
HOMA	0.361	< .001
Glucemia, mg/dL	0.216	0.029
Insulinemia,	0.351	< .001
Ratio TG/HDL-C	0.166	0.102
Adiponectina, µg/mL	-0.188	0.061
Adipsina, pg/mL	0.136	0.178
Resistina, pg/mL	-0.030	0.767
Leptina, ng/mL	0.195	0.052
PAI-1, pg/mL	0.098	0.330
TNFα, pg/mL	-0.025	0.809
IL1, pg/mL	-0.032	0.754
IL6, pg/mL	0.051	0.616
IL8, pg/mL	0.103	0.308
MCP1, pg/mL	0.190	0.058
Lipocalina 2, pg/mL	-0.162	0.107
NGF, pg/mL	0.082	0.420
HGF, pg/mL	0.136	0.176
Ferritina	0.098	0.441
Ácido úrico	0.065	0.522
ALT	0.091	0.375
AST	0.025	0.805
GGT	0.148	0.147
Hierro	-0.062	0.542
Grasa visceral mesentérica, cm	0.319	0.002
Grasa visceral intraabdominal, cm	0.346	0.001
Grasa renal, cm	0.119	0.262
Grasa subcutánea epigástrica, cm	0.233	0.027
Grasa subcutánea umbilical, cm	0.246	0.019
Grasa preperitoneal umbilical, cm	0.124	0.246
AFI	0.071	0.509

Tabla 28. Correlaciones de Spearman del NAFLD con las variables de riesgo cardiovascular.

Los pacientes con NAFLD presentaron correlaciones positivas con GIM carotídeo (r: 0.310 ; p 0.03), con z- IMC (r: 0.258 ; p: 0.009); HOMA (r: 0.361 ; p < 0.001); perímetro de cintura (r: 0.428 ; p < 0.001); insulina (r: 0.351 ; p < 0.001); grasa visceral intraabdominal (r: 0.319 ; p = 0.002), grasa visceral (r: 0.346 ; p = 0.001), grasa subcutánea epigástrica (r: 0.233 ; p = 0.027) y grasa subcutánea umbilical (r: 0.246 ; p = 0.019). No mostró correlaciones negativas estadísticamente significativas con ninguna de las variables estudiadas (tabla 28).

	Hígado graso		P ANCOVA
	No N = 55	Sí N = 48	
Z-IMC	4.2	5.1	0.012
P. bíceps, cm	19.3	20.4	0.513
P. Tricipital, cm	25.0	29.3	0.024
P. Subescapular, cm	25.6	29.8	0.036
P. Suprailíaco, cm	25.0	28.9	0.017
Perímetro del Brazo, cm	30.6	31.9	0.155
Perímetro del Muslo, cm	58.6	60.3	0.415
Glucemia, mg/dL	86.6	87.6	0.372
Insulinemia, μ U/mL	5.9	8.4	0.001
HOMA-IR	1.3	1.8	0.001
PCR	0.38	0.84	0.134
HDL-C	47.5	45.4	0.342
LDL	93.1	86.8	0.201
Ratio TG/HDL-C	2.1	2.4	0.268
ALT	13.7	14.7	0.507
AST	22.3	21.4	0.751
GGT	23.2	23.1	0.976
Ac. úrico	5.9	5.8	0.727
Adiponectina, μ g/mL	13.9	12.0	0.180
Adipsina, pg/mL	2.7	2.7	0.986
Leptina, ng/mL	24.6	28.5	0.121
HGF, pg/mL	328.7	347.3	0.708

Tabla 29a. Medias ajustadas de diferentes parámetros de acuerdo a la presencia de NAFLD. Medias ajustadas por edad y sexo.

	Hígado graso		P ANCOVA
	No N = 55	Sí N = 48	
IL-1, pg/mL	1.6	1.0	0.252
IL-6, pg/mL	3.8	3.6	0.857
IL-8, pg/mL	4.7	4.2	0.702
TNF- α , pg/mL	3.8	3.9	0.855
MCP1, pg/mL	147.3	160.3	0.341
Lipocalina 2, pg/mL	125.7	103.8	0.462
NGF, pg/mL	13.9	15.5	0.385
PAI-1, pg/mL	65.3	66.7	0.810
Resistina, pg/mL	129.2	112.2	0.338
GIM carotídeo, mm	0.46	0.50	0.012
MVI, gr	116.0	125.6	0.203
IMVI, gr/talla ^{2.7}	37.3	38.5	0.461

Tabla 29b. Continuación. Medias ajustadas de diferentes parámetros de acuerdo a la presencia de NAFLD. Medias ajustadas por edad y sexo.

Las medias ajustadas mostraron en los pacientes con NAFLD asociación con el z- IMC ($p = 0.012$), con los pliegues tricípital ($p = 0.024$), subescapular ($p = 0.036$), supraíliaco ($p = 0.017$), insulina ($p = 0.001$), HOMA ($p = 0.001$) y con el GIM carotídeo ($p = 0.012$) (tablas 29a y 29b).

Análisis logístico multivariante

Para valorar la capacidad discriminante de los factores asociados a los obesos con NAFLD, se construyó un modelo de regresión logística y se llevó a efecto un análisis ROC (Receiver Operating Characteristic) para lo cual se estimó el área bajo la curva mediante un intervalo de confianza al 95%. El análisis de correlación logística mostró como modelo válido la asociación entre NAFLD con la edad, el HOMA-IR y el z-IMC. La pertenencia de estas variables mejoró el significado en el modelo. El OR para el incremento de un año de la edad como variable de probabilidad de NAFLD fue 1.3 (IC 95% 1.064 ; 1.727), para el HOMA-IR por una unidad, se incrementó la

probabilidad de 2.2 veces de presentar NAFLD (IC 95% 1.236 ; 4.102) y para el Z-IMC, se incrementó en 1.3 (1.012 ; 1.649).

En la tabla 30 se muestra la estimación del modelo de regresión logístico multivariante para el NAFLD.

	β (se(β))	P	OR (IC-95%)
Edad, por año	0.3042 (1.8491)	.014	1.356 (1.064 ; 1.727)
Z-IMC	0.2558 (0.1246)	.040	1.292 (1.012 ; 1.649)
HOMA, por unidad	0.8118 (0.3059)	.008	2.252 (1.236 ; 4.102)

Tabla 30. Análisis logístico multivariante para NAFLD (niños obesos).

En la figura 28 se muestra la curva ROC para el NAFLD en niños obesos. El área bajo la curva fue 0.747 (IC 95% = 0.651-0.843).

Receiver Operating Characteristics

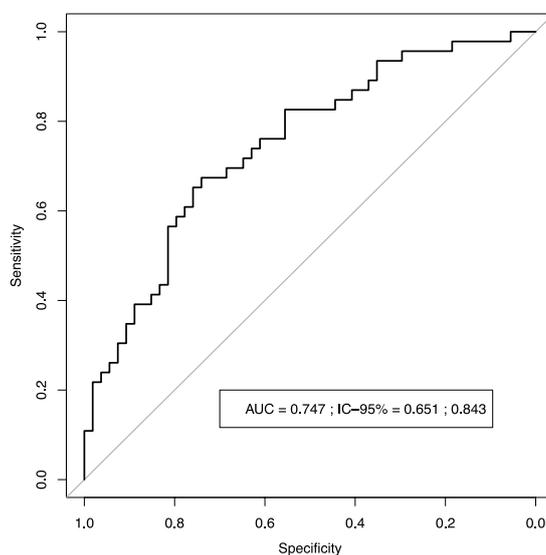


Figura 28. Curva ROC para estimar el modelo de regresión logística multivariante para el NAFLD en niños obesos.

5.13. ATEROMATOSIS SUBCLÍNICA

- **Medición del grosor íntima-media carotídeo:**

Se realizaron 121 ecografías carotídeas (89 en pacientes obesos y 32 en los controles). No hallamos placa de ateroma en ninguno de los pacientes.

	Controles N = 32	Obesos N = 89		P
		Hígado no graso N = 48	Hígado graso N = 41	
GIM carotídeo, mm	0.394 ± 0.042	0.465 ± 0.061	0.509 ± 0.078	< .001

Tabla 31. Características ecográficas GIM carotídeo. Los datos son medias ± DS.

El valor medio de GIM carotídeo en pacientes obesos con NAFLD (0.509 ± 0.078) para obesos sin NAFLD de 0.465 ± .061 y en los controles de 0.394 ± 0.042. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos ($p < 0.001$), con un incremento del GIM carotídeo, en los pacientes obesos con NAFLD (0.50 mm) respecto a los obesos sin NAFLD (0.46 mm) ($p = 0.012$) (tabla 29b).

	Controles N = 32	Obesos		P
		Hígado no graso N = 48	Hígado graso N = 41	
GIM carotídeo, mm	0.40 (0.38 ; 0.42) ^a	0.46 (0.45 ; 0.48) ^b	0.50 (0.48 ; 0.52) ^c	< .001

Tabla 32. Características ecográficas GIM carotídeo ajustados por edad y género. Los datos son medianas (IQR) (95% CI). (^{a,b,c}) Diferentes superíndices indican diferencias significativas ($p < .05$), para contrastes lineales

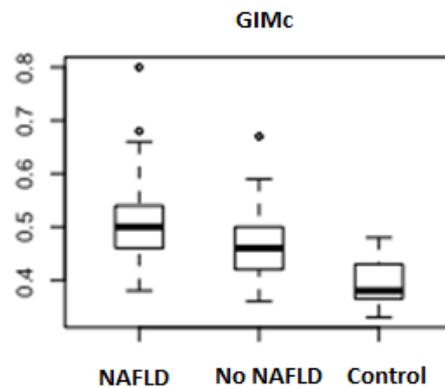


Figura 29. Diagrama de cajas con el GIM carotídeo según grupo obesos con NAFLD, obesos sin NAFLD y controles.

Se subdividió la muestra de estudio, según grupos progresivos de edad, y se observaron diferencias estadísticamente significativas para los intervalos de 8 a 11 años ($p < 0.001$) y 12 a 14 años ($p < 0.001$) (tabla 33 y figura 30).

	Obesos			P
	Controles N = 32	Hígado no graso N = 48	Hígado graso N = 41	
Edad, años				
5 - 7 (n = 11)	0.36 (0.34 ; 0.40) ^a	0.46 (0.44 ; 0.46) ^b	0.48 (0.41 ; 0.55) ^b	.091
8 - 11 (n = 56)	0.41 (0.38 ; 0.44) ^a	0.46 (0.42 ; 0.50) ^b	0.49 (0.46 ; 0.54) ^c	< .001
12 - 14 (n = 54)	0.38 (0.36 ; 0.38) ^a	0.46 (0.41 ; 0.53) ^b	0.50 (0.47 ; 0.53) ^b	< .001

Tabla 33. Análisis del GIM carotídeo según grupo y edad. Los datos son medianas (IQR); diferentes superíndices indican diferencias significativas al nivel nominal de $p = .05$; El GIM se determinó en 121 niños.

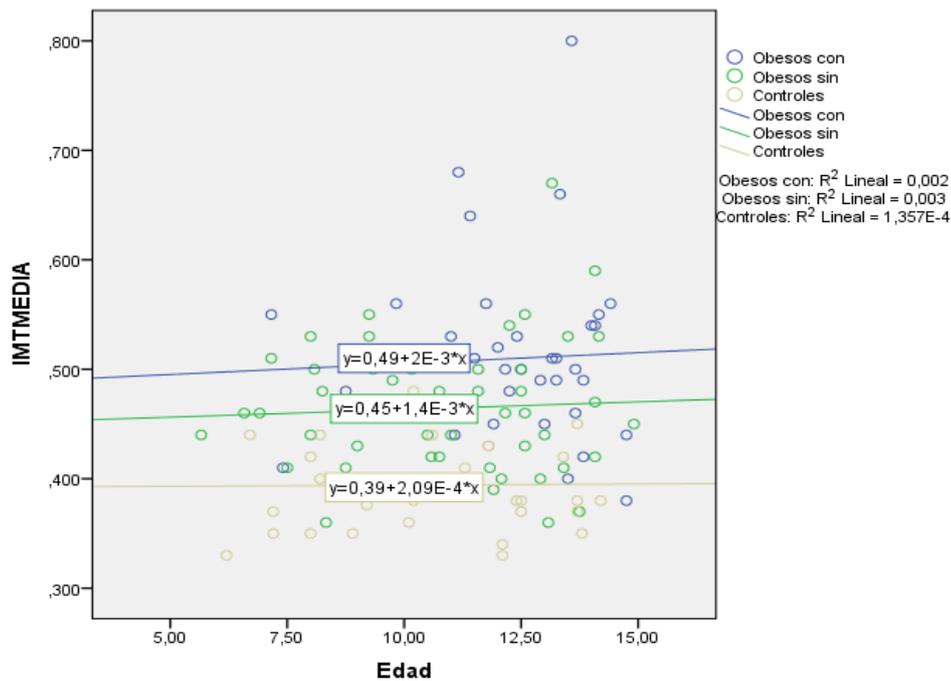


Figura 30. GIM carotídeo según edad y grupo

- **Medición de la función cardíaca**

Se realizaron 121 ecografías cardíacas (89 obesos y 32 controles) para la medición de la MVI y el IMVI.

	Controles N = 32	Obesos N = 89		P
		Hígado no graso N = 48	Hígado graso N = 41	
MVI, g	73.6 ± 21.6	114.3 ± 38.6	133.0 ± 37.1	< .001
IMVI, g/[talla (m)] ^{2.7}	27.58 ± 5.62	37.10 ± 7.38	39.18 ± 8.25	< .001

Tabla 34. Características ecográficas de la función cardíaca. Los datos son medianas (IQR) y frecuencias (%).

El valor medio de la MVI en pacientes obesos con NAFLD fue de 133 ± 37.1 g, en obesos sin NAFLD de 114.3 ± 38.6 g y en los controles de 73.6 ± 21.6 g con significación estadística ($p < 0.001$), siendo por tanto, mayor en los pacientes obesos con NAFLD pero sin diferencias estadísticamente significativas al comparar entre el grupo de obesos (tabla 29b).

Las cifras del IMVI en pacientes obesos con NAFLD eran de 39.18 ± 8.25 , en obesos sin NAFLD de 37.1 ± 7.38 y en los controles de 27.58 ± 5.62 con significación estadística ($p < 0.001$), siendo asimismo mayor en los obesos con NAFLD. La comparación del IMVI entre el grupo de obesos con NAFLD y sin NAFLD no mostró diferencias estadísticamente significativas (tabla 29).

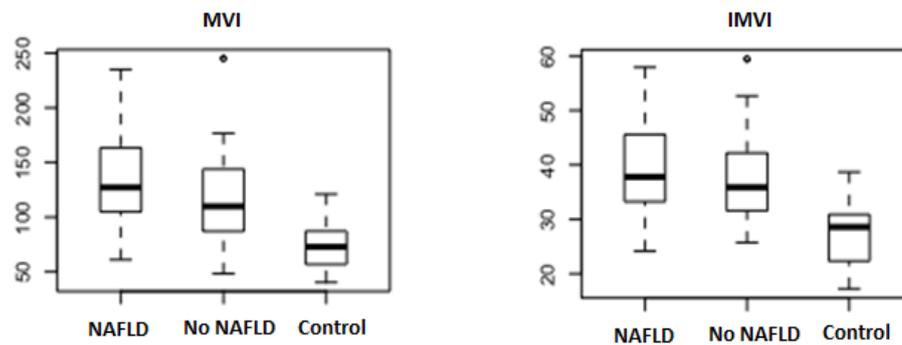


Figura 31. Diagrama de cajas con los parámetros ecográficos cardíacos: MVI: masa ventricular izquierda. IMVI: índice masa ventricular izquierda según grupo obesos con NAFLD, obesos sin NAFLD y controles.

Para la MVI también se subdividió la muestra según grupos progresivos de edad, y se observaron diferencias con un incremento progresivo siendo más elevados en obesos con NAFLD (tabla 35 y figura 32).

	Controles N = 32	Obesos		P
		Hígado no graso N = 48	Hígado graso N = 41	
Edad, años				
5 - 7 (n = 11)	55.7 (50.9 ; 63.9)	101.5 (81.4 ; 127.3)	136.5	.027
8 - 11 (n = 56)	66.3 (54.6 ; 78.2)	94.1 (81.9 ; 118.4)	127 (95.4 ; 145)	< .001
12 - 14 (n = 54)	90.1 (75.0 ; 112.0)	135.5 (109.8 ; 159)	132.3 (110 ; 165)	.002

Tabla 35. Análisis de la MVI según grupo y edad. Los datos son medianas (IQR); La MVI se determinó en 121 niños. *Prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis para comparar la diferencia en MVI según grupo (obesos con y sin, controles), estratificando los análisis por grupo de edad.

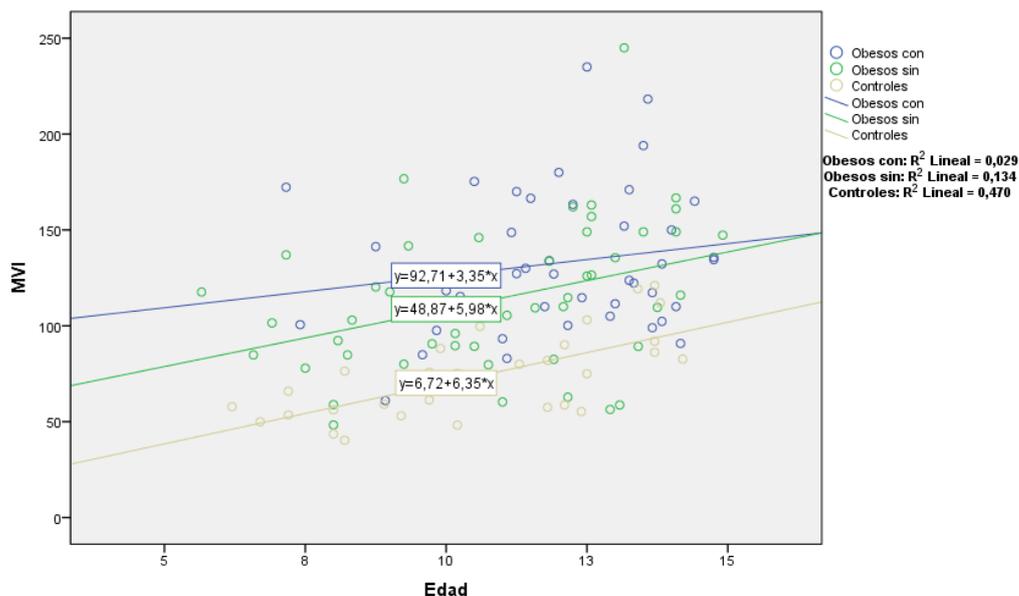


Figura 32. MVI según edad y grupo.

También realizamos la determinación del IMVI de manera estratificada, según grupos progresivos de edad, y se observaron diferencias estadísticamente significativas para los intervalos de edad de 8-11 años ($p = 0.001$) y de 12-14 años ($p < 0.001$) con valores más elevados en el grupo de obesos con NAFLD (tabla 36 y figura 33).

	Obesos			P
	Controles N = 32	Hígado no graso N = 48	Hígado graso N = 41	
Edad, años				
5 – 7 (n = 11)	29.2 (24.6 ; 33.7)	30.2 (28.9 ; 43.2)	35.9	.0157
8 – 11 (n = 56)	28.3 (22.3 ; 33.9)	34.8 (31.8 ; 42.6)	41 (31.7 ; 46.5)	0.001
12 - 14 (n = 54)	28.9 (21.3 ; 30.5)	38.7 (31.8 ; 42.6)	37.8 (33.7 ; 45.6)	< .001

Tabla 36. Análisis del IMVI según grupo y edad. Los datos son medianas (IQR); El IMVI se determinó en 121 niños. *Prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis para comparar la diferencia en IMVI según grupo (obesos con y sin, controles), estratificando los análisis por grupo de edad.

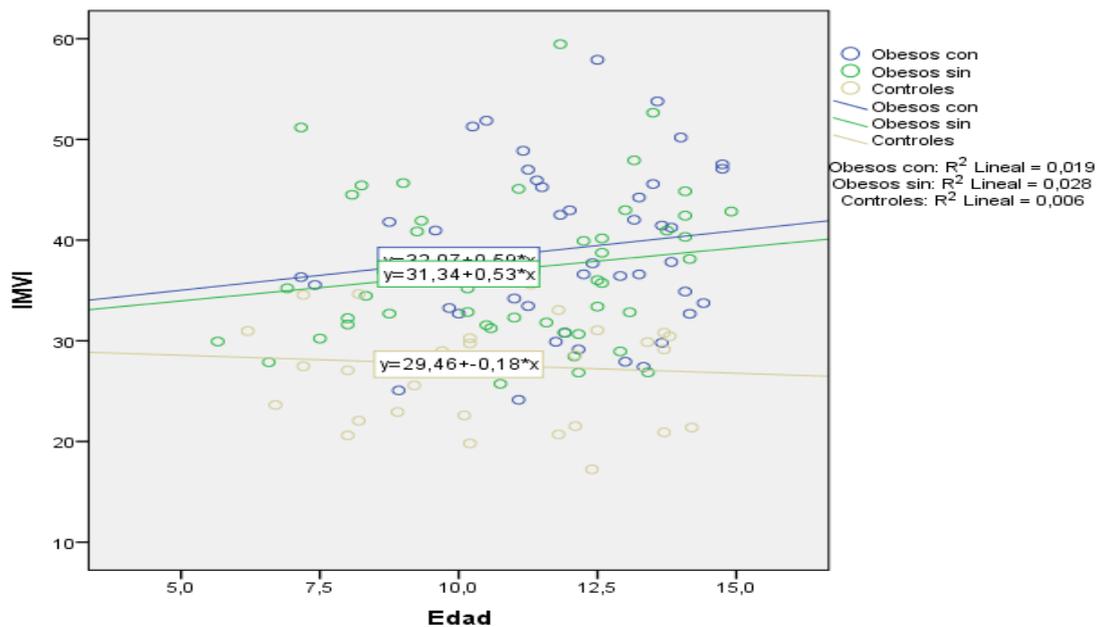


Figura 33. IMVI según edad y grupo.

Si atendemos al grado de esteatosis, obtenemos un progresivo aumento tanto de la MVI como del IMVI con valores mayores en pacientes con NAFLD severa: MVI (166 ± 37 g) e IMVI (44.3 ± 0.091), siendo significativo para la MVI al comparar entre los distintos grados de NAFLD ($p = 0.007$) (tabla 37).

	Esteatosis			P
	Leve N = 22	Moderada N = 14	Severa N = 10	
GIM, mm	0.48 (0.45 ; 0.51)	0.52 (0.46 ; 0.55)	0.51 (0.49 ; 0.52)	.420
MVI, g	124 ± 29	124 ± 36	166 ± 37	.007
IMVI, g/[talla (m)] ^{2.7}	37.1 ± 7.0	38.6 ± 9.1	44.3 ± 7.7	.091

Tabla 37. Características ecográficas carotídea y cardíacas de la población según el grado de NAFLD. Los datos son medias \pm SD y medianas (IQR).

Asimismo, se realizó una regresión logística ajustada por edad y género para determinar el cambio de las variables MVI, IMVI y GIM carotídeo:

	Controles	Obesos	
		Hígado no graso	Hígado graso
MVI	0 (ref.)	36.00 (22.10 a 49.89)	46.13 (31.11 a 61.14)
IMVI	0 (ref.)	9.12 (5.87 a 12.37)	10.57 (7.06 a 14.08)
GIMc	0 (ref.)	0.014 (0.038 a 0.092)	0.015 (0.074 a 0.133)

Tabla 38. Regresión logística. Coeficientes de regresión (β) e IC al 95% ajustados por edad y género para la asociación entre el grupo y el MV, IMVI y GIMc.

Como observamos en la tabla 38 existía un aumento de la MVI de 36 g para los obesos sin NAFLD con respecto al grupo control y un aumento de 46.13 g para los obesos con NAFLD. Si atendemos al IMVI también observamos un aumento en los valores del grupo de obesos sin NAFLD y en mayor medida para los obesos con NAFLD. Obtenemos los mismos resultados de aumento del GIMc para los obesos sin NAFLD que se ve incrementado en un 0.014 mm con respecto al grupo control y en 0.015 mm para los obesos con NAFLD también respecto al grupo no obeso.

5.14. MEDICIÓN DE LA ADIPOSIDAD VISCERAL POR ULTRASONIDOS

Las características ecográficas de adiposidad visceral y subcutánea se resumen en la tabla 39. Se observó de forma estadísticamente significativa unos valores muy aumentados de la grasa subcutánea epigástrica y umbilical, grasa preperitoneal epigástrica y umbilical, grasa renal, así como de la grasa visceral intraabdominal, al comparar los obesos con y sin NAFLD con los controles ($p < 0.001$).

	Controles N = 32	Obesos		P
		Hígado no graso N = 55	Hígado graso N = 48	
Grasa subcutánea epigástrica, cm	0.54 ± 0.42	2.10 ± 0.66	2.40 ± 0.89	< .001
Grasa preperitoneal epigástrica, cm	0.51 ± 0.36	1.22 ± 0.49	1.55 ± 0.40	< .001
Grasa subcutánea umbilical, cm	0.75 ± 0.78	3.58 ± 0.92	4.03 ± 0.84	< .001
Grasa umbilical preperitoneal, cm	0.178 ± 0.101	0.474 ± 0.227	0.557 ± 0.319	< .001
Grasa renal, cm	0.195 ± 0.032	0.265 ± 0.049	0.269 ± 0.040	< .001
Distancia piel-aorta, cm	4.69 ± 0.92	8.40 ± 1.73	9.40 ± 1.93	< .001
Grasa visceral, cm	3.53 (3.28 ; 4.24)	4.21 (3.47 ; 5.25)	5.21 (3.26 ; 5.89)	.007
AFI	1.00 (0.70 ; 1.53)	0.62 (0.45 ; 0.83)	0.65 (0.53 ; 0.86)	< .001

Tabla 39. Características ecográficas adiposidad visceral y subcutánea (preperitoneal y umbilical) y grasa renal. Los datos son medias ± SD y medianas (IQR).

	Controles N = 32	Obesos		P
		Hígado no graso N = 55	Hígado graso N = 48	
Grasa subcutánea epigástrica, cm	0.54 (0.30 ; 0.78) ^a	2.10 (1.91 ; 2.29) ^b	2.37 (2.14 ; 2.59) ^b	< .001
Grasa epigástrica preperitoneal, cm	0.51 (0.36 ; 0.66) ^a	1.22 (1.10 ; 1.34) ^b	1.54 (1.40 ; 1.68) ^c	< .001
Grasa subcutánea umbilical, cm	0.76 (0.46 ; 1.05) ^a	3.58 (3.34 ; 3.82) ^b	3.98 (3.70 ; 4.26) ^b	< .001
Grasa preperitoneal umbilical, cm	0.18 (0.09 ; 0.26) ^a	0.47 (0.41 ; 0.54) ^b	0.55 (0.48 ; 0.63) ^b	< .001
Grasa renal, cm	0.20 (0.18 ; 0.21) ^a	0.26 (0.25 ; 0.28) ^b	0.26 (0.25 ; 0.28) ^b	< .001
Distancia piel-aorta, cm	4.75 (4.18 ; 5.32) ^a	8.38 (7.92 ; 8.84) ^b	9.26 (8.73 ; 9.79) ^c	< .001
Grasa visceral mesentérica, cm	3.77 (3.36 ; 4.24)	4.11 (3.74 ; 4.51)	4.31 (3.87 ; 4.80)	.273
Grasa visceral , cm	4.00 (3.53 ; 4.46) ^a	4.81 (4.43 ; 5.18) ^b	5.27 (4.84 ; 5.71) ^b	< .001
AFI	1.14 (0.99 ; 1.29) ^a	0.63 (0.52 ; 0.75) ^b	0.78 (0.64 ; 0.91) ^b	< .001

Tabla 40. Características ecográficas adiposidad ajustados por edad y género. Los datos son medias aritméticas ó geométricas* (95% CI). (^{a,b}) Diferentes superíndices indican diferencias significativas (p < .05), para contrastes lineales.

