



**DOCTORADO**  
**CIENCIAS DE LA SALUD**

Verificado ANECA, Resol. 19-3-2014

Cuantificación del grosor de la íntima media de las carótidas y factores de riesgo cardiovascular en niños obesos y en niños con índice de masa corporal normal

Tesis para optar al grado de Doctor

Maria Cristina Ontoria Betancort

**Director/tutor:**

Prof. José Ramón Castro Conde

**Codirector:**

Prof. Víctor Manuel García Nieto

**Año 2021**

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

**Agradezco y dedico el presente trabajo:**

A mis directores el Dr. Víctor García Nieto y el Dr. Ramón Castro Conde, por ser mis maestros en la Pediatría. Al Dr. Castro agradecerle su interés y apoyo para este trabajo. Al Dr. García Nieto quiero agradecer su motivación, su dedicación, su ilusión y afecto. Gracias a su ayuda incondicional, este trabajo ha sido posible.

Al Dr. Juan Pedro González Díaz, por ser mi mentor, por confiar en mí y por dejarme siempre una puerta abierta.

A la Dra. Maite Rodrigo y al Dr. Carlos Marichal quienes generosamente realizaron el estudio ecográfico. Gracias por tan buena predisposición. Vuestra colaboración ha sido decisiva para esta investigación.

A mis compañeros pediatras, la Dra. Mercedes Murray y el Dr. Eduardo Valerio, por ser partícipes en la recolección de datos para la elaboración de este proyecto. Gracias por vuestra ayuda desinteresada.

A Yolanda Ramallo, por su apoyo en la interpretación estadística y su empeño en conseguir los mejores resultados.

A mis compañeros del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Canarias donde me formé como pediatra, y del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, que ha confiado en mí para realizar mi labor asistencial.

A Iván González Díez por sus maravillosas ilustraciones para este trabajo.

A mis amigas, por formar parte de mi vida, por apoyarme y alentarme.

Y con todo mi amor, gracias a mi familia. A Airam, mi compañero de vida, por su paciencia, apoyo y respaldo durante todos estos años. Gracias por animarme a decidirme y ayudarme a lograrlo. A mis padres, Pedro y Margarita, por brindarme amor incondicional y toda la ayuda necesaria para poder cumplir mis sueños. A mi padre por inculcarme desde niña el sentido de la responsabilidad y la curiosidad por aprender. A mi madre querida, que es un ángel que me guía. A mi hija Elena, que es mi principal motivación y orgullo. Ella se esfuerza cada día para alcanzar pequeños grandes logros.

Y por último, a los pacientes y a sus padres. Sin ellos no hubiera sido posible.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

## ÍNDICE

Certificación.....	1
Abreviaturas y símbolos .....	2
Resumen.....	6
Qué es conocido. Qué aporta este trabajo.....	11
Introducción.....	14
<b>1. Obesidad en la infancia y adolescencia .....</b>	<b>15</b>
1.1. Definición de obesidad .....	15
1.2. Obesidad central. Perímetro de cintura.....	18
1.3. Epidemiología.....	19
<b>2. Factores etiopatogénicos de la obesidad.....</b>	<b>21</b>
2.1. Factores genéticos .....	21
2.2. Factores ambientales.....	23
2.2.1. Factores prenatales y perinatales.....	23
2.2.2. Factores relacionados con la infancia temprana.....	24
2.2.3. Factores relacionados con el estilo de vida .....	25
<b>3. Consecuencias de la obesidad.....</b>	<b>26</b>
3.1. Resistencia a la insulina.....	29
3.1.1. Concepto y fisiopatología .....	29
3.1.2. Cuantificación de la resistencia a la insulina .....	31
3.2. Alteración del metabolismo hidrocarbonado.....	35
3.3. Dislipemia.....	36
3.4. Hipertensión arterial .....	38

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

3.5. Síndrome metabólico.....	41
3.5.1 Antecedentes: Síndrome metabólico en el adulto.....	41
3.5.2. Síndrome metabólico en población pediátrica.....	43
3.5.3. Implicaciones del síndrome metabólico.....	46
3.6 Esteatosis hepática no alcohólica.....	51
3.7 Déficit de vitamina D.....	53
3.8 Otras consecuencias.....	54
<b>4. Enfermedad cardiovascular.....</b>	<b>56</b>
4.1. Repercusiones de la obesidad y sus comorbilidades en la función y estructura vascular.....	58
4.2. Aterosclerosis subclínica estimada mediante el grosor de la íntima media de las arterias carótidas comunes.....	60
<b>Justificación e hipótesis de trabajo.....</b>	<b>65</b>
<b>Objetivos.....</b>	<b>68</b>
<b>Pacientes y métodos.....</b>	<b>70</b>
<b>1. Población y metodología.....</b>	<b>71</b>
1.1. Diseño del estudio.....	71
1.2. Ámbito.....	71
1.3. Sujetos del estudio.....	71
1.4. Tamaño muestral.....	72
1.5. Procedimiento.....	73
<b>2. Variables de resultado.....</b>	<b>73</b>
2.1. Antecedentes.....	73
2.1.1. Antecedentes familiares.....	74
2.1.2. Antecedentes gestacionales y perinatales.....	74

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

2.1.3. Primera infancia .....	74
2.2. Exploración física y antropométrica .....	75
2.2.1. Peso, talla e índice de masa corporal .....	75
2.2.2. Perímetro de cintura o circunferencia de cintura .....	76
2.2.3. Tensión arterial .....	76
2.2.4. Desarrollo puberal o maduración sexual .....	78
2.2.5. Signos clínicos asociados a obesidad y resistencia a la insulina; <b>Error! Marcador no definido.</b>	78
2.3. Parámetros analíticos .....	79
2.3.1. Metabolismo de los hidratos de carbono .....	80
2.3.2. Perfil lipídico .....	81
2.3.3. Perfil tiroideo .....	82
2.3.4. Ácido úrico (mg/dl) .....	82
2.3.5. Metabolismo hepático .....	83
2.3.6. Metabolismo de la vitamina D .....	83
2.3.7. PCR ultrasensible (mg/L) .....	83
2.3.8. Valores de referencia de las variables analíticas analizadas .....	83
2.4. Síndrome metabólico .....	84
2.5. Parámetros ecográficos .....	85
2.5.1. Ecografía de abdomen .....	85
2.5.2. Ecografía carotídea .....	85
<b>3. Análisis estadístico .....</b>	<b>86</b>
<b>4. Aspectos éticos .....</b>	<b>87</b>
<b>Resultados .....</b>	<b>88</b>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

<b>1. Características de los pacientes obesos y de los niños no obesos.....</b>	<b>89</b>
1.1. Datos generales, somatométricos y analíticos .....	89
1.2. Datos perinatales y antecedentes personales .....	96
1.3. Antecedentes familiares.....	97
1.4. Síndrome metabólico en los niños obesos .....	101
1.5. Datos ecográficos .....	102
<b>2. Estadística comparativa de las variables cuantitativas en los niños obesos y no obesos, según la ausencia o presencia de pubertad .....</b>	<b>103</b>
<b>3. Estadística comparativa de los niños obesos .....</b>	<b>105</b>
3.1. Sexo .....	105
3.2. Pubertad .....	106
3.3. Grado de obesidad .....	109
3.4. Lactancia materna.....	112
3.5. Síndrome metabólico.....	112
3.6. Resistencia a la insulina.....	114
3.7. <i>Acantosis nigricans</i> .....	118
3.8. Dislipemia.....	120
3.9. Tensión arterial.....	122
3.10. Vitamina D .....	124
3.11. Ácido úrico .....	126
3.12. PCR.....	128
3.13. Esteatosis hepática no alcohólica.....	129
3.14. Antecedentes familiares de obesidad.....	130

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992      Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

4. Correlaciones entre el grosor de la íntima media y las variables estudiadas en los niños obesos.....	131
5. Correlaciones entre el grosor de la íntima media y las variables estudiadas en la totalidad de la muestra.....	132
6. Correlaciones entre el resto de variables en la totalidad de la muestra .....	134
7. Análisis de regresión multivariante .....	137
8. Valor del punto de corte del grosor de la íntima media como predictor ecográfico de esteatosis hepática no alcohólica. Curvas ROC.....	139
Discusión .....	141
1. Hallazgos en la exploración física.....	142
1.1. Acantosis <i>nigricans</i> y estrías de distensión.....	142
1.2. Aumento del perímetro de cintura.....	143
1.3. Hipertensión arterial.....	144
2. Metabolismo lipídico.....	147
3. Metabolismo hidrocarbonado.....	151
4. Función tiroidea.....	153
5. Metabolismo de la vitamina D.....	155
6. Estado inflamatorio crónico de bajo grado. Elevación de la PCR ultrasensible....	155
7. Elevación del ácido úrico.....	158
8. Índice HOMA-IR como marcador de resistencia a la insulina.....	161
9. Datos perinatales y primera infancia.....	164
10. Antecedentes familiares de obesidad y de factores de riesgo cardiovascular.....	164
11. Esteatosis hepática no alcohólica. Función hepática.....	166
12. Grosor de la íntima media de las arterias carótidas.....	169
Limitaciones.....	177

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00



<b>Conclusiones .....</b>	<b>179</b>
<b>Bibliografía .....</b>	<b>184</b>
<b>Anexos .....</b>	<b>232</b>
Anexo 1. Hoja de información al paciente (padre/tutor legal de niño con normopeso) .....	233
Anexo 2. Hoja de información al paciente (niño mayor de 12 años con normopeso) .....	235
Anexo 3. Hoja de información al paciente (padre/tutor legal de niño con obesidad).....	237
Anexo 4. Hoja de información al paciente (niño mayor de 12 años con obesidad).....	239
Anexo 5. Consentimiento informado.....	241
Anexo 6. Hoja de recogida de datos .....	242
Anexo 7. Certificación del Comité Ético del Hospital Universitario de Canarias.....	243
Anexo 8. Certificación del Comité Ético del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria.....	245

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992      Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00



Verificado ANECA, Resol. 19-3-2014

El Dr. José Ramón Castro Conde, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de la Laguna y el Dr. Victor Manuel García Nieto, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de la Laguna

### CERTIFICAN

Como directores de la Tesis Doctoral “Cuantificación del grosor de la íntima media de las carótidas y factores de riesgo cardiovascular en niños obesos y en niños con índice de masa corporal normal” realizada por Doña Maria Cristina Ontoria Betancort, que reúne todos los requisitos legales para ser presentada y defendida ante el Tribunal, para optar al Grado de Doctor en Medicina

Y para que conste a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado en:

La Laguna, a 2 de marzo de 2021

Fdo. Prof. Dr. J. Ramón Castro Conde

Fdo. Prof. Dr. Víctor M. García Nieto

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

## Abreviaturas y símbolos

μU: microunidades internacionales

25-OH-D<sub>3</sub>: 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>

AAP: Academia Americana de Pediatría

ACTH: hormona adrenocorticotropa, corticotropina o corticotrofina

ACV: accidente cerebrovascular

ADA: *Asociación Americana de Diabetes*

AECOSAN: Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición

AF: antecedentes familiares

AGA: Alteración de la glucemia en ayunas

AGL: ácidos grasos libres

ALADINO (estudio): Alimentación, Actividad física, Desarrollo Infantil y Obesidad

ALT: alanina aminotransferasa

ApoB: apolipoproteína B CDC: *Center for Disease Control and Prevention*

AST: aspartato aminotransferasa

ATG: Intolerancia a la glucosa o alteración de la tolerancia a la glucosa

ATP: *Adult Treatment Panel*

AUC: area bajo la curva

BHS: Bogalusa Heart Study

CC: índice cintura/cadera

CHUC: Complejo Hospitalario Universitario de Canarias

CIR: crecimiento intrauterino retardado

cm: centímetro

DE: desviaciones estándar

DHEA-S: dehidroepiandrosterona sulfato

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

dl: decilitro

DM: diabetes mellitus

EGF: factor de crecimiento epidérmico

EGIR: *European Group for the Study of Insuline Resistance*

EHNA: esteatosis hepática no alcohólica

F: F de snedecor

FTO (gen): *fat mass-and obesity-associated gene*

GEG: grande para la edad gestacional

GGT: gamma glutamil transferasa

GIM: grosor de la íntima media

gr: gramo

GSH: glutatión reducido extracelular

HGNA: hígado graso no alcohólico

IAM: infarto agudo de miocardio

IC: intervalo de confianza

IGF-1: *insulin-like growth factor-1*, factor de crecimiento insulínico o somatomedina C

IDEFICS: *Identification and prevention of Dietary- and lifestyle-induced health Effects in Children and infantS*

IMC: índice de masa corporal

IR: insulinoreistencia

HbA1c: hemoglobina glicosilada

HDL: lipoproteínas de alta densidad

HOMA: *Homeostasis Model Assessment*

HTA: hipertensión arterial

IOTF: *International Obesity Task Force*

kg: kilogramo

IC: intervalo de confianza

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

IDF: *International Federation of Diabetes*

IL-6: interleuquina 6

IMT: intima media thickness

L: litro

LDL: lipoproteínas de baja densidad

Log: logaritmo

LXR: *liver X receptor*

m: metros

mg: miligramos

MHZ: megaherzios

ml: mililitros

mmHg: milímetros de mercurio

mmol: milimol

NADPH: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato

NAOS (estrategia): Nutrición, Actividad física y prevención de la obesidad

NCEP: *The National Cholesterol Education Panel*

ng: nanogramos

NHANES (estudio): *National Health and Nutrition Examination Survey*

NHBPEP: National High Blood Pressure Education Program

ns: no significativo

nmol: nanomol

mm: milímetros

OCDE: *Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos*

OMS: *Organización Mundial de la Salud*

p: percentil

PA: presión arterial

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

PC: perímetro de cintura  
PCR: proteína C reactiva  
PDAY (estudio): *Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth*  
PEG: pequeño para la edad gestacional  
PPAR: *peroxisome proliferator activated receptors*  
PTH: parathormona  
QUICKI (índice): *Quantitative Insulin Check Index*  
RIA: radioinmunoensayo  
SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño  
SHBG: *sex hormone binding globulin* o globulina fijadora de hormonas sexuales  
SOG: sobrecarga oral de glucosa  
T4L: T4 libre o levotiroxina  
TA: tensión arterial  
TAD: tensión arterial diastólica  
TAS: tensión arterial sistólica  
TGF- $\alpha$ : factor transformador de crecimiento  $\alpha$   
TNF- $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral alfa  
TSH: hormona estimulante del tiroides o tirotrópina  
QTL: *quantitative trait loci*  
U= unidades internacionales  
VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

## Resumen

6

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

## Cuantificación del grosor de la íntima media de las carótidas y factores de riesgo cardiovascular en niños obesos y en niños con índice de masa corporal normal

*Introducción.* La obesidad es un importante problema de salud infantil. La obesidad central o abdominal se ha relacionado con diversas complicaciones, tales como hipertensión arterial, dislipemia, resistencia a la insulina y diabetes mellitus, constituyendo el denominado “síndrome metabólico”. El estudio ecográfico precoz del grosor de la íntima media carotídea (GIM) podría detectar lesiones ateroscleróticas subclínicas. En la edad pediátrica los estudios relacionados con obesidad, factores de riesgo cardiovascular y la aterosclerosis, son limitados

*Objetivos.* Determinar el GIM de ambas carótidas comunes como marcador de aterosclerosis subclínica mediante su medición ecográfica en niños obesos y en niños con un índice de masa corporal (IMC) normal y determinar su relación con las variables relacionadas con el riesgo cardiovascular

*Sujetos y métodos.* Estudio observacional de tipo caso- control. Se estudiaron 69 niños de ambos sexos, de entre 6 y 14 años, con diagnóstico de obesidad o índice de masa corporal superior a +2 DE de la media según población de referencia. Se asignó un grupo control de 76 niños sanos pareados según edad y sexo. Se analizaron los antecedentes de riesgo cardiovascular en familiares de primer grado. En ambos grupos de estudio, se realizó la somatometría con determinación del IMC y perímetro de cintura y exploración física completa con medición de la tensión arterial, así como la determinaron de parámetros analíticos relacionados con obesidad infantil. A los niños obesos se les realizó una sobrecarga oral de glucosa y una ecografía abdominal y, a todos los niños, una ecografía carotídea para determinar el GIM.

*Resultados.* Los niños obesos mostraron de manera significativa ( $p < 0,001$ ) una mayor frecuencia de hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, HDL-c disminuido y resistencia a la insulina respecto a los niños no obesos. Asimismo, la muestra de niños obesos presentó niveles más elevados de transaminasas, PCR ultrasensible y ácido úrico (todas las comparaciones con  $p < 0,001$ ). El GIM medio fue superior en niños obesos ( $0,46 \pm 0,09$  mm para la carótida derecha y  $0,45 \pm 0,09$  mm para la carótida izquierda) que en niños sanos ( $0,33 \pm 0,04$  mm en la derecha y  $0,36 \pm 0,04$  mm en la izquierda), ambas comparaciones con

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00



$p < 0,001$ . Estas diferencias estaban presentes desde la época prepuberal ( $p < 0,001$ ). Las variables relacionadas con el riesgo cardiovascular así como el IMC de los progenitores, mostraron una correlación significativa con ambos GIM. En el análisis de regresión multivariante de la totalidad de la muestra, el IMC se asoció significativamente con el GIM de ambas arterias carótidas (coeficiente  $\beta = 0,007$ ;  $p < 0,001$ ). Asimismo, en dicho análisis, los niveles de triglicéridos (coeficiente  $\beta = 0,0004$ ;  $p = 0,006$ ) y el IMC paterno (coeficiente  $\beta = 0,003$ ;  $p = 0,049$ ) mostraron asociación con el GIM de la carótida derecha e izquierda, respectivamente. La presencia de esteatosis hepática, se asoció significativamente con el aumento del grosor de la íntima media derecha (coeficiente  $\beta = 0,075$ ;  $p = 0,002$ ) y de la íntima media izquierda (coeficiente  $\beta = 0,066$ ;  $p = 0,001$ ) en el análisis de regresión múltiple realizado en los pacientes obesos. El GIM de la carótida derecha fue superior en los pacientes obesos afectados de hiperuricemia ( $p = 0,039$ ) y de resistencia a la insulina ( $p = 0,01$ ). Se observó una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de hiperuricemia y esteatosis hepática ( $p = 0,02$ ). Los niños con esteatosis hepática (50% de los obesos) presentaron un GIM superior para ambas carótidas ( $p = 0,003$ ) respecto a los niños obesos con ecografías hepáticas normales.

*Conclusiones.* Los sujetos obesos de la muestra, presentaron una mayor frecuencia de parámetros asociados a riesgo cardiovascular. El grosor de la íntima media de ambas carótidas fue significativamente superior en los niños obesos tanto prepúberes como púberes en relación con los niños no obesos. El grosor de la íntima media de ambas carótidas se correlacionó con múltiples variables relacionadas con el riesgo cardiovascular, siendo el IMC y la presencia de esteatosis hepática en los niños obesos las variables que mostraron una asociación significativa con el GIM de ambas arterias carótidas en el análisis de regresión múltiple.

*Palabras clave:* Obesidad. Factores de riesgo cardiovascular. Esteatosis hepática. Grosor de la íntima media de la carótida.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

## Measurement of carotids intima-media thickness and cardiovascular risk factors in obese children and in children with normal body mass index

*Introduction:* Obesity is an increasing health concern for children. Abdominal or central obesity has been associated with other conditions such as hypertension, dyslipidaemia, insulin resistance and diabetes mellitus, all of them being part of the “metabolic syndrome”. Subclinical atherosclerotic lesions can be detected with early measurements of carotid intima-media thickness (IMT) using ultrasound. Studies about obesity, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children are scarce.

*Objective:* Determine if IMT of both common carotid arteries can be used as a marker for subclinical atherosclerosis in obese children and in children with normal body mass index (BMI), and find a relation with conditions associated with cardiovascular risks.

*Subjects and Methods:* In this observational case-control study, 69 children were assessed, consisting of both sexes, aged between 6 and 14 years old, and diagnosed with obesity or body mass index above +2 SD of the reference population mean. The control group consisted of 76 healthy children matched according to age and sex. Cardiovascular risk history was analysed in the first-degree parents. In both groups, BMI and waist circumference were measured, a complete physical examination including blood pressure was carried out, and factors related to obesity in children were determined in blood samples. An oral glucose tolerance test and abdominal ultrasound were performed on obese children. For both groups, a carotid ultrasound was part of the assessment to determine the IMT.

*Results:* Obese children showed a higher incidence of hypertension, hypertriglyceridemia, low concentration of HDL-c and insulin resistance compared to the non-obese children, with statistical significance ( $p < 0,001$ ). Furthermore, higher levels of transaminases, ultrasensitive PCR and uric acid were seen in the group with obesity (all comparisons with  $p < 0,001$ ). The IMT average was higher in obese children ( $0,46 \pm 0,09$  mm for right carotid and  $0,45 \pm 0,09$  mm for left carotid) than in healthy children ( $0,33 \pm 0,04$  mm for right carotid and  $0,36 \pm 0,04$  mm for left carotid) (both comparisons with  $p < 0,001$ ). These differences were also present in prepubertal children ( $p < 0,001$ ). The factors related to cardiovascular risk, as well as the BMI of the parents, showed a significant correlation with the IMT on both common carotid arteries. In the multivariate regression analysis of the

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por:	Fecha:
MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

entire sample, BMI was significantly associated with IMT of both arteries (coefficient  $\beta=0,007$ ;  $p<0,001$ ). Moreover, triglyceride levels (coefficient  $\beta = 0.0004$ ;  $p = 0.006$ ) and paternal BMI (coefficient  $\beta=0.003$ ;  $p=0.049$ ) showed an association with IMT of the right and left carotid in this analysis, respectively. The presence of hepatic steatosis was significantly associated with an increase in IMT of the right (coefficient  $\beta= 0,075$ ;  $p=0,002$ ) and left carotid artery (coefficient  $\beta= 0,066$  ; $p=0,001$ ) in the multivariate regression analysis of obese patients. A higher IMT of the right carotid was seen on obese patients with hyperuricemia ( $p=0,039$ ) and insulin resistance ( $p=0,01$ ). There was a statistical association between hyperuricemia and hepatic steatosis ( $p=0,02$ ). Children with hepatic steatosis (50% of the group with obesity) had a higher IMT of both arteries ( $p=0,003$ ) in comparison to obese children without hepatic steatosis.

*Conclusions:* Obese cases had a higher incidence of associated factors for cardiovascular risks. The IMT of both common carotid arteries was greater with statistical significance in obese prepubertal and pubertal children compared to non-obese children. The IMT of both common carotid arteries correlated with multiple factors related to cardiovascular risks. Only BMI and the presence of hepatic steatosis in obese children had a significant association with the IMT of both common carotid arteries after the regression analysis.

*Keywords:* Obesity. Cardiovascular risk factors. Hepatic steatosis. Carotid intima-media thickness.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 3256992	Código de verificación: xHbUjdDa
Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

**Qué es conocido**

**Qué aporta este trabajo**

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

### Qué es conocido

Es conocido que los niños obesos muestran con mayor frecuencia diversas alteraciones de tipo metabólico y factores de riesgo cardiovascular, tales como hipertensión arterial, dislipemia, resistencia a la insulina, alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, hiperuricemia y esteatosis hepática no alcohólica.

La obesidad es un proceso inflamatorio crónico de bajo grado, resultado del cual se producen diversas citoquinas que están relacionadas con la fisiopatología de los factores asociados al riesgo cardiovascular. La PCR es un marcador inflamatorio que se encuentra elevado en presencia de obesidad.

El aumento del grosor de la íntima media de la carótida es un marcador precoz de aterosclerosis. Esta alteración ecográfica ha sido ampliamente descrita en adultos con obesidad y factores de riesgo cardiovascular.

Los niños obesos muestran un grosor de la íntima media de la carótida superior al de sus iguales no afectos de obesidad. Asimismo, el grosor de la íntima media de la arteria carótida se ha relacionado de manera precoz durante la infancia con diversos factores de riesgo cardiovascular

### Qué aporta este trabajo

La presencia de esteatosis hepática y de hiperuricemia en los niños obesos mostró una relación estadísticamente significativa. Aunque este hallazgo ha sido publicado con anterioridad en adultos, en niños se desconocen referencias sobre el tema.

El grosor de la íntima media de la arteria carótida si bien mostró una correlación positiva con la edad y el estadio puberal en el total de la muestra, fue superior en los niños obesos respecto a los niños no obesos desde la época prepuberal, manteniéndose dichas diferencias en la pubertad. Asimismo, al comparar el grosor de la íntima media en los niños obesos teniendo en cuenta la presencia de pubertad, no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Por tanto, el incremento de este parámetro ecográfico

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

podría verse más influenciado por la presencia de un IMC mayor que por el efecto de los factores hormonales de la pubertad.

El grosor de la íntima media fue superior en los niños obesos afectados de esteatosis hepática no alcohólica respecto a los niños obesos no afectados por dicha alteración. Asimismo, la presencia de esteatosis hepática no alcohólica fue explicativa del incremento del grosor de la íntima media para ambas arterias en el análisis de regresión. Este hallazgo ha sido descrito en escasas publicaciones en la edad pediátrica. Por otra parte, se aporta un punto de corte del GIM de ambas carótidas como predictor ecográfico de esteatosis hepática.

El peso al nacimiento mostró una correlación significativa con el grosor de la íntima media carotídeo. Este hallazgo persistió al realizar el análisis de regresión múltiple para ambas arterias. No obstante, el incremento del grosor de la íntima media por cada unidad de aumento del peso al nacimiento fue inferior en comparación con el efecto de la presencia de esteatosis hepática. Solo se observa una referencia bibliográfica sobre el tema.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

## Introducción

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

## 1. Obesidad en la infancia y adolescencia

### 1.1. Definición de obesidad

Se ha definido obesidad como una enfermedad sistémica, multiorgánica, metabólica e inflamatoria crónica, multideterminada por la interrelación entre lo genómico y lo ambiental, fenotípicamente expresada por un exceso de grasa corporal que conlleva un mayor riesgo de morbimortalidad<sup>1</sup>.

Los métodos directos disponibles para la medida del compartimento grasa corporal presentan limitaciones en relación a su disponibilidad, dificultad, precisión, reproductibilidad y coste económico, por lo que no se adaptan a la práctica clínica rutinaria. Es por ello que la obesidad suele determinarse a través de métodos indirectos obtenidos a partir de estudios antropométricos sencillos, como es el caso del índice de masa corporal (IMC). El IMC muestra una óptima correlación con el contenido grasa corporal y con las comorbilidades de tipo metabólico que se asocian a la obesidad<sup>2</sup>. Se trata de una herramienta fácilmente calculable y lo suficientemente precisa para fines clínicos<sup>3,4</sup>, resultado de la división del peso en Kg, por el cuadrado de la talla en metros ( $\text{peso}/\text{talla}^2 = \text{Kg}/\text{m}^2$ )<sup>5</sup>.

En adultos, la definición de sobrepeso viene dada por la existencia de un IMC comprendido entre 25 y 30  $\text{Kg}/\text{m}^2$ , y la de obesidad por un IMC mayor o igual a 30  $\text{Kg}/\text{m}^2$ , pudiendo distinguirse tres subcategorías diferentes de obesidad según el IMC: grado I o  $\text{IMC} \geq 30\text{-}35 \text{ Kg}/\text{m}^2$ , grado II o  $\text{IMC} \geq 35\text{-}40 \text{ Kg}/\text{m}^2$  y grado III o  $\text{IMC} \geq 40 \text{ Kg}/\text{m}^2$ <sup>6</sup>.

En niños, el IMC es el método de medida aceptado para el cribado de sobrepeso y obesidad a partir de los dos años de edad<sup>7,8</sup>. Sin embargo, el crecimiento es un proceso dinámico en el que, peso, talla y por ende IMC, varían en las diferentes etapas del crecimiento y del desarrollo. Tal es el caso de la pubertad, donde se producen diversos cambios corporales que modifican el IMC. Concretamente en los varones, se produce un incremento de la masa magra y una disminución de la masa grasa corporal, y en las mujeres, un aumento de la masa grasa<sup>9</sup>. Por ello en la interpretación del IMC, a diferencia de los adultos, han de tenerse en cuenta las variaciones en la composición corporal relacionadas con la edad, sexo y grado madurativo de niños y adolescentes<sup>4,10</sup>.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00



Para definir correctamente la obesidad en pediatría, es fundamental elegir un correcto patrón de referencia, que permita comparar el IMC en función de la edad y el sexo<sup>11</sup>. Sin embargo, los límites o puntos de corte para definir sobrepeso y obesidad en la infancia son heterogéneos, pues existen múltiples referencias en la literatura, creadas a partir de distintas poblaciones y metodologías, no existiendo todavía un consenso internacional<sup>12</sup>:

En Estados Unidos, el CDC (*Center for Disease Control and Prevention*) tomando como referencia los datos publicados en el año 2000 por la *National Health and Nutrition Examination Survey* en su segunda edición (NHANES II), dió a conocer en el año 2006, los estándares de referencia para población de 2 a 20 años de edad, definiendo las categorías *riesgo de sobrepeso* y *sobrepeso*, sin hacer referencia al término *obesidad*<sup>13</sup>. Posteriormente, la *Academia Americana de Pediatría* (AAP), a partir de los datos poblacionales de la CDC y NHANES II, define los términos sobrepeso y obesidad ante un IMC comprendido entre los percentiles 85 y 94 y un IMC igual o superior al percentil 95, respectivamente, eliminando el criterio *riesgo de sobrepeso*<sup>11,14</sup>.

Por otra parte, la *International Obesity Task Force* (IOTF), con la finalidad de disponer de unos criterios comunes que permitiesen comparar los datos antropométricos entre los diferentes países, y según las referencias de Cole et al.<sup>15</sup>, definió sobrepeso y obesidad en población de 2 a 18 años de edad para cada edad y sexo, mediante la extrapolación de los valores de IMC correspondientes a sobrepeso y obesidad en el adulto<sup>16</sup>. Estos criterios son considerados en la actualidad como los de elección para estudios epidemiológicos de descripción y comparación de prevalencias entre poblaciones<sup>17</sup>.

En 2006, la *Organización Mundial de la Salud* (OMS) publicó las gráficas y referencias poblacionales relativas al peso, longitud o talla e IMC, desde el nacimiento hasta los cinco años de edad, en niños sanos alimentados principalmente con lactancia materna durante los primeros seis meses de vida<sup>18</sup>. Estos datos fueron ampliados en 2007, obteniéndose las referencias hasta los 19 años de edad y estableciéndose los criterios definitorios de sobrepeso y obesidad, los cuales gozan de aceptación internacional en la actualidad. Así, la OMS define sobrepeso y obesidad ante valores de IMC para edad y sexo, por encima de +1 y de +2 desviaciones estándar de la media, respectivamente, según la población de referencia<sup>19</sup>.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

En España, es el *Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo de la Fundación Faustino Orbeagozo*, en Bilbao, el que por primera vez desarrolla dos estudios poblacionales de referencia: el estudio semilongitudinal de Hernández et al. (1988)<sup>20</sup>, y el estudio longitudinal (1978-1998) y transversal (2000-2001) de Sobradillo et al., publicado en 2004<sup>21</sup>. Hernández et al., establecen los límites del IMC para definir sobrepeso y obesidad en la población infantil española, en los percentiles 90 y 97 respectivamente, mientras que Sobradillo et al., los establecen en los percentiles 85 y 95.

El *Estudio Transversal Español de Crecimiento*<sup>22,23</sup> fue publicado en 2008 a partir de los datos obtenidos desde el nacimiento y hasta la edad adulta, de una población de 32.064 sujetos (16.607 varones y 15.457 mujeres) procedentes de Andalucía, Barcelona, Bilbao y Zaragoza. Se propusieron los percentiles 80 y 85 para definir sobrepeso en varones y en mujeres, así como el percentil 97 para definir obesidad en ambos sexos. En 2010, a partir de los datos poblacionales aportados por la Comunidad de Madrid, se amplió y actualizó la información previa, con una población de 38.461 sujetos (19.975 varones y 18.486 mujeres) que forman parte del *Estudio Transversal Español de Crecimiento* publicado ese año<sup>24</sup>. Mediante estos datos se objetiva una aceleración secular del crecimiento en peso, talla e IMC respecto a estudios españoles previos (Hernández et al.) con un incremento llamativo en los valores del IMC desde el percentil 75, y de forma más acentuada a partir del percentil 97, con un pico máximo en la edad puberal.

La *Guía de Práctica Clínica para la Prevención y Tratamiento de la Obesidad Infanto-juvenil*<sup>25</sup> publicada en nuestro país en 2010, propone, aunque sin una recomendación unánime, la utilización de las curvas y tablas de crecimiento del estudio semilongitudinal de Hernández et al.<sup>20</sup>. En esta guía se utiliza como criterio definitorio de sobrepeso un IMC mayor o igual al p90 e inferior al p97, así como un IMC mayor o igual al p97 (o +2 desviaciones estándar de la media) para definir obesidad, en individuos de la misma población, edad y sexo. Otros autores sin embargo<sup>10,26</sup>, recomiendan el uso de las tablas y gráficas de los *Estudios Españoles de Crecimiento* del año 2010, puesto que son datos más actuales, que reflejan la aceleración secular del crecimiento y la influencia de la pubertad<sup>24</sup>.

Por otra parte, no existe en la actualidad, consenso sobre la definición de obesidad mórbida en la infancia y la adolescencia. Algunos autores la definen como un IMC mayor a +3 desviaciones estándar de la media o aquella asociada a comorbilidades<sup>10</sup>. Otros

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

establecen el punto de corte en un IMC mayor o igual al 120% del percentil 95 o un IMC mayor o igual a 35 Kg/m<sup>2</sup>, según estándares de la CDC<sup>27</sup>.

## 1.2. Obesidad central. Perímetro de cintura

La obesidad abdominal o central, hace referencia al depósito de grasa visceral, implicado principalmente en el desarrollo de trastornos de tipo metabólico, tales como la alteración del metabolismo hidrocarbonado, la dislipemia, la enfermedad cardiovascular y la muerte asociada a los mismos<sup>28,29</sup>. El IMC se relaciona directamente con el tejido adiposo corporal. Sin embargo, no se ha demostrado dicha relación con el contenido graso visceral. De ahí que no sea un marcador suficiente para determinar el riesgo metabólico y cardiovascular<sup>30</sup>.

La obesidad central, medida a través de la circunferencia o perímetro de cintura, sí ha demostrado ser un excelente indicador de exceso de grasa visceral<sup>31,32</sup>. El perímetro de cintura se considera un marcador independiente de riesgo cardiovascular, tanto en adultos<sup>33,34</sup>, como en niños y adolescentes<sup>35-37</sup>. Asimismo, se ha relacionado directamente con la elevación de las cifras de tensión arterial sistólica y diastólica, del colesterol total y colesterol LDL y de los triglicéridos, así como con la disminución del colesterol HDL<sup>38-41</sup>. Además se ha asociado con la existencia de resistencia a la insulina y de síndrome metabólico<sup>31,40,42,43</sup>. Por ello, diferentes trabajos avalan el uso complementario de IMC y perímetro de cintura para mejorar el poder predictivo en la detección de pacientes de riesgo por obesidad<sup>44-47</sup>.

El perímetro de cintura en la población pediátrica debe también interpretarse teniendo en cuenta la edad, el sexo y la población de referencia. Sin embargo, y al igual que ocurre con otros datos antropométricos, nos encontramos de nuevo con la escasez de guías que traten acerca de la metodología de medición y los puntos de corte definitivos de riesgo<sup>37</sup>. En España disponemos de los estándares de referencia de Moreno et al, de 1999<sup>48</sup>, y de 2007<sup>49</sup> para poblaciones de 6 a 14 años y de 13 a 18 años, respectivamente; así como los realizados en el estudio enKid (1988-2000) en individuos de 2 a 25 años de edad<sup>50</sup>.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

### 1.3. Epidemiología

Ya en el año 1988, la OMS alertó sobre la magnitud mundial del problema<sup>51</sup>, definiendo a la obesidad como la *epidemia del siglo XXI* durante la 57ª Asamblea Mundial de Salud<sup>52</sup>. Los diferentes estudios epidemiológicos realizados demuestran el aumento en la prevalencia de sobrepeso y de obesidad en las últimas décadas, tanto en adultos como en niños y en adolescentes<sup>53</sup>. Este incremento se ha observado principalmente en los países desarrollados, pero con un ascenso significativo en los países en vías de desarrollo, afectando por igual a ambos sexos y grupos raciales, pero especialmente en familias con bajo nivel socioeconómico y en el medio urbano<sup>3,54-56</sup>. Así, la prevalencia a nivel mundial de sobrepeso y obesidad en niños de hasta 5 años, era del 4,2% en el año 1990 y del 6,7% en el año 2010, estimándose que sea del 9,1% en el año 2020<sup>57</sup>. Asimismo, entre los 5 y 17 años de edad, según la OCDE (*Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos*), el 21,4% de las niñas y el 22,9% de los niños, es decir, uno de cada cuatro niñas o niños, padecería sobrepeso u obesidad en el mundo<sup>58</sup>.

No obstante, es complicada la comparación de las tasas de prevalencia de obesidad entre los distintos países, debido a las diferentes definiciones utilizadas en los diferentes estudios epidemiológicos<sup>59</sup>. Sin embargo, la mayor parte de estudios coinciden en que las tasas de sobrepeso y obesidad son especialmente altas (superiores al 20-30%) en Estados Unidos, Canadá, México, Chile, Nueva Zelanda y Australia, así como en el Reino Unido, Grecia, Italia, Malta, Portugal y España<sup>60 61</sup>.

En Europa, la tasa de obesidad en niños, adolescentes y jóvenes se ha incrementado considerablemente en las dos últimas décadas. Son los países del sur de Europa los que presentan una mayor prevalencia, con un importante gradiente respecto a los países nórdicos y de Centroeuropa, probablemente relacionado con la mayor ingesta energética y sedentarismo de los niños y jóvenes del sur de Europa<sup>62-65</sup>. Concretamente España, se sitúa entre los países más prevalentes de sobrepeso y obesidad en Europa<sup>66</sup>.

En nuestro país, el estudio enKid<sup>67</sup>, realizado entre los años 1998 y 2000 en una muestra constituida por 3534 niños y adultos jóvenes de entre 2 y 24 años de edad, de varias comunidades autónomas, objetivó una prevalencia de sobrepeso y de obesidad del 12,4% y

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

del 13,9%, respectivamente. En este estudio se utilizaron como criterios definitorios de sobrepeso y de obesidad, los percentiles 85 y 97 de IMC, así como los estándares de referencia de la Fundación Orbegozo<sup>20</sup>. La prevalencia de obesidad fue superior en los varones respecto a las mujeres (15,6% frente a 12%) y en el grupo de edad de 6 a 13 años (15,9% entre los 6 y 9 años y, 16,6% entre los 10 y 13 años), así como en los niveles socioeconómicos más bajos. Además, Canarias presentó las mayores tasas de obesidad (18%), respecto al resto de comunidades autónomas, dato que también se objetivó en relación a la prevalencia de obesidad abdominal (25%)<sup>68</sup>.

El estudio ALADINO (*Alimentación, Actividad física, Desarrollo Infantil y Obesidad*), promovido por la Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN), formando parte de la Estrategia NAOS (*Nutrición, Actividad física y prevención de la obesidad*), publicó en 2011 sus resultados a partir de una muestra representativa de 7923 escolares de ambos sexos y con edades comprendidas entre los 6 y 9 años de edad, integrantes de todas las comunidades autónomas españolas<sup>69</sup>. La prevalencia de sobrepeso fue del 26,2 % y la de obesidad del 19,1%, utilizando como referencia los estándares de crecimiento de la OMS<sup>19</sup>. Esta prevalencia fue superior a la encontrada si se utilizaban los valores de referencia para población española según Orbegozo<sup>20</sup> (13,9% para sobrepeso y 17,6% para obesidad) y los criterios de la IOTF<sup>16</sup> (24,6% para sobrepeso y 11% para obesidad), poniendo de manifiesto las diferencias según el estándar empleado. Al comparar estos datos con los existentes previamente en el Estudio enKid para el mismo grupo de edad, se aprecia un incremento de las cifras de obesidad en el estudio ALADINO, principalmente en varones.

De nuevo en 2015 fueron publicados los datos referentes al Estudio ALADINO 2015<sup>70</sup>, con un tamaño muestral mayor (10899 escolares de toda España). En este estudio se observó una disminución significativa de la prevalencia de sobrepeso en niños y niñas de 6 a 9 años de edad (23,2%), con una estabilización en la prevalencia de obesidad (18,1%), según criterios de la OMS. Se vuelve a corroborar, la mayor proporción de casos de obesidad en los niños (20,4%) respecto a las niñas (15,8%), así como un incremento significativo de casos de obesidad a partir de los 7 años de edad.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

En Canarias, la Dirección General de Salud Pública se incorpora al Estudio ALADINO en el año 2013<sup>71,72</sup> con los resultados obtenidos de una muestra de 1611 niños de entre 6 y 9 años de edad de ambos sexos pertenecientes a 32 centros escolares de la Comunidad Autónoma Canaria. La prevalencia de sobrepeso fue del 24,3% y de obesidad del 19,9%. Estos datos fueron similares a los descritos en 2011 y 2015 en el conjunto de la población española.

Los datos más recientes corresponden al Estudio ALADINO 2019. En una muestra aún más amplia, de 16.665 escolares de ambos sexos y de la misma franja etárea que en ediciones previas, se observó una prevalencia del 23,3% de sobrepeso y del 17,3% de obesidad. Las mayores tasas de exceso de peso se objetivaron en familias de menor poder adquisitivo y con una alta tasa de sedentarismo<sup>73</sup>.

Otros estudios realizados en población española, han objetivado también dicho aumento en la prevalencia de la obesidad infanto-juvenil en las últimas décadas<sup>74</sup>, principalmente en varones y en grupos de menor edad<sup>75</sup>, así como un incremento significativo en los valores del perímetro de cintura<sup>76</sup>.

## 2. Factores etiopatogénicos de la obesidad

La obesidad es un problema multifactorial, resultado de la interacción entre factores individuales de tipo biológico y factores ambientales. No obstante, e independientemente de la predisposición biológica o genética individual y de los factores ambientales, la obesidad en el niño y en el adolescente puede obedecer en aproximadamente el 1% de los casos a etiologías concretas de tipo genético y/o sindrómico, enfermedades endocrinológicas, patologías que afecten al área hipotálamo-hipofisaria o tratamientos farmacológicos<sup>12,77</sup>.

### 2.1. Factores genéticos

Los factores genéticos juegan un papel determinante en la génesis de la obesidad. Existe una evidencia firme al respecto. Así, la predisposición genética podría estar implicada en el

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

desarrollo de obesidad de un 40% a un 85%. No obstante, la mayoría de los polimorfismos genéticos responsables aún no se han determinado<sup>78,79</sup>.

A grandes rasgos y desde el punto de vista genético, pueden describirse dos tipos de obesidades: la obesidad monogénica y la obesidad exógena o poligénica<sup>10</sup>:

La obesidad de etiología *monogénica* se produce como consecuencia de la alteración de un solo gen, ya sea por deficiencia, delección o mutación. Los pacientes afectos tienen en común una obesidad intensa y de inicio precoz en la infancia. Son causas raras, relacionadas con obesidad infantil en menos de un 1% de los casos<sup>79</sup>. Se conoce una amplia variedad de síndromes específicos con mutaciones concretas que afectan a un solo gen y tienen un patrón de herencia mendeliano, en los que la obesidad forma parte de un cortejo fenotípico determinado. Junto al exceso de peso de inicio temprano, asocian signos característicos de tipo dismórfico, talla baja, retraso psicomotor y/o alteraciones sensoriales, entre otras. Aunque la causa genética es conocida en una proporción de los casos, el mecanismo exacto por el que se produce obesidad, generalmente es desconocido<sup>10,64,77</sup>.

Otros trastornos monogénicos afectan a la función de los genes implicados en el eje leptina-melanocortina (sistema adipocito-hipotalámico)<sup>80</sup>, relacionados con el control del balance energético, entre los que se incluyen las mutaciones que afectan al receptor 4 de la melanocortina (MC4R; 18q22). Esta es la causa más frecuente de obesidad monogénica (2-6%)<sup>81</sup>.

La *obesidad exógena* es la más frecuente de las entidades involucradas en el exceso de grasa corporal. Se produce como consecuencia del desequilibrio entre el excesivo aporte energético y la escasa actividad física, propios de la sociedad actual, unidos a la predisposición endógena de cada individuo. Es decir, la base genética de cada individuo determina el desarrollo de obesidad, según su susceptibilidad individual a los factores ambientales<sup>82</sup>. Se han involucrado en el genoma de la obesidad varias regiones cromosómicas ligadas a rasgos cuantitativos (llamados QTL o *quantitative trait loci*) como el IMC o el perímetro de cintura, así como la participación de genes relacionados con funciones hipotalámicas en el control del peso, metabolismo basal, gasto energético, apetito, termogénesis o lipólisis, entre otros. De ahí que la obesidad exógena reciba también el nombre de *obesidad poligénica*<sup>83</sup>.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

## 2.2 . Factores ambientales

Los factores ambientales y nutricionales que actúan en los periodos críticos del desarrollo, podrían modular la predisposición de cada individuo a la obesidad y a la enfermedad metabólica, produciendo efectos permanentes. Los mecanismos por los que se producen estos efectos se encuentran aún en investigación, con una mayor evidencia en relación al periodo gestacional, y de forma más modesta respecto a la primera infancia y etapas posteriores de la vida<sup>84</sup>.

### 2.2.1. Factores prenatales y perinatales

Barker describió el fenómeno de la “*programación metabólica fetal*” para explicar el origen fetal de las enfermedades cardiovasculares. Las situaciones adversas o insultos que tienen lugar durante la vida intrauterina y periodo perinatal, podrían provocar cambios en el desarrollo del individuo y en la estructura o función del organismo<sup>85</sup>. Estos insultos prenatales provocarían estrés oxidativo, que a su vez repercutiría en el crecimiento fetal. Estas incidencias dan lugar a una masa muscular esquelética disminuida junto a una señalización alterada de la insulina, que conducen al acúmulo de triglicéridos en las fibras musculares y resistencia a la insulina. Por otra parte, cambios en la vasculatura conducirían a disfunción endotelial, hipertensión arterial y aterosclerosis<sup>86</sup>.

El peso materno y los factores nutricionales durante la gestación han demostrado ser un determinante importante para el desarrollo de obesidad y sus comorbilidades metabólicas. La obesidad materna produce un estado inflamatorio crónico y estrés oxidativo, que bien directamente o mediante la disminución de la perfusión placentaria, pueden alterar el metabolismo fetal<sup>87</sup>. El peso materno pregestacional y el incremento de peso materno durante la gestación, parecen ser predictores del peso al nacimiento de la descendencia y posteriormente, del peso durante la infancia, independientemente de los factores genéticos y otros factores ambientales prenatales<sup>88-93</sup>. En relación a esto, Reilly et al., objetivaron que los hijos de madres obesas pregestacionales, tenían un riesgo de obesidad a los 7 años de edad, 4.25 veces superior que aquellos hijos de madres no obesas<sup>94</sup>. Según Ludwig et al., el riesgo de tener un hijo recién nacido de más de 4000 gramos fue 2.26 veces superior para las mujeres que ganaron más de 24 kg de peso en el embarazo, en comparación con aquellas que aumentaron de 8 a 10 kg de peso<sup>88</sup>.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00



Asimismo, la diabetes gestacional incrementa el riesgo de obesidad y de diabetes tipo 2 en la descendencia, independientemente del IMC materno previo al embarazo<sup>95,96</sup>. El mecanismo involucrado no está bien establecido<sup>97</sup> pero se han descrito consecuencias cardiovasculares a largo plazo para la madre y su hijo<sup>98</sup>. La resistencia a la insulina materna y la diabetes gestacional, generan un estado de resistencia a la insulina intraútero, que ocasiona un crecimiento fetal disminuido, pues la insulina es una importante hormona anabólica fetal, estimulante del desarrollo y crecimiento del feto<sup>99</sup>.

Por otra parte, se ha demostrado la relación entre el peso al nacimiento, como indicador nutricional fetal, y el desarrollo de obesidad, de resistencia a la insulina, de diabetes mellitus tipo 2 y de enfermedad cardiovascular<sup>86,100-105</sup>. Los niños con el antecedente de haber nacido pequeños para la edad gestacional (PEG) o grandes para la edad gestacional (GEG), así como aquéllos nacidos pretérmino, suelen presentar con mayor frecuencia resistencia a la insulina en la infancia, en la adolescencia y en la vida adulta<sup>106</sup>, incluso tras modificar el índice de masa corporal<sup>104</sup>. Parece que el hecho de realizar un crecimiento recuperador acelerado, principalmente los niños nacidos con un bajo peso al nacimiento, sería el principal desencadenante de estas alteraciones, principalmente de la resistencia a la insulina<sup>84,107,108</sup>.

## 2.2.2. Factores relacionados con la infancia temprana

La primera infancia es también un periodo crítico para la programación metabólica. De forma fisiológica, en el primer año de vida se produce un incremento significativo del contenido graso corporal. A este periodo le sigue otro de caída del índice de masa corporal que finaliza alrededor de los 4 a 6 años de edad, para aumentar posteriormente hasta el final de la adolescencia, siendo significativamente mayor en el sexo femenino. Se define rebote adiposo, al incremento del contenido graso corporal que tiene lugar de forma normal, de los 4 a los 6 años de edad (con una media de 5,5 años)<sup>22,23</sup>.

Varios estudios han demostrado que tasas excesivas de ganancia de peso durante la infancia temprana y la aparición de un rebote adiposo precoz, se asocian a obesidad en la pubertad, en la adolescencia y en la vida adulta<sup>109-111</sup>, así como a factores de riesgo cardiovascular y al síndrome metabólico<sup>84,112-116</sup>. Asimismo, el riesgo de obesidad en la adolescencia entre aquellos niños con un rebote adiposo antes de los 5 años de edad,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

muestra una relación directa con el IMC a dicha edad<sup>117</sup>. El rebote adiposo precoz detectado en la mayoría de los sujetos obesos, sugiere que los factores determinantes de la obesidad han operado muy prematuramente<sup>118</sup>.

Entre los numerosos beneficios de la lactancia materna, se ha incluido un efecto protector frente al desarrollo de obesidad infantil<sup>119-122</sup>. Además, este efecto parece tener relación con una mayor duración de la misma<sup>93,123</sup>. Además podría tener un efecto reductor de la adiposidad en la infancia en hijos de madres obesas<sup>124</sup>. No obstante, algunos estudios han hallado una débil relación entre lactancia materna y la prevención de sobrepeso y de obesidad<sup>125-127</sup>.

Por otra parte, la introducción de la alimentación complementaria por debajo de los 4 meses de edad, sin una relación clara con el tipo de alimento<sup>93</sup> y la ingesta proteica elevada durante los dos primeros años de vida, refiriéndose principalmente al contenido proteico de las fórmulas lácteas infantiles<sup>128,129</sup>, parecen asociarse a un incremento del riesgo de sobrepeso y de obesidad en el futuro.

### 2.2.3. Factores relacionados con el estilo de vida

Los factores ambientales relacionados con el estilo de vida sedentario y la ingesta hipercalórica, son objeto de discusión e investigación. Se conoce su papel determinante en el desarrollo de obesidad infantil. Además, son objetivos terapéuticos primordiales, ya que a diferencia de otros factores, son potencialmente modificables<sup>8,11</sup>.

El elevado índice glucémico y contenido graso de los alimentos, el uso de bebidas azucaradas y de comida precocinada de forma regular y la asiduidad a los restaurantes de comida rápida junto con la disminución de la presencia familiar en las comidas, son factores dietéticos que se relacionan con la epidemia de obesidad actual. A esto se le suman otros determinantes asociados a un estilo de vida sedentario, como son la inactividad física y la escasez de ocio al aire libre, con un incremento de la actividad lúdica relacionada con las pantallas<sup>130-133</sup>. Por otra parte, la evidencia científica también pone de manifiesto una probable relación causal entre la obesidad en la edad pediátrica y la disminución en la calidad y cantidad del sueño, probablemente en relación con las

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

alteraciones en los niveles de leptina y grelina, implicadas en la regulación del apetito<sup>134</sup> y la disminución en la sensibilidad a la insulina<sup>135,136</sup>.

Los niños asimilan los patrones de alimentación, actividad física, hábitos y sueño de su entorno. De ahí la influencia que ejerce el ámbito familiar en la aparición de la obesidad desde edades precoces, al condicionar su comportamiento<sup>137</sup>. Como se expuso anteriormente, la obesidad materna pregestacional se relaciona directamente con el desarrollo de obesidad en la descendencia<sup>89-91</sup>. No obstante, este efecto también se ha descrito en relación con la obesidad paterna y sobre todo cuando coexiste en ambos progenitores<sup>93,94,105,138-140</sup>.

Por ello, las intervenciones y estrategias orientadas a prevenir y tratar la obesidad infantil se centran en el entorno escolar y familiar a partir de diversos ámbitos de actuación. Se incluyen iniciativas que contribuyen a lograr cambios hacia una alimentación saludable, equilibrada y rica en nutrientes, así como en la promoción del ocio activo para evitar el sedentarismo<sup>70,132,141-144</sup>.

### 3. Consecuencias de la obesidad

Son conocidas las posibles repercusiones clínicas de la obesidad tanto a corto como a largo plazo. Éstas pueden afectar a diversos órganos y sistemas. Algunas de estas complicaciones, consideradas comorbilidades propias de la edad adulta, pueden acontecer en edades cada vez más tempranas, dando lugar a la posible disminución de la esperanza de vida de la generación infantil actual<sup>145,146</sup>. Las diversas complicaciones asociadas a obesidad en la infancia y adolescencia, se muestran en la tabla 1.

La aparición de obesidad a edades tempranas, predispone de forma significativa a presentar obesidad en la adolescencia y en la edad adulta<sup>147-149</sup>. Además, la morbilidad cardiovascular en la edad adulta, parece tener sus orígenes en la obesidad infantil y, probablemente la magnitud de este problema sea mucho mayor ahora que en el pasado, tras la actual epidemia de obesidad infantil<sup>3,150-153</sup>. La edad de inicio precoz parece ser un importante factor pronóstico<sup>154,155</sup>, así como la intensidad del IMC, de forma que aquellos niños con un menor grado de obesidad presentan un riesgo menor de persistencia de la misma en la adolescencia y adultez que aquellos con un grado de obesidad mayor<sup>145,156-158</sup>.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

Tabla 1. Complicaciones asociadas a obesidad en edad pediátrica (adaptado de Martos-Moreno y Argente)<sup>10</sup>

Comorbilidades hormonales	Eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal: incremento en la producción de cortisol, aclaramiento urinario de cortisol y de ACTH, con incremento de testosterona y DHEA-S (adrenarquia prematura y maduración esquelética avanzada)  Eje somatotropo: aceleración del crecimiento por adelanto de la edad ósea  Eje hipotálamo-hipofisario-gonadal: disminución de la globulina fijadora de hormonas sexuales o SHBG (mayor biodisponibilidad de testosterona y estradiol). Aumento de la aromatización de andrógenos a estrógenos (adelanto puberal en niñas, retraso puberal y ginecomastia en niños)  Síndrome de ovarios poliquísticos en niñas adolescentes (acné, hirsutismo, alteraciones menstruales y resistencia a la insulina)
Comorbilidades cardiovasculares	Disminución de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco, arritmias, hipertensión arterial, hipertrofia ventricular izquierda, arterioesclerosis, patología coronaria
Comorbilidades metabólicas	Resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, dislipemia, síndrome metabólico. Hiperuricemia
Comorbilidades respiratorias	Tendencia a la hipoventilación (hipoxemia e hipercapnia), apnea obstructiva del sueño (SAOS), disnea de esfuerzo, asma, infecciones respiratorias
Comorbilidades gastrointestinales	Esteatosis hepática no alcohólica (o hígado graso no alcohólico), reflujo gastroesofágico, litiasis biliar, déficit de oligoelementos (hierro)
Comorbilidades ortopédicas	Alteraciones ortopédicas compensadoras del exceso y distribución del peso (incurvación del fémur, genu valgo). Artropatías agudas y crónicas de miembros inferiores. Alteraciones del alineamiento y curvatura de la columna vertebral. Epifisiolisis de la cabeza femoral, enfermedad de Legg-Calvé-Perthes, enfermedad de Blount (tibia vara)
Comorbilidades emocionales y psiquiátricas	Rechazo de la imagen corporal. Alteraciones en la socialización. Ansiedad, estrés y depresión. Ingesta compulsiva
Otras comorbilidades	Déficit de vitamina D. Estado inflamatorio crónico de bajo grado. Pseudotumor cerebrii. Colelitiasis, pancreatitis. Infecciones cutáneas locales (intertrigo), estriación cutánea, <i>acantosis nigricans</i> . Proteinuria por glomerulopatía secundaria a la obesidad (glomerulomegalia)

Son numerosos los estudios que han mostrado una relación directa y consistente entre la presencia de obesidad infantil y adiposidad central con la mayor parte de los factores de riesgo cardiovascular bien conocidos en población adulta y presentes ya desde la edad pediátrica: hipertensión arterial, dislipemia, resistencia a la insulina, disfunción

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

endotelial y disfunción ventricular izquierda<sup>145,150,159</sup>. Asimismo, otros estudios han observado que la agrupación de estos factores de riesgo cardiovascular en el niño y adolescente con obesidad, predispone a la presencia de lesiones ateroscleróticas asintomáticas, dependiendo a su vez, del número de factores presentes<sup>160</sup>.

Para conocer la patogenia de todas estas alteraciones, es fundamental entender el concepto de tejido adiposo como un órgano endocrino que expresa receptores para la mayor parte de neurotransmisores y de hormonas hipotalámicas e hipofisarias, y que secreta numerosos péptidos y hormonas denominados adipocinas, tales como la leptina, la adiponectina, la IL-6 y el TNF- $\alpha$ , claves en el desarrollo de las comorbilidades asociadas a la obesidad<sup>161</sup>. Así, la hiperplasia e hipertrofia adipocitaria que acontece en la obesidad, conlleva a un estrés oxidativo cuyo resultado es un estado inflamatorio crónico de bajo grado en el tejido adiposo, en el que se producen adipocinas, ácidos grasos libres y mediadores inflamatorios<sup>162</sup>.

La obesidad juega un papel importante en la patogénesis de la hipertensión arterial. Los diversos estudios realizados al respecto, muestran una importante relación entre obesidad e hipertensión arterial tanto en adultos como en niños<sup>163,164</sup>. Tal es así, que la prevalencia de hipertensión arterial en los últimos años se ha incrementado a la par que la de obesidad y obesidad abdominal en población pediátrica,<sup>165,166</sup> siendo estos tres factores unos fuertes predictores de hipertensión arterial en el adulto<sup>167,168</sup>. La existencia de obesidad e hipertensión arterial se asocian a hipertrofia ventricular izquierda, reconocido factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular<sup>169-171</sup>.

Por otra parte, la obesidad también se encuentra implicada en una amplia gama de alteraciones metabólicas, que incluyen dislipemia, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2. Alteraciones que pueden darse desde la infancia y la adolescencia, y persistir hasta la edad adulta<sup>146</sup>. Tal es el caso de la diabetes mellitus tipo 2, enfermedad que hasta hace unos años era excepcional en la edad pediátrica<sup>172-174</sup>. Asimismo, los niños y adolescentes obesos presentan con mayor frecuencia un incremento de los niveles de triglicéridos y una disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL colesterol), situaciones de marcado carácter aterogénico. Estos pacientes también suelen presentar cifras más elevadas de las lipoproteínas de baja densidad (LDL colesterol), en relación directa con el consumo de grasas saturadas<sup>175</sup>.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

Además, la obesidad y la resistencia a la insulina se encuentran relacionadas entre sí y con los demás factores (alteración del metabolismo de los hidratos de carbono y lípidos, e hipertensión arterial), constituyendo el denominado síndrome metabólico<sup>36,176</sup>. El síndrome metabólico incrementa el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular<sup>177</sup>.

Estas entidades y otras, de relevancia para este trabajo, se expondrán con más detalle en los siguientes apartados.

### 3.1. Resistencia a la insulina

#### 3.1.1. Concepto y fisiopatología

En condiciones normales y en respuesta al estímulo glucémico, se produce la liberación de insulina por parte de las células  $\beta$  pancreáticas. La insulina es una hormona anabólica, con funciones en la homeostasis de la glucosa y de los lípidos, que ejerce sus funciones a nivel del tejido hepático, de los tejidos periféricos y en el tejido adiposo, a través de la activación de diversas rutas metabólicas. En el hígado inhibe la gluconeogénesis y participa en la lipogénesis de los triglicéridos, que una vez sintetizados se unen a la apolipoproteína B (ApoB) formando las VLDL o lipoproteínas de muy baja densidad, que se transportarán a los tejidos periféricos para su almacenamiento y utilización. En los tejidos periféricos estimula la captación de glucosa, principalmente en el músculo, donde se almacena prácticamente la totalidad de la glucosa. Por otra parte, interviene en la regulación del crecimiento de las células de la musculatura lisa vascular, y participa en la actividad proinflamatoria. En el tejido adiposo periférico, inhibe la lipólisis o liberación de los ácidos grasos de los adipocitos<sup>178,179</sup>.

La resistencia a la insulina es la incapacidad de esta hormona para, en concentraciones habituales, ejercer adecuadamente sus acciones biológicas en sus tejidos diana, fundamentalmente músculo esquelético, hígado y tejido adiposo. Como consecuencia, se produce un mecanismo compensatorio por parte de las células  $\beta$  pancreáticas, que conlleva a un incremento de la secreción insulínica o hiperinsulinemia, la cual se cronifica para mantener una adecuada homeostasis de la glucosa. Aunque inicialmente este mecanismo compensador consigue mantener la glucemia dentro de límites normales, en algunos

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

individuos acaba resultando insuficiente dando lugar a las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado<sup>10,99</sup>.

Sin embargo, no todos los tejidos responden de la misma manera a la resistencia a la insulina. En el hígado la respuesta es paradójica: por una parte, la insulina no inhibe la gluconeogénesis, con el consiguiente incremento de la glucosa y de la insulinemia, y por otra, sigue activando la lipogénesis. Esto provoca el depósito intrahepático de lípidos y dislipemia por hipertrigliceridemia, así como el acúmulo de lípidos en otros tejidos. A su vez, el depósito lipídico intrahepático empeora la sensibilidad hepática a la insulina. En los tejidos periféricos además de la disminución de la captación celular de glucosa, la resistencia a la insulina provoca una acción proinflamatoria e incrementa el riesgo aterogénico. En el tejido adiposo ocasiona un aumento en la liberación de ácidos grasos libres a la circulación, con el consiguiente depósito graso intrahepático, que agrava la situación<sup>99,180,181</sup>.

La resistencia a la insulina es una de las complicaciones metabólicas más importantes de la obesidad. El acúmulo de grasa visceral que tiene lugar desde edades tempranas en lugares como músculo e hígado, da lugar a la producción adipocitaria de leptina, IL-6 y TNF- $\alpha$ , mediadores que ocasionan un estado inflamatorio crónico relacionado directamente con la resistencia a la insulina y otras alteraciones metabólicas, tanto en población adulta como infantil<sup>182-184</sup>. Por otra parte, la adiponectina guarda una relación inversa con la adiposidad infantil, de manera que un incremento de la misma se asocia con una mejora de la resistencia a la insulina en los niños que pierden peso. La adiponectina mejora la sensibilidad a la insulina mediante la disminución de la síntesis de ácidos grasos libres y la captación de glucosa por los adipocitos y células musculares. Además, posee acciones antiinflamatorias y antiaterogénicas<sup>185</sup>.

La historia natural de la insulinoresistencia comienza en la infancia, por la interacción de factores genéticos y ambientales no del todo bien conocidos<sup>182</sup>. Los cambios fisiológicos que acontecen en la pubertad afectan a la cantidad y distribución de la grasa corporal así como a la regulación hormonal. Esto ocasiona efectos temporales en la sensibilidad a la insulina, la cual disminuye al inicio de la pubertad y se recupera al final de la misma<sup>186</sup>. Aunque la resistencia a la insulina puede manifestarse en ausencia de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

obesidad, tal y como acontece durante la pubertad y en determinados grupos étnicos, como los afroamericanos e hispanos, son los niños y adolescentes obesos el grupo de mayor riesgo de presentarla, expresando diferentes grados de insulinoresistencia y compensación metabólica<sup>99</sup>. El fenotipo de la insulinoresistencia se caracteriza por una obesidad predominantemente de tipo central y por diversas alteraciones metabólicas, hormonales y cardiovasculares<sup>180</sup>. En la tabla 2, se resumen las condiciones asociadas a resistencia a la insulina.

Tabla 2. Alteraciones asociadas a resistencia a la insulina (adaptado de Reaven, 2005)<sup>180</sup>

Alteración del metabolismo hidrocarbonado	Alteración de la glucemia en ayunas Tolerancia a la glucosa alterada Diabetes mellitus tipo 2
Dislipemia	Hipertrigliceridemia Disminución del colesterol HDL Elevación de lipoproteínas LDL pequeñas y densas Incremento postprandial de lipoproteínas ricas en triglicéridos
Disfunción endotelial	Adhesión de células mononucleares aumentada Incremento de moléculas de adhesión celular Disminución de la vasodilatación endotelial
Aumento de factores procoagulantes	Aumento del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 Hiperfibrinogemia
Cambios hemodinámicos	Aumento de la actividad del sistema nervioso simpático Elevación de la retención renal de sodio Hipertensión arterial
Aumento de mediadores inflamatorios	Elevación de PCR, IL-6, TNF- $\alpha$ y leptina
Alteración del metabolismo del ácido úrico	Aumento de los niveles plasmáticos de ácido úrico Disminución de su aclaramiento renal
Alteraciones cutáneas	<i>Acantosis nigricans</i> , estrías de distensión Acné, hirsutismo (hiperandrogenismo)
Esteatosis hepática no alcohólica	
Incremento de la secreción ovárica de testosterona. Hiperandrogenismo suprarrenal	
Alteraciones respiratorias durante el sueño	

### 3.1.2. Cuantificación de la resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina es un buen predictor de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y del síndrome metabólico. Es un parámetro relevante en niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad. Sin embargo, existe disparidad respecto a su

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 3256992	Código de verificación: xHbUjdDa
Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00



definición y evaluación en la edad pediátrica<sup>186</sup>. Esto se debe a las diferentes técnicas disponibles para medir la sensibilidad a la insulina, con distinta metodología e interpretación, y a la escasez de estudios al respecto en población pediátrica que permitan definir un punto de corte y su correlación con desencadenantes cardiovasculares<sup>162,187,188</sup>. A esto se le añade el hecho de que la sensibilidad a la insulina es dependiente de la edad, sexo, raza, estadio puberal, tipo de dieta y actividad física, entre otros, con las dificultades que conlleva en su interpretación<sup>182,189-192</sup>.