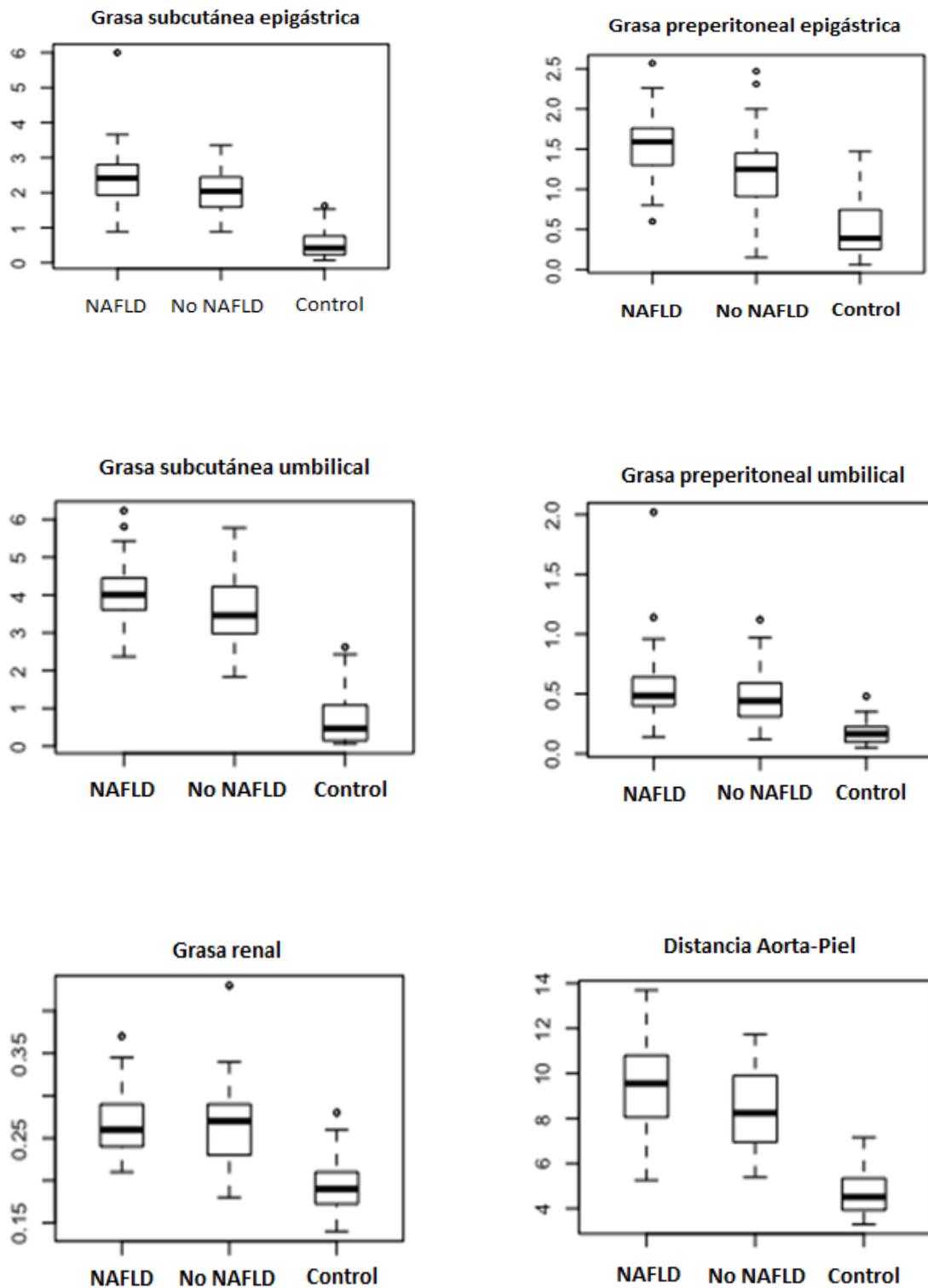


Figura 34. Diagrama de cajas. Medición ecográfica de grasa subcutánea epigástrica y umbilical, grasa preperitoneal epigástrica y umbilical, grasa renal y distancia piel-región posterior aorta según grupo (obesos con y sin NAFLD y controles).

En la tabla 41 se muestran las características ecográficas de la adiposidad abdominal según el grado de NAFLD. Se obtuvieron cifras cada vez más incrementadas de acuerdo con el grado de esteatosis según fuera leve, moderada o severa de forma estadísticamente significativa para la GEP ($p = 0.009$) y la DAP ($p < 0.001$). La GSU también se incrementaba de acuerdo con el grado severidad del NAFLD, sin mostrar diferencias significativas. La GR se encontró más elevada en los pacientes obesos con NAFLD y para la GSE, los valores máximos los encontramos en pacientes con NAFLD moderada y severa, sin significación estadística para ambos casos.

	Esteatosis			P
	Leve N = 22	Moderada N = 14	Severa N = 10	
Grasa subcutánea epigástrica, cm	2.10 ± 0.55	2.63 ± 1.24	2.62 ± 0.66	.177
Grasa epigástrica preperitoneal, cm	1.38 ± 0.41	1.58 ± 0.30	1.85 ± 0.35	.009
Grasa subcutánea umbilical, cm	3.83 ± 0.65	3.98 ± 0.79	4.52 ± 1.13	.122
Grasa umbilical preperitoneal, cm	0.51 ± 0.21	0.57 ± 0.44	0.64 ± 0.26	.590
Grasa renal, cm	0.27 ± 0.04	0.26 ± 0.04	0.29 ± 0.04	.363
Distancia piel-aorta, cm	8.27 ± 1.50	9.79 ± 1.71	11.0 ± 1.74	< .001

Tabla 41. Características ecográficas adiposidad de la población según el grado de NAFLD. Los datos son medias ± SD.

Análisis de regresión múltiple entre los compartimentos grasas determinados ecográficamente con parámetros metabólicos y biomarcadores inflamatorios:

Se construyó un modelo lineal generalizado o regresión múltiple ajustado por edad y género con los parámetros ecográficos para evaluar la asociación entre los compartimentos grasos y parámetros metabólicos y biomarcadores inflamatorios en el grupo de obesos (tablas 42 a, 42b, 42c, 43a, 43b y 43c).

Para la grasa mesentérica no comprobamos ninguna asociación estadísticamente significativa. Por cada 1 cm que aumentaba la grasa subcutánea epigástrica, la subcutánea umbilical y la preperitoneal umbilical, se incrementaba el Z-IMC en 1.24 (0.80 a 1.68); en 1.36 (1.01 a 1.71) y en 2.34 (0.96 a 3.72) respectivamente.

Para los biomarcadores por cada 1 cm que aumentaba la grasa subcutánea epigástrica, disminuía la adiponectina en 1.83 $\mu\text{g/mL}$ (-3.65 a -0.01) y cuando se producía un aumento de 1 cm en la grasa umbilical preperitoneal, se disminuía en 5.28 $\mu\text{g/mL}$ (-10.54 a -0.02). En cuanto a la leptina, por cada 1 cm de incremento de la grasa subcutánea, se producía un incremento de dicho biomarcador alcanzando cifras de hasta 7.48 ng/mL (1.81 a 7.43) para la grasa subcutánea epigástrica y de 4.62 ng/mL para la grasa subcutánea umbilical.

Para los parámetros ecográficos estudiados la función cardíaca es una de las variables que se modificaba y por cada 1 cm que aumentaba la grasa subcutánea umbilical, se incrementaba la MVI en 18.52 g. (11.27 a 25.78) y cuando se producía un aumento de 1 cm en la grasa umbilical preperitoneal, se incrementaba en mayor medida alcanzando valor de 48.94 g. (24.04 a 73.84). Si atendemos al IMVI por cada unidad de cambio de la grasa intraabdominal se incrementaba en 1.05 gr/talla^{2.7} (0.02 a 2.08) y por cada 1 cm de incremento de la grasa subcutánea umbilical, se incrementaba en 2.67 gr/talla^{2.7} (0.96 a 4.39). Las modificaciones del resto de parámetros se muestran en las tablas 42a, 42b, 42c, 43a, 43b y 43c.

	Grasa mesentérica	Grasa intraabdominal	Grasa preperitoneal umbilical	Grasa preperitoneal epigástrica
Z-IMC	0.32 (0.06 a 0.57)	0.38 (0.14 a 0.63)	2.34** (0.96 a 3.72)	1.94** (1.22 a 2.66)
Glucemia	-0.01 (-0.75 a 0.74)	-0.03 (-0.77 a 0.71)	-0.74 (-4.91 a 3.43)	-0.81 (-3.15 a 1.54)
Insulinemia	0.15 (-0.41 a 0.71)	0.15 (-0.40 a 0.69)	0.09 (-2.82 a 3.00)	2.37** (0.83 a 3.91)

Tabla 42a. Modelos lineales generalizados. Coeficientes de regresión (β) e intervalos de confianza al 95% (IC 95%) para la asociación entre diferentes niveles de grasa visceral con parámetros metabólicos y biomarcadores inflamatorios en niños obesos. Valores ajustados por edad y sexo. **Se considera que existen diferencias significativas ($p < .05$).

	Grasa mesentérica	Grasa intraabdominal	Grasa preperitoneal umbilical	Grasa preperitoneal epigástrica
HOMA-IR	0.03 (-0.09 a 0.16)	0.03 (-0.09 a 0.15)	0.01 (-0.63 a 0.66)	0.50** (0.16-0.84)
Quicki	0 (-0.01 a 0.01)	0 (-0.01 a 0.01)	-0.02 (-0.07 a 0.02)	-0.03** (-0.06 a -0.01)
Adiponectina	-0.51 (-1.52 a 0.50)	-0.68 (-1.68 a 0.31)	-5.28** (-10.54 a -0.02)	-4.76** (-7.64 a -1.88)
Adipsina	0.01 (-0.07 a 0.09)	0.02 (-0.06 a 0.10)	0.18 (-0.24 a 0.60)	0.05 (-0.19 a 0.29)
Leptina	1.35 (-0.50 a 3.19)	1.52 (-0.28 a 3.31)	6.59 (-3.06 a 16.24)	5.55** (0.26 a 10.84)
HGF	12.48 (-25.45 a 50.40)	13.17 (-23.90 a 50.24)	35.61 (-163.12 a 234.34)	1.38 (-2.55 a 5.30)
IL-1	-0.25 (-0.63 a 0.13)	-0.27 (-0.64 a 0.10)	-0.88 (-2.88 a 1.11)	0.09 (-1.03 a 1.20)
IL-6	0.33 (-0.29 a 0.95)	0.29 (-0.32 a 0.89)	-0.76 (-4.02 a 2.49)	0.42 (-1.39 a 2.23)
IL-8	-0.40 (-1.41 a 0.60)	-0.42 (-1.40 a 0.57)	-0.85 (-6.13 a 4.44)	0.65 (-2.28 a 3.58)
TNF- α	-0.02 (-0.25 a 0.21)	-0.01 (-0.24 a 0.21)	0.17 (-1.03 a 1.37)	0.71** (0.06 a 1.36)
MCP-1	3.41 (-6.65 a 13.47)	1.64 (-8.21 a 11.50)	-46.19 (-98.06 a 5.68)	-14.08 (-43.23 a 15.08)
PAI-1	2.65 (-1.50 a 6.81)	2.27 (-1.84 a 6.38)	-8.93 (-30.98 a 13.12)	0.28 (-12.26 a 12.82)
Resistina	-2.09 (-14.80 a 10.61)	-2.80 (-15.33 a 9.74)	-21.68 (-88.63 a 45.27)	2.88 (-35.13 a 40.89)
GIMc	0.01 (0 a 0.02)	0.01 (0-0.02)	0.02 (-0.04 a 0.07)	0.02 (-0.01 a 0.05)

Tabla 42b. Continuación. Modelos lineales generalizados. Coeficientes de regresión (β) e intervalos de confianza al 95% (IC 95%) para la asociación entre diferentes niveles de grasa visceral con parámetros metabólicos y biomarcadores inflamatorios en niños obesos. Valores ajustados por edad y sexo. **Se considera que existen diferencias significativas ($p < .05$).

	Grasa mesentérica	Grasa intraabdominal	Grasa preperitoneal umbilical	Grasa preperitoneal epigástrica
MVI	-0.22 (-5.05 a 4.61)	1.34 (-3.44 a 6.12)	48.94** (24.04 a 73.84)	33.78** (20.25 a 47.31)
IMVI	0.94 (-0.11 a 1.98)	1.05** (0.02 a 2.08)	4.06 (-1.79 a 9.91)	4.22** (0.99 a 7.46)
PCR	0.03 (-0.20 a 0.27)	0.05 (-0.18 a 0.28)	0.49 (-0.74 a 1.71)	0.30 (-0.39 a 0.99)
HDL-C	-1.28 (-2.86 a 0.29)	-1.31 (-2.85 a 0.23)	-2.31 (-10.66 a 6.04)	-6.90** (-11.38 a -2.41)
Ratio TG/HDL-C	0.08 (-0.07 a 0.23)	0.10 (-0.05 a 0.24)	0.49 (-0.29 a 1.27)	0.61** (0.19 a 1.04)
Ac. úrico	0.09 (-0.10 a 0.28)	0.12 (-0.07 a 0.30)	0.81 (-0.17 a 1.79)	0.42 (-0.14 a 0.97)

Tabla 42c. Continuación. Modelos lineales generalizados. Coeficientes de regresión (β) e intervalos de confianza al 95% (IC 95%) para la asociación entre diferentes niveles de grasa visceral con parámetros metabólicos y biomarcadores inflamatorios en niños obesos. Valores ajustados por edad y sexo. **Se considera que existen diferencias significativas ($p < .05$).

	Grasa subcutánea epigástrica	Grasa subcutánea umbilical	AFI
Z-IMC	1.24** (0.80 a 1.68)	1.36** (1.01 a 1.71)	-0.31 (-1,56 a 0,94)
Glucemia	0.47 (-0.97 a 1.91)	-0.07 (-1.34 a 1.20)	-1.36 (-4.92 a 2.21)
HOMA-IR	0.06 (-0.16 a 0.28)	0.07 (-0.13 a 0.27)	0.64** (0.11-1.17)
Quicki	-0.01 (-0.03 a 0)	-0.01 (-0.03 a 0)	-0.02 (-0.06 a 0.01)

Tabla 43a. Modelos lineales generalizados. Coeficientes de regresión (β) e intervalos de confianza al 95% (IC 95%) para la asociación entre diferentes niveles de grasa subcutánea y AFI con parámetros metabólicos y biomarcadores inflamatorios en niños obesos. Valores ajustados por edad y sexo. **Se considera que existen diferencias significativas ($p < .05$).

	Grasa subcutánea epigástrica	Grasa subcutánea umbilical	AFI
Insulinemia	0.24 (-0.75 a 1.24)	0.35 (-0.54 a 1.23)	3.04** (0.66 a 5.43)
Adiponectina	-1.83** (-3.65 a -0.01)	-1.57 (-3.20 a 0.06)	-1.84 (-6.44 a 2.76)
Adipsina	-0.06 (-0.21 a 0.09)	-0.03 (-0.16 a 0.11)	0.21 (-0.15 a 0.57)
Leptina	7.48** (4.53 a 10.44)	4.62** (1.81 a 7.43)	-7.56 (-15.68 a 0.57)
HGF	-1.84 (-70.01 a 66.34)	-15.40 (-75.85 a 45.04)	2.19 (-3.80 a 8.18)
IL-1	-0.16 (-0.85 a 0.53)	-0.36 (-0.97 a 0.24)	0.33 (-1.38 a 2.03)
IL-6	-0.08 (-1.19 a 1.04)	-0.19 (-1.18 a 0.80)	1.87 (-0.87 a 4.61)
IL-8	-0.40 (-2.21 a 1.41)	-0.22 (-1.83 a 1.39)	0.16 (-4.33 a 4.64)
TNF- α	-0.17 (-0.58 a 0.24)	-0.07 (-0.43 a 0.30)	1.15** (0.16 a 2.14)
MCP-1	5.37 (-12.68 a 23.43)	-7.24 (-23.23 a 8.75)	-39.53 (-83.53 a 4.48)
PAI-1	1.71 (-5.94 a 9.36)	1.18 (-5.67 a 8.04)	-6.68 (-25.63 a 12.27)
Resistina	-16.88 (-39.84 a 6.08)	-7.64 (-28.37 a 13.09)	25.33 (-32.03 a 82.69)
GIMc	0.02 (0 a 0.03)	0.02 (0 a 0.03)	-0.01 (-0.06 a 0.04)
MVI	6.98 (-2.32 a 16.28)	18.52** (11.27 a 25.78)	26.32 (3.78 a 48.85)
IMVI	0.56 (-1.51 a 2.63)	2.67** (0.96 a 4.39)	1.85 (-3.24 a 6.93)

Tabla 43b. Continuación. Modelos lineales generalizados. Coeficientes de regresión (β) e intervalos de confianza al 95% (IC 95%) para la asociación entre diferentes niveles de grasa subcutánea y AFI con parámetros metabólicos y biomarcadores inflamatorios en niños obesos. Valores ajustados por edad y sexo. **Se considera que existen diferencias significativas ($p < .05$).

	Grasa subcutánea epigástrica	Grasa subcutánea umbilical	AFI
PCR	0.41** (0 a 0.82)	0.13 (-0.25 a 0.50)	-0.37 (-1.42 a 0.69)
HDL-C	-2.59 (-5.4 a 0.22)	-3.64** (-6.06 a -1.22)	-3.17 (-10.35 a 4.01)
Ratio TG/HDL	-0.02 (-0.29 a 0.25)	0.06 (-0.18 a 0.30)	1.25** (0.62-1.87)
Ac. úrico	-0.06 (-0.40 a 0.28)	0.09 (-0.20 a 0.39)	0.92 (0.08 a 1.75)

Tabla 43c. Continuación. Modelos lineales generalizados. Coeficientes de regresión (β) e intervalos de confianza al 95% (IC 95%) para la asociación entre diferentes niveles de grasa subcutánea y AFI con parámetros metabólicos y biomarcadores inflamatorios en niños obesos. Valores ajustados por edad y sexo. **Se considera que existen diferencias significativas ($p < .05$).

Evaluación de la capacidad discriminante de la grasa visceral para el hígado graso entre niños obesos.

En la curva ROC (Figura 35) correspondiente a la grasa visceral para discriminar entre niños obesos con NAFLD y sin NAFLD, la capacidad discriminante es muy pobre (AUC = 0.612 ; IC-95% = 0.492 ; 0.732). De acuerdo con el criterio de optimalidad considerado (closest-topleft), el umbral de corte óptimo de grasa visceral es de 5.465 cm para predecir la presencia de NAFLD pero sin significación estadística ($p = 0.067$) (figura 36).

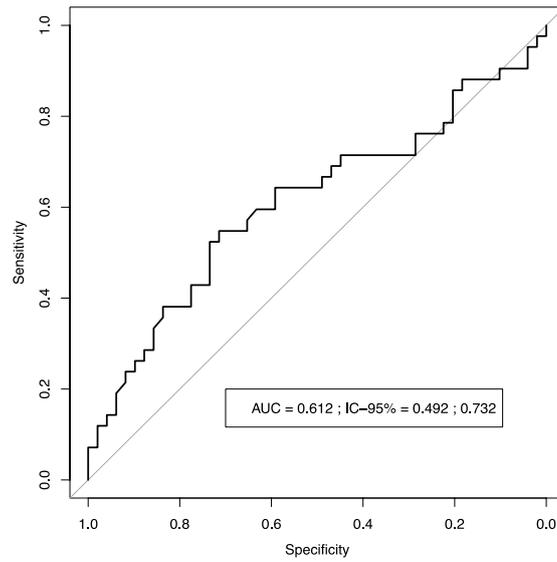


Figura 35. Curva ROC correspondiente a la grasa visceral para discriminar entre niños obesos con NAFLD y niños obesos sin NAFLD.

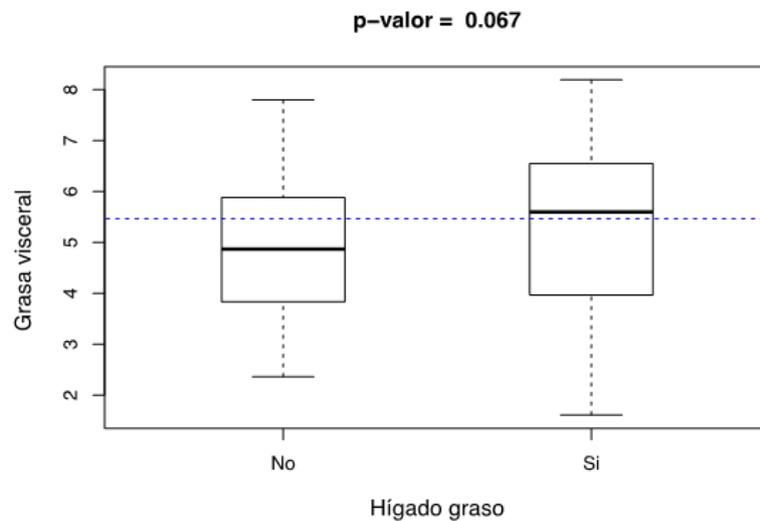


Figura 36. Punto de corte establecido 5.465 cm para la medición ecográfica de grasa visceral (preperitoneal y mesentérica) en obesos con y sin NAFLD.

Discusión

6. DISCUSIÓN

6.1. CARACTERÍSTICAS DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

La obesidad es un problema de salud creciente en países desarrollados, habiéndose considerado como la “epidemia del siglo XXI”¹. Dicha epidemia, lamentablemente, se ha trasladado a edades más tempranas de la vida. Existe la errónea convicción de que la ECV es propia de la vida adulta, sin tener en cuenta que dicha enfermedad comienza en la niñez, desaprovechando la oportunidad de intervenir de forma precoz y de manera más eficiente²²⁹.

Es conocido que la obesidad en niños y adolescentes se asocia con varias alteraciones hemodinámicas y metabólicas incluyendo dislipemia, elevación de la tensión arterial, alteración del metabolismo hidrogenado, insulinoresistencia y factores cardiovasculares²³⁰. Con nuestra investigación se ha pretendido evaluar las características clínico-metabólicas, proinflamatorias y ecográficas que diferencian a los pacientes afectados de obesidad con NAFLD y sin NAFLD y su posible relación con aterosclerosis y SM.

Los antecedentes de obesidad referidos por los progenitores constituyen un factor fundamental en el desarrollo de la misma, de acuerdo con Whitaker y cols. quienes establecieron que la obesidad en los padres constituía un importante factor de riesgo que influía en el desarrollo de obesidad en los niños²³¹. Malindretos y cols. demostraron que el 40% de padres obesos, tenían niños obesos²³². Nosotros reportamos cifras del 20%, aunque el dato de obesidad referido por los padres podría ser inferior a la realidad, ya que está sujeta a la percepción que tienen ellos mismos de su imagen corporal, y en algunos casos no poseen una visión real de sobrepeso-obesidad. Pudiendo constituir un problema al no ser conscientes de su realidad y posibles implicaciones. Cuando los dos padres son obesos, el factor de riesgo de desarrollo de obesidad en niños se incrementa, aunque nos faltaría por conocer, en qué medida están influyendo el ambiente obesogénico, así como la genética y los factores epigenéticos.

El NAFLD ha pasado a ser la primera causa de enfermedad hepática en países industrializados^{44,66}. Uno de los factores asociados a este incremento es la obesidad, al no solo afectar a la población adulta sino también y de forma preocupante a pacientes pediátricos y adolescentes^{84,233}.

Numerosos factores se han asociado al desarrollo del NAFLD. En nuestra experiencia, el NAFLD se incrementa con la edad y con el grado de obesidad.

Los pacientes afectos de NAFLD presentaron una edad media mayor (12 ± 1.9 años) en comparación con el grupo de pacientes obesos sin NAFLD (11.1 ± 2.3). Peña Quintana y cols. también demostraron que la prevalencia de NAFLD era más alta en adolescentes que en niños más pequeños⁷⁹, así como Loomba R. y cols. en su revisión⁴³. Existen varios factores que podrían explicarlo, ya que en adolescentes predominan cambios hormonales alrededor de la pubertad. También, con la edad, existe un incremento de la elección en hábitos de vida poco saludables, como la falta de ejercicio y comida con alto contenido calórico. De otra parte, los cambios hormonales acontecidos durante la pubertad pueden potenciar la acumulación de grasa a nivel hepático^{43,84}.

El NAFLD fue más frecuente en pacientes de sexo masculino (66.7%) y encontramos que los niños superaban a la niñas en frecuencia, en un ratio 2:1. Este dato ha sido referido por Sundaram y cols.⁴⁵ y Schwimmer y cols.²³³ en su serie de 127 pacientes pediátricos obesos donde demostraron mayor frecuencia en varones. En cambio, en la mayoría de las investigaciones realizadas en adultos con NAFLD, las mujeres superan a los hombres en un ratio 1.5:1. A pesar de esto, los estudios realizados en las series pediátricas, podrían ser un mejor reflejo de la epidemiología del NAFLD, lo que podría explicarse porque en las series de adultos, los hombres buscan menos cuidados médicos que las mujeres, y probablemente la cifra esté infraestimada²³³.

Otra explicación del aumento del ratio del sexo masculino frente al femenino podría ser la mayor distribución del exceso de grasa en el compartimento intraabdominal siendo las complicaciones de la obesidad atribuibles al depósito en la grasa mesentérica²³³.

En la actualidad, se utilizan los IMC expresados como z-score de desviación estándar ajustado para la edad y sexo, habiendo diversos estándares de referencia¹⁹. Por este motivo, se complica aún más el establecer su diagnóstico y comparar los resultados obtenidos en niños y adolescentes de otras comunidades y países. Nuestros datos muestran que el incremento de una unidad de z-IMC eleva el riesgo de presentar NAFLD en 1.3 veces. Sartorio y cols.²³⁴ en 206 pacientes de 6 a 20 años, también evidencian esta relación, pero en su caso dicho riesgo se eleva hasta en un 4.65.

Las diferencias con dicho estudio se podrían explicar por las distintas tablas de referencia empleadas, el mayor número de sujetos estudiados, así como por la edad de los pacientes.

Encontramos el perímetro de cintura, cadera y los pliegues (bicipital, tricípital y suprailíaco) más elevados en los pacientes obesos con NAFLD. Vajro y cols. en una revisión de 2012 determinaron en niños que el perímetro de cintura representaba un parámetro antropométrico práctico para identificar adiposidad central pudiendo predecir el riesgo de RI y SM, por lo que la importancia de su medición en el NAFLD está bien establecida⁶⁶. Lin y cols.²³⁵ mostraron que por cada 5 cm de incremento de perímetro abdominal, existía un riesgo de 1.4 de predecir NAFLD. No obstante, sería aconsejable disponer de tablas percentiladas estándar a nivel internacional.

Los parámetros antropométricos son herramientas capaces de ayudar a identificar aquellos niños y adolescentes que presentan un mayor riesgo cardiovascular, aunque se debe buscar la presencia de otras características que pudieran influir en la evolución posterior de dichos pacientes.

En la mayoría de los casos, el NAFLD se presenta de manera asintomática⁶⁶. Nosotros tan solo identificamos dos pacientes con hepatomegalia. Vajro y cols.⁶⁶ en su revisión evidenciaron que puede llegar hasta el 50%. Esta manifestación puede ser difícil de valorar debido al predominio en muchos casos de la obesidad central⁵⁷. La presencia de cifras inferiores en nuestros pacientes la justificamos al no estar tan evolucionados en su enfermedad.

La presencia de AN es un signo clínico, que debe alertarnos de las posibles alteraciones metabólicas acompañantes. Un 71,8% de los pacientes obesos presentaban dicho signo, cifras muy superiores a las encontradas en la literatura²³⁶⁻²³⁸ y en un 79.8% de los que presentaban NAFLD. A diferencia de lo publicado en otras investigaciones^{112,238} no encontramos una asociación significativa entre la AN y la glucosa, HOMA-IR e insulina. Posiblemente se deba a que los sujetos de nuestra serie estén en una fase inicial de la enfermedad y aún no sean detectables alteraciones de la glucemia e insulina que acontecen con el paso de los años. García E. y cols.²³⁷ determinaron en 67 pacientes obesos que la AN no era un buen marcador para la insulinoresistencia. Hirschler y cols.²³⁶ tampoco la relacionaron, similar a nuestros hallazgos.

En el grupo de obesos con NAFLD, solo encontramos elevación de la AST en el 12.5% de los sujetos, de la ALT en el 8% y de la GGT en el 10%. En este grupo, el 77% tenían niveles normales de transaminasas. Como en la mayoría de las series publicadas, no encontramos relación entre las transaminasas y el NAFLD. Al igual que la serie publicada por Peña Quintana y cols. el nivel de dichas cifras puede encontrarse dentro de la normalidad⁷⁹. En contra de nuestros resultados, Fishbein M y cols.⁸⁰ observaron elevación de transaminasas hepáticas en los casos más severos de NAFLD diagnosticados por medio de RM. Shannon y cols. en 208 pacientes pediátricos con NAFLD a los que se le realizó biopsia, mostraron que los niveles de transaminasas no se asociaban con el grado histológico de esteatosis ni se correlacionaban con el grado de severidad de acuerdo con la ecografía, y pusieron de manifiesto la utilidad de la ecografía como prueba no invasiva para el diagnóstico y estimación del NAFLD en niños²³⁹. Por tanto, las cifras de transaminasas no son un buen marcador para el estudio único del NAFLD, lo que obliga a complementarlo con pruebas de imagen.

Como los datos arrojados en otras publicaciones, observamos una mayor probabilidad de presentar NAFLD ante la presencia de insulinorresistencia^{45,116,240-241}. Sobhonslidsuk y cols.²⁴² también evidencian este hecho. Ponemos de manifiesto que en los pacientes con NAFLD, al aumentar en una unidad el HOMA-IR, se eleva en 2.2 veces el riesgo de presentarlo similar a lo referido por López-Capapé y cols.⁵⁴ donde el riesgo se elevaba en un 1.31. De hecho, la disminución de la insulinorresistencia mediante diferentes tratamientos, mejora la afectación hepática tal y como expone Utzschneider y cols.²⁴³

Demostremos el notable aumento de las alteraciones en los TG y el HDL-C en el grupo de los pacientes obesos y que existía un aumento de los TG así como una disminución del HDL-C en el grupo de obesos frente al grupo control aunque sin diferenciación estadística entre los obesos con y sin NAFLD. Pituelli Suárez y cols.²⁴⁴ detectaron dichas alteraciones lipídicas asociadas a la obesidad, encontrando en su población un 16% con hipertrigliceridemia y 17% disminución de HDL-C. Manco y cols.²⁴⁵ determinaron en 120 niños y adolescentes obesos con NAFLD/NASH diagnosticado por biopsia, una disminución del HDL-C en un 45% e hipertrigliceridemia en un 63%. Reportamos cifras inferiores a dichos resultados probablemente porque nuestro grupo de obesos afectados de NAFLD es inferior y posiblemente no estén tan evolucionados en el desarrollo de la enfermedad.