El *clamp* es el *estándar de oro* para la determinación de la resistencia a la insulina. Permite conocer tanto la sensibilidad tisular a la insulina como la respuesta de la célula  $\beta$  pancreática a la glucosa<sup>193</sup>. Sin embargo se trata de un método muy complejo, invasivo, caro y engorroso, y por tanto, difícil de llevar a cabo en la práctica clínica habitual, por lo que se utiliza con fines de investigación. Por ello, se han desarrollado otros métodos para la cuantificación de la resistencia insulínica, más prácticos para fines asistenciales y basados en la determinación de la insulinemia, basal o tras estímulo<sup>194,195</sup>.

La resistencia a la insulina induce un mecanismo compensatorio de hipersecreción de insulina. Por tanto, la determinación de la insulinemia basal permite conocer de forma indirecta la existencia de insulinoresistencia<sup>99</sup>. La limitación de la cuantificación de la insulinemia en ayunas radica en que es dependiente de los factores biológicos descritos con anterioridad<sup>182,187</sup> y de la falta de estandarización de la técnica bioquímica<sup>196</sup>. Además, su validez desciende cuando fracasa el mecanismo compensatorio y disminuye la secreción de insulina, como ocurre en los pacientes afectados de diabetes mellitus tipo 2, aunque exista una importante resistencia insulínica<sup>197</sup>. Aunque no existe un valor estandarizado, suele considerarse el valor de  $15\mu\text{U/ml}$ , como indicativo de hiperinsulinemia y consiguientemente de resistencia a la insulina<sup>10,187</sup>. Algunos autores utilizan sus propios valores de referencia. López Capapé et al., definen insulinoresistencia tomando como referencia el percentil 95 de insulinemia en ayunas de una población sana sin sobrepeso ni obesidad, estableciendo un valor de  $10,5\mu\text{U/ml}$  en prepúberes y  $15\mu\text{U/ml}$  en púberes<sup>198</sup>. Goran et al., por otra parte, sugieren el punto de corte de insulinemia basal de  $15\mu\text{U/ml}$  en prepúberes,  $30\mu\text{U/ml}$  en púberes y  $20\mu\text{U/ml}$  en el adulto<sup>199</sup>.

Basándose en la interdependencia entre glucemia e insulina, y con el objetivo de mejorar la precisión diagnóstica de la insulinoresistencia mediante la determinación de la

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

insulinemia basal, se han establecido otros métodos de cuantificación de la resistencia a la insulina. La validez de estos métodos en niños y adolescentes obesos, se ha evaluado mediante diversas pruebas confirmatorias (prueba de tolerancia oral a la glucosa, prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa y clamp) con resultados variables, aunque generalmente óptimos<sup>195,200-202</sup>. Sin embargo, y aunque no han demostrado ser superiores a la insulinemia basal en la interpretación de la resistencia insulínica<sup>196</sup>, se recomienda su uso junto a la determinación de la insulinemia en ayunas, puesto que han demostrado utilidad en la práctica clínica por su simplicidad y su buena correlación con el estándar de oro<sup>203,204</sup>.

El índice HOMA (*Homeostasis Model Assessment*) u HOMA-IR propuesto por *Mathews et al.* en 1985, es el método indirecto más utilizado para el diagnóstico de resistencia a la insulina en la población pediátrica. Su fundamento reside en que cuando existe resistencia a la insulina, la glucemia tiende a mantenerse en valores cercanos a la normalidad, a expensas de una elevada secreción de insulina, mientras que cuando disminuye la secreción de insulina, en fases avanzadas, ésta se mantiene en valores cercanos a la normalidad a expensas de la elevación de la glucemia. Es un modelo matemático donde se utilizan las concentraciones de glucosa e insulina en ayunas de acuerdo con la siguiente fórmula:  $HOMA-IR = \frac{[insulina\ plasmática\ basal\ (\mu U/ml) \times glucosa\ plasmática\ basal\ (mmol/L)]}{22.5}$ <sup>205</sup>.

El índice QUICKI (*Quantitative Insulin Check Index*), desarrollado por Katz et al., se basa en un modelo logarítmico que también se calcula a partir de las concentraciones de glucosa e insulina en ayunas mediante la siguiente ecuación:  $QUICKI = \frac{1}{[\log\ insulina\ plasmática\ en\ ayuno\ (\mu U/ml) + \log\ glucosa\ plasmática\ en\ ayuno\ (mg/dl)]}$ . Al ser un índice de sensibilidad, el cociente desciende a medida que aumentan la glucemia e insulinemia basales<sup>206</sup>.

Los modelos previamente descritos no hacen distinción entre la sensibilidad hepática o periférica a la insulina. La relación entre las concentraciones de glucosa e insulina basales simplemente refleja el balance entre la utilización de glucosa hepática y la secreción de insulina, que se mantiene por retroalimentación entre la célula  $\beta$  y el hígado<sup>207</sup>. Aunque tanto el índice HOMA-IR como el QUICKI, han demostrado tener una buena correlación

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

con el clamp<sup>196,201,203,208</sup>, es el HOMA-IR el índice más utilizado en la práctica clínica habitual<sup>202</sup>.

En población pediátrica nos encontramos de nuevo con la limitación en relación a la falta de un acuerdo internacional sobre el valor de HOMA-IR diagnóstico de resistencia a la insulina. En niños, a diferencia de los adultos, se suele tomar como referencia un punto de corte más elevado, debido a la influencia de la edad y la pubertad en la resistencia a la insulina<sup>189</sup>. El valor de 3,16 propuesto por Keskin et al. como punto de corte es uno de los más utilizados y de mayor aceptación<sup>202</sup>. En el estudio llevado a cabo por Lee et al., en 1802 adolescentes de 12 a 19 años pertenecientes al NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*), se sugiere de nuevo este punto de corte para HOMA-IR, correspondiente al cuartil superior de la muestra<sup>189</sup>. Tresaco et al., establecen un valor cercano a 3 como punto de corte para el índice HOMA-IR por su relación con síndrome metabólico en población infantil<sup>209</sup>. López Capapé define insulinoresistencia teniendo en cuenta el percentil 95 de insulinemia en ayunas y HOMA-IR de una población sana de niños con normopeso, correspondiendo este último a los valores 2,4 para prepúberes y 3 para púberes<sup>198</sup>. García Cuartero objetiva que la insulinemia y el HOMA-IR se incrementan a medida que lo hace el desarrollo puberal y obtienen el valor de 3,43 como el percentil 90 del HOMA-IR en una población sana de 372 niños y niñas de varias edades y diferentes estadios puberales<sup>187</sup>. Por último, otros autores utilizan otros valores de referencia, a partir de estudios de población adulta o de poblaciones propias, con puntos de corte comprendidos entre 1,14 y 5,56<sup>188,210-212</sup>.

La valoración de la insulinemia mediante la prueba de tolerancia oral a la glucosa o sobrecarga oral de glucosa a través de la administración de 1,75 g/Kg de glucosa vía oral (máximo 75 gr), también permite determinar la existencia de resistencia a la insulina. Así, valores de insulinemia superiores a 75 µU/ml a los 120 minutos o picos superiores a 150 µU/ml en cualquier momento de la prueba, se consideran definitorios de insulinoresistencia. Su ventaja sobre la cuantificación de la insulinemia basal, radica en que valora tanto la sensibilidad hepática a la insulina como la periférica<sup>213</sup>.

Aunque la resistencia a la insulina suele cuantificarse mediante pruebas de laboratorio, existen signos clínicos que pueden orientar hacia su existencia y completar el diagnóstico.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

La *acantosis nigricans* es una lesión cutánea caracterizada por un engrosamiento del estrato córneo que da lugar a una pigmentación característica en zonas de flexión. Los queratinocitos humanos expresan receptores para la insulina, por lo que en situación de hiperinsulinemia, éstos se activan. Además, citocinas como el TNF- $\alpha$ , involucrado en el proceso inflamatorio crónico de la obesidad, inducen la proliferación de los queratinocitos. La importancia de la *acantosis nigricans* radica en que puede ser indicativa de hiperinsulinemia e insulinoresistencia, incluso previamente a su detección mediante pruebas de laboratorio, por lo que se recomienda su búsqueda de forma sistemática en niños obesos. Asimismo, persiste en la fase de descompensación de la resistencia a la insulina, donde los niveles de insulina pueden ser normales o bajos<sup>99,214,215</sup>.

### 3.2. Alteración del metabolismo hidrocarbonado

Mientras el mecanismo compensatorio de hipersecreción insulínica funcione, el niño obeso con resistencia a la insulina conseguirá mantener la normoglucemia. Pero en cuanto este mecanismo fracase, aparecerán las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. La *Asociación Americana de Diabetes* (ADA) define el “estado prediabético” como una glucemia basal alterada y/o una intolerancia a la glucosa<sup>216</sup>. Una parte de estos pacientes, progresarán a diabetes tipo 2 como resultado del deterioro gradual de la respuesta de la insulina al estímulo glucémico<sup>217-219</sup>. No obstante, el grado de resistencia a la insulina varía entre los individuos con obesidad, y no todos desarrollan diabetes mellitus tipo 2. El mecanismo no es del todo conocido, pero se postula la existencia de una deficiencia primaria de las células  $\beta$  pancreáticas, que empeoraría con el progreso de la insulinoresistencia, desencadenando finalmente la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono<sup>220-222</sup>. Este deterioro es más acentuado en la población infantil obesa que en adultos, influyendo en gran medida la predisposición genética<sup>223</sup>.

La diabetes mellitus tipo 2 es una entidad de reciente aparición en la edad pediátrica, surgida de forma paralela a la epidemia de obesidad. Por ello es conveniente la identificación precoz del *estado prediabético*, para evitar su progresión a la diabetes tipo 2. En el año 2010 la ADA estableció los criterios diagnósticos de diabetes y prediabetes<sup>216,224</sup>, manteniéndose vigentes en los años posteriores<sup>225,226</sup> y hasta la actualidad<sup>227</sup>. A

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

continuación se muestran las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado según la ADA<sup>216</sup>:

- Prediabetes:
  - Alteración de la glucemia en ayunas (AGA): glucemia basal entre 100-125 mg/dl
  - Intolerancia a la glucosa o alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG): glucemia tras la sobrecarga oral de glucosa entre 140-200 mg/dl
  - HbA1c: 5,7-6,4%
  
- Diabetes Mellitus:
  - Clínica cardinal de hiperglucemia y glucemia al azar  $\geq 200$  mg/dl, o
  - glucemia en ayunas  $\geq 126$  mg/dl, o
  - glucemia  $\geq 200$  mg/dl tras sobrecarga oral de glucosa, o
  - HbA1c  $\geq 6,5\%$

### 3.3. Dislipemia

La dislipemia o alteración del metabolismo de los lípidos es una alteración de origen genético o adquirido que afecta a los niveles absolutos o a la proporción de las lipoproteínas plasmáticas. Influye bien de forma independiente o bien asociada a otros factores de riesgo cardiovascular, en el desarrollo de la aterogénesis<sup>146,228</sup>. Mediante estudios longitudinales se ha podido estudiar cuál de las alteraciones lipídicas se asocia con mayor exactitud con la ateromatosis en el adulto<sup>229,230</sup>. En el *Bogulosa Heart Study*, tras la determinación del perfil lipídico en 427 niños de 5 a 17 años de edad durante un periodo de seguimiento de 17 años, se determinó que el LDL-c, el HDL-c y los triglicéridos eran los parámetros que mostraban una mayor asociación, junto al aumento del IMC y la hipertensión arterial, con el riesgo cardiovascular del adulto<sup>231</sup>. Por tanto, la llamada *dislipemia aterogénica*, asociada al incremento de la grasa corporal, se caracteriza por el aumento de los triglicéridos y del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) y por el descenso del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc)<sup>232,233</sup>.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

Se exponen a continuación los valores de referencia del perfil lipídico recomendados para población pediátrica según la Academia Americana de Pediatría (AAP)<sup>234</sup> y *The National Cholesterol Education Panel* (NCEP)<sup>235</sup>, así como los puntos de corte aceptados para la definición de dislipemia en el síndrome metabólico según la *International Federation of Diabetes* (IDF)<sup>236</sup>.

- Colesterol total:
  - Valores normales: < 170 mg/dl
  - Valores límite: 170-199 mg/dl
  - Valores elevados: ≥ 200 mg/dl
- LDL-c:
  - Valores normales: < 110 mg/dl
  - Valores límite: 110-129 mg/dl
  - Valores elevados: ≥ 130 mg/dl
- HDL-c:
  - Valores normales: ≥ 40 mg/dl
  - Valores disminuidos: < 40 mg/dl \*
- Triglicéridos:
  - Valores normales: < 100 mg/dl
  - Valores límite: 100-149 mg/dl
  - Valores elevados: ≥ 150 mg/dl \*

\*Definición de dislipemia en el síndrome metabólico según la IDF (valores de HDLc inferiores a 40 mg/dl y/o valores de triglicéridos iguales o superiores a 150 mg/dl)

La dislipemia asociada al exceso de grasa corporal se relaciona con las hormonas del tejido adiposo: leptina, insulina y adiponectina. Cuando el contenido graso corporal se encuentra elevado, aumenta la secreción de leptina por parte de los adipocitos. Los niveles elevados de leptina estimulan la lipólisis, con liberación de ácidos grasos libres, contribuyendo a la hipertrigliceridemia. Además, la leptina estimula la secreción de insulina por la célula  $\beta$  pancreática en situación de exceso de grasa corporal, incrementando la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina, que a su vez promueve el depósito graso y la expresión adipocitaria de leptina<sup>237,238</sup>.

La adiponectina es el nexo de unión entre adiposidad, resistencia a la insulina y metabolismo lipídico. Aumenta la sensibilidad a la insulina y mejora la oxidación lipídica

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

tisular, lo que da lugar al descenso de los triglicéridos y de los ácidos grasos libres circulantes y los contenidos en hígado y músculo<sup>239</sup>. Asimismo presenta actividad antiinflamatoria y antiaterogénica. Por tanto, la disminución de la adiponectina que se relaciona con la obesidad, justifica la alteración del perfil lipídico e incrementa el riesgo aterogénico<sup>240</sup>.

Por tanto, la sensibilidad a la insulina juega un papel fundamental en la patogénesis de la dislipemia, tal como se detalló previamente. La resistencia a la insulina a nivel del adipocito actúa como una agresión inicial, que conduce a una mayor hidrólisis intracelular de triglicéridos y a la liberación de ácidos grasos a la circulación, que a través del sistema porta son conducidos a los órganos sensibles a la insulina. En el hígado se incrementa la lipogénesis provocando hipertrigliceridemia y acúmulo de ácidos grasos, que a su vez causan lipotoxicidad e incrementan la insulinoresistencia a nivel hepático, agravando la situación. Es decir, la incapacidad de los adipocitos para almacenar triglicéridos parece ser el desencadenante de la dislipemia característica de la resistencia a la insulina<sup>233</sup>.

Por otra parte, el exceso de ácidos grasos libres circulantes, se asocia con el incremento de la secreción hepática de VLDL y su unión a los triglicéridos. Los triglicéridos que forman parte de las VLDL se intercambian por ésteres de colesterol de las HDL y de las LDL. Aunque la mayor parte de los ésteres de colesterol regresan al hígado, una proporción de los mismos se fijan a las paredes arteriales. Las LDL y las HDL unidas a triglicéridos sufren lipólisis por medio de la lipasa hepática, con la consecuente disminución del tamaño de las mismas. Las HDL que han sufrido lipólisis se aclaran de la circulación más fácilmente, disminuyendo la concentración de las HDL circulantes y por consiguiente, la capacidad anti-aterogénica y antioxidante de las mismas. Por otro lado, las LDL resultantes, más pequeñas y densas, y de mayor capacidad aterogénica, penetran mejor en la íntima de la pared vascular<sup>241-243</sup>.

### 3.4. Hipertensión arterial

De forma fisiológica las cifras de tensión arterial aumentan hasta la pubertad, correlacionándose con la edad, el peso, y principalmente con la talla. En el documento de consenso *The fourth report of high blood pressure in children and adolescent*<sup>244</sup> publicado en 2004, se definió hipertensión arterial (HTA) como la elevación de la tensión arterial

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

sistólica y/o diastólica promedio por encima del percentil 95 para una determinada edad, sexo y talla. Asimismo, se denominó prehipertensión arterial a la existencia de niveles promedio de tensión arterial sistólica y/o diastólica mayores o iguales al percentil 90 e inferiores al percentil 95 para una determinada edad, sexo y talla.

Más recientemente ha sido publicada la *Practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescent*<sup>245</sup> o también llamada Guía Americana, cuyos valores de referencia para la tensión arterial derivan de la cohorte de 2004, pero tomando como referencia para el cálculo de los percentiles, solo a los niños con un peso normal. De esta manera, al excluir a los niños con sobrepeso y obesidad incluidos en la cohorte original, se evitó el sesgo que podría resultar de infradiagnosticar la HTA. Para el diagnóstico de HTA se utilizan los percentiles de TA para edad, sexo y talla hasta los 13 años de edad. A partir de los 13 años se utilizan los criterios del adulto (130/80 mmHg), argumentando que es más fácil identificar a aquellos niños con mayor riesgo cardiovascular, puesto que el umbral de TAS de 130 mmHg a la edad de 13 años es inferior al P95 específico para edad, sexo y talla en el caso de los varones. No obstante, en el caso de las mujeres, el p95 no alcanza el valor de 130 mmHg<sup>246</sup>.

Se muestran a continuación los criterios definitorios según la Guía Americana para el diagnóstico de HTA<sup>245</sup>:

- En niños menores de 13 años:
  - Tensión arterial normal, si la tensión arterial sistólica y diastólica es inferior al p90, según edad, sexo y talla
  - Tensión arterial normal-alta, si la tensión arterial sistólica y/o diastólica es superior o igual al percentil 90 e inferior al percentil 95 según edad, sexo y talla, o inferior a 120/80 mmHg (elección del menor valor)
  - Hipertensión arterial, si la tensión arterial sistólica y/o diastólica es superior o igual al percentil 95 ( $\geq$  p95), según edad, sexo y talla. A su vez, la HTA se clasifica en 2 estadios:
    - HTA estadio 1 para valores de tensión arterial sistólica y/o diastólica comprendidos entre el percentil  $\geq$  p95 y el percentil  $<$ 95 + 12 mmHg, o entre 130/80 a 139/89 mmHg (elección del menor valor)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00



- HTA estadio 2: para valores de tensión arterial sistólica y/o diastólica  $\geq$  p95 + 12 mmHg, o  $\geq$  140/90 mmHg (elección del menor valor)

- En niños con edad igual o superior a 13 años (criterios del adulto):
  - Tensión arterial normal, si la tensión arterial sistólica y diastólica es inferior a 120 mmHg y 80 mmHg, respectivamente
  - Tensión arterial normal-alta, si la tensión arterial sistólica está comprendida entre 120 y 129 mmHg y la tensión arterial diastólica es inferior a 80 mmHg
  - HTA estadio 1, si la tensión arterial sistólica y diastólica está comprendida en el intervalo de 130/80 a 139/89 mmHg
  - HTA estadio 2, si la tensión arterial sistólica y diastólica es superior a 140/90 mmHg

Está demostrada la relación entre obesidad infantil, el incremento de la tensión arterial y el riesgo de padecer HTA<sup>247,248</sup>, jugando un papel fundamental en la génesis de la enfermedad cardiovascular y cerebrovascular<sup>233,249-251</sup>. Asimismo diversos estudios han avalado la asociación entre hiperinsulinemia y resistencia a la insulina y la presencia de HTA<sup>252,253</sup>. La insulinoresistencia actúa favoreciendo el desarrollo de HTA, por varios mecanismos. Por una parte, la hiperinsulinemia ocasiona la liberación de sustancias con acción antinatriurética, con el consecuente aumento de la reabsorción tubular renal de sodio. A esto se une la activación del sistema nervioso simpático por parte de la leptina y por la propia resistencia a la insulina, disminuyendo la respuesta vasodilatadora<sup>233,254,255</sup>. Además, la hipertrofia e hiperplasia adipocitaria ocasionan un incremento en la secreción de angiotensina, y la propia hiperinsulinemia estimula al sistema renina-angiotensina-aldosterona, contribuyendo a la disfunción vascular<sup>256</sup>. Finalmente, el exceso de LDL-c favorece la peroxidación lipídica del endotelio, alterando su estructura y función, lo que promueve la vasoconstricción junto a la disminución del óxido nítrico. De esta forma, la

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

aposición de los lípidos en las arterias y la formación de las placas de ateroma, disminuyen la elasticidad vascular e incrementan las resistencias vasculares<sup>257</sup>.

### 3.5. Síndrome metabólico

#### 3.5.1 Antecedentes: Síndrome metabólico en el adulto

La resistencia a la insulina es considerada la base fisiopatológica de una serie de entidades que pueden coexistir en un mismo individuo incrementando el riesgo de enfermedad cardiovascular. Este concepto fue desarrollado por primera vez por Reaven en 1988 denominándolo *Síndrome X*<sup>258</sup>. Reaven postula que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensadora, son los desencadenantes de una serie de alteraciones aparentemente no relacionadas, como la intolerancia a los hidratos de carbono, la hipertrigliceridemia y la disminución del HDL-c, cuyo desenlace es el mismo. Con esta definición fisiopatológica se incide por primera vez en la importancia de prevenir el riesgo cardiovascular y el desarrollo de diabetes tipo 2 en pacientes con resistencia a la insulina compensada con hiperinsulinemia, ya que, aunque en estadios precoces puede mantenerse la normoglucemia, también puede alterar el perfil lipídico, y como consecuencia provocar enfermedad coronaria.

Posteriormente, a raíz de los nuevos hallazgos y síndromes clínicos relacionados con la insulinoresistencia y la enfermedad cardiovascular, se propusieron diferentes nombres para la denominación de esta entidad. El *Síndrome Metabólico* es el concepto diagnóstico actual, que trata de identificar a aquellas personas en situación de riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular<sup>259,260</sup>.

En 1998, el grupo para el estudio de la diabetes de la OMS, publicó en el documento *Definición, diagnóstico y clasificación de la Diabetes Mellitus y sus complicaciones*<sup>261</sup>, los criterios para la definición de síndrome metabólico. Se consideró a la resistencia a la insulina como el principal factor de riesgo subyacente, por lo que para el diagnóstico de síndrome metabólico era imprescindible presentar alguna de las condiciones relacionadas con la alteración del metabolismo hidrocarbonado o insulinoresistencia. A este criterio se añadirían dos factores de riesgo adicionales: obesidad, hipertensión arterial, niveles

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

elevados de triglicéridos, niveles reducidos de colesterol unidos a lipoproteínas de alta densidad (HDL-c) o microalbuminuria. Un año más tarde, el *European Group for the Study of Insuline Resistance (EGIR)*<sup>262</sup>, modifica los criterios de la OMS, eliminando la microalbuminuria como criterio diagnóstico, entre otros cambios.

En el año 2001, el *National Cholesterol Education Program (NCEP)* publica en el documento titulado "*Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III o ATP III)*"<sup>177</sup>, una nueva definición para síndrome metabólico de mayor aplicabilidad, pues todos sus componentes, considerados factores de riesgo cardiovascular, pueden determinarse fácilmente en la práctica asistencial. Los criterios de la NCEP-ATP III no requieren la demostración de resistencia a la insulina. Además, no se exige la presencia de un factor obligatorio para el diagnóstico, sino de la presencia de tres de los siguientes cinco factores definitorios: obesidad abdominal, triglicéridos elevados, reducción del colesterol HDL, presión arterial elevada y glucosa en ayunas elevada o diabetes mellitus tipo 2. En ausencia de enfermedad cardiovascular o de diabetes mellitus tipo 2, el síndrome metabólico es un predictor de estas condiciones. Una vez que se desarrollan la enfermedad cardiovascular o la diabetes, el síndrome metabólico a menudo está presente, y la cantidad de componentes del síndrome metabólico contribuye a la progresión y gravedad de la enfermedad.

En 2005, la *International Diabetes Federation (IDF)* propone una definición de consenso internacional<sup>263</sup>. Se asemeja a la propuesta por la NCEP-ATP III, pero considerando a la obesidad central como un criterio *sine quam non* para el diagnóstico, junto con el cumplimiento de otros dos criterios. Por ello, propone puntos de corte de perímetro de cintura. Estos criterios son revisados en 2009 por la propia IDF junto con otras asociaciones internacionales<sup>264</sup>, manteniendo puntos de corte similares a los de 2005 para los diferentes criterios y resaltando la importancia del perímetro de cintura en la definición de síndrome metabólico, aunque deja de considerarse un criterio indispensable.

La diversidad en las definiciones existentes para síndrome metabólico en el adulto, supone una dificultad en la práctica clínica para la identificación y diagnóstico del paciente de riesgo. En las definiciones no solo varían los criterios mayores entre los distintos consensos, sino que además un mismo criterio puede tener distinto punto de corte. Por tanto, algunos sujetos pueden cumplir criterios diagnósticos para una definición pero no

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

para otras. En la tabla 3a se exponen las definiciones para síndrome metabólico, más relevantes en el adulto.

### 3.5.2. Síndrome metabólico en la población pediátrica

En la edad pediátrica, el diagnóstico de síndrome metabólico es aún más complejo. En la literatura se han realizado diversos intentos de caracterización del síndrome metabólico en la infancia, mediante modificaciones de las definiciones del adulto. Sin embargo, al ser el niño un organismo dinámico, con constantes cambios biológicos que afectan al crecimiento y desarrollo, no son aplicables los valores utilizados en el adulto como puntos de corte para cada parámetro. Por ello, algunos autores han intentado establecer puntos de corte acordes a percentiles para cada grupo de edad y sexo. Es decir, en el síndrome metabólico en la edad pediátrica han de tenerse en cuenta la definición utilizada, los valores de referencia para cada parámetro y las tablas usadas para el cálculo de los percentiles<sup>265</sup>. Quedando aún la incógnita de cuáles son las mejores variables pronósticas del riesgo de enfermedad cardiovascular y cuáles son los puntos de corte más adecuados<sup>250</sup>. Debido a estas limitaciones, algunos autores dudan de la fiabilidad del diagnóstico de síndrome metabólico en la infancia y del beneficio de aplicar este concepto a estas edades, prefiriendo simplemente que se identifiquen y se traten estos factores de riesgo de forma individual<sup>266-268</sup>.

En el año 2003 se publica el primer estudio longitudinal sobre prevalencia de síndrome metabólico en adolescentes. Cook et al.,<sup>176</sup> definen síndrome metabólico adaptando para población pediátrica, la definición de la NCEP-ATP III para adultos. Se basan en el llamado *efecto tracking* o persistencia a lo largo de la infancia y de la vida adulta de los distintos componentes del síndrome metabólico. Para ello utilizan los criterios del “*NCEP Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents*”<sup>235</sup> sobre dislipemia, de la “*American Diabetes Association*” sobre diabetes mellitus tipo 2 en la infancia y la adolescencia<sup>174</sup> y de la “*Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents*”<sup>269</sup> para el diagnóstico de hipertensión arterial.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

De Ferranti et al.<sup>270</sup> en 2004, basándose también en los criterios de la NCEP-ATP III, publica unos criterios definitorios de síndrome metabólico, con unos puntos de corte menos restrictivos que los propuestos por Cook, y por tanto, con una mayor sensibilidad para detectar síndrome metabólico.

Ford et al.,<sup>271</sup> en el año 2005, en un estudio de prevalencia de síndrome metabólico en adolescentes de 12 a 17 años utiliza la definición de Cook, pero modificando el criterio referente al valor de glucemia plasmática en ayunas, basándose en las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes vigentes en ese momento<sup>272</sup>. Posteriormente, en 2008, es Cook quien acepta también dicho criterio, denominándose esta variante como adaptación de Cook/Ford<sup>273</sup>.

Teniendo en cuenta la definición de síndrome metabólico para adultos de la OMS y adaptándola a los resultados de su estudio poblacional en edad pediátrica, Goodman et al.<sup>274</sup>, definen síndrome metabólico con el criterio indispensable de diabetes mellitus o resistencia a la insulina.

Otros autores también han realizado adaptaciones de las definiciones de la NCEP-ATPIII, como Cruz et al.<sup>275</sup> y Weiss<sup>36</sup>, y de la OMS, como Lambert et al.<sup>276</sup>, pero con una menor repercusión que las previas. En nuestro país, Tapia Ceballos<sup>212</sup>, propone una adaptación de la definición de la NCEP-ATPIII, según tablas de referencia nacionales.

En el año 2007, la *International Diabetes Federation* (IDF)<sup>236</sup>, con el fin de superar las diferencias definitorias existentes hasta ese momento, propone una definición de consenso para el síndrome metabólico en la infancia. La IDF considera el diagnóstico de síndrome metabólico a partir de los 10 años de edad, siempre y cuando exista obesidad abdominal (perímetro de cintura  $\geq$  p90), junto a otros dos criterios:

- Glucemia en ayunas  $\geq$  100 mg/dl o diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2
- Triglicéridos  $\geq$  150 mg/dl
- HDL-c  $<$  40 mg/dl

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

- Hipertensión arterial (tensión arterial sistólica  $\geq$  130 mmHg y/o tensión arterial diastólica  $\geq$  85 mmHg).

La definición de síndrome metabólico de la IDF en niños de 10 a 16 años es similar a la utilizada para adultos, excepto en que la definición para adolescentes utiliza percentiles de circunferencia de cintura específicos según población de referencia, y un nivel de corte para colesterol HDL, en lugar de un límite específico para sexo. En mayores de 16 años se utilizan los criterios de síndrome metabólico del adulto<sup>263</sup>. En menores de 6 años, se concluye que no hay referencias suficientes para diagnosticar esta entidad. Y entre los 6 y 10 años, aunque no puede establecerse el diagnóstico de síndrome metabólico, se insiste en el seguimiento estrecho en caso de obesidad abdominal. En este grupo de edad, se recomienda la medición del perímetro de cintura de forma sistemática y ampliar el estudio en caso de historia familiar de riesgo (diabetes mellitus tipo 2, dislipemia, enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial u obesidad). Una vez más, la IDF recalca el papel de la obesidad central en la fisiopatología del síndrome metabólico.

Más recientemente, el grupo europeo del estudio IDEFICS (*Identification and prevention of Dietary- and lifestyle-induced health Effects in Children and infantS*)<sup>277</sup>, propone una nueva definición de síndrome metabólico en la infancia. La resistencia a la insulina definida por el HOMA-IR, se utiliza como criterio diagnóstico de alteración del metabolismo hidrocarbonado. Además, se establecen dos situaciones o puntos de corte diferentes: aquellos pacientes que necesitan monitorización estrecha (en los que al menos tres ítems del síndrome metabólico exceden el percentil 90) y aquellos en los que además se necesita una intervención (presentan al menos tres ítems del síndrome metabólico que exceden el percentil 95).

En las tablas 3b y 3c, se desarrollan las definiciones de síndrome metabólico más relevantes en la edad pediátrica, utilizadas en estudio poblacionales.

La falta de criterios unificados dificulta la comparativa entre estudios. De ahí que prevalencia del síndrome metabólico pueda variar entre un 3% y un 39 %, en función de los criterios utilizados<sup>276,278-281</sup>. Asimismo, la prevalencia de síndrome metabólico es superior en la población pediátrica obesa<sup>176,282,283</sup>, y se incrementa a medida que empeora el grado de obesidad<sup>36,176</sup>.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

Por otra parte, durante la etapa puberal se producen cambios en los parámetros metabólicos que comprenden el síndrome metabólico, lo que da lugar a una importante variabilidad individual para confirmar el diagnóstico<sup>266,284</sup>. Es decir, la inestabilidad en el diagnóstico del síndrome metabólico durante el desarrollo puberal, hace que las estimaciones de prevalencia sean aún menos fiables<sup>285</sup>.

### 3.5.3. Implicaciones del síndrome metabólico

En adultos, el síndrome metabólico ha mostrado ser un factor de riesgo importante para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y de enfermedad cardiovascular<sup>176,286-290</sup>. Por tanto, permite identificar a los individuos con mayor riesgo de padecer enfermedad cardiovascular respecto a la población general. Este incremento del riesgo parece estar principalmente relacionado con la agrupación de varios factores de riesgo o con la asociación de la resistencia a la insulina con el síndrome metabólico, más que con la obesidad per se<sup>266,291-293</sup>.

En contraste con los datos disponibles en adultos, las consecuencias metabólicas y cardiovasculares a largo plazo para la edad pediátrica, no están del todo bien definidas. Sin embargo, cada vez es más conocida su base fisiopatológica. Se ha demostrado que, bien de forma individual o bien agrupadas como síndrome metabólico, estas alteraciones metabólicas y cardiovasculares muestran una intensa relación con la obesidad infanto-juvenil, especialmente abdominal, y con la resistencia a la insulina<sup>35,36</sup>. La resistencia a la insulina es un factor fundamental en el desarrollo de síndrome metabólico en niños. Esto explicaría por qué no todos los niños obesos lo desarrollan, a pesar del demostrado efecto de la obesidad en el desarrollo de síndrome metabólico en la infancia<sup>294</sup>. La sensibilidad a la insulina en niños y adolescentes obesos con criterios de síndrome metabólico, puede llegar a ser un 62% menor que la de aquéllos que no reúnen dichos criterios. Asimismo la sensibilidad a la insulina guarda una relación independiente e inversa con los niveles de triglicéridos y de tensión arterial, y directa con el colesterol HDL<sup>275</sup>. Estos hallazgos ponen de manifiesto que el efecto de la obesidad sobre el perfil lipídico y la tensión arterial está mediado por la resistencia a la insulina, resaltando la importante influencia de la misma en la fisiopatología del síndrome metabólico en niños<sup>295</sup>.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

Existen escasos estudios longitudinales en niños y adolescentes con síndrome metabólico. En un estudio con un periodo de seguimiento de 10 años, de una cohorte del *National Heart, Lung, and Blood Institute Lipid Research Clinics Princeton Prevalence Study* y del *Princeton Follow-up Study*<sup>296</sup> se identificaron los factores de riesgo presentes en la infancia que podrían predecir la aparición de síndrome metabólico. El perímetro de cintura y los triglicéridos séricos al inicio del estudio fueron predictivos de síndrome. Por cada aumento de 1 cm en la circunferencia de la cintura, el riesgo de desarrollar síndrome metabólico aumentó un 7,4%; y por cada aumento de 1 mg/dl en el nivel de triglicéridos, el riesgo de síndrome metabólico aumentó un 1,3%. En otro estudio realizado en 771 adultos que pertenecieron durante su infancia a la cohorte del *Lipid Research Clinics*, la incidencia de enfermedad cardiovascular fue mayor en adultos con el antecedente de síndrome metabólico en la infancia respecto a los que no presentaron dicho antecedente (19,4% versus 1,5 %). El síndrome metabólico persistió en la edad adulta en el 68% de los pacientes que cumplían criterios de síndrome metabólico en la infancia<sup>297</sup>. Un análisis de tres grandes estudios (*Fels Longitudinal Study*, *Muscatine Study* y *Princeton Follow-up Study*)<sup>298</sup> objetivó que la combinación de varios factores de riesgo cardiovascular presentaba mayor sensibilidad y especificidad para precedir el desarrollo de síndrome metabólico y diabetes tipo 2 en la edad adulta, que los distintos factores de riesgo separados. Además, la presencia de síndrome metabólico en la infancia y la adolescencia, se ha relacionado con la presencia de aterosclerosis subclínica y otros eventos vasculares en la edad adulta<sup>299-301</sup>.

Por tanto, independientemente de la definición empleada y de las limitaciones descritas anteriormente, la identificación y diagnóstico precoz en la población infanto-juvenil de estas alteraciones de tipo cardiovascular y metabólico, tendrá un papel primordial en la prevención e intervención precoz, de manera que permita frenar su evolución a enfermedad cardiovascular y/o diabetes mellitus tipo 2 en la vida adulta temprana<sup>146</sup>.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00



Tabla 3a. Definiciones de síndrome metabólico en el adulto

	OMS <sup>261</sup>	EGIR <sup>262</sup>	NCEP-ATP III <sup>177</sup>	IDF <sup>263</sup>
Metabolismo hidrocabonado/ Resistencia a la insulina	DM tipo 2 o alteración de la glucemia en ayunas o alteración hidrocabonada o insulinoresistencia (clamp hiperinsulínico euglicémico)	Insulinemia $\geq$ p75 en población no diabética, más Glucemia en ayunas $\geq$ 110mg/dl Intolerancia a la glucosa	Glucemia en ayunas $\geq$ 110 mg/dl	Glucemia en ayunas $\geq$ 100 mg/dl o DM tipo 2
Obesidad	IMC $>$ 30 Kg/m <sup>2</sup> ó CC $>$ 0,90 (varones) CC $>$ 0,85 (mujeres)	PC $\geq$ 94 (varones) PC $\geq$ 80 cm (mujeres)	PC $\geq$ 102 (varones) PC $\geq$ 88 cm (mujeres)	PC $\geq$ 94 (varones europeos) PC $\geq$ 80 cm (mujeres europeas)
Dislipemia	Triglicéridos $\geq$ 150 mg/dl, y/o HDLc $<$ 35 mg/dl (varones) HDLc $<$ 39 mg/dl (mujeres)	Triglicéridos $\geq$ 150 mg/dl, y/o HDLc $<$ 35 mg/dl (varones) HDLc $<$ 39 mg/dl (mujeres)	Triglicéridos $\geq$ 150 mg/dl HDLc $<$ 40 mg/dl (varones) HDLc $<$ 50 mg/dl (mujeres)	Triglicéridos $\geq$ 150 mg/dl HDLc $<$ 40 mg/dl (varones) HDLc $<$ 50 mg/dl (mujeres)
HTA	TA $\geq$ 140/90 mmHg sin tratamiento, o HTA en tratamiento	TA sistólica o diastólica $\geq$ 140/90 mmHg o HTA en tratamiento	TA sistólica o diastólica $\geq$ 130/85 mmHg	TA sistólica o diastólica $\geq$ 130/85 mmHg o HTA en tratamiento
Otros	Microalbuminuria $\geq$ 20 mcg/min o albúmina/creatinina $\geq$ 30 mg/g			

Definición de la OMS: precisa del criterio glucosa/insulina + dos criterios más. Definición del grupo EGIR: precisa del criterio glucosa/insulina + dos criterios más. Definición de la NCEP-ATPIII: Precisa de tres de los cinco criterios. Definición de la IDF: precisa del criterio obesidad abdominal + otros dos criterios. DM: diabetes mellitus; IMC: índice de masa corporal; CC: índice cintura/cadera; PC: perímetro de cintura; HDL: lipoproteínas de alta densidad; TA: tensión arterial; HTA: hipertensión arterial.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

Tabla 3b. Definiciones de síndrome metabólico en edad pediátrica, basadas en la definición de la NCEP-ATPIII del adulto

	Cook et al. 2003 <sup>176</sup>	De Ferranti et al. 2004 <sup>270</sup>	Ford et al. 2005 <sup>271</sup>	Cruz et al. 2004 <sup>275</sup>	Weiss et al. 2004 <sup>36</sup>
Metabolismo hidrocarbonado	Glucemia en ayunas $\geq 110$ mg/dl	Glucemia en ayunas $\geq 110$ mg/dl	Glucemia en ayunas $\geq 100$ mg/dl	Intolerancia a la glucosa (ADA)	Intolerancia a la glucosa (ADA)
Obesidad	PC $\geq$ p90 (según edad y sexo, NHANES III)	PC $>$ p75 (según edad y sexo)	PC $\geq$ p90 (según edad y sexo; NHANES III)	PC $\geq$ p90 (según edad y sexo, NHANES III)	IMC $\geq 2$ SDS (para edad y sexo)
Dislipemia	Triglicéridos $\geq 110$ mg/dl (NCEP)	Triglicéridos $\geq 100$ mg/dl	Triglicéridos $\geq 110$ mg/dl (NCEP)	Triglicéridos $\geq$ p90 (según edad y sexo, NHANES III)	Triglicéridos $>$ p95 (según edad, sexo y raza NCEP)
	HDLc $\leq 40$ mg/dl (NCEP)	HDL-c $<$ 50 mg/dl (excepto en varones de 15-19 años: HDL-c $<$ 45 mg/dl)	HDLc $\leq 40$ mg/dl (NCEP)	HDLc $\leq$ p10 (según edad y sexo, NHANES III)	HDLc $<$ p5 (según edad, sexo y raza NGHS)
HTA	TA sistólica ó TA diastólica $\geq$ p90 (según edad, sexo y talla; NHBPEP)	TA sistólica ó TA diastólica $>$ p90 (según edad, sexo y talla)	TA sistólica ó TA diastólica $\geq$ p90 (según edad, sexo y talla; NHBPEP)	TA sistólica ó TA diastólica $>$ p90 (según edad, sexo y talla; NHBPEP)	TA sistólica ó TA diastólica $>$ p95 (según edad, sexo y talla; NHBPEP)

Definiciones basadas en la NCEP-ATP III, precisan de la presencia de tres de los cinco criterios. DM: diabetes mellitus; IMC: índice de masa corporal; PC: perímetro de cintura; HDL: lipoproteínas de alta densidad; TA: tensión arterial; HTA: hipertensión arterial. Criterios y poblaciones de referencia. ADA: American Diabetes Association. NHANESIII: National Health and Nutrition Examination Survey. NCEP: National Cholesterol Education Program. NHBPEP: National High Blood Pressure Education Program

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

Tabla 3c. Definiciones de síndrome metabólico en edad pediátrica, basadas en las definiciones de la OMS, definición de la IDF e IDEFICS

	Goodman et al. 2004 <sup>274</sup> OMS	Lambert et al. 2004 <sup>276</sup> OMS	IDF 2007 <sup>236</sup>	IDEFICS 2014 <sup>277</sup>
Metabolismo hidrocabonato	DM tipo 2 o glucemia en ayunas > 100 mg/dl o intolerancia hidrocabonada o insulinemia $\geq$ p75	Alteración de la glucosa en ayunas	Glucemia en ayunas $\geq$ 100 mg/dl o DM tipo 2	Monitorización: HOMA-IR $\geq$ P90 o glucemia basal $\geq$ P90 Intervención: HOMA-IR $\geq$ P95 o glucemia basal $\geq$ P95
Obesidad	PC $\geq$ 102 cm (varones) PC $\geq$ 88 cm (mujeres) o IMC > p95	IMC $\geq$ p85	PC $\geq$ p90 (según edad y sexo)	Monitorización: PC $\geq$ P90 (según edad y sexo) Intervención: PC $\geq$ P95 (según edad y sexo)
Dislipemia	Triglicéridos $\geq$ 150 mg/dl	Triglicéridos $\geq$ p75 (BHS)	Triglicéridos $\geq$ 150 mg/dl	Monitorización: Triglicéridos $\geq$ P90 Intervención: Triglicéridos $\geq$ P95
HTA	HDLc < 35 mg/dl (varones) HDLc < 39 mg/dl (mujeres)	HDLc $\leq$ p25 (BHS)	HDLc < 40 mg/dl	Monitorización: HDL-c $\leq$ P10 Intervención: HDL-c $\leq$ P5
	TA sistólica ó TA diastólica $\geq$ 130/85 mmHg	TA sistólica ó TA diastólica $\geq$ p90 (según edad, sexo y talla; NHBPEP)	TA sistólica ó TA diastólica $\geq$ 130/85 mmHg	Monitorización: TA sistólica ó TA diastólica $\geq$ p90 Intervención: TA sistólica ó TA diastólica $\geq$ p95

Definiciones basadas en criterios de la OMS: precisan del criterio glucosa/insulina + dos criterios más. Definición de la IDF: Precisa del criterio obesidad abdominal + dos criterios más. La definición propuesta por la IDEFICS menciona dos niveles de actuación. DM: diabetes mellitus; IMC: índice de masa corporal; PC: perímetro de cintura; HDL: lipoproteínas de alta densidad; TA: tensión arterial; HTA: hipertensión arterial. Criterios y poblaciones de referencia. BHS: Bogalusa Heart Study. NHBPEP: National High Blood Pressure Education Programme

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

### 3.6 Esteatosis hepática no alcohólica

La esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) o hígado graso no alcohólico (HGNA) es una entidad clínico-patológica caracterizada por la presencia de esteatosis o acumulación de grasa macrovesicular en los hepatocitos, en ausencia de consumo de alcohol. Se ha objetivado un incremento llamativo en su diagnóstico conforme al incremento en la prevalencia de obesidad pediátrica, siendo la complicación de tipo digestivo más frecuente en el paciente obeso y la hepatopatía más frecuente en población pediátrica<sup>302-305</sup>. Los estudios epidemiológicos cifran prevalencias de EHNA del 2,6-9,8%, aumentando hasta un 74 % en caso de niños con obesidad<sup>306,307</sup>.

Los hallazgos histológicos, clínicos y la gravedad son amplios. En la infancia se caracteriza por ser generalmente asintomática, correspondiendo a una esteatosis simple. Sin embargo, en caso de inflamación y lesión celular o esteatohepatitis, puede ocasionar dolor abdominal en el cuadrante superior derecho y hepatomegalia. Incluso puede progresar hacia fibrosis y cirrosis hepática<sup>308-311</sup>. Las alteraciones en las transaminasas no siempre están presentes<sup>312-314</sup>.

El diagnóstico de confirmación de la EHNA es anatomopatológico. Sin embargo, se opta por el diagnóstico mediante métodos no cruentos como es la combinación de la realización de la ecografía abdominal y la determinación de las transaminasas, utilizados como método de cribado en población pediátrica obesa<sup>11</sup>. La ecografía de abdomen permite valorar el depósito de grasa intrahepático, aunque con limitaciones para discriminar pequeñas cantidades de grasa, la presencia de inflamación o de cirrosis<sup>315</sup>.

Su patogenia, no del todo determinada, parece ser multifactorial. La obesidad y la resistencia a la insulina parecen ser las claves en su desarrollo. Por una parte, el transporte de ácidos grasos libres desde el tejido adiposo a través de la circulación portal ocasionaría el depósito intrahepático de triglicéridos. Por otra parte, la resistencia insulínica que acontece en el hígado favorecería el depósito lipídico intrahepático, a través de la lipogénesis *de novo*. De esta forma, a nivel hepático se produce una cascada inflamatoria consecuencia del incremento de los ácidos grasos libres y de citoquinas pro-inflamatorias producidos por el tejido adiposo y por el hepatocito disfuncional. Como consecuencia aparecen la esteatosis, cambios inflamatorios, daño tisular y

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

disfunción hepática<sup>316-319</sup>. No obstante, no todos los niños y adolescentes obesos con o sin resistencia a la insulina, desarrollan EHNA, ni evolucionan a esteatohepatitis o cirrosis, por lo que se especula que factores genéticos y ambientales podrían estar implicados<sup>320,321</sup>. Asimismo, la gravedad de la lesión hepática parece estar condicionada por el perfil lipídico aterogénico<sup>322</sup>.

La importancia de la EHNA radica en su asociación a múltiples factores de riesgo cardiovascular, tales como obesidad abdominal, insulinoresistencia, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, dislipemia y síndrome metabólico. Relaciones demostradas en población adulta y pediátrica<sup>306,308,323-328</sup>. Así, se ha demostrado mediante estudios con biopsia hepática, que los niños afectados de EHNA presentan niveles significativamente mayores de glucosa e insulina en ayunas, de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos y de tensión arterial sistólica y diastólica, así como menores de colesterol HDL, respecto a los niños del mismo sexo, edad e IMC que no presentan EHNA. Estos datos confirman que la acumulación de grasa hepática puede jugar un papel prioritario frente a la propia obesidad en el riesgo de comorbilidades cardiovasculares y metabólicas<sup>324</sup>. La EHNA se ha considerado un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2, asociándose con una mortalidad global significativamente mayor<sup>314,329</sup>. Sin embargo, la naturaleza de la relación esteatosis hepática no alcohólica-enfermedad cardiovascular, se encuentra aún en discusión, no pudiendo esclarecerse todavía si la EHNA es una consecuencia o un contribuyente a las alteraciones metabólicas que conducen a la enfermedad cardiovascular<sup>330</sup>.

La asociación existente entre EHNA y síndrome metabólico ha demostrado ser tan importante, que se ha abogado por incluir a la EHNA como criterio diagnóstico de síndrome metabólico en adultos, al considerarse la representación hepática del síndrome metabólico<sup>331</sup>. En niños, la prevalencia de síndrome metabólico entre los afectados de EHNA es alta<sup>332</sup>. Asimismo, la EHNA parece ser más frecuente entre niños y adolescentes obesos con síndrome metabólico, en comparación con pacientes obesos sin síndrome metabólico<sup>324</sup>. Además, la presencia de síndrome metabólico se ha relacionado con la gravedad de la esteatosis, apreciándose que la existencia de tres o más factores definitorios de síndrome metabólico, se asocian a niveles de ALT superiores y, que la obesidad central y la resistencia a la insulina parecen ser los indicadores que se asocian de forma más consistente con la histología de la EHNA<sup>304</sup>.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

Estos datos apoyan la relación existente y significativa entre EHNA y síndrome metabólico, no explicables simplemente por la coexistencia de obesidad en estas dos condiciones<sup>333</sup>.

A pesar de la importante prevalencia de EHNA en la población pediátrica obesa, son escasas las publicaciones en relación a la historia natural de la enfermedad y sus complicaciones a largo plazo. Feslstein et al., en un estudio longitudinal con un seguimiento de 20 años de niños afectados de EHNA, objetivaron un porcentaje significativo de progresión a fibrosis, cirrosis hepática y enfermedad hepática terminal subsidiaria de trasplante. Además la supervivencia a largo plazo fue significativamente más corta como consecuencia de las complicaciones cardiovasculares<sup>334</sup>. Otros estudios de seguimiento a largo plazo demuestran que la mortalidad cardiovascular es la causa más importante de muerte en pacientes con EHNA<sup>330,335,336</sup>. Por ello, los objetivos terapéuticos del EHNA deben centrarse no solo en prevenir la evolución hacia enfermedad hepática terminal, sino también hacia la enfermedad cardiovascular<sup>305</sup>.

### 3.7 Déficit de vitamina D

Hasta hace pocos años, la principal función conocida de la vitamina D había sido su acción sobre la homeostasis del calcio y el fósforo y sus implicaciones en el metabolismo óseo. Sin embargo, cada vez se conoce más sobre sus efectos extraesqueléticos<sup>337,338</sup>.

Varios trabajos han puesto de manifiesto una fuerte relación entre el déficit de vitamina D y la obesidad. Se ha objetivado una elevada prevalencia de déficit de vitamina D en niños obesos<sup>339-341</sup>, que se incrementa a medida que aumenta el grado de obesidad<sup>342</sup>. Además, los niveles de vitamina D han mostrado ser significativamente menores en niños obesos en comparación con niños no obesos de la misma edad y sexo<sup>343</sup>.

La relación entre el exceso de grasa corporal y el descenso de los niveles de vitamina D se ha atribuido por una parte al secuestro de esta vitamina liposoluble por parte del tejido adiposo<sup>344</sup> y por otra, a rutas hormonales relacionadas con la producción de leptina por parte de los adipocitos, que inhibiría la síntesis renal de la forma activa de la vitamina D<sup>345</sup>. La baja ingesta de alimentos ricos en vitamina D y el sedentarismo,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

con la consecuente limitación en la exposición solar, también se han descrito como posibles factores causantes<sup>346</sup>.

El déficit de vitamina D parece estar relacionado con la patogenia de la resistencia a la insulina. La vitamina D parece estar implicada en la síntesis y secreción de insulina por parte de la célula  $\beta$  pancreática, así como en la acción periférica de la misma<sup>347</sup>. Además el incremento de la parathormona (PTH) secundario al descenso de los niveles de vitamina D, podría inhibir la síntesis y secreción pancreática de insulina, así como ocasionar la disminución de la sensibilidad a la misma<sup>348</sup>. Es decir, el déficit de vitamina D se puede considerar un factor de riesgo para el desarrollo de insulinoresistencia y diabetes mellitus tipo 2, tanto en adultos<sup>349-351</sup>, como en niños obesos<sup>340,343,352,353</sup>. Asimismo, otros autores han encontrado relación entre el descenso de los niveles de vitamina D y la presencia de HTA, dislipemia y síndrome metabólico<sup>354-357</sup>. Sin embargo, otros estudios no han encontrado dichas asociaciones<sup>354,358</sup>.

La concentración de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> (25-OH-D<sub>3</sub>) es el mejor indicador del estado de la vitamina D. No obstante, no existe un consenso universal sobre cuáles son los niveles plasmáticos óptimos de 25-OH-D<sub>3</sub> para conseguir una adecuada mineralización ósea y menos aún sobre cuáles son los más adecuados para las acciones extrasqueléticas de esta prohormona<sup>359</sup>. La *Endocrine Society*<sup>360</sup> define como *suficiencia* a aquellos valores de 25-OH-D<sub>3</sub>  $\geq$  30 ng/ml (75 nmol/l) e *insuficiencia* y *deficiencia* a la presencia de valores de 25-OH-vitamina D situados entre 21-29 ng/dl (50-74 nmol/l) e inferiores a 20 ng/ml (50 nmol/l), respectivamente.

### 3.8 Otras consecuencias

Se ha evidenciado que las personas obesas presentan un estado inflamatorio crónico sistémico de bajo grado<sup>361</sup>. Los niños con sobrepeso parecen mostrar un incremento de la proteína C reactiva (PCR) en suero respecto a los niños sin sobrepeso<sup>362</sup>, objetivándose además que los niveles de PCR son superiores a medida que el IMC aumenta<sup>363</sup>. Asimismo, se ha relacionado la presencia de resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial con el incremento de la PCR en adultos<sup>364</sup>. La PCR ejerce acciones en la activación del sistema del complemento, modula la función fagocítica de las células inflamatorias y promueve la síntesis de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 3256992	Código de verificación: xHbUjdDa
Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

moléculas de adhesión celular y factores quimiotácticos y tisulares, que a su vez activan la coagulación. Por tanto, se considera un marcador de aterosclerosis y de disfunción endotelial<sup>365</sup>

En adultos, el valor de PCR ultrasensible que se ha utilizado con mayor frecuencia como predictor de riesgo cardiovascular, es 3 mg/L. No obstante, algunos estudios indican que una PCR superior a 1 mg/L podría relacionarse con un incremento de dicho riesgo<sup>366,367</sup>. En población pediátrica, aunque se desconoce actualmente el punto de corte óptimo, se ha utilizado en algún estudio el valor de corte de PCR de 1 mg/L<sup>368</sup>.

La elevación del ácido úrico o hiperuricemia, ha sido clásicamente considerada una alteración metabólica característica de adultos obesos, con una asociación demostrada a dislipemia, diabetes e hipertensión arterial<sup>369-371</sup>, siendo un factor pronóstico independiente para enfermedad renal, cardiovascular y cerebrovascular en el adulto<sup>372</sup>. Su magnitud en pacientes pediátricos obesos ha sido menos estudiada. No obstante, se ha objetivado una relación significativa en niños y adolescentes obesos entre las concentraciones séricas elevadas de ácido úrico y valores más altos del IMC, del colesterol total y de la tensión arterial sistólica y diastólica<sup>373,374</sup>, con valores superiores del perímetro de cintura y de los triglicéridos y niveles más bajos de HDLc<sup>375,376</sup> y con cifras más elevadas de insulina basal<sup>377,378</sup>. También ha demostrado ser un indicador fiable de síndrome metabólico, relacionándose de forma importante con el incremento de su prevalencia en los pacientes obesos afectados de hiperuricemia en la edad pediátrica<sup>377,379-381</sup>. La mayor parte de los estudios realizados en población pediátrica, coinciden en utilizar un punto de corte para el ácido úrico cercano a 5 mg/dl, para definir hiperuricemia<sup>376,382,383</sup>.

Es reconocida la relación existente entre disfunción tiroidea y obesidad<sup>384</sup>. No obstante, existe controversia sobre si los cambios en los niveles de las hormonas tiroideas y principalmente en la elevación de la hormona estimulante del tiroides o tirotrópina (TSH) en pacientes con obesidad, son causas o consecuencias del exceso adiposo<sup>385</sup>. Sin embargo, el hecho de que la pérdida de peso en los niños y adolescentes obesos, conduzca a una normalización de los niveles de TSH, haciendo innecesario el tratamiento sustitutivo con levotiroxina en la mayoría de estos pacientes, apoya que la disfunción tiroidea sea una consecuencia de la obesidad<sup>386,387</sup>. Además, los niveles de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00



leptina podrían relacionarse con el eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo<sup>386</sup> y la relación existente entre obesidad e hipertropinemia podría estar influenciada por la resistencia a la insulina<sup>385,388</sup>.

#### 4. Enfermedad cardiovascular

Los factores de riesgo cardiovascular son circunstancias biológicas, modificables o no, que incrementan el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular. Estos factores han sido definidos previamente en este trabajo, e incluyen la obesidad, la resistencia a la insulina, la diabetes mellitus tipo 2, la elevación del colesterol LDL y de los triglicéridos, la disminución del colesterol HDL, la hipertensión arterial, el sedentarismo y la historia familiar de eventos vasculares. Estos elementos en ocasiones aparecen agrupados como síndrome metabólico. La evolución hacia la enfermedad cardiovascular será variable y dependiente de los factores presentes, con un efecto sinérgico sobre la morbimortalidad en la edad adulta<sup>389,390</sup>.

La enfermedad cardiovascular tiene su origen en la arteriosclerosis. Ésta engloba a diversas afecciones vasculares cuya característica común es la remodelación de la pared arterial como consecuencia del endurecimiento, engrosamiento y pérdida de elasticidad de la misma. La aterosclerosis es la forma más frecuente de arteriosclerosis. Consiste en el engrosamiento de la capa íntima arterial como consecuencia del depósito graso o formación de placas de ateroma, con la consecuente obstrucción y disminución del flujo sanguíneo<sup>391</sup>.

La capa celular que reviste el endotelio ejerce una importante función de barrera física no trombogénica, al constituir una interfase entre el torrente sanguíneo y los tejidos. Cumple funciones relacionadas con el mantenimiento del tono vascular y por tanto de la tensión arterial, a través de la liberación de sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras, participa en la angiogénesis o renovación de la arquitectura vascular y en la composición de la matriz subendotelial. Además, controla la permeabilidad vascular mediante la liberación de agentes vasoactivos, regula el crecimiento de la fibra muscular lisa vascular y participa en respuestas inmunes e inflamatorias y en mecanismos de homeostasis y coagulación. Es un órgano productor de potentes sustancias vasodilatadoras, como el óxido nítrico y la prostaciclina 2, y vasoconstrictoras, como la angiotensina II, la endotelina 1 y el tromboxano A2, que a su

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

vez promueven la agregación plaquetaria y la proliferación de las células musculares lisas. Por tanto, el endotelio es el órgano más versátil del organismo. La disfunción endotelial se produce en respuesta a la acción de los factores de riesgo cardiovascular y precede al desarrollo de cambios ateroscleróticos morfológicos, como es la formación de la placa de ateroma, contribuyendo al desarrollo de la lesión y complicaciones clínicas posteriores<sup>392-394</sup>. En la figura 1 se representan la estructura de una gran arteria.

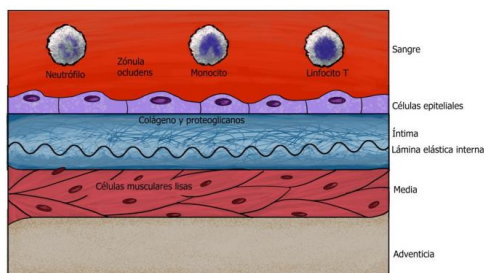


Figura 1. Estructura normal de una gran arteria (adaptado de Lusic et al<sup>394</sup>). Una gran arteria consta de tres capas morfológicamente diferentes. La íntima es la capa interna y está limitada por una monocapa de células endoteliales en el lado luminal y una lámina de fibras elásticas, la lámina elástica interna, en el lado periférico. La íntima normal es una capa muy delgada (se ha exagerado en la figura) y comprende una matriz extracelular de tejido conectivo compuesta de proteoglicanos y colágeno, principalmente. La media es la capa central y está constituida por células musculares lisas. La adventicia es la capa externa y está formada por un tejido conectivo con fibroblastos y células musculares lisas

Se ha propuesto al adipocito disfuncionante como protagonista en la génesis de la aterosclerosis. El incremento en la producción de ácidos grasos libres, con el consiguiente desarrollo de dislipemia aterogénica, y la secreción de adipocitoquinas proinflamatorias, ocasionarían efectos aterogénicos directos en el endotelio, músculo liso arterial y macrófagos<sup>395</sup>. Dicha alteración vascular se agravaría por la suma de otros factores, tales como la hipertensión arterial y la hiperglucemia, así como por la acción de otras adipocitoquinas involucradas en dichos efectos, como la leptina, que posee acciones sobre el músculo liso y la agregación plaquetaria y efectos protrombóticos, entre otros<sup>396</sup>. Por otra parte, la resistencia a la insulina, clave en la etiopatogenia de esta cascada metabólica e inflamatoria<sup>390</sup>, participaría en la disfunción endotelial, al alterar la acción vasodilatadora y antiaterogénica del óxido nítrico<sup>233,397</sup>.

En la figura 2 se muestra gráficamente el proceso de aterosclerosis. El proceso de aterosclerosis se desarrolla en varias fases, comenzando en la capa íntima arterial, con

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 3256992	Código de verificación: xHbUjdDa
Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

un engrosamiento patológico de la misma, para afectar posteriormente y de forma progresiva, al resto de capas arteriales<sup>398-400</sup>.

La situación inflamatoria aterosclerótica junto con el acúmulo progresivo de lípidos, causan necrosis celular, desestructurando la arquitectura de la íntima y dando lugar a la formación de la placa de ateroma, constituida por un núcleo lipóideo rodeado de una capa fibrosa. Además, se produce un estado protrombótico, relacionado con la resistencia a la insulina y que afecta a la funcionalidad de los sistemas de la coagulación, fibrinólisis y agregación plaquetaria, con incremento de esta última y de los niveles de fibrinógeno y factor VII y disminución de antitrombina III<sup>401</sup>. La rotura o erosión de la placa ocasiona adhesión, activación y agregación plaquetaria, dando lugar a la formación de un trombo rico en plaquetas que se extiende a la luz del vaso, causando obstrucción del flujo sanguíneo y riesgo de futuros eventos vasculares<sup>402</sup>.

Por tanto, la disfunción endotelial precoz y progresiva, unida a la cascada metabólica e inflamatoria, serán las claves en el proceso aterosclerótico que caracteriza a la enfermedad cardiovascular, cuyo resultado final será el incremento de la rigidez arterial y la vasculopatía anatómica, caracterizada por la formación de la placa de ateroma, la proliferación e hipertrofia del músculo liso y la trombosis, agregación y desestabilización plaquetaria<sup>403,404</sup>.

#### 4.1. Repercusiones de la obesidad y sus comorbilidades en la función y estructura vascular

Hay numerosos estudios que ponen de manifiesto la conexión existente entre obesidad, insulinoresistencia, hipertensión arterial y dislipemia aterogénica, y el desarrollo de enfermedad cardiovascular subclínica en el adulto<sup>405-407</sup>.

Generalmente, cuando los eventos cardiovasculares se detectan en el adulto, la aterosclerosis suele estar avanzada. Sin embargo, el inicio de estas alteraciones puede ser precoz, con un comportamiento subclínico en la infancia y la adolescencia, avanzando de manera silenciosa hasta la edad adulta. Esto se ha puesto de manifiesto mediante la detección de placas de ateroma en niños obesos, incrementándose el riesgo

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

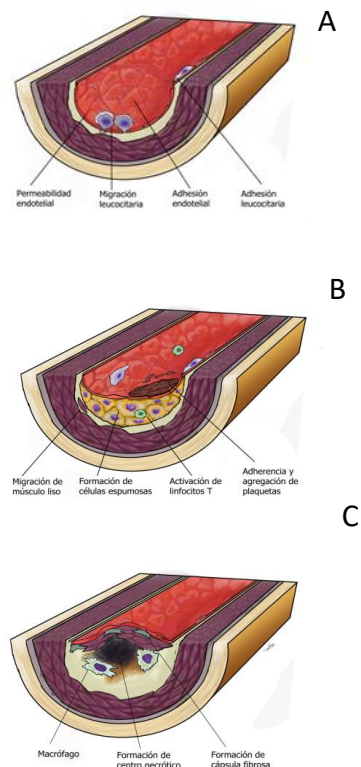


Figura 2. Hipótesis de “respuesta a la lesión” en el proceso de aterosclerosis, propuesto por Ross<sup>404</sup> y adaptado por Stocker y Keaney<sup>403</sup>. La primera etapa (A) viene determinada por una disfunción endotelial que se caracteriza por una mayor permeabilidad y por el acúmulo de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) en la capa íntima. Esto es seguido por la adhesión de leucocitos y su transmigración a través del endotelio. La oxidación del LDL-c, da lugar a la liberación de metabolitos proinflamatorios, con la consecuente reacción inflamatoria local y progresivo engrosamiento de la íntima. En etapas intermedias (B), la aterosclerosis se caracteriza por una respuesta inflamatoria que incluye la activación de las células T, la adherencia y agregación de plaquetas, y una mayor entrada de leucocitos en la pared arterial junto con la migración de las células del músculo liso a la íntima. La activación de las células musculares lisas da lugar a la secreción hacia la matriz extracelular de proteoglicanos, colágeno y fibras elásticas. Por otra parte, los monocitos diferenciados en macrófagos, captan de forma masiva colesterol y se transforman en células espumosas. Finalmente, la aterosclerosis avanzada (C) se caracteriza por una acumulación continua de macrófagos, formación de capuchón fibroso y necrosis en el núcleo de la lesión.

a medida que se añaden factores de riesgo cardiovascular<sup>160,408</sup>. El *Estudio Bogalusa Hearth*<sup>160</sup> y el estudio PDAY (*Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth*)<sup>409</sup>, basados en resultados de autopsias, han demostrado una fuerte asociación entre obesidad, hipertensión arterial y dislipemia, y la presencia de lesiones ateroscleróticas asintomáticas en la aorta y arterias coronarias en individuos jóvenes. Los hallazgos del *Estudio Bogalusa Hearth*, realizado en base a autopsias de niños afectados de factores de riesgo cardiovascular fallecidos por otras causas, indican que a medida que aumenta el número de factores de riesgo cardiovascular, también lo hace la gravedad de la aterosclerosis coronaria y aórtica asintomáticas<sup>160</sup>. Asimismo se demostró que los valores de tensión arterial y de colesterol eran proporcionales a la infiltración grasa de la íntima arterial<sup>410</sup>. El *Estudio PDAY* confirmó el origen de la

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

aterosclerosis en la infancia, de manera que su progresión en la edad adulta está fuertemente influenciada por los factores de riesgo cardiovascular descritos<sup>409</sup>.