Con respecto a la cifra de colesterol total, obtuvimos en obesos una cifra inferior a la del grupo control, pudiendo dar una sensación falsa de no presentar riesgo cardiovascular, que se explicaría al presentar los pacientes obesos cifras reducidas de HDL-C. La elevación de colesterol por sí solo, no permite realizar predicciones sobre el desarrollo de procesos ateroscleróticos, debiendo ser considerado por su relación con las lipoproteínas.²⁴⁴

Existía una elevación de los distintos ratios aterogénicos (ratio LDL-C/HDL-C y ratio TG/HDL-C) en obesos, especialmente en aquellos con NAFLD. El ratio TG/HDL-C ha demostrado ser un marcador adecuado debido a su asociación con cambios tempranos a nivel morfológico cardiovascular y factores de riesgo cardiometabólicos^{191,246}. Pacifico y cols.¹⁹¹ en 548 niños y adolescentes caucásicos demostraron que fue más frecuente encontrar el incremento del ratio TG/HDL-C ≥ 3 en los pacientes afectos de NAFLD, en nuestra serie, se encontró elevado en un 64.7% de los obesos con NAFLD aunque no se pudo demostrar su asociación con el mismo. Dichos autores también mostraron que un aumento del ratio TG/HDL-C estaba significativamente asociado con un incremento del GIMc¹⁹¹, tampoco hallando dicha asociación en nuestro estudio. Dicha circunstancia se podría explicar porque aunque constatamos una alteración del metabolismo lipídico, aún no ha dado tiempo a la presencia de manifestaciones a nivel carotídeo en todos los pacientes. Se precisan estudios longitudinales en nuestra población que permitan establecer si existe dicha relación. Pusimos de manifiesto que el aumento de dicho ratio se asocia con alteraciones metabólicas, de adiposidad y cardíacas. Quijada y cols.²⁴⁷ en 67 niños prepuberales mostraron su elevación en pacientes obesos, correlacionándolo con el SM, sin embargo, a diferencia de nuestra investigación, no demostraron correlación con los índices HOMA-IR, QUICKI. Hannon y cols.²⁴⁸ determinaron que el aumento de dicho ratio presentaba una disminución de la insulinosensibilidad y un incremento en la adiposidad visceral sugiriendo que podría constituir un marcador, de fácil obtención, asociado a insulinoresistencia. Hemos establecido su correlación con la insulinoresistencia, uno los mayores contribuyentes al NAFLD, SM, y aterosclerosis^{59,76}, por lo que el incremento del ratio TG/HDL-C podría tener implicaciones en términos de riesgo cardiovascular^{191,249}.

Son múltiples las moléculas proinflamatorias secretadas por el tejido adiposo visceral, que contribuyen a los primeros pasos para el desarrollo de insulinoresistencia y aterosclerosis, en particular en pacientes obesos¹⁶². Conseguimos establecer una correlación positiva de este índice con marcadores proinflamatorios tales como leptina, adiposina, resistina, TNF- α , MCP-1 y PAI-1, estas moléculas actúan en el mecanismo de resistencia a la insulina y procesos ateroscleróticos, a la vez que intervienen en la modulación de la inflamación crónica de bajo grado presente en la obesidad¹²⁴. La insulinoresistencia promueve la acumulación de AGL en el hígado, de hecho, dicha acumulación evidencia que el NAFLD está asociado con un incremento significativamente mayor de mortalidad que la población general, así como un incremento de prevalencia de enfermedades cardiovasculares independientemente de los factores de riesgo clásicos¹⁹¹.

El ratio TG/HDL-C podría ayudar a identificar niños y adolescentes con un riesgo aumentado de cambios metabólicos y aumento del estado proinflamatorio crónico, con mayor riesgo de cambios en la arquitectura vascular¹⁹¹.

Por todo lo anteriormente mencionado, se debe realizar seguimiento y *screening* de dislipemias a los pacientes pediátricos y adolescentes con obesidad con y sin NAFLD, ya que dichas alteraciones podrían constituir un factor de riesgo para la ECV.

6.2. SÍNDROME METABÓLICO

La obesidad forma parte del SM y entre sus criterios se incluyen obesidad visceral, y alteración de varios de los parámetros clínico-bioquímicos: HTA, hipertrigliceridemia, disminución de HDL-C, así como alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado, presentes en un porcentaje de variable de pacientes obesos¹⁸⁸.

Se pone de relieve que el SM está presente ya pacientes pediátricos y adolescentes obesos. Actualmente no existe consenso entre las sociedades científicas en cuanto a su definición en la población pediátrica y adolescente⁴⁵, por lo que dependiendo de los criterios utilizados, la prevalencia del SM puede variar. De esta forma, al aplicar los criterios de la IDF 2007²¹, y a diferencia de las definiciones propuestas por otros investigadores, se tiene que cumplir la condición *sine qua non* del

perímetro de cintura por encima de percentil 90 para su diagnóstico, más dos de los otros criterios propuestos.

Las discrepancias que existen entre las distintas definiciones, se basan fundamentalmente, en los distintos puntos de corte para valorar los parámetros estudiados^{112,250}, debido al crecimiento y desarrollo que se produce en esta etapa, complicando los puntos de corte para determinar factores de riesgo. Esta situación supone una enorme complejidad a la hora de intentar comparar resultados entre distintas comunidades y países. Por tanto, es necesaria una definición internacional para comparar los resultados de diferentes estudios y que sea apropiada para la población pediátrica y adolescente¹⁰³.

En su intento de hacer un uso clínico fácil y adecuado de su definición, la IDF 2007, plantea un único punto de corte para la TAS de 130 mmHg y para la TAD de 85 mmHg, valores extrapolados de la población adulta¹⁰³, lo cual para una correcta evaluación de este criterio, no parece lo más adecuado, ya que estamos infraestimando la HTA en niños de menor edad y en aquellos con percentiles más bajos de tallas. Por este motivo, decidimos realizar una modificación de la definición propuesta por la IDF 2007, y establecer la evaluación de la TA de acuerdo a los percentiles apropiados según edad, sexo y talla¹⁸⁵. Sí parece adecuado separar por grupos de edad dicha definición, lo cual no había sido establecido previamente^{21,103,104}.

Otra de las cuestiones, es que la IDF establece que no se puede diagnosticar SM en pacientes menores de 10 años^{21,103}, sin embargo, creemos que se debería considerar en dicha población. En nuestra serie, hay un 38.5% de individuos menores de 10 años con SM, suponiendo un porcentaje nada despreciable y tal y como sugieren recientemente Martos-Moreno y cols. la definición propuesta por la IDF 2007 es insuficiente por lo que se debería plantear su diagnóstico en pacientes prepuberales¹¹²⁻¹¹³. Aunque la IDF en su último consenso sobre la definición de SM excluyera de esta patología a los menores de 10 años, hay evidencia suficiente de que estos factores de riesgo se inician en la niñez^{112,113,251}, por lo que debe efectuarse estudio sistemático de la presencia de complicaciones metabólicas de forma rutinaria en los niños y adolescentes obesos con objeto de identificar a aquellos sujetos con mayor riesgo para presentar en etapas relativamente tempranas de la vida adulta DM tipo 2 y ECV precoz¹¹⁹. Es muy importante la identificación precoz de sus componentes, ya que el

tratamiento de cada uno de ellos, puede modificar el curso de la enfermedad y sobre todo, si lo iniciamos a edades más tempranas.

Si aplicamos la definición propuesta por la IDF 2007²¹, modificando el punto de corte de la TA, evaluándolo a través de percentiles más adecuados para el diagnóstico de HTA y aceptamos la existencia de SM por debajo de los 10 años, encontramos un 12.6% de pacientes que reunían criterios de SM. Estos son valores inferiores a los encontrados por Cook (28.7%)²², Cruz (30%)¹⁰⁹, Weiss (38.7%)¹¹⁰ y Ferranti (31.2%)¹¹¹ pero valores similares a los encontrados por Yeste y cols.¹¹⁹ que utilizaron la definición de IDF 2007 y encontraron una prevalencia global del 10.7%, estos últimos autores también hallaron una mayor incidencia en pacientes de sexo masculino, coincidiendo con nuestros resultados.

Nuestros datos revelan que los pacientes obesos tienen más predisposición de presentar SM cuanto más obesos son, con diagnóstico de NAFLD, con alteración de algunos biomarcadores, entre ellos la leptina y adiposina. La adiponectina mostró una disminución no significativa en el grupo de los pacientes con criterios de SM.

Al analizar la presencia de los componentes por separado de SM, el más frecuentemente hallado fue la elevación de la TA, seguido de disminución del HDL-C e hipertrigliceridemia, a diferencia del “*Third National Health and Nutritional Examination Survey*” (NHANES) III¹¹¹ que mostró que los componentes más frecuentes en los adolescentes fueron la hipertrigliceridemia y la disminución de los niveles de HDL-C. Yeste y cols.¹¹⁹ evidenciaron similares resultados a los obtenidos por nosotros.

Por este motivo, y aunque el SM se defina como una asociación de criterios de mayor riesgo cardiometabólico, el objetivo final es disminuir la morbimortalidad, así que la presencia de uno o varios criterios nos debe poner en alerta y tener una vigilancia más estrecha para tratar cada uno de los criterios utilizados por separado.

6.3. NAFLD y SM

El NAFLD está fuertemente asociado con las características del SM, aunque la patogénesis del SM y NAFLD está aún sin conocer en su totalidad^{45,50}. El 61.5% de los pacientes que reunían criterios de SM presentaban también NAFLD en concordancia con la serie publicada por Manco y col.²⁴⁵ (66% de los pacientes). Fu JF y cols.¹¹⁵ en 861 pacientes pediátricos y adolescentes obesos reportó cifras superiores del 84.6%. Demostramos que en un 33.3% con NAFLD moderada-severa y en pacientes obesos con NAFLD a partir de 10 años se asociaba al SM de forma estadísticamente significativa. Ante estos hallazgos, podemos decir que a partir de este grupo de edad y en esteatosis moderada-severa, confirmamos lo descrito en la literatura, que el NAFLD podría tratarse como la manifestación hepática de la insulinoresistencia y estar asociado con el SM⁴⁵, además dicha insulinoresistencia podría conducir a anomalías en el metabolismo lipídico, las cuales conducen a un incremento del flujo de AGL del tejido adiposo hacia el hígado con el resultado de esteatosis. La RI también conduce a una peroxidación lipídica que activa citoquinas proinflamatorias y promueve la evolución de un NAFLD a NASH, así como fibrosis hepática. Schwimmer y cols. mostraron que los pacientes obesos con NAFLD presentaban elevación de la glucosa basal, insulina, colesterol total, TG y TA en relación a los obesos sin NAFLD características relacionadas con el SM¹¹⁴.

El NAFLD y el SM son a menudo diagnosticados en el mismo individuo, considerando que probablemente la RI juegue un papel primordial en el nexo de unión entre ambos^{45,66,115-116}, ya que representa el “primer impacto” que se produce en la patogenia del NAFLD⁶⁶ por este motivo, la grasa ectópica, incluyendo el NAFLD, podría ser un importante factor en la patogénesis de SM entre los niños y adolescentes obesos²⁵²⁻²⁵³. Bonci E y cols. en un reciente metanálisis manifestaron que el NAFLD es la primera complicación hepática de la obesidad e insulinoresistencia y podría ser considerada como una temprana manifestación hepática de SM⁴⁸.

La génesis del riesgo de desarrollo de NAFLD en la adolescencia, se inicia en los primeros años de vida, siendo crucial el examen de las interacciones medioambientales, epigenéticas y metabólicas en la infancia para arrojar luz acerca de los factores de riesgo en el desarrollo de NAFLD. El incremento de la adiposidad,

incrementa el desarrollo de eventos cardiovasculares pero también alteraciones a nivel hepático²⁵⁴.

Estos resultados indican que el estudio del desarrollo de SM debería ser considerado en todos los pacientes que inician su evaluación por NAFLD y podría ayudar a identificar pacientes con un mayor avance de su enfermedad²⁵². Actualmente, existe un incremento del SM como consecuencia del incremento de la obesidad, y por este motivo, si identificamos a tiempo los factores que lo producen, podremos establecer un tratamiento adecuado. Todos los datos obtenidos estimulan el interés sobre la posible actuación del NAFLD en el desarrollo de complicaciones metabólicas.

6.4. ESTADO INFLAMATORIO CRÓNICO DE BAJO GRADO

El tejido adiposo representa un órgano endocrino con un papel central en la regulación del metabolismo. Los biomarcadores inflamatorios parecen ser piezas claves en cascadas metabólicas y alteraciones cardiovasculares, con elevación en la obesidad, a excepción de la adiponectina que se encuentra disminuida, esta situación conduce a un estado proinflamatorio que se desencadena y se perpetúa en los pacientes afectados de obesidad^{50,255}.

El NAFLD se asocia con un estado inflamatorio crónico, el cual juega un importante papel en el desarrollo de aterosclerosis²⁵³. Existe una hipoadiponectinemia en los obesos con NAFLD, aunque no se ha podido correlacionar con el mismo. Dicha disminución podría jugar un papel predominante en la patogenia. La RI junto con el aumento de otros biomarcadores inflamatorios completarían la cascada y conducirían al estado proinflamatorio crónico presente en los obesos^{50,69,135}. Mohamed y cols.²⁵⁶ y Pagano y cols.²⁵⁷ evidenciaron también hipoadiponectinemia en niños obesos con NAFLD. Burgert y cols.²⁵⁸, Louthan y cols.²⁵⁹, así como Zou y cols.²⁶⁰ también demuestran la disminución de dichos niveles en pacientes obesos con NAFLD. En nuestro estudio, las cifras inferiores encontradas, aunque sin significación estadística, pueden representar el importante mecanismo patogénico de alteración del metabolismo lipídico hepatocitario y la acumulación grasa²⁵⁷. También, hallamos niveles inferiores en pacientes con SM y con un mayor IMC. Estos resultados concuerdan con varios estudios previos realizados en diferentes poblaciones^{54,136,261} y sugieren que una

reducción contra el nivel de protección frente a la inflamación está relacionada con el desarrollo de SM, ya que esta hormona es capaz de inhibir la expresión del TNF- α y otras citoquinas proinflamatorias en las células estrelladas hepáticas¹²¹. Xydakis y cols.²⁶² mostraron niveles plasmáticos de adiponectina menores en pacientes con SM comparados con personas de la misma edad e IMC sin SM. Tampoco nosotros demostramos dicha asociación con significación estadística, aunque sí están disminuidos en los afectos de SM. El descenso de adiponectina podría ser la expresión en el órgano del SM^{69,263}.

Aunque no hemos encontrado relación de la AN con ningún parámetro de RI, sí constatamos que este signo clínico se relaciona con la hipoadiponectinemia. La disminución de esta adipoquina, se ha asociado como un factor de riesgo independiente para la *diabetes mellitus* tipo 2 debido a su estrecha relación con RI y alteraciones a nivel del metabolismo lipídico^{66,136,261}.

Al analizar los pacientes obesos con SM evidenciamos una hiperleptinemia como ha sido ampliamente descrito en la literatura²⁶⁴⁻²⁶⁶. Posiblemente, lo que se produzca es una resistencia a la acción de esta hormona a nivel periférico, a nivel músculo-esquelético. Valle y cols.²⁶⁶ en 51 niños obesos determinan una hiperleptinemia y su relación con SM de acuerdo con nuestros hallazgos. Los obesos con NAFLD presentaron cifras más elevadas, aunque como el resto de biomarcadores, no hemos conseguido establecer una asociación con el NAFLD.

Observamos niveles superiores de TNF- α en el grupo de obesos con y sin NAFLD al compararse con el grupo control. Hotamisligil y cols.¹⁵² revelaron por primera vez una relación entre la expresión del TNF- α y la resistencia a la insulina, afirmando que el tejido adiposo era una fuente importante de inflamación inducida por la obesidad, en particular, por la expresión del TNF- α , que puede inducir RI.

También obtuvimos un incremento de resistina en obesos tanto con NAFLD y sin NAFLD en relación al grupo no obeso. Varios estudios epidemiológicos han demostrado que la resistina juega un papel en el incremento de riesgo de DM tipo 2, IAM, y aterosclerosis¹²⁹.

Por otra parte, las cifras de PAI-1 las encontramos muy incrementadas en los pacientes obesos y especialmente en los obesos con NAFLD. Del mismo modo que los reportes de Alisi A y cols.²⁶⁷, el PAI-1 fue el único biomarcador que mostró una elevación atendiendo al grado de severidad de NAFLD.

Aunque varios grupos han investigado los niveles de citoquinas circulantes y su correlación con la severidad de la enfermedad, en el momento actual podemos decir que no hay suficientes datos que sostengan la generalización del uso de biomarcadores para poder establecer el diagnóstico de NASH en niños y adultos⁶⁶.

El bajo grado de inflamación detectado en la obesidad, disminuye factores antiinflamatorios y antiaterogénicos como la adiponectina e incrementa biomarcadores proinflamatorios, los cuales podrían jugar un importante papel en la etiopatogenia del SM²⁶⁶ y del NAFLD⁵⁰. Surge la evidencia de que en el desarrollo del NAFLD podrían estar involucrados varios mediadores inflamatorios que conducen a la esteatosis e inflamación hepática^{46,50,266}. Nuestros pacientes presentaron una elevación de los mismos, a excepción de la adiponectina que se encuentra disminuida, pero sin poder demostrar su asociación con el NAFLD.

El número de pacientes analizado fue limitado y por tanto, algunos resultados puede que no alcanzaran o se encontraban al límite de la significancia estadística. El hecho de no encontrar dichas asociaciones, no determina que estas relaciones no existan, al tratarse de estudios preliminares. Es importante tener en cuenta que las publicaciones actuales donde revelan asociaciones entre distintos marcadores proinflamatorios y la obesidad tanto NAFLD como sin NAFLD, como en el presente trabajo, no están exentas de limitaciones. Se tratan en la mayoría de los casos de poblaciones pequeñas, diseños transversales, falta de consenso en los criterios diagnósticos de obesidad, el uso de múltiples tablas de crecimiento, la presencia de biomarcadores y variables aún no identificados que en los últimos años están emergiendo, así como la falta de información en la actualidad acerca de puntos de corte establecidos para poder determinar los distintos parámetros de riesgo cardiovascular analizados y sus interrelaciones. Tampoco realizamos estudios genéticos, donde podría estar la clave para determinar la asociación con el estado inflamatorio y el NAFLD, y determinar el por qué unos pacientes evolucionan hacia casos más severos de la enfermedad y otros no lo hacen.

6.5. ATEROMATOSIS SUBCLÍNICA

6.5.1. GIMc

Esta investigación supone una aproximación a los FRCV que pudieran influir en niños y adolescentes obesos con y sin NAFLD. La ECV constituye la primera causa de muerte en países desarrollados¹⁹⁸. Hay evidencia suficiente para demostrar que la aterosclerosis se inicia en el periodo de la infancia²⁴⁶, aunque las complicaciones cardiovasculares aparecen en la población adulta. Por tanto, la identificación de factores de riesgo modificables, debe ser nuestra prioridad en la práctica clínica diaria^{180,198}.

Los FRCV son más frecuentes en pacientes obesos, y especialmente en pacientes con NAFLD. La obesidad es un importante factor de riesgo para el desarrollo de HTA. Dicha asociación se ha demostrado en el *Bogalusa Heart Study* donde los pacientes con obesidad tuvieron un mayor riesgo de presentar cifras elevadas de TAS y TAD²⁶⁸, también constatada en el presente estudio (34.5%).

Es importante el seguimiento de la obesidad, debido a la presencia de complicaciones con una severa morbimortalidad como NAFLD y arterioesclerosis¹⁹⁹.

La determinación del GIMc permite detectar cambios estructurales tempranos en la pared vascular y medir la aterosclerosis en individuos asintomáticos. Al igual que lo descrito en la literatura científica, revelamos que con la edad el GIMc aumenta y este incremento está influenciado por los FRCV^{246,269}, siendo mayor en los obesos con NAFLD.

Resulta imprescindible conocer cuáles son los parámetros de normalidad en la población sana. Se han realizado diferentes estudios en distintas poblaciones donde parece que existe un incremento de las medidas con la edad, siendo difícil establecer unos valores de normalidad universales¹⁹⁸.

De Arriba Muñoz y cols.¹⁹⁸ demostraron en 202 niños sanos una correlación con la edad, IMC, peso y talla y propusieron este método para la valoración de pacientes pediátricos al igual que ocurre en la población adulta para la identificación precoz de ECV. La medición del GIMc también ha sido utilizada como marcador de aterosclerosis subclínica en población pediátrica con FRCV, como HTA, DM, obesidad mórbida e hiperlipidemia familiar¹⁸⁰.

Confirmamos que existe un incremento en los valores del GIMc en relación a la edad, y la presencia de obesidad, especialmente en los pacientes diagnosticados de NAFLD. Pacifico y cols.²⁷⁰ fueron los primeros en determinar en niños y adolescentes con NAFLD, su relación según la severidad de la ecografía con el GIMc. El *Bogalousa Heart Study* mostró que la obesidad en niños, se relacionaba con el incremento del GIMc de los adultos cuando persistía la obesidad²⁷¹. Iannuzzi y cols.²⁷² en 147 niños con obesidad y sanos, reportaron un incremento del mismo. Varios estudios corroboran la relación entre GIMc y NAFLD como el realizado por Gökçe y cols.²⁰¹ y por Sert y cols.²⁷³ en niños obesos diagnosticados de NAFLD mediante ecografía. También, Sookoian y cols.²⁰³ de un total de 3.497 sujetos (1.427 pacientes y 2.070 controles) encontraron tal asociación. Alp y cols.²⁰² evidenciaron un incremento del GIMc en niños obesos con NAFLD. Demircioğlu y cols.¹⁹⁹ incluyeron 80 niños obesos con una edad media de $12,88 \pm 2,26$ años que fueron clasificados en 3 grupos de acuerdo a la ecografía hepática, mostrando un incremento en la medida del GIMc. Nuestros resultados son concordantes, con un incremento significativo en la medida del GIMc en obesos con NAFLD frente a los obesos sin NAFLD, aunque sin conseguir demostrar que fuera de acuerdo con el grado de esteatosis como lo revela Manco y cols.²⁷⁴.

Reinher y cols.²⁷⁵ hallaron en un grupo de 264 niños obesos que dependiendo de las diferentes definiciones empleadas para el diagnóstico de SM no se asociaron o se asociaron débilmente con cambios en el GIMc. Torrejón y cols.²⁷⁶ tampoco encontraron diferencias estadísticamente significativas en el GIMc en relación con el SM. Nosotros sí evidenciamos una elevación del GIMc entre los pacientes obesos con SM al igual que Pacifico y cols.²⁷⁷ en 250 niños y adolescentes obesos con y sin NAFLD y 150 controles donde existía un aumento del GIMc en los que presentaban SM.

Es conocido que en pacientes adultos el riesgo de padecer eventos coronarios o cerebrovasculares se incrementa con el aumento del GIMc. Aminbakhsh y cols. sugirieron que el incremento de 0.822 mm o más, aumentaba el riesgo de IAM, el aumento en 0.75 mm o más, incrementaba el riesgo de ACV, con lo que su progresión anual de 0.034 mm o mayor aumentaba de manera significativa el riesgo de futuros eventos cardiovasculares²⁷⁸. Existe un incremento de mayores eventos cardiovasculares en pacientes diagnosticados de NAFLD de forma independiente a los factores de riesgo tradicionales y componentes del SM²⁰³.

Sin embargo, a pesar de varios estudios previos que demuestran la asociación entre NAFLD y GIM y/o placas carotídeas, y la presencia de aterosclerosis incluso en pacientes pediátricos, en general, no existe consenso para el *screening* sistemático de aterosclerosis carotídea en pacientes con NAFLD²⁰³. Los resultados obtenidos en nuestro medio junto a los obtenidos en otras publicaciones, tienen importantes implicaciones futuras, ya que debería plantearse la posibilidad de un protocolo de estudio que incluya el GIMc cuando se diagnostique el NAFLD en pacientes pediátricos y adolescentes de nuestra comunidad.

En resumen, podemos afirmar que el GIMc es un marcador de temprano cambio arterial, incluyendo aterosclerosis. Los pacientes con NAFLD tienen un incremento del riesgo de presentar un aumento carotídeo detectado por ecografía, por ello, se recomienda la detección del mismo mediante ultrasonografía en pacientes con NAFLD. Esta propuesta puede producir beneficios en la Atención Primaria y en la decisión de tratamiento en los pacientes afectos de NAFLD que pudieran tener enfermedades cardiovasculares asociadas²⁰³.

6.5.2. Masa ventricular izquierda

La obesidad afecta al músculo cardíaco por distintos mecanismos. En la actualidad diversos estudios han determinado la influencia de la obesidad en las funciones cardíacas en niños y adultos^{46,202}.

Del Río Camacho y cols.²⁷⁹ no encontraron influencia entre el estado inflamatorio crónico observado en niños y adolescentes obesos con la MVI. Nuestros datos también revelaron un incremento de la MVI e IMVI en los pacientes obesos y especialmente aquellos con NAFLD, aunque sin diferencias entre los obesos con y sin NAFLD. Sert y cols.²⁷³ mostraron una elevación de la MVI en adolescentes obesos con NAFLD comparados con obesos sin NAFLD y sujetos sanos. Además, como Alp y cols.²⁰² observamos una tendencia creciente que se asociaba con los distintos grados de esteatosis, predominando una HVI aunque sin significación estadística. Pacifico y cols.²¹⁰, recientemente, en 108 niños obesos y 18 controles sanos, mostraron cambios a nivel de la función del ventrículo izquierdo, pero a diferencia de nuestra investigación, ellos realizaron el diagnóstico de NAFLD mediante RM y en consecuencia, incluyeron

en su estudio pacientes con depósito graso superior al 5%. Nosotros realizamos la división de subgrupos mediante ecografía abdominal, que detecta las alteraciones cuando hay un depósito graso superior al 33%, y por ello, quedando sin diagnosticar del 5 al 33%. Al realizar el análisis con la ecocardiografía, es posible que pudiéramos valorar pacientes pertenecientes al grupo de obesos sin NAFLD, que hubieran iniciado su depósito a nivel hepático, pero aún sin diagnosticar y ya presentaran alteraciones a nivel de la función cardíaca. Goland y cols.²¹¹ demostraron también una disfunción diastólica y alteraciones en el ventrículo izquierdo en 38 pacientes adultos con NAFLD. El mecanismo fisiopatológico es sugerido por una remodelación excéntrica como consecuencia de la adaptación a la sobrecarga de volumen.

Los niños obesos con NAFLD y sin NAFLD asintomáticos pueden presentar ya cambios en la función cardíaca, aunque no encontremos diferencias significativas en dicha función de los obesos con NAFLD en relación a los obesos sin NAFLD.

Revelamos que existe un aumento del IMVI cuando se incrementaban la grasa intraabdominal, subcutánea umbilical y/o preperitoneal epigástrica medida a través de ecografía, y por tratarse de un estudio transversal necesitamos estudios longitudinales que nos permitan un mayor conocimiento para poder evaluar cambios en el IMVI sobre los parámetros estudiados y analizar la influencia de los biomarcadores sobre la remodelación a nivel cardíaco.

6.6. ADIPOSIDAD VISCERAL INTRAABDOMINAL Y SUBCUTÁNEA

Hemos realizado el diagnóstico ecográfico por su fácil acceso, inocuidad y excelente sensibilidad para establecer la presencia de NAFLD. También El-Koofy y cols. demostraron su utilidad para el diagnóstico²⁸⁰.

El acúmulo de grasa perivisceral y abdominal que aparece en la obesidad, genera incremento del riesgo cardiovascular. Además, se ha especulado que los depósitos viscerales de grasa generan mayor cantidad de AGL y citoquinas proinflamatorias que la grasa subcutánea²⁸¹⁻²⁸². Por este motivo, es de gran importancia el conocimiento fisiopatológico y clínico del patrón de distribución regional (visceral, abdominal, subcutánea) de esa masa grasa.

La mayor limitación del IMC es que no distingue la masa grasa y masa magra, además de no dar ninguna información acerca de la distribución grasa, no pudiendo diferenciar acerca de los depósitos grasos intraabdominales y subcutáneos²⁸².

Sabir y cols.¹⁷⁹ en adultos demostraron la relación entre el tejido adiposo visceral y la presencia de NAFLD. En nuestro estudio, los obesos con NAFLD presentaron un mayor grosor de la grasa mesentérica, preperitoneal así como de la subcutánea en relación con los obesos sin NAFLD aunque solo fue significativa la medición a nivel de la grasa epigástrica preperitoneal al comparar ambos grupos.

Hasta el momento hay escasos estudios que demuestren métodos para una rápida y precisa evaluación de la grasa visceral en niños²⁸³. El uso de ultrasonidos en la región abdominal es una técnica práctica, fiable, y económica para diagnosticar NAFLD y adicionalmente, permite la medición de la grasa intraabdominal, de manera similar a la que realiza el TAC sin el uso de la radiación ionizante.¹⁷⁴

Kim y cols.²⁸⁴, Ribeiro-Filho y cols.^{174,285}, Berker y cols.²⁸⁶ y Ryder y cols.²⁸⁷, demostraron también que dicha medición por ultrasonidos podía ser un método para cuantificar la cantidad de grasa y además, sus compartimentos. De Lucia Rolfe y cols. tras evaluar la grasa subcutánea y abdominal en hombres y mujeres de edad avanzada en comparación con RM, obtuvieron las mismas conclusiones²⁸⁸.

En nuestro trabajo, el grupo de obesos con NAFLD presentaba elevación del tejido adiposo subcutáneo y visceral comparado con los pacientes sin NAFLD. La grasa epigástrica preperitoneal y la grasa desde la parte posterior de la piel hasta la región posterior de la aorta mostraron diferencias entre los obesos con y sin NAFLD. Dâmaso y cols.¹⁷⁸ demostraron que sujetos con la presencia de mayor tejido visceral, parece que tienen mayor riesgo de NAFLD, por el transporte de AGL en la vena porta y su posterior conversión a TG en el hígado y a través de la insulinoresistencia un papel importante en la génesis del NAFLD por la degradación y secreción de moléculas lipídicas que se acumulan en los hepatocitos. Ribeiro-Filho y cols.²⁸⁵ y Grotti y cols.¹⁷⁷ usando la ecografía de la adiposidad visceral observaron una correlación entre la misma y un mayor valor de IMC cuando se comparaba con los pacientes obesos sin NAFLD, demostrando el valor de la ecografía abdominal en el diagnóstico de NAFLD.

La distribución de la grasa corporal, elemento que incide en el cálculo del IMC, juega un papel importante en la presencia de las alteraciones bioquímicas. Hemos encontrado que dependiendo del compartimento estudiado (subcutáneo, preperitoneal...) obtenemos distintas alteraciones a nivel cardiovascular, bioquímico y de biomarcadores.

Kim y cols. sugirieron que existe un punto de corte de la adiposidad visceral medida por ecografía siendo de 4.76 cm en varones y 3.55 cm en mujeres, a partir de los cuales, se podía predecir la presencia de enfermedades cardiovasculares y desórdenes metabólicos mencionando él y otros autores que estos puntos de corte del tejido visceral mostraron una alta especificidad y sensibilidad en ambos géneros^{177-178,284}. Navarro y cols. determinaron un punto de corte de 6 cm a partir del cual se podría predecir hiperglucemia e insulinoresistencia²⁸⁹. Nosotros, también hemos identificado mediante ecografía abdominal, un umbral de corte para la grasa visceral como factor de riesgo para la presencia de NAFLD situado en 5.46 cm, pero sin significación estadística y con capacidad de discriminación muy pobre. Probablemente no hayamos alcanzado la significación estadística, por el reducido número de pacientes examinados con ecografía visceral y no separados por género. Se necesitarían más estudios para confirmar puntos de corte de adiposidad intraabdominal para predecir el NAFLD en niños.

Aunque la grasa subcutánea, es considerada menos metabólicamente activa, y por lo tanto, menos relevante que el tejido adiposo visceral, revelamos que la grasa subcutánea medida través de ultrasonografía, podría jugar un papel también en las alteraciones cardiovasculares y de inflamación.

Basándonos en el estudio realizado por Suzuki y cols.¹⁷⁶ hemos obtenido el AFI. Si calculamos este índice en el grupo de obesos y nos fijamos en otras publicaciones, los valores para el grupo de obesos con NAFLD se mostraron elevados en relación al grupo de obesos sin NAFLD (0.78 frente al 0.63 respectivamente), siendo superiores a los obtenidos por Sakuno y cols.²⁸³ reportando valores de 0.3 para los obesos con NAFLD y 0.15 para los obesos sin NAFLD, dichas diferencias podrían ser porque la serie de sus pacientes es inferior, así como el número de obesos con NAFLD incluidos o bien, podría tratarse de distinta medición a nivel epigástrico. Demostramos que el AFI en el grupo de obesos se asocia con la RI, considerado un factor clave para el desarrollo de SM con el cual también encontramos una asociación. También vimos en nuestra serie

una asociación con los niveles de TG/HDL-C, así como con el TNF- α , implicado en la inducción a la resistencia a la insulina y con expresión aumentada en el tejido adiposo de pacientes afectados de obesidad¹²⁴. Se necesitan más estudios para validar este índice y verificar su utilidad en pacientes pediátricos obesos con y sin NAFLD.

Hallamos una disminución de los valores de adiponectina con el aumento de la grasa subcutánea umbilical, pero en mayor medida cuando lo hace la grasa preperitoneal determinada tanto a nivel umbilical como epigástrico. También hubo un cambio significativo en los valores de HOMA-IR, insulina, TNF- α y QUICKI con el incremento de la medida de la grasa preperitoneal o subcutánea.

Del mismo modo que Minocci y cols¹⁴⁴ en 147 pacientes obesos adultos, demostramos que la leptina se relacionaba con la grasa subcutánea epigástrica y umbilical, incrementando sus valores con el incremento del grosor de la capa subcutánea, pero también obtuvimos una relación con la grasa epigástrica preperitoneal. La leptina es producida principalmente por el tejido adiposo, sobre todo a nivel del subcutáneo, pero también se expresa en otros tejidos¹²⁴.

Con el estudio de la división de los compartimentos determinamos el cambio de distintas variables metabólicas y ecográficas cardiovasculares, que hasta el momento no se había realizado.

El estudio de la adiposidad visceral mediante ecografía pone de relieve la evidencia clínica destacando la relación entre el IMC, y algunos factores cardiometabólicos. Después de los datos obtenidos, podemos afirmar que la medición por separado del tejido adiposo puede ser relevante como marcador de factores cardiometabólicos.

La realización de ecografía de adiposidad visceral y subcutánea es factible y podría aplicarse para realizar estudios epidemiológicos y valorar las alteraciones metabólicas que existen los distintos depósitos²⁸⁸.

Se propone la creación de un registro nacional para evaluar la situación dicha enfermedad en nuestro país en niños y adolescentes, como ocurre con otras enfermedades. Esto permitiría determinar factores de riesgo y reunir la información necesaria para su descripción ya que quedan aún factores por dilucidar en pacientes pediátricos y adolescentes donde la experiencia en NAFLD es limitada.

Hemos reseñado cómo hoy en día existen condiciones y comorbilidades de especial gravedad en pacientes afectados de obesidad con y sin NAFLD y especialmente en los obesos con NAFLD. Queda por delante el reto de conseguir estrategias efectivas y eficientes para la prevención de la enfermedad que permitan una aplicación poblacional universal y conduzcan al control epidemiológico de la denominada pandemia del siglo XXI³².

6.7. LIMITACIONES

Esta investigación ha sido recogida de manera prospectiva con datos de calidad y basada en protocolos de estudio estandarizados.

Entre las posibles limitaciones de este estudio enumeraríamos la posible falta de homogeneidad en el número de pacientes puberales, a pesar del esfuerzo por intentar que los grupos lo fueran. El reclutamiento de los pacientes obesos en el Hospital que podría haber sesgado la muestra, con la posibilidad de la presencia de casos más evolucionados. El uso de la determinación HOMA-IR para determinar resistencia a la insulina, en lugar del uso de SOG. El diagnóstico de NAFLD mediante ecografía abdominal, en lugar de histología, RM o FibroScan, que podría no detectar aquellos pacientes con depósito de grasa inferior al 33%. Por último, la falta de determinaciones genéticas que podrían ser importantes para explicar las diferencias entre los grupos.

Conclusiones

7. CONCLUSIONES

- Existe una elevación significativa de los perímetros de cintura y cadera y de los pliegues (tricipital, subescapular y suprailíaco) en los obesos con hígado graso comparados con los obesos sin hígado graso.
- El ratio triglicéridos/HDL-C podría ayudar a identificar niños y adolescentes con un riesgo aumentado de alteraciones metabólicas, elevación de marcadores proinflamatorios y de daño vascular en obesos con y sin hígado graso.
- El incremento de la edad, el Z-IMC e insulinoresistencia aumenta el riesgo de hígado graso.
- Las cifras de transaminasas no son un buen marcador para el estudio único del hígado graso, lo que obliga a complementarlo con pruebas de imagen para su diagnóstico.
- Se podría considerar el diagnóstico de síndrome metabólico en menores de 10 años. La definición propuesta por la *International Diabetes Federation 2007* parece insuficiente para este grupo de edad.
- El uso para la valoración de tensión arterial de los umbrales fijos propuestos por la *International Diabetes Federation 2007* para el síndrome metabólico: 130 mmHg para la tensión arterial sistólica y 85 para la tensión arterial diastólica infraestima la hipertensión arterial en niños de menor edad y en aquellos con tallas con percentiles más bajos. La obesidad constituye un factor de riesgo para el desarrollo de hipertensión arterial tanto en los pacientes con hígado graso como los que no lo presentan.
- En el síndrome metabólico, según los criterios de la *International Diabetes Federation 2007* modificados, destaca la presencia de cambios estructurales a nivel del grosor íntima-media carotídeo que sumados a las distintas alteraciones en los marcadores proinflamatorios podrían contribuir a un posible aumento de la morbimortalidad cardiovascular a largo plazo. Los criterios diagnósticos más frecuentes en pacientes obesos con hígado graso fueron: hipertensión arterial y disminución del HDL-C.

- El hígado graso se asocia al síndrome metabólico en mayores de 10 años y en esteatosis moderada-severa.
- No existen diferencias en el perfil metabólico inflamatorio entre los obesos con y sin hígado graso.
- Existe un aumento del grosor íntima-media carotídeo en los pacientes obesos con hígado graso en relación a los obesos sin hígado graso como marcador de los signos de aterosclerosis temprana. Se recomienda el uso de ecografía carotídea cuando se establezca el diagnóstico de hígado graso en pacientes pediátricos y adolescentes.
- A través de ecocardiografía se demuestra alteración a nivel del ventrículo izquierdo, en pacientes obesos con y sin hígado graso, con respecto al grupo no obeso. Con estos datos se podría plantear la posibilidad de realizar ecocardiografía para el diagnóstico de la enfermedad cardiovascular subclínica.
- La medición de la grasa preperitoneal epigástrica se encuentra más elevada en los obesos con hígado graso en relación a los sin hígado graso. La distribución de la adiposidad preperitoneal y subcutánea a través de ultrasonidos es útil para determinar las características diferenciales entre los dos compartimentos. Se pueden detectar cambios con determinaciones metabólicas, biomarcadores inflamatorios (adiponectina y leptina, TNF- α) y función cardíaca en el grupo de obesos con y sin hígado graso.

En resumen:

El NAFLD es una patología de importancia creciente en los países occidentales, pero se desconoce con exactitud cuál es su situación en España, ya que existen datos muy variables. Existen factores de riesgo cardiovascular en población pediátrica y adolescente obesa que pueden influir en el NAFLD y su posible relación con ateromatosis y SM. Los niños y adolescentes obesos con y sin NAFLD, además de diferencias en la composición corporal, presentan cambios a nivel cardiovascular, el perfil lipídico, el estado inflamatorio, el GIMc, a nivel de la remodelación cardíaca y adiposidad visceral.

Se necesitan más estudios para determinar el papel de la ecografía visceral y subcutánea en los pacientes obesos con y sin NAFLD. Dicha medición ecográfica podría sumarse a otras evaluaciones de ultrasonidos que están siendo utilizadas en niños obesos, como el uso de la ecografía para medición del GIMc, o la ecocardiografía para la HVI y así determinar en qué medida influye cada compartimento en la progresión de la enfermedad, además de la monitorización del tratamiento.

El NAFLD se relaciona con la enfermedad cardiovascular sobre todo, con el engrosamiento del GIMc, y tanto en obesos con y sin NAFLD, con la HVI. Ambas son manifestaciones de la presencia de ateromatosis subclínica, por lo que es de gran interés la realización de pruebas no invasivas para su detección. Diagnosticar a un paciente pediátrico o adolescente con NAFLD, debe alertarnos sobre un mayor riesgo cardiovascular, lo que conduce a una nueva dimensión en la práctica clínica diaria. El adecuado manejo de dicha enfermedad permitirá modificar tanto la enfermedad hepática como aterosclerótica.

Bibliografía

1. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. Technical report series 894. Geneva: WHO; 2000.
2. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature*. 2000; 404:635-43.
3. Guía de Práctica Clínica sobre la Prevención y el Tratamiento de la Obesidad Infantojuvenil. Guías de Práctica clínica en el SNS. Ministerio de Sanidad y Política Social. Ed: Ministerio de Ciencia e Innovación; 2009. Último acceso 10 octubre 2015. Disponible en URL:
http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_452_obes_infantojuv_AATRM_compl.pdf.
4. Serra-Majem L, Bautista-Castaño I. Etiology of obesity: two “key issues” and other emerging factors. *Nutr Hosp*. 2013; 28:32-43.
5. Serrano JA. Obesidad infantil y juvenil. The Family Watch. Instituto Internacional de estudios sobre la familia. Informe TFW 2014-1 [internet]. Madrid; 2014. Último acceso 10 octubre 2015. Disponible en URL:
<http://www.thefamilywatch.org/Informe20142.pdf>.
6. Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents: a follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med*. 1992; 327:1350-5.
7. Freedman DS, Srinivasan SR, Valdez RA, Williamson DF, Berenson GS. Secular increases in relative weight and adiposity among children over two decades: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 1997; 99:420-6.
8. 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; 108:712-8.
9. Dalmau Serra J, Alonso Franch M, Gómez López L, Martínez Costa C, Sierra Salinas C. Obesidad Infantil. Recomendaciones del Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Parte II. Diagnóstico. Comorbilidades. Tratamiento. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 66:294-304.
10. Martínez Sopena MJ, Redondo del Río MP, Alonso Franch M. Gasto energético y obesidad. *Rev Esp Pediatr*. 2009; 65:392-407.

11. Torres MD, Tormo MA, Campillo C, Carmona MI, Torres M, Reymundo M, et al. Factores etiológicos y de riesgo cardiovascular en niños extremeños con obesidad. Su relación con la resistencia a la insulina y la concentración plasmática de adipocitocinas. *Rev Esp Cardiol*. 2008; 61:923-9.
12. Serra Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo C, Saavedra Santana P, Peña Quintana L. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del Estudio enKid (1998-2000). *Med Clin (Barc)*. 2003; 121:725-32.
13. Hernández M, Castellet J, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruiz I, Sánchez E, et al. Curvas y tablas de crecimiento (0-18 años). Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo. Fundación Faustino Orbegozo. Bilbao; 1988. p. 1-32.
14. Estudio de Prevalencia de obesidad infantil (ALADINO). Estudio de Vigilancia del Crecimiento, Alimentación, Actividad física, Desarrollo Infantil y Obesidad en España. 2011. Ed: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española de Seguridad Alimentaria Nutrición; 2013. Último acceso 10 octubre 2015. Disponible en URL:
http://www.observatorio.naos.aesan.msssi.gob.es/docs/docs/documentos/estudio_ALADINO.pdf.
15. Suárez López de Vergara RG, Díaz-Flores Estévez JF. Obesidad infantil en Canarias. *Canarias Pediátrica*. 2015; 39:72-80.
16. Estudio ALADINO 2013. Estudio de Vigilancia del Crecimiento, Alimentación, Actividad física, Desarrollo Infantil y Obesidad en España. 2013. Ed: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española de Seguridad Alimentaria Nutrición; 2014. Último acceso 10 octubre 2015. Disponible en URL:
http://www.observatorio.naos.aesan.msssi.gob.es/docs/docs/documentos/Estudio_ALADINO_2013.pdf
17. Martos-Moreno GA, Argente J. Obesidades pediátricas: de la lactancia a la adolescencia. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 75:63.e1-63.e23.
18. Armas Ramos H, Barrios González E, Bethencourt Lorenzo B, Cansino Campuzano A, Fernández Betancor N, Peña Quintana L, et al. Abordaje de la Obesidad Infantil y Juvenil en Canarias. Prevención cardiovascular desde la infancia. Ed. Gobierno de

- Canarias. Consejería de Sanidad. Servicio Canario de la Salud. Dirección General de Programas Asistenciales; 2012. Último acceso 10 octubre 2015. Disponible en URL: <http://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/5e6bd169-0ee5-11e2-afb1-b9b294c3b92c/AbordajeObesidadInfantilyJuvenil.pdf>.
19. Cañete Estrada R, Gil Campos M. Nuevos aspectos de la obesidad. *Vox Paediatr.* 2007; 15:44-49.
 20. Bel Comós J, Murillo Valles M. Obesidad y síndrome metabólico. *Protoc diagn ter pediatr.* 2011; 1:228-35.
 21. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents the IDF consensus report. *Ped Diabetes.* 2007; 8:299-306.
 22. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from de Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolescent Med.* 2003; 157:821-7.
 23. Garver WS, Newman SB, Gonzales-Pacheco DM, Castillo JJ, Jelinek D, Heidenreich RA, et al. The genetics of childhood obesity and interaction with dietary macronutrients. *Genes Nutr.* 2013; 8:271-87.
 24. Bueno-Sánchez M, Bueno Lozano G. Obesidad. En: Cruz-Hernández M, Jiménez González R, Ardura Fernández J, Argente Oliver J, Blanco Quirós A, Castro Gago M, eds. *Tratado de Pediatría. Vol 1. 10ª ed. Madrid: Ergon; 2011. p. 1027-1033.*
 25. Aragonés Gallego A, Blasco González L, Cabrinety Pérez N, Bueno Lozano MG. Obesidad. Sociedad española de Endocrinología Pediátrica. En: *Guía Diagnóstico-Terapéutica en Endocrinología Pediátrica.* 2002.
 26. Ricciardi R, Talbot LA. Use of bioelectrical impedance analysis in the evaluation, treatment, and prevention of overweight and obesity. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2007; 19: 235-41.

27. Casanova Román M, Rodríguez Ruiz I, Rico de Cos S, Casanova Bellido M. Análisis de la composición corporal por parámetros antropométricos y bioeléctricos. *Ann Pediatr (Barc)*. 2004; 61:23-31.
28. Houtkooper LB, Lohman TG, Going SB, Howell WH: Why bioelectrical impedance analysis should be used for estimating adiposity. *Am J Clin Nutr*. 1996; 64 (Suppl):436-48.
29. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement. *Am J Clin Nutr*. 1996; 64 (Suppl):524-32.
30. Baumgartner RN, Chumlea C, Roche AF: Bioelectrical impedance for body composition. *Exer Sport Sci Rev*. 1990; 18:193-224.
31. Skelton JA, Rudolph CD. Sobrepeso y obesidad. En: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. Nelson. Tratado de Pediatría. Vol 1. 18ª ed. Barcelona: El Sevier España; 2009. p. 232-242.
32. Martos-Moreno GA, Barrios V, Argente J. Fundamentos clínicos-diagnósticos y estrategias terapéuticas en la obesidad infantil. *Rev Esp Pediatr*. 2009; 65:408-422.
33. Pulgarón ER. Childhood Obesity: A Review of Increased Risk for Physical and Psychological Comorbidities. *Clinical Therapeutics*. 2013; 35:A18-A31.
34. Ballabriga A, Carrascosa A. Obesidad en la infancia y adolescencia. En: Ballabriga A, Carrascosa A eds. Nutrición en la infancia y adolescencia. Vol 2. 3ª ed. Barcelona: Ergón; 2006. p. 667-703.
35. Chrostowska M, Szyndler A, Hoffmann M, Narkiewicz K. Impact of obesity on cardiovascular health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013; 27:147-156.
36. August GF, Caprio S, Fennoy I, Freemark M, Kaufman FR, Lustig RH et al. Prevention and Treatment of Pediatric Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline Based on Expert Opinion. *JCEM*. 2008; 93:4576-4599.
37. Cabrinety N. Tratamiento de la obesidad infantil. Dieta y ejercicio [internet]. Último acceso 10 octubre 2015. Disponible en URL:
<http://www.seep.es/privado/documentos/publicaciones/2000TCA/Cap10.pdf>.

38. Fernández Segura ME. Experiencias de tratamiento integral de la obesidad infantil en pediatría de Atención Primaria. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2005; 7 Supl 1:S.
39. Moreno Aznar LA, Alonso Franch M. Obesidad. En: Protocolos diagnósticos-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNP-AEP. Madrid. Ergón; 2010. p: 319-323.
40. Estrategia NAOS de la AECOSAN (Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición), organismo autónomo adscrito al Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2013. Último acceso 10 octubre 2015. Disponible en URL: <http://www.activilandia.aecosan.msssi.gob.es/>.
41. García-Reyna NI, Gussinyer S, Carrascosa A. Niñ@s en movimiento, un programa para el tratamiento de la obesidad infantil. *Med Clin (Barc)*. 2007; 129:619-23.
42. PIPO: Programa de intervención para la prevención de la obesidad infantil. Dirección General de Salud Pública del Servicio Canario de Salud. Consejería de Sanidad del Gobierno de Canarias. Último acceso 10 octubre 2015. Disponible en URL: <http://www.programapipo.com/>.
43. Loomba R, Sirlin CB, Schwimmer JB, Lavine JE. Advances in Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*. 2009; 50:1282–1293.
44. Nobili V, Svegliati-Baroni G, Alisi A, Miele L, Valenti L, Vajro P. A 360-degree overview of paediatric NAFLD: Recent insights. *J Hepatol*. 2013; 58:1218-1229.
45. Sundaram SS, Zeitler P, Nadeau K. The Metabolic Syndrome and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in children. *Curr Opin Pediatr*. 2009; 21:529-535.
46. Bonci E, Chiesa C, Versacci P, Anania C, Silvestri L, Pacifico L. Association of Nonalcoholic Fatty Liver Disease with Subclinical Cardiovascular Changes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2015; 2015:213737.
47. Peña Quintana L, Aguiar Santana I, Ruiz Moreno M. Esteatosis hepática y esteatohepatitis. En: Arguelles Martín F, García Novo MD, Pavón Belinchón P, Román Riechmann E, Silva García G, Sojo Aguirre A eds. Tratado de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica aplicada de la SEGHNP. Madrid: Ergón; 2011. p. 577-585.

48. Pérez Carusi R. Enfermedad por hígado graso en pediatría: Un problema de salud creciente. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2012; 42:250-258.
49. Singer C, Stancu P, Coșoveanu S, Botu A. Non-Alcoholic Fatty liver Disease in Children. *Curr Health Sci J*. 2014; 40:170-176.
50. Giorgio V, Prono F, Graziano F, Nobili V. Pediatric non alcoholic fatty liver disease: old and new concepts on development, progression, metabolic insight and potential treatment targets. *BCM Pediatrics*. 2013; 13:40.
51. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*. 1980; 55:434-8.
52. Moran JR, Ghishan FK, Halter SA, Greene HL. Steatohepatitis in obese children: a cause of chronic liver dysfunction. *Am J Gastroenterol*. 1983; 78:374-7.
53. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002; 346:1221-1231.
54. López-Capapé M, López-Bermejo A, Alonso Blanco M, Lara Orejas E, Corbatón Blasco J, Barrio Castellanos R. Esteatosis hepática, resistencia insulina y adiponectina en una población con obesidad. *An Pediatr (Barc)*. 2009; 71:495-501.
55. Pacifico L, Poggiogalle E, Cantisani V, Menichini G, Ricci P, Ferraro F, et al. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: A clinical and laboratory challenge. *World J Hepatol*. 2010; 2:275-288.
56. Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, Fujimoto E, Miyagawa S, Abe I, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci*. 1995; 40:2002-9.
57. Peña Quintana L. Estatosis hepática en la infancia. *Pediátrika*. 2007; 27:13-19.
58. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics*. 2006; 118:1388-1393.
59. Alisi A, Carpino G, Nobili V. Paediatric Nonalcoholic Fatty liver Disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013; 29:279-284.

60. Chan DF, Li AM, Chu WC, Chan MH, Wong EM, Liu EK, et al. Hepatic steatosis in obese Chinese children. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004; 28:1257-1263.
61. Denzer C, Thiere D, Muche R, Koenig K, Mayer H, Kratzer W, et al. Gender-specific prevalences of fatty liver in obese children and adolescents: roles of body fat distribution, sex steroids, and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:3872-81.
62. Franzese A, Vajro P, Argenziano A, Puzziello A, Ianucci MP, Saviano MC, et al. Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci*. 1997; 42:1428-32.
63. Nadeau KJ, Ehlers LB, Zeitler PS, Love-Osborne K. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease with merformin versus lifestyle intervention in insulin-resistant adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2009; 10:5-13.
64. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004; 40:1387-95.
65. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet*. 2008; 40:1461-1465.
66. Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, McKiernan P, Nobili V, et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 54:700-713.
67. Valenti L, Al-Serri A, Daly AK, Galmozzi E, Rametta R, Dongiovanni P, et al. Homozygosity for the PNPLA3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010; 51:1209-1217.
68. Sookoian S, Pirola CJ. Meta-analysis of the Influence of I148M Variant of Patatin-Like Phospholipase Domain Containing 3 gene (PNPLA3) on the Susceptibility and

- Histological Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*. 2011; 53:1883–1894.
69. Martín Domínguez V, González Casas R, Mendoza Jiménez-Ridruejo J, García Buey L, Moreno-Otero R. Etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013; 105:409-420.
70. Targher G, Marra F, Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon?. *Diabetologia*. 2008; 51:1947-53.
71. Wieckowska A, Feldstein AE. Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population: a review. *Curr Opin Pediatr*. 2005; 17:636-41.
72. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos M, Cummings OW, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005; 41: 1313-21.
73. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, Deutsch R, Nievergelt C, Schork NJ, et al. Histopathology of Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*. 2005; 42:641-9.
74. Day C, James O. Steatohepatitis: a tale of two hits. *Gastroenterology*. 1998; 114:842-5.
75. Day C, Saska S. Non alcoholic steatohepatitis: Definition and Pathogenesis, *J Gastroenterol Hepatol*. 2002; 17:S377-S384.
76. Alisi A, Manco M, Vania A, Nobili V. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease in 2009. *J Pediatr*. 2009; 155:469–474.
77. García Monzón C. En: Gastroenterología y Hepatología. Problemas comunes en la práctica clínica. Enfermedad Hepática grasa no alcohólica. 2ª ed. Jarpyo; 2012. Madrid. p: 815-824.
78. Nanda K. Non-alcoholic steatohepatitis in children. *Pediatr Transplant*. 2004; 8:613-618.

79. Peña-Quintana L, Colino E, Montesdeoca N, González D, Aguiar IA, Saavedra P, et al. Obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 40:686-7.
80. Fischbein MH, Miner M, Mogren C, Chalekson J. The spectrum of fatty liver in obese children and the relationship of serum aminotransferases to severity of steatosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003; 36:54-61.
81. Fierbinteanu-Braticevici C, Dina I, Petrisor A, Tribus L, Negreanu L, Carstoiu C. Noninvasive investigations for non alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis. *World J Gastroenterol.* 2010; 16:4784-91.
82. Barba EJR. Esteatosis hepática, esteatohepatitis y marcadores de lesión hepática. *Rev Mex Patol Clin.* 2008; 55:216-232.
83. Poynard T, Ratzu V, Naveau S, Thabut D, Charlotte F, Messous D, et al. The diagnostic value of biomarkers (Steato Test) for the prediction of liver steatosis. *Comp Hepatol.* 2005; 4:10.
84. Roberts EA. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a “growing” problem?. *J Hepatol.* 2007; 46:1133-1142.
85. Nobili V, Alisi A, Vania A, Tiribelli C, Pietrobattista A, Bedogni G. The pediatric NAFLD fibrosis index: a predictor of liver fibrosis in children with non-alcoholic fatty liver disease. *BCM Medicine.* 2009; 7:21.
86. Alkhoury N, Sedki E, Alisi A, Lopez R, Pinzani M, Feldstein AE, et al. Combined paediatric NAFLD fibrosis index and transient elastography to predict clinically significant fibrosis in children with fatty liver disease. *Liver int.* 2013; 33:79-85.
87. Feldstein AE, Charatcharoenwithaya P, Treeprasertsuk S, Benson JT, Enders FB, Angulo P. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow up study for up to 20 years. *Gut.* 2009; 58:1538-1544.
88. Bojórquez-Ramos, MC. Enfermedad por hígado graso no alcohólico en pediatría. *Rev Med Ins Mex Seguro Soc.* 2014; 52:S110-S114.
89. Lavine J, Schwimmer J, Van Natta M, Molleston J, Murray K, Rosenthal P, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in

- children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA*. 2011; 305:1659-1668.
90. Vajro P, Franzese A, Valerio G, Iannucci MP, Aragione N. Lack of efficacy of ursodeoxycholic acid for the treatment of liver abnormalities in obese children. *J Pediatr*. 2000; 136:739-43.
91. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008; 57:1470-81.
92. Iacono A, Raso GM, Canani RB, Calignano A, Meli R. Probiotics an emerging therapeutic strategy to treat NAFLD: focus on molecular and biochemical mechanisms. *J Nutr Biochem*. 2011; 22:699-711.
93. Loguercio C, Federico A, Tuccillo C, Terracciano F, D'Auria MV, De Simone C, et al. Beneficial effects of a probiotic VSL#3 on parameters of liver dysfunction in chronic liver diseases. *J Clin Gastroenterol*. 2005; 39:540-3.
94. Masterton GS, Plevris JN, Hayes PC. Review article: omega-3 fatty acids – a promising novel therapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 31:679-92.
95. Nobili V, Alisi A, Della Corte C, Risé P, Galli C, Agostoni C. Docosahexaenoic acid for the treatment of fatty liver: randomised controlled trial in children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013; 23:1066-77.
96. Dohil R, Meyer L, Schmeltzer S, Cabrera BL, Lavine JE, Phillips SA. The effect of cysteamine bitartrate on adiponectin multimerization in non-alcoholic fatty liver disease and healthy subjects. *J Pediatr*. 2012; 161:639–645.
97. Li W, Zheng L, Sheng C, Cheng X, Qing L, Qu S. Systematic review on the treatment of pentoxifylline in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis*. 2011; 10:49.
98. Miura K, Seki E, Ohnishi H, Brenner DA. Role of toll-like receptors and their downstream molecules in the development of nonalcoholic Fatty liver disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2010; 2010:362847.

99. Shirakawa J, Fujii H, Ohnuma K, Sato K, Ito Y, Kaji M, et al. Diet-induced adipose tissue inflammation and liver steatosis are prevented by DPP-4 inhibition in diabetic mice. *Diabetes*. 2011; 60:1246–1257.
100. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37:1595-607.
101. Reaven GM. Syndrome X: A Short History. *Ochsner J*. 2001; 3:124-125.
102. Ruiz Jiménez MA, Arribas Barahona C, Ruiz Derlinchán B. El riesgo cardiovascular en la infancia y la adolescencia. Cádiz. Servicio de Publicaciones de la Universidad de Cádiz; 2010.
103. Muñoz Calvo MT, Güemes Hidalgo M. Síndrome metabólico en la infancia y en la adolescencia. *Pediatr Integral*. 2011; 15:580-589.
104. García García E. Obesidad y síndrome metabólico en pediatría. En: AEP ap ed. Curso de Actualización Pediatría 2015. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2015. p. 71-84.
105. García Cuartero B, García Lacalle C, Jiménez Lobo C, González Vergaz A, Calvo Rey C, Alcázar Villar MJ, et al. Índice HOMA y QUICKI, insulina y péptido C en niños sanos. Puntos de corte de riesgo cardiovascular. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 66:481-90.
106. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28:412-9.
107. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follman DA, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85:2402-10.
108. Perseghin G, Caumo A, Caloni M, Testolin G, Luzi L. Incorporation of the fasting plasma FFA concentration into QUICKI improve its association with insulin sensitivity in nonobese individuals. *JCEM*. 2001; 86:4776-81.