La detección precoz de la lesión arterial y la eliminación de los factores de riesgo involucrados, permiten lentificar la progresión de la lesión e incluso revertirla<sup>411</sup>. De ahí la importancia de disponer de herramientas diagnósticas que permitan la valoración de las lesiones suclínicas. Las mejoras en la tecnología de imagen han permitido la identificación de los cambios vasculares precoces, tales como el ensanchamiento de la pared arterial o incremento del grosor de la íntima media, la rigidez arterial y la disminución de la función vasodilatadora<sup>391,412</sup>.

#### 4.2. Aterosclerosis subclínica estimada mediante el grosor de la íntima media de las arterias carótidas comunes

Como es expuso en líneas previas, existe evidencia de que el incremento del grosor de la capa íntima media arterial es un precursor de aterosclerosis. El estudio de la arteria carótida común mediante ecografía, con la determinación de su diámetro y la medición del índice o grosor de la íntima media, es una herramienta que cada vez cobra más importancia en la prevención, evaluación y tratamiento de la enfermedad cardiovascular<sup>413</sup>.

El estudio morfológico del territorio carotídeo mediante ecografía de alta resolución, permite evaluar la magnitud anatómica de la aterosclerosis. En el estudio ecográfico, la imagen de la pared arterial normal explorada en sentido longitudinal, se compone de dos líneas paralelas ecogénicas separadas por un espacio anecoico. Estas dos líneas ecogénicas se originan a partir de las interfases luz vascular-íntima y media-adventicia, respectivamente. La separación entre ambas líneas corresponde al denominado “complejo o grosor íntima media”, parámetro utilizado para cuantificar la aterosclerosis, pues estaría engrosado a causa del depósito lipídico<sup>414</sup>.

Con el fin de estandarizar la técnica ecográfica y mejorar la comparativa de los resultados entre estudios, se ha publicado un documento de consenso sobre el uso de la ecografía carotídea y la determinación del grosor de la íntima media como marcador de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

enfermedad vascular subclínica<sup>415</sup>. Se recomienda la medición de las arterias carótidas comunes, a 1-2 cm de su bifurcación, en su zona distal, debido a sus características en cuanto a tamaño, ubicación superficial, facilidad de acceso y movimiento limitado, que permiten que su medición sea reproducible, además de corresponder a una localización donde suelen acontecer las lesiones ateroscleróticas precoces. Asimismo han de obtenerse las imágenes de la pared posterior de cada arteria carótida común, por su mejor precisión respecto a las imágenes de la pared anterior. Aunque las mediciones cercanas a la pared y las de otros segmentos también se han utilizado en algunos estudios, son más desafiantes desde el punto de vista técnico, menos reproducibles y no mejoran apreciablemente la predicción del riesgo<sup>415,416</sup>. En la figura 3a se expone el árbol carotídeo con la zona de medida del grosor de la íntima media, de acuerdo con el *consenso de Mannheim*<sup>416</sup>. En la figura 3b se muestra una imagen ecográfica de un paciente pediátrico obeso de nuestro estudio, donde se representa el grosor de la íntima media.

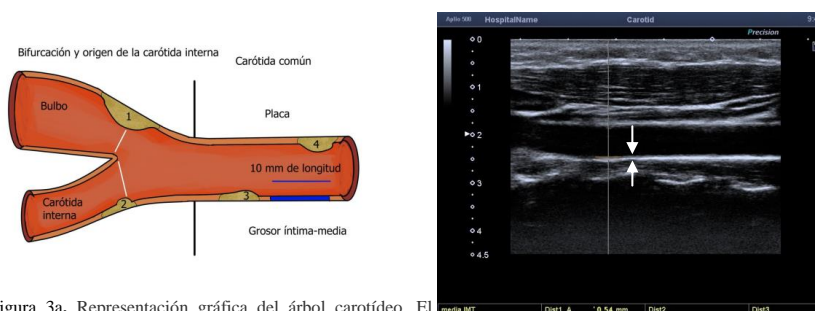


Figura 3a. Representación gráfica del árbol carotídeo. El *consenso de Mannheim* define las definiciones en la caracterización mediante ultrasonidos de la placa aterosclerótica y del grosor de la íntima media (GIM): El GIM es un patrón de doble línea paralela que se visualiza en la imagen ecográfica longitudinal. Está formado por dos límites anatómicos: las interfaces lumen-íntima y media-adventicia. Se recomienda su medida en un segmento arterial de unos 10 mm de longitud. La placa aterosclerótica es una estructura focal que invade la luz arterial al menos 0,5 mm o el 50% del valor del GIM circundante, o que muestra un espesor mayor de 1,5 mm medido desde la interfaz media-adventicia a la interfaz íntima-lumen. 1: engrosamiento mayor de 1,5 mm; 2: invasión hacia la luz superior a 0,5 mm; 3, 4: engrosamiento superior al 50% del GIM circulante.

Figura 3b. Imagen ecográfica de la arteria carótida derecha de un paciente obeso de 13 años de edad de nuestro estudio. Las flechas representan el GIM. El valor del mismo es de 0,54 mm.

En adultos, la medición del grosor de la íntima media de las arterias carótidas comunes mediante ultrasonidos de alta resolución, ha demostrado ser un método sencillo, fiable, reproducible, no invasivo, seguro, de bajo coste y sensible en la

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 3256992	Código de verificación: xHbUjdDa
Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

detección de la enfermedad vascular subclínica<sup>230,417-419</sup>. La determinación del grosor de la íntima media carotídea se ha relacionado con la extensión y la gravedad de la enfermedad coronaria, siendo un fuerte predictor de infarto agudo de miocardio y de accidente cerebrovascular<sup>420-424</sup>. También, ha mostrado tener una buena correlación con el grado de aterosclerosis aórtica<sup>425</sup> y de miembros inferiores<sup>426,427</sup>, así como con el grado de hipertrofia ventricular izquierda<sup>428</sup>. Asimismo, se ha apreciado una importante asociación entre el grosor de la íntima media y la presencia de obesidad y síndrome metabólico, lo que permite identificar a aquellos pacientes adultos con riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular, existiendo evidencia de que cuanto mayor es el grosor de la íntima media, mayor es la correlación con los factores de riesgo cardiovascular<sup>231,429-436</sup>.

También se ha descrito que la presencia de los diversos factores de riesgo cardiovascular en la edad pediátrica se asocia con un incremento del grosor de la íntima media de la carótida en la edad adulta si dichos factores se mantienen y progresan en el tiempo<sup>231,299,437,438</sup>. Así, el IMC elevado en la infancia y su persistencia durante la edad adulta, parecen tener un efecto considerable sobre el grosor de la íntima media carotídea en el adulto<sup>439</sup>. Asimismo, el grosor de la íntima media carotídeo puede normalizarse en aquellos pacientes adultos con antecedentes de síndrome metabólico en la infancia y la adolescencia, en los que se realizaron intervenciones orientadas a la resolución del mismo<sup>301</sup>.

Los estudios realizados en adultos sanos en relación a la determinación ecográfica del grosor de la íntima media de la carótida, han objetivado un incremento del mismo con la edad y en relación al sexo masculino, oscilando los valores de normalidad entre 0,67 mm y 1,5 mm<sup>415,423,440-443</sup>. Algunos estudios consideran que la presencia de un grosor de la íntima media carotídeo mayor o igual al percentil 75 para edad, sexo y raza, según la población de referencia, es indicativo de aterosclerosis e incrementa el riesgo cardiovascular<sup>415</sup>. Otras publicaciones que relacionan el grosor de la íntima media con el riesgo de eventos coronarios y cerebrovasculares han determinado que el riesgo de infarto agudo de miocardio y de accidente cerebrovascular, aumenta con un grosor de la íntima media de la carótida superior a 0,822 mm y 0,75 mm, respectivamente<sup>440</sup>. Por otra parte, una progresión de esta medida ecográfica, igual o superior a 0,034 mm por

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

año, podría aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares futuros de forma significativa<sup>444,445</sup>.

En población pediátrica, hay escasos estudios al respecto<sup>446</sup>. Sin embargo, los existentes han demostrado una asociación significativa entre el incremento del grosor de la íntima media carotídea y diversos factores de riesgo cardiovascular, tales como obesidad<sup>447-452</sup>, dislipemia<sup>328,453,454</sup>, hipertensión arterial<sup>455-459</sup>, resistencia a la insulina<sup>460</sup> y alteración del metabolismo hidrocarbonado<sup>461-463</sup>. Se ha planteado que estos factores de riesgo cardiovascular podrían ser los que ejercieran una acción más directa sobre el incremento del grosor de la íntima media, que el propio IMC, de manera que el exceso de grasa ejercería su influencia a través de otros factores de riesgo<sup>464</sup>. Por otro lado, otros estudios realizados en niños con alto riesgo de enfermedad cardiovascular, han demostrado que la corrección de dichos factores, conducen a la regresión de los cambios arteriales y a la disminución del grosor de la íntima media arterial<sup>458,465</sup>.

También se ha relacionado la presencia de síndrome metabólico en niños con un mayor grosor de la íntima media<sup>301,466,467</sup>, observando que éste es mayor en pacientes obesos que cumplen criterios de síndrome metabólico, respecto a aquellos que no cumplen criterios para el mismo<sup>463</sup>. Sin embargo, no ha podido establecerse cual de las definiciones de síndrome metabólico propuestas para población pediátrica, es la más apropiada para indicar el riesgo cardiovascular posterior<sup>463</sup>.

Asimismo, se ha objetivado un efecto directo de la edad en el incremento del grosor de la íntima media de la arteria carótida<sup>391,464,468</sup>. Incluso algunos autores han elaborado tablas de referencia para el grosor de la íntima media según edad y sexo en población sana, observando este efecto<sup>469,470</sup>. Por el contrario, otros estudios no han encontrado dicha relación<sup>427</sup>.

Por otra parte, se ha sugerido la asociación entre la esteatosis hepática no alcohólica y marcadores de aterosclerosis subclínica, como son el aumento del grosor de la íntima media de la arteria carótida, las placas ateroscleróticas y el incremento de marcadores plasmáticos de disfunción endotelial<sup>330,471-473</sup>, de forma independiente a otros factores de riesgo cardiovascular y síndrome metabólico<sup>472,474,475</sup>. El grado de aterosclerosis sería

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00



superior en los pacientes con EHNA frente a otras causas de afectación hepática, como la hepatopatía por virus de la hepatitis B y C<sup>476</sup>. Aunque los estudios realizados en niños respecto a la relación EHNA y aumento del grosor de la íntima media son escasos, los existentes sugieren una relación significativa entre ambos<sup>477-480</sup>. Aún se necesitan estudios longitudinales para aclarar hasta qué punto la esteatosis hepática y su gravedad influyen en el pronóstico cardiovascular, sin embargo, los hallazgos descritos sugieren que la esteatosis hepática no alcohólica se asocia con la aterosclerosis temprana<sup>305,477</sup>.

A pesar de la heterogeneidad en los protocolos existentes para la medición del grosor de la íntima media carotídea por ultrasonidos en niños, los resultados actuales son prometedores. Por tanto, se puede concluir que se trata de una buena herramienta para el estudio de los daños vasculares precoces de tipo subclínico en población pediátrica con riesgo incrementado de enfermedad vascular, así como para evaluar la eficacia al tratamiento<sup>446</sup>.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

## Justificación e hipótesis de trabajo

65

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

La obesidad es una enfermedad crónica y compleja que puede iniciarse en la infancia y la adolescencia. En la actualidad es un importante problema de salud pública en dicho sector de la población, pues es la enfermedad crónica más prevalente en edad pediátrica, principalmente en los países occidentales<sup>6,51</sup>

Su importancia radica no solo en su creciente prevalencia, sino también en las comorbilidades secundarias a ella, objetivadas ya desde edades precoces. La epidemia de obesidad infanto-juvenil ha supuesto la aparición en la edad pediátrica de problemas de salud típicos de la obesidad del adulto. Dichas complicaciones ocasionarán en las primeras décadas de la edad adulta, la morbimortalidad asociada a enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, cáncer y otras alteraciones<sup>10</sup>.

Esta patología, representa un problema no solo para el individuo, sino también para la salud pública, puesto que conlleva una importante repercusión social y económica. Los estudios internacionales sobre los costes económicos de la obesidad han estimado una cuantía de entre un 2% y un 7% del total de los costes sanitarios<sup>481</sup>. El sustancial gasto sanitario atribuido a la obesidad y a sus consecuencias, ha motivado diversas iniciativas y planes estratégicos orientados a la prevención, diagnóstico, seguimiento e intervención terapéutica precoz de la obesidad infanto-juvenil, con el propósito de mejorar la calidad de vida presente y futura<sup>75,144</sup>.

Puesto que la obesidad conlleva importantes comorbilidades de tipo metabólico y cardiovascular, resulta también primordial el diagnóstico precoz de las mismas, de manera que permita una intervención temprana y activa para modificar su evolución<sup>251,482</sup>. Además, parece que la exposición a los factores de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes se asocia de forma independiente con un aumento de la aterosclerosis carotídea en la adultez temprana y media<sup>230,300</sup>. Las mejoras en la tecnología de la imagen han permitido identificar por medio de la ultrasonografía los cambios vasculares precoces que preceden a la aparición de las manifestaciones propias de la enfermedad cardiovascular como consecuencia de la exposición precoz y mantenida a los diferentes factores de riesgo cardiovascular desde edades tempranas<sup>230</sup>.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

Como se ha expuesto con anterioridad, el estudio ecográfico del índice o grosor de la íntima media de la arteria carótida, ha demostrado ser un buen indicador de enfermedad cardiovascular precoz, pues permite valorar los cambios subclínicos en la estructura y la función endotelial y su evolución en el tiempo, pudiendo predecir futuros eventos cardíacos<sup>419,439</sup>. En niños, hay escasos estudios al respecto. Sin embargo, los existentes muestran una relación significativa entre el engrosamiento de la pared arterial y la presencia de obesidad y otros factores de riesgo cardiovascular, siendo estas lesiones predictivas de riesgo cardiovascular en la edad adulta<sup>452,458</sup>.

Así pues, dada la relevancia del tema, la controversia respecto a la unificación de criterios en diversos aspectos y la escasez de datos disponibles en relación a los factores asociados a obesidad en la edad pediátrica y su efecto en la aterosclerosis, se hace patente la necesidad de ampliar las líneas de investigación en esta área. Con este trabajo se pretende profundizar en el tema, llevando a cabo un estudio en población canaria infantil.

Nuestra hipótesis de trabajo fue que los niños obesos desde antes de la pubertad presentan mediciones de la íntima media de ambas carótidas superiores y mayor número de factores de riesgo cardiovascular asociados que los niños de sus mismas edades con IMC normal.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

## Objetivos

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

### Objetivos principales

1. Cuantificar el grosor de la íntima media de ambas carótidas comunes, como marcador de aterosclerosis subclínica y comparar su medición ecográfica entre niños obesos y niños con IMC normal
2. Correlacionar medidas del grosor de la íntima media de las carótidas con la existencia de factores de riesgo cardiovascular

### Objetivos secundarios

1. Describir los factores de riesgo cardiovascular presentes en la muestra representativa en estudio
2. Realizar un análisis comparativo de las diferentes variables clínicas, antropométricas y analíticas relacionadas con la obesidad y el riesgo cardiovascular, entre el grupo de niños obesos y el grupo de niños con IMC normal
3. Realizar un análisis descriptivo y comparativo de los antecedentes familiares de factores de riesgo cardiovascular en los niños obesos y no obesos
4. Realizar un análisis comparativo de las diferentes variables clínicas, antropométricas y analíticas relacionadas con obesidad y riesgo cardiovascular, en relación con la presencia de pubertad, en los niños obesos y en los niños con normopeso
5. Realizar un análisis comparativo de las diferentes variables clínicas, antropométricas, analíticas y ecográficas relacionadas con la obesidad y el riesgo cardiovascular entre el grupo de niños obesos

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

## Pacientes y métodos

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

## 1. Población y metodología

### 1.1. Diseño del estudio

Estudio observacional, de tipo caso-control, en el que se seleccionaron niños de manera consecutiva en la consulta, considerando las necesidades de tamaño muestral.

La muestra se ha seleccionado según la variable de control “obesidad”, emparejando a los niños según edad y sexo en obesos y en sanos no obesos.

### 1.2. Ámbito

Los participantes en el estudio provenían de dos ámbitos principales:

- Las consultas externas de Pediatría, Endocrinología y Nutrición Infantil del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC), donde fueron atendidos los pacientes con obesidad
- Centros de Atención Primaria, donde fueron atendidos los niños y adolescentes sanos y con normopeso que acudieron a la revisión del programa del niño sano. Participaron dos centros de Atención Primaria: el Centro de Salud de Candelaria (área sur) y el Centro de Salud Casco Botánico en el Puerto de la Cruz (área norte)

### 1.3. Sujetos del estudio

Los pacientes del estudio fueron niños y adolescentes con diagnóstico clínico de obesidad, derivados por pediatras de atención primaria desde septiembre de 2013 hasta enero de 2015 a las consultas externas del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias y que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión descritos a continuación:

#### Criterios de inclusión en los sujetos obesos:

- Niños y adolescentes con obesidad, definida como tal, la presencia de un IMC mayor o igual al percentil 97 (ó + 2 DE de la media), según edad y sexo, utilizando como población de referencia las tablas del Estudio Transversal Español de Crecimiento del año 2010<sup>24</sup>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00



- Edades comprendidas entre 6 y 14 años

#### **Criterios de exclusión en los sujetos obesos**

- Obesidad secundaria a síndromes, endocrinopatías o tratamientos crónicos
- Diabetes mellitus tipo 1
- Hipertensión arterial secundaria o debida a causa renal, endocrinológica o farmacológica, entre otras
- Toma de medicación que modificase la presión arterial, niveles de glucemia o perfil lipídico
- Estar afectados de patologías que pudieran alterar la pared arterial, como cardiopatías congénitas, enfermedad renal crónica o enfermedad reumática

Asimismo, se seleccionó un grupo control integrado por niños y adolescentes sanos valorados en el Programa del Niño Sano de Atención Primaria desde junio 2016 hasta febrero de 2018 y que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión descritos a continuación:

#### **Criterios de inclusión en los sujetos sanos:**

- Niños sanos con IMC inferior al percentil 90, según edad y sexo, utilizando como población de referencia las tablas del Estudio Transversal Español de Crecimiento del año 2010<sup>24</sup>
- Edades comprendidas entre 6 y 14 años

#### **Criterios de exclusión en los sujetos sanos**

- Sospecha clínica o confirmación de cualquier enfermedad endocrinológica, nutricional o sistémica grave, detectada durante la anamnesis, exploración física y/o pruebas complementarias, y que por sí misma o por su tratamiento, pudiera alterar los resultados.

### **1.4. Tamaño muestral**

Puesto que nuestro objetivo principal era detectar si existe una diferencia significativa en el grosor de la íntima media de la arteria carótida entre los niños

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

obesos y los controles, se consideró que para detectar una diferencia de 0,05 mm en el grosor de la íntima media de la carótida entre los dos grupos de niños, con una potencia estadística del 80% y un nivel de confianza del 95%, se estimó necesario un total de 126 niños (63 por grupo) considerando una media de 0,45 mm y una desviación estándar de 0,1 mm.

### 1.5. Procedimiento

Una vez seleccionados los participantes, a éstos y a sus representantes legales, se les informó verbalmente y por escrito, de los objetivos y procedimientos del estudio, solicitándoles mediante consentimiento informado su participación libre y voluntaria. Los datos se obtuvieron a partir de la historia clínica del paciente, realizándose una anamnesis y exploración física completas, incluyendo el examen somatométrico. El procedimiento fue realizado por el investigador principal y por dos investigadores colaboradores. Asimismo se entregó un cuestionario en papel, autocumplimentado por los padres o tutores con la ayuda del investigador, donde se incluyeron otras variables recogidas en el estudio. Posteriormente, y una vez incluidos en el estudio tanto los niños y adolescentes obesos, como el grupo de niños y adolescentes sanos, se realizaron las pruebas complementarias analíticas y de imagen correspondientes. Estas determinaciones tuvieron lugar generalmente en días diferentes, pero con un intervalo menor a tres meses entre las mismas. La información obtenida se introdujo en una base de datos que no contenía ninguna información de carácter personal de los participantes. Los cálculos estadísticos se realizaron utilizando el programa SPSS versión 19.0.

## 2. Variables de resultado

### 2.1. Antecedentes

Mediante un cuestionario dirigido a los padres o tutores legales de los participantes, se obtuvo información relativa a los antecedentes familiares, gestacionales, perinatales y de la primera infancia. Estos datos fueron corroborados con los existentes en las bases de datos para historia clínica Neosoft<sup>®</sup> y Drago<sup>®</sup> del Servicio Canario de Salud.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

### 2.1.1. Antecedentes familiares

Se registró el peso y talla de los progenitores de los dos grupos de estudio, para realizar el cálculo del IMC y determinar la presencia de sobrepeso u obesidad. Asimismo, se interrogó sobre si se había realizado el diagnóstico médico y/o tratamiento farmacológico o no farmacológico de alguna de las enfermedades relacionadas con el riesgo cardiovascular: diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, dislipemia, infarto agudo de miocardio (IAM) o accidente cerebrovascular (ACV).

### 2.1.2. Antecedentes gestacionales y perinatales

Se investigó sobre el antecedente de diabetes gestacional materna, así como sobre la ganancia ponderal materna (kg) durante la gestación. En relación a los datos de la edad gestacional y el peso y longitud al nacimiento, se clasificó a cada participante en:

- Recién nacido pretérmino o recién nacido a término, si su edad gestacional era inferior, o mayor o igual a 37 semanas, respectivamente, y de forma independiente del peso al nacer
- Recién nacido pequeño o grande para la edad gestacional, si su peso y/o longitud al nacimiento era inferior a -2DE o superior a +2DE de la media, para edad y sexo, según la población de referencia. Se definió como recién nacido acorde a la edad gestacional, aquél cuyo peso y longitud al nacer estaba comprendido entre los límites anteriores
- El peso al nacimiento se expresó en gramos y la longitud en cm. Tanto para el peso como para la longitud, se determinó el percentil y la desviación estándar de la media (DE) que figuran en las tablas del Estudio Transversal Español de Crecimiento del año 2010<sup>24</sup>.

### 2.1.3. Primera infancia

Se registró si los niños fueron alimentados con lactancia materna, así como su duración en meses.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

El rebote adiposo es el incremento del contenido graso corporal que tiene lugar de forma normal, entre los 4 y los 6 años de edad (con una media de 5,5 años)<sup>22,23</sup>. Se definió rebote adiposo precoz, al que aconteció antes de la edad descrita como fisiológica.

## 2.2. Exploración física y antropométrica

### 2.2.1. Peso, talla e índice de masa corporal

Cada una de las mediciones antropométricas fue realizada por personal sanitario entrenado siguiendo los procedimientos estandarizados para su determinación, en bipedestación, con ropa interior y sin zapatos.

El peso se determinó mediante una báscula marca *Seca*, con un rango de lectura de 1 a 150 kg y un rango de precisión de 100 gr. La talla se determinó con un tallímetro homologado marca *Seca*, con un rango de medición de 6 a 200 cm. y un rango de precisión de 1 mm.

Se midió a cada individuo con los pies descalzos y juntos, con los talones y la columna vertebral apoyados sobre una superficie dura y plana, de manera que las piernas quedaran extendidas, los glúteos y región escapular apoyados en el tallímetro, los brazos extendidos a lo largo del tronco y la cabeza paralela al suelo con el eje visual horizontal, el cuello en posición neutra y el occipucio apoyado en la misma superficie plana que los pies y la columna (*plano de Frankfurt*), situando la barra horizontal del tallímetro apoyada sobre el cuero cabelludo.

El índice de masa corporal (IMC) o Índice de Quetelet<sup>5</sup>, se calculó a partir del peso y la talla de cada participante, según la siguiente fórmula:  $IMC = \text{peso (kg)} / \text{talla}^2$  (metros). El IMC se expresó en kg/m<sup>2</sup>.

### Estándares de referencia y criterios diagnósticos

Se calcularon los percentiles y desviación estándar (DE) de cada uno de los parámetros antropométricos (peso, talla e IMC). Como población de referencia, se

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

utilizaron los datos de las tablas del Estudio Transversal Español de Crecimiento 2010<sup>24</sup>.

El diagnóstico de obesidad se estableció, según las recomendaciones actuales ante la presencia de un IMC igual o superior al percentil 97 y/o  $DE-IMC \geq 2$ , ajustado para edad y sexo<sup>25</sup>, según los estándares de referencia<sup>24</sup>.

Se clasificó a los pacientes con obesidad en tres grupos, de acuerdo al valor de las DE del IMC:

- IMC entre + 2 y +2,99 DE
- IMC entre +3 y +3,99 DE
- IMC > +4 DE

### 2.2.2. Perímetro de cintura o circunferencia de cintura

El perímetro o circunferencia de cintura se midió en los pacientes obesos, mediante una cinta métrica flexible e inextensible, con el sujeto de pie, al final de la espiración. La cinta métrica se situó en el punto medio entre el reborde costal inferior de las últimas costillas y las crestas ilíacas (a nivel de la espina ilíaca anterosuperior), sin ejercer presión sobre el abdomen. El resultado se registró en centímetros, así como en percentiles y desviaciones estándar de la media según estándares de referencia para población española publicados por Moreno et al<sup>48</sup>.

### 2.2.3. Tensión arterial

La determinación se realizó con un esfigmomanómetro usando el método auscultatorio, con el paciente sentado tras cinco minutos de reposo y el brazo apoyado sobre una superficie recta y firme, utilizando un manguito adaptado a la circunferencia y la longitud del brazo. Se calculó la media de tres determinaciones consecutivas. Los valores de la tensión arterial sistólica y diastólica se registraron en mm Hg, así como en percentiles y en desviaciones estándar de la media, según edad, sexo y percentil de talla, en base a las recomendaciones y tablas de la *Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescent*<sup>245</sup> o también llamada Guía Americana. Así, se clasificó a los niños y adolescentes participantes en tres

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

categorías: tensión arterial normal, tensión arterial normal-alta e HTA. A su vez los niños con HTA se clasificaron en 2 estadios. Para el diagnóstico de estas categorías se utilizan los percentiles de TA para edad, sexo y talla hasta los 13 años de edad. A partir de los 13 años se utilizan los criterios del adulto:

- En niños menores de 13 años:
  - Tensión arterial normal: si el promedio de las tres determinaciones de tensión arterial sistólica y diastólica fue inferior al percentil 90, según edad, sexo y talla.
  - Tensión arterial normal-alta: si el promedio de las tres determinaciones de tensión arterial sistólica y/o diastólica fue superior o igual al percentil 90 e inferior al percentil 95, según edad, sexo y talla, o si era inferior a 120/80 mmHg (elección del menor valor)
  - Hipertensión arterial: si el promedio de las tres determinaciones de tensión arterial sistólica y/o diastólica fue superior o igual al percentil 95, según edad, sexo y talla. A su vez se clasificó la HTA en:
    - HTA estadio 1 para valores de tensión arterial sistólica y/o diastólica comprendidos entre el percentil  $\geq p95$  y el percentil  $<95 + 12$  mmHg, o entre 130/80 a 139/89 mmHg (elección del menor valor)
    - HTA estadio 2: para valores de tensión arterial sistólica y/o diastólica  $\geq p95 + 12$  mmHg, o  $\geq 140/90$  mmHg (elección del menor valor)
- En niños con edad igual o superior a 13 años (criterios del adulto):
  - Tensión arterial normal: si el promedio de las tres determinaciones de tensión arterial sistólica y diastólica fueron inferiores a 120 mmHg y 80 mmHg, respectivamente
  - Tensión arterial normal-alta: si el promedio de las tres determinaciones de tensión arterial sistólica estuvo comprendida entre 120 y 129 mmHg y la tensión arterial diastólica fue inferior a 80 mmHg

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

- HTA estadio 1: si el promedio de las tres determinaciones de tensión arterial sistólica y diastólica correspondía al intervalo 130/80 - 139/89 mmHg
- HTA estadio 2: si el promedio de las tres determinaciones de tensión arterial sistólica y diastólica fue superior a 140/90 mmHg

#### 2.2.4. Desarrollo puberal o maduración sexual

El desarrollo puberal se determinó de acuerdo a los estadios de Tanner<sup>483</sup>. Se clasificó a los pacientes en prepúberes (estadio I de Tanner) y púberes (estadios II-IV de Tanner).

#### 2.2.5. Signos clínicos asociados a obesidad y resistencia a la insulina

- La *acantosis nigricans* es una lesión cutánea caracterizada por hiperpigmentación e hiperqueratosis principalmente en zonas corporales de flexión. Se evaluó su presencia a nivel cervical, axilar e inguinal
- Las estrías de distensión son bandas lineales inicialmente eritematosas y posteriormente atróficas e hipopigmentadas que se forman como consecuencia del estiramiento brusco de la piel. Se exploró su presencia, característicamente en abdomen y cara interna de muslos y brazos
- Se evaluó la presencia de hirsutismo o presencia de pelo terminal excesivo en localizaciones típicamente masculinas, como reflejo de la relación existente entre el hiperandrogenismo ovárico y la resistencia a la insulina
- Por la relación existente entre obesidad, resistencia a la insulina y esteatosis hepática no alcohólica, se buscó de forma sistemática, la presencia de hepatomegalia en la exploración física. Se consideró patológica la palpación del borde inferior hepático superior a 2cm., por debajo del reborde costal derecho, en la línea medio clavicular<sup>484</sup>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

- Asimismo, se buscó la presencia de bocio o incremento del tamaño de la glándula tiroidea en los niños y adolescentes obesos, por la posibilidad de alteraciones tiroideas en relación con la existencia de obesidad

### 2.3. Parámetros analíticos

Mediante punción de una vena antecubital y tras ayuno de 12 horas, se realizaron las siguientes determinaciones analíticas a través de metodologías estandarizadas:

- Glucemia basal (mg/dl)
- Insulina basal ( $\mu$ U/ml)
- Glucemia (mg/dl) e insulina ( $\mu$ U/ml) tras sobrecarga oral de glucosa
- HbA1c (%)
- Colesterol total y sus fracciones: LDL-c y HDL-c (mg/dl)
- Triglicéridos (mg/dl)
- TSH ( $\mu$ U/ml), T4L (ng/ml)
- Ácido úrico (mg/dl)
- AST, ALT, GGT (U/l)
- 25-OH-vitamina D3 (ng/ml)
- PCR ultrasensible (mg/L)

En la tabla 4 se muestran los datos técnicos relativos a las determinaciones analíticas (método, casa comercial y analizador).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 3256992	Código de verificación: xHbUjdDa
Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00



Tabla 4. Datos técnicos relativos a las determinaciones analíticas utilizadas

DETERMINACIÓN	MÉTODO	CASA COMERCIAL	ANALIZADOR
Glucosa (mg/dl)	Enzimático espectrofotométrico (UV)	Roche	Cobas c702
Insulina basal (µU/ml)	Enzimático espectrofotométrico	Roche	Cobas e801
HbA1c (%)	HPLC	Menarini	Adams A1c (HA-8180V)
Colesterol total (mg/dl)	Enzimático colorimétrico	Roche	Cobas c702
LDL-c (mg/dl)	Formula de Friedewald		
HDL-c (mg/dl)	Enzimático colorimétrico	Roche	Cobas c702
Triglicéridos (mg/dl)	Enzimático colorimétrico	Roche	Cobas c702
TSH (µU/ml)	Inmunoensayo de quimioluminiscencia	Roche	Cobas e801
T4L (ng/ml)	Inmunoensayo de quimioluminiscencia	Roche	Cobas e801
Ácido Úrico (mg/dl)	Test enzimático colorimétrico	Roche	Cobas c702
AST (U/l)	Enzimático espectrofotométrico	Roche	Cobas c702
ALT (U/l)	Enzimático espectrofotométrico	Roche	Cobas c702
GGT (U/l)	Enzimático colorimétrico	Roche	Cobas c702
25-OH-vitamina D3 (ng/ml)	Radioinmunoensayo	Roche	Cobas c702
PCR ultrasensible (mg/L)	Inmunoturbidimetría	Roche	Cobas c702

### 2.3.1. Metabolismo de los hidratos de carbono

Los parámetros y puntos de corte utilizados en la valoración de posibles alteraciones del metabolismo hidrocarbonado han sido:

- Glucosa en ayunas o basal (mg/dl):

Según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes<sup>216</sup>, se consideró criterio diagnóstico de *alteración de la glucemia en ayunas*, al valor de glucemia basal comprendido entre 100-125 mg/dl. Asimismo, el valor de glucemia basal  $\geq$  126 mg/dl se consideró el diagnóstico de *diabetes mellitus*.

- Hemoglobina glicosilada ó HbA1c (%):

Según las recomendaciones actuales<sup>226</sup>, una HbA1c  $\geq$  6,5% sería indicativa de *diabetes mellitus*, y una HbA1c comprendida entre 5,7 y 6,4% sería indicativa de *prediabetes*.

- Insulinemia en ayunas o basal (µU/ml):

Tomando como referencia, los puntos de corte utilizados con mayor frecuencia en estudios de población pediátrica<sup>10,187</sup>, se consideró que niveles de insulina en ayunas superiores o iguales a 15 µU/ml serían diagnósticos de *hiperinsulinemia*.

- Índice HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance Index*). El HOMA-IR se obtuvo a partir de la siguiente fórmula<sup>205</sup>:  $HOMA-IR = \frac{\text{Insulina basal } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glucemia basal (mmol/L)}}{22.5}$

Un HOMA-IR  $\geq 3$  se definió como indicativo de *resistencia a la insulina*<sup>209</sup>

- Prueba de sobrecarga oral de glucosa o de tolerancia oral a la glucosa.

Se realizó esta prueba a todos los pacientes con obesidad mediante la administración de 1,75 g/Kg de glucosa vía oral (dosis máxima: 75 gr). Se determinó la glucemia y la insulina de forma basal y a los 120 minutos. Durante las dos horas de duración del examen los pacientes se mantuvieron en reposo.

Teniendo en cuenta los criterios diagnósticos de la ADA<sup>216</sup>, un valor de glucemia comprendido entre 140 y 199 mg/dl tras 120 minutos se calificó como de *intolerancia a la glucosa* y, un valor mayor o igual a 200 mg/dl a los 120 minutos de la prueba, se consideró indicativo de *diabetes mellitus*.

Por otra parte, valores de insulinemia superiores a 75 µU/ml a los 120 minutos, se consideraron definatorios de *hiperinsulinemia*. Este valor ha sido considerado por algunos autores como definatorio de resistencia a la insulina<sup>213</sup>. No obstante, al no realizarse la sobrecarga oral de glucosa en la población control, no se utilizó esta variable como criterio diagnóstico de resistencia a la insulina.

- Se definió como *estado pre-diabético* o de riesgo aumentado para diabetes mellitus tipo 2, a la presencia de intolerancia a la glucosa, alteración de la glucemia en ayunas y/o HbA1c entre 5,7 y 6,4%.

### 2.3.2. Perfil lipídico

Se evaluó el perfil lipídico tanto en el grupo de niños y adolescentes obesos, como en el grupo de niños y adolescentes con normopeso. Para la valoración de las alteraciones del metabolismo lipídico, se utilizaron los valores de referencia

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

recomendados para población pediátrica de la Academia Americana de Pediatría (AAP)<sup>234</sup>, y de la *National Cholesterol Education Panel (NCEP)*<sup>235</sup>, así como los puntos de corte aceptados para la definición de dislipemia en el síndrome metabólico según la *International Federation of Diabetes (IDF)*<sup>236</sup>. Estos valores de referencia han sido previamente citados en la Introducción.

Se definió como *dislipemia* al incremento en las concentraciones de alguno de los parámetros del perfil lipídico: colesterol total, LDL-c y/o triglicéridos, así como a la disminución en la concentración del HDLc.

### 2.3.3. Perfil tiroideo

Se determinaron los niveles séricos de tirotopina (TSH) y de tiroxina libre (T4L) en los pacientes obesos y en el 76% (n=59) de los sujetos sanos. Los rangos de referencia para estas hormonas fueron:

- TSH (0,3 – 4 µU/ml). Los valores de TSH comprendidos entre 4 y 10 µU/ml, se consideraron como valores superiores al límite de la normalidad y valores de TSH > 10 µU/ml se definieron como elevados o patológicos, por su indicación de tratamiento sustitutivo.
- T4L (0,75 – 1,85 ng/ml)

Se definió *hipertirotropinemia* al aumento de la concentración de TSH por encima del valor máximo especificado, manteniendo la concentración de T4L dentro de la normalidad.

### 2.3.4. Ácido úrico (mg/dl)

Se determinaron las concentraciones de ácido úrico en ambos grupos de estudio. El rango de referencia para el ácido úrico fue 3,5-5 mg/dl, definiéndose como hiperuricemia la elevación de los niveles de ácido úrico en sangre por encima de 5 mg/dl<sup>376,382,383</sup>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

### 2.3.5. Metabolismo hepático

Se midieron las concentraciones plasmáticas de las enzimas hepáticas aspartato-aminotransferasa (AST) y alanina-aminotransferasa (ALT), así como de la gamma-glutamyltransferasa (GGT), en los participantes obesos y en los no obesos. Los rangos de referencia fueron 5-45 U/L para las tres determinaciones, considerándose que niveles superiores a 45 U/L en alguna de ellas, eran indicativos de hipertransaminasemia probablemente secundaria a esteatosis hepática. No obstante, valores de AST, ALT y/o GGT normales, no descartarían la presencia de esteatosis hepática<sup>312</sup>.

### 2.3.6. Metabolismo de la vitamina D

Se midió la 25-OH-vitamina D tanto en pacientes obesos como en el grupo de niños y adolescentes sanos. Se definió como *suficiencia* o valor normal si la concentración de 25-OH-D<sub>3</sub> era mayor o igual a 30 ng/ml (75 nmol/l), e *insuficiencia* y *deficiencia* si la concentración de 25-OH-vitamina D correspondía a valores situados entre 21-29 ng/dl (50-74 nmol/l) e inferiores a 20 ng/ml (50 nmol/l), respectivamente<sup>360</sup>.

### 2.3.7. PCR ultrasensible (mg/L)

Se determinó la PCR ultrasensible en ambos grupos de estudio, como marcador inflamatorio de bajo grado. En niños no existen referencias acerca del punto de corte óptimo indicativo de riesgo cardiovascular. No obstante, teniendo en cuenta las evidencias existentes en población adulta, se asumió como patológico, un valor de PCR  $\geq 1$  mg/L<sup>366,367</sup>.

### 2.3.8. Valores de referencia de las variables analíticas analizadas

En la tabla 5 se resumen los valores de referencia o puntos de corte utilizados en las diferentes variables.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

Tabla 5. Valores de referencia de las variables analíticas analizadas

	Valor disminuido	Valor normal	Valor en el límite de la normalidad	Valor elevado	Valor alterado
Colesterol total (mg/dl)	-	< 170	170-199	≥ 200	-
Colesterol LDL (mg/dl)	-	< 110	110-129	≥ 130	-
Colesterol HDL (mg/dl)	<40	≥ 40	-	-	-
Triglicéridos (mg/dl)	-	< 100	100-149	≥ 150	-
Glucemia basal (mg/dl)	-	< 100	-	100-125* <sup>a</sup>	≥ 126 <sup>b</sup>
Insulina basal (μU/ml)	-	< 15	-	≥ 15**	-
Glucemia tras la sobrecarga oral de glucosa (mg/dl)	-	< 140	-	140-199*** <sup>a</sup>	≥ 200 <sup>b</sup>
Insulina tras la sobrecarga oral de glucosa (μU/ml)	-	< 75	-	-	≥ 75**
HOMA-IR	-	< 3	-	-	≥ 3 ****
HbA1c	-	< 5,7	5,7-6,4 <sup>a</sup>	≥ 6,5 <sup>b</sup>	-
Transaminasas (U/L)	-	5- 45	-	> 45	-
TSH (μU/ml)	-	0,3 – 4	4-10	> 10	-
T4L (ng/ml)	< 0,75	0,75 – 1,85	-	> 1,85	-
25 (OH) vitamina D (ng/ml)	≤ 20	≥ 30	21-29*****	-	-
Ácido úrico (mg/dl)	< 3,5	3,5 - 7	-	≥ 5	-
PCR (mg/L)	-	< 1	-	-	≥ 1

\*Alteración de la glucemia en ayunas. \*\* Hiperinsulinemia. \*\*\*Alteración de la tolerancia a la glucosa. \*\*\*\*Insulinorresistencia. \*\*\*\*\*Insuficiencia. <sup>a</sup> prediabetes. <sup>b</sup> Diabetes mellitus

#### 2.4. Síndrome metabólico

Para definir el síndrome metabólico se utilizó la definición pediátrica de la IDF<sup>236</sup>, según la cual a partir de los 10 años de edad se establecería el diagnóstico de síndrome metabólico, siempre y cuando existiera obesidad abdominal, junto a otras dos alteraciones relacionadas con el metabolismo hidrocarbonado, dislipemia y/o HTA. Para la definición de HTA se utilizaron los criterios definitorios y recomendaciones actuales<sup>245</sup>. En el grupo de edad comprendido entre los 6 y 10 años, a pesar de no poder establecerse el diagnóstico de síndrome metabólico según las indicaciones de la IDF, se evaluó el potencial riesgo de padecerlo. A continuación se muestran los criterios utilizados en este trabajo para la definición de síndrome metabólico (basados y adaptados de la definición de la IDF 2007):

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

- Obesidad: perímetro de cintura  $\geq$  p90, según edad y sexo (Moreno, 1999<sup>48</sup>). Se trata de un criterio indispensable, junto a otros dos de los siguientes:
- Metabolismo hidrocarbonado: glucemia en ayunas  $\geq$  100 mg/dl o DM tipo 2, según la definición de la ADA<sup>216</sup>
- Dislipemia: triglicéridos  $\geq$  150 mg/dl o HDLc  $<$  40 mg/dl (son criterios independientes)
- HTA: TA sistólica y/o TA diastólica  $\geq$  P95, según edad, sexo y talla o superior a 130/80 mmHg, en base a las recomendaciones de la *Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescent*<sup>245</sup>

## 2.5. Parámetros ecográficos

### 2.5.1. Ecografía de abdomen

Se realizó una ecografía abdominal en cada paciente con obesidad, para la valoración de la existencia del hígado graso no alcohólico (HGNA) o esteatosis hepática no alcohólica (EHNA). Este estudio fue realizado por dos radiólogos del Servicio de Radiodiagnóstico del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, mediante un ecógrafo marca Toshiba, modelo Aplio 500, con una sonda convexa de 3,5 MHZ. Se llevaron a cabo las proyecciones longitudinal, subcostal, ascendente y oblicua. Se consideraron criterios ecográficos diagnósticos de esteatosis hepática: un aumento de la ecogenicidad hepática de forma homogénea y difusa, la pérdida de definición de las paredes vasculares hepáticas y de la región posterior del lóbulo hepático derecho y el contraste o *ratio* hepato-renal (mayor brillantez renal)<sup>485</sup>.

### 2.5.2. Ecografía carotídea

Se determinó en todos los niños y adolescentes incluidos en el estudio, el grosor de la íntima media de la carótida a través de ultrasonidos. La exploración ecográfica fue realizada por dos radiólogos entrenados y habituados en la técnica, pertenecientes al Servicio de Radiodiagnóstico del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

mediante un ecógrafo marca Toshiba, modelo Aplio 500, con una sonda vascular (PLT-704SBT) de 7,5 MHZ y utilizando un protocolo específico para la medición del GIM de las arterias carótidas, llamado “IMT”.

La técnica se describe a continuación. Cada participante del estudio se situó en decúbito supino, con la cabeza y el cuello en ligera hiperextensión y rotación de unos 45° hacia el lado contralateral que se estuviera examinando. El GIM se determinó midiendo la distancia de la interfase entre la luz (extremo interno) y la íntima y la interfase entre la media (extremo externo) y la adventicia. Las medidas se realizaron en la carótida común derecha y en la carótida común izquierda, en un segmento arterial de unos 10 mm de longitud, y a una distancia de aproximadamente un centímetro, proximal a la bifurcación de la arteria carótida común de cada lado y con el transductor en sentido longitudinal.

### 3. Análisis estadístico

En el análisis descriptivo las variables cuantitativas se expresaron como media, desviación estándar y rango, tras confirmar que dichas variables se ajustaban a una distribución normal mediante el test de Kolmogory-Smirnov. Las variables cualitativas fueron expresadas como recuentos y porcentajes. Para la comparación de medias de los subgrupos de pacientes en las variables continuas se utilizó la prueba de la T de Student. Para comparar tres o más subgrupos se utilizó el test ANOVA para varias muestras independientes. El test de Chi cuadrado y/o corrección de Yates y de Fisher (si n fue inferior a 5) se usaron para la comparativa de las variables cualitativas o categóricas. Para estimar las correlaciones entre parámetros, se utilizó el coeficiente de correlación de Rho de Spearman.

En el modelo de regresión lineal para estimar el modelo final, se incluyeron las variables independientes que en el análisis bivariante habían sido significativas con la variable dependiente. Para la elección final del modelo se utilizó la selección por pasos buscando un modelo parsimonioso. Se analizó la multicolinealidad entre variables. Se utilizaron modelos de regresión considerando como variables dependientes el grosor de la íntima media derecha y el grosor de la íntima media izquierda por separado. Se crearon modelos para el total de la muestra, incluyendo los niños obesos y los no

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

obesos, así como únicamente para los niños obesos. En los niños obesos se incluyó la variable de esteatosis hepática de la que solo se tenían resultados para este subconjunto de la muestra.

Para estimar el punto de corte de máxima probabilidad de asociación entre el grosor de la íntima media carotídea y la presencia ecográfica de esteatosis hepática, se obtuvieron las curvas ROC mediante métodos no paramétricos y el punto de corte mediante el índice de Youden, así como los valores de sensibilidad, especificidad y las razones de verosimilitud positiva y negativa para cada valor del GIM. También se ha obtenido como medida de bondad de ajuste para conocer el rendimiento global de la prueba, el área bajo la curva (AUC). Este rendimiento es mejor cuanto más se acerque su valor a 1 considerado como prueba perfecta. Los valores cercanos a 0,5 indican la no utilidad de la prueba.

Se consideró que las diferencias fueron estadísticamente significativas cuando la probabilidad de la muestra es inferior a 0,05.

Los cálculos estadísticos se realizaron utilizando el programa SPSS versión 19.0. Para el cálculo del tamaño muestral se utilizó el programa EPIDAT 3.0. Los cálculos estadísticos fueron asesorados por una profesional de la estadística.

#### 4. Aspectos éticos

Se solicitó consentimiento informado por escrito a todos los participantes. En caso de menores de 12 años se solicitó el de sus padres o tutores legales. El estudio se ha realizado siguiendo las normas deontológicas reconocidas en la declaración de Helsinki, siendo aprobado previamente por la Comisión de Investigación del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (PI 2013/29) y del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria (PI-46/15).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00



## Resultados

88

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

## 1. Características de los pacientes obesos y de los niños no obesos

### 1.1. Datos generales, somatométricos y analíticos

Se estudiaron 69 pacientes obesos y 76 sujetos no obesos, con edades comprendidas entre los 6 y 14 años ( $11,15 \pm 2,50$  años y  $11 \pm 2,43$  años, respectivamente). En el grupo de los obesos, 32 fueron niños (46,4%) y 37 fueron niñas (53,6%). En el grupo de no obesos, 45 fueron niños (59,2%) y 31 fueron niñas (40,8%). Los controles fueron seleccionados pareando según el sexo y la edad de los casos. Por este motivo, no existen diferencias entre los grupos para estas variables.

El 72,5% de los niños obesos (n=50) y el 65,8% de los niños no obesos (n=50) presentó algún estadio puberal (estadio de Tanner 2-5), mientras que el 27,5% del grupo de niños obesos (n=19) y el 34,2% (n=26) del grupo control eran prepúberes (estadio de Tanner 1). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en relación con los estadios puberales. La distribución por estadios de Tanner se muestra en la figura 4.

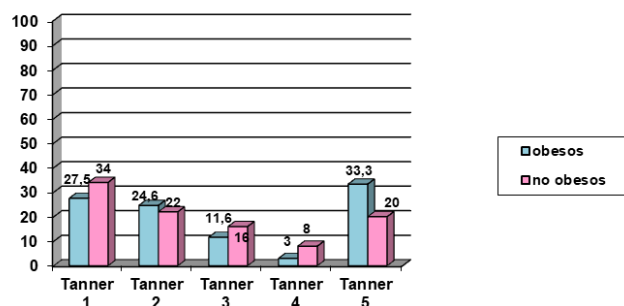


Figura 4: Distribución por Estadios de Tanner (%)

La acantosis *nigricans*, fue el hallazgo más común en la muestra de obesos, ya que se objetivó en el 68,1% (n=47) de los casos, seguido de las estrías de distensión en un 52,2% (n=36). De las 37 niñas obesas, 6 de ellas tenían hirsutismo. Sólo un paciente obeso presentaba bocio en la exploración física y ninguno de ellos hepatomegalia. En la exploración física de los niños del grupo control, no se observó la presencia de *acantosis nigricans*, estrías de distensión, bocio ni hepatomegalia. Ninguna de las niñas

no obesas estudiadas presentó hirsutismo. El 100% de los niños obesos presentó un perímetro de cintura por encima del percentil 90.

Un 37,7% de los participantes obesos (n=26), fueron diagnosticados de HTA. De ellos, el 73% mostraba un estado 1 de HTA (n=19; 27,5% del total de los niños obesos) y el 27% un estadio 2 de HTA (n=7; 10,1% de los niños obesos). Entre los normotensos (n=43; 62,3%), un 13,9% mostró cifras de tensión arterial normal-alta (n=6; 8,7% del total de los niños obesos). Únicamente uno de los niños estudiados en la muestra control presentó cifras compatibles con HTA (1,31%), y en otros tres se observó una tensión arterial normal-alta (3,9%). Los datos somatométricos y los valores de la tensión arterial de ambos grupos de estudio se muestran en la tabla 6.

Tabla 6: Datos somatométricos y tensión arterial

	Obesos		No obesos		t- student	p-valor
	Media±DE	Rango	Media±DE	Rango		
Peso (Kg)	69,33 ±18,42	26,7–112	38,79±12,13	20–65,8	-	-
Percentil de peso	98,26±2,95	88–100	41,53±23,43	4–87	-	-
Peso (DE)	3,10±1,47	1–8	-0,26±0,71	-1,79–1,13	-	-
Talla (cm)	151,32±15,06	108,5–179,3	145,73±15,39	11–175	-2,20	0,029
Percentil de talla	68,83±25,06	9,52–100	52,26±24,11	3–98	-4,06	<0,001
Talla (DE)	0,83±1,26	-1,31–5,95	0,08±0,81	-1,92–2,18	-4,27	<0,001
Superficie corporal (m <sup>2</sup> )	1,69±0,31	0,90–2,27	1,25±0,26	0,8–1,78	-	-
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	29,61±3,90	21,83–41,08	17,77±2,38	13,66–23,59	-	-
Percentil del IMC	99,55±0,963	97–100	37,75±21,12	6–84	-	-
IMC (DE)	3,23±1,23	1,99–7,14	-0,38±0,64	-1,58–1,01	-	-
Perímetro de cintura (cm)	98,16±11,85	68–124,5	-	-	-	-
Perímetro de cintura (DE)	5,42±1,76	2,51–11,34	-	-	-	-
TA sistólica (mmHg)	115,71±13,61	90–150	101,3±8,8	85–130	-7,49	<0,001
TA diastólica (mmHg)	66,83±10,06	50–90	60,9±7,3	50–80	-5,77	<0,001
TA sistólica (DE)	1,02±1,29	-1,83–5,95	-0,16±1,16	-1,71–8	-3,98	<0,001
TA diastólica (DE)	0,50±1,21	-1,16–7,57	-0,05±0,58	-1,14–1,35	-3,43	0,001

DE: desviaciones estándar. IMC: índice de masa corporal. TA: tensión arterial

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

En las tablas 7 y 8 figuran los datos analíticos relacionados con el metabolismo lipídico e hidrocarbonado realizados en el grupo de niños obesos y no obesos. En los obesos, los niveles de triglicéridos, insulina basal y HOMA-IR fueron significativamente superiores, y los de HDL-c fueron significativamente inferiores respecto a los valores en niños no obesos.

Tabla 7. Metabolismo lipídico

	Obesos		No obesos		t-student	p-valor
	Media±DE	Rango	Media±DE	Rango		
Colesterol total (mg/dl)	159,91±29,58	105–227	154,87±25,67	79–227	-	ns
LDL-c (mg/dl)	91,16±23,02	41–156	83,97±21,55	35–143	-	ns
HDL-c (mg/dl)	48,43±11,81	2–85	59,30±12,50	25–91	5,37	<0,001
Triglicéridos (mg/dl)	103,25±63,06	37–425	58,87±23,25	26–163	-5,52	<0,001

ns: no significativo. DE: desviaciones estándar

Tabla 8. Metabolismo hidrocarbonado

	Obesos		No obesos		t-student	p-valor
	Media±DE	Rango	Media±DE	Rango		
Glucemia basal (mg/dl)	82,46±6,75	69–98	82,22±6,01	68–98	-	ns
Insulina basal (µU/ml)	17,26±10,74	2,98–59,10	8,21±3,70	2,09–18	-6,65	-
Glucemia tras la SOG (mg/dl)	108,64±20,56	70–167	-	-	-	-
Insulina tras la SOG (µU/ml)	96,96±76,89	14,50–300	-	-	-	-
HOMA-IR	3,59±2,34	0,72–14	1,68±0,79	0,4–3,9	-6,45	<0,001
HbA1c (mmol/mol)	5,27±0,24	4,9–5,8	-	-	-	-

ns: no significativo. DE: desviaciones estándar. SOG: sobrecarga oral de glucosa

En la tabla 9 se muestran los valores de la función hepática, función tiroidea, vitamina D, ácido úrico y PCR realizados en niños obesos y no obesos. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de transaminasas, TSH, PCR ultrasensible y ácido úrico, siendo mayores en los niños obesos. Los niveles de T4 libre fueron inferiores en los obesos.

En las tablas 10 y 11, se expone el análisis descriptivo cualitativo de dichos resultados en los dos grupos de estudio.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

Tabla 9. Función hepática, niveles de TSH, T4 libre, vitamina D, ácido úrico y PCR

	Obesos		No obesos		t-student	p-valor
	Media±DE	Rango	Media±DE	Rango		
AST (U/l)	22,48±6,79	13-51	25,18±6,58	14-54	2,44	0,016
ALT (U/l)	21,48±13,95	6-83	14,45±4,69	7-35	-3,99	<0,001
GGT (U/l)	16,84±6,79	9-53	12,12±2,99	7-22	-5,33	<0,001
TSH (μU/ml)	3,00±1,98	0,87-11,42	2,80±1,23 (n=59)	0,87-6,59 (n=59)	-	ns
T4L (ng/ml)	1,05±0,15	0,70-1,37	1,23±0,16 (n=59)	0,89-1,71 (n=59)	-7,98	<0,001
25(OH)Vitamina D (ng/ml)	30,14±14,89	8,4-120	28,92±7,67	14,2-56,7	-	ns
Ácido úrico (mg/dl)	4,79±1,11	2,5-8	3,58±0,63	2,09-5,1	6,62	<0,001
PCR (mg/l)	2,45±1,96	0-9,5	0,32±0,28	0,04-1,4	8,94	<0,001

ns: no significativo. DE: desviaciones estándar. T4L: T4 libre

Tabla 10. Análisis cualitativo de las pruebas complementarias analíticas en los niños obesos, n (%)

	Valor disminuido	Valor normal	Valor en el límite de la normalidad	Valor elevado	Valor alterado
Colesterol total (mg/dl)	-	43 (62,3)	19 (27,5)	7 (10,1)	-
Colesterol LDL (mg/dl)	-	58 (84,1)	7 (10,1)	4 (5,8)	-
Colesterol HDL (mg/dl)	21 (30,4)	48 (69,6)	-	-	-
Triglicéridos (mg/dl)	-	44 (63,8)	13 (18,8)	12 (17,4)	-
Dislipemia	-	35 (50,7)	-	-	34 (49,3)
Glucemia basal (mg/dl)	-	69 (100)	-	-	-
Insulina basal (μU/ml)	-	45 (65,2)	-	24 (34,8)	-
Glucemia tras la SOG (mg/dl)	-	65 (94,2)	-	-	4 (5,8)* <sup>a</sup>
Insulina tras la SOG (μU/ml)	-	37 (53,6)	-	-	32 (46,4)
HOMA-IR	-	34 (49,3)	-	-	35 (50,7)**
HbA1c (%)	-	61 (88,4)	8 (11,6) <sup>a</sup>	-	-
Transaminasas (U/l)	-	64 (92,7)	-	5 (7,2)	-
TSH (μU/ml)	-	57 (82,6)	10 (14,5) <sup>b</sup>	2 (2,9) <sup>c</sup>	-
T4L (ng/ml)	-	69 (100)	-	-	-
25 (OH) vitamina D (ng/ml)	12 (17,4)***	30 (43,5)	27 (39,1)****	-	-
Ácido úrico (mg/dl)	-	41 (59,4)	-	28 (40,6)	-
PCR (mg/l)	-	16 (23,2)	-	-	53 (76,8)

\* Alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG). \*\*Insulinorresistencia. \*\*\*Deficiencia. \*\*\*\* Insuficiencia.

<sup>a</sup>Prediabetes. <sup>b</sup>TSH 4-10 μU/ml. <sup>c</sup>TSH>10 μU/ml. SOG: sobrecarga oral de glucosa. T4L: T4 libre

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

Tabla 11. Análisis cualitativo de las pruebas complementarias analíticas en los niños no obesos, n (%)

	Valor disminuido	Valor normal	Valor en el límite de la normalidad	Valor elevado	Valor alterado
Colesterol total (mg/dl)	-	54 (71,1)	18 (23,7)	4 (5,3)	-
Colesterol LDL(mg/dl)	-	70 (92,1)	3 (3,9)	3 (3,9)	-
Colesterol HDL (mg/dl)	4 (5,2)	72 (94,8)	-	-	-
Triglicéridos (mg/dl)	-	73 (96,1)	2 (2,6)	1 (1,3)	-
Dislipemia	-	70 (92,1)	-	-	6 (7,9)
Glucemia basal (mg/dl)	-	76 (100)	-	-	-
Insulina basal (µU/ml)	-	72 (94,7)	-	4 (5,3)	-
HOMA-IR	-	72 (94,7)	-	-	4 (5,3)*
Transaminasas (U/l)	-	76 (100)	-	-	-
TSH (µU/ml)	-	49 (84,5) (n=59)	9 (15,5) <sup>a</sup> (n=59)	-	-
T4 libre (ng/ml)	-	58 (100)	-	-	-
25 (OH) vitamina D (ng/ml)	7 (9,2)**	27 (35,5)	42 (55,3)***	-	-
Ácido úrico (mg/dl)	-	76 (100)	-	-	-
PCR (mg/l)	-	73 (96,1)	-	-	3 (3,9)

\*Insulinorresistencia. \*\*Deficiencia. \*\*\*Insuficiencia. <sup>a</sup>TSH 4-10 µU/ml.

En cuanto al análisis comparativo desde el punto de vista cualitativo de los factores de riesgo cardiovascular, se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación con el grado de tensión arterial ( $p < 0,001$ ) (tabla 12), siendo más frecuente la HTA en los sujetos obesos (37,7%) que en los no obesos (1,31%). Asimismo, los niños con obesidad presentaron una frecuencia superior de dislipemia (49,3%) respecto a los niños con normopeso (7,9%), siendo esta relación estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) (tabla 13). Concretamente, los niveles de HDL-c inferiores a 40 mg/dl se objetivaron en un 30,4% de los niños obesos y en un 5,2% de los niños no obesos ( $p < 0,001$ ) (tabla 14) y la hipertrigliceridemia en un 17,4% de los obesos y 1,31% de los no obesos ( $p < 0,001$ ) (tabla 15). También se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en relación a la insulinemia basal ( $p < 0,001$ ) (tabla 16) y la presencia de insulinorresistencia ( $p < 0,001$ ) (tabla 17), de manera que los niveles de insulina basal elevados y la presencia de insulinorresistencia, se hallaron más frecuentemente en los sujetos obesos (34,8% y 50,7%, respectivamente), que en los sujetos con normopeso (5,3% para ambas variables).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

Tabla 12. Grado de tensión arterial en los niños obesos y no obesos, n (%)

	Obesos	No obesos	Total	Chi-cuadrado (p-valor)
Tensión arterial normal	37 (53,6)	72 (94,7)	109	35,13 (<0,001)
Tensión arterial normal-alta	6 (8,7)	3 (3,9)	9	
Hipertensión arterial	26 (37,7)	1 (1,31)	27	
	69 (100)	76 (100)		

Tabla 13. Ausencia o presencia de dislipemia en los niños obesos y no obesos, n (%)

	Obesos	No obesos	Total	Chi-cuadrado (p-valor)
Ausencia de dislipemia	35 (50,7)	70 (92,1)	105	31,0 (<0,001)
Presencia de dislipemia	34 (49,3)	6 (7,9)	40	
	69 (100)	76 (100)		

Tabla 14. Niveles de HDL-c en los niños obesos y no obesos, n (%)

	Obesos	No obesos	Total	Chi-cuadrado (p-valor)
HDL-c $\geq$ 40 mg/dl	48 (69,6)	72 (94,8)	120	16,1 (<0,001)
HDL-c < 40 mg/dl	21 (30,4)	4 (5,2)	25	
	69 (100)	76 (100)		

Tabla 15. Niveles de triglicéridos en los niños obesos y no obesos, n (%)

	Obesos	No obesos	Total	Chi-cuadrado (p-valor)
Triglicéridos <100 mg/dl	44 (63,8)	73 (96,1)	117	24,3 (<0,001)
Triglicéridos 100-149 mg/dl	13 (18,8)	2 (2,6)	15	
Triglicéridos $\geq$ 150 mg/dl	12 (17,4)	1 (1,31)	13	
	69 (100)	76 (100)		

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

Tabla 16. Niveles de insulina basales en los niños obesos y no obesos, n (%)

	Obesos	No obesos	Total	Chi-cuadrado (p-valor)
Niveles de insulina basal normales	45 (65,2)	72 (94,7)	117	20,2 (<0,001)
Niveles de insulina basal elevados	24 (34,8)	4 (5,3)	28	
	69 (100)	76 (100)		

Tabla 17. Ausencia o presencia, según los valores de HOMA-IR, en los niños obesos y no obesos, n (%)

	Obesos	No obesos	Total	Chi-cuadrado (p-valor)
HOMA-IR < 3	34 (49,3)	72 (94,7)	106	38,0 (<0,001)
HOMA-IR ≥ 3	35 (50,7)	4 (5,3)	39	
	69 (100)	76 (100)		

Respecto al resto de variables analíticas analizadas, al comparar a los sujetos obesos y no obesos, los primeros presentaron de forma estadísticamente significativa, mayor frecuencia de hipertransaminasemia (7,2% vs 0%) (p= 0,023) (tabla 18), de hiperuricemia (40,6% vs 0%) (p <0,001) (tabla 19) y de PCR elevada (76,8% vs 3,9%) (p <0,001) (tabla 20).

Tabla 18. Niveles de transaminasas en los niños obesos y no obesos, n (%)

	Obesos	No obesos	Total	Fisher (p-valor)
Niveles de transaminasas normales	64 (92,7)	76 (100)	140	5,7 (0,023)
Niveles de transaminasas elevados	5 (7,2)	0	5	
	69 (100)	76 (100)		



Tabla 19. Niveles de ácido úrico en los niños obesos y no obesos, n (%)

	Obesos	No obesos	Total	Chi-cuadrado (p-valor)
Niveles de ácido úrico normales	41 (59,4)	76 (100)	117	38,2 (<0,001)
Hiperuricemia	28 (40,6)	0	28	
	69 (100)	76 (100)		

Tabla 20. Niveles de PCR en los niños obesos y no obesos, n (%)

	Obesos	No obesos	Total	Chi-cuadrado (p-valor)
Niveles de PCR < 1 mg/L	16 (23,2)	73 (96,1)	89	81,0 (<0,001)
Niveles de PCR ≥ 1 mg/L	53 (76,8)	3 (3,9)	56	
	69 (100)	76 (100)		

## 1.2. Datos perinatales y antecedentes personales

Se dispone de los datos perinatales de 68 de los pacientes obesos, puesto que uno de ellos procedía de adopción, y de los 76 controles. Los datos referentes a la edad gestacional y somatometría al nacimiento figuran en la tabla 21.