109. Cruz ML, Weigensberg MJ, Huang TT, Ball G, Shaibi GQ, Goran MI. The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:108–113.
110. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med.* 2004; 350:2362–2374.
111. De Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the third national health and nutrition examination survey. *Circulation.* 2004; 110:2494–2497.
112. Martos-Moreno GA, Gil-Campos M, Bueno G, Bahillo P, Bernal S, Feliu A, et al. Las alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad están ya presentes en los primeros años de vida: estudio colaborativo español. *Nutri Hosp.* 2014; 30:787-793.
113. Olza J, Gil-Campos M, Leis R, Bueno G, Aguilera CM, Valle M, et al. Presence of the metabolic syndrome in obese children at prepubertal age. *Ann Nutr Metab.* 2011; 58:343-50.
114. Schwimmer JB, Pardee PE, Lavine JE, Blumkin AKB, Cook S. Cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Circulation.* 2008; 118:277-283.
115. Fu JF, Shi HB, Liu LR, Jiang P, Liang L, Wang CL, Liu XY. Non-alcoholic fatty liver disease: An early mediator predicting metabolic syndrome in obese children?. *World J Gastroenterol.* 2011; 17:735-42.
116. Alterio A, Alisi A, Liccardo D, Nobili V. Non-Alcoholic Fatty Liver and Metabolic Syndrome in Children: A Vicious Circle. *Horn Res Paediatr.* 2014; 82:283-289.
117. Than NN, Newsome PN. A concise review of non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis.* 2015; 239:192-202.
118. Frenk-Baron P, Márquez E. *Diabetes mellitus* tipo 2 en niños y adolescentes. *Med Inter Mex.* 2010; 26:36-47.

119. Yeste D, Carrascosa A. Complicaciones metabólicas de la obesidad infantil. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 75:135.e1-135.e9.
120. Carrascosa A, Clemente D, Yeste D. Diabetes tipo 2 y otras formas de diabetes por resistencia a la insulina. En: M. Cruz. Tratado de pediatría. Vol 1. 10ª ed. Madrid: Ergón; 2011. p. 1021-1026.
121. Artola Menéndez S, Duelo Marcos M, Escribano Ceruelo E. Síndrome metabólico. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2009; 11 Supl 16:s259-s277.
122. Ballabriga A, Carrascosa A. Diabetes tipo 2 en la infancia y adolescencia. En: Ballabriga A, Carrascosa A. Nutrición en la infancia y adolescencia. Vol 2. 3ª ed. Ergón; 2006. p.705-727.
123. Miquilena Colina ME, García Monzón C. Obesidad y enfermedad hepática. *Gastroenterol Hepatol*. 2010; 33:591–604.
124. Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Catalán V, Frühbeck G. Papel del tejido adiposo en la inflamación asociada a la obesidad. *Rev Esp Obes*. 2008; 6:264-279.
125. Argente J. Obesidad intantojuvenil: una enfermedad heterogénea con nuevos fundamentos fisiopatológicos. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 75:1-5.
126. Martos-Moreno GA, Kopchick JJ, Argente J. Adipoquinas en el niño sano y afecto de obesidad. *An Pediatr (Barc)*. 2013; 78:189.e1–189.e15.
127. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr*. 2004; 92:347-55.
128. Domínguez García MV, Huitrón Bravo GG, Mendoza López AA. La reacción inflamatoria en la fisiopatogenia de la obesidad. *CIENCIA ergo sum*. 2012; 19:75-82.
129. Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *J Endocrinol*. 2014; 220:T47-59.
130. Funahashi T, Nakamura T, Shimomura I, Maeda K, Kuriyama H, Takahashi M, et al. Role of adipocytokines on the pathogenesis of atherosclerosis in visceral obesity. *Intern Med*. 1999; 38:202–206.

131. Leoni MC, Valsecchi C, Mantelli M, Marastoni L, Tinelli C, Marchi A, et al. Impact of child obesity on adipose tissue physiology: assessment of adipocytokines and inflammatory cytokines as biomarkers of obesity. *Pediatr Rep.* 2010; 2:e19.
132. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusive in adipocytes. *J Biol Chem.* 1995; 270:26746-27749.
133. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem.* 1996; 271:10697-10703.
134. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun.* 1996; 221:286-289.
135. Okamoto Y, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Libby P. Adiponectin: a key adipocytokine in metabolic syndrome. *Clin Sci (Lond).* 2006; 110:267-278.
136. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2006; 116:1784-1792.
137. Díez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol.* 2003; 148:293-300.
138. Bertolani C, Marra F. The role of adipokines in liver fibrosis. *Pathophysiology.* 2008; 15:91-101.
139. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med.* 2001; 7:941-946.
140. Marra F, Bertolani C. Adipokines in liver diseases. *Hepatology.* 2009; 50:957-969.
141. Xu L, Li M, Yin J, Cheng H, Yu M, Zhao X, et al. Change of Body Composition and Adipokines and Their Relationship with Insulin Resistance across Pubertal

- Development in Obese and Nonobese Chinese Children: The BCAMS Study. *Int J Endocrinol.* 2012; 2012:389108.
142. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994; 372: 425-423.
143. Ballabriga A, Carrascosa A. La leptina, una hormona del tejido adiposo. En: Ballabriga A, Carrascosa A. Nutrición en la infancia y adolescencia. Vol 1. 3ª ed. Madrid: Ergón; 2006. p. 639-665.
144. Minocci A, Savia G, Lucantoni R, Berselli ME, Tagliaferri M, Calo G, et al. Leptin plasma concentrations are dependent on body fat distribution in obese patients. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000; 24:1139-1144.
145. Kim KH, Lee K, Moon YS, Sul HS. A Cysteine-rich adipose tissue-specific secretory factor inhibits adipocyte differentiation. *J Biol Chem.* 2001; 276:11252-11256.
146. Zulet MA, Puchau B, Navarro C, Martí A, Martínez JA. Biomarcadores del estado inflamatorio: nexo de unión con la obesidad y complicaciones asociadas. *Nutr Hosp.* 2007; 22:511-27.
147. Du Clos TW. Function of C-reactive protein. *Ann Med.* 2000; 32:274-278.
148. Molins B, Peña E, Vilahur G, Mendieta C, Slevin M, Badimon L. C-Reactive Protein Isoforms Differ in Their Effects on Thrombus Growth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008; 28:2239-46.
149. Acevedo M, Arnáiz P, Barja S, Bambs C, Berrios X, Guzman B, et al. Proteína C reactiva y su relación con adiposidad, factores de riesgo cardiovascular y aterosclerosis subclínica en niños sanos. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60:1051-8.
150. Osiniri I, Sitjar C, Soriano-Rodríguez P, Prats-Puig A, Casas-Satre C. Carotid Intima-Media Thickness at 7 Years of Age: Relationship to C-Reactive Protein Rather than Adiposity. *J Pediatr.* 2012; 160:276-280.e1.
151. Blanco Quirós A. Obesidad y respuesta inflamatoria. *Bol Pediatr.* 2007; 47: 237-49.

152. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased Adipose Tissue Expression of Tumor Necrosis Factor- α in Human Obesity and Insulin Resistance. *J Clin Invest.* 1995; 95:2409-2415.
153. Peeraully MR, Jenkins JR, Trayhurn P. NGF gene expression and secretion in white adipose tissue: regulation in 3T3-L1 adipocytes by hormones and inflammatory cytokines. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004; 287:E331-E339.
154. Tilg H, Moschen AR. IL-1 cytokine family members and NAFLD: Neglected in metabolic liver inflammation. *J Hepatol.* 2011; 55:960-962.
155. Kamari Y, Shaish A, Vax E, Shemesh S, Kandel-Kfir M, Arbel Y, et al. Lack of Interleukin-1 α or Interleukin-1 β Inhibits Transformation of Steatosis to Steatohepatitis and Liver Fibrosis in Hypercholesterolemic Mice. *J Hepatol.* 2011; 55:1086-1094.
156. Luheshi GN, Gardner GD, Rushforth DA, Loudon AS, Rothwell NJ. Leptin actions on food intake and body temperature are mediated by IL-1. *Proc Nat Acad Sci USA.* 1999; 96:7047-7052.
157. Balas-Nakash M, Perichart-Perera O, Benítez-Arciniega A, Tolentino-Dolores M, Mier-Cabrera J, Vadillo-Ortega F. Asociación entre adiposidad, inflamación y factores de riesgo cardiovascular en un grupo de adolescentes mexicanos. *Gac Med Mex.* 2013; 149:196-203.
158. Stelzer I, Zelzer S, Raggam RB, Prüller F, Truschnig-Wilders M, Meinitzer A, et al. Link between leptin and interleukin-6 levels in the initial phase of obesity related inflammation. *Transl Res.* 2012; 159:118–124.
159. Ampuero J, Romero-Gómez M. Influencia de la enfermedad por hígado graso no alcohólico en la enfermedad cardiovascular. *Gastroenterol Hepatol.* 2012; 35:585-593.
160. Ramírez Alvarado MM, Marcano M, Medina A, De Castillo MM. Evaluación de los niveles séricos de la interleuquina-8 y de la proteína C reactiva en sujetos obesos. *Salus.* 2007; 11:13-19.

161. Bruun JM, Pedersen SB, Richelsen B. Regulation of interleukin 8 production and gene expression in human adipose tissue *in vitro*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86:1267–1273.
162. Barraco GM, Luciano R, Semeraro M, Prieto-Hontoria PL, Manco M. Recently Discovered Adipokines and Cardio-Metabolic Comorbidities in Childhodd Obesity. *Int J Mol Sci*. 2014; 15:19760-19776.
163. Kirovski G, Dorn C, Huber H, Moleda L, Niessen C, Wobser H, et al. Elevated systemic monocyte chemoattractant protein-1 in hepatic steatosis without significant hepatic inflammation. *Exp Mol Pathol*. 2011; 91:780-3.
164. Bulló M, Peeraully MR, Trayhurn P, Folch J, Salas-Salvado J. Circulating nerve growth factor levels in relation to obesity and the metabolic syndrome in women. *Eur J Endocrinol*. 2007; 157:303–310.
165. Palestino-Domínguez M, Clavijo-Cornejo D, Gutiérrez-Ruiz MC, Gómez-Quiroz LE. El factor de crecimiento de hepatocitos y su receptor c-met en la protección contra el daño hepático inducido por el alcohol. *REB*. 2012; 31:118-126.
166. Gutiérrez Ruiz MC, Domínguez Perez M, Rodríguez González S, Nuno Lambarri N, Licon Retama C, Gómez-Quiroz LE. High cholesterol diet modifies the repairing effect of the hepatocyte growth factor. *Gac Med Mex*. 2012; 148:236-42.
167. Ballabriga A, Carrascosa A. El tejido adiposo. Mucho más que un depósito de energía. En: Ballabriga A, Carrascosa A. Nutrición en la infancia y adolescencia. Vol 1. 3ª ed. Madrid. Ergón; 2006. p. 607-638.
168. Borrajo E. Aspectos actuales de la obesidad. *An Pediatr*. 2002; 56 Supl 4:1-11.
169. Kanaya AM, Wassel Fyr C, Vittinghoff E, Harris TB, Park SW, Goodpaster BH, et al. Adipocytokines and incident *diabetes mellitus* in older adults: the independent effect of plasminogen activator inhibitor 1. *Arch Intern Med*. 2006; 166:350-6.
170. Armellini F, Zamboni M, Rigo L, Todesco T, Bergamo-Andreis IA, Procacci C, et al. The contribution of sonography to the measurement of intraabdominal fat. *J Clin Ultrasound*. 1990; 18:563-567.

171. Vlachos IS, Hatzioannou A, Perelas A, Perrea DN. Sonographic assessment of regional adiposity. *AJR Am J Roentgenol.* 2007; 189:1545-53.
172. Holzhauser S, Zwijsen RML, Jaddoe VWV, Boehm G, Moll HA, Mulder PG, et al. Sonographic assesment of abdominal distribution in infancy. *Eur J Epidemiol.* 2009; 24:521-529.
173. Hirooka M, Kumagi T, Kurose K, Nakanishi S, Michitaka K, Matsuura B, et al. A technique for the measurement of visceral fat by ultrasonography: comparison of measurements by ultrasonography and computed tomography. *Intern Med.* 2005; 44:794-9.
174. Ribeiro-Filho FF, Faria NA, Kohlmann O Jr, Ajzen S, Ribeiro AB, Zanella MT, et al. Ultrasonography for the Evaluation of Visceral Fat and Cardiovascular Risk. *Hypertension.* 2001; 38:713-7.
175. De Lucia Rolfe E, Norris SA, Sleigh A, Brage S, Dunger DB, Stolk RP, et al. Validation of Ultrasound Estimates of Visceral Fat in Black South African Adolescents. *Obesity.* 2011; 19:1892-1897.
176. Suzuki R, Watanabe S, Hirai Y, Akiyama K, Nishide T, Matshushima Y, et al. Abdominal wall fat index, estimated by ultrasonography, for assessment of the ratio of visceral fat to subcutaneous in the abdomen. *Am J Med.* 1993; 95:309-314.
177. Grotti Clemente AP, Molin Netto BD, Ganen Ad, Tock L, Arisa Caranti D, de Mello MT, et al. Cut-off values of visceral adiposity to predict NAFLD in Brazilian obese adolescents. *J Nutr Metab.* 2013; 2013:724781.
178. Dâmaso AR, do Prado WL, de Piano A, Tock L, Caranti DA, Lofrano MC, et al. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease prevalence and visceral fat in obese adolescents. *Dig Liver Dis.* 2008; 40:132-139.
179. Sabir N, Sermez Y, Kazil S, Zencir M. Correlation of abdominal fat accumulation and liver steatosis: importance of ultrasonographic and anthropometric measurements. *Eur J Ultrasound.* 2001; 14:121-8.

180. Mittelman SD, Gilsanz P, Mo AO, Wood J, Dorey F, Gilsanz V. Adiposity Predicts Carotid Intima-Media Thickness in Healthy Children and Adolescents. *J Pediatr*. 2010; 156:592-7.
181. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la Causa de Muerte. Notas de prensa. 27 de febrero de 2015. Último acceso 27 octubre 2015. Disponible en URL: <http://www.ine.es/prensa/np896.pdf>.
182. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2010; 363:1341-50.
183. Pacifico L, Nobili V, Anania C, Verdecchia P, Chiesa C. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *World J Gastroenterol*. 2011; 17:3082-3091.
184. Ortigado Matamala A. Hipertensión arterial sistémica. *Pediatr Integral*. 2012; XVI:636-646.
185. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004; 114:555-6.
186. de la Cerda Ojeda F, Herrero Hernando C. Hipertensión arterial en niños y adolescentes. *Protoc diagn ter pediatr*. 2014; 1:171-89.
187. Berenson GS. Childhood Risk Factors Predict Adult Risk Associated with Subclinical Cardiovascular Disease: The Bougalusa Heart Study. *Am J Cardiol*. 2002; 90(suppl):3L-7L.
188. Zugasti Murillo A, Moreno Esteban B. Obesidad como factor de riesgo cardiovascular. *Hipertensión*. 2005; 22:32-6.
189. Litwin M, Niemirska A. Intima-media thickness measurements in children with cardiovascular risk factors. *Pediatr Nephrol*. 2009; 24:707-719.
190. Dalmau Serra J, Vitoria Miñana I, Legarda Tamara M, Muro Velilla D, Sangüesa Nebot C. Evaluación del grosor del complejo íntima-media de la carótida

- en la hipercolesterolemia familiar durante la infancia. *An Pediatr (Barc)*. 2009; 70:349-353.
- 191.** Pacifico L, Bonci E, Andreoli G, Romaggioli S, Di Miscio R, Lombardo CV, et al. Association of serum triglyceride-to-HDL cholesterol ratio with carotid artery intima-media thickness, insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014; 24:737-743.
- 192.** Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med*. 2011; 43:617-649.
- 193.** Sypniewska G. Laboratory assesment of cardiometabolic risk in overweight and obese children. *Clin Biochem*. 2015; 48:370-376.
- 194.** Brea Hernando A, Puzo Foncillas J. Enfermedad del hígado graso no alcohólico y riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl*. 2010; 22:259-271.
- 195.** Pacifico L, Chiesa C, Anania C, DeMerulis A, Osborn JF, Romaggioli S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and the heart in children and adolescents. *World J Gastroenterol*. 2014; 20:9055-9071.
- 196.** Pacifico L, Cantinasi V, Anania C, Bonaitu E, Martino F, Pascone R, et al. Serum uric and its association with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in obese children. *Eur J Endocrinol*. 2009; 160:45-52.
- 197.** Bravo M, Collado L, Dardanelli E, Araujo MB, Lipsich J, Moguillansky S. Medición ecográfica del espesor medio-intimal carotídeo en pacientes pediátricos con obesidad, hipercolesterolemia familiar y *diabetes mellitus* tipo 1. *RAR*. 2012; 76:55-61.
- 198.** De Arriba Muñoz A, Domínguez Cajal MM, Labarta Aizpún JL, Domínguez Cunchillos M, Mayayo Dehesa E, Ferrández Longás A. Índice íntima-media carotídeo: valores de normalidad desde los 4 años. *Nutr Hosp*. 2013; 28:1171-1176.
- 199.** Demircioğlu F, Koçyiğit A, Arslan N, Çakmakçı H, Hızlı Ş, Tuncel Sedat A. Intima-Media Thickness of Carotid Artery and Susceptibility to Atherosclerosis in

- Obese With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 47:68-75.
200. Völzke H, Robinson DM, Kleine V, Deutscher R, Hoffman W, Lüdemann J, et al. Hepatic steatosis is associated with an increased risk of carotid atherosclerosis. *World J Gastroenterol.* 2005; 11:1848-1853.
201. Gökçe S, Atbinici Z, Aycan Z, Cinar HG, Zorlu P. The relationship between pediatric nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk factors and increased risk of atherosclerosis in obese children. *Pediatr Cardiol.* 2013; 34:308–315.
202. Alp H, Karaarslan S, Selver Eklioğlu B, Atabek ME, Altın H, Baysal T. Association Between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk in Obese Children and Adolescents. *Can J Cardiol.* 2013; 29:1118–1125.
203. Sookian S, Pirola CJ. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: A systematic review. *J Hepatol.* 2008; 49:600-607.
204. Chain S, Luciardi HL, Feldman G, Valberdi A. El espesor íntima-media carotídeo, un marcador de aterosclerosis subclínica y riesgo cardiovascular. Importancia en su valoración e interpretación. *Rev Fed Arg Cardiol.* 2005; 34:392-402.
205. Alpert MA, Chan EJ. Left Ventricular Morphology and Diastolic Function in Severe Obesity: Current Views. *Rev Esp Cardiol.* 2012; 65:1-3
206. Cote AT, Harris KC, Panagiotopoulos G, Sandor GG, Devlin AM. Childhood Obesity and Cardiovascular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62:1309-19.
207. Ferreira Filho PRP. Padrões de Hipertrofia y Geometría del Ventrículo Izquierdo por Ecocardiografía Transtorácica. *Rev bras ecocardiogr imagen cardiovasc.* 2012; 25:103-115.
208. Maravall M, Lurbe E. Las múltiples facetas de la hipertrofia ventricular izquierda en la obesidad e hipertensión arterial. *An Pediatr (Barc).* 2012; 76:1-3.

- 209.** Khoury PR, Mitsnefes M, Daniels SR, Kimball TR. Age-Specific Reference Intervals for Indexed Left Ventricular Mass in children. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009; 22:709-714.
- 210.** Pacifico L, Di Martino M, De Merulis A, Bezzi M, Osborn JF, Catalano C, et al. Left ventricular dysfunction in obese children and adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2014; 59:461-470.
- 211.** Goland S, Shimoni S, Zomitzki T, Knobler H, Azoulay O, Lutaty G, et al. Cardiac abnormalities as a new manifestation of nonalcoholic fatty liver disease: echocardiographic and tissue Doppler imaging assessment. *J Clin Gastroenterol.* 2006; 40:949-55.
- 212.** Hernández Rodríguez M. Alimentación infantil. 2ª ed. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 1993.
- 213.** Serra L, Aranceta J, Pérez C, Moreno B, Tojo R, Delgado A, et al. Dossier de consenso. Curvas de referencia para la tipificación ponderal. Población infantil y juvenil. Madrid: IM&C; 2002.
- 214.** Lopategui Corsino E. Evaluación de la composición corporal: estimación del porcentaje de grasa. Método de plicometría o pliegues cutáneos [internet]. 2002. Último acceso 11 octubre de 2015. Disponible en URL: <http://www.saludmed.com/CtrlPeso/Labs/Pliegues.html>.
- 215.** Garrido Chamorro RP, González Lorenzo M, Expósito Coli I. Comparación de las fórmulas de Lee y Martin para el cálculo de la masa muscular de 3125 deportistas de alto nivel. Revista digital [internet]. 2005;10(82). Último acceso 12 octubre de 2015. Disponible en: <http://www.efdeportes.com>.
- 216.** Marshall WA, Tanner JM. Variations in Pattern of Pubertal Changes in boys. *Arch Dis Child.* 1970; 45:13-23.
- 217.** Marshall WA, Tanner JM. Variations in Pattern of Pubertal Changes in girls. *Arch Dis Child.* 1969; 44:291-303.

218. Tresaco B, Bueno G, Pineda I, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M. Homeostatic model (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children. *J Physiol Biochem*. 2005; 61:381-8.
219. Schwenzer NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *J Hepatol*. 2009; 51:433-445.
220. Carrillo Esper R, Muciño Bermejo J. Hígado graso y esteatohepatitis no alcohólica. Conceptos Actuales. *Rev Fac Med UNAM*. 2011; 54:29-45.
221. Sahn DJ, De Maria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations Regarding Quantitations in M-Mode Echocardiography: Results of Survey of Echocardiographic Measurements. *Circulation*. 1978; 58:1072-1083.
222. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic Determination of Left Ventricular Mass in Man. Anatomic validation of the method. *Circulation*. 1977; 55:613-618.
223. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of the left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*. 1986; 57:450-458.
224. de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, Meyer RA, Roman MJ, de Divitiis O, et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 20:1251-60.
225. Daniels SR, Kimball TR, Morrison JA, Khoury P, Meyer RA. Indexing left ventricular mass to account for differences in body size in children and adolescents without cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 1995; 76:699-701.
226. Reyes M, Espinoza A, Rebollo MJ, Moraga F, Mericq V, Castillo-Durán C. Mediciones de adiposidad intraabdominal por ultrasonido y factores asociados con riesgo cardiovascular en niños obesos. *Rev Med Chile*. 2010; 138:152-159.
227. Morgan JA, Tatar JF. Calculation of the residual sum of squares for all possible regressions. *Technometrics*. 1972; 14:317-325.

228. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2014. Último acceso 10 octubre 2015. Disponible en URL: <http://www.R-project.org/>.
229. Abraham W, Blanco G, Coloma G, Cristaldi A, Gutiérrez N, Sureda L. ERICA. Estudio de los factores de riesgo cardiovascular en adolescentes. *Rev Fed Arg Cardiol.* 2013; 42:29-34.
230. Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, Flegal KM. The epidemiology of obesity. *Gastroenterology.* 2007; 132:2087-2102.
231. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N England J Med.* 1997; 337:869-873.
232. Malindretos P, Doumpali E, Mouselimi M, Papamichail M, Doumpali Ch, Sianaba O, et al. Childhood and parental obesity in the poorest district of Greece. *Hippokratia.* 2009; 13:46-49.
233. Schwimmer JB, McGreal N, Deutsch R, Finegold MJ, Lavine JE. Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver in obese adolescents. *Pediatrics.* 2005; 115: e561-565.
234. Sartorio A, Del Col A, Agosti F, Mazzilli G, Bellentani S, Tiribelli C, et al. Predictors of non-alcoholic fatty liver disease in obese children. *Eur J Clin Nutr.* 2007; 61:877-883.
235. Lin YC, Chang PF, Yeh SJ, Liu K, Chen HC. Risk factors for liver steatosis in obese children and adolescents. *Pediatr Neonatol.* 2010; 51:149-54.
236. Hirschler V, Aranda C, Oneto A, González C, Delfino AM, Clemente G, et al. ¿Es la *acantosis nigricans* un signo de insulinorresistencia en adolescentes obesos? *Arch Argent Pediatr.* 2004; 102:115-120.
237. García-García E, Ramos-Lao J, Jiménez-Liria MR, Aguirre J, Llamas MÁ, Leyva M. Resistencia insulínica en niños y adolescentes obesos. *Av Diabetol.* 2004; 20:43-47.

238. Guran T, Turan S, Akcay T, Bereket A. Significance of acanthosis nigricans in childhood obesity. *J Paediatrics Child Health*. 2008; 44:338-341.
239. Shannon A, Alkouri N, Carter-Kent C, Monti L, Devito R, Lopez R, et al. Ultrasonographic Quantitative Estimation of Hepatic Steatosis in children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011; 53:190-195.
240. Wildham K, Ghods E. Nonalcoholic fatty liver disease: a challenge for pediatricians. *Int J Obes*. 2010; 34:1451-1467.
241. Koot BG, van der Baan-Slootweg OH, Tamminga-Smeulders CL, Rijcken TH, Korevaar JC, van Aalderen W, et al. Lifestyle intervention for non-alcoholic fatty liver disease: prospective cohort study of its efficacy and factors related to improvement. *Arch Dis Child*. 2011; 96:669-67.
242. Sobhonslidsuk A, Jongjirasiri S, Thakkinstian A, Wisedopas N, Bunnag P, Puavilai G. Visceral fat and insulin resistance as predictors of non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 2007; 13:3614-3618.
243. Utzschneider KM, Kahn SE. Review: The role of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91:4753-61.
244. Pitueli Suárez N, Corbera Prin M, Lioi Luciani L, Turco Pilottó M, D'Arrigo Dri M, Rosillo Politti I. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular: obesidad y perfil lipídico. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 68:257-63.
245. Manco M, Marcellini M, Devito R, Comparcola D, Sartorelli MR, Nobili V. Metabolic syndrome and liver histology in paediatric non-alcoholic steatohepatitis. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32:381-7.
246. Balakrishnan PL. Identification of Obesity and Cardiovascular Risk Factors in Childhood and Adolescence. *Pediatr Clin N Am*. 2014; 61:153-171.
247. Quijada Z, Paoli M, Zerpa Y, Camacho N, Cichetti R, Villarroel V, et al. The triglyceride/HDL-cholesterol ratio as a marker of cardiovascular risk in obese children; association with traditional and emergent risk factors. *Pediatr Diabetes*. 2008; 9:464-471.

248. Hannon TS, Bacha F, Lee SJ, Janosky J, Arslanian SA. Use of markers of dyslipemia to identify overweight youth with insulin resistance. *Pediatr Diabetes*. 2006; 7:260-266.
249. Urbina EM, Khoury PR, McCoy CE, Dolan LM, Daniels SR, Kimball TR. Triglyceride to HDL-C Ratio and Increased Arterial Stiffness in Children, Adolescents and Young Adults. *Pediatrics*. 2013; 131:e1082-1090.
250. Tapia Ceballos L, López Sigüero JP, Jurado Ortiz A. Prevalencia del síndrome metabólico y sus componentes en niños y adolescentes con obesidad. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 67:352-361.
251. Evia-Viscarra ML, Rodea-Montero ER, Apolinar-Jimenez E, Quintana-Vargas S. Metabolic syndrome and its components among obese (BMI \geq 95th) Mexican adolescents. *Endocr Connect*. 2013; 2:208-215.
252. Patton HM, Yates K, Unalp-Arida A, Behling CA, Huang TK, et al. Association Between Metabolic Syndrome and Liver Histology Among Children With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105:2093-2102.
253. Brunt EM. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010; 7:195-203.
254. Ayonrinde OT, Olynyk JK, Marsh JA, Beilin LJ, Mori TA, Oddy WH, et al. Childhood adiposity trajectories and risk of nonalcoholic fatty liver disease in adolescents. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015; 30:163–71.
255. Jaakkola JM, Pahkala K, Viitala M, Rönnemaa T, Viikari J, Niinikoski H, et al. Association of Adiponectin with Adolescent Cardiovascular Health in a Dietary Intervention Study. *J Pediatr*. 2015; 167:353-60.e1.
256. Mohamed AA, El Ghany MA, Shalaby H, El-Melligy DM, El Gohary KK, Aziz AMA, et al. Reduction of Plasma Adiponectin in Egyptian Obese Children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *IJBcRR*. 2015; 5:225-232.
257. Pagano C, Soardo G, Esposito W, Fallo F, Basan L, Donnini D, et al. Plasma adiponectin is decreased in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Endocrinol*. 2005; 152:113-118.