La ganancia ponderal materna durante el embarazo en el grupo de niños obesos fue  $12,87 \pm 9,83$  kg (rango 0 – 50), frente a los  $13,49 \pm 7,51$  kg (rango 0 – 46) de las madres del grupo control (ns). Asimismo, los antecedentes maternos de diabetes gestacional se apreciaron más frecuentemente en los niños obesos (19,1%) que en los niños sin obesidad (7,9%), ( $p=0,047$ ) (tabla 22).

Un 83,8% de los niños obesos fueron recién nacidos a término (11 de los niños fueron prematuros). De ellos, 2 fueron CIR (2,9%) y 13 fueron macrosómicos (19,1%). Un 92,1% de los niños no obesos, fueron recién nacidos a término (seis de los niños fueron prematuros). De ellos, uno fue CIR (1,3%) y seis fueron macrosómicos (7,9%). No se objetivó relación estadísticamente significativa al comparar estas variables.

El 72,8% de los pacientes obesos y el 89,5% de los no obesos, recibió lactancia materna, con una duración media de  $4,87 \pm 5,84$  meses (rango 0 – 84) y  $7,64 \pm 9,53$  meses (rango 0 – 54), respectivamente ( $p=0,039$ ).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

El rebote adiposo fue detectado de manera precoz en 46 de los pacientes obesos (66,7%). Ninguno de los niños no obesos estudiados, presentó un rebote adiposo precoz.

Tabla 21. Edad gestacional y somatometría al nacimiento

	Obesos		No obesos		t- student	p-valor
	Media±DE	Rango	Media ±DE	Rango		
Edad gestacional (semanas)	39,21 ±1,69	34-42	39,33 ±1,65	34-42	-	ns
Peso al nacimiento (gr)	3437,6±606,7	1880-5500	3295,9±456,5	2040-4450	-	ns
Percentil del peso al nacimiento	64,15±29,39	1-100	55,99±30,07	4-99	-	ns
Peso al nacimiento (DE)	0,57±1,35	-3,25-6,44	0,22±1,09	-2,7-2,7	-	ns
Longitud al nacimiento (cm)	50,69±2,33	44-56	50,43±2,07	43-54	-	ns
Percentil de la longitud al nacimiento	63.60±30,53	1-100	62,85±28,42	5-99	-	ns
Longitud al nacimiento (DE)	0,61±1,20	-2,3-3,61	0,43±1,17	-3,85-3,58	-	ns

DE: desviaciones estándar

Tabla 22. Antecedentes maternos de diabetes gestacional en los niños obesos y no obesos, n (%)

	Obesos	No obesos	Total	Chi-cuadrado (p-valor)
Ausencia de diabetes gestacional materna	55 (80,9)	70 (92,1)	125	3,95 (0,047)
Antecedentes de diabetes gestacional materna	13 (19,1)	6 (7,9)	19	
	68 (100)	76 (100)		

### 1.3. Antecedentes familiares

Se muestran los datos pertenecientes a los factores de riesgo cardiovascular de los progenitores de los niños obesos y no obesos (tabla 23).

Al comparar los antecedentes familiares en los sujetos obesos y no obesos, se encontró asociación con los antecedentes paternos de diabetes mellitus ( $p=0,003$ ) (tabla 24) y de HTA ( $p=0,017$ ) (tabla 25). Así, el 15,1% de los sujetos obesos presentó antecedentes paternos de diabetes mellitus respecto al 1,4% de los sujetos con

normopeso. Asimismo, el 33,3% de los padres del grupo de niños obesos padecía HTA (frente al 15,7% del grupo de niños con normopeso).

Además, se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en el IMC paterno ( $p < 0,001$ ) y en el IMC materno ( $p < 0,001$ ) entre los niños obesos y no obesos (tabla 26). También se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en el IMC paterno ( $p = 0,0001$ ) (tabla 27) y en el IMC materno ( $p < 0,001$ ) (tabla 28) clasificados desde el punto de vista cualitativo: el 47% de los padres de los sujetos obesos y el 54,5% de las madres de los sujetos obesos presentaron un IMC definitorio de obesidad en la edad adulta, frente al 12,9% y 15,8%, respectivamente, en el grupo de niños con normopeso.

En la figura 5 se expresan las variables relacionadas con el riesgo cardiovascular en los progenitores y en la figura 6, la distribución del IMC en progenitores desde el punto de vista cualitativo. Los antecedentes de factores de riesgo cardiovascular en familiares de segundo grado de los niños obesos, se reflejan en la tabla 29.

Tabla 23. Factores de riesgo cardiovascular en progenitores de niños obesos y no obesos, n (%)

	IMC	DM tipo 2	HTA	Dislipemia	IAM	ACV
Obesos						
Padre (n=66) *	Bajo peso (n=1) Normopeso (n=13) Sobrepeso (n=21) Obesidad (n=31)	10 (15,1)	22 (33,3)	27 (40,9)	-	2 (3)
Madre (n=68) **	Bajo peso (n=1) Normopeso (n=11) Sobrepeso (n=19) Obesidad (n=37)	5 (7,4)	8 (11,8)	8 (11,8)	-	-
No obesos						
Padre (n=70) ***	Normopeso (n=25) Sobrepeso (n=36) Obesidad (n=9)	1 (1,4)	11 (15,7)	22 (31,4)	3 (4,3)	-
Madre (n=76)	Bajo peso (n=2) Normopeso (n=48) Sobrepeso (n=14) Obesidad (n=12)	2 (2,6)	9 (11,8)	11 (14,5)	1 (1,3)	-

IMC: índice de masa corporal. DM: diabetes mellitus. HTA: hipertensión arterial. IAM: infarto agudo de miocardio. ACV: accidente cerebrovascular

\*Datos desconocidos en tres de los progenitores paternos de los niños obesos

\*\* Datos desconocidos en una de las progenitoras maternas de los niños obesos

\*\*\* Datos desconocidos en seis de los progenitores paternos de los niños no obesos

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

Tabla 24. Antecedentes paternos de DM tipo 2 en los niños obesos y no obesos, n (%)

	Obesos	No obesos	Total	Chi-cuadrado (p-valor)
Ausencia de antecedentes DM tipo 2 paterna	56 (84,9)	69 (98,6)	125	8,61 (0,003)
Antecedentes de DM tipo 2 paterna	10 (15,1)	1 (1,4)	11	
	66 (100)	70 (100)		

DM: diabetes mellitus

Tabla 25. Antecedentes paternos de HTA en los niños obesos y no obesos, n (%)

	Obesos	No obesos	Total	Chi-cuadrado (p-valor)
Ausencia de antecedentes de HTA paterna	44 (66,7)	59 (84,3)	103	5,74 (0,017)
Antecedentes de HTA paterna	22 (33,3)	11 (15,7)	33	
	66 (100)	70 (100)		

HTA: hipertensión arterial

Tabla 26. IMC paterno e IMC materno de los niños obesos y no obesos (media±DE)

	Obesos (n=69)	No obesos (n=76)	t-student	p-valor
IMC padre (Kg/m <sup>2</sup> )	29,7±5,3 (n=66)	26,7± 3,3 (n=70)	-3,93	<0,001
IMC madre (Kg/m <sup>2</sup> )	31,9±8,6 (n=68)	25,3±4,7 (n=76)	-5,59	<0,001

IMC: índice de masa corporal. DE: desviaciones estándar

Tabla 27. IMC paterno de los niños obesos y no obesos, n (%)

	Obesos	No obesos	Total	Chi-cuadrado (p-valor)
Padre con IMC bajo o normal	14 (21,2)	25 (35,7)	39	19,04 (0,0001)
Padre con sobrepeso	21 (31,8)	36 (51,4)	57	
Padre con obesidad	31 (47)	9 (12,9)	40	
	66 (100)	70 (100)		

IMC: índice de masa corporal

Tabla 28. IMC materno de los niños obesos y no obesos, n (%)

	Obesos	No obesos	Total	Chi-cuadrado (p-valor)
Madre con IMC bajo o normal	12 (17,6)	50 (65,8)	62	36,47 (<0,001)
Madre con sobrepeso	19 (27,9)	14 (18,4)	33	
Madre con obesidad	37 (54,5)	12 (15,8)	49	
	68(100)	76 (100)		

IMC: índice de masa corporal

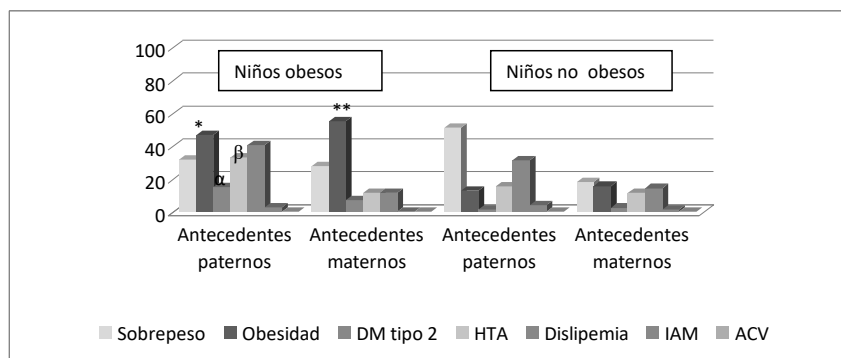


Figura 5. Factores de riesgo cardiovascular en progenitores (%)  
 (\*) p= 0,0001. (α) p= 0,003. (β) p= 0,017. (\*\*) p <0,001

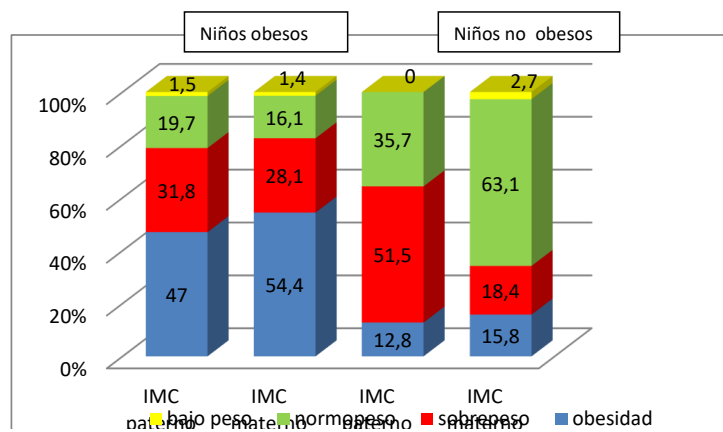


Figura 6. IMC desde el punto de vista cualitativo en progenitores (%)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 3256992	Código de verificación: xHbUjdDa
Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

Tabla 29. Factores de riesgo cardiovascular en familiares de segundo grado de los niños obesos, n (%)

	Obesidad	DM tipo 2	HTA	Dislipemia	IAM	ACV
Rama paterna (n=66)	41 (62,1)	35 (53)	25 (37,9)	19 (28,8)	3 (4,5)	11 (16,7)
Rama materna (n=68)	47 (69,1)	42 (61,8)	41 (60,3)	27 (39,7)	15 (22,1)	10 (14,7)

DM: diabetes mellitus. HTA: hipertensión arterial. IAM: infarto agudo de miocardio. ACV: accidente cerebrovascular

#### 1.4. Síndrome metabólico en los niños obesos

En el grupo de niños menores de 10 años, y tal como propone la IDF (*International Diabetes Federation*), no es posible definir la existencia de síndrome metabólico. No obstante, el 9,5% (2/21) de este grupo de edad cumpliría criterios del mismo. Tomando como referencia la definición de síndrome metabólico para niños de 10 a 14 años de la IDF, su prevalencia fue del 16,3% (8/48). En la tabla 30 se describen los datos de los criterios definitorios de síndrome metabólico y en la 31, el análisis cualitativo de los mismos.

Tabla 30. Criterios definitorios de síndrome metabólico en los pacientes obesos

	Perímetro de cintura (cm)	TA sistólica (mmHg)	TA diastólica (mmHg)	HDL-c (mg/dl)	Triglicéridos (mg/dl)	Glucemia (mg/dl)
Media±DE (rango)						
Menores de 10 años (n=21)	86,21±8,73 (68–99,5)	111,19±11,17 (90–130)	64,29±10,76 (50–90)	51,10±12,71 (25–72)	89,10±46,18 (43–213)	80,43±5,88 (69–94)
Niños de 10 a 14 años (n=48)	103,39±8,89 (84–124,5)	117,69±14,20 (90–150)	67,94±9,64 (50–90)	47,27±11,34 (29–85)	109,44±68,68 (37–425)	83,35±6,97 (69–98)

TA: tensión arterial

Tabla 31. Análisis cualitativo de los criterios definitorios de síndrome metabólico en los pacientes obesos, n (%)

	Perímetro de cintura >p90	Presencia de HTA sistólica y/o diastólica	Niveles de HDL-c reducido	Niveles de triglicéridos elevados	Niveles de glucemia elevados
Niños menores de 10 años (n=21)*	21 (100)	7 (33,3)	5 (23,8)	4 (19)	-
Niños de 10 a 14 años (n=48)	48 (100)	15 (31,3)	16 (33,3)	8 (16,7)	-

HTA: hipertensión arterial

\*Aunque la definición de síndrome metabólico no contempla este rango de edad, se analizaron las variables definitorias del mismo por la importancia en su detección temprana

### 1.5. Datos ecográficos

Los datos de la ecografía carotídea realizada en ambas muestras de estudio, figuran en la tabla 32. Se detectó esteatosis hepática a través de la ecografía de abdomen en 35 pacientes obesos (50,7%), de los cuales sólo tres tenían una elevación leve de transaminasas.

Tabla 32. Ecografía carotídea (grosor de la íntima media carotídea)

	Obesos		No obesos		t-student	p-valor
	Media±DE	Rango	Media±DE	Rango		
GIM derecha (mm)	0,46±0,09	0,20 – 0,60	0,33±0,04	0,20 – 0,40	-9,77	<0,001
GIM izquierda (mm)	0,45±0,09	0,20 – 0,60	0,36±0,04	0,25 – 0,45	-8,58	<0,001

DE: desviaciones estándar. GIM: grosor de la íntima media de la carótida

## 2. Estadística comparativa de las variables cuantitativas en los niños obesos y no obesos, según la ausencia o presencia de pubertad

Teniendo en cuenta la ausencia o existencia de pubertad, se compararon las variables cuantitativas en sujetos obesos y no obesos, prepúberes y púberes. En la tabla 33 se expresan las variables que fueron estadísticamente significativas en los niños prepúberes y en la tabla 34, las que fueron estadísticamente significativas en los niños púberes.

Tabla 33. Comparativa de las variables cuantitativas en los niños obesos y no obesos prepúberes (media±DE)

	Obesos prepúberes (n=19)	No obesos prepúberes (n=26)	t-student	p-valor
IMC madre (kg/m <sup>2</sup> )	32,88±11,46	25,06±5,29	-2,77	0,01
Peso (kg)	52,28±14,27	27,99±4,80	-	-
Percentil de peso	98,85±2,24	42,38±22,40	-	-
Peso (DE)	3,05±1,42	-0,23±0,65	-	-
Talla (cm)	137,08±14,12	129,37±8,00	-	-
Percentil de talla	70,40±22,83	46,04±1,22,61	-	-
Talla (DE)	0,70±0,87	0,13±0,72	-	-
Superficie corporal (m <sup>2</sup> )	1,41±0,26	1,00±0,11	-6,44	<0,001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,21±3,27	16,61±1,56	-	-
Percentil del IMC	99,68±0,75	41,92±21,67	-	-
TA sistólica (mmHg)	111,11±12,16	94,92±6,99	-5,20	<0,001
TA sistólica (DE)	0,87±1,17	-0,37±0,69	-4,12	<0,001
Triglicéridos (mg/dl)	86,68±37,00	55,04±20,29	-3,37	0,002
Insulina basal (mg/dl)	9,07±2,61	6,54±3,81	-2,49	0,02
HOMA-IR	1,89±0,83	1,32±0,82	-2,29	0,03
AST (U/l)	23,79±4,61	29,46±6,88	3,11	0,003
ALT (U/l)	19,95±7,07	14,42±3,01	-3,58	0,001
GGT (U/l)	15,68±4,92	12,42±2,79	-2,59	0,02
PCR (mg/l)	2,11±1,99	0,38±0,35	-3,74	0,001
Ácido úrico (mg/dl)	4,33±0,73	3,42±0,59	-4,62	<0,001
T4L (ng/ml)	1,09±0,14	1,27±0,19	3,36	0,002

IMC: índice de masa corporal. TA: tensión arterial. DE: desviaciones estándar. T4L: T4 libre

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00



Tabla 34. Comparativa de las variables cuantitativas en los niños obesos y no obesos púberes (media±DE)

	Obesos púberes (n=50)	No obesos púberes (n=50)	t-student	p-valor
IMC padre (kg/m <sup>2</sup> )	30,07±5,44 (n=49)	26,55±3,04 (n=47)	-3,94	<0,001
IMC madre (kg/m <sup>2</sup> )	31,51±7,37 (n=49)	25,42±4,45 (n=50)	-4,96	<0,001
Peso (kg)	75,81±15,51	44,41±10,92	-	-
Percentil de peso	98,03±3,17	41,08 ±24,21	-	-
Peso (DE)	3,11±1,50	-0,28±0,74	-	-
Percentil de talla	68,24±26,04	55,50 ±24,4	-	-
Talla (DE)	0,88±1,37	0,19±0,83	-	-
Superficie corporal (m <sup>2</sup> )	1,80±0,26	1,37±0,21	-8,99	<0.001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	30,52±3,74	18,38±2,51	-	-
Percentil del IMC	99,50±1,03	35,58±20,71	-	-
IMC (DE)	3,18±1,21	-0,45±0,63	-	-
TA sistólica (mmHg)	117,46±13,83	104,64±7,73	-5,72	<0,001
TA sistólica (DE)	1,08±1,34	-0,05±1,33	-4,21	<0,001
TA diastólica (mmHg)	68,60±9,24	62,94±7,43	-3,37	0,001
TA diastólica (DE)	0,60±1,27	0,0002±0,62	-2,98	0,004
LDL-c (mg/dl)	91,28±23,42	82,14±20,14	-2,09	0,039
HDL-c (mg/dl)	47,18±10,67	60,12±10,94	5,98	<0,001
Triglicéridos (mg/dl)	109,54±69,77	60,86±24,60	-4,65	<0,001
Insulina basal (mg/dl)	20,38±11,03	9,07±3,36	-6,93	<0,001
HOMA-IR	4,23±2,40	1,86±0,72	-6,66	<0,001
ALT (U/l)	22,06±15,82	14,46±5,38	-3,21	0,002
GGT (U/l)	17,28±7,36	11,98±3,11	-4,70	<0,001
PCR (mg/l)	2,58±1,94	0,29±0,22	-8,28	<0,001
Ácido úrico (mg/dl)	4,97±1,18	3,67±0,63	- 6,86	<0,001
T4L (ng/ml)	1,04±0,14	1,22±0,16	5,67	<0,001

IMC: índice de masa corporal. TA: tensión arterial. DE: desviaciones estándar. T4L: T4 libre

En las tablas 35 y 36 se muestran los datos del grosor de la íntima media de las arterias carótidas en niños obesos y no obesos prepúberes y púberes, respectivamente

Tabla 35. Grosor de la íntima media de las arterias carótidas, en los niños obesos y no obesos prepúberes (media±DE)

	Obesos prepúberes (n=19)	No obesos prepúberes (n=26)	t-student	p-valor
GIM derecha (mm)	0,43±0,08	0,30±0,03	-6,66	<0,001
GIM izquierda (mm)	0,44±0,09	0,34±0,04	-4,25	<0,001

GIM: grosor de la íntima media de la carótida

Tabla 36. Grosor de la íntima media de las arterias carótidas, en los niños obesos y no obesos púberes (media±DE)

	Obesos púberes (n=50)	No obesos púberes (n=50)	t-student	p-valor
GIM derecha (mm)	0,47±0,10	0,35±0,03	-7,62	<0,001
GIM izquierda (mm)	0,46±0,08	0,37±0,03	-7,35	<0,001

GIM: grosor de la íntima media de la carótida

### 3. Estadística comparativa de los niños obesos

#### 3.1. Sexo

##### 3.1.1 Variables cuantitativas

Se realizó el análisis comparativo entre niños y niñas afectos de obesidad para los antecedentes familiares y personales, exploración física y pruebas complementarias. En la tabla 37 se muestran los hallazgos estadísticamente significativos. Se observó que las niñas obesas presentaban un peso y un perímetro de cintura expresados en desviaciones estándar de la media (DE) y un HOMA-IR, superior a los niños obesos, así como un valor de HDLc inferior.

Tabla 37. Características de la población: Exploración física y pruebas complementarias en relación al sexo, (media±DE)

	Niños (n=32)	Niñas (n=37)	t-student	p-valor
Peso (DE)	2,66±1,02	3,48±1,70	-2,46	0,017
Perímetro de cintura (DE)	4,79±1,11	5,97±2,04	-3,03	0,004
HDL-c (mg/dl)	51,84±11,3	45,49 ±11,57	2,30	0,025
HOMA-IR	2,96±1,67	4,13±2,70	-2,12	0,038
GIM derecha (mm)	0,45±0,09	0,45 ±0,10	-	ns
GIM izquierda (mm)	0,47±0,09	0,43±0,08	-	ns

ns: no significativo. DE: desviaciones estándar. GIM: grosor de la íntima media de la carótida

##### 3.1.2. Variables cualitativas

No se observó asociación entre el sexo de los pacientes y los antecedentes familiares de factores de riesgo cardiovascular. Se objetivó una asociación estadísticamente significativa entre el sexo de los pacientes y la presencia de estrías (p = 0,023) (tabla 38) y con los valores de HDL colesterol (p = 0,003) (tabla 39). Con el

resto de variables personales, analíticas y ecográficas, no se objetivaron relaciones significativas.

Tabla 38. Relación del sexo con la frecuencia o ausencia de estrías, n (%)

	Niños	Niñas	Total	Chi-cuadrado (p-valor)
Ausencia de estrías de distensión	20 (62,5)	13 (35,1)	33	5,15 (0,023)
Presencia de estrías de distensión	12 (37,5)	24 (64,9)	36	
Total	32 (100)	37 (100)		

Tabla 39. Relación del sexo con los valores de colesterol HDL, n (%)

	Niños	Niñas	Total	Chi-cuadrado (p-valor)
HDL $\geq$ 40 mg/dl	28 (87,5)	20 (54)	48	9,07 (0,003)
HDL-c < 40 mg/dl	4 (12,5)	17 (46)	21	
Total	32 (100)	37 (100)		

### 3.2 Pubertad

#### 3.2.1. Variables cuantitativas

En la tabla 40 se exponen las diferencias de los datos de la exploración física y pruebas complementarias en relación a la existencia o no de pubertad. Los niños obesos púberes (estadio II al V de Tanner) mostraron niveles de tensión arterial diastólica superiores a los de los prepúberes (estadio I de Tanner). Asimismo, los datos analíticos relacionados con el metabolismo hidrocarbonado y los valores de ácido úrico fueron estadísticamente superiores en los púberes. No existieron diferencias estadísticamente significativas en el resto de variables analizadas.

Tabla 40. Características de la población: Exploración física y pruebas complementarias en relación a la presencia de pubertad, (media±DE)

	Prepúberes (n=19)	Púberes (n=50)	t-student	p-valor
TA diastólica (mm Hg)	62,16±10,85	68,60±9,24	-2,46	0,016
Glucemia basal (mg/dl)	79,68±6,11	83,52±6,74	-2,16	0,034
Insulina basal (μU/ml)	9,07±2,61	20,38±11,03	-6,77	<0,001
Insulina tras la SOG (μU/ml)	56,03±22,71	112,51±84,38	-4,34	<0,001
HOMA-IR	1,89±0,83	4,23±2,40	-6,01	<0,001
Ácido úrico (mg/dl)	4,33±0,73	4,97±1,18	-2,70	0,009
GIM derecha (mm)	0,43±0,08	0,47±0,11	-1,19	ns
GIM izquierda (mm)	0,44 ±0,10	0,46 ±0,08	-0,88	ns

ns: no significativo. TA: tensión arterial. SOG: sobrecarga oral de glucosa. GIM: grosor de la íntima media de la carótida

### 3.2.2. Variables cualitativas

Se encontró una asociación entre la presencia de pubertad y la existencia de estrías ( $p < 0,001$ ) (tabla 41). También se encontraron con los niveles de insulina basales ( $p = 0,001$ ) (tabla 42), valores de insulina tras la sobrecarga oral de glucosa ( $p = 0,002$ ) (tabla 43), hiperinsulinemia ( $p = 0,002$ ) (tabla 44), HOMA-IR indicativo de resistencia a la insulina ( $p < 0,001$ ) (tabla 45) e hiperuricemia ( $p = 0,002$ ) (tabla 46). En el resto de variables cualitativas no se observó relación estadísticamente significativa.

Tabla 41. Existencia de estrías en relación con la pubertad, n (%)

	Prepúberes	Púberes	Total	Chi-cuadrado (p-valor)
Ausencia de estrías de distensión	19 (100)	14 (28)	33	28,60 ( $< 0,001$ )
Presencia de estrías de distensión	0	36 (72)	36	
Total	19 (100)	50 (100)		

Tabla 42. Relación de los niveles de insulina basales con la pubertad, n (%)

	Prepúberes	Púberes	Total	Fisher (p-valor)
Niveles de insulina basal normales	18 (94,7)	27 (54)	45	0,001
Niveles de insulina basal elevados	1 (5,3)	23 (46)	24	
Total	19 (100)	50 (100)		

Tabla 43. Niveles de insulina tras la sobrecarga oral de glucosa en relación con la pubertad, n (%)

	Prepúberes	Púberes	Total	Chi-cuadrado (p-valor)
Niveles de insulina tras la SOG normales	16 (84,2)	21 (42)	37	10,1 (0,002)
Niveles de insulina tras la SOG elevados	3 (15,8)	29 (58)	32	
Total	19 (100)	50 (100)		

SOG: sobrecarga oral de glucosa

Tabla 44. Existencia de niveles elevados de insulina basales y/o tras la sobrecarga oral de glucosa (hiperinsulinemia) en relación con la pubertad, n (%)

	Prepúberes	Púberes	Total	Chi-cuadrado (p-valor)
Ausencia de hiperinsulinemia	14 (73,7)	16 (32)	30	9,73 (0,002)
Presencia de hiperinsulinemia	5 (26,3)	34 (68)	39	
Total	19 (100)	50 (100)		

Tabla 45. Relación del valor de HOMA-IR con la pubertad, n (%)

	Prepúberes	Púberes	Total	Chi-cuadrado (p-valor)
HOMA-IR <3	17 (89,5)	17 (34)	34	16,95 (< 0,001)
HOMA-IR ≥ 3	2 (10,5)	33 (66)	35	
Total	19 (100)	50 (100)		

Tabla 46. Ausencia o presencia de hiperuricemia y su relación con la pubertad, n (%)

	Prepúberes	Púberes	Total	Chi-cuadrado (p-valor)
Niveles de ácido úrico normales	17 (89,5)	24 (48)	41	9,74 (0,002)
Hiperuricemia	2 (10,5)	26 (52)	28	
Total	19 (100)	50 (100)		

### 3.3. Grado de obesidad

#### 3.3.1. Variables cuantitativas

Al comparar a los niños según el grado de obesidad (tabla 47), aquellos con un IMC superior a +4 DE presentaron menor edad, un IMC materno mayor y un perímetro de cintura mayor, comparado con aquellos con un IMC inferior (+2 a +2,99 DE). Sin embargo, no se objetivaron diferencias en los parámetros estudiados anteriormente, entre los subgrupos con grados de obesidad inferior e intermedia (IMC comprendido entre + 3 y 3,99 DE), e intermedia y superior, aunque en este último subgrupo el IMC materno casi alcanza significación estadística. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en el resto de variables cuantitativas.

Tabla 47. Características de la población: Antecedentes, exploración física y pruebas complementarias en relación al grado de obesidad (DE del IMC), (media±DE)

	Grado 1 (n=41)	Grado 2 (n=14)	Grado 3 (n=14)	ANOVA p	Grado1 vs Grado3 (p-valor)	Grado1 vs Grado2 (p-valor)	Grado2 vs Grado 3 (p-valor)
IMC madre (Kg/m <sup>2</sup> )	28,72±4,49 (n=40)	32,93±9,23 (n=14)	39,92±11,72 (n=14)	<0,001	<0,001	0,230	0,050
Edad (años)	11,72±2,36	11,08±2,46	9,56 ±2,42	0,019	0,015	0,999	0,295
Perímetro de cintura (DE)	4,87±1,64	5,64 ± 1,04	6,79±1,96	0,001	0,001	0,384	0,193
GIM derecha (mm)	0,46±0,09	0,46±0,07	0,43± 0,12	ns	-	-	-
GIM izquierda (mm)	0,45± 0,08	0,47±0,07	0,42± 0,11	ns	-	-	-

ns: no significativo. IMC: índice de masa corporal. DE: desviaciones estándar- GIM: grosor de la íntima media de la carótida. Grado 1: IMC comprendido entre +2 y +2,99DE. Grado 2: IMC comprendido entre +3 y +3,99DE. Grado 3: IMC superior a +4DE

#### 3.3.2. Variables cualitativas

Se objetivó una relación significativa entre el IMC materno y el de los pacientes al clasificarlos desde el punto de vista cualitativo (p= 0,037) (tabla 48). En este sentido se observó que, a mayor grado de obesidad de los pacientes, mayor era la probabilidad del antecedente materno de obesidad. Igualmente se observó una asociación entre los

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 3256992	Código de verificación: xHbUjdDa
Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

grados de obesidad según el IMC del paciente y las características de la tensión arterial ( $p= 0,012$ ) (tabla 49). Así, el 76,9% de los pacientes con IMC entre +2 y +2,99 DE, tenían la tensión arterial normal o normal-alta, frente al 21,4% de los niños con un IMC mayor de +4 DE.

Tabla 48. Relación entre el IMC de la madre y del paciente desde el punto de vista cualitativo, n (%)

	IMC comprendido entre +2 y +2,99 DE	IMC comprendido entre +3 y +3,99 DE	IMC superior a +4DE	Total	Chi-cuadrado (p-valor)
IMC de la madre: bajo o normal	10 (25)	1 (7,1)	1 (7,1)	12	10,15 (0,037)
IMC de la madre: sobrepeso	14 (35)	4 (28,6)	1 (7,1)	19	
IMC de la madre: obesidad	16 (40)	9 (64,3)	12 (85,8)	37	
	40 (100)	14 (100)	14 (100)	68	

IMC: índice de masa corporal. DE: desviaciones estándar

Tabla 49. Relación entre el IMC del paciente y las características de la tensión arterial, n (%)

	IMC comprendido entre +2 y +2,99 DE	IMC comprendido entre +3 y + 3,99 DE	IMC superior a +4DE	Total	Chi-cuadrado (p-valor)
Tensión arterial normal	30 (76,9)	10 (62,5)	3 (21,4)	43	8,70 (0,012)
Tensión arterial normal-alta					
Hipertensión arterial	9 (23,1)	6 (37,5)	11 (78,5)	26	
	39 (100)	16 (100)	14 (100)	69	

IMC: índice de masa corporal. DE: desviaciones estándar

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

### 3.3.3. Correlaciones entre variables en los niños obesos en relación al IMC y al perímetro de cintura

El IMC se correlacionó de forma directa tanto con la edad ( $r= 0,43$ ;  $p < 0,001$ ), como con el peso al nacimiento ( $r= 0,28$ ;  $p= 0,018$ ), con el perímetro de cintura ( $r= 0,82$ ;  $p < 0,001$ ) (figura 7), con los niveles de insulina tanto basales ( $r= 0,34$ ;  $p= 0,004$ ) como a los 120 minutos de la sobrecarga oral de glucosa ( $r= 0,31$ ;  $p= 0,01$ ), con el HOMA-IR ( $r= 0,32$ ;  $p= 0,007$ ) (figura 8), con los niveles de ácido úrico ( $r= 0,45$ ;  $p < 0,001$ ) (figura 9) y con los de PCR ( $r= 0,32$ ;  $p= 0,007$ ).

El perímetro de cintura se correlacionó directamente con la edad ( $r= 0,73$ ;  $p < 0,001$ ), con los valores de glucemia ( $r= 0,24$ ;  $p= 0,046$ ), de insulina basal ( $r= 0,49$ ;  $p < 0,001$ ) y de insulina a los 120 minutos de la sobrecarga oral de glucosa ( $r= 0,41$ ;  $p < 0,001$ ) y con el HOMA-IR ( $r= 0,46$ ;  $p < 0,001$ ) (figura 10).

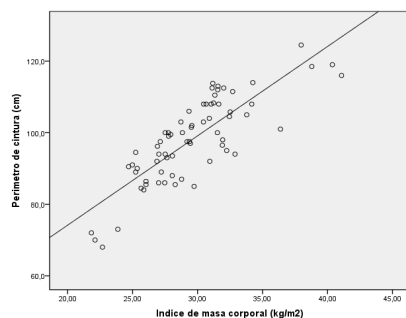


Figura 7: Relación entre el IMC y el perímetro de cintura

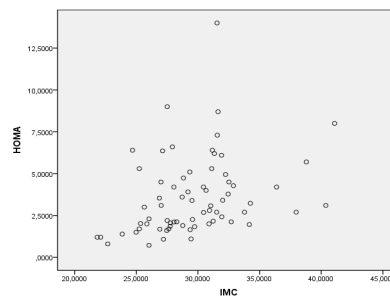


Figura 8: Relación entre el IMC y el HOMA-IR

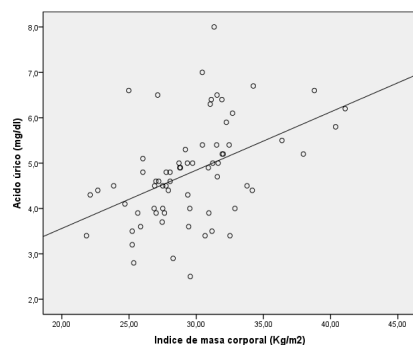


Figura 9: Relación entre el IMC y el ácido úrico

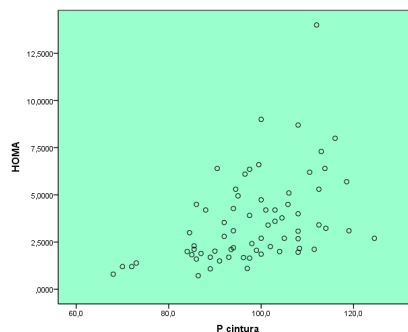


Figura 10: Relación entre el perímetro de cintura y el HOMA-IR

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00



### 3.4. Lactancia materna

No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas de las variables cuantitativas y cualitativas, en relación con el antecedente de haber recibido lactancia materna, ni en relación con la duración de la misma (inferior a 6 meses o igual o superior a 6 meses).

### 3.5. Síndrome metabólico

#### 3.5.1. Variables cuantitativas

Según los criterios de la IDF, para la edad de 10 a 14 años (n=49), cumplieron criterios de síndrome metabólico ocho pacientes. En la tabla 50, se muestran los datos relativos a las variables cuantitativas que mostraron significación estadística. Los niños obesos con síndrome metabólico presentaron cifras de tensión arterial sistólica, triglicéridos, insulinemia basal, HOMA-IR y ácido úrico más elevadas en comparación con los niños obesos sin síndrome metabólico.

Tabla 50. Características de la población: Exploración física y pruebas complementarias en relación a la existencia de síndrome metabólico, (media±DE)

	Ausencia de síndrome metabólico (n=41)	Síndrome metabólico (n=8)	t-student	p-valor
TA sistólica (mmHg)	115,10±12,94	128,75±16,20	-2,62	0,012
Triglicéridos (mg/dl)	95,34±59,33	178,25±71,33	-3,50	<0,001
Insulina basal (µU/ml)	17,43±9,19	29,33±15,10	-2,99	0,004
HOMA-IR	3,62±1,82	6,21±3,75	-1,90	0,004
TSH (µU/ml)	2,75±1,70	4,64±3,08	-1,68	0,017
Ácido úrico (mg/dl)	4,75±1,13	5,95±0,83	-2,83	0,007
GIM de la carótida derecha (mm)	0,46±0,093	0,47±0,087	-0,34	ns
GIM de la carótida izquierda (mm)	0,46±0,086	0,44±0,048	-0,74	ns

ns: no significativo. TA: tensión arterial. GIM: grosor de la íntima media de la carótida

#### 3.5.2. Variables cualitativas

Se apreció una asociación estadísticamente significativa en relación a la presencia o no de síndrome metabólico y los antecedentes de dislipemia materna (p = 0,01) (tabla 51). Dicha asociación no se encontró con los antecedentes de dislipemia

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 3256992	Código de verificación: xHbUjdDa
Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

paterna ni en el resto de las otras variables cualitativas relacionadas con los antecedentes familiares.

Asimismo, existió una asociación significativa entre la presencia de síndrome metabólico y los niveles de insulinemia basal elevados ( $p= 0,045$ ) (tabla 52) y los niveles de ácido úrico elevados ( $p= 0,023$ ) (tabla 53). No se realizó el análisis estadístico de las variables cualitativas que forman parte de la definición de síndrome metabólico.

Tabla 51. Antecedente de dislipemia materna en relación con el síndrome metabólico, n (%)

	Ausencia de síndrome metabólico	Síndrome metabólico	Total	Fisher (p-valor)
Ausencia de antecedentes de dislipemia materna	37 (92,5)	4 (50)	41	0,01
Existencia de antecedentes de dislipemia materna	3 (7,5)	4 (50)	7	
Total	40 (100)	8 (100)		

Tabla 52. Relación de los niveles de insulinemia basales con la presencia de síndrome metabólico, n (%)

	Ausencia de síndrome metabólico	Síndrome metabólico	Total	Fisher (p-valor)
Niveles de insulina basal normales	27 (65,9)	2 (25)	29	0,045
Niveles de insulina basal elevados	14 (34,1)	6 (75)	20	
Total	41 (100)	8 (100)		

Tabla 53. Relación de los niveles de ácido úrico con la presencia de síndrome metabólico, n (%)

	Ausencia de síndrome metabólico	Síndrome metabólico	Total	Fisher (p-valor)
Niveles de ácido úrico normales	24 (58,5)	1 (12,5)	25	0,023
Hiperuricemia	17 (41,5)	7 (87,5)	24	
Total	41 (100)	8 (100)		

### 3.6. Resistencia a la insulina

#### 3.6.1. Variables cuantitativas

En la tabla 54 se exponen las características de las variables cuantitativas estadísticamente significativas en los pacientes con y sin resistencia a la insulina. Comparando los sujetos con y sin resistencia a la insulina, se observó que aquellos que la presentaban, tenían una edad mayor, así como un IMC y un perímetro de cintura superiores. Las concentraciones de triglicéridos, ácido úrico e insulinemia tras la sobrecarga oral de glucosa fueron superiores en los niños obesos con resistencia a la insulina, y las de HDL-c y tiroxina (T4 libre) fueron inferiores. Asimismo, los niños con HOMA-IR indicativo de resistencia a la insulina, mostraron un GIM mayor, siendo estadísticamente significativo para la carótida derecha.

Tabla 54. Características de la población: Antecedentes, exploración física y pruebas complementarias en relación a la presencia o no de resistencia a la insulina, (media±DE)

	Ausencia de resistencia a la insulina (n=34)	Resistencia a la insulina (n=35)	t-student	p- valor
Edad (años)	10,03±2,60	12,24±1,86	-4,06	<0,001
Peso (Kg)	60,73±18,72	77,69±13,88	-4,29	<0,001
Talla (cm)	144,13±16,24	158,29±9,79	-4,37	<0,001
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	28,30±3,55	30,80±3,89	-2,69	0,009
Superficie corporal (mm <sup>2</sup> )	1,54±0,33	1,84±0,21	-4,49	<0,001
Perímetro de cintura (cm)	93,32±12,30	102,86±9,37	-3,63	0,001
HDL-c (mg/dl)	51,85±12,68	45,11±10,01	2,45	0,017
Triglicéridos (mg/dl)	81,03±34,01	124,83±76,54	-3,09	0,003
HOMA-IR	1,88±0,54	5,23±2,22	-	-
Insulina tras la SOG (µU/ml)	64,31±48,76	128,67±86,12	-3,83	<0,001
T4L (ng/ml)	1,09±0,14	1,02±0,14	2,19	0,03
Ácido úrico (mg/dl)	4,43±0,88	5,14±1,20	-2,79	0,007
GIM derecha (mm)	0,43±0,10	0,49±0,09	-2,53	0,01
GIM izquierda (mm)	0,45 ±0,10	0,46±0,08	-0,41	ns

ns: no significativo. IMC: índice de masa corporal. SOG: sobrecarga oral de glucosa. T4L: T4 libre. GIM: grosor de la íntima media de la carótida

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

### 3.6.2. Variables cualitativas

Se apreció una asociación estadísticamente significativa en relación a la presencia o no de resistencia a la insulina y los antecedentes de HTA paterna ( $p= 0,014$ ) (tabla 55). En cambio, la ausencia o presencia de HTA materna, no se relacionó con la presencia de insulinoresistencia. Asimismo, la insulinoresistencia se asoció con la existencia de estrías ( $p= 0,001$ ) (tabla 56) y de *acantosis nigricans* ( $p= 0,032$ ) (tabla 57), con la presencia de hiperuricemia ( $p= 0,019$ ) (tabla 58) y con unos niveles de HbA1c propios de prediabetes ( $p= 0,030$ ) (tabla 59). Los niveles de insulina a los 120 minutos de la sobrecarga oral de glucosa, se encontraban elevados en los pacientes diagnosticados de resistencia a la insulina mediante el criterio definitorio del HOMA-IR ( $p= 0,001$ ) (tabla 60).

Tabla 55. Relación entre la insulinoresistencia y los antecedentes de HTA paterna, n (%)

	Ausencia de insulinoresistencia	Insulinoresistencia	Total	Chi-cuadrado (p-valor)
Ausencia de antecedentes de HTA paterna	26 (81,3)	18 (53)	44	5,94 (0,014)
Presencia de antecedentes de HTA paterna	6 (18,7)	16 (47)	22	
Total	32 (100)	34 (100)		

HTA: hipertensión arterial

Tabla 56. Ausencia o presencia de estrías de distensión y relación con la existencia de resistencia a la insulina, n (%)

	Ausencia de insulinoresistencia	Insulinoresistencia	Total	Chi-cuadrado (p-valor)
Ausencia de estrías de distensión	23 (67,7)	10 (28,6)	33	10,55 (0,001)
Presencia de estrías de distensión	11 (32,3)	25 (71,4)	36	
Total	34 (100)	35 (100)		

Tabla 57. Ausencia o presencia de *acantosis nigricans* y relación con la existencia de resistencia a la insulina, n (%)

	Ausencia de insulinoresistencia	Insulinoresistencia	Total	Chi-cuadrado (p-valor)
Ausencia de <i>acantosis nigricans</i>	15 (44,1)	7 (20)	22	4,61 (0,032)
Presencia de <i>acantosis nigricans</i>	19 (55,9)	28 (80)	47	
Total	34 (100)	35 (100)		

Tabla 58. Niveles de ácido úrico en relación con la existencia de resistencia a la insulina, n (%)

	Ausencia de insulinoresistencia	Insulinoresistencia	Total	Chi-cuadrado (p-valor)
Niveles de ácido úrico normales	25 (73,5)	16 (45,7)	41	5,53 (0,019)
Hiperuricemia	9 (26,5)	19 (54,3)	28	
Total	34 (100)	35 (100)		

Tabla 59. Relación entre la HbA1c en rango normal o sugestiva de prediabetes y la ausencia o presencia de resistencia a la insulina, n (%)

	Ausencia de insulinoresistencia	Insulinoresistencia	Total	Fisher (p-valor)
HbA1c normal	33 (97)	28 (80)	61	(0,030)
HbA1c en rango de prediabetes	1 (3)	7 (20)	8	
Total	34 (100)	35 (100)		

Tabla 60. Relación entre los niveles de insulina a los 120 minutos en la sobrecarga oral de glucosa y la ausencia o presencia de resistencia a la insulina, n (%)

	Ausencia de insulinoresistencia	Insulinoresistencia	Total	Chi-cuadrado (p-valor)
Niveles de insulina normales tras la SOG	25 (73,5)	12 (34,3)	37	10,68 (0,001)
Niveles de insulina elevados tras la SOG	9 (26,5)	23 (65,7)	32	
Total	34 (100)	35 (100)		

SOG: sobrecarga oral de glucosa

Al relacionar la ausencia o presencia de resistencia a la insulina con la variable síndrome metabólico en los niños de 10 a 14 años de edad, no existió asociación significativa entre ambos parámetros ( $p= 0,099$ ) (tabla 61). Por otra parte, todos los pacientes con alteración de la tolerancia a la glucosa presentaron resistencia a la insulina, aunque esta asociación no fue estadísticamente significativa ( $p= 0,061$ ) (tabla 62).

Tabla 61. Relación entre la ausencia o presencia de resistencia a la insulina y la variable síndrome metabólico, n (%)

	Ausencia de insulinoresistencia	Insulinoresistencia	Total	Fisher (p-valor)
Ausencia de síndrome metabólico	18 (94,7)	23 (76,7)	41	(0,099)
Presencia de síndrome metabólico	1 (5,3)	7 (23,3)	8	
Total	19 (100)	30 (100)		

Tabla 62. Existencia de intolerancia a la glucosa en relación con la existencia o no de resistencia a la insulina, n (%)

	Ausencia de insulinoresistencia	Insulinoresistencia	Total	Fisher (p-valor)
Ausencia de intolerancia a la glucosa	34 (100)	31 (88,6)	65	(0,061)
Presencia de intolerancia a la glucosa	0	4 (11,4)	4	
Total	34 (100)	35 (100)		

### 3.6.3. Correlaciones entre variables en los niños obesos en relación con el metabolismo hidrocarbonado

Además de lo expuesto previamente en relación con el IMC (figura 8) y el perímetro de cintura (figura 10), el valor de HOMA-IR se relacionó directamente con la edad ( $r= 0,35$ ;  $p= 0,003$ ), con los niveles de triglicéridos ( $r= 0,31$ ;  $p= 0,01$ ), con los niveles de insulina basal ( $r= 0,97$ ;  $p < 0,001$ ) y a los 120 minutos ( $r= 0,48$ ;  $p < 0,001$ ),

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 3256992	Código de verificación: xHbUjdDa
Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

con los valores de tensión arterial sistólica ( $r= 0,39$ ;  $p= 0,001$ ) y diastólica ( $r= 0,35$ ;  $p= 0,003$ ), con los niveles de GGT ( $r= 0,25$ ;  $p= 0,035$ ) y con los de ácido úrico ( $r= 0,34$ ;  $p= 0,004$ ). Asimismo, el valor de HOMA-IR se relacionó inversamente con los niveles de HDLc ( $r= - 0,31$ ;  $p= 0,009$ ).

La insulinemia basal se correlacionó de forma directa con las variables IMC y perímetro de cintura, comentadas con anterioridad. También se relacionó directamente con la edad ( $r= 0,35$ ;  $p= 0,003$ ), con los niveles de triglicéridos ( $r= 0,31$ ;  $p= 0,009$ ), con la glucemia basal ( $r= 0,26$ ;  $p= 0,033$ ), con la insulinemia tras la sobrecarga oral de glucosa ( $r= 0,53$ ;  $p < 0,001$ ), con los valores de ALT ( $r= 0,25$ ;  $p= 0,035$ ) y con el ácido úrico ( $r= 0,35$ ;  $p= 0,003$ ). Además, se relacionó indirectamente con los niveles de HDLc ( $r= -0,30$ ,  $p= 0,0010$ )

Los valores de glucosa e insulina tras la realización de la sobrecarga oral de glucosa, se correlacionaron directamente entre sí ( $r= 0,58$ ;  $p < 0,001$ ). Asimismo, la glucemia a las 2 horas de la realización de esta prueba se correlacionó de forma positiva con los valores de colesterol total ( $r= 0,38$ ;  $p= 0,001$ ) y de GGT ( $r= 0,26$ ;  $p= 0,031$ ). La insulinemia tras este estímulo, mostró una correlación positiva con la edad ( $r= 0,31$ ;  $p= 0,009$ ) y con la GGT ( $r= 0,27$ ;  $p= 0,020$ ), además de lo descrito previamente.

### 3.7 *Acantosis nigricans*

#### 3.7.1. Variables cuantitativas

En la tabla 63 se describen las variables cuantitativas con diferencias estadísticamente significativas en los pacientes obesos según la existencia de *acantosis nigricans* en la exploración física. Los niños obesos con *acantosis nigricans* presentaron valores más elevados de IMC, insulina basal y de ácido úrico que los niños obesos sin *acantosis nigricans*.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

Tabla 63. Variables cuantitativas en los pacientes obesos en relación a la ausencia o presencia de *acantosis nigricans*, (media±DE)

	Ausencia de <i>acantosis nigricans</i> (n=22)	<i>Acantosis nigricans</i> (n=47)	t-student	p-valor
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	27,89±2,63	30,41±4,15	-2,61	0,011
Insulina basal (µU/ml)	12,83±8,41	19,34±11,15	-2,43	0,018
Ácido úrico (mg/dl)	4,37±0,85	4,99±1,16	-2,25	0,028
GIM derecha (mm)	0,48±0,10	0,45±0,09	1,04	ns
GIM izquierda (mm)	0,48±0,09	0,44±0,08	1,51	ns

ns: no significativo. IMC: índice de masa corporal. GIM: grosor de la íntima media de la carótida

### 3.7.2. Variables cualitativas

Al analizar la ausencia o presencia de *acantosis nigricans* en los pacientes obesos, se objetivó una asociación estadísticamente significativa entre la misma y la presencia de estrías de distensión (p= 0,021) (tabla 64), los niveles de insulinemia basal elevados (p= 0,048) (tabla 65) y con la presencia de hiperinsulinemia (p= 0,021) (tabla 66), así como con lo comentado previamente en relación con la existencia de resistencia a la insulina. No se observó relación con el resto de variables cualitativas estudiadas.

Tabla 64. Relación entre la ausencia o presencia de *acantosis nigricans* y la ausencia o presencia de estrías de distensión, n (%)

	Ausencia de <i>acantosis nigricans</i>	<i>Acantosis nigricans</i>	Total	Chi-cuadrado (p-valor)
Ausencia de estrías de distensión	15 (68,2)	18 (38,3)	33	5,36 (0,021)
Presencia de estrías de distensión	7 (31,8)	29 (61,7)	36	
	22 (100)	47 (100)	69	

Tabla 65. Relación entre la ausencia o presencia de *acantosis nigricans* y los niveles de insulinemia basal normales o elevados, n (%)

	Ausencia de <i>acantosis nigricans</i>	<i>Acantosis nigricans</i>	Total	Fisher (p-valor)
Niveles de insulina basal normales	18 (81,8)	27 (57,4)	45	3,92 (0,048)
Niveles de insulina basal elevados	4 (18,2)	20 (42,6)	24	
	22 (100)	47 (100)	69	



Tabla 66. Relación entre la ausencia o presencia de *acantosis nigricans* con los niveles de insulinemia determinados tanto basalmente como tras la sobrecarga oral de glucosa (hiperinsulinemia), n (%)

	Ausencia de <i>acantosis nigricans</i>	<i>Acantosis nigricans</i>	Total	Chi-cuadrado (p-valor)
Ausencia de hiperinsulinemia	14 (63,6)	16 (34)	30	5,34 (0,021)
Presencia de hiperinsulinemia	8 (36,4)	31 (66)	39	
	22 (100)	47 (100)	69	

### 3.8. Dislipemia

#### 3.8.1. Variables cuantitativas

En la tabla 67 se muestran las diferentes variables cuantitativas estudiadas, en relación con la ausencia o presencia de dislipemia. Los niños obesos con dislipemia mostraron valores de TSH, transaminasas y glucosa e insulina a los 120 minutos de la sobrecarga oral de glucosa, significativamente superiores, respecto a los niños obesos sin dislipemia.

Tabla 67. Características de las variables cuantitativas de los pacientes en relación a la presencia de dislipemia, (media±DE)

	Ausencia de dislipemia (n=22)	Presencia de dislipemia (n=47)	t-student	p-valor
Colesterol total (mg/dl)	150,36±16,76	164,38±33,18	-	-
Colesterol LDL(mg/dl)	83,54±16,77	94,72±24,78	-	-
Colesterol HDL (mg/dl)	53,86±7,98	45,89±12,50	-	-
Triglicéridos (mg/dl)	63,59±16,67	121,80±68,17	-	-
TSH (μU/ml)	2,16±0,73	3,40±2,24	-3,44	0,001
AST (U/l)	20,55±3,95	23,38±7,64	-2,03	0,04
ALT (U/l)	16,14±4,73	23,98±16,04	-3,08	0,003
GGT (U/l)	14,36±4,27	18,00±7,45	-2,13	0,04
Glucosa tras la SOG (mg/dl)	100,27±12,27	112,55±22,52	-2,93	0,005
Insulina tras la SOG (μU/ml)	60,94±29,90	113,82 ±86,30	-3,77	<0.001
GIM derecha (mm)	0,45±0,11	0,46±0,09	-0,61	ns
GIM izquierda (mm)	0,45 ±0,11	0,46±0,08	-0,45	ns

ns: no significativo. SOG: sobrecarga oral de glucosa. GIM: grosor de la íntima media de la carótida

### 3.8.2. Variables cualitativas

Desde el punto de vista cualitativo, la ausencia o presencia de dislipemia se asoció de forma significativa con la ausencia o presencia de valores de insulina patológicos tras la sobrecarga oral de glucosa ( $p=0,029$ ) (tabla 68).

Tabla 68. Relación entre ausencia o presencia de dislipemia y la ausencia o presencia de valores de insulina patológicos tras la sobrecarga oral de glucosa, n (%)

	Ausencia de dislipemia	Presencia de dislipemia	Total	Chi-cuadrado (p-valor)
Niveles de insulina normales tras la SOG	16 (72,7)	21 (46,7)	37	4,74 (0,029)
Niveles de insulina elevados tras la SOG	6 (27,3)	26 (55,3)	32	
	22 (100)	47 (100)	69	

SOG: sobrecarga oral de glucosa

### 3.8.3. Correlaciones entre variables en niños obesos en relación con el metabolismo lipídico

Además de lo expuesto en relación con las variables somatométricas relacionadas con la obesidad (IMC y perímetro de cintura) y el metabolismo hidrocarbonado, los lípidos mostraron en los niños obesos, las correlaciones que se exponen a continuación:

Los niveles de colesterol total se correlacionaron directamente con los niveles de triglicéridos ( $r=0,35$ ;  $p=0,002$ ) y con los de HDLc ( $r=0,45$ ;  $p<0,001$ ). A su vez, los de HDLc se relacionaron indirectamente con los de triglicéridos ( $r=-0,26$ ;  $p=0,0026$ ). Los valores de colesterol total se correlacionaron de forma positiva con los de ALT ( $r=0,28$ ;  $p=0,0017$ ), con los de GGT ( $r=0,46$ ;  $p<0,001$ ) y con los de TSH ( $r=0,31$ ;  $p=0,009$ ). Los niveles de triglicéridos también se correlacionaron directamente con los de ALT ( $r=0,27$ ;  $p=0,024$ ), con los de GGT ( $r=0,39$ ;  $p=0,001$ ) y con los de TSH ( $r=0,63$ ;  $p<0,001$ ), así como con los de ácido úrico ( $r=0,35$ ;  $p=0,037$ ).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

### 3.9. Tensión arterial

#### 3.9.1. Variables cuantitativas

En la tabla 69 se expresan las variables cuantitativas que mostraron diferencias estadísticamente significativas en los pacientes obesos respecto a la existencia de cifras de tensión arterial normal, tensión arterial normal-alta o hipertensión arterial. Los valores relacionados con el peso, el IMC, el perímetro de cintura y el ácido úrico, fueron superiores en los niños obesos con HTA.

Tabla 69. Características de las variables cuantitativas de los pacientes en relación a la tensión arterial. (media±DE)

	TA normal (n=37) Grupo 1	TA normal- alta (n=6) Grupo 2	HTA (n=26) Grupo 3	ANOVA F- Snedecor (p-valor)	Grupo 1 vs Grupo 2 (p-valor)	Grupo 1 vs Grupo 3 (p-valor)	Grupo 2 vs Grupo 3 (p-valor)
Peso (Kg)	64,73±14,4	67,74±15,31	77,93±22,97	3,93 (0,024)	0,999	0,021	0,45
Percentil de peso	98,13±2,88	94,78±3,77	99,91±0,43	13,22 (<0,001)	0,002	0,032	<0,001
Peso (DE)	2,86±1,31	1,91±0,69	3,99±1,51	9,33 (<0,001)	0,175	0,006	0,001
Percentil de talla	66,96±24,9	50,89±28,16	79,41±19,26	4,87 (0,042)	0,217	0,164	0,010
Talla (DE)	0,78±1,22	0,03±0,85	1,26 ±1,31	3,33 (0,042)	0,309	0,436	0,04
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	28,68±3,54	28,25 ±2,49	31,77±4,19	5,69 (0,005)	0,999	0,007	0,052
IMC (DE)	3,02±1,12	2,41±0,37	3,94±1,33	7,43 (0,001)	0,455	0,01	0,003
Superficie corporal (mm <sup>2</sup> )	1,62±0,26	1,69±0,26	1,83±0,37	3,34 (0,041)	0,999	0,036	0,804
Perímetro de cintura (DE)	5,09±1,62	4,44±1,69	6,37±1,67	6,00 (0,004)	0,850	0,016	0,013
TA sistólica (mmHg)	106,08±7,1	122,55±10,3	128,16±10,3	-	-	-	-
TA diastólica (mmHg)	61,89±6,64	74,17±8,01	72,44±11,08	-	-	-	-
Ácido úrico (mg/dl)	4,40±0,92	4,40±1,01	5,63±1,01	12,30 <0,001	0,999	<0,0001	0,006
GIM derecha (mm)	0,46±0,09	0,46±0,12	0,44±0,11	ns	-	-	-
GIM izquierda (mm)	0,46±0,09	0,47±0,09	0,44±0,09	ns	-	-	-

ns: no significativo. IMC: índice de masa corporal. DE: desviaciones estándar. TA: tensión arterial. GIM: grosor de la íntima media de la carótida.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

### 3.9.2. Variables cualitativas

Al distribuir a los pacientes según la presión arterial desde el punto de vista cualitativo, se observó una asociación significativa entre los valores de tensión arterial de los pacientes y los antecedentes familiares de HTA ( $p= 0,025$ ) (tabla 70) y de obesidad ( $p= 0,042$ ) (tabla 71) por la rama paterna. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el resto de variables.

Tabla 70. Relación entre la tensión arterial de los pacientes y la ausencia o presencia de HTA en la rama paterna, n (%)

	Tensión arterial normal	Tensión arterial normal-alta	HTA	Total	Chi-cuadrado (p-valor)
Ausencia de antecedentes familiares de HTA en la rama paterna	25 (73,5)	5 (83,3)	11 (42,3)	41	7,37 (0,025)
Antecedentes familiares de HTA en la rama paterna	9 (26,5)	1 (16,7)	15 (57,7)	25	
	34 (100)	6 (100)	26 (100)	66	

HTA: hipertensión arterial

Tabla 71. Relación entre la tensión arterial de los pacientes y la ausencia o presencia de obesidad en la rama paterna, n (%)

	Tensión arterial normal	Tensión arterial normal-alta	HTA	Total	Chi-cuadrado (p-valor)
Ausencia de antecedentes familiares de obesidad en la rama paterna	10 (29,4)	5 (83,3)	10 (38,4)	25	6,31 (0,042)
Antecedentes familiares de obesidad en la rama paterna	24 (70,6)	1 (16,7)	16 (61,8)	41	
	34 (100)	6 (100)	26 (100)	66	

HTA: hipertensión arterial

### 3.9.3. Correlación entre variables

Además de lo referido en los apartados previos, los valores de tensión arterial sistólica se relacionaron directamente con los de tensión arterial diastólica ( $r = 0,64$ ;  $p < 0,001$ ), con el peso ( $r = 0,48$ ;  $p < 0,001$ ), con el IMC ( $r = 0,36$ ;  $p = 0,002$ ), con los niveles de ácido úrico ( $r = 0,53$ ;  $p < 0,001$ ) y con los de insulinemia a los 120 minutos tras sobrecarga oral de glucosa ( $r = 0,35$ ;  $p = 0,003$ ).

Por otra parte, los valores de tensión arterial diastólica se relacionaron positivamente con el peso ( $r = 0,35$ ;  $p = 0,04$ ), con los de ácido úrico ( $r = 0,26$ ;  $p = 0,03$ ) y con los de insulinemia a los 120 minutos tras sobrecarga oral de glucosa ( $r = 0,25$ ;  $p = 0,03$ ).

### 3.10. Vitamina D

Se encontraron 12 pacientes (3 varones y 9 mujeres) con déficit de vitamina D ( $< 20$  ng/ml), 27 pacientes (13 varones y 14 mujeres) con niveles insuficientes (20-30 ng/ml) y 30 con valores normales de vitamina D.

#### 3.10.1. Variables cuantitativas

En la tabla 72 se expresan las características de la población en relación con la existencia de déficit de vitamina D ( $< 20$  ng/ml), insuficiencia de vitamina D (20-30 ng/ml) y presencia de niveles normales de vitamina D ( $\geq 30$  ng/ml). Se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación con la talla, entre los niños obesos con déficit de vitamina D y aquellos con niveles de vitamina D normales. Estas diferencias no se objetivaron al comparar el resto de grupos entre sí.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

Tabla 72. Variables cuantitativas en los pacientes obesos, según la ausencia o presencia de déficit de vitamina D, (media±DE)

	Niveles de vitamina D normales (n=30) Grupo 1	Insuficiencia de vitamina D (n=27) Grupo 2	Déficit de vitamina D (n=12) Grupo 3	ANOVA (p-valor)	Grupo 1 vs Grupo 3 (p-valor)	Grupo 2 vs Grupo 3 (p-valor)	Grupo 1 vs Grupo 2 (pvalor)
Talla (cm)	148,17±11,02	151,98±17,23	157,69±17,5	0,174			
Percentil de talla	61,43±26,47	71,48±20,54	81,38±26,42	0,049	0,057	0,371	0,734
Talla (DE)	0,52±1,11	0,83±1,00	1,62±1,79	0,033	0,028	0,974	0,193
25(OH) Vitamina D (ng/ml)	40,70±16,78	24,84±2,49	15,67±3,49	-	-	-	-
GIM derecha (mm)	0,44±0,10	0,48±0,10	0,45±0,08	ns	-	-	-
GIM izquierda (mm)	0,44±0,09	0,47±0,09	0,45±0,10	ns	-	-	-

ns: no significativo. DE: desviaciones estándar. GIM: grosor de la íntima media de la carótida

### 3.10.2. Variables cualitativas

Existió una asociación significativa entre los subgrupos de los niveles de vitamina D de los pacientes y los antecedentes de dislipemia paterna (p= 0,012) (tabla 73).

Tabla 73. Antecedentes paternos de dislipemia en relación con los niveles de vitamina D, n (%)

	Niveles de vitamina D normales	Insuficiencia de vitamina D	Déficit de vitamina D	Total	Chi-cuadrado (p-valor)
Ausencia de antecedentes de dislipemia paterna	23 (79,3)	12 (44,5)	4 (40)	39	8,808 (0,012)
Antecedentes de dislipemia paterna	6 (20,7)	15 (55,5)	6 (60)	27	
Total	29 (100)	27 (100)	10 (100)	66	

### 3.10.3. Correlaciones entre variables

Los niveles de 25 (OH) D3 se relacionaron negativamente con la talla expresada en DE (r = - 0,27; p= 0,03) y con el percentil de talla (r= -0,30; p= 0,01).

### 3.11. Ácido úrico

#### 3.11.1. Variables cuantitativas

En la tabla 74 se indican las variables cuantitativas en las que se objetivaron diferencias estadísticamente significativas tras comparar a los niños obesos con niveles de ácido úrico normales y los afectados de hiperuricemia. Los niños obesos con hiperuricemia mostraron valores somatométricos mayores que los niños obesos sin hiperuricemia. Además, las cifras de tensión arterial sistólica y diastólica fueron superiores en aquellos con hiperuricemia, así como los valores de HOMA-IR, de insulina basal y de insulina tras la sobrecarga oral de glucosa. El grosor de la íntima media de la carótida fue mayor en niños obesos con hiperuricemia, siendo significativo en el caso de la carótida derecha.

Tabla 74. Variables cuantitativas en los pacientes obesos respecto a los niveles normales o elevados de ácido úrico, (media±DE)

	Ácido úrico normal (n=41)	Hiperuricemia (n=28)	t-student	p-valor
Peso (Kg)	60,2±14,4	82,6±15,5	-6,16	<0,001
Talla (cm)	145,5±14,3	159,9±11,9	-4,38	<0,001
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	27,9±2,9	32,1±3,9	-5,01	<0,001
Superficie corporal (mm <sup>2</sup> )	1,55±0,27	1,91±0,24	-5,75	<0,001
Perímetro de cintura (cm)	93,3±10,8	105,3±9,7	-4,72	<0,001
TA sistólica (mmHg)	111,3±11,4	122,1±14,10	-3,37	0,0015
TA sistólica (DE)	0,72±1,03	1,45±1,51	-2,38	0,02
TA diastólica (mmHg)	64,76 ±10,47	69,86 ±8,72	2,23	0,028
Insulina basal (µU/ml)	14,7±8,9	21,1 ±12,2	-2,53	0,013
Insulina tras la SOG (µU/ml)	76,8±57,16	126,4±92,38	-2,76	0,008
HOMA-IR	3,06±1,93	4,35±2,69	-2,31	0,024
Ácido úrico (mg/dl)	4,08±0,62	5,85±0,77	-	-
GIM derecha (mm)	0,44±0,09	0,49±0,09	-2,1	0,039
GIM izquierda (mm)	0,44±0,09	0,47±0,08	-1,73	ns

ns: no significativo. IMC: índice de masa corporal. TA: tensión arterial. SOG: sobrecarga oral de glucosa. GIM: grosor de la íntima media de la carótida.