- 258.** Burgert TS, Taksali SE, Dziura J, Goodman TR, Yeckel CW, Papademetris X, et al. Alanine aminotransferase levels and fatty liver in childhood obesity: Associations with insulin resistance, adiponectin and visceral fat. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:4287-94.
- 259.** Louthan MV, Barve S, McClain CJ, Joshi-Barve S. Decreased serum adiponectin: an early event in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr.* 2005; 147:835-8.
- 260.** Zou CC, Liang L, Hong F, Ju JF, Zhao ZY. Serum adiponectin, resistin levels and non-alcoholic fatty liver disease in obese children. *Endocr J.* 2005; 52:519-24.
- 261.** Winer JC, Zern TL, Taksali SE, Dziura J, Cali AM, Wollschlager M, et al. Adiponectin in Childhood and Adolescent Obesity and Its Association with Inflammatory Markers and Components of the Metabolic Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:4415-4423.
- 262.** Xydakis AM, Case CC, Jones PH, Hoogeveen RC, Liu MY, Smith EO, 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.
- 263.** Loureiro C, Martínez-Aguayo A, Campino C, Carvajal C, Fardella C, García H. Esteatosis Hepática: ¿Preludio de diabetes tipo 2 en población pediátrica?. *Nutr Hosp.* 2014; 29:350-358.
- 264.** Lebensztejn DM, Wojtkowska M, Skiba E, Werpachowska L, Tobolczyk J, Kaczmarek M. Serum concentration of adiponectin, leptin and resistin in obese children with non-alcoholic fatty liver disease. *Adv Med Sci.* 2009; 54:177-182.
- 265.** Steinberger J, Steffen L, Jacobs DR Jr, Moran A, Hong CP, Sinaiko AR. Relation of leptin to insulin resistance syndrome in children. *Obes Res.* 2003; 11:1124-30.
- 266.** Valle M, Martos R, Gascón F, Cañete R, Zafra MA, Morales R. Low-grade systemic inflammation hypoadiponectinemia and high concentration of leptin are present in very young obese children, and correlate with metabolic syndrome. *Diabetes Metab.* 2005; 31:55-62.

267. Alisi A, Manco M, Devito R, Piemonte F, Nobili V. Endotoxin and Plasminogen Activador Inhibidor-1 Serum Levels Associated with Nonalcoholic Steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 50:645-649.
268. 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; 103:1175-82.
269. Aguilar-Shea AL, Calvo Manuel E, Zamorano JL. Grosor íntimo-medial carotídeo y su relación con la función SCORE en España. *Med Clin (Barc).* 2011; 136:653-658.
270. Pacifico L, Cantisani V, Ricci P, Osborn JF, Schiavo E, Anania C, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and carotid atherosclerosis in children. *Pediatr Res.* 2008; 63:423-7.
271. Freedman DS, Dietz WH, Tang R, Mensah GA, Bond MG, Urbina EM, et al. The relation of obesity throughout life to carotid intima-media thickness in adulthood: the Bougalousa Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004; 28:159-66.
272. Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, Salvatore V, Auriemma L, Romano ML, et al. Increased Carotid Intima-Media Thickness and Stiffness in Obese Children. *Diabetes Care.* 2004; 27:2506-2508.
273. Sert A, Aypar E, Pirgon O, Yilmaz H, Odabas D, Tolu I. Left ventricular function by echocardiography, tissue Doppler imaging, and carotid intima-media thickness in obese adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Cardiol.* 2013; 112:436-43.
274. Manco M, Bedogni G, Monti L, Morino G, Natali G, Nobili V. Intima-media thickness and liver histology in obese children and adolescents with non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis.* 2010; 209:463-8.
275. Reinher T, Wunsch R, de Sousa G, Toshke AM. Relationship between metabolic syndrome definitions for children and adolescents and intima-media thickness. *Atherosclerosis.* 2008; 199:193-200.

276. Torrejón C, Hevia H, Ureta E, Valenzuela X, Balboa P. Grosor de la íntima-media de la arteria carótida en adolescentes obesos y su relación con el síndrome metabólico. *Nutr Hosp.* 2012; 27:192-197.
277. Pacifico L, Anania C, Martino F, Cantisani V, Pascone R, Marcantonio A, et al. Functional and Morfological Vascular Changes in Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology.* 2010; 52:1643-1651.
278. Aminbakhsh A, Mancini GB. Carotid intima-media thickness measurements: What defines an abnormality? A systematic review. *Clin Invest Med.* 1999; 22:149-57.
279. Del Río-Camacho G, Domínguez-Garrido MN, Pita J, Aragón I, Collado R, Soriano-Guillén L. Masa ventricular izquierda, espirometría basal forzada y perfil de adipocitocinas en niños obesos con y sin síndrome metabólico. *An Pediatr (Barc).* 2013; 78:27-34.
280. El-Koofy N, El Karakasy H, El-Akel W, Helmy H, Anwar G, El-Sayed R, et al. Ultrasonography as a non-invasive tool for detection of nonalcoholic fatty liver disease in overweight/obese Egyptian children. *Eur J Radiol.* 2012; 81:3120-3.
281. Romero-Velarde E, Vásquez-Garibay EM, Álvarez-Román YA, Fonseca-Reyes S, Casillas-Toral E, Troyo-Sanromán R. Circunferencia de cintura y su asociación con factores de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes con obesidad. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2013; 70:358-363.
282. Semiz S, Ozgoren E, Sabir N. Comparison of ultrasonographic and antropometric methods to assess body fat in childhood obesity. *Int J Obes (Lond).* 2007; 31:53-58.
283. Sakuno T, Tomita LM, Tomita CM, Giuliano IdeC, Ibagy A, Perin NMM, et al. Sonographic evaluation of visceral and subcutaneous fat in obese children. *Radiol Bras.* 2014; 47:149-153.
284. Kim SK, Kim HJ, Choi SII, Ahn ChW, Lim SK, Kim KR, et al. Visceral fat thickness measured by ultrasonography can estimate not only visceral obesity but also risk of cardiovascular and metabolic diseases. *Am J Clin Nut.* 2004; 79:593-599.

- 285.** Ribeiro-Filho FF, Faria AN, Azjen S, Zanella MT, Ferreira SR. Methods of estimation of visceral fat: advantages of ultrasonography. *Obes Res.* 2003; 11:1488–1494.
- 286.** Berker D, Koparal S, Işık S, Paşaoğlu L, Aydın Y, Erol K, et al. Compatibility of different methods for the measurement of visceral fat in different body mass index strata. *Diagn Interv Radiol.* 2010; 19:99-105.
- 287.** Ryder E, Mijac V, Fernández E, Palazzi N, Morales MC, Connell L, et al. Esteatosis hepática, grasa visceral y alteraciones metabólicas, en individuos con sobrepeso/obesidad aparentemente sanos. *Invest Clin.* 2014; 55:3-14.
- 288.** De Lucia Rolfe E, Sleigh A, Finucane FM, Brage S, Stolk RP, Cooper C, et al. Ultrasound measurements of visceral and subcutaneous abdominal thickness to predict abdominal adiposity among older men and women. *Obesity (Silver Spring).* 2010; 18:625-631.
- 289.** Navarro E, Mijac V, Florez II, Ryder E. Medición ultrasonográfica de grasa visceral intraabdominal en hombres obesos. Asociación con alteración de lípidos séricos e insulinemia. *Arch Latinoam Nutr.* 2010; 60:130-167.
- 290.** Lurbe E, Cifkova C, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, et al. Manejo de la hipertensión arterial en niños y adolescentes: recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2010; 27:42-47.

Anexos

**INCLUIR ADJUNTO AL CUESTIONARIO LA HOJA FIRMADA DE
CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL SUJETO**

SUJETO (NOMBRE Y APELLIDOS)

NÚMERO DE CÓDIGO

FECHA DE CUMPLIMENTACIÓN

CLASE SOCIAL

Indique el nivel de estudios del padre/madre del niño/a:

¿Qué estudios ha realizado el **padre** del niño/a?

- 1 Sin estudios
- 2 No sabe leer o escribir
- 3 Estudios de 1º Grado (Estudios primarios, EGB hasta 5º)
- 4 Estudios de 2º Grado, primer ciclo (Graduado escolar, EGB hasta 8º, Bachiller elemental)
- 5 Estudios de 2º grado, segundo ciclo (Bachiller Superior, FP, BUP, Aprendizaje y Maestría industrial, COU)
- 6 Estudios de 3º grado, primer ciclo (Perito, Ingeniero técnico, Escuelas Universitarias, Magisterio)
- 7 Estudios de 3º grado, segundo y tercer ciclo (Ingeniero superior, Licenciado, Doctorado, Master)
- 98 NS/NC

¿Qué estudios ha realizado la **madre** del niño/a?

- 1 Sin estudios
- 2 No sabe leer o escribir
- 3 Estudios de 1º Grado (Estudios primarios, EGB hasta 5º)
- 4 Estudios de 2º Grado, primer ciclo (Graduado escolar, EGB hasta 8º, Bachiller elemental)
- 5 Estudios de 2º grado, segundo ciclo (Bachiller Superior, FP, BUP, Aprendizaje y Maestría industrial, COU)
- 6 Estudios de 3º grado, primer ciclo (Perito, Ingeniero técnico, Escuelas Universitarias, Magisterio)
- 7 Estudios de 3º grado, segundo y tercer ciclo (Ingeniero superior, Licenciado, Doctorado, Master)
- 98 NS/NC

Está el **padre** del niño trabajando en la actualidad:

0 No

1 Sí

98 NS/NC

Si la respuesta fué no, ¿Por qué motivo?

1 Jubilado

2 En paro, con subsidio

3 En paro, sin subsidio

4 Estudiando

5 Invalidez

98 NS/NC

99

Otros.....Especificar.....

Está la **madre** del niño trabajando en la actualidad:

0 No

1 Sí

98 NS/NC

Si la respuesta fué no, ¿Por qué motivo?

1 Jubilado

2 En paro, con subsidio

3 En paro, sin subsidio

4 Estudiando

5 Invalidez

98 NS/NC

99 Otros. Especificar.....

- Asignación del padre a un subgrupo de ocupación (3 dígitos) según el CNO-1994 (ver Anexo A)

- Asignación de la madre a un subgrupo de ocupación (3 dígitos) según el CNO-1994 (ver Anexo A)

- Estado civil de los padres

- 0 Casados
- 1 Separados
- 2 Divorciados
- 3 Viudo/a
- 4 Pareja de hecho

-¿Quien pasa la mayor parte del tiempo con el niño?

- 0 Madre
- 1 Padre
- 2 Ambos
- 3 Otros (abuelos, tios...)

ANEXO A. CLASIFICACIÓN NACIONAL DE OCUPACIONES (CON-94)

0 FUERZAS ARMADAS

00 FUERZAS ARMADAS

001 Escala superior

002 Escala media

003 Escala básica

1 DIRECCIÓN DE LAS EMPRESAS Y DE LAS ADMINISTRACIONES PÚBLICAS

1A DIRECCIÓN DE LAS ADMINISTRACIONES PÚBLICAS Y DE EMPRESAS DE 10 O MÁS ASALARIADOS

10 PODER EJECUTIVO Y LEGISLATIVO Y DIRECCIÓN DE LAS ADMINISTRACIONES PÚBLICAS; DIRECCIÓN DE ORGANIZACIONES DE INTERÉS

101 Poder ejecutivo y legislativo, y consejo general del poder judicial

102 Personal directivo de las administraciones públicas

103 Gobierno local

104 Dirección de organizaciones de interés

11 DIRECCIÓN DE EMPRESAS DE 10 O MÁS ASALARIADOS

111 Dirección general y presidencia ejecutiva

112 Dirección de departamento de producción

113 Dirección de áreas y departamentos especializados

1B GERENCIA DE EMPRESAS CON MENOS DE 10 ASALARIADOS

- 12 GERENCIA DE EMPRESAS DE COMERCIO CON MENOS DE 10 ASALARIADOS
- 121 Gerencia de empresas de comercio al por mayor con menos de 10 asalariados
- 122 Gerencia de empresas de comercio al por menor con menos de 10 asalariados
- 13 GERENCIA DE EMPRESAS DE HOSTELERÍA Y RESTAURACIÓN CON MENOS DE 10 ASALARIADOS
- 131 Gerencia de empresas de hospedaje con menos de 10 asalariados
- 132 Gerencia de empresas de restauración con menos de 10 asalariados
- 14 GERENCIA DE OTRAS EMPRESAS CON MENOS DE 10 ASALARIADOS
- 140 Gerencia de otras empresas con menos de 10 asalariados
- 1C GERENCIA DE EMPRESAS SIN ASALARIADOS**
- 15 GERENCIA DE EMPRESAS DE COMERCIO SIN ASALARIADOS
- 151 Gerencia de empresas de comercio al por mayor sin asalariados
- 152 Gerencia de empresas de comercio al por menor sin asalariados
- 16 GERENCIA DE EMPRESAS DE HOSTELERÍA SIN ASALARIADOS
- 161 Gerencia de empresas de hospedaje sin asalariados
- 162 Gerencia de empresas de restauración sin asalariados
- 17 GERENCIA DE OTRAS EMPRESAS SIN ASALARIADOS
- 170 Gerencia de otras empresas sin asalariados
- 2 TÉCNICOS Y PROFESIONALES CIENTÍFICOS E INTELLECTUALES**
- 2D PROFESIONES ASOCIADAS A TITULACIONES DE 2º Y 3ER CICLO UNIVERSITARIO Y AFINES**

- 20 PROFESIONES ASOCIADAS A TITULACIONES DE 2º Y 3ER CICLO UNIVERSITARIO EN CIENCIAS FÍSICAS, QUÍMICAS, MATEMÁTICAS E INGENIERÍA
- 201 Físicos, químicos y asimilados
- 202 Matemáticos, actuarios, estadísticos y asimilados
- 203 Profesionales de la informática de nivel superior
- 204 Arquitectos, urbanistas e ingenieros planificadores de tráfico
- 205 Ingenieros superiores
- 21 PROFESIONALES ASOCIADOS A TITULACIONES DE 2º Y 3ER CICLO UNIVERSITARIO EN CIENCIAS NATURALES Y SANIDAD
- 211 Profesionales en ciencias naturales
- 212 Médicos y odontólogos
- 213 Veterinarios
- 214 Farmacéuticos
- 219 Otros profesionales de nivel superior de la sanidad
- 22 PROFESIONES ASOCIADAS A TITULACIONES DE 2º Y 3ER CICLO UNIVERSITARIO EN LA ENSEÑANZA
- 221 Profesores de universidades y otros centros de enseñanza superior
- 222 Profesores de enseñanza secundaria
- 223 Otros profesionales de la enseñanza
- 23 PROFESIONALES DEL DERECHO
- 231 Abogados y fiscales
- 232 Jueces y magistrados
- 239 Otros profesionales del derecho

24 PROFESIONALES EN ORGANIZACIONES DE EMPRESAS,
PROFESIONALES EN LAS CIENCIAS SOCIALES Y HUMANAS
ASOCIADAS A TITULACIONES DE 2º Y 3ER CICLO UNIVERSITARIO

241 Profesionales en organización y administración de empresas

242 Economistas

243 Sociólogos, historiadores, filósofos, filólogos, psicólogos y asimilados

25 ESCRITORES, ARTISTAS Y OTRAS PROFESIONES ASOCIADAS

251 Escritores y artistas de la creación o de la interpretación

252 Archiveros, bibliotecarios y profesionales asimilados

253 Diversos profesionales de las administraciones públicas que no pueden ser clasificados en apartados anteriores

**2E PROFESIONES ASOCIADAS A UNA TITULACIÓN DE 1ER CICLO
UNIVERSITARIO Y AFINES**

26 PROFESIONES ASOCIADAS A UNA TITULACIÓN DE 1ER CICLO
UNIVERSITARIO EN CIENCIAS FÍSICAS, QUÍMICAS, MATEMÁTICAS,
INGENIERÍA Y ASIMILADOS

261 Profesionales asociados a una titulación de 1er ciclo universitario en ciencias físicas, químicas y asimilados

262 Profesionales asociados a una titulación de 1er ciclo universitario en matemáticas, estadística y asimilados

263 Profesionales de nivel medio de informática

264 Arquitectos técnicos

265 Ingenieros técnicos

27 PROFESIONES ASOCIADAS A UNA TITULACION DE 1ER CICLO
UNIVERSITARIO EN CIENCIAS NATURALES Y SANIDAD, EXCEPTO
ÓPTICOS, FISIOTERAPEUTAS Y ASIMILADOS

- 271 Profesionales asociados a una titulación de 1er ciclo universitario en ciencias naturales
- 272 Enfermeros
- 28 PROFESIONES ASOCIADAS A UNA TITULACIÓN DE 1ER CICLO UNIVERSITARIO EN LA ENSEÑANZA
- 281 Profesores de enseñanza primaria e infantil
- 282 Profesores de educación especial
- 283 Profesorado técnico de formación profesional
- 29 OTRAS PROFESIONES ASOCIADAS A UNA TITULACIÓN DE 1ER CICLO UNIVERSITARIA
- 291 Diplomados en contabilidad y graduados sociales y técnicos de empresas y actividades turísticas
- 292 Ayudantes de archivo, biblioteca y asimilados
- 293 Diplomados en trabajo social
- 294 Sacerdotes de las distintas religiones
- 295 Otros profesionales de las administraciones públicas que no pueden ser clasificados en apartados anteriores
- 3 TÉCNICOS Y PROFESIONALES DE APOYO**
- 3F TÉCNICOS Y PROFESIONALES DE APOYO**
- 30 TÉCNICOS DE LAS CIENCIAS FÍSICAS, QUÍMICAS E INGENIERÍAS
- 301 Delineantes y diseñadores técnicos
- 302 Técnicos de las ciencias físicas, químicas y de las ingenierías
- 303 Profesionales técnicos de la informática
- 304 Operadores de equipos ópticos y electrónicos

- 305 Profesionales en navegación marítima
- 306 Profesionales en navegación aeronáutica
- 307 Técnicos en edificación, seguridad en el trabajo y control de calidad
- 31 TÉCNICOS DE LAS CIENCIAS NATURALES Y DE LA SANIDAD
- 311 Técnicos de las ciencias naturales y profesionales auxiliares asimilados
- 312 Técnicos de sanidad
- 313 Diversos técnicos de sanidad no clasificados en rúbricas anteriores
- 32 TÉCNICOS EN EDUCACIÓN INFANTIL, INSTRUCTORES DE VUELO, NAVEGACIÓN Y CONDUCCIÓN DE VEHÍCULOS
- 321 Técnicos en educación infantil y educación especial
- 322 Instructores de vuelo, navegación y conducción de vehículos
- 33 PROFESIONALES DE APOYO EN OPERACIONES FINANCIERAS Y COMERCIALES
- 331 Profesionales de apoyo en operaciones financieras y algunas operaciones comerciales
- 332 representantes de comercio y técnicos de venta
- 34 PROFESIONALES DE APOYO A LA GESTIÓN ADMINISTRATIVA
- 341 Profesionales de apoyo de la gestión administrativa, con tareas administrativas generales
- 342 Profesionales de carácter administrativo de aduanas, de tributos y asimilados que trabajan en tareas propias de las administraciones públicas
- 35 OTROS TÉCNICOS Y PROFESIONALES DE APOYO
- 351 Consignatarios y agentes en la contratación de mano de obra
- 352 Técnicos especialistas de las Fuerzas de Seguridad y detectives privados

- 353 Profesionales de apoyo de promoción social
- 354 Profesionales del mundo artístico, del espectáculo y de los deportes
- 355 Auxiliares laicos de las religiones
- 4 EMPLEADOS DE TIPO ADMINISTRATIVO**
- 4G EMPLEADOS DE TIPO ADMINISTRATIVO**
- 40 EMPLEADOS EN SERVICIOS CONTABLES, FINANCIEROS, Y DE SERVICIOS DE APOYO A LA PRODUCCIÓN Y AL TRANSPORTE**
- 401 Auxiliares contables y financieros
- 402 Empleados de registro de materiales, de servicios de apoyo a la producción y al transporte
- 41 EMPLEADOS DE BIBLIOTECAS, SERVICIOS DE CORREOS Y ASIMILADOS**
- 410 Empleados de bibliotecas, servicios de correos y asimilados
- 42 OPERADORES DE MÁQUINAS DE OFICINA**
- 421 Taquígrafos y mecanógrafos
- 422 Grabadores de datos
- 43 AUXILIARES ADMINISTRATIVOS SIN TAREAS DE ATENCIÓN AL PÚBLICO NO CLASIFICADOS ANTERIORMENTE**
- 430 Auxiliares administrativos sin tareas de atención al público no clasificados anteriormente
- 44 AUXILIARES ADMINISTRATIVOS CON TAREAS DE ATENCIÓN AL PÚBLICO NO CLASIFICADOS ANTERIORMENTE**
- 440 Auxiliares administrativos con tareas de atención al público no clasificados anteriormente

- 45 EMPLEADOS DE TRATO DIRECTO CON EL PÚBLICO EN AGENCIAS DE VIAJE, RECEPCIONISTAS Y TELEFONISTAS
- 451 Empleados de información y recepcionistas en oficinas
- 452 Empleados de agencias de viajes, recepcionistas en establecimientos distintos de oficinas y telefonistas
- 46 CAJEROS, TAQUILLEROS Y OTROS EMPLEADOS ASIMILADOS EN TRATO DIRECTO CON EL PÚBLICO
- 460 Cajeros, taquilleros y otros empleados asimilados en trato directo con el público
- 5 TRABAJADORES DE LOS SERVICIOS DE RESTAURACIÓN, PERSONALES, PROTECCIÓN Y VENEDORES DE LOS COMERCIOS**
- 5H TRABAJADORES DE LOS SERVICIOS DE RESTAURACIÓN Y DE SERVICIOS PERSONALES**
- 50 TRABAJADORES DE LOS SERVICIOS DE RESTAURACIÓN
- 501 Cocineros y otros preparadores de comidas
- 502 Camareros, bármanes y asimilados
- 503 Jefes de cocineros, de camareros y asimilados
- 51 TRABAJADORES DE LOS SERVICIOS PERSONALES
- 511 Auxiliares de enfermería y asimilados
- 512 Trabajadores que se dedican al cuidado de personas y asimilados (excepto auxiliares de enfermería)
- 513 Peluqueros, especialistas en tratamiento de belleza y trabajadores asimilados
- 514 Trabajadores que atienden a viajeros y asimilados
- 515 Mayordomos, ecónomos y asimilados
- 519 Otros trabajadores de servicios personales

5J TRABAJADORES DE LOS SERVICIOS DE PROTECCIÓN Y SEGURIDAD

52 TRABAJADORES DE SERVICIOS DE PROTECCIÓN Y SEGURIDAD

521 Guardias civiles

522 Policías

523 Bomberos

524 Funcionario de prisiones

525 Guardias jurados y personal de seguridad privado

529 Otros trabajadores de los servicios de protección y seguridad

5K DEPENDIENTES DE COMERCIO Y ASIMILADOS

53 DEPENDIENTES DE COMERCIO Y ASIMILADOS

531 Modelos de moda, arte y publicidad

532 Encargado de sección dentro de un comercio y asimilados

533 Dependientes y exhibidores en tiendas, almacenes, quioscos y mercados

6 TRABAJADORES CUALIFICADOS EN LA AGRICULTURA Y EN LA PESCA

6L TRABAJADORES CUALIFICADOS EN LA AGRICULTURA Y EN LA PESCA

60 TRABAJADORES CUALIFICADOS EN ACTIVIDADES AGRÍCOLAS

601 Trabajadores cualificados por cuenta propia

602 Trabajadores cualificados por cuenta ajena en actividades agrícolas

61 TRABAJADORES CUALIFICADOS EN ACTIVIDADES GANADERAS

611 Trabajadores cualificados por cuenta propia en actividades ganaderas

612 Trabajadores cualificados por cuenta ajena en actividades ganaderas

- 62 TRABAJADORES CUALIFICADOS EN OTRAS ACTIVIDADES AGRARIAS
 - 621 Trabajadores cualificados por cuenta propia en actividades agropecuarias
 - 622 Trabajadores cualificados por cuenta propia en actividades forestales y asimilados
 - 623 Trabajadores cualificados por cuenta ajena en actividades agropecuarias
 - 624 Trabajadores cualificados por cuenta ajena en actividades forestales y asimilados
- 63 PESCADORES Y TRABAJADORES CUALIFICADOS EN ACTIVIDADES PISCÍCOLAS
 - 631 Pescadores y trabajadores cualificados por cuenta propia en actividades piscícolas
 - 632 Pescadores y trabajadores cualificados por cuenta ajena en actividades piscícolas
- 7 ARTESANOS Y TRABAJADORES CUALIFICADOS DE LAS INDUSTRIAS MANUFACTURERAS, LA CONSTRUCCIÓN, Y LA MINERÍA, EXCEPTO LOS OPERADORES DE INSTALACIONES Y MAQUINARIA**
- 7M TRABAJADORES CUALIFICADOS DE LA CONSTRUCCIÓN, EXCEPTO LOS OPERADORES DE MAQUINARIA**
 - 70 ENCARGADOS DE OBRA Y OTROS ENCARGADOS EN LA CONSTRUCCIÓN
 - 701 Encargados y jefes de equipo en obras estructurales de la construcción
 - 702 Jefes de taller y encargados de trabajadores de acabado de edificios
 - 703 Encargados de pintores, empapeladores y asimilados
 - 71 TRABAJADORES EN OBRAS ESTRUCTURALES DE CONSTRUCCIÓN Y ASIMILADOS
 - 711 Albañiles y mamposteros

- 712 Trabajadores en hormigón armado, enfoscadores, ferrallistas y asimilados
- 713 Carpinteros (excepto carpinteros de estructuras metálicas)
- 714 Otros trabajadores de las obras estructurales de construcción
- 72 **TRABAJADORES DE ACABADO DE CONSTRUCCIONES Y ASIMILADOS; PINTORES Y OTROS ASIMILADOS**
- 721 Revocadores, escayolistas y estuquistas
- 722 Fontaneros e instaladores de tuberías
- 723 Electricistas de construcción y asimilados
- 724 Pintores, barnizadores, empapeladores y asimilados
- 725 Personal de limpieza de fachadas de edificios y deshollinadores
- 729 Otros trabajadores de acabado de construcción y asimilados
- 7N **TRABAJADORES CUALIFICADOS DE LAS INDUSTRIAS EXTRACTIVAS, DE LA METALURGIA, LA CONSTRUCCIÓN DE MAQUINARIA Y ASIMILADOS**
- 73 **ENCARGADOS EN LA METALURGIA Y JEFES DE TALLERES MECÁNICOS**
- 731 Jefes de taller y encargados de moldeadores, soldadores montadores de estructuras metálicas y afines
- 732 Jefes de taller de vehículos de motor
- 733 Jefes de taller de máquinas agrícolas e industriales y motores de avión
- 734 Jefes de equipo de mecánicos y ajustadores de equipos eléctricos y electrónicos
- 74 **TRABAJADORES DE LAS INDUSTRIAS EXTRACTIVAS**
- 741 Encargados y capataces de la minería
- 742 Mineros, canteros, pegadores y librantés de la piedra

- 75 SOLDADORES, CHAPISTAS, MONTADORES DE ESTRUCTURAS METÁLICAS, HERREROS, ELABORADORES DE HERRAMIENTAS Y ASIMILADOS
- 751 Moldeadores, soldadores, chapistas, montadores de estructuras metálicas y trabajadores asimilados
- 752 Herreros, elaboradores de herramientas y asimilados
- 76 MECÁNICOS Y AJUSTADORES DE MAQUINARIA Y EQUIPOS ELÉCTRICOS Y ELECTRÓNICOS
- 761 Mecánicos y ajustadores de maquinaria
- 762 Mecánicos y ajustadores de equipos eléctricos y electrónicos
- 7P TRABAJADORES CUALIFICADOS DE INDUSTRIAS DE ARTES GRÁFICAS, TEXTIL Y DE LA CONFECCIÓN, DE LA ELABORACIÓN DE ALIMENTOS, EBANISTAS, ARTESANOS Y OTROS ASIMILADOS**
- 77 MECÁNICOS DE PRECISIÓN EN METALES, TRABAJADORES DE ARTES GRÁFICAS, CERAMISTAS, VIDRIEROS Y ARTESANOS DE LA MADERA, TEXTIL Y DEL CUERO
- 771 Mecánicos de precisión en metales y materiales similares
- 772 Trabajadores de artes gráficas y asimilados
- 773 Ceramistas, vidrieros y asimilados
- 774 Artesanos de la madera, de textiles, del cuero y materiales similares
- 78 TRABAJADORES DE LA INDUSTRIA DE LA ALIMENTACIÓN, BEBIDAS Y TABACO
- 780 Trabajadores de la industria de la alimentación, bebidas y tabaco
- 79 TRABAJADORES QUE TRATAN LA MADERA, EBANISTAS, TRABAJADORES DE LA INDUSTRIA TEXTIL, CONFECCIÓN PIEL, CUERO, CALZADO Y ASIMILADOS

- 791 Trabajadores que tratan la madera y asimilados
- 792 Ebanistas y trabajadores asimilados
- 793 Trabajadores de la industria textil, la confección y asimilados
- 794 Trabajadores de la industria de la piel, del cuero y del calzado
- 8 OPERADORES DE INSTALACIONES Y MAQUINARIA, Y MONTADORES**
- 8Q OPERADORES DE INSTALACIONES INDUSTRIALES, DE MAQUINARIA FIJA; MONTADORES Y ENSAMBLADORES**
- 80 JEFES DE EQUIPO Y ENCARGADOS EN INSTALACIONES INDUSTRIALES FIJAS
- 801 Encargados en instalaciones mineras
- 802 Encargados en instalaciones de procesamiento de metales
- 803 Encargados de taller de vidriería, cerámica y asimilados
- 804 Encargados de taller de madera y jefes de equipo en la fabricación de papel
- 805 Jefes de equipo en instalaciones de tratamiento químico
- 806 Jefes de equipo en instalaciones de producción de energía y asimilados
- 807 Jefes de equipo de operadores de robots industriales
- 81 OPERADORES DE INSTALACIONES INDUSTRIALES FIJAS Y ASIMILADOS
- 811 Operadores en instalaciones de la extracción y explotación de minerales
- 812 Operadores en instalaciones para la obtención y transformación de metales
- 813 Operadores en instalaciones para la obtención, transformación y manipulado del vidrio y la cerámica y asimilados
- 814 Operadores en instalaciones para el trabajo de la madera y la fabricación de papel

- 815 Operadores en plantas industriales químicas
- 816 Operadores en plantas para producción de energía y similares
- 817 Operadores de robots industriales
- 82 ENCARGADO DE OPERADORES DE MÁQUINAS FIJAS
- 821 Encargado de operadores de máquinas para trabajar metales
- 822 Encargado de operadores de máquinas para fabricar productos químicos
- 823 Encargado de operadores de máquinas para fabricar productos de caucho y de material plástico
- 824 Encargado de operadores de máquinas para fabricar productos de madera
- 825 Jefes de taller de imprenta, encuadernación y fabricación de productos de papel
- 826 Encargado de operadores de máquinas para fabricar productos textiles y artículos de piel y cuero
- 827 Encargado de operadores de máquinas para elaborar productos alimenticios, bebidas y tabaco
- 828 Encargado de montadores
- 83 OPERADORES DE MÁQUINAS FIJAS
- 831 Operadores de máquinas para trabajar metales y otros productos minerales
- 832 Operadores de máquinas para fabricar productos químicos
- 833 Operadores de máquinas para fabricar productos de caucho y plástico
- 834 Operadores de máquinas para fabricar productos de madera
- 835 Operadores de máquinas para imprimir, encuadernar y para fabricar productos de papel y cartón
- 836 Operadores de máquinas para fabricar productos textiles, artículos de piel y de cuero

837 Operadores de máquinas para elaborar productos alimenticios, bebidas y tabaco

84 MONTADORES Y ENSAMBLADORES

841 Montadores y ensambladores

849 Otros montadores y ensambladores

8R CONDUCTORES Y OPERADORES DE MAQUINARIA MÓVIL

85 MAQUINISTAS DE LOCOMOTORA, OPERADOR DE MAQUINARIA AGRÍCOLA Y DE EQUIPOS PESADOS MÓVILES, Y MARINEROS

851 Maquinistas de locomotoras y asimilados

852 Encargado de operadores de maquinaria de movimiento de tierras y de materiales

853 Operadores de maquinaria agrícola móvil

854 Operadores de otras máquinas móviles

855 Marineros de cubierta de barco y asimilados

86 Conductores de vehículos para el transporte urbano o por carretera

861 Taxistas y conductores de automóviles y furgonetas

862 Conductores de autobuses

863 Conductores de camiones

864 Conductores de motocicletas y ciclomotores

9 TRABAJADORES NO CUALIFICADOS

9S TRABAJADORES NO CUALIFICADOS EN SERVICIOS (EXCEPTO TRANSPORTES)

90 TRABAJADORES NO CUALIFICADOS EN EL COMERCIO

900 Vendedores ambulantes y asimilados

- 91 EMPLEADOS DOMÉSTICOS Y OTRO PERSONAL DE LIMPIEZA DE INTERIOR DE EDIFICIOS
 - 911 Empleados del hogar
 - 912 Personal de limpieza de oficinas, hoteles y otros trabajadores asimilados
- 92 CONSERJE DE EDIFICIOS, LIMPIACRISTALES Y VIGILANTES
 - 921 Conserjes de edificios, limpiacristales y asimilados
 - 922 Vigilantes, guardianes y asimilados
- 93 OTROS TRABAJADORES NO CUALIFICADOS EN OTROS SERVICIOS
 - 931 Limpiabotas y otros trabajadores de oficios callejeros
 - 932 Ordenanzas
 - 933 Mozos de equipaje y asimilados
 - 934 Lectores de contadores (agua...) y recolectores de dinero de máquinas expendedoras
 - 935 Recogedores de basura y obreros asimilados
- 9T PEONES DE LA AGRICULTURA, PESCA, CONSTRUCCIÓN, INDUSTRIAS MANUFACTURERAS Y TRANSPORTES**
 - 94 PEONES AGROPECUARIOS Y DE LA PESCA
 - 941 Peones agrícolas
 - 942 Peones ganaderos
 - 943 Peones agropecuarios
 - 944 Peones forestales
 - 945 Peones de la pesca
 - 95 PEONES DE LA MINERÍA
 - 950 Peones de la minería

- 96 PEONES DE LA CONSTRUCCIÓN
- 960 Peones de la construcción
- 97 PEONES DE LAS INDUSTRIAS MANUFACTURERAS
- 970 Peones de industrias manufactureras
- 98 PEONES DEL TRANSPORTE Y DESCARGADORES
- 980 Peones del transporte y descargadores

ANTECEDENTES FAMILIARES DEL PADRE/MADRE

¿Ha presentado el padre/madre del niño hipertensión (presión alta)?	<input type="checkbox"/> 0 Ninguno <input type="checkbox"/> 1 El padre <input type="checkbox"/> 2 La madre <input type="checkbox"/> 3 El padre y la madre <input type="checkbox"/> 98 NS/NC
<hr/>	
¿Ha presentado o presenta el padre/madre del niño obesidad?	<input type="checkbox"/> 0 Ninguno <input type="checkbox"/> 1 El padre <input type="checkbox"/> 2 La madre <input type="checkbox"/> 3 El padre y la madre <input type="checkbox"/> 98 NS/NC
<hr/>	
¿Ha presentado o presenta el padre/madre del niño diabetes del adulto (azúcar en la sangre)?	<input type="checkbox"/> 0 Ninguno <input type="checkbox"/> 1 El padre <input type="checkbox"/> 2 La madre <input type="checkbox"/> 3 El padre y la madre <input type="checkbox"/> 98 NS/NC
<hr/>	
¿Ha presentado o presentan el padre/madre del niño infarto de miocardio?	<input type="checkbox"/> 0 Ninguno <input type="checkbox"/> 1 El padre <input type="checkbox"/> 2 La madre <input type="checkbox"/> 3 El padre y la madre <input type="checkbox"/> 98 NS/NC

¿Ha presentado o presenta el padre/madre del niño problemas vasculares cerebrales?

0 Ninguno

1 El padre

2 La madre

3 El padre y la madre

98 NS/NC

¿Ha presentado el padre/madre del niño hipercolesterolemia (colesterol alto)?

0 Ninguno

1 El padre

2 La madre

3 El padre y la madre

98 NS/NC

¿Ha presentado o presenta el padre/madre del niño triglicéridos elevados?

0 Ninguno

1 El padre

2 La madre

3 El padre y la madre

98 NS/NC

ANTECEDENTES FAMILIARES DE LOS ABUELOS MATERNOS 0 Ninguno

¿Han presentado los abuelos del niño hipertensión (presión alta)?

 1 Uno 2 Dos 98 NS/NC

 0 Ninguno

¿Han presentado o presentan los abuelos del niño obesidad?

 1 Uno 2 Dos 98 NS/NC

 0 Ninguno

¿Han presentado o presentan los abuelos del niño diabetes del adulto (azúcar en la sangre)?

 1 Uno 2 Dos 98 NS/NC

 0 Ninguno

¿Han presentado o presentan los abuelos del niño infarto de miocardio?

 1 Uno 2 Dos 98 NS/NC

 0 Ninguno

¿Han presentado o presentan los abuelos del niño problemas vasculares cerebrales?

 1 Uno 2 Dos 98 NS/NC

¿Ha presentado alguno de los abuelos del niño hipercolesterolemia (colesterol alto)?

0 Ninguno

1 Uno

2 Dos

98 NS/NC

¿Han presentado o presentan los abuelos del niño triglicéridos elevados?

0 Ninguno

1 Uno

2 Dos

98 NS/NC

ANTECEDENTES FAMILIARES DE LOS ABUELOS PATERNOS

¿Han presentado los abuelos del niño hipertensión (presión alta)?

0 Ninguno
 1 Uno
 2 Dos
 98 NS/NC

¿Han presentado o presentan los abuelos del niño obesidad?

0 Ninguno
 1 Uno
 2 Dos
 98 NS/NC

¿Han presentado o presentan los abuelos del niño diabetes del adulto (azúcar en la sangre)?

0 Ninguno
 1 Uno
 2 Dos
 98 NS/NC

¿Han presentado o presentan los abuelos del niño infarto de miocardio?

0 Ninguno
 1 Uno
 2 Dos
 98 NS/NC

¿Han presentado o presentan los abuelos del niño problemas vasculares cerebrales?

0 Ninguno
 1 Uno
 2 Dos
 98 NS/NC

¿Ha presentado alguno de los abuelos del niño hipercolesterolemia (colesterol alto)?

0 Ninguno

1 Uno

2 Dos

98 NS/NC

¿Han presentado o presentan los abuelos del niño triglicéridos elevados?

0 Ninguno

1 Uno

2 Dos

98 NS/NC

Datos antropométrico (referidos) del **padre**

Peso , kg

Talla cm

Datos antropométricos (referidos) de la **madre**

Peso , kg

Talla cm

➤ Ganancia ponderal durante el embarazo: kg

➤ Diabetes gestacional:

0 No

1 Sí

➤ Hipertensión durante el embarazo

0 No

1 Sí

➤ Tratamiento diabetes gestacional:

0 Dieta

1 Insulina

2 Ambos

3 Otros

➤ Hábitos tóxicos durante el embarazo:

0 No

1 Tabaco

2 Alcohol

3 Tabaco más alcohol

4 Drogas

➤ Toxi-infecciones:

0 No

1 Si. *Especificar:*

➤ Tipo de parto:

 0 Espontáneo 1 Cesárea 2 Forcéps 3 Ventosa➤ Edad gestacional: semanas➤ Peso al nacimiento: g➤ Longitud al nacimiento: , cm➤ Perímetro de cráneo al nacimiento: , cm (**Opcional**)

➤ En niñas, presencia de menarquia

 0 No 1 Sí 98 NS/NCSí ha tenido la menarquia, ¿a qué edad? Años Meses

➤ Enfermedades anteriores:

 0 No 1 Sí Especificar.....

TRATAMIENTO CONCOMITANTE				
DIABETES		Principio Activo	Dosis	Fecha inicio
<input type="checkbox"/> 1	Dieta			□□/□□□□
<input type="checkbox"/> 2	Hábitos de vida			□□/□□□□
<input type="checkbox"/> 3	Hipoglucemiantes orales			□□/□□□□
<input type="checkbox"/> 4	Insulina			□□/□□□□
HTA (antihipertensivos)		Principio Activo	Dosis	Fecha inicio
<input type="checkbox"/> 5	Alfa bloqueantes			□□/□□□□
<input type="checkbox"/> 6	Diuréticos			□□/□□□□
<input type="checkbox"/> 7	Beta bloqueantes			□□/□□□□
<input type="checkbox"/> 8	IECA			□□/□□□□
<input type="checkbox"/> 9	ARA-II			□□/□□□□
<input type="checkbox"/> 10	Calcioantagonistas			□□/□□□□
<input type="checkbox"/> 11	Simpaticolíticos			□□/□□□□
OTROS TRATAMIENTOS		Principio Activo	Dosis	Fecha inicio
<input type="checkbox"/> 12	AINEs			□□/□□□□
<input type="checkbox"/> 13	Ansiolíticos			□□/□□□□
<input type="checkbox"/> 14	Antidepresivos			□□/□□□□
<input type="checkbox"/> 15	Antibióticos			□□/□□□□
<input type="checkbox"/> 16	Antifúngicos			□□/□□□□
<input type="checkbox"/> 17	Anticoagulantes			□□/□□□□
<input type="checkbox"/> 18	Antiarrítmicos			□□/□□□□
<input type="checkbox"/> 19	Digitálicos			□□/□□□□
<input type="checkbox"/> 20	Hipolipemiantes			□□/□□□□
<input type="checkbox"/> 21	Antiulcerosos			□□/□□□□
<input type="checkbox"/> 22	Antiácidos			□□/□□□□
<input type="checkbox"/> 23	Antiretrovirales			□□/□□□□

<input type="checkbox"/> 24	Broncodilatadores			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 25	Corticoides			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 26	Tratamiento hormonal			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 99	Otros: Especificar.....			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Historia alimentaria del primer año de vida :

- Lactancia materna exclusiva:

0 No

1 Sí

- Duración: meses

- Lactancia artificial:

0 No

1 Sí

- Inicio: meses

- Duración: meses

- Marca:

- Lactancia mixta:

0 No

1 Sí

- Inicio artificial: meses

- Duración: meses

- Marca:

➤ Alimentación complementaria:

- Inicio alimentación complementaria: meses
- Inicio de cereales: meses
- Inicio de frutas: meses
- Inicio de verdura: meses
- Inicio de carne: meses
- Inicio de pescado: meses
- Inicio de huevo: meses
- Inicio de yogur: meses
- Inicio de legumbres: meses
- Inicio de fiambres: meses
- Inicio de zumos: meses
- Inicio de bebidas azucaradas y o carbonatadas: meses
- Inicio de snacks salados: meses
- Inicio de snacks dulces: meses
- Inicio leche entera: meses

NOTAS DEL INVESTIGADOR

Comentarios: curso de la entrevista, interrupciones significativas, comentarios que ayuden al entrevistador a recordar esta entrevista, etc.

.....

.....

.....

.....

Por favor puntúe el grado de fiabilidad de las respuestas del participante:

Nada fiable



1 1

2 2

3 3

4 4

5 5

Muy fiable

EXPLORACION FISICA

Medidas antropométricas del niño/a participante

Antropometría	Medida 1	Medida 2	Medida 3
Peso (kg)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>
Talla (cm)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>
Perímetro cintura (cm)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>
IMC (kg/m ²)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>
Masa libre de grasa (kg)	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>
Masa libre de grasa (%)	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>
Masa grasa (kg)	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>
Masa grasa (%)	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>
Agua corporal (kg)	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>
Agua corporal (%)	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>
M. Basal (kcal)	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>

Estadio Tanner:1 12 2

3 3

4 4

5 5

Signos clínicos

Signos	No	Sí
Acné	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
Hipertricosis	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
<i>Acantosis nigricans</i>	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
Estrías	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
Adipomastia	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
Pseudo hipogenitalismo	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1

Tensión arterial

	Medida 1	Medida 2
Frecuencia cardíaca (lat/min)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Tensión diastólica (mmhg)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Tensión sistólica (mmhg)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Auscultación cardio-pulmonar

.....
.....

Exploración abdominal

.....
.....

Otros hallazgos llamativos en la exploración física

.....
.....
.....

Problemas con respecto a la exploración

Antropometría.....

.....
.....

Tensión arterial.....

.....
.....

OTRAS EXPLORACIONES

Edad ósea: años meses **(Opcional)**

Ecografía hepática:

Otras (especificar)

.....

.....

.....

.....

PREGUNTAS PREVIAS A LA EXTRACCION VENOSA

- ¿Ha Sufrido el niño algún accidente grave, intervención quirúrgica o enfermedad aguda importante en los últimos 3 meses

0 No

1 Sí **Posponer**

98 NS/NC

- ¿Ha presentado el niño alguna enfermedad leve (como catarro con fiebre, diarrea, vómitos etc.) o ha tomado AINEs en la última semana?

0 No

1 Sí **Posponer**

98 NS/NC

- ¿A qué hora ha comido o bebido el niño por última vez (excepto agua)?

Horas minutos

- Horas de ayuno (**si menos de 8/10 horas, posponer**)

¿Ha realizado el niño algún ejercicio físico intenso en las últimas 24 horas?

0 No

1 Sí

98 NS/NC

Si la respuesta a las dos primeras preguntas es afirmativa o si el ayuno ha sido menor de 8/10 horas, se pospondrá la extracción venosa para otro día, pero se seguirá con la exploración.

Fecha de la extracción / /

Extracción realizada

0 No. Indicar razón.....

1 Sí

Problemas:

Con la extracción

.....

.....

.....

Con el procesamiento de la muestra (hemólisis...)

.....

.....

.....

HEMATOLOGÍA	Valor	Unidad
Hemoglobina	□□,□□	g/dl
Hematocrito	□□,□□	%
Hematíes	□□,□□	X10E12/L
VCM	□□,□□	fL
CHCM	□□,□□	g/dl
HCM	□□,□□	pg
RDW	□□,□□	%
Leucocitos	□□,□□	X10E9/L
Monocitos	□□,□□	X10E9/L
Linfocitos	□□,□□	X10E9/L
Eosinófilos	□□,□□	X10E9/L
Basófilos	□□,□□	X10E9/L
Neutrófilos	□□,□□	X10E9/L
Neutrófilos	□□,□□	%
Linfocitos	□□,□□	%
Monocitos	□□,□□	%
Eosinófilos	□□,□□	%
Basófilos	□□,□□	%
Plaquetas	□□□,□□	X10E9/L
VPM %	□□,□□	fL
BIOQUÍMICA	Valor	Unidad
γ-GT	□□□,□□	UI/L
ALT (SGPT)	□□□,□□	UI/L
Bilirrubina total	□□□,□□	mg/dl
Bilirrubina directa	□□□,□□	mg/dl
AST (SGOT)	□□□,□□	UI/L
Creatinina	□□,□□	mg/dL
Ácido Úrico	□□,□□	mg/dL

Urea	□□,□□	mg/dL
Fosfatasa alcalina	□□,□□	UI/L
Proteina totales	□□□,□□	g/dl
PERFIL LIPÍDICO	Valor	Unidad
Colesterol total	□□□,□□	mg/dL
HDL	□□□,□□	mg/dL
LDL	□□□,□□	mg/dL
Triglicéridos (TG)	□□□,□□	mg/dL
Calcio	□□□,□□	mg/dL
Calcio corregido	□□□,□□	mg/dL
Sodio	□□□,□□	mg/dL
Glucosa	□□□,□□	mg/dL
PCR (US)	□□□,□□	ng/dL
HORMONAS	Valor	Unidad
TSH	□□□,□□	μU/ml
T4 Libre	□□□,□□	pg/ml
Cortisol	□□□,□□	ng/ml
RESISTENCIA A LA INSULINA	Valor	Unidad
Insulina basal	□□□,□□	μU/ml
Glucemia basal	□□□,□□	mg/dL

CUESTIONARIO DE ACTIVIDAD FÍSICA

1. ¿En que vas al colegio?

- ₁ Caminando.
- ₂ Transporte público.
- ₃ Transporte particular.

2.- Si tu respuesta fue caminando, ¿Cuánto tiempo te lleva llegar al colegio?

mins.

3.- ¿Cuántas horas a la semana realizas de educación física durante el horario escolar?

- ₁ Ninguna
- ₂ 1 hora a la semana
- ₃ 2 horas a la semana
- ₄ 3 horas a la semana

Si realizas algún deporte más de una hora, especificar cual:

4.- ¿Cuánto tiempo al día/semana dedicas a las siguientes actividades, ya sea en el colegio o en casa?

	Colegio				Casa			
	Día	Semana	Fin de semana	NS/NC	Día	Semana	Fin de semana	NS/NC
Actividades que no requieren actividad física (lectura, TV, sentado/caminar poco)	<input type="text"/> <input type="text"/> mins	<input type="text"/> días <input type="text"/> <input type="text"/> mins	<input type="text"/> <input type="text"/> mins	<input type="text"/> 98	<input type="text"/> <input type="text"/> mins	<input type="text"/> días <input type="text"/> <input type="text"/> mins	<input type="text"/> <input type="text"/> mins	<input type="text"/> 98
Caminar bastante, sin esfuerzos vigorosos (jardinería, pescar, pasar en bici...)	<input type="text"/> <input type="text"/> mins	<input type="text"/> días <input type="text"/> <input type="text"/> mins	<input type="text"/> <input type="text"/> mins	<input type="text"/> 98	<input type="text"/> <input type="text"/> mins	<input type="text"/> días <input type="text"/> <input type="text"/> mins	<input type="text"/> <input type="text"/> mins	<input type="text"/> 98
Caminar bastante, con esfuerzos vigorosos (correr, esquiar, tenis, bailar, juegos de pelota)	<input type="text"/> <input type="text"/> mins	<input type="text"/> días <input type="text"/> <input type="text"/> mins	<input type="text"/> <input type="text"/> mins	<input type="text"/> 98	<input type="text"/> <input type="text"/> mins	<input type="text"/> días <input type="text"/> <input type="text"/> mins	<input type="text"/> <input type="text"/> mins	<input type="text"/> 98
Esfuerzos vigorosos y de mucha actividad	<input type="text"/> <input type="text"/> mins	<input checked="" type="checkbox"/> días <input type="text"/> <input type="text"/> mins	<input type="text"/> <input type="text"/> mins	<input type="text"/> 98	<input type="text"/> <input type="text"/> mins	<input type="text"/> días <input type="text"/> <input type="text"/> mins	<input type="text"/> <input type="text"/> mins	<input type="text"/> 98

Actividades en el hogar	-	-	-	<input type="text"/> 98	<input type="text"/> <input type="text"/> mins	<input type="text"/> días <input type="text"/> <input type="text"/> mins	<input type="text"/> <input type="text"/> mins	<input type="text"/> 98
Actividad física en familia	-	-	-	<input type="text"/> 98	<input type="text"/> <input type="text"/> mins	<input type="text"/> días <input type="text"/> <input type="text"/> mins	<input type="text"/> <input type="text"/> mins	<input type="text"/> 98

5. ¿Es miembro su hijo/a de algún club deportivo?

- ₁ Sí
- ₂ No

¿Cuánto tiempo pasa al día haciendo ejercicio en el club deportivo?

|_|_| min/día |_|_|_| min/semana |_|_|_| días/semana

¿Qué tipo de deporte practica su hijo/a en el club deportivo?

Por favor, marque la opción que corresponda.

- fútbol
- natación
- tenis
- gimnasia rítmica
- Otra. Por favor, especificar:

CUESTIONARIO DE SEDENTARISMO Y PATRONES DE CONSUMO

Cuestionarios sobre comportamientos sedentario

6. ¿Cuánto tiempo suele ver su hijo/a la televisión/vídeo/DVD por día?

	<i>Nada en absoluto</i>	<i>Menos de 30 min. por día</i>	<i>Menos de 1 hora por día</i>	<i>Aprox. 1-2 horas por día</i>	<i>Aprox. 2-3 horas por día</i>	<i>Más de tres horas por día</i>	<i>NS/NC</i>
Entre semana	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₂	<input type="radio"/> ₃	<input type="radio"/> ₄	<input type="radio"/> ₅	<input type="radio"/> ₆	<input type="radio"/> ₉₈
Sábado/domingo	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₂	<input type="radio"/> ₉	<input type="radio"/> ₄	<input type="radio"/> ₅	<input type="radio"/> ₆	<input type="radio"/> ₉₈

7. ¿Cuánto tiempo suele usar su hijo/a el ordenador (Internet, videojuegos..)?

	<i>Nada en absoluto</i>	<i>Menos de 30 min. por día</i>	<i>Menos de 1 hora por día</i>	<i>Aprox. 1-2 horas por día</i>	<i>Aprox. 2-3 horas por día</i>	<i>Más de tres horas por día</i>	<i>NS/NC</i>
Entre semana	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₂	<input type="radio"/> ₃	<input type="radio"/> ₄	<input type="radio"/> ₅	<input type="radio"/> ₆	<input type="radio"/> ₉₈
Sábado/domingo	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₂	<input type="radio"/> ₉	<input type="radio"/> ₄	<input type="radio"/> ₅	<input type="radio"/> ₆	<input type="radio"/> ₉₈

8. ¿Cuánto tiempo suele usar su hijo la consola al día?

	<i>Nada en absoluto</i>	<i>Menos de 30 min. por día</i>	<i>Menos de 1 hora por día</i>	<i>Aprox. 1-2 horas por día</i>	<i>Aprox. 2-3 horas por día</i>	<i>Más de tres horas por día</i>	<i>NS/NC</i>
Entre semana	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₂	<input type="radio"/> ₃	<input type="radio"/> ₄	<input type="radio"/> ₅	<input type="radio"/> ₆	<input type="radio"/> ₉₈
Sábado/domingo	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₂	<input type="radio"/> ₉	<input type="radio"/> ₄	<input type="radio"/> ₅	<input type="radio"/> ₆	<input type="radio"/> ₉₈

9. ¿Cuánto tiempo suele usar el móvil al día?

	<i>Nada en absoluto</i>	<i>Menos de 30 min. por día</i>	<i>Menos de 1 hora por día</i>	<i>Aprox. 1-2 horas por día</i>	<i>Aprox. 2-3 horas por día</i>	<i>Más de tres horas por día</i>	<i>NS/NC</i>
Entre semana	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₂	<input type="radio"/> ₃	<input type="radio"/> ₄	<input type="radio"/> ₅	<input type="radio"/> ₆	<input type="radio"/> ₉₈
Sábado/domingo	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₂	<input type="radio"/> ₉	<input type="radio"/> ₄	<input type="radio"/> ₅	<input type="radio"/> ₆	<input type="radio"/> ₉₈

10. ¿Cuáles de los siguientes aparatos tiene su hijo/a en su habitación? ¿y en el hogar?

Por favor, marque todas las opciones que correspondan

<input type="radio"/> ₁ habitación	<input type="radio"/> ₂ hogar
-----------------------------------------------	------------------------------------------

- | | | |
|----------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| <input type="radio"/> Televisor | <input type="radio"/> ₁ | <input type="radio"/> ₂ |
| <input type="radio"/> Ordenador | <input type="radio"/> ₁ | <input type="radio"/> ₂ |
| <input type="radio"/> Conexión a Internet | <input type="radio"/> ₁ | <input type="radio"/> ₂ |
| <input type="radio"/> Vídeo/DVD | <input type="radio"/> ₁ | <input type="radio"/> ₂ |
| <input type="radio"/> Equipo musical | <input type="radio"/> ₁ | <input type="radio"/> ₂ |
| <input type="radio"/> Consola de videojuegos | <input type="radio"/> ₁ | <input type="radio"/> ₂ |
| <input type="radio"/> Móvil | <input type="radio"/> ₁ | <input type="radio"/> ₂ |
| <input type="radio"/> Ninguno de ellos | | |

11. ¿Cuándo suele ver su hijo/a la televisión?

Por favor, marque todas las opciones que correspondan.

- ₁ No la ve
- ₁ Pronto por la mañana (6-9 a.m.) **SI** ₁ **NO** ₂
- ₂ Por la mañana (9-12 a.m.) **SI** ₁ **NO** ₂
- ₃ Al mediodía (12-3 p.m.) **SI** ₁ **NO** ₂
- ₄ Después de comer (3-6 p.m.) **SI** ₁ **NO** ₂
- ₅ Por la tarde (6-9 p.m.) **SI** ₁ **NO** ₂
- ₆ Por la noche (9-12 p.m.) **SI** ₁ **NO** ₂
- ₉₈ NS/NC

12. ¿Con quién suele ver su hijo/a la televisión?

Por favor, marque la situación más habitual.

- ₁ Solo
- ₂ Con sus padres/tutores
- ₃ Con sus hermanos/as
- ₄ Con sus amigos/as
- ₅ Apenas ve la televisión..

13. ¿Comes enfrente del TV?:

- 1 Nunca
- 2 Casi nunca
- 3 Casi siempre
- 4 Siempre

14. ¿Cuántas horas sueles dormir a diario durante la semana? horas

15. ¿Cuántas horas sueles dormir los días de fin de semana? horas

16. ¿Cuántas horas al día dedicas a hacer los deberes o tareas escolares fuera del horario del colegio?

- 1 Ninguna
- 2 Media hora al día
- 3 1 hora al día
- 4 2 horas al día
- 5 Más de 3 horas
- 98 NS/NC

Cuestionarios sobre patrones de consumo

17. ¿Qué comes y con qué frecuencia lo haces mientras?

	Juegas videojuegos						Navegas en Internet						Ves la TV					
	Nunca 1	A veces 2	Todos los días 3	Varias veces al día 4	Siempre 5	NS/NC 98	Nunca 1	A veces 2	Todos los días 3	Varias veces al día 4	Siempre 5	NS/N C 98	Nunca 1	A veces 2	Todos los días 3	Varias veces al día 4	Siempre 5	NS/N C 98
Snack salado (patatas)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 98	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 98	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 98
Bollería	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 98	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 98	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 98
Bocadillo	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 98	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 98	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 98
Fruta	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 98	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 98	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 98
Frutos secos	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 98	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 98	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 98
Chucherías	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 98	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 98	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 98

CUESTIONARIO DE FRECUENCIA DE CONSUMO

En el último mes, ¿con qué frecuencia ha consumido su hijo/a los siguientes alimentos y bebidas?

Indicar en cada uno de los alimentos con qué frecuencia lo consume, eligiendo una de las 9 casillas que aparecen a la derecha. Si consumí 2 veces al día ese alimento poner una cruz dentro de la casilla 2-3 AL DÍA.