#### 3.11.2. Variables cualitativas

Además de las asociaciones descritas con anterioridad entre la existencia de ácido úrico elevado y la presencia de pubertad, síndrome metabólico, resistencia a la insulina e HTA; se observó una relación estadísticamente significativa entre la presencia de hiperuricemia en los pacientes obesos y la existencia de hipertensión arterial (p= 0,0003) (tabla 75), los niveles de insulina basal elevados (p= 0,028) (tabla 76), la

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

existencia de estrías de distensión ( $p=0,02$ ) (tabla 77), los niveles de HbA1c indicativos de prediabetes ( $p=0,006$ ) (tabla 78), los valores de glucemia a los 120 minutos de la sobrecarga oral de glucosa ( $p=0,02$ ) (tabla 79) y con la presencia de esteatosis hepática en la ecografía abdominal ( $p=0,02$ ) (tabla 80). No se observó relación con el resto de variables cualitativas estudiadas.

Tabla 75. Relación entre la tensión arterial y el ácido úrico desde el punto de vista cualitativo, n (%)

	Ácido úrico normal	Hiperuricemia	Total	Chi-cuadrado (p-valor)
Tensión arterial normal	30 (73,1)	7 (17)	37	16,27 (0,0003)
Tensión arterial normal-alta	3 (7,3)	3 (10,7)	6	
Hipertensión arterial	8 (19,6)	18 (72,3)	26	
	41 (100)	28 (100)	69	

Tabla 76. Relación entre los niveles de insulina basal y de ácido úrico desde el punto de vista cualitativo, n (%)

	Ácido úrico normal	Hiperuricemia	Total	Chi-cuadrado (p-valor)
Niveles de insulina basal normales	31 (75,6)	14 (50)	45	4,81 (0,028)
Niveles de insulina basal elevados	10 (24,4)	14 (50)	24	
	41 (100)	28 (100)	69	

Tabla 77. Relación entre los niveles de ácido úrico y la ausencia o presencia de estrías, n (%)

	Ácido úrico normal	Hiperuricemia	Total	Chi-cuadrado (p-valor)
Ausencia de estrías de distensión	26 (63,4)	7 (25)	33	9,84 (0,02)
Presencia de estrías de distensión	15 (36,6)	21 (75)	36	
	41 (100)	28 (100)	69	



Tabla 78. Relación entre los niveles de ácido úrico y los de HbA1c desde el punto de vista cualitativo, n (%)

	Ácido úrico normal	Hiperuricemia	Total	Fisher (p-valor)
HbA1c normal	40 (97,6)	21 (75)	61	(0,006)
HbA1c en rango de prediabetes	1 (2,4)	7 (25)	8	
	41 (100)	28 (100)	69	

Tabla 79. Relación entre los niveles de ácido úrico y los de glucosa tras una sobrecarga oral de glucosa a los 120 minutos, desde el punto de vista cualitativo, n (%)

	Ácido úrico normal	Hiperuricemia	Total	Fisher (p-valor)
Niveles de glucemia normales tras la SOG	41 (100)	24 (85,7)	65	(0,02)
Niveles de glucemia elevados tras la SOG	0	4 (14,3)	4	
	41 (100)	28 (100)	69	

SOG: sobrecarga oral de glucosa

Tabla 80. Relación entre los niveles de ácido úrico y la presencia de esteatosis hepática en la ecografía abdominal, desde el punto de vista cualitativo, n (%)

	Ácido úrico normal	Hiperuricemia	Total	Chi-cuadrado (p-valor)
Ecografía hepática normal	25 (61)	9 (32,1)	34	5,53 (0,02)
Esteatosis hepática	16 (39)	19 (67,9)	35	
	41 (100)	28 (100)	69	

### 3.12. PCR

#### 3.12.1. Variables cuantitativas

En la tabla 81 se describen las variables cuantitativas estadísticamente significativas en los pacientes obesos según la existencia de una PCR ultrasensible inferior a 1 mg/l o igual o superior a 1 mg/l. Se objetivó que los niños obesos con PCR

superior a 1 mg/l tenían un IMC expresado en DE y un perímetro de cintura superiores, así como unos niveles de triglicéridos más elevados.

Tabla 81. Variables cuantitativas en los pacientes obesos respecto a los niveles normales o elevados de PCR, (media±DE)

	PCR <1 mg/l (n=15)	PCR ≥ 1 (n=54)	t-student	(p-valor)
IMC (DE)	0,77 ±1,58	0,85±1,17	-2,76	0,007
Perímetro de cintura (cm)	90,89±12,34	100,18±11,02	-2,82	0,006
Triglicéridos (mg/dl)	84,07±26,95	108,57±69,12	-2,09	0,04
PCR (mg/l)	0,49±0,27	2,99±1,87	-5,15	-
GIM derecha (mm)	0,45±0,10	0,46±0,10	-0,29	ns
GIM izquierda (mm)	0,45±0,08	0,45±0,09	-0,34	ns

ns: no significativo. IMC: índice de masa corporal. DE: desviaciones estándar. GIM: grosor de la íntima media de la carótida.

### 3.12.2. Variables cualitativas

Se observó una relación estadísticamente significativa entre los niveles de PCR ultrasensible desde el punto de vista cualitativo y la presencia de dislipemia (p= 0,044) (tabla 82).

Tabla 82. Relación entre los niveles de PCR y la presencia de dislipemia, n(%)

	Niveles de PCR < 1 mg/l	Niveles de PCR ≥ 1 mg/l	Total	Chi-cuadrado (p-valor)
Ausencia de dislipemia	8 (53,3)	14 (25,9)	22	4,06 (0,044)
Presencia de dislipemia	7 (46,7)	40 (74,1)	47	
	15 (100)	54 (100)	66	

### 3.13. Esteatosis hepática no alcohólica

#### 3.13.1. Variables cuantitativas

Los pacientes con esteatosis hepática mostraron valores medios significativamente mayores de GGT que los pacientes con ecografía hepática normal. Asimismo el grosor de la íntima media de la carótida en ambos lados, fue significativamente mayor en los pacientes con esteatosis hepática (tabla 83).

Tabla 83. Variables cuantitativas estadísticamente significativas en relación a la presencia de esteatosis hepática en los niños obesos, (media±DE)

	Presencia de esteatosis hepática (n=35)	Ecografía hepática normal (n=34)	t-student	p-valor
GGT (U/l)	18,43±8,52	15,21±3,84	-2,04	0,047
GIM derecha (mm)	0,49±0,10	0,42±0,09	-3,07	0,003
GIM izquierda (mm)	0,48±0,09	0,42±0,07	-3,13	0,003

GIM: grosor de la íntima media de la carótida

### 3.13.2. Variables cualitativas

Al relacionar la ausencia o presencia de esteatosis hepática con las variables cualitativas, no se observó ninguna asociación entre ellas, salvo con la ya mencionada hiperuricemia.

### 3.14. Antecedentes familiares de obesidad

En las tablas 84 y 85 se expresan, respectivamente, las variables cuantitativas estadísticamente significativas en relación a la presencia de normopeso, sobrepeso u obesidad en los padres y en las madres de los niños obesos. Los niños obesos cuyos padres eran obesos, presentaron cifras de glucemia basal, así como un peso expresado en desviaciones estándar, superior a los de aquellos niños cuyos padres tenían normopeso. Estas diferencias también se objetivaron al comparar estas variables entre los progenitores paternos con normopeso y sobrepeso. Asimismo, los niños obesos hijos de madres con obesidad, mostraron un IMC expresado en desviaciones estándar, mayor que aquellos con madres afectas de sobrepeso. También en IMC en DE fue superior en los hijos de madres con sobrepeso respecto a las que mostraban un IMC normal.

Por otra parte, el grosor de la íntima media izquierda de los niños obesos cuyas madres presentaban sobrepeso fue estadísticamente superior respecto al de los niños obesos hijos de madres con normopeso. Estas diferencias no se observaron en el grosor de la íntima media derecha ni en relación con el IMC paterno.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

Tabla 84. Variables cuantitativas estadísticamente significativas en relación a la presencia de obesidad paterna en los niños obesos, (media±DE)

	Padre con normopeso (n=14) Grupo 1	Padre con sobrepeso (n=21) Grupo 2	Padre con obesidad (n=31) Grupo 3	ANOVA (p-valor)	Grupo 1 vs Grupo 2 (p-valor)	Grupo 1 vs Grupo 3 (p-valor)	Grupo 2 vs Grupo 3 (p-valor)
Glucemia basal	78,57±6,65	83,86±5,91	83,48±7,11	0,047	0,019	0,034	ns
Peso (DE)	2,35± 0,61	3,40±1,54	3,30±1,64	0,08	0,009	0,007	ns
GIM derecha (mm)	0,47±0,09	0,46±0,08	0,46±0,12	ns	-	-	-
GIM izquierda (mm)	0,44±0,07	0,45±0,08	0,47±0,09	ns	-	-	-

ns: no significativo. DE: desviaciones estándar. GIM: grosor de la íntima media de la carótida

Tabla 85. Variables cuantitativas estadísticamente significativas en relación a la presencia de obesidad materna en los niños obesos, (media±DE)

	Madre con normopeso (n=12) Grupo 1	Madre con sobrepeso (n=19) Grupo 2	Madre con obesidad (n=37) Grupo 3	ANOVA (p-valor)	Grupo 1 vs Grupo 2 (p-valor)	Grupo 1 vs Grupo 3 (p-valor)	Grupo 2 vs Grupo 3 (p-valor)
IMC (DE)	2,96± 0,98	2,76±0,84	3,60±1,38	0,035	0,006	ns	0,007
GIM derecha (mm)	0,43±0,11	0,47±0,08	0,46±0,10	ns	ns	-	-
GIM izquierda (mm)	0,41±0,07	0,48±0,07	0,45±0,09	0,10	0,009	ns	ns

DE: desviaciones estándar. GIM: grosor de la íntima media de la carótida

#### 4. Correlaciones entre el grosor de la íntima media y las variables estudiadas en los niños obesos

El grosor de la íntima media de la carótida derecha, se relacionó directamente con el de la izquierda ( $r=0,66$ ;  $p<0,001$ ) (figura 11).

El peso al nacimiento se relacionó de forma directa tanto con el grosor de la íntima media derecha ( $r=0,26$ ;  $p=0,03$ ) como con el de la izquierda ( $r=0,28$ ;  $p=0,02$ ). Asimismo, el grosor de la íntima media derecha presentó una correlación positiva con

los valores de triglicéridos ( $r= 0,26, p= 0,03$ ) (figura 12) y de insulina basal ( $r=0,32; p= 0,02$ ).

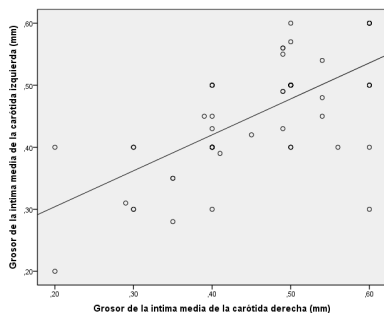


Figura 11: Relación entre ambos grosores de la íntima media de la carótida en los niños obesos

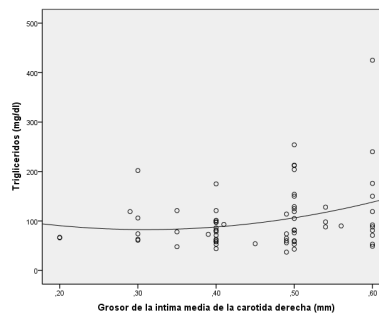


Figura 12: Relación entre el grosor de la íntima media de la carótida derecha y los niveles de triglicéridos en los niños obesos

### 5. Correlaciones entre el grosor de la íntima media y las variables estudiadas en la totalidad de la muestra

El grosor de la íntima media derecha se relacionó directamente con el grosor de la íntima media izquierda ( $r= 0,797; p < 0,001$ ) (figura 13).

El grosor de la íntima media derecha se relacionó directamente con la edad ( $r= 0,205; p= 0,013$ ), con el peso ( $r= 0,599; p < 0,001$ ), con la talla ( $r= 0,364; p < 0,001$ ), con el IMC ( $r= 0,610; p < 0,001$ ) (figura 14) y con el estadio puberal ( $r= 0,25; p= 0,002$ ). Además, presentó una correlación positiva con el IMC paterno ( $r= 0,178; p= 0,039$ ) y materno ( $r= 0,297; p < 0,001$ ) y con el peso al nacimiento ( $r= 0,200; p= 0,016$ ). Asimismo, se correlacionó negativamente con los valores de HDLc ( $r= -0,279, p= 0,01$ ) y positivamente con los niveles de tensión arterial sistólica ( $r= 0,409; p < 0,001$ ) y diastólica ( $r= 0,272; p = 0,01$ ), con los valores de triglicéridos ( $r = 0,431; p < 0,001$ ), insulinemia basal ( $r= 0,463; p < 0,001$ ) (figura 15), HOMA-IR ( $r= 0,447; p < 0,001$ ) (figura 16), PCR ( $r= 0,345; p < 0,001$ ) y ácido úrico ( $r= 0,436; p < 0,001$ ). Asimismo, se relacionó inversamente con los niveles de T4 libre ( $r= -0,27; p= 0,02$ ).

El grosor de la íntima media izquierda se relacionó directamente con la edad ( $r= 0,210; p= 0,011$ ), con el peso ( $r= 0,563; p < 0,001$ ), con la talla ( $r= 0,350; p < 0,001$ ), con

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 3256992	Código de verificación: xHbUjdDa
Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

el IMC ( $r= 0,576$ ;  $p <0,001$ ) y con el estadio puberal ( $r= 0,27$ ;  $p= 0,001$ ). Además, presentó una correlación positiva con el IMC paterno ( $r= 0,303$ ;  $p <0,001$ ) y materno ( $r= 0,214$ ;  $p= 0,010$ ) y con el peso al nacimiento ( $r= 0,210$ ;  $p= 0,012$ ). Asimismo, se relacionó de forma indirecta con los valores de HDLc ( $r= -0,244$ ,  $p =0,003$ ) y directa con los niveles de tensión arterial sistólica ( $r= 0,370$ ;  $p <0,001$ ) y diastólica ( $r= 0,203$ ;  $p= 0,014$ ), con los valores de triglicéridos ( $r= 0,304$ ;  $p <0,001$ ), glucemia basal ( $r= 0,166$ ;  $p= 0,046$ ), insulinemia basal ( $r= 0,311$ ;  $p <0,001$ ), HOMA-IR ( $r= 0,309$ ;  $p <0,001$ ), PCR ( $r= 0,340$ ;  $p <0,001$ ) y ácido úrico ( $r= 0,355$ ;  $p <0,001$ ). Asimismo, se relacionó inversamente con los niveles de T4 libre ( $r= -0,31$ ;  $p= 0,009$ ).

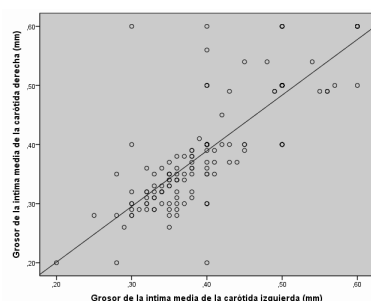


Figura 13: Relación entre ambos grosores de la íntima media de la carótida en los niños obesos y no obesos

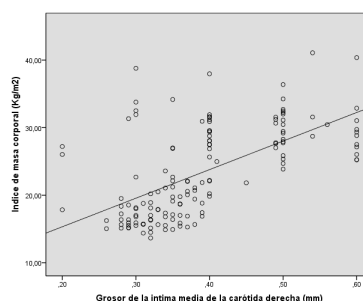


Figura 14: Relación entre el grosor de la íntima media de la carótida derecha y el IMC en los niños obesos y no obesos

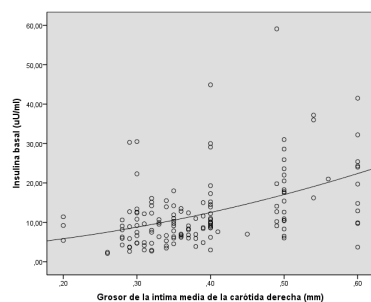


Figura 15: Relación entre el grosor de la íntima media de la carótida derecha y los valores de insulina basal en los niños obesos y no obesos

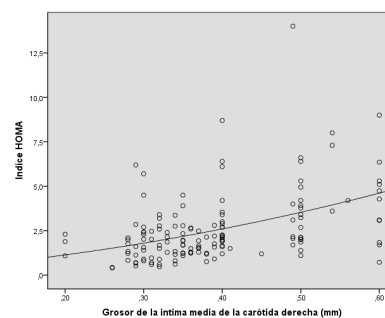


Figura 16: Relación entre el grosor de la íntima media de la carótida derecha y los valores de HOMA en los niños obesos y no obesos

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

## 6. Correlaciones entre el resto de variables en la totalidad de la muestra

Se objetivaron correlaciones positivas y estadísticamente significativas entre el IMC paterno y materno (figura 17) con el IMC de los niños, la tensión arterial sistólica, la insulinemia basal, el valor de HOMA-IR y con los niveles de PCR y ácido úrico.

Además, el IMC materno se relacionó de forma inversa con el HDLc de los niños, siendo esta correlación casi significativa en el caso del IMC paterno. Estas correlaciones se expresan en la tabla 86.

Tabla 86. Correlaciones del IMC paterno y materno con variables relacionadas con el riesgo cardiovascular en los niños

		IMC	TAS (mmHg)	HDLc (mg/dl)	Insulina basal	HOMA-IR	PCR (mg/L)	Ácido úrico (mg/dl)
IMC paterno	Pearson	0,295	0,207	-0,164	0,216	0,229	0,290	0,241
	p-valor	<0,0001	0,016	0,056	0,012	0,007	0,001	0,005
IMC materno	Pearson	0,461	0,172	-0,181	0,177	0,173	0,315	0,235
	p-valor	<0,0001	0,039	0,030	0,034	0,038	<0,0001	0,005

IMC: índice de masa corporal. TAS: tensión arterial sistólica.

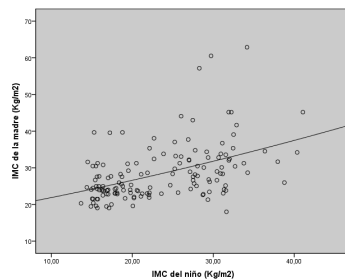


Figura 17: Relación entre el IMC materno y el IMC de los niños

En la tabla 87 se muestran las correlaciones existentes entre las variables asociadas al riesgo cardiovascular, así como otras variables relacionadas, como son los niveles de ácido úrico y los niveles de PCR. Se objetivó una correlación estadísticamente significativa entre todas ellas salvo entre los valores de HDLc y de tensión arterial diastólica, donde casi llegó a alcanzarse la significación estadística. Esta correlación fue indirecta en relación a los niveles de HDLc y directa en el resto de

variables expresadas. En las figuras 18 y 19 se expresan, respectivamente, las relaciones entre el IMC y los niveles de ácido úrico y de PCR.

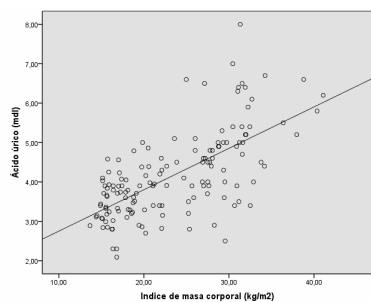


Figura 18: Relación entre el IMC y los valores del ácido úrico en la totalidad de la muestra

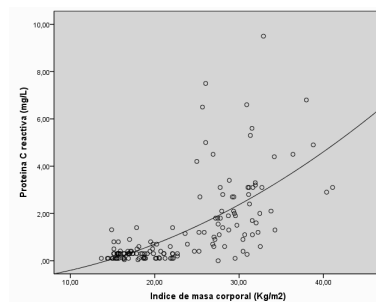


Figura 19: Relación entre el IMC y los valores de la PCR en la totalidad de la muestra

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00



Tabla 87. Correlaciones entre el IMC, tensión arterial sistólica y diastólica, triglicéridos, HDLc, HOMA-IR, ácido úrico y PCR en toda la muestra

	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	TAS (mmHg)	TAD (mmHg)	Triglicéridos (mg/dl)	HDLc (mg/dl)	HOMA-IR	Ácido úrico (mg/dl)	PCR (mg/L)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	pearson 1	0,635 <0,0001	0,394 <0,0001	0,432 <0,0001	-0,412 <0,0001	0,575 <0,0001	0,659 <0,0001	0,646 <0,0001
TAS (mmHg)	pearson -	1	0,678 <0,0001	0,350 <0,0001	-0,185 0,026	0,522 <0,0001	0,609 <0,0001	0,406 <0,0001
TAD (mmHg)	pearson -	-	1	0,260 0,002	-0,155 0,062	0,413 <0,0001	0,326 <0,0001	0,200 0,016
Triglicéridos (mg/dl)	pearson -	-	-	1	-0,405 <0,0001	0,457 <0,0001	0,403 <0,0001	0,277 0,001
HDLc (mg/dl)	pearson -	-	-	-	1	-0,416 <0,0001	-0,246 0,003	-0,174 0,036
HOMA-IR	pearson -	-	-	-	-	1	0,502 <0,0001	0,278 0,001
Ácido úrico (mg/dl)	pearson -	-	-	-	-	-	1	0,498 <0,0001
PCR (mg/L)	pearson -	-	-	-	-	-	-	1

IMC: índice de masa corporal. TAS: tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

## 7. Análisis de regresión multivariante

Se efectuó el estudio de análisis de regresión lineal múltiple para la muestra de niños obesos y no obesos, incorporándose como variables dependientes el grosor de la íntima media de la carótida derecha (tabla 88) y el grosor de la íntima media de la carótida izquierda (tabla 89) y, como variables independientes aquellas que mostraron relaciones estadísticamente significativas con el grosor de la íntima media.

Tabla 88. Modelo de regresión multivariante para el grosor de la íntima media de la carótida derecha en los niños obesos y no obesos

	Beta (no estandarizada)	DE	Beta estandarizada	t-student	p-valor
IMC	0,007	0,001	0,515	6,933	< 0,001
Triglicéridos	0,0004	0,00013	0,209	2,813	0,006
Constante	0,187	0,024		7,862	< 0,001

F = 44,817; p-valor < 0,0001; R<sup>2</sup> = 40,3%

DE: desviaciones estándar. IMC: índice de masa corporal

Aunque en el análisis bivariante aparece un listado amplio de variables que tienen una asociación significativa con el grosor de la íntima media carotídea derecha, la mayoría tienen también una alta correlación entre ellas. En el modelo de regresión multivariante una vez eliminadas las variables que tenían multicolinealidad quedan como explicativas para el grosor de la íntima media derecha, el IMC y los triglicéridos, siendo el IMC la variable que más explica el grosor de la íntima media de la carótida derecha, con una beta estandarizada de 0,515. Los coeficientes indican que manteniendo el resto de variables constantes el incremento en una unidad del IMC provoca un incremento de 0,007 mm en el grosor de la íntima media. Y asimismo, un incremento en una unidad de los triglicéridos provoca un cambio de 0,0004 mm en el grosor de la íntima media.

Tabla 89. Modelo de regresión multivariante para el grosor de la íntima media de la carótida izquierda en los niños obesos y no obesos

	Beta (no estandarizada)	DE	Beta estandarizada	t-student	p-valor
IMC	0,007	0,001	0,534	7,307	< 0,001
IMC padre	0,003	0,001	0,145	1,989	0,049
Constante	0,176	0,037		4,713	< 0,001

F = 36,093; p-valor < 0,0001; R<sup>2</sup> = 35,2%

DE: desviaciones estándar. IMC: índice de masa corporal

Aunque en el análisis bivariante aparece un listado amplio de variables que tienen una asociación significativa con el grosor de la íntima media carotídea izquierda, la mayoría tienen también una alta correlación entre ellas. En el modelo de regresión multivariante una vez eliminadas las variables que tenían multicolinealidad quedan como explicativas para el grosor de la íntima media izquierdo, el IMC del niño y el del padre, siendo el IMC la variable que más explica el grosor de la íntima media, con una beta estandarizada de 0,534. Los coeficientes indican que manteniendo el resto de variables constantes el incremento en una unidad del IMC provoca un incremento de 0,007 mm en el GIM. Además, un incremento en una unidad en el IMC del padre provoca un cambio de 0,003 mm en el GIM izquierdo del niño.

Asimismo, se realizó el estudio de análisis de regresión lineal múltiple en la muestra de niños obesos, incorporándose como variables dependientes el grosor de la íntima media de la carótida derecha (tabla 90) y el grosor de la íntima media de la carótida izquierda (tabla 91) y, como variables independientes aquellas que mostraron relaciones estadísticamente significativas con el grosor de la íntima media.

Tabla 90. Modelo de regresión multivariante para el grosor de la íntima media de la carótida derecha en los niños obesos

	Beta (no estandarizada)	DE	Beta estandarizada	t-student	p-valor
Esteatosis hepática	0,075	0,023	0,372	3,275	0,002
Peso al nacimiento	0,00005	0,00002	0,294	2,583	0,012
Constante	0,169	0,081		3,405	0,001

F = 7,780; p-valor < 0,001; R<sup>2</sup> = 19,8%  
 DE: desviaciones estándar

Tabla 91. Modelo de regresión multivariante para el grosor de la íntima media de la carótida izquierda en los niños obesos

	Beta (no estandarizada)	DE	Beta estandarizada	t-student	p-valor
Esteatosis hepática	0,066	0,020	0,377	3,337	0,001
Peso al nacimiento	0,000047	0,000014	0,311	2,754	0,008
Constante	0,257	0,062		4,143	<0,0001

F = 8,358; p-valor = 0,001; R<sup>2</sup> = 21,0%  
 DE: desviaciones estándar

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

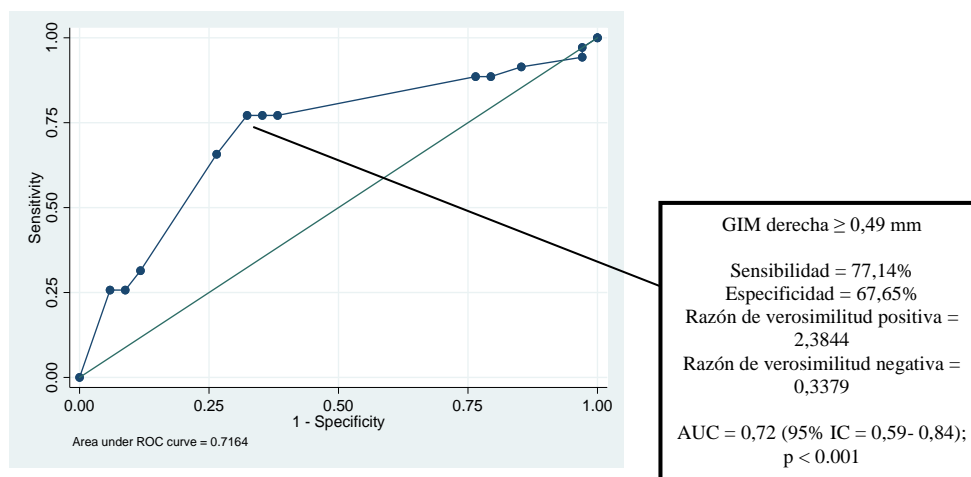
Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

En el modelo de regresión multivariante una vez eliminadas las variables que tenían multicolinealidad quedan como explicativas para el grosor de la íntima media de la carótida derecha e izquierda, la presencia de esteatosis hepática y el peso al nacimiento. La variable que más explica el grosor de la íntima media de ambas carótidas es la presencia de esteatosis hepática, al tener la mayor beta estandarizada. Los coeficientes B no estandarizados indican que manteniendo el resto de variables constantes, el incremento en una unidad del peso al nacimiento provoca un incremento de 0,00005 mm en el grosor de la íntima media derecha y de 0,000047 mm en el grosor de la íntima media izquierda. Asimismo, para la variable esteatosis hepática, cuando el paciente la presenta, se incrementa el grosor de la íntima media derecha en 0,075 mm y el grosor de la íntima media izquierda en 0,066 mm.

**8. Valor del punto de corte del grosor de la íntima media como predictor ecográfico de la esteatosis hepática no alcohólica. Curvas ROC.**

Fundamentados en el análisis de la curva ROC, los puntos de corte de mayor verosimilitud para la asociación entre el GIM y el desarrollo de esteatosis hepática en los niños obesos fueron 0,49 mm para la carótida derecha y de 0,48 mm para la carótida izquierda. En las figuras 20 y 21 están reflejados los resultados de ambas curvas ROC, en las que se incluyen el área bajo la curva, significación estadística, sensibilidad, especificidad y razones de verosimilitud.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 3256992	Código de verificación: xHbUjdDa
Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

Figura 20. Curva ROC del GIM de la carótida derecha (0,49 mm)

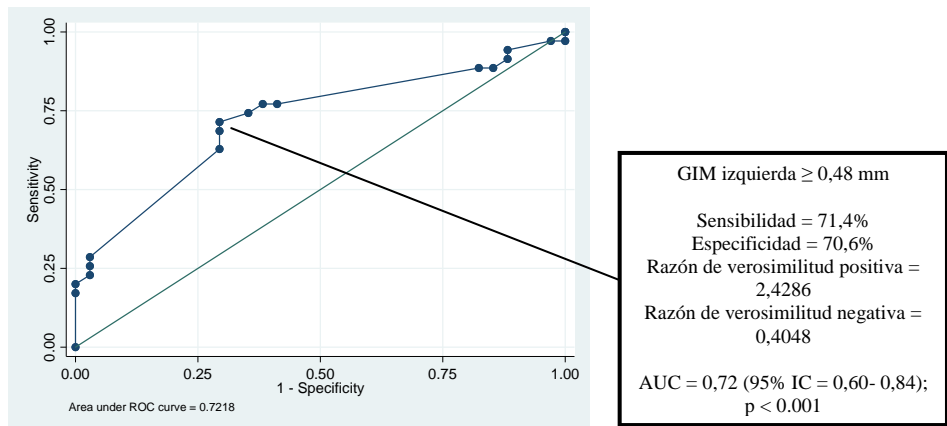


Figura 21. Curva ROC del GIM de la carótida izquierda (0,48 mm)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

## Discusión

141

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

El estudio pormenorizado de las características anatómicas y analíticas propias de los pacientes obesos en las últimas décadas, ha devenido en una aportación muy amplia de conocimientos que se han enumerado en la Introducción de este trabajo. Como se ha descrito en la misma, para conocer la patogenia de todas las alteraciones ligadas con la obesidad es fundamental entender el concepto del tejido adiposo como un órgano endocrino que expresa receptores para varios neurotransmisores y hormonas hipotalámicas e hipofisarias, y que secreta numerosos péptidos y hormonas denominados adipocinas, tales como la leptina, la adiponectina, la IL-6 y el TNF- $\alpha$ , claves en el desarrollo de las comorbilidades asociadas a la obesidad<sup>161</sup>. Así, la hiperplasia e hipertrofia adipocitaria que acontece en la obesidad, conduce a una situación de estrés oxidativo cuyo resultado es un estado inflamatorio crónico de bajo grado, en el que se producen adipocinas, ácidos grasos libres y mediadores inflamatorios<sup>162</sup>.

Conviene ahora discutir los resultados más notorios observados en nuestros grupos de estudio.

## 1. Hallazgos en la exploración física

### 1.1. Acantosis *nigricans* y estrías de distensión

Empezando por las anomalías morfológicas detectadas en la exploración física, aparte del incremento de la talla y el aumento del perímetro de la cintura (tabla 6), las más frecuentes fueron la acantosis *nigricans* o acantosis pigmentaria (68,1%) y las estrías de distensión (52,2%). Ambas situaciones deben tener un mecanismo fisiopatológico común, puesto que ambas se asocian con insulinoresistencia (tablas 56 y 57), si bien las estrías parecen formarse exclusivamente a partir de la pubertad (tabla 41) y ser más frecuentes en el sexo femenino (tabla 38). En el sentido de lo expuesto, en la tabla 64 puede comprobarse que el 61,7% de los sujetos obesos con acantosis *nigricans* eran portadores de estrías (29/47) y el 68,2% de los que no tenían acantosis tampoco mostraron estrías (15/22). La acantosis se relacionó con la presencia de resistencia a la insulina y con los niveles de insulina basales y/o tras sobrecarga oral de glucosa elevados (tablas 57, 65 y 66). Las estrías de distensión se relacionaron con los niveles de ácido úrico elevados (tabla 77).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

Aunque existen referencias de casos previos, la primera publicación en PubMed relativa a la correlación entre acantosis y obesidad procede de 1947<sup>486</sup>. Con el paso del tiempo, ha llegado a considerarse un marcador clínico asociado con el síndrome metabólico<sup>487</sup>. En este sentido, en nuestro estudio los pacientes con acantosis mostraron unos valores del índice de masa corporal, insulina basal y uricemia significativamente superiores en relación con aquellos obesos no portadores de esa dermatosis (tabla 63). Estos resultados concuerdan con los publicados en otros trabajos, los cuales han puesto de manifiesto también la relación existente entre *acantosis nigricans*, hiperinsulinemia basal y resistencia a la insulina<sup>488-490</sup> e hiperuricemia<sup>487</sup>, así como con otras alteraciones metabólicas<sup>491</sup>.

El mecanismo de formación de la acantosis *nigricans* es extremadamente complejo como resultado de la participación de diversas moléculas y rutas de señalización celular<sup>492</sup>. Tiene su origen en la proliferación anormal de líneas celulares específicas de la piel como los queratinocitos epidérmicos y los fibroblastos dérmicos<sup>492</sup>. La idea más aceptada actualmente es que está causada por la estimulación excesiva de receptores celulares por parte de ciertos factores de crecimiento como el factor transformador de crecimiento  $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ) y el factor de crecimiento epidérmico (EGF). La hiperinsulinemia (tablas 57, 65 y 66) tiene un efecto directo al activar el receptor de la IGF-1<sup>492</sup> y un efecto indirecto más complejo al favorecer el incremento de las concentraciones plasmáticas de IGF-1 libre<sup>493</sup>.

## 1.2. Aumento del perímetro de cintura

En nuestro estudio, el 100% de los pacientes obesos mostró un perímetro de cintura elevado según el criterio diagnóstico para síndrome metabólico de la IDF. La prevalencia observada ha sido muy elevada, superior a la encontrada en otros estudios similares realizados en población obesa<sup>494-497</sup>. Pero al igual que ocurre con la definición de otros factores de riesgo cardiovascular en la infancia, hay que tener en cuenta las diferentes referencias poblacionales utilizadas, lo que dificulta la comparación. En el estudio *enKid*<sup>50,68</sup>, donde se incluyeron 1521 niños y adolescentes de entre 6 y 17 años de edad de distintas regiones españolas, se objetivó que entre los pacientes con sobrepeso y obesidad, un 31,3% y un 89,6% presentaron, respectivamente, un perímetro de cintura patológico, utilizando nuestro mismo criterio. Asimismo, las cifras más

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00



elevadas se localizaron en regiones del sur de España, donde la prevalencia de obesidad era superior. No obstante, este estudio dista varios años con respecto al nuestro, momento en el que la prevalencia de obesidad era inferior a la actual. Además, no utilizaron los mismos criterios definitorios de obesidad ni los mismos estándares de referencia<sup>498</sup>. Más recientemente Tapia Ceballos et al.<sup>212</sup>, objetivaron obesidad central en casi la totalidad de la muestra estudiada (97,9%), utilizando estándares de referencia correspondientes a población pediátrica española.

Como se ha expuesto previamente, la obesidad central, medida a través de la circunferencia o perímetro de cintura, se ha relacionado de forma significativa con el exceso de grasa visceral<sup>31,32</sup> y con el riesgo cardiovascular<sup>37,39,40</sup>, con una asociación directa en la infancia con las cifras de tensión arterial sistólica y diastólica<sup>38,46</sup>, con el colesterol LDL y los triglicéridos y con la disminución del colesterol HDL<sup>41,46,171</sup>. Además se ha relacionado con la existencia de resistencia a la insulina<sup>42,43,499</sup> y con el síndrome metabólico<sup>31</sup>. En nuestro estudio observamos una correlación directa entre el perímetro de cintura y el valor de HOMA-IR, de glucemia e insulinemia basales y de insulinemia tras la sobrecarga oral de glucosa. Objetivamos asimismo, que los pacientes afectados de insulinorresistencia mostraban cifras más elevadas del perímetro de cintura (tabla 54). Este hallazgo va a favor del mecanismo fisiopatológico que relaciona el depósito grasa visceral con la disminución de la sensibilidad a la insulina<sup>99,180,181</sup>. Además, el perímetro de cintura podría ser un mejor predictor de resistencia a la insulina y de otros factores de riesgo cardiovascular que el IMC<sup>500</sup>. Se ha demostrado mediante la determinación del *clamp* euglucémico-hiperinsulinémico, considerado como la prueba de oro para la medición de la sensibilidad a la insulina, que el perímetro de cintura muestra una fuerte asociación con la misma, superior a la determinación del IMC. Esto confirma la medición de ambos parámetros antropométricos como parte de la evaluación de la población de riesgo<sup>42</sup>. Asimismo, se ha observado que en población pediátrica obesa ante un IMC similar, la sensibilidad a la insulina es inferior en aquellos con un perímetro de cintura superior<sup>43,501</sup>.

### 1.3. Hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) es muy frecuente en pacientes obesos<sup>166</sup>. La obesidad contribuye a la hipertensión por mecanismos diversos tales como resistencia insulínica e hiperinsulinemia, aumento de la actividad adrenérgica y de las

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

concentraciones de aldosterona, retención de sodio y agua e incremento del gasto cardíaco, alteración de la función endotelial a través de moléculas como leptina y adiponectina y factores genéticos.

Como se ha indicado en la *Introducción*, está demostrada la relación entre obesidad infantil y el riesgo de padecer HTA<sup>233,248-251</sup>. Casi sin excepción, la prevalencia de presión arterial (PA) elevada aumenta con el incremento sucesivo del percentil de índice de masa corporal para su edad y sexo, incluso en los rangos normales del IMC. En el estudio Bogalusa, los niños con sobrepeso tenían 4,5 y 2,4 veces más posibilidades de presentar cifras elevadas de PA sistólica y diastólica, respectivamente<sup>3</sup>. Sorof y cols., observaron en una población de adolescentes de ocho escuelas públicas, que la prevalencia de HTA sistólica era tres veces mayor en los obesos<sup>164</sup>. Estos mismos autores, en un estudio posterior realizado en una población de 5.120 niños de diferentes etnias con edades entre 10 y 19 años, encontraron una prevalencia global de hipertensión del 4,5%, cifra que ha cuadruplicado el 1% estimado en estudios previos. El mayor contribuyente al aumento en la prevalencia de hipertensión en la edad pediátrica fue el mayor porcentaje de sobrepeso de la población. Además, los beneficios de la pérdida de peso para la reducción de la presión arterial en niños, ha sido demostrada en estudios observacionales e intervencionistas<sup>502,503</sup>.

En nuestro estudio, aun tratándose de población infanto-juvenil, el 37,7% de los participantes obesos fueron diagnosticados de HTA frente al 1,3% de los no obesos. Así, los valores de TA sistólica y diastólica y sus desviaciones estándar (DE), fueron significativamente superiores a los correspondientes a los sujetos no obesos (tablas 6 y 12). El ascenso de la TA sistólica y su DE estaba ya presente en los niños obesos prepúberes (tabla 33), desplegándose al completo su incremento en la pubertad (tablas 34 y 40). Hemos comprobado una relación clara de la TA con el incremento del índice de masa corporal (tablas 49 y 69), como ya se ha indicado<sup>504</sup>.

Los pacientes con *síndrome metabólico* mostraron niveles de TA sistólica superiores con respecto a aquellos no diagnosticados de ese síndrome, lo cual es esperable puesto que la HTA es uno de los cuatro criterios que configuran su definición (tabla 50). No obstante, es llamativo que los valores de TA no fueran diferentes al distribuir la muestra en función de la resistencia o no a la insulina (tabla 54). Como ya se ha indicado, la hiperinsulinemia disminuye la respuesta vasodilatadora<sup>253-255</sup>,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

contribuye a la disfunción vascular<sup>256</sup> e incrementa las resistencias vasculares<sup>257</sup>. Es probable que la eficacia negativa de estos mecanismos vaya incrementándose con el paso del tiempo y el acceso a la edad adulta. Además, aunque se sabe que la resistencia a la insulina es un factor fundamental en el desarrollo del síndrome metabólico, la hiperinsulinemia no siempre se acompaña del mismo. Así, en nuestra serie, solo 8/41 de niños obesos mayores de 10 años fueron diagnosticados de síndrome metabólico (tabla 50).

El perímetro de cintura (tabla 69) y los niveles de ácido úrico igualmente, se relacionaron con los valores de TA (tablas 69, 74 y 75). Se observó una correlación directa entre los niveles de ácido úrico y los valores de tensión arterial sistólica ( $p < 0,001$ ) y diastólica ( $p = 0,03$ ). Es difícil saber cuál es el mecanismo fisiopatológico inicial, a saber, si la hiperuricemia se incrementa por la obesidad o si es secundaria a la propia HTA o a ambos. En nuestro caso, la primera propuesta parece válida, ya que los niveles de uricemia eran significativamente superiores en relación a los niños no obesos (tabla 9) y se elevaban al incrementarse el índice de masa corporal (tabla 74). Se acepta desde hace años que la obesidad es causa de hiperuricemia<sup>373,505</sup>, aunque los mecanismos fisiopatológicos no parecen claros. La segunda propuesta también parece correcta, ya que la uricemia se elevó al distribuir a los niños obesos en tres estadios según los valores de TA (tablas 69 y 75). La relación directa entre HTA e hiperuricemia está aceptada en otras causas de HTA como las hipertensiones esencial<sup>506</sup> y de origen renovascular<sup>507</sup>.

Por otra parte, la obesidad abdominal está fuertemente asociada con un mayor riesgo cardiovascular en hipertensos<sup>508</sup>. El tejido adiposo visceral está implicado en la retención de agua y en la activación del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona, con consecuencias de la hemodinámica central y sistémica<sup>509</sup>. Esto justificaría la relación encontrada entre el perímetro de cintura y los valores de tensión arterial, como hemos comentado.

El grosor de la íntima media de ambas carótidas no fue estadísticamente diferente al distribuir a los pacientes en función de los distintos estadios de presión arterial (tabla 69). No obstante, en el conjunto de la muestra, el grosor de la íntima media de ambas carótidas se correlacionó de forma directa con la TA sistólica ( $p < 0,001$ , ambas carótidas) y la diastólica ( $p = 0,01$ , ambas carótidas). Como ya se ha

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

indicado previamente, en población pediátrica, se ha descrito que el grosor de la intima media de la carótida se asocia de forma significativa con hipertensión arterial<sup>455-459</sup>.

Los factores genéticos son importantes en la presión arterial, de tal modo que el 33,3% de los padres de pacientes obesos de nuestra serie padecía HTA frente al 15,7% de aquellos con normopeso (tabla 25), aunque no debe descartarse, obviamente, que la frecuencia de obesidad en los primeros era significativamente superior que en los segundos (tabla 27, figura 5). Igualmente, al distribuir a los pacientes según la presión arterial desde el punto de vista cualitativo, se observó una asociación significativa entre los estadios de HTA y los antecedentes familiares de HTA (tabla 70) y de obesidad (tabla 71). Los factores genéticos y ambientales, independientemente del desarrollo de obesidad, parecen jugar un papel importante en el desarrollo de HTA en la infancia y adolescencia. Probablemente las variaciones en la sensibilidad a la insulina en las distintas familias jueguen un papel clave<sup>252</sup>.

## 2. Metabolismo lipídico

El metabolismo lipídico está alterado con mucha frecuencia en la obesidad. La relación entre ambas condiciones está cimentada y aceptada desde hace más de 50 años<sup>510,511</sup>. Es uno de los factores negativos más reconocidos en la génesis de las complicaciones cardiovasculares propias de estos pacientes<sup>231-233</sup> y, como tal, interviene en la definición del síndrome metabólico<sup>236</sup>. En nuestra serie, y en relación con los sujetos no obesos, los niveles de colesterol HDL estaban significativamente reducidos y los de triglicéridos elevados (tabla 7). Así, el 30,4% de los niños obesos mostraron niveles disminuidos de la lipoproteína de alta densidad ligadora del colesterol y el 17,4% valores elevados de triglicéridos (tabla 10); este porcentaje es muy llamativo al comparar esos datos con los de los sujetos no obesos (tablas 11, 14 y 15). La diferencia en los niveles de triglicéridos en ambos grupos estaba ya presente en los niños prepúberes (tabla 33). En la pubertad, aparte de mantenerse las diferencias en los niveles antes citados, se añadieron diferencias entre grupos en los valores de ambas lipoproteínas de alta y baja densidad (tabla 34). En la población obesa se observó una tendencia en las niñas a mostrar niveles más reducidos del colesterol HDL (tablas 37 y 39).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

Estos hallazgos se corresponden con el llamado *perfil aterogénico*, reconocido factor de riesgo cardiovascular y altamente prevalente en la población de niños y adolescentes afectos de obesidad<sup>175,232,233,512</sup>. Sin embargo, su frecuencia en la literatura es variable, según la población y valores de referencia utilizados<sup>198,212,275,281,513-515</sup>. En este sentido, Moraes et al., describieron en uno de los escasos metaanálisis existentes sobre los factores de riesgo cardiovascular y síndrome metabólico en la infancia, una prevalencia de hasta el 75% y el 42% para hipertrigliceridemia y disminución del colesterol HDL, respectivamente. En dicho estudio, el perfil lipídico alterado fue el componente más frecuentemente observado en los niños obesos con y sin síndrome metabólico<sup>281</sup>.

La pubertad es una época de cambios metabólicos y hormonales considerables. En particular, la pubertad se asocia con una disminución marcada en la sensibilidad a la insulina, tal y como se mencionó en la *Introducción* de este trabajo<sup>191</sup>. En niños no obesos, existe un “nadir” en la sensibilidad a la insulina a mediados de la pubertad, que luego se recupera al finalizar la pubertad<sup>186,516</sup>. Sin embargo, existe evidencia de que la resistencia a la insulina no se resuelve en los niños obesos que entran en la pubertad. Por ello, es probable que este mecanismo fisiopatológico, que es común para el desarrollo del riesgo cardiovascular en las personas obesas y que se incrementa en dicha etapa de la vida, sea el causante del aumento de los valores de los lípidos aterogénicos y otras alteraciones en los pacientes púberes<sup>517-519</sup>, tal y como hemos descrito y describiremos más adelante en nuestro estudio. Además, se ha indicado en la literatura y para ambos sexos, una correlación entre los diferentes factores de riesgo cardiovascular y el inicio puberal precoz, lo que indicaría que los cambios hormonales precoces en niños obesos, influirían en el pronóstico cardiovascular futuro<sup>520</sup>. No obstante, la dislipemia se encontraba ya presente en los niños obesos prepúberes, lo que podría indicar que el efecto de la grasa visceral y de la resistencia a la insulina tiene lugar desde etapas precoces<sup>521,522</sup>.

Existen estudios que han demostrado la relación existente entre el perfil lipídico aterogénico y el sexo femenino<sup>523,524</sup>. La distribución de la grasa corporal de los varones está relacionada con el riesgo cardiometabólico<sup>525</sup>. A igualdad de edad e IMC, el tejido adiposo visceral de las mujeres está más fuertemente asociado a los eventos cardiovasculares<sup>526</sup>. Estas diferencias entre sexos podrían explicarse por el incremento de la conversión periférica de los andrógenos de baja potencia en estrógenos, llevada a

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 3256992	Código de verificación: xHbUjdDa
Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

cabo por la aromatasa del tejido adiposo. La actividad de la aromatasa parece estar estimulada por factores proinflamatorios producidos por el tejido adiposo y las tasas de conversión de andrógenos a estrógenos y las concentraciones de estrógenos, son proporcionales al exceso de peso corporal. Así, la obesidad puede predisponer a la producción de estrógenos en ambos sexos sin activación del eje gonadal, dando lugar a la progresión del crecimiento físico mediado por estrógenos<sup>527</sup>. Esto se encuentra en consonancia con el mayor porcentaje de masa grasa descrito en mujeres adolescentes<sup>68,528-530</sup>, y que también hemos objetivado nosotros en nuestro estudio (tabla 37).

De acuerdo a lo indicado en nuestro estudio, los niveles de triglicéridos estaban significativamente elevados en los pacientes con síndrome metabólico en relación con aquellos que no lo tenían (tabla 50). Igualmente, los triglicéridos estaban incrementados y el colesterol HDL estaba disminuido en los pacientes con resistencia a la insulina en relación con los que no eran portadores de esa condición (tablas 54). Asimismo, los valores de triglicéridos y de HDLc se correlacionaron de forma directa e indirecta, respectivamente, con los indicadores de insulinoresistencia, tanto en niños obesos como en el total de la muestra.

Existen publicaciones en la literatura médica que exponen la relación existente en niños obesos, entre las alteraciones lipídicas referidas y la resistencia a la insulina<sup>3,275,531-533</sup>, sugiriendo que los efectos de la adiposidad en la dislipemia podrían estar mediados por la insulinoresistencia<sup>230</sup>. Además, se ha propuesto que la elevación de los triglicéridos y la disminución del colesterol HDL podrían ser indicadores iniciales de la resistencia a la insulina<sup>534</sup>. Aunque no está del todo esclarecido si la resistencia a la insulina induce la dislipemia, o si ambas están asociadas en una misma vía, parece que el origen se encuentra en los adipocitos hipertróficos e hiperplásicos disfuncionantes<sup>1</sup>. En ellos, los ácidos grasos libres (AGL) acumulados, los macrófagos y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), entre otras adipocitoquinas, productos del proceso inflamatorio local, interferirían en el normal funcionamiento de las señales en cascada de la insulina generando insulinoresistencia. Como resultado de esto se liberan AGL, producto de la lipólisis de los triglicéridos, al sistema portal<sup>233,535</sup>. Estos AGL son depositados a nivel hepático y muscular, ocasionando lipotoxicidad e insulinoresistencia local, alterando el metabolismo lipídico e hidrocarbonado a estos niveles<sup>536,537</sup>. Como se avanzó en la *Introducción*, como resultado de este proceso se

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 3256992	Código de verificación: xHbUjdDa
Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

incrementa la producción hepática de triglicéridos y apolipoproteína B, así como de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL), consecuencia estas dos últimas de un proceso metabólico complejo a partir de las VLDL o lipoproteínas de muy baja densidad. Los triglicéridos, las LDL y las HDL, sufrirán una hidrólisis por parte de las lipasas hepáticas y endoteliales para dar lugar a LDL aterogénicas y descenso de las HDL, que son excretadas por el riñón<sup>241-243,538</sup>. Por tanto, se produce un círculo vicioso en el que la hipertrigliceridemia y la sobreoferta de AGL a nivel hepático provocarían insulinoresistencia, y a su vez, la insulinoresistencia contribuiría a la perpetuación de la hipertrigliceridemia, al incrementar el flujo de AGL desde el adipocito al hígado<sup>539</sup>

Aunque el grosor de la íntima media de ambas carótidas no fue estadísticamente diferente en relación con la ausencia o presencia de dislipemia (tabla 67), en el conjunto de la muestra, el grosor de la íntima media de ambas carótidas se correlacionó de forma directa con los niveles de triglicéridos y de forma negativa con los del colesterol HDL. Esta relación también se observó entre los valores de triglicéridos y el grosor de la íntima media derecha al incluir solo el grupo de los sujetos obesos. Los coeficientes de correlación más elevados se observaron al relacionar el grosor de la íntima media de la carótida derecha con los niveles de triglicéridos en ambos grupos poblacionales. Existe evidencia desde hace unos años, de la relación existente entre la presencia de dislipemia en las primeras edades de la vida y los hallazgos relacionados con la aterosclerosis en el adulto joven<sup>230,231,233,439,512</sup>. En este sentido, y con la hipótesis de que el compromiso vascular podría iniciarse en la infancia con un comportamiento progresivo, se han implementado con fines de investigación, los mismos métodos no cruentos utilizados con anterioridad en el adulto. La determinación mediante ecografía del grosor de la íntima media de las arterias carótidas comunes, ha sido el método más extendido. Ha demostrado en población pediátrica obesa que las alteraciones subclínicas presentes ya desde la infancia, se relacionan con los eventos cardiovasculares en el adulto<sup>412,419</sup>. Asimismo, los estudios que hacen referencia a la dislipemia aterogénica en la infancia, relacionan estos hallazgos con el incremento del grosor de la íntima media en esta franja etárea<sup>328,411,439,446,447,453,464,467,540</sup>, lo que reflejaría el impacto de estas alteraciones en el compromiso vascular precoz.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

### 3. Metabolismo hidrocarbonado

Las modificaciones en el metabolismo hidrocarbonado son la piedra angular dentro de las alteraciones metabólicas propias de la obesidad. Para su estudio, hemos incluido en este trabajo las determinaciones basales de glucemia, insulinemia y HbA1c, una prueba de estímulo como la sobrecarga de glucosa en la que se vuelven a determinar los niveles sanguíneos de glucosa e insulina 120 minutos después (no realizada en sujetos no obesos) y una fórmula validada que expresa la resistencia a la insulina y que se determina a partir de los niveles basales de glucemia e insulinemia en ayunas (HOMA-IR: Índice *homeostasis model assessment*). La relación entre obesidad y diabetes fue confirmada a principios de la década de los 50 del pasado siglo<sup>541,542</sup>. Rosalyn Yalow y Solomon Berson empezaron a desarrollar la técnica del radioinmunoensayo (RIA) en 1959 (Premio Nobel de Medicina en 1977). Sus trabajos iniciales fueron realizados con insulina por ser la hormona más fácilmente disponible en una forma altamente purificada<sup>543</sup>. La técnica de medición de la insulinemia estaba disponible hacia mediados de los años 60 del pasado siglo<sup>544,545</sup>. Las primeras determinaciones de niveles de insulina en niños obesos proceden de finales de esa década<sup>546</sup>.

A diferencia de los valores de glucemia en ayunas, los niveles basales de insulinemia y del correspondiente HOMA-IR, estaban significativamente elevados en los sujetos obesos en relación con los no obesos (tablas 8, 16 y 17); ese ascenso estaba ya presente desde la edad prepuberal (tabla 33), aunque sus valores cuantitativos y cualitativos se incrementaron notablemente en la pubertad (tablas 34, 40 y 42-45). La insulinemia basal estaba elevada en el 34,8% de los niños obesos; ese valor se incrementó al 46,4% tras la sobrecarga de glucosa (tabla 10); por el contrario, esos porcentajes de incremento eran de solo el 5,3% en los sujetos no obesos (tabla 11). Se entiende que las modificaciones acontecidas en los niños obesos púberes respecto a los obesos prepúberes puedan estar condicionadas por el nombrado mecanismo de hiperinsulinemia fisiológica de esta etapa de la vida<sup>186,516</sup>. Independientemente de dicha condición, estos resultados ponen de manifiesto el incremento del riesgo de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en niños obesos, predominantemente de tipo subclínico, previo al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2<sup>281,517,547</sup>. Por tanto, la determinación aislada de la glucemia o de la insulinemia basales, pueden no ser suficientes para detectar posibles alteraciones de la sensibilidad a la insulina, por lo que

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00



es necesario el cálculo de índices como el HOMA-IR o la realización de una prueba de sobrecarga oral de glucosa

Los niveles basales de glucemia se incluyen en la definición del síndrome metabólico pero no así otros parámetros del metabolismo hidrocarbonado. Los niveles de insulinemia y de HOMA-IR estaban significativamente elevados en los pacientes con síndrome metabólico en relación con aquellos que no lo tenían (tablas 50 y 52). Aunque la etiopatogenia del síndrome metabólico parece compleja y en parte es aún desconocida, parece que la obesidad abdominal y la disminución a la sensibilidad a la insulina son el eje central en su origen. De ahí la mayor frecuencia de resistencia a la insulina en los pacientes con síndrome metabólico. No obstante, no todos los pacientes con resistencia a la insulina cumplieron criterios de síndrome metabólico, por lo que podrían existir otros factores de tipo genético, metabólicos y/o inflamatorios, que aunque no se incluyen en su definición, podrían estar implicados<sup>250</sup>.

Por la relación existente en sus vías metabólicas corporales, es de destacar que los valores de glucemia e insulinemia tras la sobrecarga oral de glucosa estaban significativamente elevados en presencia de dislipemia (tablas 67 y 68), apoyando la posibilidad de una alteración inicial en el metabolismo hidrocarbonado en los niños obesos afectados de dislipemia. De hecho, y como se ha expuesto con anterioridad, existe un probable origen común para ambas alteraciones: los cambios morfológicos y fisiopatológicos del tejido adiposo que ocasionan insulinoresistencia<sup>1,536,537</sup>. Como resultado de la misma, se altera el transporte y captación periférica de la glucosa, y disminuye la capacidad de la insulina para inhibir la producción de glucosa, dando lugar a una situación de hiperglucemia. Además, el exceso de AGL depositados en el músculo producto de la lipólisis hepática de los triglicéridos, ocasiona insulinoresistencia a nivel muscular y agrava la situación. Finalmente, y con el objetivo de mantener la normoglucemia, se produce una hiperinsulinemia compensadora por parte del páncreas, que puede llegar a fracasar si se mantienen las alteraciones iniciales, dando lugar a las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado<sup>10,99,548</sup>.

La prevalencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en nuestro estudio, dejando aparte la que se refiere a la resistencia a la insulina, fue escasa. Ningún paciente presentó alteración de la glucemia basal y sólo cuatro de ellos mostraron una

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

alteración de la tolerancia a la glucosa. Otros autores coinciden con la escasa prevalencia de estas alteraciones<sup>281,494,495,549</sup>. Quizás, y aunque el síndrome metabólico se ha definido como un conjunto de alteraciones que incrementan el riesgo de diabetes mellitus tipo 2, la alteración de la glucemia basal podría ser un componente tardío en el curso evolutivo del síndrome metabólico<sup>549</sup>. Por otra parte, si bien todos los pacientes con alteración de la tolerancia a la glucosa presentaron resistencia a la insulina, esta asociación no fue estadísticamente significativa (tabla 62). Estos resultados podrían sugerir, quizás con un mayor tamaño muestral que, los niños obesos con una alteración de la tolerancia a la glucosa presentarían un grado de insulinoresistencia superior que aquellos con una sobrecarga oral de glucosa normal. Y que al igual que la alteración de la glucemia en ayunas, la alteración de la tolerancia a la glucosa podría ser un hallazgo final tras un periodo variable de deterioro subclínico gradual que culminaría en la aparición de diabetes mellitus tipo 2 en los niños obesos con resistencia a la insulina<sup>218,221</sup>. En este sentido, se ha demostrado en niños obesos con intolerancia a la glucosa, que la acumulación de lípidos intramiocelular e intraabdominal, determinada mediante espectrometría, está estrechamente relacionada con la presencia de resistencia a la insulina periférica severa<sup>218</sup>.

Como se comentó con anterioridad en la *Introducción* de este trabajo, los factores que determinan qué sujetos desarrollarán una diabetes tipo 2 no son bien conocidos<sup>220-222</sup>. Sin embargo, no hay lugar a dudas de que la predisposición genética juega un papel decisivo en esta alteración<sup>550</sup>. La trascendencia de las condiciones genéticas en el metabolismo hidrocarbonado y la obesidad se refleja en que en el 15,1% de los sujetos obesos existían antecedentes paternos de diabetes mellitus, lo que contrasta con una frecuencia de solo 1,4% en los no obesos (tabla 24).

#### 4. Función tiroidea

La relación de la glándula tiroidea con la obesidad parte de un equívoco. Desde que los extractos tiroideos estuvieron disponibles en las primeras décadas del siglo pasado como procedimiento opoterápico, se ensayaron en el tratamiento de la obesidad. El gran médico y endocrinólogo español Gregorio Marañón en unos comentarios referidos a un libro editado sobre el tema en francés (*Obesité maigreur*, 1938), escribió: “No hay ninguna opoterapia capaz de curar la obesidad”<sup>551</sup>. A mediados

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

del siglo pasado aún persistía esa práctica<sup>552,553</sup>, aunque perduraban las voces discordantes contra la misma<sup>554</sup>.

Con el tiempo se ha sabido que los niños con obesidad exógena, comúnmente tienen los niveles de TSH normales o levemente elevados, con los de T4 normales y los de T3 elevados. Este hecho estaría debido a que la leptina, hormona producida por el tejido adiposo, estimula la secreción de TSH y la conversión periférica de T4 a T3<sup>555</sup>.

La alteración de la función tiroidea en niños obesos no tiene relevancia clínica importante. En nuestro estudio, solo el 2,9% mostró niveles de TSH patológicos, y el 14,5% valores comprendidos entre 4 y 10  $\mu\text{U/ml}$ , definidos como elevados pero no patológicos. Sin embargo, los de T4 libre fueron siempre normales (tabla 10). No obstante, se observó una reducción leve pero estadísticamente significativa de los niveles de T4 libre al comparar los sujetos prepúberes obesos y no obesos (tabla 33); estas diferencias seguían estando presentes en la pubertad (tabla 34). En cambio, los pacientes obesos con síndrome metabólico, a pesar de la cortedad de la muestra, mostraron niveles significativamente elevados de TSH sin diferencias en los de T4 libre, con respecto a los obesos que no eran portadores de ese síndrome (tabla 50). Es conocido que en el síndrome metabólico están elevados los niveles de leptina<sup>556,557</sup>. Nuestros resultados concuerdan con los obtenidos en otros estudios, que reflejan una hipertirotropinemia leve en relación con la obesidad<sup>558,559</sup>, que además revierte si se realizan las medidas terapéuticas adecuadas en la reducción del exceso de peso<sup>560</sup>.

La disfunción tiroidea, que incluye la hipertriotropinemia con niveles suficientes de T4, se relaciona con la dislipemia<sup>561-563</sup>. Como mecanismos fisiopatológicos causantes se han descrito la disminución en la actividad del receptor LDL y la menor afinidad de esta lipoproteína por dicho receptor, la menor excreción biliar de colesterol y la disminución en la actividad de la lipoproteín-lipasa<sup>561</sup>. En nuestros resultados objetivamos unos niveles de TSH significativamente superiores en los pacientes obesos afectados de dislipemia (tabla 67).

Finalmente, el grosor de la íntima media de ambas carótidas se correlacionó inversamente con los niveles de T4 libre. Dado el leve descenso de estos últimos niveles, es atrevido relacionarlos con la patogenia del incremento del grosor de las carótidas en la obesidad. Más bien, es probable que la misma causa que reduce los niveles de hormona tiroidea deba estar implicada en la génesis de la lesión carotídea. No

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

obstante, hay alguna evidencia en adultos que sí ha relacionado el hipotiriodismo con la aterosclerosis, principalmente por el mencionado efecto de la dislipemia sobre el árbol vascular<sup>564</sup>.

## 5. Metabolismo de la vitamina D

La causa de la reducción de los niveles de vitamina D en niños obesos no ha sido bien delimitada. Un meta análisis reciente ha revelado que los sujetos obesos tienen más probabilidades de tener deficiencia de vitamina D, independientemente de la edad o latitud<sup>565</sup>. Se ha argüido que la vitamina D es liposoluble, lo que implica que se puede almacenar en la grasa corporal en exceso.

En nuestro estudio, aunque los niveles de calcidiol no eran diferentes en relación con los de los niños no obesos (tabla 9), el 17,4% de nuestra muestra tenía niveles deficientes y el 39,1% insuficientes (tabla 10). La explicación de la ausencia de diferencias antes citada, estriba seguramente en que en los no obesos, el 9,2% mostró valores deficientes y el 55,3% insuficientes (tabla 11). Aunque no procede tratar este tema en la *Discusión* de este trabajo, la idoneidad de los niveles definitorios de las reservas de calcidiol ha sido discutida por nuestro Grupo recientemente<sup>566</sup>. En nuestra muestra, únicamente se comprobó relación entre los niveles de calcidiol y la talla, de tal modo que ésta última era superior en los pacientes con déficit de vitamina D con respecto a los subgrupos de niveles deficientes y adecuados (tabla 72). Igualmente, se observó una asociación significativa con los antecedentes de dislipemia paterna, de tal modo que éstos eran más frecuentes (60%) en los casos con déficit de vitamina D que en los subgrupos formados por pacientes con niveles insuficientes (55,5%) o adecuados (20,7%) (tabla 73).

## 6. Estado inflamatorio crónico de bajo grado. Elevación de la PCR ultrasensible

Como se ha indicado, el tejido adiposo, además de su papel clásico como depósito de almacenamiento de energía, también es un órgano endocrino importante que secreta muchos factores, cuyos niveles locales y circulantes se ven afectados por el

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

grado de adiposidad. Tal es el caso de la leptina, descubierta inicialmente a partir de un modelo de obesidad animal resultado de una mutación genética puntual<sup>567</sup>, y que se sintetiza y segrega por el tejido adiposo humano en proporción a la cantidad de tejido adiposo total. La obesidad conduce a la infiltración del tejido adiposo expandido por los macrófagos y al aumento de los niveles de las citocinas proinflamatorias. La primera indicación para una mayor liberación de citocinas en la obesidad fue la identificación de una mayor expresión de TNF- $\alpha$ , una citocina proinflamatoria, en el tejido adiposo de ratones obesos a principios de la década de 1990. TNF- $\alpha$  se expresa y secreta en el tejido adiposo, sus niveles se correlacionan con el grado de adiposidad y la resistencia a la insulina asociada<sup>161,162,568</sup>. TNF- $\alpha$  e IL-6, afectan la acción de la insulina en los tejidos periféricos, incluida la grasa y el músculo esquelético. El estrés y las cinasas proinflamatorias, así como las proteínas más recientemente implicadas como las fosfatasas, parecen estar involucrados en los mecanismos moleculares por los cuales las citocinas proinflamatorias y la hiperinsulinemia interrumpen la señalización de la insulina. Los enfoques farmacológicos, como el tratamiento con agonistas de PPAR y LXR, intentan superar la resistencia a la insulina, ejercen propiedades antiinflamatorias y controlan la expresión de citocinas con especificidad tisular<sup>569</sup>. La evidencia emergente ha demostrado en la última década, que la obesidad es un estado inflamatorio crónico de bajo grado, consecuencia del cual se producirán efectos sistémicos relacionados con la insulinoresistencia y la producción de diversas adipocitoquinas. El resultado final serán las alteraciones del metabolismo lipídico, el incremento de la tensión arterial, la alteración hidrocarbonada, el estrés oxidativo y la disfunción endotelial<sup>536,570,571</sup>.

La proteína C reactiva (PCR) es una proteína plasmática circulante producida por el hígado que se remite al torrente sanguíneo en respuesta a una inflamación. El hallazgo de que la PCR está incrementada en pacientes obesos<sup>572</sup>, especialmente, en aquellos hipertensos<sup>573</sup> y con diabetes<sup>574,575</sup>, apoya la hipótesis de que la obesidad es un estado inflamatorio crónico de baja intensidad. La medición de los diferentes marcadores inflamatorios en la edad pediátrica podría ayudar a comprender mejor la fisiopatología de la cascada metabólica e inflamatoria subclínica que tiene lugar en la célula adiposa en edades tempranas de la vida, cuando se produce el incremento del peso. La PCR es uno de los marcadores inflamatorios más estudiados y que más información ha proporcionado en la predicción del riesgo de enfermedad cardiovascular

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

en adultos<sup>366,367</sup>. Sin embargo, existe escasez de referencias en la literatura médica en relación con la asociación de la elevación de la PCR y la presencia de obesidad y sus comorbilidades en niños. No obstante, los datos existentes muestran una relación directa y consistente entre el IMC y los niveles de PCR<sup>36,576,577</sup>, que se objetiva al comparar los niveles de este marcador en poblaciones de niños obesos y con normopeso<sup>362,363</sup>. Por otra parte, se ha documentado en población pediátrica una asociación directa entre los niveles de la PCR, el HOMA-IR, los triglicéridos y la tensión arterial; y entre los niveles de PCR y los de HDLc, esta última de forma indirecta<sup>362,578-581</sup>. Además, parece que el aumento de la PCR como marcador inflamatorio en niños obesos tiene lugar desde edades precoces y se incrementa con el grado de obesidad<sup>368</sup>. Al margen de los hallazgos en relación al incremento de la PCR como marcador proinflamatorio, se ha observado que otros marcadores, como la leptina, el TNF- $\alpha$ , la IL-1- $\beta$ , la IL-4 y la IL-5 se asocian directamente con la presencia de obesidad central en población pediátrica<sup>582</sup>. Asimismo, se ha propuesto que el estado inflamatorio de bajo grado sea el conector entre el incremento del tejido adiposo y el desarrollo de ateromatosis. En adultos es conocido el papel de la inflamación en el inicio, progresión y desestabilización de las placas de ateroma. Parece que las diversas hormonas y citoquinas producidas en el tejido adiposo provocarían un daño progresivo sobre la superficie endotelial, como se ha sugerido mediante la detección de PCR en las placas de ateroma<sup>583</sup>. En este sentido, la PCR ha demostrado ser un predictor de eventos cardiovasculares adversos en el adulto<sup>365,584</sup>. Por tanto, el incremento del grosor de la íntima media en relación con el de la PCR, podría explicarse mediante dichas asociaciones, respaldando la hipótesis de que la inflamación incrementa a lo largo de la vida el daño vascular.

Pues bien, en nuestro estudio, el 76,8% de los niños obesos mostraron niveles elevados de PCR ultrasensible (tabla 10) mientras que, en los controles, esos valores fueron normales en la práctica totalidad de la muestra (tablas 11 y 20). El incremento de la PCR estaba ya presente en la prepubertad (tabla 33) y se mantuvo a continuación, en la pubertad (tabla 34). Los niños con PCR elevada mostraron un índice de masa corporal, perímetro de cintura y niveles de triglicéridos significativamente elevados con respecto a aquellos pacientes con PCR normal (tabla 81). Los niveles de PCR se asociaron con la dislipemia, de tal modo que el 74,1% de los sujetos con dislipemia mostraron niveles de PCR elevados y el 53,3% de aquellos con esos niveles normales no tenían dislipemia (tabla 82). Asimismo, los niveles de PCR se correlacionaron de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

forma directa y en el total de la muestra con el IMC, con la tensión arterial sistólica y diastólica, con los triglicéridos, con el HOMA-IR y con el ácido úrico, y de forma indirecta con el HDLc (tabla 87). Además, en el total de la muestra, el grosor de la intima media de ambas carótidas se correlacionó de forma directa con los niveles de PCR.

## 7. Elevación del ácido úrico

El urato (ácido úrico) es un ácido débil producido en varios órganos del cuerpo, incluido el endotelio vascular, gracias a la acción de la enzima xantina oxidasa. En algunos animales es el principal producto de desecho. En el humano y primates más evolucionados, se trata del producto final del metabolismo de las purinas debido al silencio genético de la enzima uricasa hepática que, en otros mamíferos, lo oxida a alantoina hidrosoluble. La ausencia de uricasa y la existencia de los mecanismos tubulares proximales de reabsorción, contribuyen a la presencia de unos niveles de urato elevados. Desde antiguo, se ha discutido si en el ser humano es únicamente producto de desecho o si tiene propiedades fisiológicas. Su misión corporal positiva debe asumirse teniendo en cuenta la complejidad de su manejo en el túbulo proximal renal<sup>585,586</sup>. En la actualidad, se acepta que es un antioxidante natural con propiedades neuroprotectoras<sup>587</sup>.

No obstante, a pesar de sus propiedades beneficiosas como antioxidante en el plasma humano, la elevación de los niveles de urato sérico se relaciona con la presencia de gota, obesidad, hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares y renales, estando estas afecciones asociadas con el estrés oxidativo<sup>399,588</sup>. Si bien una explicación para esta paradoja podría ser que un aumento en el ácido úrico representa un intento de respuesta protectora por parte del huésped, la evidencia científica ha mostrado que el ácido úrico puede funcionar como antioxidante en el plasma o como prooxidante en el medio intracelular. El ácido úrico puede convertirse en un prooxidante al formar radicales en reacciones con otros oxidantes, y estos radicales actuar predominantemente sobre los lípidos (LDL y membranas) frente a otros componentes celulares. Al mismo tiempo, el ambiente hidrofóbico creado por los lípidos es desfavorable para los efectos antioxidantes del ácido úrico, y los lípidos oxidados pueden incluso convertir el ácido úrico en un oxidante. Dado este antecedente y la asociación de la hiperuricemia con la

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

obesidad, se puede inferir que el ácido úrico tiene un efecto directo sobre el tejido adiposo, y este efecto podría tener un componente dependiente de oxidación-reducción. Así, los efectos prooxidativos del ácido úrico son los que parecen producir las enfermedades cardiovasculares y pueden tener un papel contribuyente en la patogénesis de estas afecciones<sup>587</sup>.

Los niveles de ácido úrico, en nuestra serie de pacientes obesos, estaban incrementados en relación con los de los sujetos no obesos (tablas 9 y 19). El 400,6% de la muestra mostró niveles aumentados (tabla 10) mientras que en ningún control estaban elevados (tabla 11). Ese ascenso estaba presente tanto en la edad prepuberal (tablas 33 y 40) como en la puberal (tabla 34). No obstante, la frecuencia de hiperuricemia se incrementó en relación con la pubertad (tabla 46). Se ha demostrado en otros informes de la literatura, la tendencia al incremento de las cifras de ácido úrico con la edad<sup>379,381</sup>. Las hormonas sexuales podrían tener un efecto en la regulación del metabolismo del ácido úrico, lo que explicaría el ascenso de los niveles en relación con la pubertad<sup>373</sup>. No obstante, tal y como hemos objetivado en nuestra muestra de niños prepúberes, el incremento de ácido úrico puede acontecer desde edades precoces como consecuencia del incremento de grasa corporal<sup>378,589</sup>.

Aunque la uricemia no está implicada en la definición de síndrome metabólico, sus niveles estaban estadísticamente elevados en los pacientes calificados de esa condición (tablas 50 y 53); lo mismo aconteció en los diagnosticados de resistencia a la insulina (tablas 54 y 58). En amplios estudios poblacionales realizados en población pediátrica, se ha demostrado, si bien utilizando criterios definitorios de síndrome metabólico no idénticos a los nuestros, una relación significativa entre hiperuricemia y síndrome metabólico<sup>377,380,590</sup>. Estos resultados sugieren que la hiperuricemia podría jugar un papel clave en la patogénesis del síndrome metabólico, pudiendo influir en la misma desde la infancia.

La asociación de la hipertensión arterial con hiperuricemia es conocida desde hace muchas décadas<sup>591</sup>. Asimismo, se sabía que la hiperuricemia familiar primaria sin gota podía estar asociada con enfermedad renal e hipertensión<sup>592</sup>. En líneas precedentes se ha comentado la doble relación entre ambas condiciones, a saber, que se acepta que la obesidad es causa de hiperuricemia<sup>373,505</sup> y la HTA es causa de hiperuricemia<sup>506,507</sup>.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00



En este sentido, al estratificar a los sujetos obesos de nuestra muestra en tres estadios, aquellos con HTA mostraron niveles significativamente más elevados de ácido úrico que aquellos con TA normal o tensión arterial normal-alta (tabla 69).

Los pacientes hiperuricémicos en relación con aquellos con uricemia normal, mostraron las variables somatométricas más incrementadas así como los valores de TA, la insulina basal y tras sobrecarga, el índice HOMA-IR y el grosor de la íntima media de la carótida derecha (tablas 74-76 y 79). Asimismo, los niveles de ácido úrico se relacionaron con los de HbA1c (tabla 78) y con la presencia de esteatosis hepática (tabla 80). En este sentido, los niveles de uricemia se relacionaron de forma directa con el IMC (figura 9), con los de triglicéridos, con los de insulinemia basal y HOMA-IR y de forma inversa con los de colesterol HDL (tabla 87). Además, en el total de la muestra, el grosor de la íntima media de ambas carótidas se correlacionó de forma directa con los niveles de ácido úrico. Nuestros hallazgos han sido coincidentes con los de otros autores, que al igual que nosotros, han observado relaciones directas entre los niveles de ácido úrico y el IMC, las cifras de tensión arterial y los niveles de lípidos<sup>373-376,383</sup>. Además, también se ha descrito en la literatura médica, que los valores de insulinemia y de HOMA-IR<sup>376-378,593</sup> y los del perímetro de la cintura y de la tensión arterial<sup>590</sup> son más elevados en los pacientes hiperuricémicos. Asimismo, se ha observado cómo en adultos el incremento de los niveles de ácido úrico es un factor que incrementa el grosor de la íntima media tanto en obesos como en población sana<sup>594,595</sup>.

Por otra parte, aunque no todos los autores han descrito la asociación entre hiperuricemia y esteatosis hepática no alcohólica en niños<sup>375</sup>, esta asociación ha sido demostrada recientemente en adultos<sup>596,597</sup>. La explicación más plausible para esta asociación deriva de la relación entre resistencia a la insulina, ácidos grasos e hiperuricemia. La acumulación de grasa hepática haría a los hepatocitos más vulnerables a ciertas toxas como la resistencia a la insulina o la inflamación. La insulinoresistencia desempeñaría un papel central, al promover la lipólisis del tejido adiposo periférico y la entrada de ácidos grasos libres en el hígado. Además, la hiperinsulinemia aumentaría la síntesis de ácido úrico y disminuiría su excreción renal<sup>598</sup>. El estrés oxidativo producido en el hígado debido al aumento en la producción de ácido úrico y radicales de oxígeno catalizados por la enzima xantina oxidoreductasa, serían los responsables del daño hepático inducido por el ácido úrico y de la progresión de la esteatosis hepática.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

Además, las células lesionadas liberarían ácido úrico, empeorando dicho círculo vicioso<sup>596</sup>

## 8. Índice HOMA-IR como marcador de resistencia a la insulina

El índice HOMA-IR propuesto por Mathews et al. en 1985, es el método indirecto más utilizado para el diagnóstico de resistencia a la insulina en la población pediátrica. En nuestra serie, este Índice fue significativamente superior en los sujetos obesos con respecto a los no obesos (tablas 8 y 17) y estaba incrementado en el 50,7% de los obesos (tabla 10), valor muy parecido al etiquetado de los niveles de insulinemia como elevado a los 120 minutos tras sobrecarga (tabla 10). Por el contrario, en los sujetos no obesos el valor de HOMA-IR estaba incrementado solo en el 5,3% de los mismos (tabla 11).

Los valores de HOMA-IR estaban significativamente elevados en los sujetos obesos prepúberes (tabla 33) y púberes (tabla 34) con respecto a los correspondientes sujetos no obesos. Con respecto al sexo, las niñas tenían niveles mas elevados de HOMA-IR que los niños (tabla 37). Algo similar se observó en este Índice (tablas 40 y 45) y en los niveles de insulina basales y tras la sobrecarga oral de glucosa (tablas 42-44) en los sujetos obesos púberes con respecto a los prepúberes.

La resistencia a la insulina fue uno de los trastornos metabólicos más frecuentemente encontrados en nuestra muestra de niños obesos. Este resultado concuerda con publicaciones previas que asocian obesidad e insulinoresistencia, con una prevalencia variable dependiente de la población estudiada y de su definición<sup>162,188,189,599</sup>. Sin embargo, fue un hallazgo inusual en la población control, aconteciendo en este caso, en sujetos púberes y posiblemente en relación al mencionado mecanismo fisiológico de insulinoresistencia de la pubertad<sup>199</sup>. Esta condición fisiológica, como se entiende, sería la causante de las alteraciones en los índices glucídicos<sup>187,600</sup>.

En nuestro trabajo hemos objetivado que en las niñas obesas los valores de HOMA-IR han sido superiores a los de los niños obesos. Como se comentó anteriormente, el aumento de la conversión periférica de andrógenos de baja potencia en

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

estrógenos por la aromataza del tejido adiposo, parece ser en gran parte responsable de las diferencias entre sexos. El exceso de adiposidad conduce a una mayor resistencia a la insulina, que puede afectar a las concentraciones de hormonas sexuales. En las mujeres dicha relación se observa en el síndrome de ovario poliquístico, donde el grado de resistencia a la insulina se correlaciona positivamente con las concentraciones de andrógenos<sup>527</sup>. Además, parece que la asociación entre el IMC y el perímetro de cintura con la resistencia a la insulina es superior durante el periodo puberal<sup>601</sup>. Jeffery et al<sup>522</sup>., encontraron en una cohorte de 292 niños de 9 a 16 años, con una distribución similar entre sexos, que las niñas tenían un mayor grado de insulinoresistencia, así como unos menores niveles de HDLc y triglicéridos más altos que los niños. Estas diferencias entre sexos estaban presentes, antes y durante la pubertad, desapareciendo al completar el desarrollo sexual. Guzzeti et al., en una muestra más amplia de pacientes obesos, observan de nuevo que el HOMA y la frecuencia de dislipemia aterogénica era superior en las niñas obesas, estando estas diferencias entre sexos relacionadas con la presencia de la pubertad<sup>524</sup>. Esta tendencia a mostrar cifras más elevadas de marcadores de insulinoresistencia en niñas obesas, también ha sido descrita por otros autores<sup>189,525,602</sup>. Sin embargo, otros no han observado dichas diferencias entre sexos en el perfil metabólico y cardiovascular<sup>603,604</sup>. Asimismo, otros autores, al margen de las diferencias en relación a la distribución de la adiposidad o la influencia de las hormonas en la pubertad, ha propuesto que el incremento de la resistencia a la insulina en el sexo femenino pueda ser debido a genes específicos de este género involucrados con una menor sensibilidad a la insulina y relacionados con un menor peso al nacimiento<sup>107</sup>.

Como ya se ha indicado líneas arriba, los niveles de HOMA-IR estaban significativamente elevados en los pacientes con síndrome metabólico en relación con aquellos que no lo tenían (tablas 50, 52 y 61). Probablemente este hallazgo se encuentre en relación a que la resistencia a la insulina sea considerada como uno de los pilares fundamentales en la fisiopatología del síndrome metabólico<sup>99,221,250</sup>.

Los pacientes con resistencia a la insulina en relación con aquellos con ausencia de resistencia, mostraron las variables somatométricas más incrementadas, así como un grosor de la íntima media de la carótida derecha mayor. Además, como se ha expuesto en líneas anteriores, los valores de triglicéridos y de ácido úrico estaban aumentados y los niveles de colesterol HDL estaban disminuidos en los casos de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

obesidad e insulinoresistencia (tabla 54). Asimismo, el porcentaje de sujetos obesos con niveles de HbA1c en rango de prediabetes era significativamente más elevado en los pacientes con resistencia a la insulina (tabla 59). En la literatura médica existen trabajos que de manera similar a la nuestra, han objetivado que los valores del índice de masa corporal y del perímetro de cintura, así como de los lípidos aterogénicos son superiores en los niños afectos de resistencia a la insulina<sup>517</sup>. Además, la resistencia a la insulina se considera un promotor de la aterosclerosis y de la patología cardiovascular<sup>605,606</sup>.

Además de otras condiciones, la resistencia a la insulina puede tener bases genéticas ya que el porcentaje de antecedentes de HTA paterna era más elevado en los sujetos obesos con insulinoresistencia (tabla 55).

En los niños obesos, el valor de HOMA-IR se correlacionó con numerosas variables como el índice de masa corporal (figura 8), el perímetro de cintura (figura 10), los niveles de triglicéridos, de ácido úrico, colesterol HDL y de insulinemia tras la sobrecarga de glucosa y con los valores de TA sistólica y diastólica. Estas mismas correlaciones se objetivaron en el total de la muestra (tabla 87), donde además el HOMA-IR se asoció directamente con los niveles de PCR y con el grosor de la íntima media de ambas carótidas. Hallazgos similares han sido descrito por otros autores, en relación con la resistencia a la insulina y los índices somatométricos, los niveles de lípidos y los de tensión arterial<sup>253,275,607</sup>.

Aunque no hemos objetivado ninguna asociación entre la EHNA y la resistencia a la insulina, otros autores si la han descrito<sup>308,608</sup>. La relación entre la sensibilidad a la insulina y EHNA parece estar, en parte, impulsada por el contenido de grasa abdominal<sup>609</sup>.

Con estos hallazgos y los comentados previamente, podría respaldarse la hipótesis de que la insulinoresistencia constituye la anomalía central e inicial que contribuye en la génesis del resto de factores de riesgo cardiovascular. En este sentido, *Reinehr*, mediante un estudio longitudinal con una muestra amplia de niños obesos, observó que, la disminución del HOMA-IR como marcador de resistencia a la insulina

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

se asociaba de forma significativa con el descenso de los valores de lípidos y tensión arterial, de forma independiente al IMC<sup>610</sup>.

## 9. Datos perinatales y primera infancia

Pasando a los datos perinatales, no se comprobaron diferencias en la edad gestacional y en los parámetros somatométricos entre ambos grupos (tabla 21). Es preciso destacar que los antecedentes maternos de diabetes gestacional fueron más frecuentes en los niños obesos que en los no obesos (tabla 22). Como se ha indicado en la *Introducción*, la diabetes gestacional incrementa el riesgo de obesidad y de diabetes tipo 2 en la descendencia, independientemente del IMC materno previo al embarazo<sup>95,96</sup>. Asimismo, la duración de la lactancia materna fue significativamente inferior en los niños obesos. Entre los beneficios de la lactancia materna, se incluye un efecto protector frente al desarrollo de obesidad infantil<sup>119-122,611</sup>. Este efecto parece tener relación con una mayor duración de la lactancia materna<sup>93,121,123,612</sup>, principalmente cuando se prolonga más allá de los 6 meses de edad<sup>613</sup>.

## 10. Antecedentes familiares de obesidad y de factores de riesgo cardiovascular

La obesidad es multifactorial, pero uno de los aspectos que se destacan como predisponentes son los antecedentes familiares. Los factores genéticos juegan un papel determinante en la génesis de la obesidad. Así, la predisposición genética podría estar implicada en el desarrollo de obesidad en un 40% a un 85% de los casos. En particular, se han asociado variantes en el primer intrón del gen FTO (*fat mass-and obesity-associated gene*) con obesidad, condicionando un elevado índice de masa corporal equivalente, aproximadamente, a +0,4 Kg/m<sup>2</sup> por alelo de riesgo<sup>614-616</sup>. Así, se ha comprobado que determinados polimorfismos, en particular el rs9939609 se asocia con el incremento de peso, del IMC y de los niveles de leptina en niños europeos. Esta variante confiere una predisposición a la obesidad que no parece estar involucrada en la regulación del gasto energético, pero que puede tener un papel en el control de la ingesta de alimentos y la elección de los mismos, lo que sugiere un vínculo con un fenotipo hiperfágico o una preferencia por la densidad energética<sup>617,618</sup>. Asimismo, se ha demostrado que la pérdida del gen FTO en el ratón genera retraso en el crecimiento postnatal y una reducción significativa del tejido adiposo y de la masa corporal

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

magra<sup>619</sup>. Como consecuencia, estos ratones incrementan su gasto energético, a pesar de una disminución en su actividad locomotora y su relativa hiperfagia. Estos datos podrían constituir la primera demostración directa de que FTO se encuentra involucrado funcionalmente en la homeostasis energética, mediante el control del gasto de energía. Hasta el momento existe constancia de variantes poligénicas en, al menos, 20 regiones genómicas independientes<sup>77</sup> y diversos *loci* asociados con el IMC<sup>620</sup>. La función de estos genes candidatos se encuentra relacionada con regiones que sugieren una función relevante del hipotálamo en el control del peso. Asimismo, mutaciones que afectan al receptor 4 de la melanocortina (MC4R; 18q22) han sido descritas como una de las principales causas de obesidad monogénica. Esta alteración se encuentra implicada en la regulación de la funcionalidad del eje leptina-melanocortina<sup>80</sup>.

En nuestro estudio, observamos que, en relación con los sujetos no obesos, los niños obesos tenían una mayor frecuencia de antecedentes paternos de diabetes mellitus (tabla 24) y de hipertensión arterial (tabla 25). Además, el IMC de ambos progenitores era significativamente superior en los pacientes obesos (tabla 26). En consecuencia, el porcentaje tanto de padres (tabla 27) como de madres (tabla 28) obesos fue significativamente superior en los niños obesos con respecto a los niños no obesos (figuras 5 y 6). El IMC materno fue significativamente ascendiendo a medida que se incrementaba el IMC de sus hijos obesos (tablas 47 y 48).

La relación entre hipertensión y diabetes mellitus paternas y obesidad filial ya ha sido comentada previamente. Por otra parte, el IMC paterno y el materno se correlacionaron de forma directa y, en el total de la muestra estudiada, con el IMC de sus descendientes, con las cifras de tensión arterial sistólica, con las de insulinemia basal y del HOMA-IR, con las de PCR y de ácido úrico, y de forma indirecta con las de HDLc (tabla 86).

Los hijos de padres obesos presentan un riesgo incrementado de obesidad en relación a la influencia de los hábitos de vida familiares, patrones dietéticos y de estilo de vida, junto a una base genética de mayor susceptibilidad para el desarrollo de la misma. A esto se une una percepción errónea del estado ponderal de los hijos, que multiplica este riesgo y dificulta la intervención terapéutica. Además, las comorbilidades parentales también se han relacionado con la obesidad infantil y sus

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

consecuencias<sup>621</sup>. La obesidad en algún progenitor parece determinar una mayor grado de obesidad en su descendencia, acentuándose cuando la obesidad es materna o de ambos progenitores, tal y como se ha demostrado ampliamente en la literatura médica<sup>121,157,622-625</sup>. Además, la existencia de este antecedente parental, se ha relacionado con mayores índices de afectación del metabolismo hidrocarbonado (insulinemia, HOMA-IR y HbA1c) en los niños obesos<sup>625,626</sup> y otros componentes del síndrome metabólico<sup>627-631</sup>.

## 11. Esteatosis hepática no alcohólica. Función hepática

La enfermedad del hígado graso no alcohólico o esteatosis hepática no alcohólica es una enfermedad inflamatoria hepática de carácter crónico de gran relevancia en la actualidad por su fuerte asociación con enfermedades de incidencia creciente como la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2. Se caracteriza por un depósito de lípidos en el citoplasma del hepatocito en forma de vacuolas lipídicas de tipo microvesicular o macrovesicular. La ecografía es la prueba de imagen de primer nivel para diagnosticar esteatosis hepática debido a su bajo coste, seguridad, accesibilidad y posibilidad de repetición. Los signos diagnósticos de esteatosis incluyen un aspecto hiperecogénico del hígado que resulta más evidente en comparación con el aspecto del parénquima renal o esplénico, la atenuación de la transmisión de los ultrasonidos a los segmentos posteriores del hígado y la disminución de visualización de las paredes del árbol vascular intrahepático y de la vesícula biliar. El rendimiento de la ecografía para diagnosticar esteatosis varía considerablemente según los estudios revisados (sensibilidad: 60-94%; especificidad: 66-95%)<sup>632</sup>, principalmente a causa de su baja sensibilidad para diagnosticar esteatosis leve (<20% de los hepatocitos)<sup>633</sup>.

La patogenia de la esteatosis es compleja. El tejido adiposo visceral genera múltiples señales que alteran el metabolismo de los lípidos y la glucosa, lo que conduce a la acumulación de grasa hepática y crea un medio proinflamatorio que desencadena lesiones celulares en el hígado y otros tejidos. Los ácidos grasos libres derivados del tejido adiposo visceral, así como de fuentes dietéticas y de lipogénesis de *novo*, se liberan al sistema venoso portal. El exceso de ácidos grasos libres y la inflamación crónica de bajo grado en el tejido adiposo visceral se consideran dos de los factores más

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

importantes que contribuyen a la progresión de la lesión hepática en la enfermedad del hígado graso no alcohólico. Asimismo, existe una fuerte asociación entre la resistencia a la insulina y un excesivo acumulo de lípidos ectópico, fuera del tejido adiposo, particularmente en la musculatura y en el hígado<sup>634</sup>. La secreción de adipocinas del tejido adiposo visceral, así como la acumulación de lípidos en el hígado, promueven aún más la inflamación a través de las vías de señalización del factor nuclear kappa B, que también son activadas por los ácidos grasos libres y contribuyen a la resistencia a la insulina<sup>635</sup>. El tejido adiposo es una fuente importante de señales moleculares que van a regular la acción de la insulina como TNF $\alpha$ <sup>636</sup>, la IL-6<sup>637</sup>, la leptina<sup>638</sup> y la adiponectina<sup>638</sup>. Numerosas evidencias señalan que TNF- $\alpha$ , y IL-6 en menor medida<sup>639</sup>, es la adipocitocina responsable del desarrollo de la resistencia a la insulina al desajustar de alguna forma la fosforilación cruzada del receptor<sup>640</sup>. Habida cuenta de la elevada producción de TNF- $\alpha$  en individuos obesos y que el tejido adiposo visceral tiene una producción de TNF- $\alpha$  mayor que el tejido adiposo subdérmico<sup>640</sup>, cabe esperar una mayor resistencia a la insulina y hepatoesteatosis en individuos con obesidad troncal<sup>641</sup>. Al igual que en el tejido adiposo, TNF- $\alpha$  es capaz de alterar la señalización intracelular de la insulina en el hígado y el perfil de expresión de otras citocinas que también distorsionan la señal de la hormona en el hepatocito<sup>642</sup>. Asimismo, existe una evidencia creciente que sugiere que el estrés oxidativo juega un papel determinante como el factor crítico que vincula la obesidad con sus complicaciones asociadas. La obesidad *per se* puede inducir estrés oxidativo sistémico a través de diversos mecanismos bioquímicos, como la generación de superóxido a partir de las oxidasas de NADPH, la fosforilación oxidativa, la autooxidación de la gliceraldehído, la activación de la proteína quinasa C y las vías de polirol y hexosamina. Otros factores que también contribuyen al estrés oxidativo en la obesidad incluyen hiperleptinemia, baja defensa antioxidante, inflamación crónica y generación de especies de oxígeno reactivo postprandial<sup>643</sup>. La incapacidad para extinguir los procesos dañinos, como el estrés oxidativo, el estrés del retículo endoplásmico, la lipotoxicidad y las vías apoptóticas, contribuyen al daño hepático y a la fibrosis progresiva<sup>644</sup>. En fin, se ha sugerido un modelo patogenético de confluencia de varios aspectos (*multiple-hit*) para explicar el daño hepático progresivo que ocurre en los niños con enfermedad del hígado graso no alcohólico. Además de la acumulación de grasa en el hígado, la resistencia a la insulina y el estrés oxidativo, se ha demostrado que otros aspectos, como estilos de vida desfavorables, disfunción de la microbiota intestinal y las perturbaciones de la homeostasis de los oligoelementos son

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00



críticos para la progresión de la enfermedad y el desarrollo de etapas inflamatorias y fibróticas más graves (esteatohepatitis no alcohólica)<sup>645</sup>.

La relación entre daño hepático y obesidad es conocida desde mediados del siglo pasado<sup>646,647</sup>. La función hepática puede verse alterada en niños obesos aunque en un rango leve<sup>312</sup>. Así, en nuestro estudio, solo el 7,2% de los obesos mostró valores incrementados de transaminasas (tabla 10). Los niveles de ALT y GGT eran significativamente más elevados que en los sujetos no obesos (tablas 9 y 18). Estas diferencias estaban ya presentes en los niños prepúberes (tabla 33). La fisiopatología de la disfunción hepática debe estar en relación con la dislipemia puesto que los pacientes obesos portadores de esta última, en relación con los no dislipémicos, mostraron niveles de AST, ALT y GGT significativamente más elevados (tabla 67). Estos resultados podrían relacionarse con hallazgos similares de la literatura médica, que asocian la presencia de niveles elevados de transaminasas con un perfil lipídico alterado en niños obesos<sup>313,314</sup>. En este sentido, según se ha demostrado mediante biopsia hepática de niños obesos, la severidad de la lesión hepática está fuertemente asociada a un perfil lipídico aterogénico<sup>322</sup>.

En nuestro estudio, se observaron en la ecografía abdominal imágenes de esteatosis hepática en la mitad de los niños obesos (35/69; 50,7%). De ellos, solo tres mostraron una elevación leve de transaminasas, lo que sugiere que ante niveles normales de aminotransferasas no se descartaría esteatosis hepática<sup>648</sup>. La epidemiología de la esteatosis hepática no alcohólica es variable según los estudios<sup>303,306</sup>. No obstante la prevalencia de esta alteración en nuestra muestra podría considerarse elevada.

Los pacientes con esta anomalía morfológica hepática mostraron niveles de ácido úrico (tabla 80) y de gamma glutamil transpeptidasa (GGT) (tabla 83) significativamente elevados con respecto a los que mostraron una ecografía normal. La GGT sérica no solo representa un marcador tradicional de consumo de alcohol o de enfermedades hepatobiliares, sino que, además, en diferentes estudios se ha demostrado una asociación entre niveles séricos elevados de GGT y enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, hipertensión arterial o síndrome metabólico<sup>649</sup>. La GGT es la enzima responsable de la hidrólisis del glutatión reducido extracelular (GSH), uno de los principales antioxidantes intracelulares de los mamíferos, que permite que los aminoácidos precursores sean usados posteriormente para una nueva síntesis de GSH

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

intracelular<sup>650</sup>. Así, el incremento de la GGT sería una expresión de la depleción intracelular de GSH y, por tanto, se podría considerar como un marcador de estrés oxidativo<sup>650</sup>. La relación en los hallazgos obtenidos en las ecografías carotídea y hepática será comentada más adelante.

## 12. Grosor de la íntima media de las arterias carótidas

Finalizamos la discusión de los resultados de este trabajo con los hallazgos encontrados con respecto al grosor de la íntima media de las carótidas. Dicho grosor fue significativamente más elevado en los pacientes obesos con respecto a los sujetos no obesos (tabla 32), diferencias que estaban ya presentes en la edad prepuberal (tabla 35) y se confirmaron en la pubertad (tabla 36). En este sentido, no existían diferencias en el grosor de la íntima media de ambas carótidas al comparar los pacientes obesos prepúberes con los púberes (tabla 40). Nuestros resultados concuerdan con los obtenidos en otros trabajos, que de manera similar han evidenciado que el grosor de la íntima media carotídea es superior en niños obesos<sup>447,449,450,461,462,467,651</sup>. Los hallazgos obtenidos van a favor de la hipótesis de que el compromiso vascular podría iniciarse en la infancia en relación con el exceso de grasa corporal y con un comportamiento progresivo hasta la edad adulta. En este sentido, las alteraciones subclínicas presentes en población pediátrica obesa y reflejadas por el incremento del grosor de la íntima media carotídea, se han relacionado con eventos cardiovasculares en el adulto<sup>412,419</sup>. Por otra parte, algunos autores han observado que el grosor de la íntima media se incrementaría con la edad<sup>468-470,652</sup> y con el estadio puberal<sup>653</sup> en niños y adolescentes sanos. No obstante, dichas alteraciones pueden ya presentarse en los niños obesos prepúberes<sup>654,655</sup>. En este sentido, además de las mencionadas diferencias en relación con la pubertad, se observó en el total de la muestra, una correlación positiva del grosor de la íntima media de ambas carótidas y la edad que, sin embargo, no existía en el subgrupo de niños obesos.

Es importante resaltar que dicho grosor no se acrecentaba al incrementarse el índice de masa corporal de los pacientes obesos (tabla 47) ni era más elevado en los niños con síndrome metabólico (tabla 50), ni en presencia de dislipemia (tabla 67), hipertensión arterial (tabla 69), déficit de vitamina D (tabla 72) o incremento de los niveles de PCR (tabla 81). No obstante, sí se apreció que el grosor de la íntima media de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

ambas arterias carótidas se correlacionó de manera directa y en el total de la muestra, con la edad y el estadio puberal, con el IMC (figura 14), con los niveles de triglicéridos, con las cifras de tensión arterial sistólica y diastólica y con los niveles de PCR; y de forma indirecta con el colesterol HDL. Estas relaciones solo se mantuvieron en el grupo de niños obesos con los niveles de triglicéridos (figura 12). Asimismo, es de destacar que en el análisis de regresión realizado para la totalidad de la muestra, el IMC fue explicativo del grosor de la íntima media de ambas carótidas, y los triglicéridos lo fueron para el grosor de la íntima media derecha (tablas 88 y 89). Para el IMC supuso que por cada unidad de aumento del IMC del niño, el GIM derecha e izquierda, se incrementarían en 0,007 mm. Para el caso de los triglicéridos, el incremento en una unidad de sus valores, supuso un incremento del GIM de la carótida derecha de 0,0004 mm.

La resistencia a la insulina debe tener relación fisiopatológica con los cambios en el grosor de la íntima media, si bien las diferencias solo estaban presentes en el caso de la carótida derecha (tabla 54), algo que también se observó en el caso de hiperuricemia (tabla 74). La dependencia entre el grosor de la íntima media de ambas carótidas y la resistencia a la insulina se apoya, asimismo, en la relación directa observada en el grosor de ambas carótidas con los niveles de insulina basal (figura 15) y de HOMA-IR (figura 16) en el conjunto de la muestra, así como en el grupo de niños obesos para la insulinemia basal.

Existen en la literatura científica, referencias sobre la asociación entre los diversos índices de sensibilidad a la insulina y el incremento del grosor de la íntima media<sup>229,460,656</sup>. Como se ha expuesto con anterioridad, el aumento de la adiposidad visceral puede conducir a un aumento de la resistencia a la insulina y a la reducción de la adiponectina, las cuales están asociadas con la disfunción endotelial<sup>657</sup>. De hecho, se ha demostrado en niños obesos que los niveles de adiponectina son un determinante independiente para el valor del grosor de la íntima media carotídea<sup>229</sup>. La señalización anormal de la insulina induce lipólisis y ácidos grasos libres elevados que pueden estimular la proliferación de las células vasculares del músculo liso, el estrés oxidativo, la apoptosis celular y la inflamación que predisponen a la aterosclerosis<sup>658</sup>.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 3256992	Código de verificación: xHbUjdDa
Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

Existe evidencia desde hace unos años, de la relación existente entre la presencia de dislipemia en las primeras edades de la vida y los hallazgos relacionados con la aterosclerosis en el adulto joven<sup>230,231,233,512</sup>. Los estudios que hacen referencia a la dislipemia aterogénica en la infancia, relacionan estos hallazgos con el incremento del grosor de la íntima media en esta franja etárea<sup>328,411,446,447,453,464,467,540</sup>. Hallazgos similares se han descrito en la literatura médica pediátrica respecto al grosor de la íntima media carotídea y su relación con la hipertensión arterial<sup>447,448,455-459,659</sup>. Lamotte et al.<sup>446</sup>, en una revisión sistemática de estudios observacionales realizados en pediatría, concluyen que a pesar de la diversidad en los protocolos de medición del grosor de la íntima media, este parámetro es significativamente superior en niños con obesidad y afectados por los factores de riesgo cardiovascular, y que estos daños vasculares precoces incrementan el riesgo de enfermedades vasculares futuras. Reinehr et al.,<sup>461</sup> observaron que el grosor de la íntima media carotídea no solamente es superior en los niños obesos, sino que estos cambios vasculares acontecidos en la infancia están relacionados con los factores de riesgo cardiovascular, especialmente la hipertensión arterial, el metabolismo hidrocarbonado alterado y la inflamación crónica de bajo grado expresada por la elevación de la PCR. Gao et al., por su parte, demuestran que la edad, la tensión arterial, la glucosa y el colesterol HDL, son los principales factores que actúan sobre el grosor de la íntima media en una muestra de niños y adultos jóvenes, mientras que el IMC solo ejerce efectos indirectos a través de otros factores<sup>464</sup>. Otros autores, por su parte, han objetivado que el IMC, los niveles de triglicéridos y los marcadores de resistencia a la insulina, son factores de riesgo predictivos que actuarían de forma independiente en el aumento del grosor de la íntima media<sup>447</sup>.

Por otra parte, no ha podido demostrarse una clara relación con el síndrome metabólico, quizás porque éste no está claramente definido en pediatría<sup>463</sup>. Sin embargo, la suma de varios factores de riesgo cardiovascular definitorios de síndrome metabólico en los niños obesos, sí se ha asociado con un mayor incremento del grosor de la íntima media carotídea<sup>660</sup>. Además, parece que la normalización de los diferentes factores metabólicos y vasculares asocia una disminución del grosor de la íntima media carotídea, por lo que aunque todavía no está validado como un procedimiento diagnóstico rutinario, su medición ecográfica es un método prometedor para evaluar el daño vascular y monitorizar la eficacia de las medidas terapéuticas<sup>452</sup>.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

En adultos, es conocida la asociación entre la hiperuricemia, los factores de riesgo cardiovascular clásicos y la presencia de aterosclerosis<sup>587,594</sup>. Sin embargo en niños, las referencias acerca de la asociación entre hiperuricemia y el incremento del grosor de la íntima media carotídea, son limitadas. En niños obesos con un mayor grosor de la íntima media, tal y como han demostrado Schiel et al., los niveles de ácido úrico parecen ser superiores, observando una importante asociación entre ambas variables<sup>448</sup>. Otros autores, por otra parte, han objetivado que los niveles de ácido úrico y del grosor de la íntima media de la carótida, se asocian de manera significativa, e independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular<sup>595</sup>. La evidencia científica ha sugerido que el ácido úrico estimula la proliferación de la musculatura lisa vascular e induce disfunción endotelial mediante un mecanismo de disminución del óxido nítrico. Además, el ácido úrico podría tener efectos sobre la activación y adhesión plaquetaria y expresión de factores de crecimiento y de citoquinas proinflamatorias como la interleucina 1b, interleucina 6, TNF- $\alpha$  y PCR<sup>661</sup>.

Como se ha mencionado, la predisposición genética y la existencia de obesidad parental, juegan un papel primordial en la génesis de la obesidad en la descendencia. En nuestros resultados, al analizar la totalidad de la muestra, el grosor de la íntima media de ambas carótidas se correlacionó de forma directa con el IMC paterno y materno. Asimismo, se observó un incremento del grosor de la íntima media de la carótida en los niños obesos en relación con el IMC materno, siendo significativo en la carótida izquierda y en las madres con sobrepeso (tabla 85). Por otra parte, en el análisis de regresión, el IMC paterno fue explicativo para el grosor de la íntima media izquierda, suponiendo un incremento de 0,003 mm en el GIM por cada unidad de incremento del IMC del padre (tabla 89). Estos datos sugerirían que el fenómeno de la aterosclerosis podría estar programado genéticamente o al menos influenciado por la existencia de obesidad parental. No existen actualmente referencias sobre el tema. Si bien, en adultos se ha descrito que la existencia de eventos coronarios precoces en progenitores, se asocia con un incremento del grosor de la íntima media en los descendientes<sup>662,663</sup>. Esta relación ha sido descrita recientemente en niños<sup>664</sup>.

Por otra parte, en nuestro estudio, observamos que el grosor de la íntima media de ambas carótidas se correlacionó de forma directa con el peso al nacimiento, tanto en niños obesos como en el total de la muestra. Además, en el análisis de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

regresión, el peso al nacimiento supuso un discreto pero significativo incremento en el grosor de la íntima media de ambas arterias carótidas en los niños obesos (tablas 90 y 91). Existe evidencia de la relación entre el peso al nacimiento y la existencia de factores de riesgo cardiovascular en edades futuras<sup>86,100-105</sup>. Los niños nacidos pequeños para la edad gestacional o grandes para la edad gestacional presentan un estrés oxidativo y unos marcadores de insulinoresistencia de mayor nivel que los niños con un peso adecuado a la edad gestacional, siendo estas diferencias mayores si se desarrolla obesidad. Por tanto, el peso al nacimiento y la adiposidad representarían dos factores de riesgo independientes para estas condiciones, a su vez involucradas en la génesis de la aterosclerosis<sup>100</sup>. No obstante, la mayor parte de los estudios que versan sobre el tema, asocian el incremento del riesgo de eventos cardiovasculares futuros con el bajo peso al nacimiento<sup>102</sup>, principalmente en relación a una ganancia ponderal excesiva en los primeros años de vida<sup>104,105</sup>. En este sentido, el aumento en el grosor de la íntima media se ha relacionado en adultos con el antecedente de retraso en el crecimiento intrauterino asociado a un rebote adiposo precoz<sup>665</sup>. Curiosamente, los niños nacidos grandes para la edad gestacional han sido poco estudiados, a pesar de que la sobrenutrición fetal se asocia con obesidad infantil y disfunción metabólica<sup>666</sup>. En niños son limitados los estudios que, al igual que nosotros, hayan observado una asociación lineal entre el grosor de la íntima media y un mayor peso al nacer<sup>667</sup>. Un mecanismo que podría justificar esta asociación, sería la de un estado hipermetabólico en el útero que causa un mayor crecimiento fetal y un perfil de riesgo cardiovascular postnatal<sup>668</sup>. Esta teoría está respaldada por estudios sobre obesidad adulta y diabetes mellitus, que han mostrado asociaciones entre los ambientes intrauterinos hiperglucémicos y el alto peso al nacer. En estos ambientes tiene lugar un mecanismo de hiperinsulinemia fetal, aumento del factor de crecimiento de insulina y de los niveles de leptina y, finalmente un aumento del tamaño fetal<sup>669</sup>. En este sentido, los niños macrosómicos hijos de madres diabéticas y los niños macrosómicos de madres sanas tienen un grosor de la íntima media superior que los niños con peso adecuado a su edad gestacional hijos de madres sanas<sup>670</sup>.

Creemos que es notable resaltar que los pacientes obesos con esteatosis hepática tenían mayores grosores de ambas carótidas que los niños con ecografías hepáticas normales (tabla 83). Asimismo, la presencia de esteatosis hepática en los niños obesos supuso un incremento de 0,075 mm para el grosor de la íntima media derecha y de 0,066 mm para el grosor de la íntima media izquierda, tal y como demostró el análisis

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

de regresión (tablas 90 y 91). En adultos, existe evidencia de que las placas de ateroma se observan más frecuentemente en presencia de esteatosis hepática no alcohólica<sup>475</sup> y que esta condición incrementa hasta un 13% el grosor de la íntima media carotídea<sup>471</sup>. Sin embargo, este hallazgo se ha publicado en escasas ocasiones en la literatura pediátrica sobre el tema<sup>473</sup>. Dichas publicaciones, realizadas con tamaños muestrales y diseños diversos, han demostrado que el grosor de la íntima media de la arteria carótida es superior en niños obesos con hepatoesteatosis, en comparación con niños obesos sin esta alteración y con niños sanos no obesos. Además, el grosor de la íntima media parece aumentar acorde con el grado de esteatosis<sup>671-673</sup>. Algunos autores han descrito una asociación independiente entre la EHNA y el aumento del grosor de la íntima media<sup>305,476,478</sup>. Asimismo, mediante el estudio de autopsias de niños fallecidos por causas externas, se ha constatado que la prevalencia de aterosclerosis es significativamente superior entre los niños afectados de EHNA en comparación con los que no presentan esta condición y que el riesgo de aterosclerosis es seis veces superior en los niños obesos con EHNA frente a aquéllos con EHNA no obesos<sup>674</sup>. Por otra parte, hemos observado, que para el GIM de la carótida derecha e izquierda, los valores mayores de 0,49 mm y 0,48 mm, respectivamente, se asociaron estadísticamente a una mayor probabilidad para encontrar esteatosis hepática mediante ecografía en los niños obesos (figuras 20 y 21). Si bien se trata de una muestra pequeña, podría ser una aproximación a un punto de corte útil para tener una sospecha diagnóstica, teniendo en cuenta que la prueba de referencia para el diagnóstico de esteatosis hepática es anatomopatológico. En la revisión de la literatura científica acerca de los valores del GIM óptimos para el diagnóstico de esteatosis hepática mediante ecografía, solo se objetiva una referencia bibliográfica sobre el tema. Bobrus-Chociej et al., observaron diferencias estadísticamente significativas en el GIM de la carótida izquierda entre los niños obesos afectados y no afectados por esteatosis hepática no alcohólica y, establecieron que el punto de corte de 0,5 mm del GIM de la carótida izquierda tiene capacidad para detectar a los niños afectados de EHNA por ecografía con una sensibilidad superior a la nuestra y una especificidad similar<sup>675</sup>.

Nuestra hipótesis es que la misma causa que produce una de estas condiciones favorece la aparición de la otra. Con alta probabilidad se trata de la resistencia a la insulina que favorecería el depósito de lípidos en ambos tejidos. Hasta la fecha, los mecanismos fisiopatológicos por los cuales la EHNA puede causar aterogénesis no se

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

han dilucidado completamente, pero el aumento del tejido adiposo visceral, la resistencia a la insulina, la alteración en el metabolismo de las lipoproteínas y la liberación de citocinas inflamatorias que acontecen en el mencionado estado inflamatorio de bajo grado podrían desempeñar un papel importante<sup>676</sup>. En este sentido, parece que en aquellos pacientes obesos con esteatosis hepática no alcohólica, existiría una relación directa entre el grosor de la íntima media de la carótida y la presencia de insulinoresistencia<sup>477,479</sup>. En resumen, parece que el incremento en el grosor de la íntima media, la resistencia a la insulina y la presencia de esteatosis hepática no alcohólica están relacionadas entre sí y con la existencia de un perfil lipídico desfavorable, definido por la presencia de un mayor *ratio* triglicéridos/HDLc<sup>328</sup>.

Por tanto, aunque el valor predictivo del grosor de la íntima media en la infancia respecto a los resultados cardiovasculares futuros se desconoce en gran medida, las asociaciones descritas sugieren que el incremento del grosor de la íntima media carotídea puede ser clínicamente importante. Además, dado el impacto que produce la obesidad infantil sobre el sistema cardiovascular, los niños obesos podrían beneficiarse del estudio ecográfico vascular para alcanzar una aproximación diagnóstica de la enfermedad cardiovascular subclínica.

Recapitulando sobre nuestros resultados, creemos que los hallazgos más representativos de la enfermedad “obesidad” en la infancia que deben estar relacionados con su fisiopatología, son los que están presentes precozmente desde la prepubertad. Nos referimos a la resistencia a la insulina y la inflamación crónica de bajo grado (PCR elevada) con las consecuencias de hipertrigliceridemia, hipertensión arterial sistólica, daño hepático, hiperuricemia y depósitos de lípidos en algunos tejidos como las carótidas (tablas 33 y 40). El grosor de la íntima media sería más sensible para valorar estos depósitos que la ecografía hepática; ya hemos indicado que esta última técnica puede ser menos sensible, seguramente porque es subjetiva operador-dependiente. Más adelante, en la pubertad, se alteraría la TA diastólica y aparecerían las anomalías en los niveles de colesterol (tabla 34).

Finalmente, en la figura 20 representamos los hallazgos más significativos en nuestro estudio en relación con la obesidad y los mecanismos fisiopatológicos relacionados con la misma, cuyo resultado final es el incremento del riesgo

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00



cardiovascular determinado con la medición ecográfica del grosor de la íntima media de la carótida

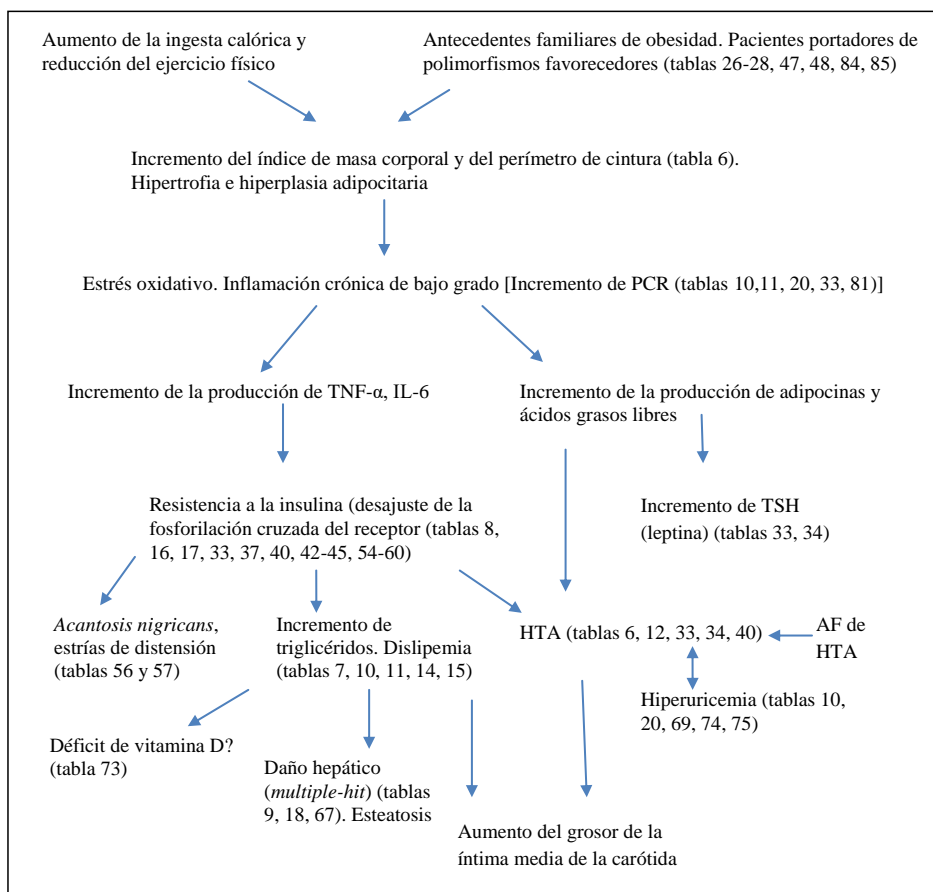


Figura 22. Fisiopatología de la obesidad y del riesgo cardiovascular. Relación entre los hallazgos más relevantes

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 3256992	Código de verificación: xHbUjdDa
Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

## Limitaciones

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

En primer lugar debe señalarse que este trabajo es un estudio transversal, por lo que este diseño no nos permite establecer relaciones de causalidad. No obstante, se han observado asociaciones entre el grosor de la íntima media de las arterias carótidas y factores de riesgo cardiovascular, por lo que estos datos nos permiten plantear hipótesis que podrían ser confirmadas en estudios longitudinales.

Los datos relacionados con los antecedentes familiares de factores de riesgo cardiovascular fueron obtenidos mediante un cuestionario dirigido a los padres. En relación a ello, pudo observarse el desconocimiento por alguno de ellos de patologías como la diabetes tipo 2, la hipertensión arterial o la dislipemia. Este posible sesgo se intentó evitar realizando preguntas directas por parte del investigador acerca de los tratamientos percibidos, no siendo posible en todos los casos. Por tanto, podría haberse infraestimado o sobreestimado, la frecuencia de dichos antecedentes familiares en la muestra estudiada.

Otra limitación en el estudio, tal y como se ha reflejado en la introducción del trabajo, es la escasez de valores de referencia en la infancia para algunas variables estudiadas, utilizándose para ello valores de referencia que se infieren de estudios previos. Aunque existe algún trabajo al respecto, se desconoce en la actualidad cuáles son los valores considerados de normalidad en la población pediátrica española para el grosor de la íntima media carotídea. De esa manera podría realizarse una estimación más precisa del riesgo cardiovascular en nuestra muestra

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

## Conclusiones

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

1. Las anomalías morfológicas detectadas más frecuentemente en la exploración física de los niños obesos fueron el incremento de la talla, el aumento del perímetro de la cintura, la acantosis pigmentaria y las estrías de distensión. Estas dos últimas situaciones parecen tener un mecanismo fisiopatológico común
2. Casi un tercio de los participantes obesos fueron diagnosticados de hipertensión arterial frente al 1,3% de los no obesos. El ascenso de la presión arterial sistólica estaba ya presente en los niños obesos prepúberes. Hemos comprobado una relación de la TA con el incremento del índice de masa corporal
3. Un tercio de los padres de los pacientes obesos padecía hipertensión arterial frente al 15,7% de aquellos con normopeso. Al distribuir a los pacientes según la presión arterial desde el punto de vista cualitativo, se observó una asociación significativa de los estadios de hipertensión arterial tanto con los antecedentes familiares de la misma como con los de obesidad
4. En relación con los sujetos no obesos, los pacientes obesos mostraron unos niveles de colesterol HDL significativamente reducidos y de triglicéridos significativamente elevados. La diferencia entre los niveles de triglicéridos correspondientes a ambos grupos estaba ya presente en los niños prepúberes
5. Los niveles basales de insulinemia y del correspondiente índice HOMA-IR, estaban significativamente elevados en los sujetos obesos en relación con los no obesos. Este ascenso estaba ya presente desde la edad prepuberal, aunque sus valores cuantitativos se incrementaron notablemente en la pubertad. El valor de la insulinemia se incrementó notablemente tras la sobrecarga oral de glucosa
6. Únicamente, un 7,2% de los obesos mostró valores incrementados de transaminasas. Los niveles de ALT y GGT fueron significativamente más elevados con respecto a los de los sujetos no obesos. Estas diferencias estaban ya presentes en los niños prepúberes
7. Solo el 2,9% de la muestra evidenció niveles de TSH elevados, mientras que los de T4 libre fueron siempre normales. No obstante, se observó una reducción

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

leve pero estadísticamente significativa de los niveles de T4 libre al comparar los de los sujetos prepúberes obesos y no obesos. Estas diferencias siguieron estando presentes en la pubertad

8. Aunque los niveles de calcidiol no eran diferentes en relación con los de los niños no obesos, el 17,4% de los obesos exhibió niveles deficientes y el 39,1%, insuficientes
9. Algo más de las tres cuartas partes de los niños obesos mostraron niveles elevados de PCR ultrasensible mientras que, en todos los controles, esos valores fueron normales. El incremento de la PCR estaba ya presente en la prepubertad. Los niveles de PCR se asociaron con dislipemia, de tal modo que el 74,1% de los sujetos con dislipemia mostraron niveles de PCR elevados
10. En nuestra serie de pacientes obesos, los niveles de ácido úrico estaban incrementados en relación con los de los sujetos no obesos. Casi la mitad de la muestra evidenció niveles aumentados mientras que en ningún componente del grupo control estaban elevados. Ese ascenso estaba presente tanto en la edad prepuberal como en la puberal.
11. El índice HOMA-IR, marcador de resistencia a la insulina, fue significativamente superior en los sujetos obesos con respecto a los no obesos. Estaba incrementado en la mitad de los obesos mientras que, en los sujetos no obesos, estaba elevado únicamente en el 5,3% de los mismos. Además de otras condiciones, la resistencia a la insulina puede tener bases genéticas ya que el porcentaje de antecedentes de hipertensión arterial paterna era más elevado en los sujetos obesos con insulinoresistencia
12. Los antecedentes maternos de diabetes gestacional fueron más frecuentes en los niños obesos que en los no obesos
13. En nuestro estudio, observamos que, en relación con los sujetos no obesos, los niños obesos mostraron una mayor frecuencia de antecedentes paternos de diabetes mellitus y de hipertensión arterial. Además, el IMC de ambos

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

progenitores fue significativamente superior en los pacientes obesos. En consecuencia, el porcentaje tanto de padres como de madres obesos fue significativamente superior en los niños obesos

14. En nuestro estudio, se observaron imágenes de esteatosis hepática en la ecografía abdominal en la mitad de los niños obesos. Los pacientes con esta anomalía morfológica hepática mostraron niveles de ácido úrico y de gamma glutamil transpeptidasa significativamente elevados con respecto a los que tenían una ecografía normal.
15. El grosor de la íntima media de ambas carótidas fue significativamente superior en los pacientes obesos con respecto a los sujetos no obesos. Estas diferencias estaban ya presentes en la edad prepuberal y se confirmaron en la pubertad. En este sentido, no existían diferencias en el grosor de la íntima media de ambas carótidas al comparar los pacientes obesos prepúberes con respecto a los púberes
16. El IMC de los niños mostró una correlación positiva en el total de la muestra para ambas arterias carótidas comunes. Esta asociación significativa permaneció al realizar el análisis de regresión multivariante.
17. El grosor de la íntima media de ambas carótidas en el total de la muestra, se relacionó de forma directa con el IMC paterno y el materno
18. Los pacientes obesos con esteatosis hepática mostraron grosores superiores de ambas carótidas que los niños con ecografías hepáticas normales. Asimismo, la presencia de esteatosis hepática en los niños obesos se asoció de manera significativa con el GIM de ambas arterias carótidas en el análisis de regresión multivariante. Ambas situaciones de aparente depósito tisular de lípidos puede estar en relación con la resistencia a la insulina y la inflamación crónica de bajo grado, con las consecuencias de hipertrigliceridemia, hipertensión arterial sistólica, daño hepático, hiperuricemia y depósitos de lípidos en algunos tejidos

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

19. El peso al nacimiento mostró en los niños obesos una correlación significativa con ambos grosores de la íntima media carotídea. Esta asociación se mantuvo al realizar el análisis de regresión multivariante para ambas arterias.
20. En el análisis de las curvas ROC, los puntos de corte de 0,49 mm y de 0,48 mm para el grosor de la íntima media derecha e izquierda respectivamente, se asociaron estadísticamente a una mayor probabilidad para encontrar esteatosis hepática mediante ecografía en los niños obesos

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00



## Bibliografía

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

1. Suárez-Carmona W, Sánchez-Oliver AJ, González-Jurado JA. Fisiopatología de la obesidad: Perspectiva actual. Rev Chil Nutr. 2017;44:226-33.
2. Sarría A, Moreno LA, García-Llop LA, Fleta J, Morellón MP, Bueno M. Body mass index, triceps skinfold and waist circumference in screening for adiposity in male children and adolescents. Acta Paediatr. 2001;90:387-92.
3. 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.
4. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Interrelationships among childhood BMI, childhood height, and adult obesity: the Bogalusa Heart Study. Int J Obes Relat Metab Disord. 2004;28:10-6.
5. Quetelec A. Le poids de l'homme aux différents ages. Mémoires de L'Académie des Sciences de Belgique; 1832.
6. WHO Consultation on Obesity (1999: Ginebra, Suiza), World Health Organization (2000). Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation [Internet]. World Health Organization; Disponible en: <http://www.who.int/iris/handle/10665/42330>
7. Deurenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. Br J Nutr. 1991;65:105-14.
8. Serra JD, Franch MA, López LG, Costa CM, Salinas CS, Cortina LS. 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.
9. Maynard LM, Wisemandle W, Roche AF, Chumlea WC, Guo SS, Siervogel RM. Childhood body composition in relation to body mass index. Pediatrics. 2001;107:344-50.
10. Martos-Moreno GA, Argente J. Obesidades pediátricas: de la lactancia a la adolescencia. An Pediatr (Barc). 2011;75:63.e1-63.e23.
11. Barlow SE. Expert Committee Recommendations Regarding the Prevention, Assessment, and Treatment of Child and Adolescent Overweight and Obesity: Summary Report. Pediatrics. 2007;120 suppl. 4:S164-92.
12. Rodríguez G, Fleta J, Moreno LA. Definición y diagnóstico de obesidad. En: La obesidad en los niños Un problema de todos. Lama More RA, editor. Madrid: Tile Von SL; 2009. p. 9-26.
13. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. Vital Health Stat 11. 2002;
14. Baker S, Barlow S, Cochran W, Fuchs G, Klish W, Krebs N, et al. Overweight children and adolescents: a clinical report of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005;40:533-43.
15. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. BMJ. 2000;320:1240-3.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

16. Bellizzi MC, Dietz WH. Workshop on childhood obesity: summary of the discussion. *Am J Clin Nutr.* 1999;70:173s-5s.
17. Flegal KM, Tabak CJ, Ogden CL. Overweight in children: definitions and interpretation. *Health Educ Res.* 2006;21:755-60.
18. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO child growth standards: length/height for age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development. Ginebra: World Health Organization. 2006 [citado 19 de noviembre de 2017]; Disponible en: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/20063123347>
19. Onis M de, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ.* 2007;85:660-7.
20. Hernández M, Castellet J, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruíz I, Sánchez E, et al. Curvas y tablas de crecimiento (0-18 años). Instituto de Investigación sobre crecimiento y desarrollo. Bilbao: Fundación Faustino Orbeago; 1988.
21. Sobradillo B, Aguirre A, Aresti U, Bilbao A, Fernández- Ramos C. Curvas y tablas de crecimiento (Estudios longitudinal y transversal). Bilbao: Fundación Faustino Orbeago Eizaguirre; 2004.
22. Carrascosa A, Fernández JM, Fernández C, Ferrández A, López-Siguero JP, Sánchez E, et al. Estudios españoles de crecimiento 2008. Nuevos patrones antropométricos. *Endocrinol Nutr.* 2008;55:484-506.
23. Carrascosa Lezcano A, Fernández García JM, Fernández Ramos C, Ferrández Longás A, López-Siguero JP, Sánchez González E, et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte II: valores de talla, peso e índice de masa corporal desde el nacimiento a la talla adulta. *An Pediatr (Barc).* 2008;68:552-69.
24. Carrascosa A, Fernández M, Ferrández A, López-Siguero JP, López D, Sánchez E, y Grupo Colaborador. Estudios Españoles de Crecimiento 2010. Asociación Española de Pediatría [Internet]. Disponible en: <http://www.aeped.es/noticias/estudios-espanoles-crecimiento-2010>
25. Grupo de trabajo de la guía sobre la prevención y el tratamiento de la obesidad infantojuvenil. Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Guía de práctica clínica sobre la prevención y el tratamiento de la obesidad infantojuvenil. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agencia d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; 2009.
26. Sánchez González E, Carrascosa Lezcano A, Fernández García JM, Ferrández Longás A, López de Lara D, López-Siguero JP. Estudios españoles de crecimiento: situación actual, utilidad y recomendaciones de uso. *Pediatr Barc.* 2011;74:193.e1-193.e16.
27. Kelly AS, Barlow SE, Rao G, Inge TH, Hayman LL, Steinberger J, et al. Severe obesity in children and adolescents: identification, associated health risks, and treatment approaches: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;128:1689-712.
28. Després JP. Health consequences of visceral obesity. *Ann Med.* 2001;33:534-41.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

29. Cameron AJ, Dunstan DW, Owen N, Zimmet PZ, Barr ELM, Tonkin AM, et al. Health and mortality consequences of abdominal obesity: evidence from the AusDiab study. *Med J Aust.* 2009;191:202-8.
30. Bel Comós J, Murillo Valles M. Obesidad y síndrome metabólico. *Protoc diagn ter pediatr.* 2011;1:228-35.
31. Moreno LA, Pineda I, Rodríguez G, Fleta J, Sarría A, Bueno M. Waist circumference for the screening of the metabolic syndrome in children. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2002;91:1307-12.
32. Daniels SR, Khoury PR, Morrison JA. Utility of different measures of body fat distribution in children and adolescents. *Am J Epidemiol.* 2000;152:1179-84.
33. Dobbelsteyn CJ, Joffres MR, MacLean DR, Flowerdew G. A comparative evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio and body mass index as indicators of cardiovascular risk factors. The Canadian Heart Health Surveys. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25:652-61.
34. Janssen I, Heymsfield SB, Allison DB, Kotler DP, Ross R. Body mass index and waist circumference independently contribute to the prediction of nonabdominal, abdominal subcutaneous, and visceral fat. *Am J Clin Nutr.* 2002;75:683-8.
35. Steinberger J. Diagnosis of the metabolic syndrome in children. *Curr Opin Lipidol.* 2003;14:555.
36. 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;350:2362-74.
37. Freedman DS, Kahn HS, Mei Z, Grummer-Strawn LM, Dietz WH, Srinivasan SR, et al. Relation of body mass index and waist-to-height ratio to cardiovascular disease risk factors in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr.* 2007;86:33-40.
38. Maffei C, Pietrobelli A, Grezzani A, Provera S, Tatò L. Waist circumference and cardiovascular risk factors in prepubertal children. *Obes Res.* 2001;9:179-87.
39. Savva SC, Tornaritis M, Savva ME, Kourides Y, Panagi A, Silikiotou N, et al. Waist circumference and waist-to-height ratio are better predictors of cardiovascular disease risk factors in children than body mass index. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24:1453-8.
40. Katzmarzyk PT, Srinivasan SR, Chen W, Malina RM, Bouchard C, Berenson GS. Body mass index, waist circumference, and clustering of cardiovascular disease risk factors in a biracial sample of children and adolescents. *Pediatrics.* 2004;114:e198-205.
41. Martínez-Gómez D, Eisenmann JC, Gómez-Martínez S, Veses A, Marcos A, Veiga OL. Sedentarismo, adiposidad y factores de riesgo cardiovascular en adolescentes. Estudio AFINOS. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:277-85.
42. Lee S, Bacha F, Gungor N, Arslanian SA. Waist circumference is an independent predictor of insulin resistance in black and white youths. *J Pediatr.* 2006;148:188-94.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