Por favor, límitese a las cuatro últimas semanas y excluya las comidas del **colegio o guardería**:

LACTEOS		Nunca o casi nunca <input type="checkbox"/> 1	Veces al día				A la semana			Al mes	NS/NC <input type="checkbox"/> 98	TIPO
			1 <input type="checkbox"/> 2	2-3 <input type="checkbox"/> 3	4-6 <input type="checkbox"/> 4	+ 6 <input type="checkbox"/> 5	1 <input type="checkbox"/> 6	2-4 <input type="checkbox"/> 7	5-6 <input type="checkbox"/> 8	1 - 3 <input type="checkbox"/> 9		
Leche	Sin azúcar <input type="checkbox"/> 1										<input type="checkbox"/> 1 Desnatada <input type="checkbox"/> 2 Semidesnatada <input type="checkbox"/> 3 Entera	
	Con azúcar <input type="checkbox"/> 2										<input type="checkbox"/> 1 Desnatada <input type="checkbox"/> 2 Semidesnatada <input type="checkbox"/> 3 Entera	
Yogurt	Natural o kéfir sin azúcar <input type="checkbox"/> 1										<input type="checkbox"/> 1 Desnatada <input type="checkbox"/> 2 Entera	
	Yogur azucarado <input type="checkbox"/> 2										<input type="checkbox"/> 1 Desnatada <input type="checkbox"/> 2 Entera	

	Bebidas lácteas fermentadas (actimel ^r , LCR ^r , etc)												<input type="checkbox"/> 1 Desnatada <input type="checkbox"/> 2 Entera
Queso													<input type="checkbox"/> 1 Fresco
													<input type="checkbox"/> 2 Curado/semicurado
													<input type="checkbox"/> 3 Untar (ej. Philadelphia)
													<input type="checkbox"/> 4 Queso rallado
Nata													
Batidos lácteos													
HUEVO, CARNES Y PESCADOS	Nunca o casi nunca <input type="checkbox"/> 1	Veces al día				A la semana			Al mes	NS/NC <input type="checkbox"/> 98	TIPO		
		1 <input type="checkbox"/> 2	2-3 <input type="checkbox"/> 3	4-6 <input type="checkbox"/> 4	+6 <input type="checkbox"/> 5	1 <input type="checkbox"/> 6	2-4 <input type="checkbox"/> 7	5-6 <input type="checkbox"/> 8	1-3 <input type="checkbox"/> 9				
Huevo													<input type="checkbox"/> 1 Frito/ revuelto/ tortilla
													<input type="checkbox"/> 2 Duro/ escalfado
Pollo/pavo													<input type="checkbox"/> 1 Fresco cocinado
													<input type="checkbox"/> 2 Frita
Carne de ternera o vaca													<input type="checkbox"/> 1 Fresca cocinada
													<input type="checkbox"/> 2 Frita
Carne de cerdo													<input type="checkbox"/> 1 Fresca cocinada
													<input type="checkbox"/> 2 Frita
Carne de cordero													

Frutas frescas (también licuadas) sin azúcar añadido												
Frutas frescas (también licuadas) con azúcar añadido												
Zumos de frutas naturales												
LEGUMBRES	Nunca o casi nunca <input type="checkbox"/> 1	Veces al día				A la semana			Al mes	NS/NC <input type="checkbox"/> 98	TIPO	
		1 <input type="checkbox"/> 2	2-3 <input type="checkbox"/> 3	4-6 <input type="checkbox"/> 4	+6 <input type="checkbox"/> 5	1 <input type="checkbox"/> 6	2-4 <input type="checkbox"/> 7	5-6 <input type="checkbox"/> 8	1-3 <input type="checkbox"/> 9			
Lentejas												
Garbanzos												
Alubias (pintas, blancas, negras)												
AZÚCARES	Nunca o casi nunca <input type="checkbox"/> 1	Veces al día				A la semana			Al mes	NS/NC <input type="checkbox"/> 98	TIPO	
		1 <input type="checkbox"/> 2	2-3 <input type="checkbox"/> 3	4-6 <input type="checkbox"/> 4	+6 <input type="checkbox"/> 5	1 <input type="checkbox"/> 6	2-4 <input type="checkbox"/> 7	5-6 <input type="checkbox"/> 8	1-3 <input type="checkbox"/> 9			
Azúcar añadido												
Miel												
Membrillo												
Mermeladas, confituras												
Colacao, nesquik, chocolate												
Nocilla o crema de avellanas												

CEREALES, PASTA, ARROZ	Nunca o casi nunca <input type="checkbox"/> ₁	Veces al día				A la semana			Al mes	NS/NC <input type="checkbox"/> ₉₈	TIPO
		1 <input type="checkbox"/> 2	2-3 <input type="checkbox"/> 3	4-6 <input type="checkbox"/> 4	+6 <input type="checkbox"/> 5	1 <input type="checkbox"/> 6	2-4 <input type="checkbox"/> 7	5-6 <input type="checkbox"/> 8	1-3 <input type="checkbox"/> 9		
Pan											<input type="checkbox"/> 1 Pan blanco
											<input type="checkbox"/> 2 Biscottes
Pan integral											<input type="checkbox"/> 1 Pan integral
											<input type="checkbox"/> 2 Biscottes
Pan de molde											<input type="checkbox"/> 1 Blanco
											<input type="checkbox"/> 2 Integral
Galletas sin azúcar, integrales, de cereales...											
Cereales de desayuno											<input type="checkbox"/> 1 Azucarados, muesli azucarado, chocolateados (corn flakes, crispies, etc
											<input type="checkbox"/> 2 No azucarados, muesli natural, copos de avena
											<input type="checkbox"/> 3 Barritas de cereales
Pasta, fideos											<input type="checkbox"/> 1 Normal
											<input type="checkbox"/> 2 Integral
Arroz											<input type="checkbox"/> 1 Normal
											<input type="checkbox"/> 2 Integral
Pizza como plato principal											

SNACKS, APERITIVOS, DULCES	Nunca o casi nunca <input type="checkbox"/> 1	Veces al día				A la semana			Al mes	NS/NC <input type="checkbox"/> 98	TIPO
		1 <input type="checkbox"/> 2	2-3 <input type="checkbox"/> 3	4-6 <input type="checkbox"/> 4	+6 <input type="checkbox"/> 5	1 <input type="checkbox"/> 6	2-4 <input type="checkbox"/> 7	5-6 <input type="checkbox"/> 8	1-3 <input type="checkbox"/> 9		
Tortas o bollos, pasteles (ej. tarta de manzana, crepes, palmeras de hojaldre, etc)											
Chocolate, barritas de chocolate (Mars, Lion, Kit Kat, etc)											
Galletas, Pasteles envasados, tartas (ej. donuts, bollycao, cañas de chocolate, etc)											
Caramelos, chucherías, gominolas, etc.											
Helados, polos, sorbetes de fruta (ej. magnum, calippo, etc)											
SNACKS, APERITIVOS SALADOS	Nunca o casi nunca <input type="checkbox"/> 1	Veces al día				A la semana			Al mes	NS/NC <input type="checkbox"/> 98	TIPO
		1 <input type="checkbox"/> 2	2-3 <input type="checkbox"/> 3	4-6 <input type="checkbox"/> 4	+6 <input type="checkbox"/> 5	1 <input type="checkbox"/> 6	2-4 <input type="checkbox"/> 7	5-6 <input type="checkbox"/> 8	1-3 <input type="checkbox"/> 9		
Frutos secos y semillas (pipas, cacahuets,...)											
Patatas fritas, aperitivos de maíz, palomitas de maíz, (cheetos,gusanitos..)											

ACEITES Y GRASAS	Nunca o casi nunca <input type="checkbox"/> 1	Veces al día				A la semana			Al mes	NS/NC <input type="checkbox"/> 98	TIPO
		1	2-3	4-6	+6	1	2-4	5-6	1-3		
		<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 8	<input type="checkbox"/> 9		
Mantequilla											
Margarina											
Aceite de oliva											
Aceite de girasol											
Mahonesa y derivados de la mahonesa (ej. salsa rosa, tártara, etc)											
Ketchup											
BEBIDAS	Nunca o casi nunca <input type="checkbox"/> 1	Veces al día				A la semana			Al mes	NS/NC <input type="checkbox"/> 98	TIPO
		1	2-3	4-6	+6	1	2-4	5-6	1-3		
		<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 8	<input type="checkbox"/> 9		
Agua										<input type="checkbox"/> 1 Natural	
										<input type="checkbox"/> 2 Sabor añadido (naranja, melocotón)	
Bebidas azucaradas: refrescos, té embotellado, etc											
Bebidas light o bebidas refrescantes sin azúcar (ej. coca cola light, coca cola zero, etc)											
Bebidas deportivas, energéticas (aquarius ^R ,											

isostar ^R ...)												
Zumos envasados de frutas (naranja, manzana, piña, etc)												
Café												
Té												
Infusiones												
ALIMENTOS PRECOCINADOS	Nunca o casi nunca <input type="checkbox"/> 1	Veces al día				A la semana			Al mes	NS/NC <input type="checkbox"/> 98	TIPO	
		1 <input type="checkbox"/> 2	2-3 <input type="checkbox"/> 3	4-6 <input type="checkbox"/> 4	+6 <input type="checkbox"/> 5	1 <input type="checkbox"/> 6	2-4 <input type="checkbox"/> 7	5-6 <input type="checkbox"/> 8	1-3 <input type="checkbox"/> 9			
Alimentos precocinados (croquetas, empanadillas, lasañas, barritas de pescado, San Jacobo, etc)												
Pizza												
Hamburguesa												
Productos sustitutos de la carne y productos de soja	Nunca o casi nunca <input type="checkbox"/> 1	Veces al día				A la semana			Al mes	NS/NC <input type="checkbox"/> 98	TIPO	
		1 <input type="checkbox"/> 2	2-3 <input type="checkbox"/> 3	4-6 <input type="checkbox"/> 4	+6 <input type="checkbox"/> 5	1 <input type="checkbox"/> 6	2-4 <input type="checkbox"/> 7	5-6 <input type="checkbox"/> 8	1-3 <input type="checkbox"/> 9			
Tofu, tempé, leche de soja, yogures de soja, etc												

ANEXO 2 : Consentimiento informado

Título del estudio: **“FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS Y ADOLESCENTES OBESOS CON Y SIN HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO”**

Yo, _____(Nombre y apellidos)

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: _____(Nombre del investigador)

Comprendo que la participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

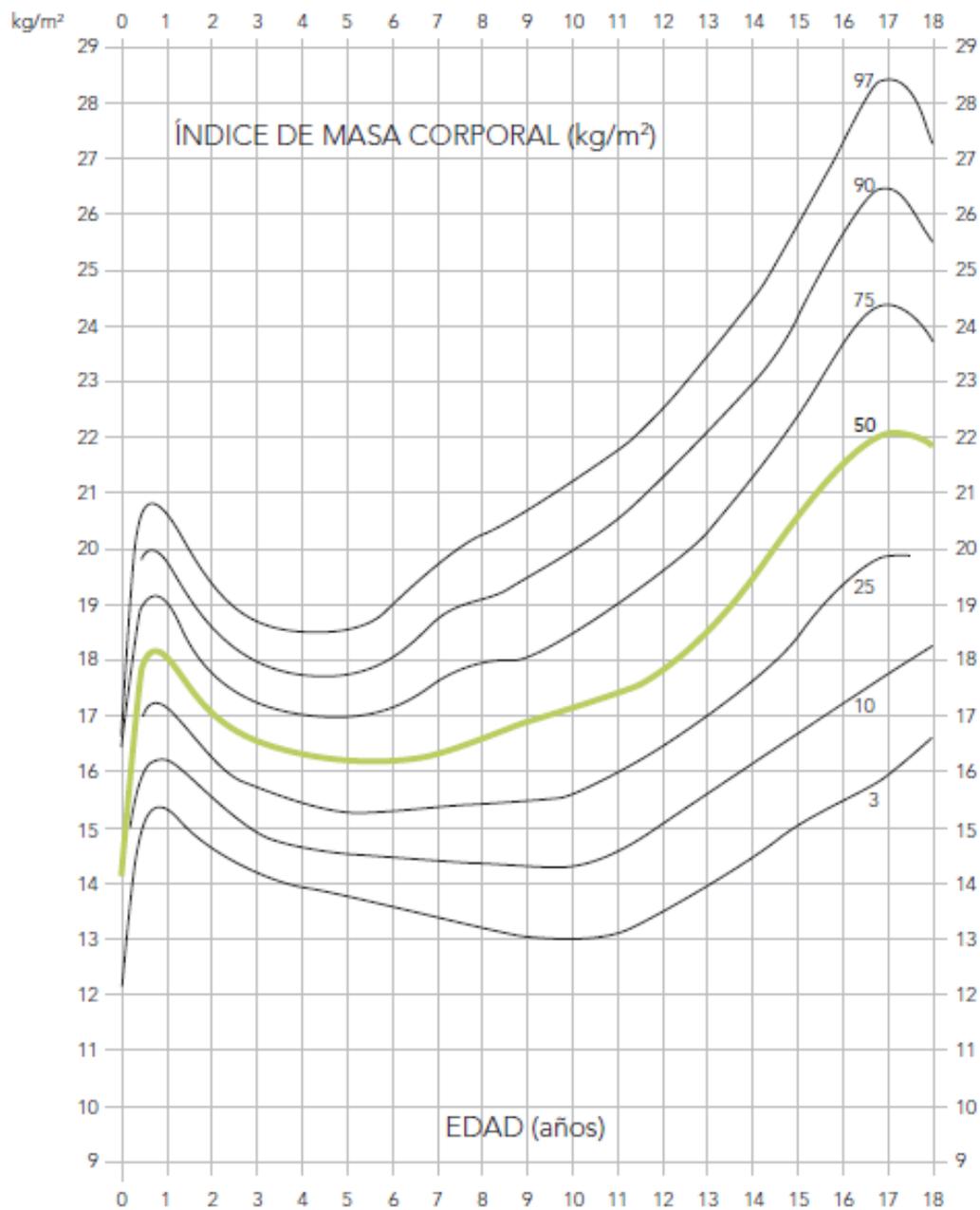
En mi presencia se me ha dado toda la información pertinente adaptada a mi nivel de entendimiento por lo que estoy de acuerdo y presto mi conformidad para participar en el estudio.

Firma _____ del participante: _____

Fecha: _____

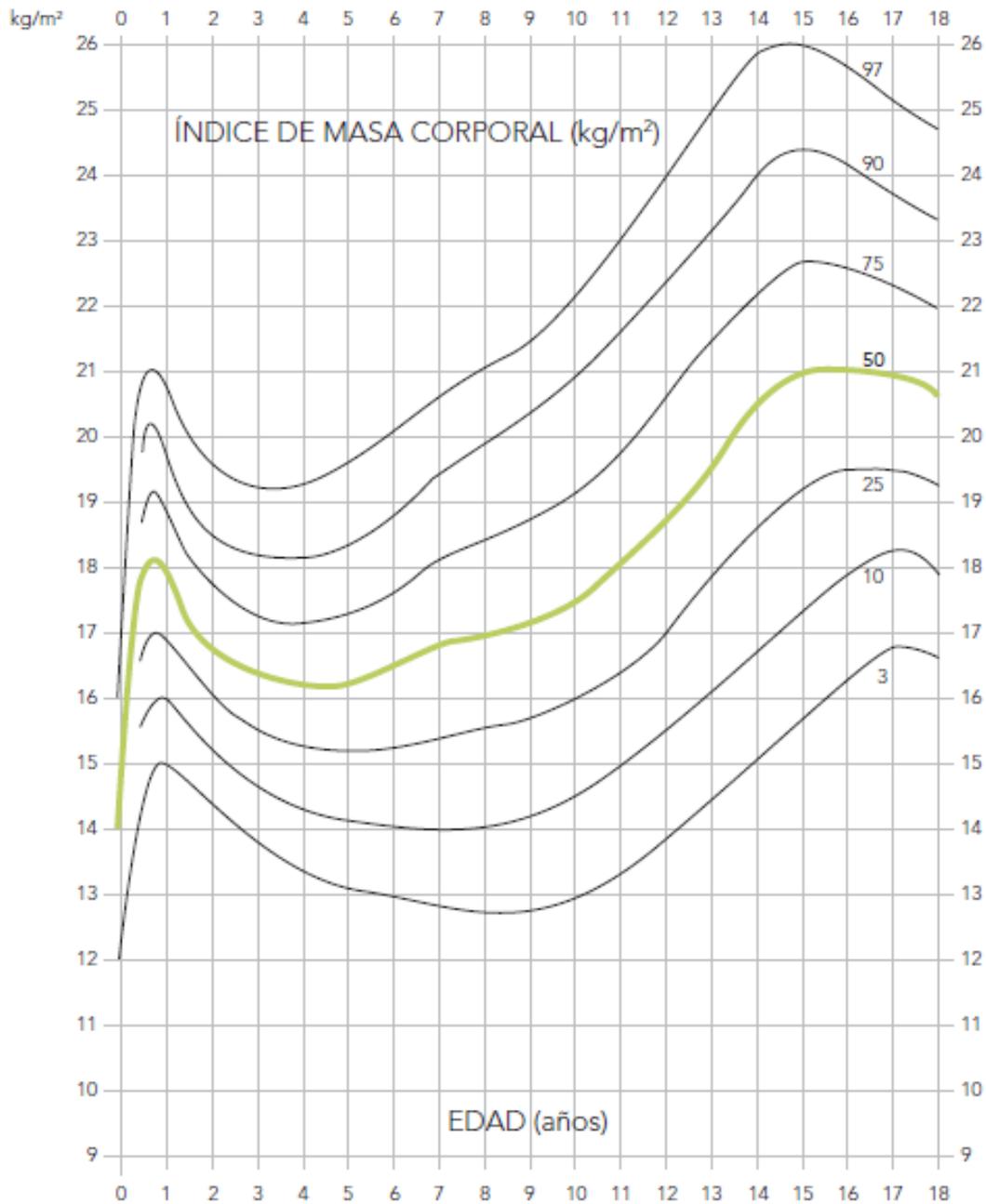
Firmas del investigador o persona autorizada: _____ Fecha: _____

ANEXO 3 : Tabla de percentiles Índice Masa Corporal

IMC (kg/m^2) : Niños 0 a 18 años

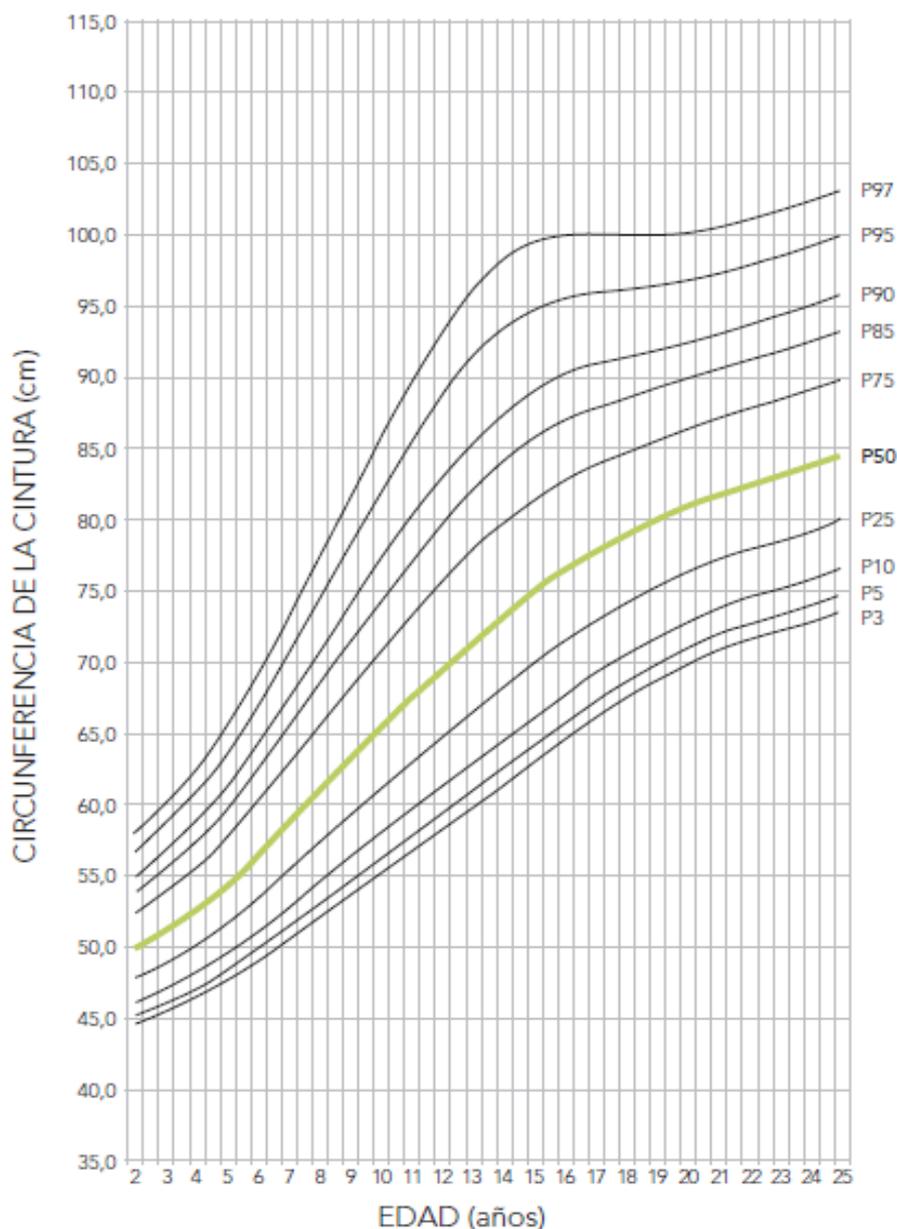
Curvas y tablas de crecimiento de 0 a 18 años (niños). Hernández y cols. 1988. Instituto de Investigación sobre crecimiento y desarrollo. Fundación F. Orbegozo. Tomada de Abordaje de la Obesidad Infantil y Juvenil en Canarias.¹⁸

ANEXO 4 : Tabla de percentiles Índice Masa Corporal

IMC (kg/m^2) : Niñas 0 a 18 años

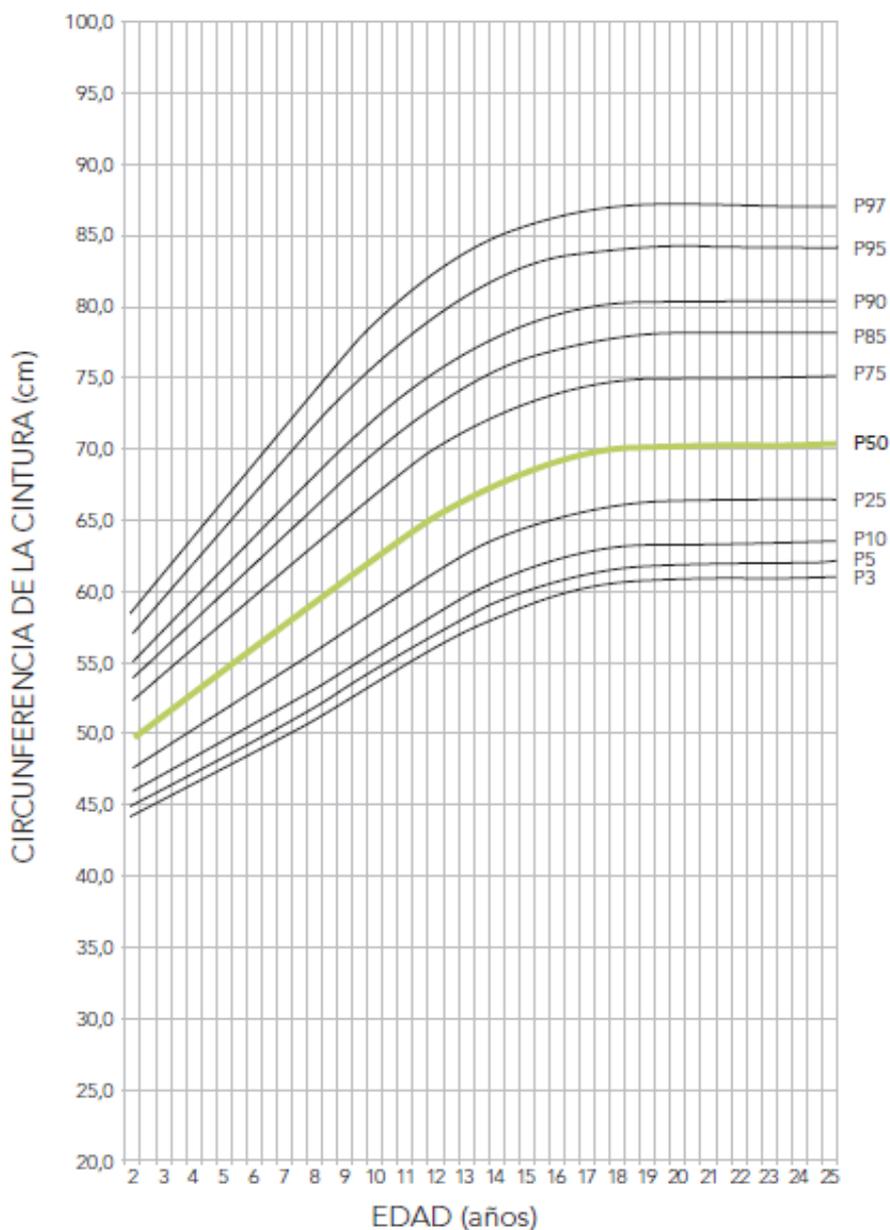
Curvas y tablas de crecimiento de 0 a 18 años (niñas). Hernández y cols. 1988. Instituto de Investigación sobre crecimiento y desarrollo. Fundación F. Orbezo. Tomada de Abordaje de la Obesidad Infantil y Juvenil en Canarias.¹⁸

ANEXO 5: Tabla de percentiles de la cintura: Hombres de 2 a 25 años



Percentiles de cintura (hombres). Serra Majem L, Aranceta Bartrina J. Eds. **Obesidad Infantil y juvenil. Estudios EnKid Barcelona, Masson, 2004.** Tomada de Abordaje de Obesidad Infantil y Juvenil de Canarias¹⁸.

ANEXO 6: Tabla de percentiles de la cintura: Mujeres de 2 a 25 años



Percentiles de cintura (mujeres). Serra Majem L, Aranceta Bartrina J. Eds. **Obesidad Infantil y juvenil. Estudios EnKid Barcelona, Masson, 2004.** Tomada de Abordaje de Obesidad Infantil y Juvenil de Canarias¹⁸.

ANEXO 7: Tabla de presión arterial en niños (según edad y percentil de talla)

Edad (años)	Percentil de PA	Sistólica (mmHg)							Diastólica (mmHg)						
		Percentil de talla							Percentil de talla						
		5	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90	95
1	90	94	95	97	99	100	102	103	49	50	51	52	53	53	54
	95	98	99	101	103	104	106	106	54	54	55	56	57	58	58
	99	105	106	108	110	112	113	114	114	61	62	63	64	65	66
2	90	97	99	100	102	104	105	106	54	55	56	57	58	58	59
	95	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63
	99	109	110	111	113	115	117	117	66	67	68	69	70	71	71
3	90	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63
	95	104	105	107	109	110	112	113	63	63	64	65	66	67	67
	99	111	112	114	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75	75
4	90	102	103	105	107	109	110	111	62	63	64	65	66	66	67
	95	106	107	109	111	112	114	115	66	67	68	69	70	71	71
	99	113	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	78	79
5	90	104	105	106	108	110	111	112	65	66	67	68	69	69	70
	95	108	109	110	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74	74
	99	115	116	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	81	82
6	90	105	106	108	110	111	113	113	68	68	69	70	71	72	72
	95	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76
	99	116	117	119	121	123	124	125	80	80	81	82	83	84	84
7	90	106	107	109	111	113	114	115	70	70	71	72	73	74	74
	95	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78	78
	99	117	118	120	122	124	125	126	82	82	83	84	85	86	86
8	90	107	109	110	112	114	115	116	71	72	72	73	74	75	76
	95	111	112	114	116	118	119	120	75	76	77	78	79	79	80
	99	119	120	122	123	125	127	127	83	84	85	86	87	87	88
9	90	109	110	112	114	115	117	118	72	73	74	75	76	76	77
	95	113	114	116	118	119	121	121	76	77	78	79	80	81	81
	99	120	121	123	125	127	128	129	84	85	86	87	88	88	89
10	90	111	112	114	115	117	119	119	73	73	74	75	76	77	78
	95	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	81	82
	99	122	123	125	127	128	130	130	85	86	86	88	88	89	90
11	90	113	114	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	95	117	118	119	121	123	124	125	78	78	79	80	81	82	82
	99	124	125	127	129	130	132	132	86	86	87	88	89	90	90
12	90	115	116	118	120	121	123	123	74	75	75	76	77	78	79
	95	119	120	122	123	125	127	127	78	79	80	81	82	82	83
	99	126	127	129	131	133	134	135	86	87	88	89	90	90	91
13	90	117	118	120	122	124	125	126	75	75	76	77	78	79	79
	95	121	122	124	126	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83
	99	128	130	131	133	135	136	137	87	87	88	89	90	91	91
14	90	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80
	95	124	125	127	128	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84
	99	131	132	134	136	138	139	140	87	88	89	90	91	92	92
15	90	122	124	125	127	129	130	131	76	77	78	79	80	80	81
	95	126	127	129	131	133	134	135	81	81	82	83	84	85	85
	99	134	135	136	138	140	142	142	88	89	90	91	92	93	93
16	90	125	126	128	130	131	133	134	78	78	79	80	81	82	82
	95	129	130	132	134	135	137	137	82	83	83	84	85	86	87
	99	136	137	139	141	143	144	145	90	90	91	92	93	94	94
17	90	127	128	130	132	134	135	136	80	80	81	82	83	84	84
	95	131	132	134	136	138	139	140	84	85	86	87	87	88	89
	99	139	140	141	143	145	146	147	92	93	93	94	95	96	97

Percentiles de *“The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents”*. Tomada de Lurbe y cols.²⁹⁰

ANEXO 8: Tabla de presión arterial en niñas (según edad y percentil de talla)

Edad (años)	Percentil de PA	Sistólica (mmHg)							Diastólica (mmHg)						
		Percentil de talla							Percentil de talla						
		5	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90	95
1	90	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55	56
	95	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59	60
	99	108	108	109	111	112	113	114	64	64	65	65	66	67	67
2	90	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61
	95	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65
	99	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72
3	90	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	65
	95	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69
	99	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76	76
4	90	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68
	95	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72
	99	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79
5	90	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70
	95	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74
	99	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81
6	90	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
	95	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
	99	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83
7	90	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
	95	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77
	99	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84
8	90	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74
	95	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78
	99	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85	86
9	90	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75
	95	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79
	99	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87
10	90	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	95	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
	99	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88
11	90	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77
	95	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81
	99	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89
12	90	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78
	95	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82
	99	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89	90
13	90	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79
	95	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83
	99	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	91
14	90	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80
	95	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84
	99	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	92
15	90	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81
	95	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85
	99	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	92	93
16	90	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81	82
	95	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	85	85	86
	99	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	92	93	93
17	90	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	81	81	82
	95	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	86
	99	133	133	134	136	137	138	139	90	90	91	91	92	93	93

Percentiles de *“The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents”*. Tomada de Lurbe y cols.²⁹⁰