43. Hirschler V, Aranda C, Calcagno M de L, Maccalini G, Jadzinsky M. Can waist circumference identify children with the metabolic syndrome? Arch Pediatr Adolesc Med. 2005;159:740-4.
44. Plachta-Danielzik S, Landsberg B, Johannsen M, Lange D, Müller MJ. Association of different obesity indices with blood pressure and blood lipids in children and adolescents. Br J Nutr. 2008;100:208-18.
45. Ardern CI, Katzmarzyk PT, Janssen I, Ross R. Discrimination of health risk by combined body mass index and waist circumference. Obes Res. 2003;11:135-42.
46. Lee S, Bacha F, Arslanian SA. Waist circumference, blood pressure, and lipid components of the metabolic syndrome. J Pediatr. 2006;149:809-16.
47. Samouda H, de Beaufort C, Stranges S, Guinhouya BC, Gilson G, Hirsch M, et al. Adding anthropometric measures of regional adiposity to BMI improves prediction of cardiometabolic, inflammatory and adipokines profiles in youths: a cross-sectional study. BMC Pediatr. 2015;15:168.
48. Moreno LA, Fleta J, Mur L, Rodríguez G, Sarría A, Bueno M. Waist circumference values in Spanish children--gender related differences. Eur J Clin Nutr. 1999;53:429-33.
49. Moreno LA, Rodríguez G. Dietary risk factors for development of childhood obesity. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2007;10:336-41.
50. Serra Majem L, Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo C, Basilio Moreno E, Tojo Sierra R, Delgado Rubio A, Grupo Colaborativo AEP-SENC-SEEDO. Curvas de referencia para la tipificación ponderal y criterio para la prevención de la obesidad en la población infantil y juvenil española. Vol. Serra Majem L, Aranceta Bartrina J, Rodríguez Santos F, editores. Crecimiento y desarrollo. Estudio enKid. Barcelona: Masson; 2003. p. 99-102.
51. WHO Consultation on Obesity (1997: Geneva, Switzerland), World Health Organization. Division of Noncommunicable Diseases, World Health Organization. Programme of Nutrition, Family and Reproductive Health, Ginebra: World Health Organization. Obesity : preventing and managing the global epidemic : report of a WHO Consultation on Obesity, Ginebra, 3-5 June 1997 [Internet]. Ginebra : World Health Organization. 1998. Disponible en: <http://www.who.int/iris/handle/10665/63854>
52. Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial sobre régimen alimentario, actividad física y salud. 2004; Disponible en: <http://www.who.int/publications/list/9241592222/es/>
53. Broyles S, Katzmarzyk PT, Srinivasan SR, Chen W, Bouchard C, Freedman DS, et al. The Pediatric Obesity Epidemic Continues Unabated in Bogalusa, Louisiana. Pediatrics. 2010;125:900-5.
54. Troiano RP, Flegal KM. Overweight children and adolescents: description, epidemiology, and demographics. Pediatrics. 1998;101:497-504.
55. Gluckman P, Nishtar S, Armstrong T. Ending childhood obesity: a multidimensional challenge. Lancet. 2015;385:1048-50.
56. Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. Int J Pediatr Obes IJPO Off J Int Assoc Study Obes. 2006;1:11-25.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

57. de Onis M, Blössner M, Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr.* 2010;92:1257-64.
58. Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos. Obesity Update. 2017; Disponible en: <http://www.oecd.org/health/obesity-update.htm>
59. Neovius M, Linné Y, Barkeling B, Rössner S. Discrepancies between classification systems of childhood obesity. *Obes Rev.* 2004;5:105-14.
60. Janssen I, Katzmarzyk PT, Boyce WF, Vereecken C, Mulvihill C, Roberts C, et al. Comparison of overweight and obesity prevalence in school-aged youth from 34 countries and their relationships with physical activity and dietary patterns. *Obes Rev.* 2005;6:123-32.
61. Lobstein T, Baur L, Uauy R, IASO International Obesity TaskForce. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev.* 2004;5 Suppl. 1:4-104.
62. Wijnhoven TMA, van Raaij JMA, Spinelli A, Rito AI, Hovengen R, Kunesova M, et al. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative 2008: weight, height and body mass index in 6-9-year-old children: WHO-COSI 2008: weight, height and BMI. *Pediatr Obes.* 2013;8:79-97.
63. Wijnhoven TMA, van Raaij JMA, Sjöberg A, Eldin N, Yngve A, Kunešová M, et al. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative: School Nutrition Environment and Body Mass Index in Primary Schools. *Int J Environ Res Public Health.* 2014;11:11261-85.
64. Speiser PW, Rudolf MCJ, Anhalt H, Camacho-Hubner C, Chiarelli F, Eliakim A, et al. Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1871-87.
65. Ortega FB, Ruiz JR, Labayen I, Martínez-Gómez D, Vicente-Rodríguez G, Cuenca-García M, et al. Health inequalities in urban adolescents: role of physical activity, diet, and genetics. *Pediatrics.* 2014;133:e884-895.
66. Brug J, van Stralen MM, Te Velde SJ, Chinapaw MJM, De Bourdeaudhuij I, Lien N, et al. Differences in weight status and energy-balance related behaviors among schoolchildren across Europe: the ENERGY-project. *PloS One.* 2012;7:e34742.
67. Serra Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo C, Saavedra Santana P, Peña Quintana L. [Childhood and adolescent obesity in Spain. Results of the enKid study (1998-2000)]. *Med Clin (Barc).* 2003;121:725-32.
68. Schröder H, Ribas L, Koebnick C, Funtikova A, Gomez SF, Fito M, et al. Prevalence of abdominal obesity in Spanish children and adolescents. Do we need waist circumference measurements in pediatric practice? *PloS One.* 2014;9:e87549.
69. Pérez-Farinós N, López-Sobaler AM, Dal Re MÁ, Villar C, Labrado E, Robledo T, et al. The ALADINO Study: A National Study of Prevalence of Overweight and Obesity in Spanish Children in 2011. *BioMed Res Int.* 2013;2013:1-7.
70. Agencia Española, de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición. Ministerio de Sanidad, Servicios, Sociales e Igualdad. Estudio ALADINO 2015: Estudio de Vigilancia del Crecimiento, Alimentación, Actividad Física, Desarrollo Infantil y Obesidad en España 2015. Madrid; 2016.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

71. Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estudio ALADINO 2013. Estudio de Vigilancia del Crecimiento, Alimentación, Actividad Física, Desarrollo Infantil y Obesidad en España 2013. Madrid; 2014.
72. Dirección General de Salud Pública del Servicio Canario. Estudio ALADINO en Canarias: Estudio de Vigilancia del Crecimiento, Alimentación, Actividad Física, Desarrollo Infantil y Obesidad en Canarias 2013. Servicio Canario de Salud; 2014.
73. Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estudio ALADINO 2019. Estudio de Vigilancia del Crecimiento, Alimentación, Actividad Física, Desarrollo Infantil y Obesidad en España 2019. Madrid; 2020.
74. Moreno LA, Mesana MI, Fleta J, Ruiz JR, González-Gross M, Sarría A, et al. Overweight, obesity and body fat composition in spanish adolescents. The AVENA Study. *Ann Nutr Metab.* 2005;49:71-6.
75. Sánchez-Cruz J-J, Jiménez-Moleón JJ, Fernández-Quesada F, Sánchez MJ. Prevalence of child and youth obesity in Spain in 2012. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2013;66:371-6.
76. Moreno LA, Sarría A, Fleta J, Marcos A, Bueno M. Secular trends in waist circumference in Spanish adolescents, 1995 to 2000-02. *Arch Dis Child.* 2005;90:818-9.
77. Reinehr T, Hinney A, de Sousa G, Austrup F, Hebebrand J, Andler W. Definable somatic disorders in overweight children and adolescents. *J Pediatr.* 2007;150:618-22, 622.e1-5.
78. Silventoinen K, Jelenkovic A, Sund R, Hur Y-M, Yokoyama Y, Honda C, et al. Genetic and environmental effects on body mass index from infancy to the onset of adulthood: an individual-based pooled analysis of 45 twin cohorts participating in the Collaborative project of Development of Anthropometrical measures in Twins (CODATwins) study. *Am J Clin Nutr.* 2016;104:371-9.
79. Wardle J, Carnell S, Haworth CM, Plomin R. Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:398-404.
80. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C, et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest.* 2002;110:1093-103.
81. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GSH, Lank EJ, Cheetham T, O'Rahilly S. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med.* 2003;348:1085-95.
82. Lillycrop KA, Burdge GC. Epigenetic changes in early life and future risk of obesity. *Int J Obes* 2005. 2011;35:72-83.
83. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, et al. The human obesity gene map: the 2005 update. *Obes Silver Spring Md.* 2006;14:529-644.
84. Cameron N, Demerath EW. Critical periods in human growth and their relationship to diseases of aging. *Am J Phys Anthropol.* 2002;Suppl 35:159-84.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

85. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*. 1989;2:577-80.
86. Thompson JA, Regnault TRH. In utero origins of adult insulin resistance and vascular dysfunction. *Semin Reprod Med*. 2011;29:211-24.
87. Leibowitz KL, Moore RH, Ahima RS, Stunkard AJ, Stallings VA, Berkowitz RI, et al. Maternal obesity associated with inflammation in their children. *World J Pediatr*. 2012;8:76-9.
88. Ludwig DS, Currie J. The association between pregnancy weight gain and birthweight: a within-family comparison. *Lancet*. 2010;376:984-90.
89. Gillman MW, Ludwig DS. How early should obesity prevention start? *N Engl J Med*. 2013;369:2173-5.
90. Deierlein AL, Siega-Riz AM, Adair LS, Herring AH. Effects of pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain on infant anthropometric outcomes. *J Pediatr*. 2011;158:221-6.
91. Castillo H, Santos IS, Matijasevich A. Relationship between maternal pre-pregnancy body mass index, gestational weight gain and childhood fatness at 6-7 years by air displacement plethysmography. *Matern Child Nutr*. 2015;11:606-17.
92. Lau EY, Liu J, Archer E, McDonald SM, Liu J. Maternal weight gain in pregnancy and risk of obesity among offspring: a systematic review. *J Obes*. 2014;2014:1-16.
93. Hawkins SS, Cole TJ, Law C. An ecological systems approach to examining risk factors for early childhood overweight: findings from the UK Millennium Cohort Study. *J Epidemiol Community Health*. 2009;63:147-55.
94. Reilly JJ, Armstrong J, Dorosty AR, Emmett PM, Ness A, Rogers I, et al. Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. *BMJ*. 2005;330:1357.
95. Sobngwi E, Boudou P, Mauvais-Jarvis F, Leblanc H, Velho G, Vexiau P, et al. Effect of a diabetic environment in utero on predisposition to type 2 diabetes. *Lancet*. 2003;361:1861-5.
96. Lawlor DA, Lichtenstein P, Långström N. Association of maternal diabetes mellitus in pregnancy with offspring adiposity into early adulthood: sibling study in a prospective cohort of 280,866 men from 248,293 families. *Circulation*. 2011;123:258-65.
97. Hillier TA, Pedula KL, Vesco KK, Oshiro CES, Ogasawara KK. Impact of maternal glucose and gestational weight gain on child obesity over the first decade of life in normal birth weight infants. *Matern Child Health J*. 2016;20:1559-68.
98. Di Bernardo S, Mivelaz Y, Epure AM, Vial Y, Simeoni U, Bovet P, et al. Assessing the consequences of gestational diabetes mellitus on offspring's cardiovascular health: MySweetHeart Cohort study protocol, Switzerland. *BMJ Open*. 2017;7:e016972.
99. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2526-39.
100. Chiavaroli V, Giannini C, D'Adamo E, de Giorgis T, Chiarelli F, Mohn A. Insulin resistance and oxidative stress in children born small and large for gestational age. *Pediatrics*. 2009;124:695-702.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00



101. Wang G, Divall S, Radovick S, Paige D, Ning Y, Chen Z, et al. Preterm birth and random plasma insulin levels at birth and in early childhood. *JAMA*. 2014;311:587-96.
102. Huxley R, Owen CG, Whincup PH, Cook DG, Rich-Edwards J, Smith GD, et al. Is birth weight a risk factor for ischemic heart disease in later life? *Am J Clin Nutr*. 2007;85:1244-50.
103. Li Y, Ley SH, Tobias DK, Chiuvè SE, VanderWeele TJ, Rich-Edwards JW, et al. Birth weight and later life adherence to unhealthy lifestyles in predicting type 2 diabetes: prospective cohort study. *BMJ*. 2015;351:h3672.
104. Renom Espineira A, Fernandes-Rosa FL, Bueno AC, de Souza RM, Moreira AC, de Castro M, et al. Postnatal growth and cardiometabolic profile in young adults born large for gestational age. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75:335-41.
105. Dubois L, Girard M. Early determinants of overweight at 4.5 years in a population-based longitudinal study. *Int J Obes*. 2006;30:610-7.
106. Murtaugh MA, Jacobs DR, Moran A, Steinberger J, Sinaiko AR. Relation of birth weight to fasting insulin, insulin resistance, and body size in adolescence. *Diabetes Care*. 2003;26:187-92.
107. Wilkin TJ, Metcalf BS, Murphy MJ, Kirkby J, Jeffery AN, Voss LD. The relative contributions of birth weight, weight change, and current weight to insulin resistance in contemporary 5-year-olds: the EarlyBird Study. *Diabetes*. 2002;51:3468-72.
108. Skilton MR, Marks GB, Ayer JG, Garden FL, Garnett SP, Harmer JA, et al. Weight gain in infancy and vascular risk factors in later childhood. *Pediatrics*. 2013;131:e1821-1828.
109. Smego A, Woo JG, Klein J, Suh C, Bansal D, Bliss S, et al. High Body Mass Index in Infancy May Predict Severe Obesity in Early Childhood. *J Pediatr*. 2017;183:87-93.e1.
110. Monteiro PO, Victora CG. Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life--a systematic review. *Obes Rev*. 2005;6:143-54.
111. Ong KK, Loos RJF. Rapid infancy weight gain and subsequent obesity: systematic reviews and hopeful suggestions. *Acta Paediatr*. 2006;95:904-8.
112. Belfort MB, Rifas-Shiman SL, Rich-Edwards J, Kleinman KP, Gillman MW. Size at birth, infant growth, and blood pressure at three years of age. *J Pediatr*. 2007;151:670-4.
113. Gardner DSL, Hosking J, Metcalf BS, Jeffery AN, Voss LD, Wilkin TJ. Contribution of early weight gain to childhood overweight and metabolic health: a longitudinal study (EarlyBird 36). *Pediatrics*. 2009;123:e67-73.
114. Leunissen RWJ, Kerkhof GF, Stijnen T, Hokken-Koelega A. Timing and tempo of first-year rapid growth in relation to cardiovascular and metabolic risk profile in early adulthood. *JAMA*. 2009;301:2234-42.
115. Taveras EM, Rifas-Shiman SL, Sherry B, Oken E, Haines J, Kleinman K, et al. Crossing growth percentiles in infancy and risk of obesity in childhood. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011;165:993-8.
116. Bhargava SK, Sachdev HS, Fall CHD, Osmond C, Lakshmy R, Barker DJP, et al. Relation of serial changes in childhood body-mass index to impaired glucose tolerance in young adulthood. *N Engl J Med*. 2004;350:865-75.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

117. Cole T. Children grow and horses race: is the adiposity rebound a critical period for later obesity? *BMC Pediatr.* 2004;4:6.
118. Rolland-Cachera MF, Péneau S. Growth trajectories associated with adult obesity. *World Rev Nutr Diet.* 2013;106:127-34.
119. Arenz S, Rückerl R, Koletzko B, Kries R von. Breast-feeding and childhood obesity—a systematic review. *Int J Obes.* 2004;28:1247-56.
120. Armstrong J, Reilly JJ, Child Health Information Team. Breastfeeding and lowering the risk of childhood obesity. *Lancet.* 2002;359:2003-4.
121. Weng SF, Redsell SA, Swift JA, Yang M, Glazebrook CP. Systematic review and meta-analyses of risk factors for childhood overweight identifiable during infancy. *Arch Dis Child.* 2012;97:1019-26.
122. Ságodi L, Sólyom E, Kiss-Tóth E. [Relationship of infant feeding on childhood obesity. A literature review]. *Orv Hetil.* 2017;158:938-43.
123. Grummer-Strawn LM, Mei Z, Centers for Disease Control and Prevention Pediatric Nutrition Surveillance System. Does breastfeeding protect against pediatric overweight? Analysis of longitudinal data from the Centers for Disease Control and Prevention Pediatric Nutrition Surveillance System. *Pediatrics.* 2004;113:e81-86.
124. Buyken AE, Karaolis-Danckert N, Remer T, Bolzenius K, Landsberg B, Kroke A. Effects of breastfeeding on trajectories of body fat and BMI throughout childhood. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16:389-95.
125. Casazza K, Fontaine KR, Astrup A, Birch LL, Brown AW, Bohan Brown MM, et al. Myths, presumptions, and facts about obesity. *N Engl J Med.* 2013;368:446-54.
126. Shields L, O’Callaghan M, Williams GM, Najman JM, Bor W. Breastfeeding and obesity at 14 years: a cohort study. *J Paediatr Child Health.* 2006;42:289-96.
127. Huus K, Ludvigsson JF, Enskär K, Ludvigsson J. Exclusive breastfeeding of Swedish children and its possible influence on the development of obesity: a prospective cohort study. *BMC Pediatr.* 2008;8:42.
128. Weber M, Grote V, Closa-Monasterolo R, Escribano J, Langhendries J-P, Dain E, et al. Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2014;99:1041-51.
129. Koletzko B, von Kries R, Closa R, Escribano J, Scaglioni S, Giovannini M, et al. Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 y: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:1836-45.
130. Malik VS, Schulze MB, Hu FB. Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:274-88.
131. Dowda M, Ainsworth BE, Addy CL, Saunders R, Riner W. Environmental influences, physical activity, and weight status in 8- to 16-year-olds. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001;155:711-7.
132. Drake KM, Beach ML, Longacre MR, Mackenzie T, Titus LJ, Rundle AG, et al. Influence of sports, physical education, and active commuting to school on adolescent weight status. *Pediatrics.* 2012;130:e296-304.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

133. Bremer AA, Auinger P, Byrd RS. Relationship between insulin resistance-associated metabolic parameters and anthropometric measurements with sugar-sweetened beverage intake and physical activity levels in US adolescents: findings from the 1999-2004 National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009;163:328-35.
134. Collings PJ, Ball HL, Santorelli G, West J, Barber SE, McEachan RR, et al. Sleep Duration and Adiposity in Early Childhood: Evidence for Bidirectional Associations from the Born in Bradford Study. *Sleep.* 2017;40 (2). doi:10.1093/sleep/zsw054.
135. Flint J, Kothare SV, Zihlif M, Suarez E, Adams R, Legido A, et al. Association between inadequate sleep and insulin resistance in obese children. *J Pediatr.* 2007;150:364-9.
136. Koren D, Levitt Katz LE, Brar PC, Gallagher PR, Berkowitz RI, Brooks LJ. Sleep architecture and glucose and insulin homeostasis in obese adolescents. *Diabetes Care.* 2011;34:2442-7.
137. Davis MM, Gance-Cleveland B, Hassink S, Johnson R, Paradis G, Resnicow K. Recommendations for Prevention of Childhood Obesity. *Pediatrics.* 2007;120 Suppl 4:S229-53.
138. Davey Smith G, Steer C, Leary S, Ness A. Is there an intrauterine influence on obesity? Evidence from parent child associations in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Arch Dis Child.* 2007;92:876-80.
139. Russell CG, Taki S, Laws R, Azadi L, Campbell KJ, Elliott R, et al. Effects of parent and child behaviours on overweight and obesity in infants and young children from disadvantaged backgrounds: systematic review with narrative synthesis. *BMC Public Health.* 2016;16:151.
140. Grube M, Bergmann S, Keitel A, Herfurth-Majstorovic K, Wendt V, von Klitzing K, et al. Obese parents--obese children? Psychological-psychiatric risk factors of parental behavior and experience for the development of obesity in children aged 0-3: study protocol. *BMC Public Health.* 2013;13:1193.
141. Waters E, de Silva-Sanigorski A, Hall BJ, Brown T, Campbell KJ, Gao Y, et al. Interventions for preventing obesity in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;CD001871.
142. Ebbeling CB, Feldman HA, Chomitz VR, Antonelli TA, Gortmaker SL, Osganian SK, et al. A randomized trial of sugar-sweetened beverages and adolescent body weight. *N Engl J Med.* 2012;367:1407-16.
143. Gómez Santos SF, Estévez Santiago R, Palacios Gil-Antuñano N, Leis Trabazo MR, Tojo Sierra R, Cuadrado Vives C, et al. Thao-Child Health Programme: Community based intervention for healthy lifestyles promotion to children and families: results of a cohort study. *Nutr Hosp.* 2015;32:2584-7.
144. Arribas B, Manuel J, Dal-Re Saavedra M, Pérez-Farinós N, Villar Villalba C. La estrategia para la nutrición, actividad física y prevención de la obesidad: estrategia NAOS. *Rev Esp Salud Pública.* 2007;81:443-9.
145. Reilly JJ, Methven E, McDowell ZC, Hacking B, Alexander D, Stewart L, et al. Health consequences of obesity. *Arch Dis Child.* 2003;88:748-52.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

146. Daniels SR. Complications of obesity in children and adolescents. *Int J Obes* 2005. 2009;33 Suppl 1:S60-65.
147. Watts AW, Loth KA, Peterson C, Boutelle KN, Neumark-Sztainer D. Characteristics of a Favorable Weight Status Change From Adolescence to Young Adulthood. *J Adolesc Health*. 2016;58:403-9.
148. Deshmukh-Taskar P, Nicklas TA, Morales M, Yang SJ, Zakeri I, Berenson GS. Tracking of overweight status from childhood to young adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Eur J Clin Nutr*. 2006;60:48-57.
149. The NS, Suchindran C, North KE, Popkin BM, Gordon-Larsen P. Association of adolescent obesity with risk of severe obesity in adulthood. *JAMA*. 2010;304:2042-7.
150. Williams CL, Hayman LL, Daniels SR, Robinson TN, Steinberger J, Paridon S, et al. Cardiovascular health in childhood: A statement for health professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation*. 2002;106:143-60.
151. Sokol null. The chronic disease of childhood obesity: the sleeping giant has awakened. *J Pediatr*. 2000;136:711-3.
152. Hagman E, Danielsson P, Brandt L, Ekblom A, Marcus C. Association between impaired fasting glycaemia in pediatric obesity and type 2 diabetes in young adulthood. *Nutr Diabetes*. 2016;6:e227.
153. Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS, Venn A, Burns TL, Sabin MA, et al. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *N Engl J Med*. 2011;365:1876-85.
154. Guo SS, Roche AF, Chumlea WC, Gardner JD, Siervogel RM. The predictive value of childhood body mass index values for overweight at age 35 y. *Am J Clin Nutr*. 1994;59:810-9.
155. Parsons TJ, Power C, Logan S, Summerbell CD. Childhood predictors of adult obesity: a systematic review. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999;23 Suppl 8:S1-107.
156. Mead E, Batterham AM, Atkinson G, Eells LJ. Predicting future weight status from measurements made in early childhood: a novel longitudinal approach applied to Millennium Cohort Study data. *Nutr Diabetes*. 2016;6:e200.
157. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med*. 1997;337:869-73.
158. Cunningham SA, Kramer MR, Narayan KMV. Incidence of childhood obesity in the United States. *N Engl J Med*. 2014;370:403-11.
159. Nathan BM, Moran A. Metabolic complications of obesity in childhood and adolescence: more than just diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008;15:21-9.
160. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1998;338:1650-6.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

161. Martos-Moreno GA, Barrios V, Argente J. Normative data for adiponectin, resistin, interleukin 6, and leptin/receptor ratio in a healthy Spanish pediatric population: relationship with sex steroids. *Eur J Endocrinol.* 2006;155:429-34.
162. van der Aa MP, Fazeli Farsani S, Knibbe C a. J, de Boer A, van der Vorst MMJ. Population-based studies on the epidemiology of insulin resistance in children. *J Diabetes Res.* 2015;2015:362375.
163. Rosner B, Prineas R, Daniels SR, Loggie J. Blood pressure differences between blacks and whites in relation to body size among US children and adolescents. *Am J Epidemiol.* 2000;151:1007-19.
164. Sorof J, Daniels S. Obesity hypertension in children: a problem of epidemic proportions. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2002;40:441-7.
165. Din-Dzietham R, Liu Y, Bielo M-V, Shamsa F. High blood pressure trends in children and adolescents in national surveys, 1963 to 2002. *Circulation.* 2007;116:1488-96.
166. Muntner P, He J, Cutler JA, Wildman RP, Whelton PK. Trends in blood pressure among children and adolescents. *JAMA.* 2004;291:2107-13.
167. Lauer RM, Clarke WR. Childhood risk factors for high adult blood pressure: the Muscatine Study. *Pediatrics.* 1989;84:633-41.
168. Lauer RM, Clarke WR, Mahoney LT, Witt J. Childhood predictors for high adult blood pressure. The Muscatine Study. *Pediatr Clin North Am.* 1993;40:23-40.
169. Kavey R-EW. Left ventricular hypertrophy in hypertensive children and adolescents: predictors and prevalence. *Curr Hypertens Rep.* 2013;15:453-7.
170. Flynn JT, Alderman MH. Characteristics of children with primary hypertension seen at a referral center. *Pediatr Nephrol.* 2005;20:961-6.
171. Daniels SR, Kimball TR, Morrison JA, Khoury P, Witt S, Meyer RA. Effect of lean body mass, fat mass, blood pressure, and sexual maturation on left ventricular mass in children and adolescents. Statistical, biological, and clinical significance. *Circulation.* 1995;92:3249-54.
172. Steinberger J, Moran A, Hong CP, Jacobs DR, Sinaiko AR. Adiposity in childhood predicts obesity and insulin resistance in young adulthood. *J Pediatr.* 2001;138:469-73.
173. Ball GDC, Huang TT-K, Gower BA, Cruz ML, Shaibi GQ, Weigensberg MJ, et al. Longitudinal changes in insulin sensitivity, insulin secretion, and beta-cell function during puberty. *J Pediatr.* 2006;148:16-22.
174. Type 2 diabetes in children and adolescents. American Diabetes Association. *Pediatrics.* 2000;105:671-80.
175. Nielsen TRH, Lausten-Thomsen U, Fonvig CE, Bøjsøe C, Pedersen L, Bratholm PS, et al. Dyslipidemia and reference values for fasting plasma lipid concentrations in Danish/North-European White children and adolescents. *BMC Pediatr.* 2017;17:116.
176. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157:821-7.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

177. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143-421.
178. Bremer AA, Mietus-Snyder M, Lustig RH. Toward a unifying hypothesis of metabolic syndrome. *Pediatrics*. 2012;129:557-70.
179. Higgins V, Adeli K. Pediatric Metabolic Syndrome: Pathophysiology and Laboratory Assessment. *EJIFCC*. 2017;28:25-42.
180. Reaven GM. The insulin resistance syndrome: definition and dietary approaches to treatment. *Annu Rev Nutr*. 2005;25:391-406.
181. Muniyappa R, Quon MJ. Insulin action and insulin resistance in vascular endothelium. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007;10:523-30.
182. Cruz ML, Shaibi GQ, Weigensberg MJ, Spruijt-Metz D, Ball GDC, Goran MI. Pediatric obesity and insulin resistance: chronic disease risk and implications for treatment and prevention beyond body weight modification. *Annu Rev Nutr*. 2005;25:435-68.
183. Goran MI, Kaskoun M, Shuman WP. Intra-abdominal adipose tissue in young children. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1995;19:279-83.
184. Nemet D, Wang P, Funahashi T, Matsuzawa Y, Tanaka S, Engelman L, et al. Adipocytokines, body composition, and fitness in children. *Pediatr Res*. 2003;53:148-52.
185. Reinehr T, Roth C, Menke T, Andler W. Adiponectin before and after weight loss in obese children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3790-4.
186. Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, Sinaiko A, Druet C, Marcovecchio ML, et al. Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:5189-98.
187. García Cuartero B, García Lacalle C, Jiménez Lobo C, González Vergaz A, Calvo Rey C, Alcázar Villar MJ, et al. [The HOMA and QUICKI indexes, and insulin and C-peptide levels in healthy children. Cut off points to identify metabolic syndrome in healthy children]. *An Pediatr (Barc)*. 2007;66:481-90.
188. van der Aa MP, Knibbe CAJ, Boer A de, van der Vorst MMJ. Definition of insulin resistance affects prevalence rate in pediatric patients: a systematic review and call for consensus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;30:123-31.
189. Lee JM, Okumura MJ, Davis MM, Herman WH, Gurney JG. Prevalence and determinants of insulin resistance among U.S. adolescents: a population-based study. *Diabetes Care*. 2006;29:2427-32.
190. Caprio S. Insulin: the other anabolic hormone of puberty. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992 Suppl. 1999;88:84-7.
191. Bloch CA, Clemons P, Sperling MA. Puberty decreases insulin sensitivity. *J Pediatr*. 1987;110:481-7.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

192. Caprio S, Plewe G, Diamond MP, Simonson DC, Boulware SD, Sherwin RS, et al. Increased insulin secretion in puberty: a compensatory response to reductions in insulin sensitivity. *J Pediatr*. 1989;114:963-7.
193. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979;237:E214-223.
194. Brown RJ, Yanovski JA. Estimation of insulin sensitivity in children: methods, measures and controversies. *Pediatr Diabetes*. 2014;15:151-61.
195. Conwell LS, Trost SG, Brown WJ, Batch JA. Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents: a validation study. *Diabetes Care*. 2004;27:314-9.
196. Schwartz B, Jacobs DR, Moran A, Steinberger J, Hong C-P, Sinaiko AR. Measurement of insulin sensitivity in children: comparison between the euglycemic-hyperinsulinemic clamp and surrogate measures. *Diabetes Care*. 2008;31:783-8.
197. Matsuda M. Measuring and estimating insulin resistance in clinical and research settings. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010;20:79-86.
198. López-Capapé M, Alonso M, Colino E, Mustieles C, Corbatón J, Barrio R. Frequency of the metabolic syndrome in obese Spanish pediatric population. *Eur J Endocrinol*. 2006;155:313-9.
199. Goran MI, Gower BA. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes*. 2001;50:2444-50.
200. Brandou F, Brun J-F, Mercier J. Limited accuracy of surrogates of insulin resistance during puberty in obese and lean children at risk for altered gluco-regulation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:761-7.
201. Uwaifo GI, Fallon EM, Chin J, Elberg J, Parikh SJ, Yanovski JA. Indices of insulin action, disposal, and secretion derived from fasting samples and clamps in normal glucose-tolerant black and white children. *Diabetes Care*. 2002;25:2081-7.
202. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics*. 2005;115:e500-503.
203. Gungor N, Saad R, Janosky J, Arslanian S. Validation of surrogate estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents. *J Pediatr*. 2004;144:47-55.
204. Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;294:E15-26.
205. 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.
206. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, 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.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

207. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004;27:1487-95.
208. Uwaifo GI, Parikh SJ, Keil M, Elberg J, Chin J, Yanovski JA. Comparison of insulin sensitivity, clearance, and secretion estimates using euglycemic and hyperglycemic clamps in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:2899-905.
209. Tresaco B, Bueno G, Pineda I, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M. Homeostatic model assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children. *J Physiol Biochem*. 2005;61:381-8.
210. Madeira IR, Carvalho CNM, Gazolla FM, de Matos HJ, Borges MA, Bordallo MAN. [Cut-off point for Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) index established from Receiver Operating Characteristic (ROC) curve in the detection of metabolic syndrome in overweight pre-pubertal children]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52:1466-73.
211. Kurtoğlu S, Hatipoğlu N, Mazıcıoğlu M, Kendirici M, Keskin M, Kondolot M. Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2010;2:100-6.
212. Tapia Ceballos L, López Siguero JP, Jurado Ortiz A. Prevalencia del síndrome metabólico y sus componentes en niños y adolescentes con obesidad. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:352-61.
213. Reaven GM, Chen YD, Hollenbeck CB, Sheu WH, Ostrega D, Polonsky KS. Plasma insulin, C-peptide, and proinsulin concentrations in obese and nonobese individuals with varying degrees of glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76:44-8.
214. Hermans-Lê T, Scheen A, Piérard GE. Acanthosis nigricans associated with insulin resistance : pathophysiology and management. *Am J Clin Dermatol*. 2004;5:199-203.
215. Hirschler V, Aranda C, Oneto A, Gonzalez C, Jadzinsky M. Is acanthosis nigricans a marker of insulin resistance in obese children? *Diabetes Care*. 2002;25:2353.
216. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33:S62-9.
217. Cali AMG, Caprio S. Obesity in Children and Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:S31-6.
218. Weiss R, Dufour S, Taksali SE, Tamborlane WV, Petersen KF, Bonadonna RC, et al. Prediabetes in obese youth: a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular and abdominal fat partitioning. *Lancet*. 2003;362:951-7.
219. Lann D, Gallagher E, Leroith D. Insulin resistance and the metabolic syndrome. *Minerva Med*. 2008;99:253-62.
220. Meyer C, Pimenta W, Woerle HJ, Van Haefen T, Szoke E, Mitrakou A, et al. Different mechanisms for impaired fasting glucose and impaired postprandial glucose tolerance in humans. *Diabetes Care*. 2006;29:1909-14.
221. Weiss R, Caprio S. The metabolic consequences of childhood obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005;19:405-19.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por:	Fecha:
MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00



222. Cali AMG, Man CD, Cobelli C, Dziura J, Seyal A, Shaw M, et al. Primary defects in beta-cell function further exacerbated by worsening of insulin resistance mark the development of impaired glucose tolerance in obese adolescents. *Diabetes Care*. 2009;32:456-61.
223. Gungor N, Arslanian S. Progressive beta cell failure in type 2 diabetes mellitus of youth. *J Pediatr*. 2004;144:656-9.
224. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care*. 2010;33 Suppl 1:S11-61.
225. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2017: Summary of Revisions. *Diabetes Care*. 2017;40 Suppl 1:S4-5.
226. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40 suppl1:S11-24.
227. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S1-2.
228. Srinivasan SR, Frontini MG, Xu J, Berenson GS. Utility of childhood non-high-density lipoprotein cholesterol levels in predicting adult dyslipidemia and other cardiovascular risks: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 2006;118:201-6.
229. Beaujoye V, Zech F, Tran HTM, Clapuyt P, Maes M, Brichard SM. Determinants of early atherosclerosis in obese children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3025-32.
230. Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M, Taittonen L, Laitinen T, Mäki-Torkko N, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA*. 2003;290:2277-83.
231. Li S, Chen W, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Urbina EM, et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *JAMA*. 2003;290:2271-6.
232. Gardner M, Gardner DW, Sowers JR. The cardiometabolic syndrome in the adolescent. *Pediatr Endocrinol Rev PER*. 2008;5 Suppl 4:964-8.
233. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest*. 2000;106:453-8.
234. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Cholesterol in childhood. *Pediatrics*. 1998;101:141-7.
235. American Academy of Pediatrics. National Cholesterol Education Program: Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 1992;89:525-84.
236. Zimmet P, Alberti KGM, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*. 2007;8:299-306.
237. Gil-Campos M, Cañete R, Gil A. Hormones regulating lipid metabolism and plasma lipids in childhood obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes*. 2004;28 Suppl 3:S75-80.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

238. Fried SK, Ricci MR, Russell CD, Laferrère B. Regulation of leptin production in humans. *J Nutr.* 2000;130:3127S-3131S.
239. Stefan N, Vozarova B, Funahashi T, Matsuzawa Y, Weyer C, Lindsay RS, et al. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes.* 2002;51:1884-8.
240. Bełtowski J. Adiponectin and resistin--new hormones of white adipose tissue. *Med Sci Monit.* 2003;9:55-61.
241. Lewis GF. Fatty acid regulation of very low density lipoprotein production. *Curr Opin Lipidol.* 1997;8:146-53.
242. Arner P. Human fat cell lipolysis: biochemistry, regulation and clinical role. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005;19:471-82.
243. Kolditz C-I, Langin D. Adipose tissue lipolysis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010;13:377-81.
244. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescent. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2004;114 Suppl 2:555-76.
245. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2017;140:e20171904.
246. Lurbe I Ferrer E. [Examining hypertension in children and adolescents: Clinical implications of the differences between the European and American Guidelines]. *An Pediatr (Barc).* 2018;89:255.e1-255.e5.
247. Flynn JT, Daniels SR, Hayman LL, Maahs DM, McCrindle BW, Mitsnefes M, et al. Update: Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Children and Adolescents. *Hypertension.* 2014;63:1116-35.
248. Urbina E, Alpert B, Flynn J, Hayman L, Harshfield GA, Jacobson M, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: recommendations for standard assessment: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the council on cardiovascular disease in the young and the council for high blood pressure research. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2008;52:433-51.
249. Jing L, Nevius CD, Friday CM, Suever JD, Pulenthiran A, Mejia-Spiegeler A, et al. Ambulatory systolic blood pressure and obesity are independently associated with left ventricular hypertrophic remodeling in children. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2017;19:86.
250. Steinberger J, Daniels SR, Eckel RH, Hayman L, Lustig RH, McCrindle B, et al. Progress and Challenges in Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: A Scientific Statement From the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation.* 2009;119:628-47.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

251. 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.
252. Sinaiko AR, Gomez-Marin O, Prineas RJ. Relation of fasting insulin to blood pressure and lipids in adolescents and parents. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 1997;30:1554-9.
253. Raitakari OT, Porkka KV, Rönnemaa T, Knip M, Uhari M, Akerblom HK, et al. The role of insulin in clustering of serum lipids and blood pressure in children and adolescents. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Diabetologia*. 1995;38:1042-50.
254. Björntorp P, Rosmond R. The metabolic syndrome--a neuroendocrine disorder? *Br J Nutr*. 2000;83 Suppl 1:S49-57.
255. Guarino D, Nannipieri M, Iervasi G, Taddei S, Bruno RM. The Role of the Autonomic Nervous System in the Pathophysiology of Obesity. *Front Physiol*. 2017;8:665.
256. Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW, Sinkey CA, Mark AL. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest*. 1991;87:2246-52.
257. Salomaa V, Riley W, Kark JD, Nardo C, Folsom AR. Non-insulin-dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness indexes. The ARIC Study. *Atherosclerosis Risk in Communities Study*. *Circulation*. 1995;91:1432-43.
258. Reaven GM. Role of Insulin Resistance in Human Disease. *Diabetes*. 1988;37:1595-607.
259. Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004;33:283-303.
260. Reaven GM. The metabolic syndrome: requiescat in pace. *Clin Chem*. 2005;51:931-8.
261. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15:539-53.
262. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*. 1999;16:442-3.
263. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366:1059-62.
264. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640-5.
265. Jolliffe CJ, Janssen I. Development of age-specific adolescent metabolic syndrome criteria that are linked to the Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation criteria. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:891-8.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

266. Goodman E, Daniels SR, Meigs JB, Dolan LM. Instability in the diagnosis of metabolic syndrome in adolescents. *Circulation*. 2007;115:2316-22.
267. Jones KL. The dilemma of the metabolic syndrome in children and adolescents: disease or distraction? *Pediatr Diabetes*. 2006;7:311-21.
268. Marcovecchio ML, Chiarelli F. Metabolic syndrome in youth: chimera or useful concept? *Curr Diab Rep*. 2013;13:56-62.
269. Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 1996;98:649-58.
270. De Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*. 2004;110:2494-7.
271. Ford ES, Ajani UA, Mokdad AH, National Health and Nutrition Examination. The metabolic syndrome and concentrations of C-reactive protein among U.S. youth. *Diabetes Care*. 2005;28:878-81.
272. Genuth S, Alberti KGMM, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26:3160-7.
273. Cook S, Auinger P, Li C, Ford ES. Metabolic syndrome rates in United States adolescents, from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002. *J Pediatr*. 2008;152:165-70.
274. Goodman E, Daniels SR, Morrison JA, Huang B, Dolan LM. Contrasting prevalence of and demographic disparities in the World Health Organization and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III definitions of metabolic syndrome among adolescents. *J Pediatr*. 2004;145:445-51.
275. Cruz ML, Weigensberg MJ, Huang TT-K, Ball G, Shaibi GQ, Goran MI. The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:108-13.
276. Lambert M, Paradis G, O'Loughlin J, Delvin EE, Hanley JA, Levy E. Insulin resistance syndrome in a representative sample of children and adolescents from Quebec, Canada. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28:833-41.
277. Ahrens W, Moreno LA, Mårild S, Molnár D, Siani A, De Henauw S, et al. Metabolic syndrome in young children: definitions and results of the IDEFICS study. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38 Suppl 2:S4-14.
278. Reinehr T, de Sousa G, Toschke AM, Andler W. Comparison of metabolic syndrome prevalence using eight different definitions: a critical approach. *Arch Dis Child*. 2007;92:1067-72.
279. DuBose KD, Stewart EE, Charbonneau SR, Mayo MS, Donnelly JE. Prevalence of the metabolic syndrome in elementary school children. *Acta Paediatr*. 2006;95:1005-11.
280. Taylor AM, Peeters PHM, Norat T, Vineis P, Romaguera D. An update on the prevalence of the metabolic syndrome in children and adolescents. *Int J Pediatr Obes*. 2010;5:202-13.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

281. Moraes ACF de, Fulaz CS, Netto-Oliveira ER, Reichert FF. [Prevalence of metabolic syndrome in adolescents: a systematic review]. *Cad Saude Publica*. 2009;25:1195-202.
282. Tapia Ceballos L. Síndrome metabólico en la infancia. *An Pediatr (Barc)*. 2007;66:159-66.
283. Brambilla P, Lissau I, Flodmark C-E, Moreno LA, Widhalm K, Wabitsch M, et al. Metabolic risk-factor clustering estimation in children: to draw a line across pediatric metabolic syndrome. *Int J Obes* 2005. 2007;31:591-600.
284. Stanley TL, Chen ML, Goodman E. The typology of metabolic syndrome in the transition to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:1044-52.
285. Gustafson JK, Yanoff LB, Easter BD, Brady SM, Keil MF, Roberts MD, et al. The stability of metabolic syndrome in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:4828-34.
286. Resnick HE, Jones K, Ruotolo G, Jain AK, Henderson J, Lu W, et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic american indians: the Strong Heart Study. *Diabetes Care*. 2003;26:861-7.
287. Klein BEK, Klein R, Lee KE. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam. *Diabetes Care*. 2002;25:1790-4.
288. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DSJ, Haffner SM, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2003;108:414-9.
289. Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Cleeman JI, Kahn RA, American Heart Association, et al. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation*. 2004;109:551-6.
290. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1113-32.
291. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Reaven G. Heterogeneity in the prevalence of risk factors for cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus in obese individuals: effect of differences in insulin sensitivity. *Arch Intern Med*. 2007;167:642-8.
292. Sattar N, McConnachie A, Shaper AG, Blauw GJ, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. *Lancet*. 2008;371:1927-35.
293. Saely CH, Koch L, Schmid F, Marte T, Aczel S, Langer P, et al. Adult Treatment Panel III 2001 but not International Diabetes Federation 2005 criteria of the metabolic syndrome predict clinical cardiovascular events in subjects who underwent coronary angiography. *Diabetes Care*. 2006;29:901-7.
294. Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS. Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome (syndrome X) in young adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes*. 2002;51:204-9.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

295. Sinaiko AR, Jacobs DR, Steinberger J, Moran A, Luepker R, Rocchini AP, et al. Insulin resistance syndrome in childhood: associations of the euglycemic insulin clamp and fasting insulin with fatness and other risk factors. *J Pediatr.* 2001;139:700-7.
296. Morrison JA, Friedman LA, Harlan WR, Harlan LC, Barton BA, Schreiber GB, et al. Development of the metabolic syndrome in black and white adolescent girls: a longitudinal assessment. *Pediatrics.* 2005;116:1178-82.
297. Morrison JA, Friedman LA, Gray-McGuire C. Metabolic syndrome in childhood predicts adult cardiovascular disease 25 years later: the Princeton Lipid Research Clinics Follow-up Study. *Pediatrics.* 2007;120:340-5.
298. Schubert CM, Sun SS, Burns TL, Morrison JA, Huang TT-K. Predictive Ability of Childhood Metabolic Components for Adult Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes. *J Pediatr.* 2009;155:S6.e1-S6.e7.
299. Koskinen J, Magnussen CG, Sinaiko A, Woo J, Urbina E, Jacobs DR, et al. Childhood Age and Associations Between Childhood Metabolic Syndrome and Adult Risk for Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes Mellitus and Carotid Intima Media Thickness: The International Childhood Cardiovascular Cohort Consortium. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e005632.
300. Magnussen CG, Koskinen J, Chen W, Thomson R, Schmidt MD, Srinivasan SR, et al. Pediatric metabolic syndrome predicts adulthood metabolic syndrome, subclinical atherosclerosis, and type 2 diabetes mellitus but is no better than body mass index alone: the Bogalusa Heart Study and the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation.* 2010;122:1604-11.
301. Magnussen CG, Koskinen J, Juonala M, Chen W, Srinivasan SR, Sabin MA, et al. A diagnosis of the metabolic syndrome in youth that resolves by adult life is associated with a normalization of high carotid intima-media thickness and type 2 diabetes mellitus risk: the Bogalusa heart and cardiovascular risk in young Finns studies. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1631-9.
302. Temple JL, Cordero P, Li J, Nguyen V, Oben JA. A Guide to Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Childhood and Adolescence. *Int J Mol Sci.* 2016;17.
303. Barshop NJ, Sirlin CB, Schwimmer JB, Lavine JE. Review article: epidemiology, pathogenesis and potential treatments of paediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28:13-24.
304. Patton HM, Sirlin C, Behling C, Middleton M, Schwimmer JB, Lavine JE. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a critical appraisal of current data and implications for future research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43:413-27.
305. Pacifico L, Nobili V, Anania C, Verdecchia P, Chiesa C. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *World J Gastroenterol.* 2011;17:3082-91.
306. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics.* 2006;118:1388-93.
307. Guzzaloni G, Grugni G, Minocci A, Moro D, Morabito F. Liver steatosis in juvenile obesity: correlations with lipid profile, hepatic biochemical parameters and glycemic and

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

insulinemic responses to an oral glucose tolerance test. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24:772-6.

308. Schwimmer JB, Deutsch R, Rauch JB, Behling C, Newbury R, Lavine JE. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr.* 2003;143:500-5.
309. Lavine JE, Schwimmer JB. Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population. *Clin Liver Dis.* 2004;8:549-58.
310. Papandreou D, Rousso I, Mavromichalis I. Update on non-alcoholic fatty liver disease in children. *Clin Nutr.* 2007;26:409-15.
311. Loomba R, Sirlin CB, Schwimmer JB, Lavine JE. Advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2009;50:1282-93.
312. Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J Pediatr.* 2000;136:727-33.
313. Di Bonito P, Sanguigno E, Di Fraia T, Forziato C, Boccia G, Saitta F, et al. Association of elevated serum alanine aminotransferase with metabolic factors in obese children: sex-related analysis. *Metabolism.* 2009;58:368-72.
314. 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.
315. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2002;123:745-50.
316. Utzschneider KM, Kahn SE. Review: The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4753-61.
317. Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications. *Gastroenterology.* 2012;142:711-725.e6.
318. Pagano G, Pacini G, Musso G, Gambino R, Mecca F, Depetris N, et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association. *Hepatology.* 2002;35:367-72.
319. Smith BW, Adams LA. Non-alcoholic fatty liver disease. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2011;48:97-113.
320. Adams LA, White SW, Marsh JA, Lye SJ, Connor KL, Maganga R, et al. Association between liver-specific gene polymorphisms and their expression levels with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2013;57:590-600.
321. Li Y-Y. Genetic and epigenetic variants influencing the development of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2012;18:6546-51.
322. Nobili V, Alkhoury N, Bartuli A, Manco M, Lopez R, Alisi A, et al. Severity of liver injury and atherogenic lipid profile in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatr Res.* 2010;67:665-70.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

323. Nanda K. Non-alcoholic steatohepatitis in children. *Pediatr Transplant.* 2004;8:613-8.
324. Schwimmer JB, Pardee PE, Lavine JE, Blumkin AK, Cook S. Cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Circulation.* 2008;118:277-83.
325. Kotronen A, Yki-Järvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:27-38.
326. Angelico F, Del Ben M, Conti R, Francioso S, Feole K, Fiorello S, et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1578-82.
327. Asrih M, Jornayvaz FR. Metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: Is insulin resistance the link? *Mol Cell Endocrinol.* 2015;418 Pt 1:55-65.
328. 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;24:737-43.
329. Cali AMG, De Oliveira AM, Kim H, Chen S, Reyes-Mugica M, Escalera S, et al. Glucose dysregulation and hepatic steatosis in obese adolescents: is there a link? *Hepatology.* 2009;49:1896-903.
330. Picardi A, Vespasiani-Gentilucci U. Association between non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: a first message should pass. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:3036-8.
331. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology.* 2003;37:917-23.
332. 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.* 2005;29:381-7.
333. Fabbrini E, Magkos F, Mohammed BS, Pietka T, Abumrad NA, Patterson BW, et al. Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106:15430-5.
334. Feldstein AE, Charatcharoenwitthaya 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;58:1538-44.
335. Francque SM, van der Graaff D, Kwanten WJ. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications. *J Hepatol.* 2016;65:425-43.
336. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology.* 2015;61:1547-54.
337. Wolden-Kirk H, Gysemans C, Verstuyf A, Mathieu C. Extraskeletal effects of vitamin D. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012;41:571-94.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00



338. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 2012;33:456-92.
339. Mangge H, Zelzer S, Meinitzer A, Stelzer I, Schnedl WJ, Weghuber D, et al. 25OH-Vitamin D3 levels in obesity and metabolic syndrome-unaltered in young and not correlated to carotid IMT in all ages. *Curr Pharm Des.* 2015;21:2243-9.
340. Smotkin-Tangorra M, Purushothaman R, Gupta A, Nejati G, Anhalt H, Ten S. Prevalence of vitamin D insufficiency in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007;20:817-23.
341. Olson ML, Maalouf NM, Oden JD, White PC, Hutchison MR. Vitamin D deficiency in obese children and its relationship to glucose homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:279-85.
342. Turer CB, Lin H, Flores G. Prevalence of vitamin D deficiency among overweight and obese US children. *Pediatrics.* 2013;131:e152-161.
343. Gutiérrez-Medina S, Gavela-Pérez T, Domínguez-Garrido MN, Blanco-Rodríguez M, Garcés C, Rovira A, et al. Elevada prevalencia de déficit de vitamina D entre los niños y adolescentes obesos españoles. *An Pediatr (Barc).* 2014;80:229-35.
344. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:690-3.
345. Tsuji K, Maeda T, Kawane T, Matsunuma A, Horiuchi N. Leptin stimulates fibroblast growth factor 23 expression in bone and suppresses renal 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3 synthesis in leptin-deficient mice. *J Bone Miner Res.* 2010;25:1711-23.
346. Dong Y, Pollock N, Stallmann-Jorgensen IS, Gutin B, Lan L, Chen TC, et al. Low 25-hydroxyvitamin D levels in adolescents: race, season, adiposity, physical activity, and fitness. *Pediatrics.* 2010;125:1104-11.
347. Karnchanasorn R, Ou H-Y, Chiu KC. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels are favorably associated with  $\beta$ -cell function. *Pancreas.* 2012;41:863-8.
348. Lee S, Clark SA, Gill RK, Christakos S. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and pancreatic beta-cell function: vitamin D receptors, gene expression, and insulin secretion. *Endocrinology.* 1994;134:1602-10.
349. Mezza T, Muscogiuri G, Sorice GP, Prioletta A, Salomone E, Pontecorvi A, et al. Vitamin D deficiency: a new risk factor for type 2 diabetes? *Ann Nutr Metab.* 2012;61:337-48.
350. Scragg R, Sowers M, Bell C, Third National Health and Nutrition Examination Survey. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care.* 2004;27:2813-8.
351. Miñambres I, Sánchez-Hernández J, Sánchez-Quesada JL, Rodríguez J, de Leiva A, Pérez A. The association of hypovitaminosis d with the metabolic syndrome is independent of the degree of obesity. *ISRN Endocrinol.* 2012;2012:691803.
352. Alemzadeh R, Kichler J, Babar G, Calhoun M. Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season. *Metabolism.* 2008;57:183-91.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

353. Roth CL, Elfers C, Kratz M, Hoofnagle AN. Vitamin d deficiency in obese children and its relationship to insulin resistance and adipokines. *J Obes.* 2011;2011:495101.
354. Reis JP, von Mühlen D, Miller ER, Michos ED, Appel LJ. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population. *Pediatrics.* 2009;124:e371-379.
355. Parikh S, Guo D-H, Pollock NK, Petty K, Bhagatwala J, Gutin B, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations are correlated with cardiometabolic risk among American black and white adolescents living in a year-round sunny climate. *Diabetes Care.* 2012;35:1133-8.
356. Kao K-T, Abidi N, Ranasinha S, Brown J, Rodda C, McCallum Z, et al. Low vitamin D is associated with hypertension in paediatric obesity. *J Paediatr Child Health.* 2015;51:1207-13.
357. Gul A, Ozer S, Yılmaz R, Sonmezgoz E, Kasap T, Takcı S, et al. Association between vitamin D levels and cardiovascular risk factors in obese children and adolescents. *Nutr Hosp.* 2017;34:323-9.
358. Reinehr T, de Sousa G, Alexy U, Kersting M, Andler W. Vitamin D status and parathyroid hormone in obese children before and after weight loss. *Eur J Endocrinol.* 2007;157:225-32.
359. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:53-8.
360. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1911-30.
361. Wen X, Pekkala S, Wang R, Wiklund P, Feng G, Cheng SM, et al. Does systemic low-grade inflammation associate with fat accumulation and distribution? A 7-year follow-up study with peripubertal girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1411-9.
362. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics.* 2001;107:E13.
363. Ford ES, Galuska DA, Gillespie C, Will JC, Giles WH, Dietz WH. C-reactive protein and body mass index in children: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Pediatr.* 2001;138:486-92.
364. Viridis A, Ghiadoni L, Plantinga Y, Taddei S, Salvetti A. C-reactive protein and hypertension: is there a causal relationship? *Curr Pharm Des.* 2007;13:1693-8.
365. Yu H, Rifai N. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerosis: from theory to therapy. *Clin Biochem.* 2000;33:601-10.
366. Koenig W, Sund M, Fröhlich M, Fischer HG, Löwel H, Döring A, et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation.* 1999;99:237-42.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

367. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003;107:363-9.
368. Skinner AC, Steiner MJ, Henderson FW, Perrin EM. Multiple markers of inflammation and weight status: cross-sectional analyses throughout childhood. *Pediatrics*. 2010;125:e801-809.
369. Kanbay M, Afsar B, Covic A. Uric acid as a cardiometabolic risk factor: to be or not to be. *Contrib Nephrol*. 2011;171:62-7.
370. Viazzi F, Leoncini G, Ratto E, Pontremoli R. Serum uric acid as a risk factor for cardiovascular and renal disease: an old controversy revived. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006;8:510-8.
371. Bonakdaran S, Kharraqani B. Association of serum uric acid and metabolic syndrome in type 2 diabetes. *Curr Diabetes Rev*. 2014;10:113-7.
372. Kanellis J, Feig DI, Johnson RJ. Does asymptomatic hyperuricaemia contribute to the development of renal and cardiovascular disease? An old controversy renewed. *Nephrology (Carlton)*. 2004;9:394-9.
373. Denzer C, Muche R, Mayer H, Heinze E, Debatin K-M, Wabitsch M. Serum uric acid levels in obese children and adolescents: linkage to testosterone levels and pre-metabolic syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003;16:1225-32.
374. Kong APS, Choi KC, Ho CS, Chan MHM, Ozaki R, Chan CWH, et al. Associations of uric acid and gamma-glutamyltransferase (GGT) with obesity and components of metabolic syndrome in children and adolescents. *Pediatr Obes*. 2013;8:351-7.
375. Cardoso AS, Gonzaga NC, Medeiros CCM, Carvalho DF. Association of uric acid levels with components of metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease in overweight or obese children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89:412-8.
376. Civantos Modino S, Guijarro de Armas MG, Monereo Mejías S, Montaña Martínez JM, Iglesias Bolaños P, Merino Viveros M, et al. Hyperuricemia and metabolic syndrome in children with overweight and obesity. *Endocrinol Nutr Organo Soc Espanola Endocrinol Nutr*. 2012;59:533-8.
377. Ford ES, Li C, Cook S, Choi HK. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. *Circulation*. 2007;115:2526-32.
378. Perez ES, Medina MAG, Lomeli ML-C, González VT, Pérez JZV, Lavalle González FJ, et al. Association between serum uric acid and metabolic syndrome components in prepubertal obese children (Tanner Stage I) from Nuevo León, Mexico - a preliminary study. *BMC Obes*. 2017;4:25.
379. Kubota M, Nagai A, Tang L, Tokuda M. Investigation on hyperuricemia in children with obesity or various pediatric disorders. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2011;30:1051-9.
380. Sun D, Li S, Zhang X, Fernandez C, Chen W, Srinivasan SR, et al. Uric Acid Is Associated with Metabolic Syndrome in Children and Adults in a Community: The Bogalusa Heart Study. *PLoS ONE*. 2014;9:e89696.
381. Tang L, Kubota M, Nagai A, Mamemoto K, Tokuda M. Hyperuricemia in obese children and adolescents: the relationship with metabolic syndrome. *Pediatr Rep*. 2010;2:e12.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

382. Castillo-Durán C, Sepúlveda A. C, Espinoza G. A, Rebollo G. MJ, Le Roy O. C. Hiperuricemia y componentes del síndrome metabólico en niños y adolescentes obesos. Rev Chil Pediatría. 2016;87:18-23.
383. Ishiro M, Takaya R, Mori Y, Takitani K, Kono Y, Okasora K, et al. Association of uric acid with obesity and endothelial dysfunction in children and early adolescents. Ann Nutr Metab. 2013;62:169-76.
384. Dahl M, Ohrt JD, Fonvig CE, Kloppenborg JT, Pedersen O, Hansen T, et al. Subclinical Hypothyroidism in Danish Lean and Obese Children and Adolescents. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2017;9:8-16.
385. Ambrosi B, Masserini B, Iorio L, Delnevo A, Malavazos AE, Morricone L, et al. Relationship of thyroid function with body mass index and insulin-resistance in euthyroid obese subjects. J Endocrinol Invest. 2010;33:640-3.
386. Reinehr T. Thyroid function in the nutritionally obese child and adolescent. Curr Opin Pediatr. 2011;23:415-20.
387. Eliakim A, Barzilai M, Wolach B, Nemet D. Should we treat elevated thyroid stimulating hormone levels in obese children and adolescents? Int J Pediatr Obes. 2006;1:217-21.
388. Santos MI, Limbert C, Marques FC, Rosário F, Lopes L. Childhood obesity, thyroid function, and insulin resistance – is there a link? A longitudinal study. J Pediatr Endocrinol Metab. 2015;28:557-62.
389. Golden SH, Folsom AR, Coresh J, Sharrett AR, Szklo M, Brancati F. Risk factor groupings related to insulin resistance and their synergistic effects on subclinical atherosclerosis: the atherosclerosis risk in communities study. Diabetes. 2002;51:3069-76.
390. Bao W, Srinivasan SR, Berenson GS. Persistent elevation of plasma insulin levels is associated with increased cardiovascular risk in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. Circulation. 1996;93:54-9.
391. Dalmau Serra J, Vitoria Miñana I, Legarda Tamara M, Muro Velilla D, Sangüesa Nebot C. [Evaluation of carotid intima-media thickness in familial hypercholesterolemia in childhood]. An Pediatr (Barc). 2009;70:349-53.
392. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. Circulation. 2007;115:1285-95.
393. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. Nature. 2011;473:317-25.
394. Lusis AJ. Atherosclerosis. Nature. 2000;407:233-41.
395. Calabrò P, Golia E, Maddaloni V, Malvezzi M, Casillo B, Marotta C, et al. Adipose tissue-mediated inflammation: the missing link between obesity and cardiovascular disease? Intern Emerg Med. 2009;4:25-34.
396. Matsuzawa Y. Therapy Insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2006;3:35-42.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

397. Vincent MA, Montagnani M, Quon MJ. Molecular and physiologic actions of insulin related to production of nitric oxide in vascular endothelium. *Curr Diab Rep.* 2003;3:279-88.
398. Insull W. The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment. *Am J Med.* 2009;122:S3-14.
399. Stocker R, Keaney JF. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev.* 2004;84:1381-478.
400. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115-26.
401. Mishra M, Kumar H, Bajpai S, Singh RK, Tripathi K. Level of serum IL-12 and its correlation with endothelial dysfunction, insulin resistance, proinflammatory cytokines and lipid profile in newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;94:255-61.
402. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:1262-75.
403. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation.* 2003;108:1664-72.
404. Halcox JPJ, Donald AE, Ellins E, Witte DR, Shipley MJ, Brunner EJ, et al. Endothelial function predicts progression of carotid intima-media thickness. *Circulation.* 2009;119:1005-12.
405. Ingelsson E, Sullivan LM, Fox CS, Murabito JM, Benjamin EJ, Polak JF, et al. Burden and prognostic importance of subclinical cardiovascular disease in overweight and obese individuals. *Circulation.* 2007;116:375-84.
406. Urbina EM, Srinivasan SR, Tang R, Bond MG, Kietlyka L, Berenson GS, et al. Impact of multiple coronary risk factors on the intima-media thickness of different segments of carotid artery in healthy young adults (The Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol.* 2002;90:953-8.
407. Koskinen J, Kähönen M, Viikari JSA, Taittonen L, Laitinen T, Rönnemaa T, et al. Conventional cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in predicting carotid intima-media thickness progression in young adults: the cardiovascular risk in young Finns study. *Circulation.* 2009;120:229-36.
408. Juonala M, Viikari JSA, Kähönen M, Solakivi T, Helenius H, Jula A, et al. Childhood levels of serum apolipoproteins B and A-I predict carotid intima-media thickness and brachial endothelial function in adulthood: the cardiovascular risk in young Finns study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:293-9.
409. McGill HC, McMahan CA, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Effects of nonlipid risk factors on atherosclerosis in youth with a favorable lipoprotein profile. *Circulation.* 2001;103:1546-50.
410. Tracy RE, Newman WP, Wattigney WA, Srinivasan SR, Strong JP, Berenson GS. Histologic features of atherosclerosis and hypertension from autopsies of young individuals in a defined geographic population: the Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis.* 1995;116:163-79.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

411. Aggoun Y, Bonnet D, Sidi D, Girardet JP, Brucker E, Polak M, et al. Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:2070-5.
412. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2007;115:459-67.
413. Cobble M, Bale B. Carotid intima-media thickness: knowledge and application to everyday practice. *Postgrad Med.* 2010;122:10-8.
414. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation.* 1986;74:1399-406.
415. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21:93-111; quiz 189-90.
416. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis.* 2007;23:75-80.
417. Bots ML, Hoes AW, Hofman A, Witteman JC, Grobbee DE. Cross-sectionally assessed carotid intima-media thickness relates to long-term risk of stroke, coronary heart disease and death as estimated by available risk functions. *J Intern Med.* 1999;245:269-76.
418. Kablak-Ziembicka A, Przewłocki T, Kostkiewicz M, Pieniazek P, Mura A, Podolec P, et al. [Relationship between carotid intima-media thickness, atherosclerosis risk factors and angiography findings in patients with coronary artery disease]. *Przegl Lek.* 2003;60:612-6.
419. 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 Bogalusa Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28:159-66.
420. Sander D, Poppert H, Sander K, Etgen T. The role of intima-media-thickness, ankle-brachial-index and inflammatory biochemical parameters for stroke risk prediction: a systematic review. *Eur J Neurol.* 2012;19:544-e36.
421. Crouse JR, Tang R, Espeland MA, Terry JG, Morgan T, Mercuri M. Associations of extracranial carotid atherosclerosis progression with coronary status and risk factors in patients with and without coronary artery disease. *Circulation.* 2002;106:2061-6.
422. Komorovsky R, Desideri A. Carotid ultrasound assessment of patients with coronary artery disease: a useful index for risk stratification. *Vasc Health Risk Manag.* 2005;1:131-6.
423. Touboul P-J, Labreuche J, Vicaud E, Amarenco P, GENIC Investigators. Carotid intima-media thickness, plaques, and Framingham risk score as independent determinants of stroke risk. *Stroke.* 2005;36:1741-5.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

424. Kablak-Ziembicka A, Tracz W, Przewlocki T, Pieniazek P, Sokolowski A, Konieczynska M. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease. *Heart*. 2004;90:1286-90.
425. Järvisalo MJ, Jartti L, Nantö-Salonen K, Irjala K, Rönnemaa T, Hartiala JJ, et al. Increased aortic intima-media thickness: a marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation*. 2001;104:2943-7.
426. Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb J Vasc Biol*. 1994;14:1885-91.
427. Sass C, Herbeth B, Chapet O, Siest G, Visvikis S, Zannad F. Intima-media thickness and diameter of carotid and femoral arteries in children, adolescents and adults from the Stanislas cohort: effect of age, sex, anthropometry and blood pressure. *J Hypertens*. 1998;16:1593-602.
428. Vaudo G, Schillaci G, Evangelista F, Pasqualini L, Verdecchia P, Mannarino E. Arterial wall thickening at different sites and its association with left ventricular hypertrophy in newly diagnosed essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2000;13:324-31.
429. O'Leary DH, Polak JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol*. 2002;90:18L-21L.
430. Chambless LE, Folsom AR, Davis V, Sharrett R, Heiss G, Sorlie P, et al. Risk factors for progression of common carotid atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987-1998. *Am J Epidemiol*. 2002;155:38-47.
431. Berni A, Giuliani A, Tartaglia F, Tromba L, Sgueglia M, Blasi S, et al. Effect of vascular risk factors on increase in carotid and femoral intima-media thickness. Identification of a risk scale. *Atherosclerosis*. 2011;216:109-14.
432. Ahluwalia N, Drouet L, Ruidavets J-B, Perret B, Amar J, Boccalon H, et al. Metabolic syndrome is associated with markers of subclinical atherosclerosis in a French population-based sample. *Atherosclerosis*. 2006;186:345-53.
433. Skilton MR, Moulin P, Sérusclat A, Nony P, Bonnet F. A comparison of the NCEP-ATPIII, IDF and AHA/NHLBI metabolic syndrome definitions with relation to early carotid atherosclerosis in subjects with hypercholesterolemia or at risk of CVD: evidence for sex-specific differences. *Atherosclerosis*. 2007;190:416-22.
434. Aydin M, Bulur S, Alemdar R, Yalçin S, Türker Y, Basar C, et al. The impact of metabolic syndrome on carotid intima media thickness. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17:2295-301.
435. Mattsson N, Magnussen CG, Rönnemaa T, Mallat Z, Benessiano J, Jula A, et al. Metabolic syndrome and carotid intima-media thickness in young adults: roles of apolipoprotein B, apolipoprotein A-I, C-reactive protein, and secretory phospholipase A2: the cardiovascular risk in young Finns study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:1861-6.
436. Timóteo A, Santos R, Lima S, Mamede A, Fernandes R, Ferreira R. Does the new International Diabetes Federation definition of metabolic syndrome improve prediction of coronary artery disease and carotid intima-media thickening? *Rev Port Cardiol*. 2009;28:173-81.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

437. Koskinen J, Magnussen CG, Sabin MA, Kähönen M, Hutri-Kähönen N, Laitinen T, et al. Youth overweight and metabolic disturbances in predicting carotid intima-media thickness, type 2 diabetes, and metabolic syndrome in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns study. *Diabetes Care*. 2014;37:1870-7.
438. Juonala M, Raitakari M, S A Viikari J, Raitakari OT. Obesity in youth is not an independent predictor of carotid IMT in adulthood. *The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. Atherosclerosis*. 2006;185:388-93.
439. Freedman DS, Patel DA, Srinivasan SR, Chen W, Tang R, Bond MG, et al. The contribution of childhood obesity to adult carotid intima-media thickness: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes* 2005. 2008;32:749-56.
440. Aminbakhsh A, Mancini GB. Carotid intima-media thickness measurements: what defines an abnormality? A systematic review. *Clin Invest Med*. 1999;22:149-57.
441. Akosah KO, McHugh VL, Barnhart SI, Mathiason MA, Schaper AM, Perlock PA. Pilot results of the Early Detection by Ultrasound of Carotid Artery intima-media Thickness Evaluation (EDUCATE) study. *Am J Hypertens*. 2007;20:1183-8.
442. Adolphe A, Cook LS, Huang X. A Cross-sectional Study of Intima-Media Thickness, Ethnicity, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk in 2268 Study Participants. *Mayo Clin Proc*. 2009;84:221-8.
443. Grau M, Subirana I, Agis D, Ramos R, Basagaña AX, A X, et al. Grosor íntima-media carotídeo en población española: valores de referencia y asociación con los factores de riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:1086-93.
444. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, et al. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation*. 2000;101:E16-22.
445. Junyent M, Gilabert R, Núñez I, Corbella E, Cofána M, Zambón D, et al. [Femoral ultrasound in the assessment of preclinical atherosclerosis. Distribution of intima-media thickness and frequency of atheroma plaques in a Spanish community cohort]. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:566-71.
446. Lamotte C, Iliescu C, Libersa C, Gottrand F. Increased intima-media thickness of the carotid artery in childhood: a systematic review of observational studies. *Eur J Pediatr*. 2011;170:719-29.
447. Simşek E, Balta H, Balta Z, Dallar Y. Childhood obesity-related cardiovascular risk factors and carotid intima-media thickness. *Turk J Pediatr*. 2010;52:602-11.
448. Schiel R, Beltschikow W, Radón S, Kramer G, Perenthaler T, Stein G. Increased carotid intima-media thickness and associations with cardiovascular risk factors in obese and overweight children and adolescents. *Eur J Med Res*. 2007;12:503-8.
449. 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;27:2506-8.
450. Torrejón C, Hevia M, Ureta E, Valenzuela X, Balboa P. [Intima-media thickness in obese adolescents and their relation with metabolic syndrome]. *Nutr Hosp*. 2012;27:192-7.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00



451. Meyer AA, Kundt G, Steiner M, Schuff-Werner P, Kienast W. Impaired flow-mediated vasodilation, carotid artery intima-media thickening, and elevated endothelial plasma markers in obese children: the impact of cardiovascular risk factors. *Pediatrics*. 2006;117:1560-7.
452. Woo KS, Chook P, Yu CW, Sung RYT, Qiao M, Leung SSF, et al. Overweight in children is associated with arterial endothelial dysfunction and intima-media thickening. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28:852-7.
453. Alagona C, Soro A, Ylitalo K, Salonen R, Salonen JT, Taskinen M-R. A low high density lipoprotein (HDL) level is associated with carotid artery intima-media thickness in asymptomatic members of low HDL families. *Atherosclerosis*. 2002;165:309-16.
454. Wiegman A, de Groot E, Hutten BA, Rodenburg J, Gort J, Bakker HD, et al. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolaemia. *Lancet*. 2004;363:369-70.
455. Baroncini LAV, Sylvestre L de C, Baroncini CV, Pecoits R. Assessment of Carotid Intima-Media Thickness as an Early Marker Of Vascular Damage In Hypertensive Children. *Arq Bras Cardiol*. 2017;108:452-7.
456. Litwin M, Trelewicz J, Wawer Z, Antoniewicz J, Wierzbicka A, Rajszyz P, et al. Intima-media thickness and arterial elasticity in hypertensive children: controlled study. *Pediatr Nephrol*. 2004;19:767-74.
457. Kollias A, Psilopatis I, Karagiaouri E, Glaraki M, Grammatikos E, Grammatikos EE, et al. Adiposity, blood pressure, and carotid intima-media thickness in greek adolescents. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21:1013-7.
458. Litwin M, Niemirska A. Intima-media thickness measurements in children with cardiovascular risk factors. *Pediatr Nephrol*. 2009;24:707-19.
459. Sorof JM, Alexandrov AV, Garami Z, Turner JL, Grafe RE, Lai D, et al. Carotid ultrasonography for detection of vascular abnormalities in hypertensive children. *Pediatr Nephrol*. 2003;18:1020-4.
460. Dabas A, Thomas T, Gahlot M, Gupta N, Devasenathipathy K, Khadgawat R. Carotid intima-medial thickness and glucose homeostasis in indian obese children and adolescents. *Indian J Endocrinol Metab*. 2017;21:859-63.
461. Reinehr T, Kiess W, de Sousa G, Stoffel-Wagner B, Wunsch R. Intima media thickness in childhood obesity: relations to inflammatory marker, glucose metabolism, and blood pressure. *Metabolism*. 2006;55:113-8.
462. Urbina EM, Kimball TR, McCoy CE, Khoury PR, Daniels SR, Dolan LM. Youth with obesity and obesity-related type 2 diabetes mellitus demonstrate abnormalities in carotid structure and function. *Circulation*. 2009;119:2913-9.
463. Reinehr T, Wunsch R, de Sousa G, Toshcke AM. Relationship between metabolic syndrome definitions for children and adolescents and intima-media thickness. *Atherosclerosis*. 2008;199:193-200.
464. Gao Z, Khoury PR, McCoy CE, Shah AS, Kimball TR, Dolan LM, et al. Adiposity has no direct effect on carotid intima-media thickness in adolescents and young adults: Use of structural equation modeling to elucidate indirect & direct pathways. *Atherosclerosis*. 2016;246:29-35.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

465. García-Hermoso A, González-Ruiz K, Triana-Reina HR, Olloquequi J, Ramírez-Vélez R. Effects of Exercise on Carotid Arterial Wall Thickness in Obese Pediatric Populations: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Child Obes.* 2017;13:138-45.
466. Magnussen CG, Cheriyan S, Sabin MA, Juonala M, Koskinen J, Thomson R, et al. Continuous and Dichotomous Metabolic Syndrome Definitions in Youth Predict Adult Type 2 Diabetes and Carotid Artery Intima Media Thickness: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *J Pediatr.* 2016;171:97-103.e1-3.
467. Vijayasarathi A, Goldberg SJ. Comparison of carotid intima-media thickness in pediatric patients with metabolic syndrome, heterozygous familial hyperlipidemia and normals. *J Lipids.* 2014;2014:546863.
468. Jourdan C, Wühl E, Litwin M, Fahr K, Trelewicz J, Jobs K, et al. Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. *J Hypertens.* 2005;23:1707-15.
469. Doyon A, Kracht D, Bayazit AK, Deveci M, Duzova A, Krmar RT, et al. Carotid artery intima-media thickness and distensibility in children and adolescents: reference values and role of body dimensions. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2013;62:550-6.
470. De Arriba Muñoz, A. Índice íntima-media carotídeo: valores de normalidad desde los 4 años. *Nutr Hosp.* 2013;28:1171-6.
471. Sookoian S, Pirola CJ. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review. *J Hepatol.* 2008;49:600-7.
472. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Zoppini G, Zenari L, et al. Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care.* 2006;29:1325-30.
473. Madan SA, John F, Pysopoulos N, Pitchumoni CS. Nonalcoholic fatty liver disease and carotid artery atherosclerosis in children and adults: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27:1237-48.
474. Targher G, Bertolini L, Scala L, Zoppini G, Zenari L, Falezza G. Non-alcoholic hepatic steatosis and its relation to increased plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in non-diabetic men. Role of visceral adipose tissue. *Diabet Med.* 2005;22:1354-8.
475. Fracanzani AL, Burdick L, Raselli S, Pedotti P, Grigore L, Santorelli G, et al. Carotid artery intima-media thickness in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Med.* 2008;121:72-8.
476. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Arcaro G, Day C. Differences and similarities in early atherosclerosis between patients with non-alcoholic steatohepatitis and chronic hepatitis B and C. *J Hepatol.* 2007;46:1126-32.
477. Kelishadi R, Cook SR, Amra B, Adibi A. Factors associated with insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease among youths. *Atherosclerosis.* 2009;204:538-43.
478. Caserta CA, Pendino GM, Amante A, Vacalebre C, Fiorillo MT, Surace P, et al. Cardiovascular risk factors, nonalcoholic fatty liver disease, and carotid artery intima-media thickness in an adolescent population in southern Italy. *Am J Epidemiol.* 2010;171:1195-202.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

479. Gökçe S, Atbinici Z, Aycan Z, Cınar 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;34:308-15.
480. 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;29:1118-25.
481. Tremmel M, Gerdtham U-G, Nilsson PM, Saha S. Economic Burden of Obesity: A Systematic Literature Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14:435.
482. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics.* 2011;128 Suppl 5:S213-256.
483. Tanner JM. The measurement of maturity. *Trans Eur Orthod Soc.* 1975;45-60.
484. Wolf AD, Lavine JE. Hepatomegaly in neonates and children. *Pediatr Rev.* 2000;21:303-10.
485. Lewis JR, Mohanty SR. Nonalcoholic fatty liver disease: a review and update. *Dig Dis Sci.* 2010;55:560-78.
486. Robinson SS, Tasker S. Acanthosis nigricans juvenilis associated with obesity; report of a case, with observations on endocrine dysfunction in benign acanthosis nigricans. *Arch Dermatol Syphilol.* 1947;55:749-60.
487. Palhares HM da C, Zaidan PC, Dib FCM, Silva AP da, Resende DCS, Borges M de F. Association between acanthosis nigricans and other cardiometabolic risk factors in children and adolescents with overweight and obesity. *Rev Paul Pediatr.* 2018;36:301-8.
488. Fu J, Liang L, Dong G, Jiang Y, Zou C. [Obese children with benign acanthosis nigricans and insulin resistance: analysis of 19 cases]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2004;42:917-9.
489. Guran T, Turan S, Akcay T, Bereket A. Significance of acanthosis nigricans in childhood obesity. *J Paediatr Child Health.* 2008;44:338-41.
490. Caceres M, Teran CG, Rodriguez S, Medina M. Prevalence of insulin resistance and its association with metabolic syndrome criteria among Bolivian children and adolescents with obesity. *BMC Pediatr.* 2008;8:31.
491. Kluczynik CEN, Mariz LS, Souza LCF, Solano GB, Albuquerque FC de L, Medeiros CCM. Acanthosis nigricans and insulin resistance in overweight children and adolescents. *An Bras Dermatol.* 2012;87:531-7.
492. Popa M-L, Popa AC, Tanase C, Gheorghisan-Galateanu A-A. Acanthosis nigricans: To be or not to be afraid. *Oncol Lett.* 2019;17:4133-8.
493. Higgins SP, Freemark M, Prose NS. Acanthosis nigricans: a practical approach to evaluation and management. *Dermatol Online J.* 2008;14:2.
494. Braga-Tavares H, Fonseca H. Prevalence of metabolic syndrome in a Portuguese obese adolescent population according to three different definitions. *Eur J Pediatr.* 2010;169:935-40.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

495. Suárez-Ortegón MF, Ramírez-Vélez R, Mosquera M, Méndez F, Aguilar-de Plata C. Prevalence of metabolic syndrome in urban Colombian adolescents aged 10-16 years using three different pediatric definitions. *J Trop Pediatr.* 2013;59:145-9.
496. Costa RF, Santos NS, Goldraich NP, Barski TF, Andrade KS de, Krue LFM. Metabolic syndrome in obese adolescents: a comparison of three different diagnostic criteria. *J Pediatr (Rio J).* 2012;88:303-9.
497. Guilherme FR, Nascimento MAD, Molena-Fernandes CA, Guilherme VR, Santos SRD, Elias RGM, et al. Comparison of different criteria in the prevalence of metabolic syndrome in students from Paranavaí, Parana. *Rev Paul Pediatr.* 2019;37:332-7.
498. Taylor RW, Jones IE, Williams SM, Goulding A. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3-19 y. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:490-5.
499. Aristizabal JC, Barona J, Hoyos M, Ruiz M, Marín C. Association between anthropometric indices and cardiometabolic risk factors in pre-school children. *BMC Pediatr.* 2015;15:170.
500. Wicklow BA, Becker A, Chateau D, Palmer K, Kozyrskij A, Sellers E a. C. Comparison of anthropometric measurements in children to predict metabolic syndrome in adolescence: analysis of prospective cohort data. *Int J Obes.* 2015;39:1070-8.
501. Bacha F, Saad R, Gungor N, Arslanian SA. Are obesity-related metabolic risk factors modulated by the degree of insulin resistance in adolescents? *Diabetes Care.* 2006;29:1599-604.
502. Clarke WR, Woolson RF, Lauer RM. Changes in ponderosity and blood pressure in childhood: the Muscatine Study. *Am J Epidemiol.* 1986;124:195-206.
503. Burns TL, Moll PP, Lauer RM. The relation between ponderosity and coronary risk factors in children and their relatives. The Muscatine Ponderosity Family Study. *Am J Epidemiol.* 1989;129:973-87.
504. Levy RL, White PD. Overweight; its prognostic significance in relation to hypertension and cardiovascular-renal diseases. *J Am Med Assoc.* 1946;131:951-3.
505. Ali N, Perveen R, Rahman S, Mahmood S, Rahman S, Islam S, et al. Prevalence of hyperuricemia and the relationship between serum uric acid and obesity: A study on Bangladeshi adults. *PloS One.* 2018;13:e0206850.
506. Messerli FH, Frohlich ED, Dreslinski GR, Suarez DH, Aristimuno GG. Asymptomatic mild hyperuricaemia: an indicator of nephrosclerosis in essential hypertension. *Clin Sci.* 1980;59 Suppl 6:409s-10s.
507. Nunez BD, Frohlich ED, Garavaglia GE, Schmieder RE, Nunez MM. Serum uric acid in renovascular hypertension: reduction following surgical correction. *Am J Med Sci.* 1987;294:419-22.
508. Zampetti S, Campagna G, Lucantoni F, Marandola L, D'Onofrio L, Chiesa C, et al. Wrist circumference is associated with increased systolic blood pressure in children with overweight/obesity. *Hypertens Res.* 2018;41:193-7.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

509. Krzesiński P, Stańczyk A, Piotrowicz K, Gielerak G, Uziębło-Zyczkowska B, Skrobowski A. Abdominal obesity and hypertension: a double burden to the heart. *Hypertens Res.* 2016;39:349-55.
510. Waxler SH, Craig LS. Lipid, cholesterol and triglyceride levels in obese women. *Am J Clin Nutr.* 1964;14:128-32.
511. Rifkind BM, Begg T, Jackson ID. Relationship of plasma lipids and lipoproteins to obesity. *Proc R Soc Med.* 1966;59:1277-8.
512. Kwiterovich PO. Recognition and management of dyslipidemia in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4200-9.
513. Love-Osborne KA, Nadeau KJ, Sheeder J, Fenton LZ, Zeitler P. Presence of the metabolic syndrome in obese adolescents predicts impaired glucose tolerance and nonalcoholic fatty liver disease. *J Adolesc Health.* 2008;42:543-8.
514. Davis CL, Flickinger B, Moore D, Bassali R, Domel Baxter S, Yin Z. Prevalence of cardiovascular risk factors in schoolchildren in a rural Georgia community. *Am J Med Sci.* 2005;330:53-9.
515. Jung MK, Yoo EG. Hypertriglyceridemia in obese children and adolescents. *J Obes Metab Syndr.* 2018;27:143-9.
516. Moran A, Jacobs DR, Steinberger J, Hong CP, Prineas R, Luepker R, et al. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes.* 1999;48:2039-44.
517. Murdock DK, Olson KJ, Juza RM, Hendricks BL. Effect of body mass index on insulin resistance and lipids in prepubertal and postpubertal children: SCHOOL observations. *J Cardiometab Syndr.* 2006;1:242-7.
518. Reinehr T, Toschke AM. Onset of puberty and cardiovascular risk factors in untreated obese children and adolescents: a 1-year follow-up study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009;163:709-15.
519. Kelsey MM, Zeitler PS. Insulin Resistance of Puberty. *Curr Diab Rep.* 2016;16:64.
520. Prentice P, Viner RM. Pubertal timing and adult obesity and cardiometabolic risk in women and men: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes.* 2013;37:1036-43.
521. Tobisch B, Blatniczyk L, Barkai L. Cardiometabolic risk factors and insulin resistance in obese children and adolescents: relation to puberty. *Pediatr Obes.* 2015;10:37-44.
522. Jeffery AN, Metcalf BS, Hosking J, Streeter AJ, Voss LD, Wilkin TJ. Age Before Stage: Insulin Resistance Rises Before the Onset of Puberty: A 9-year longitudinal study (EarlyBird 26). *Diabetes Care.* 2012;35:536-41.
523. Hatch-Stein JA, Kelly A, Gidding SS, Zemel BS, Magge SN. Sex differences in the associations of visceral adiposity, homeostatic model assessment of insulin resistance, and body mass index with lipoprotein subclass analysis in obese adolescents. *J Clin Lipidol.* 2016;10:757-66.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por:	Fecha:
MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

524. Guzzetti C, Ibbá A, Casula L, Pilia S, Casano S, Loche S. Cardiovascular risk factors in children and adolescents with obesity: sex-related differences and effect of puberty. *Front Endocrinol.* 2019;10:591.
525. Moran A, Jacobs DR, Steinberger J, Steffen LM, Pankow JS, Hong C-P, et al. Changes in insulin resistance and cardiovascular risk during adolescence: establishment of differential risk in males and females. *Circulation.* 2008;117:2361-8.
526. Schorr M, Dichtel LE, Gerweck AV, Valera RD, Torriani M, Miller KK, et al. Sex differences in body composition and association with cardiometabolic risk. *Biol Sex Differ.* 2018;9:28.
527. Crocker MK, Stern EA, Sedaka NM, Shomaker LB, Brady SM, Ali AH, et al. Sexual dimorphisms in the associations of BMI and body fat with indices of pubertal development in girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:E1519-1529.
528. Vissers D, Vanroy C, De Meulenaere A, Van de Sompel A, Truijien S, Van Gaal L. Metabolic syndrome in youth: a cross-sectional school-based survey. *Acta Paediatr.* 2007;96:1809-13.
529. Taylor RW, Keil D, Gold EJ, Williams SM, Goulding A. Body mass index, waist girth, and waist-to-hip ratio as indexes of total and regional adiposity in women: evaluation using receiver operating characteristic curves. *Am J Clin Nutr.* 1998;67:44-9.
530. Palmer BF, Clegg DJ. The sexual dimorphism of obesity. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;402:113-9.
531. Esmailzadeh A, Mirmiran P, Azizi F. Clustering of metabolic abnormalities in adolescents with the hypertriglyceridemic waist phenotype. *Am J Clin Nutr.* 2006;83:36-46.
532. Quispe R, Martin SS, Jones SR. Triglycerides to high-density lipoprotein-cholesterol ratio, glycemic control and cardiovascular risk in obese patients with type 2 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2016;23:150-6.
533. Iwani NAKZ, Jalaludin MY, Zin RMWM, Fuziah MZ, Hong JYH, Abqariyah Y, et al. Triglyceride to HDL-C ratio is associated with insulin resistance in overweight and obese children. *Sci Rep.* 2017;7:40055.
534. Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev.* 2002;23:201-29.
535. McGarry JD. Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes.* 2002;51:7-18.
536. Choe SS, Huh JY, Hwang IJ, Kim JI, Kim JB. Adipose Tissue Remodeling: Its Role in Energy Metabolism and Metabolic Disorders. *Front Endocrinol.* 2016;7:30.
537. Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008;9:367-77.
538. Gesta S, Tseng Y-H, Kahn CR. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell.* 2007;131:242-56.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

539. Weiss R, Taksali SE, Dufour S, Yeckel CW, Papademetris X, Cline G, et al. The «obese insulin-sensitive» adolescent: importance of adiponectin and lipid partitioning. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3731-7.
540. Juonala Markus, Viikari Jorma S.A., Rönnemaa Tapani, Mamiemi Jukka, Jula Antti, Loo Britt-Marie, et al. Associations of dyslipidemias from childhood to adulthood with carotid intima-media thickness, elasticity, and brachial flow-mediated dilatation in adulthood. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:1012-7.
541. Dahlberg G. Obesity and diabetes. *Acta Genet Stat Med.* 1950;1:343-54.
542. Osserman KE, Dolger H. Obesity in diabetes: a study of therapy with anorexigenic drugs. *Ann Intern Med.* 1951;34:72-9.
543. Yalow RS, Berson SA. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J Clin Invest.* 1960;39:1157-75.
544. Soeldner JS, Slone D. Critical variables in the radioimmunoassay of serum insulin using the double antibody technic. *Diabetes.* 1965;14:771-9.
545. Seltzer HS, Allen EW, Herron AL, Brennan MT. Insulin secretion in response to glycemic stimulus: relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1967;46:323-35.
546. Paulsen EP, Richenderfer L, Ginsberg-Fellner F. Plasma glucose, free fatty acids, and immunoreactive insulin in sixty-six obese children. Studies in reference to a family history of diabetes mellitus. *Diabetes.* 1968;17:261-9.
547. Tobisch B, Blatniczky L, Barkai L. [Correlation between insulin resistance and puberty in children with increased cardiometabolic risk]. *Orv Hetil.* 2011;152:1068-74.
548. Cavaghan MK, Ehrmann DA, Polonsky KS. Interactions between insulin resistance and insulin secretion in the development of glucose intolerance. *J Clin Invest.* 2000;106:329-33.
549. Grandone A, Amato A, Luongo C, Santoro N, Perrone L, del Giudice EM. High-normal fasting glucose levels are associated with increased prevalence of impaired glucose tolerance in obese children. *J Endocrinol Invest.* 2008;31:1098-102.
550. Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, Pulizzi N, Isomaa B, Tuomi T, et al. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359:2220-32.
551. Moreno Esteban B, Álvarez Hernández J, Garrido Pérez M. Gordos y flacos: Estado actual de la patología del peso humano (Madrid-Toledo 1926). En: Revisión de la obra médica de Gregorio Marañón. Puertollano (Ciudad Real): Fundación Gregorio Marañón; 2003. p. 110.
552. Adlersberg D, Mayer ME. Results of prolonged medical treatment of obesity with diet alone, diet and thyroid preparations, and diet and amphetamine. *J Clin Endocrinol Metab.* 1949;9:275-84.
553. Edwards D a. W, Swyer GIM. The comparative values of dextroamphetamine sulphate, dried thyroid gland and a placebo in the treatment of obesity. *Clin Sci.* 1950;9:115-26.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

554. Bett WR. The case against thyroid treatment of obesity: a survey of the literature. *Med Press*. 1951;225:632-4.
555. Krause AJ, Cines B, Pogrebnik E, Sherafat-Kazemzadeh R, Demidowich AP, Galescu OA, et al. Associations between adiposity and indicators of thyroid status in children and adolescents. *Pediatr Obes*. 2016;11:551-8.
556. Leyva F, Godsland IF, Ghatei M, Proudler AJ, Aldis S, Walton C, et al. Hyperleptinemia as a component of a metabolic syndrome of cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:928-33.
557. Zimmet P, Boyko EJ, Collier GR, de Courten M. Etiology of the metabolic syndrome: potential role of insulin resistance, leptin resistance, and other players. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;892:25-44.
558. Marras V, Casini MR, Pilia S, Carta D, Civolani P, Porcu M, et al. Thyroid function in obese children and adolescents. *Horm Res Paediatr*. 2010;73:193-7.
559. Stichel H, l'Allemand D, Grüters A. Thyroid Function and Obesity in Children and Adolescents. *Horm Res Paediatr*. 2000;54:14-9.
560. Wolters B, Lass N, Reinehr T. TSH and free triiodothyronine concentrations are associated with weight loss in a lifestyle intervention and weight regain afterwards in obese children. *Eur J Endocrinol*. 2013;168:323-9.
561. Duntas LH, Brenta G. A Renewed Focus on the Association Between Thyroid Hormones and Lipid Metabolism. *Front Endocrinol*. 2018;9:511.
562. Santos-Palacios S, Brugos-Larumbe A, Guillén-Grima F, Galofré JC. A cross-sectional study of the association between circulating TSH level and lipid profile in a large Spanish population. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79:874-81.
563. Elmaoğulları S, Tepe D, Uçaktürk SA, Karaca Kara F, Demirel F. Prevalence of Dyslipidemia and Associated Factors in Obese Children and Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015;7:228-34.
564. Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2438-44.
565. Pereira-Santos M, Costa PRF, Assis AMO, Santos C a. ST, Santos DB. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2015;16:341-9.
566. García-Nieto V, Ontoria Betancort MC, Carballo Martin P, Ruiz Pons M. [Vitamin D and its receptor: Reflections on the unusual tendency to create supposed diseases]. *An Pediatr (Barc)*. 2020;92:167-8.
567. 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;372:425-32.
568. Tzanavari T, Giannogonas P, Karalis KP. TNF-alpha and obesity. *Curr Dir Autoimmun*. 2010;11:145-56.
569. Fernández-Veledo S, Nieto-Vazquez I, Vila-Bedmar R, Garcia-Guerra L, Alonso-Chamorro M, Lorenzo M. Molecular mechanisms involved in obesity-associated insulin resistance: therapeutical approach. *Arch Physiol Biochem*. 2009;115:227-39.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00



570. Gustafson B, Hammarstedt A, Andersson CX, Smith U. Inflamed adipose tissue: a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:2276-83.
571. Calabrò P, Limongelli G, Pacileo G, Di Salvo G, Golino P, Calabrò R. The role of adiposity as a determinant of an inflammatory milieu. *J Cardiovasc Med.* 2008;9:450-60.
572. Marques-Vidal P, Bochud M, Bastardot F, Lüscher T, Ferrero F, Gaspoz JM, et al. Association between inflammatory and obesity markers in a Swiss population-based sample (CoLaus Study). *Obes Facts.* 2012;5:734-44.
573. Shelest A, Kovaleva J, Shelest B. [The obesity impact on inflammatory markers in patients with arterial hypertension]. *Georgian Med News.* 2016;81-5.
574. Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes.* 1994;43:1271-8.
575. Haffner SM. Insulin resistance, inflammation, and the prediabetic state. *Am J Cardiol.* 2003;92 suppl 1:18-26.
576. Choi J, Joseph L, Pilote L. Obesity and C-reactive protein in various populations: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2013;14:232-44.
577. Zhao Y, Lv G. Correlation of C-reactive protein level and obesity in Chinese adults and children: a meta-analysis. *J Endocrinol Invest.* 2013;36:642-7.
578. Wu DM, Chu NF, Shen MH, Chang JB. Plasma C-reactive protein levels and their relationship to anthropometric and lipid characteristics among children. *J Clin Epidemiol.* 2003;56:94-100.
579. Wu DM, Chu NF, Shen MH, Wang SC. Obesity, plasma high sensitivity C-reactive protein levels and insulin resistance status among school children in Taiwan. *Clin Biochem.* 2006;39:810-5.
580. Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, Carey IM, Ballam L, Morris JE, et al. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis.* 2000;149:139-50.
581. Lambert M, Delvin EE, Paradis G, O'Loughlin J, Hanley JA, Levy E. C-reactive protein and features of the metabolic syndrome in a population-based sample of children and adolescents. *Clin Chem.* 2004;50:1762-8.
582. El-Wakkad A, Hassan NE-M, Sibaii H, El-Zayat SR. Proinflammatory, anti-inflammatory cytokines and adiponkines in students with central obesity. *Cytokine.* 2013;61:682-7.
583. Hatanaka K, Li XA, Masuda K, Yutani C, Yamamoto A. Immunohistochemical localization of C-reactive protein-binding sites in human atherosclerotic aortic lesions by a modified streptavidin-biotin-staining method. *Pathol Int.* 1995;45:635-41.
584. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2004;350:1387-97.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

585. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, Shigeta Y, Jutabha P, Cha SH, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature*. 2002;417:447-52.
586. Wright AF, Rudan I, Hastie ND, Campbell H. A «complexity» of urate transporters. *Kidney Int*. 2010;78:446-52.
587. Sautin YY, Johnson RJ. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2008;27:608-19.
588. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2004;114:1752-61.
589. Özalp Kızılay D, Şen S, Ersoy B. Associations between serum uric acid concentrations and cardiometabolic risk and renal injury in obese and overweight children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2019;11:262-9.
590. Wang J-Y, Chen Y-L, Hsu C-H, Tang S-H, Wu C-Z, Pei D. Predictive value of serum uric acid levels for the diagnosis of metabolic syndrome in adolescents. *J Pediatr*. 2012;161:753-756.e2.
591. Dollery CT, Duncan H, Schumer B. Hyperuricaemia related to treatment of hypertension. *Br Med J*. 1960;2:832-5.
592. Duncan H, Dixon AS. Gout, familial hypericaemia, and renal disease. *Q J Med*. 1960;29:127-35.
593. Agamah ES, Srinivasan SR, Webber LS, Berenson GS. Serum uric acid and its relation to cardiovascular disease risk factors in children and young adults from a biracial community: the Bogalusa Heart Study. *J Lab Clin Med*. 1991;118:241-9.
594. Erdogan D, Gullu H, Caliskan M, Yildirim E, Bilgi M, Ulus T, et al. Relationship of serum uric acid to measures of endothelial function and atherosclerosis in healthy adults. *Int J Clin Pract*. 2005;59:1276-82.
595. Pacifico L, Cantisani V, Anania C, Bonaiuto E, Martino F, Pascone R, et al. Serum uric acid and its association with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in obese children. *Eur J Endocrinol*. 2009;160:45-52.
596. Abbasi S, Haleem N, Jadoon S, Farooq A. Association of non-alcoholic fatty liver disease with serum uric acid. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2019;31:64-6.
597. Sandra S, Lesmana CRA, Purnamasari D, Kurniawan J, Gani RA. Hyperuricemia as an independent risk factor for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) progression evaluated using controlled attenuation parameter-transient elastography: Lesson learnt from tertiary referral center. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13:424-8.
598. Quiñones Galvan A, Natali A, Baldi S, Frascerra S, Sanna G, Ciociaro D, et al. Effect of insulin on uric acid excretion in humans. *Am J Physiol*. 1995;268:E1-5.
599. Palhares HM da C, da Silva AP, Resende DCS, Pereira G de A, Rodrigues V, Borges M de F. Evaluation of clinical and laboratory markers of cardiometabolic risk in overweight and obese children and adolescents. *Clinics (Sao Paulo)*. 2017;72:36-43.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

600. Atabek ME, Pirgon O, Kurtoglu S. Prevalence of metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006;72:315-21.
601. Qi Q, Hua S, Perreira KM, Cai J, Van Horn L, Schneiderman N, et al. Sex Differences in Associations of Adiposity Measures and Insulin Resistance in US Hispanic/Latino Youth: The Hispanic Community Children's Health Study/Study of Latino Youth (SOL Youth). *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:185-94.
602. Tester J, Sharma S, Jasik CB, Mietus-Snyder M, Tinajero-Deck L. Gender differences in prediabetes and insulin resistance among 1356 obese children in Northern California. *Diabetes Metab Syndr.* 2013;7:161-5.
603. Barstad LH, Júlíusson PB, Johnson LK, Hertel JK, Lekhal S, Hjelmæsæth J. Gender-related differences in cardiometabolic risk factors and lifestyle behaviors in treatment-seeking adolescents with severe obesity. *BMC Pediatr.* 2018;18:61.
604. Lim H, Xue H, Wang Y. Association between obesity and metabolic co-morbidities among children and adolescents in South Korea based on national data. *BMC Public Health.* 2014;14:279.
605. Yeste D, Carrascosa A. Complicaciones metabólicas de la obesidad infantil. *An Pediatr (Barc).* 2011;75:135.e1-135.e9.
606. Ruige JB, Assendelft WJ, Dekker JM, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM. Insulin and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Circulation.* 1998;97:996-1001.
607. Steinberger Julia, Daniels Stephen R. Obesity, Insulin Resistance, Diabetes, and Cardiovascular Risk in Children. *Circulation.* 2003;107:1448-53.
608. Deivanayagam S, Mohammed BS, Vitola BE, Naguib GH, Keshen TH, Kirk EP, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with hepatic and skeletal muscle insulin resistance in overweight adolescents. *Am J Clin Nutr.* 2008;88:257-62.
609. Perseghin G, Bonfanti R, Magni S, Lattuada G, De Cobelli F, Canu T, et al. Insulin resistance and whole body energy homeostasis in obese adolescents with fatty liver disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;291:E697-703.
610. Reinehr T, Sousa G de, Andler W. Longitudinal Analyses among Overweight, Insulin Resistance, and Cardiovascular Risk Factors in Children. *Obes Res.* 2005;13:1824-33.
611. Kreichauf S, Pflüger M, Hummel S, Ziegler A-G. [Effect of breastfeeding on the risk of becoming overweight in offspring of mothers with type 1 diabetes]. *Dtsch Med Wochenschr* 1946. 2008;133:1173-7.
612. Harder T, Bergmann R, Kallischnigg G, Plagemann A. Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2005;162:397-403.
613. Weyermann M, Rothenbacher D, Brenner H. Duration of breastfeeding and risk of overweight in childhood: a prospective birth cohort study from Germany. *Int J Obes.* 2006;30:1281.
614. Scuteri A, Sanna S, Chen W-M, Uda M, Albai G, Strait J, et al. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. *PLoS Genet.* 2007;3:e115.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

615. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*. 2007;316:889-94.
616. Meyre D, Delplanque J, Chèvre J-C, Lecoœur C, Lobbens S, Gallina S, et al. Genome-wide association study for early-onset and morbid adult obesity identifies three new risk loci in European populations. *Nat Genet*. 2009;41:157-9.
617. Cecil JE, Tavendale R, Watt P, Hetherington MM, Palmer CNA. An obesity-associated FTO gene variant and increased energy intake in children. *N Engl J Med*. 2008;359:2558-66.
618. Labayen I, Ruiz JR, Ortega FB, Dallongeville J, Dalongeville J, Jiménez-Pavón D, et al. Association between the FTO rs9939609 polymorphism and leptin in European adolescents: a possible link with energy balance control. The HELENA study. *Int J Obes*. 2011;35:66-71.
619. Fischer J, Koch L, Emmerling C, Vierkotten J, Peters T, Brüning JC, et al. Inactivation of the Fto gene protects from obesity. *Nature*. 2009;458:894-8.
620. Hofker M, Wijmenga C. A supersized list of obesity genes. *Nat Genet*. 2009;41:139-40.
621. Nielsen LA, Nielsen TRH, Holm J-C. The impact of familial predisposition to obesity and cardiovascular disease on childhood obesity. *Obes Facts*. 2015;8:319-28.
622. Santangeli L, Sattar N, Huda SS. Impact of maternal obesity on perinatal and childhood outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29:438-48.
623. Nicholas LM, Morrison JL, Rattanaray L, Zhang S, Ozanne SE, McMillen IC. The early origins of obesity and insulin resistance: timing, programming and mechanisms. *Int J Obes*. 2016;40:229-38.
624. Robinson SM, Crozier SR, Harvey NC, Barton BD, Law CM, Godfrey KM, et al. Modifiable early-life risk factors for childhood adiposity and overweight: an analysis of their combined impact and potential for prevention. *Am J Clin Nutr*. 2015;101:368-75.
625. Martínez-Villanueva J, González-Leal R, Argente J, Martos-Moreno GÁ. La obesidad parental se asocia con la gravedad de la obesidad infantil y de sus comorbilidades. *Pediatr Barc*. 2019;90:224-31.
626. Mingrone G, Manco M, Mora MEV, Guidone C, Iaconelli A, Gniuli D, et al. Influence of maternal obesity on insulin sensitivity and secretion in offspring. *Diabetes Care*. 2008;31:1872-6.
627. Ekelund U, Anderssen S, Andersen LB, Riddoch CJ, Sardinha LB, Luan J, et al. Prevalence and correlates of the metabolic syndrome in a population-based sample of European youth. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:90-6.
628. Monzani A, Rapa A, Fuiano N, Diddi G, Prodam F, Bellone S, et al. Metabolic syndrome is strictly associated with parental obesity beginning from childhood. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81:45-51.
629. Chen W, Srinivasan SR, Elkasabany A, Berenson GS. The association of cardiovascular risk factor clustering related to insulin resistance syndrome (Syndrome X) between

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

young parents and their offspring: the Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis*. 1999;145:197-205.

630. Halvorsen T, Moran A, Jacobs DR, Steffen LM, Sinaiko AR, Zhou X, et al. Relation of Cardiometabolic Risk Factors Between Parents and Children. *J Pediatr*. 2015;167:1049-1056.e2.
631. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2005;115:e290-296.
632. Saverymuttu SH, Joseph AE, Maxwell JD. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;292:13-5.
633. Dasarathy S, Dasarathy J, Khiyami A, Joseph R, Lopez R, McCullough AJ. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study. *J Hepatol*. 2009;51:1061-7.
634. Noto A, Zahradka P, Yurkova N, Xie X, Nitschmann E, Ogborn M, et al. Conjugated linoleic acid reduces hepatic steatosis, improves liver function, and favorably modifies lipid metabolism in obese insulin-resistant rats. *Lipids*. 2006;41:179-88.
635. Milić S, Lulić D, Štimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. *World J Gastroenterol*. 2014;20:9330-7.
636. Youssef WI, McCullough AJ. Steatohepatitis in obese individuals. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2002;16:733-47.
637. Bulcão C, Ferreira SRG, Giuffrida FMA, Ribeiro-Filho FF. The new adipose tissue and adipocytokines. *Curr Diabetes Rev*. 2006;2:19-28.
638. Soodini GR. Adiponectin and leptin in relation to insulin sensitivity. *Metab Syndr Relat Disord*. 2004;2:114-23.
639. Wieckowska A, Papouchado BG, Li Z, Lopez R, Zein NN, Feldstein AE. Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:1372-9.
640. Oneta CM, Dufour J-F. Non-alcoholic fatty liver disease: treatment options based on pathogenic considerations. *Swiss Med Wkly*. 2002;132:493-505.
641. Masuzaki H, Paterson J, Shinyama H, Morton NM, Mullins JJ, Seckl JR, et al. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science*. 2001;294:2166-70.
642. Guerre-Millo M. Adipose tissue and adipokines: for better or worse. *Diabetes Metab*. 2004;30:13-9.
643. Manna P, Jain SK. Obesity, oxidative stress, adipose tissue dysfunction, and the associated health risks: causes and therapeutic strategies. *Metab Syndr Relat Disord*. 2015;13:423-44.
644. Marino L, Jornayvaz FR. Endocrine causes of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2015;21:11053-76.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

645. Clemente MG, Mandato C, Poeta M, Vajro P. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Recent solutions, unresolved issues, and future research directions. *World J Gastroenterol.* 2016;22:8078-93.
646. Zelman S. The liver in obesity. *AMA Arch Intern Med.* 1952;90:141-56.
647. Alvarez WC. Liver damage in human obesity. *Gastroenterology.* 1953;23:675.
648. 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.
649. Targher G. Elevated serum gamma-glutamyltransferase activity is associated with increased risk of mortality, incident type 2 diabetes, cardiovascular events, chronic kidney disease and cancer - a narrative review. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48:147-57.
650. Bulusu S, Sharma M. What does serum  $\gamma$ -glutamyltransferase tell us as a cardiometabolic risk marker? *Ann Clin Biochem.* 2016;53:312-32.
651. Zhu W, Huang X, He J, Li M, Neubauer H. Arterial intima-media thickening and endothelial dysfunction in obese Chinese children. *Eur J Pediatr.* 2005;164:337-44.
652. Ishizu T, Ishimitsu T, Yanagi H, Seo Y, Obara K, Moriyama N, et al. Effect of age on carotid arterial intima-media thickness in childhood. *Heart Vessels.* 2004;19:189-95.
653. Zanini JLSS, Rodrigues TMB, Barra CB, Filgueiras MFTF, Silva IN. Intima-media thickness of the carotid arteries is affected by pubertal maturation in healthy adolescents. *Rev Paul Pediatr.* 2019;37:428-34.
654. Giannini C, de Giorgis T, Scarinci A, Ciampani M, Marcovecchio ML, Chiarelli F, et al. Obese related effects of inflammatory markers and insulin resistance on increased carotid intima media thickness in pre-pubertal children. *Atherosclerosis.* 2008;197:448-56.
655. Giannini C, de Giorgis T, Scarinci A, Cataldo I, Marcovecchio ML, Chiarelli F, et al. Increased carotid intima-media thickness in pre-pubertal children with constitutional leanness and severe obesity: the speculative role of insulin sensitivity, oxidant status, and chronic inflammation. *Eur J Endocrinol.* 2009;161:73-80.
656. Atabek ME, Pirgon O, Kivrak AS. Evidence for association between insulin resistance and premature carotid atherosclerosis in childhood obesity. *Pediatr Res.* 2007;61:345-9.
657. Muniyappa R, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Cardiovascular actions of insulin. *Endocr Rev.* 2007;28:463-91.
658. Camejo G, Olsson U, Hurt-Camejo E, Baharamian N, Bondjers G. The extracellular matrix on atherogenesis and diabetes-associated vascular disease. *Atheroscler Suppl.* 2002;3:3-9.
659. Litwin M, Niemirska A, Sladowska J, Antoniewicz J, Daszkowska J, Wierzbicka A, et al. Left ventricular hypertrophy and arterial wall thickening in children with essential hypertension. *Pediatr Nephrol.* 2006;21:811-9.
660. Reinehr T, Wunsch R, Pütter C, Scherag A. Relationship between carotid intima-media thickness and metabolic syndrome in adolescents. *J Pediatr.* 2013;163:327-32.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

661. Kanellis J, Kang D-H. Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease. *Semin Nephrol.* 2005;25:39-42.
662. Wang TJ, Nam B-H, D'Agostino RB, Wolf PA, Lloyd-Jones DM, MacRae CA, et al. Carotid intima-media thickness is associated with premature parental coronary heart disease: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2003;108:572-6.
663. Cuomo S, Guarini P, Gaeta G, De Michele M, Boeri F, Dorn J, et al. Increased carotid intima-media thickness in children-adolescents, and young adults with a parental history of premature myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2002;23:1345-50.
664. Murali A, Mambatta AK, Ranganathan RRM, Shanmugasundaram R, Deepalakshmi K. Comparison of Carotid Intima Media Thickness in Children of Patients with and without Premature Coronary Artery Disease. *J Clin Diagn Res.* 2016;10:OC29-31.
665. Oren A, Vos LE, Uiterwaal CSPM, Gorissen WHM, Grobbee DE, Bots ML. Birth weight and carotid intima-media thickness: new perspectives from the atherosclerosis risk in young adults (ARYA) study. *Ann Epidemiol.* 2004;14:8-16.
666. Dyer JS, Rosenfeld CR. Metabolic imprinting by prenatal, perinatal, and postnatal overnutrition: a review. *Semin Reprod Med.* 2011;29:266-76.
667. Dratva J, Breton CV, Hodis HN, Mack WJ, Salam MT, Zemp E, et al. Birth weight and carotid artery intima-media thickness. *J Pediatr.* 2013;162:906-911.e1-2.
668. Koklu E, Kurtoglu S, Akcakus M, Yikilmaz A, Gunes T. Serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) IGF binding protein-3 (IGFBP-3) and leptin levels are related to abdominal aortic intima-media thickness in macrosomic newborns. *Growth Horm IGF Res.* 2007;17:26-32.
669. Yu ZB, Han SP, Zhu GZ, Zhu C, Wang XJ, Cao XG, et al. Birth weight and subsequent risk of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2011;12:525-42.
670. Akcakus M, Koklu E, Baykan A, Yikilmaz A, Coskun A, Gunes T, et al. Macrosomic newborns of diabetic mothers are associated with increased aortic intima-media thickness and lipid concentrations. *Horm Res.* 2007;67:277-83.
671. 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.
672. Demircioğlu F, Koçyiğit A, Arslan N, Cakmakçi H, Hizli S, Sedat AT. Intima-media thickness of carotid artery and susceptibility to atherosclerosis in obese children with nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;47:68-75.
673. Pacifico L, Anania C, Martino F, Cantisani V, Pascone R, Marcantonio A, et al. Functional and morphological vascular changes in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2010;52:1643-51.
674. Schwimmer JB, Deutsch R, Behling C, Lavine JE. Fatty liver as a determinant of atherosclerosis. *Hepatology.* 2005;42 Suppl 1:610.
675. Bobrus-Chociej A, Flisiak-Jackiewicz M, Daniluk U, Wojtkowska M, Kłusek-Oksiuta M, Tarasów E, et al. Estimation of gamma-glutamyl transferase as a suitable simple biomarker of the cardiovascular risk in children with non-alcoholic fatty liver disease. *Acta Biochim Pol.* 2018;65:539-44.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

676. 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.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00



**Anexos**

232

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

**ANEXO 1. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE** (padre/tutor legal de niño con normopeso)

**TÍTULO DEL ESTUDIO:** Estudio de factores de riesgo cardiovascular en niños obesos. Determinación mediante diseño de casos y controles del grosor de la íntima media de la carótida mediante ecografía como factor predictor de riesgo cardiovascular.

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** M<sup>a</sup> Cristina Ontoria Betancort.  
Centro de Salud de Candelaria. Tfno: 922505350.

**Investigadores colaboradores:**

Dra. M<sup>a</sup> Teresa Rodrigo Bello. Radiodiagnóstico. Hospital Universitario de Canarias.  
Dr. Eduardo Valerio Hernández. Centro de Salud Casco Botánico

**INTRODUCCION**

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

**PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA**

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

**DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:**

La obesidad es uno de los principales problemas de salud infantil, por sus posibles consecuencias derivadas del exceso de grasa: Hipertensión arterial, elevación de colesterol y triglicéridos y diabetes mellitus. Por este motivo, es muy importante la valoración durante la infancia del sobrepeso y de la obesidad, así como de las alteraciones derivadas de ellas.

El objetivo de este estudio es detectar de forma precoz, factores de riesgo cardiovascular que pudieran estar presentes en pacientes con obesidad, así como determinar un marcador precoz de riesgo que pueda realizarse en los niños de forma no agresiva.

Para llevar a cabo dicho estudio, necesitamos la colaboración de niños sanos, con un peso adecuado y que hayan acudido a consulta en el Centro de Salud dentro del programa de Salud Infantil o por otro motivo, para poder contrastar los resultados. Se recogerán datos para la historia clínica (antecedentes personales y familiares) y se realizará una exploración física somatométrica (peso, talla, e IMC), así como las pruebas diagnósticas habituales por su motivo de consulta. Se añadirá a dicha analítica,

233

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

una serie de parámetros de interés para el estudio (colesterol, triglicéridos, glucosa e insulina), y se realizará una ecografía del cuello para medir el grosor de la íntima media de la arteria carótida. Esto es, medir el espesor de la capa de grasa que se puede formar en las arterias, ya de forma precoz en la infancia, y que puede tener repercusión en la edad adulta (enfermedad cardiovascular). Para esta exploración, el niño tendrá que acostarse con el cuello ladeado. Así se visualiza la zona con un aparato de ecografía, pudiendo explorar en unos pocos minutos dicho grosor. No necesita de la administración de ningún tipo de medicación ni otro procedimiento.

La participación de su hijo en el estudio podría tener beneficios para la sociedad (una vez haya finalizado el estudio). Los riesgos serían mínimos: Los derivados de la realización de cualquier prueba analítica y ecográfica.

La duración del estudio se estima que sea de dos años aproximadamente, para incluir al menos unos 100 pacientes.

#### CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias, al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el investigador, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

#### INFORMACIÓN ADICIONAL

Tal y como exige la ley, para participar deberá firmar y fechar el documento de consentimiento informado.

La investigadora principal de este estudio es la Dra. Cristina Ontoria Betancort. Si durante la realización de este estudio te surge alguna duda relacionada con él, puedes consultar con ella o con la Dra. M<sup>a</sup> Teresa Rodrigo Bello, del Servicio de Radiología del Hospital Universitario de Canarias.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

**ANEXO 2. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE** (niño mayor de 12 años con normopeso)

**TÍTULO DEL ESTUDIO:** Estudio de factores de riesgo cardiovascular en niños obesos. Determinación mediante diseño de casos y controles del HOMA-IR y del grosor de la íntima-media de la carótida mediante ecografía como factor predictor de riesgo cardiovascular.

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** M<sup>a</sup> Cristina Ontoria Betancort  
Centro de Salud de Candelaria. Tfno: 922505350.

**Investigadores colaboradores:**

Dra. M<sup>a</sup> Teresa Rodrigo Bello. Radiodiagnóstico. Hospital Universitario de Canarias.  
Dr. Eduardo Valerio Hernández. Centro de Salud Casco Botánico

**INTRODUCCION**

Nos dirigimos a ti para informarte sobre un estudio de investigación en el que se te invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente.

Nuestra intención es tan solo que recibas la información correcta y suficiente para que puedas evaluar si quieres o no participar en este estudio. Para ello lee esta hoja informativa con atención y te solucionaré las dudas que puedan surgirme después. Además, puedes consultar con las personas que consideres oportuno.

**PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA**

Tu participación en este estudio es voluntaria. Es decir, también puedes decidir no participar o cambiar tu decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento. Esto no va a causar ningún problema con tu relación con tu médico (en este caso yo).

**DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:**

La obesidad es uno de los principales problemas de salud infantil, por sus posibles consecuencias derivadas del exceso de grasa: Se puede elevar la tensión arterial, así como el colesterol y triglicéridos (son grasas que se pueden acumular en las arterias del cuerpo) y diabetes mellitus (aumento de la glucosa, que es un azúcar, en sangre y que puede causar daños en otras partes del cuerpo). Todos estos problemas de salud se pueden dar en jóvenes, que cuando eran niños o adolescentes, tuvieron obesidad y no la corrigieron.

Por este motivo, es muy importante la valoración durante la infancia del sobrepeso y de la obesidad, así como de las alteraciones derivadas de ellas.

El objetivo de este estudio al que se te invita a participar, es detectar de forma precoz en niños con obesidad, todos los problemas de salud que leíste antes. También saber si una ecografía del cuello nos permite ver si la arteria carótida (un vaso sanguíneo muy importante) está ocupada por grasa.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

Para llevar a cabo dicho estudio, necesitamos la colaboración de niños y adolescentes sanos, como tú, y con un peso adecuado. Por eso, al acudir a consulta del Centro de Salud, y como vamos a pedirte una analítica por lo que has consultado, te invito a participar, ya que así podemos comparar tus datos con los de esos niños con obesidad.

Vamos a hacer una serie de preguntas sobre tus antecedentes y los de tus padres. Además de pesarte y tallarte, se añadirá a la analítica solicitada, otros datos (colesterol, triglicéridos, glucosa e insulina), y se te realizará una ecografía del cuello para medir el grosor de la íntima media de la arteria carótida (la capa de grasa de tu arteria carótida) Para esta exploración tendrás que acostarte con el cuello ladeado. Así se visualiza la zona con un aparato de ecografía, pudiendo explorar en unos pocos minutos dicho grosor. Para que te hagas una idea, la ecografía es la prueba que se le hace a las mujeres que están embarazadas. No es una prueba dolorosa y no necesitas de la administración de ningún tipo de medicación ni otro procedimiento.

Tu participación en el estudio podría tener beneficios para la sociedad (una vez haya finalizado el estudio). Los riesgos serían mínimos: Los derivados de la realización de cualquier prueba analítica y ecográfica.

La duración del estudio se estima que sea de dos años aproximadamente, para incluir al menos unos 100 pacientes.

#### **CONFIDENCIALIDAD**

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias, al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el investigador, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

#### **INFORMACIÓN ADICIONAL**

Tal y como exige la ley, para participar deberá firmar y fechar el documento de consentimiento informado.

La investigadora de este estudio es la Dra. Cristina Ontoria Betancort. Si durante la realización de este estudio te surge alguna duda relacionada con él, puedes consultar con ella o con la Dra. M<sup>a</sup> Teresa Rodrigo Bello, del Servicio de Radiología del Hospital Universitario de Canarias.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

**ANEXO 3. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE** (padre/tutor legal de niño con obesidad)

**TÍTULO DEL ESTUDIO:** Estudio de factores de riesgo cardiovascular en niños obesos. Determinación mediante diseño de casos y controles del grosor de la íntima media de la carótida mediante ecografía como factor predictor de riesgo cardiovascular.

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** M<sup>a</sup> Cristina Ontoria Betancort.

**Investigadores colaboradores:** Dr. Juan Pedro Glez. Díaz, Dra. Mercedes Murray Hurtado. Servicio de Pediatría del HUC. Consultas Externas de Pediatría. Tfno: 922678853.

Dr. Carlos Marichal Hernández. Servicio de Radiodiagnóstico  
Hospital Universitario de Canarias

#### **INTRODUCCION**

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

#### **PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA**

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

#### **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:**

La obesidad es uno de los principales problemas de salud infantil, por sus posibles consecuencias derivadas del exceso de grasa: Hipertensión arterial, elevación de colesterol y triglicéridos y diabetes mellitus. Por este motivo, es muy importante la valoración durante la infancia del sobrepeso y de la obesidad, así como de las alteraciones derivadas de ellas.

El objetivo de este estudio es detectar de forma precoz, factores de riesgo cardiovascular que pudieran estar presentes en pacientes con obesidad, así como determinar un marcador precoz de riesgo que pueda realizarse en los niños de forma no agresiva.

Para llevarlo a cabo, necesitamos la colaboración de pacientes que hayan acudido al hospital. Se recogerán datos para la historia clínica (antecedentes personales y familiares) y se realizará una exploración física detallada, así como las pruebas diagnósticas habituales de todo paciente que consulte por obesidad: Analítica, sobrecarga oral de glucosa y ecografía de abdomen. La sobrecarga oral de glucosa

237

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

consiste en dar por vía oral glucosa (azúcar), y realizar a las 2 horas, una analítica para medir la glucosa y la insulina. Esto da la posibilidad de detectar posibles alteraciones en el metabolismo de los azúcares (prediabetes y diabetes mellitus).

Además de estas pruebas, se realizará una ecografía del cuello para medir el grosor de la íntima media de la arteria carótida. Esto es, medir el espesor de la capa de grasa que se puede formar en las arterias, ya de forma precoz en la infancia, y que puede tener repercusión en la edad adulta (enfermedad cardiovascular). Para esta exploración hay que acostarse, y con el cuello ladeado, se pasa un aparato de ecografía para explorar en unos pocos minutos dicho grosor. No necesita de la administración de ningún tipo de medicación ni otro procedimiento.

La participación de su hijo en el estudio podría tener beneficios para él (detectar algún problema de salud) y para la sociedad (una vez haya finalizado el estudio). Los riesgos serían mínimos: los derivados de la realización de cualquier prueba analítica y ecográfica.

La duración del estudio se estima que sea de dos años aproximadamente

#### **CONFIDENCIALIDAD**

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias, al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el investigador, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

#### **INFORMACIÓN ADICIONAL**

Tal y como exige la ley, para participar deberá firmar y fechar el documento de consentimiento informado.

El investigador principal de este estudio en este centro es el Dr. M<sup>a</sup> Cristina Ontoria Betancort. Si durante la realización de este estudio le surge alguna cuestión relacionada con el puede consultar con el Dr. Juan Pedro Glez. Díaz ó la Dra. Mercedes Murray, del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Canarias.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

**ANEXO 4. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE** (niño mayor de 12 años con obesidad)

**TÍTULO DEL ESTUDIO:** Estudio de factores de riesgo cardiovascular en niños obesos. Determinación mediante diseño de casos y controles del grosor de la íntima media de la carótida mediante ecografía como factor predictor de riesgo cardiovascular.

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** M<sup>a</sup> Cristina Ontoria Betancort.

**Investigadores colaboradores:** Dr. Juan Pedro Glez. Díaz, Dra. Mercedes Murray Hurtado. Servicio de Pediatría del HUC. Consultas Externas de Pediatría. Tfno: 922678853.

Dr. Carlos Marichal Hernández. Servicio de Radiodiagnóstico  
Hospital Universitario de Canarias

#### **INTRODUCCION**

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

#### **PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA**

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

#### **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:**

La obesidad es uno de los principales problemas de salud infantil, por sus posibles consecuencias derivadas del exceso de grasa: Hipertensión arterial, elevación de colesterol y triglicéridos y diabetes mellitus. Por este motivo, es muy importante la valoración durante la infancia del sobrepeso y de la obesidad, así como de las alteraciones derivadas de ellas.

El objetivo de este estudio es detectar de forma precoz, factores de riesgo cardiovascular que pudieran estar presentes en pacientes con obesidad, así como determinar un marcador precoz de riesgo que pueda realizarse en los niños de forma no agresiva.

Para llevarlo a cabo, necesitamos la colaboración de pacientes que hayan acudido al hospital. Se recogerán datos para la historia clínica (antecedentes personales y familiares) y se realizará una exploración física detallada, así como las pruebas diagnósticas habituales de todo paciente que consulte por obesidad: Analítica, sobrecarga oral de glucosa y ecografía de abdomen. La sobrecarga oral de glucosa

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00



consiste en dar por vía oral glucosa (azúcar), y realizar a las 2 horas, una analítica para medir la glucosa y la insulina. Esto da la posibilidad de detectar posibles alteraciones en el metabolismo de los azúcares (prediabetes y diabetes mellitus).

Además de estas pruebas, se realizará una ecografía del cuello para medir el grosor de la íntima media de la arteria carótida. Esto es, medir el espesor de la capa de grasa que se puede formar en las arterias, ya de forma precoz en la infancia, y que puede tener repercusión en la edad adulta (enfermedad cardiovascular). Para esta exploración el niño ha de acostarse con el cuello ladeado, para con un aparato de ecografía poder explorar en unos pocos minutos dicho grosor. No necesita de la administración de ningún tipo de medicación ni otro procedimiento.

Tu participación en el estudio podría tener beneficios para usted (detectar algún problema de salud) y para la sociedad (una vez haya finalizado el estudio). Los riesgos serían mínimos: Los derivados de la realización de cualquier prueba analítica y ecográfica.

La duración del estudio se estima que sea de dos años aproximadamente

#### CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias, al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el investigador, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

#### INFORMACIÓN ADICIONAL

Tal y como exige la ley, para participar deberá firmar y fechar el documento de consentimiento informado.

El investigador principal de este estudio en este centro es el Dr. M<sup>a</sup> Cristina Ontoria Betancort. Si durante la realización de este estudio le surge alguna cuestión relacionada con el puede consultar con el Dr. Juan Pedro Glez. Díaz ó la Dra. Mercedes Murray, del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Canarias

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

## Anexo 5. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo (nombre y apellidos)

.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.  
He podido hacer preguntas sobre el estudio.  
He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....

(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

**Firma del paciente:**

**Nombre:**

**Fecha:**

**Firma del investigador:**

**Nombre:**

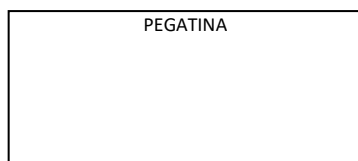
**Fecha:**

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

## ANEXO 6. Hoja de recogida de datos



### Estudio de factores de riesgo cardiovascular en niños obesos. Determinación mediante diseño de casos y controles del grosor de la íntima media de la carótida mediante ecografía como factor predictor de riesgo cardiovascular.

Queremos agradecerle su participación en este estudio. Nos es útil para el mismo, conocer una serie de datos que por supuesto, serán publicados con carácter anónimo. Le rogamos que responda a la encuesta que aparece a continuación, para poder facilitar dichos datos:

#### DATOS MATERNOS:

Peso:

Talla :

Señale si padece o ha padecido:

- Hipertensión arterial
- Colesterol o triglicéridos altos.
- Diabetes (azúcar alto). ¿Tuvo diabetes sólo en el embarazo?
- Infarto de miocardio o ICTUS (infarto cerebral).

#### DATOS PATERNOS:

Peso:

Talla :

Señale si padece o ha padecido:

- Hipertensión arteria
- Colesterol o triglicéridos alto
- Diabetes (azúcar alto)
- Infarto de miocardio o ICTUS (infarto cerebral).

#### EMBARAZO Y NACIMIENTO:

¿Cuántos Kg de peso ganó la madre durante el embarazo? \_\_\_\_\_

Edad gestacional (tiempo de embarazo): \_\_\_\_\_ semanas.

Peso al nacer \_\_\_\_\_

Longitud al nacer \_\_\_\_\_ cm.

¿Recibió su hijo lactancia materna? \_\_\_\_\_ Si su respuesta es sí, ¿cuántos meses? \_\_\_\_\_

Muchas gracias por su tiempo. Ante cualquier duda, pónganse en contacto con nosotros.

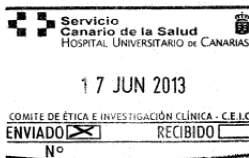
Entregue esta encuesta al médico que le atendió o a los administrativos.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

## ANEXO 7. Aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Canarias



El estudio de investigación titulado: "Estudio de factores de riesgo cardiovascular en niños obesos. Determinación mediante diseño de casos y controles del HOMA-IR y del grosor de la íntima media de la carótida como factor predictor de riesgo cardiovascular", con código 2013\_29 (Obesidadped2013), del que es Investigador Principal la Dra. M<sup>a</sup> CRISTINA ONTORIA BETANCORT, ha sido evaluado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Canarias en su sesión del 28 de mayo de 2013, y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del Protocolo con los objetivos del estudio.

El procedimiento para obtener el consentimiento informado, incluyendo la hoja de información para los sujetos y el consentimiento informado, es adecuado.

La capacidad del Investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio y no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Por todo ello, el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Canarias **Autoriza** la realización de este estudio.

La Laguna, a 28 de mayo de 2013.

Firmado:



Dra. CONSUELO MARIA RODRIGUEZ JIMENEZ  
Secretaría del Comité Ético de Investigación Clínica  
Hospital Universitario de Canarias

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00



**D. FERMÍN RODRÍGUEZ MORENO, DIRECTOR MEDICO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS**, vista la autorización del Comité Ético de Investigación Clínica,

**CERTIFICA:**

Que conoce la propuesta realizada por el promotor: **Mª CRISTINA ONTORIA BETANCORT**, para que sea realizado en este Centro el PI Biomédica con código del protocolo del Promotor: **2013\_29 (Obesidadped2013)** y titulado: **Estudio de factores de riesgo cardiovascular en niños obesos. Determinación mediante diseño de casos y controles del HOMA-IR y del grosor de la íntima-media de la carótida mediante ecografía, como factor predictor de riesgo cardiovascular**". Será realizado en este Centro por la Dra. **CRISTINA ONTORIA BETANCORT**, como investigador principal.

Que conoce los términos en los que se firmará el contrato entre el Centro y el Promotor en el que se especificarán todos los aspectos económicos de este PI Biomédica.

Que acepta la realización de dicho PI Biomédica en este Centro.

Lo que firma en la Laguna, a 1 de julio de 2013.

  
Servicio Canario de la Salud  
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS  
DIRECCIÓN MÉDICA  
Dr. Fermín Rodríguez Moreno  
DIRECTOR MEDICO

Ofra, s/n. La Cuesta  
38320 La Laguna. Santa Cruz de Tenerife.  
Tel.: 922 67 80 00 - Fax: 922 65 38 08


Z61259

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00

## ANEXO 8. Aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria

  
Servicio Canario de la Salud  
HOSPITAL UNIVERSITARIO NTRA. SRA. DE CANDELARIA

**Informe Dictamen Protocolo Favorable  
PI Biomédica**  
C.P. MO Obesidadped2015- C.I. PI-46/15

06 de octubre de 2015

**CEIC Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria**

Carmen Mora Fernández  
Secretaria en funciones del CEIC Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria

**CERTIFICA**

1º. Que el CEIC Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria en su reunión del día 22/09/2015, acta 08/15 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

**Título:** "Estudio de factores de riesgo cardiovascular en niños obesos. Determinación mediante diseño de casos y controles del HOMA-IR y del grosor de la intima-media de la carótida mediante ecografía, como factor predictor de riesgo cardiovascular."

**Código Promotor:** Obesidadped2015 **Código Interno:** PI-46/15  
**Investigador principal:** CRISTINA ONTORIA BETANCORT


2º. Considera que:

- Se respetan los principios éticos básicos y es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- Se cumple la legislación aplicable.

3º. Por lo que este CEIC emite un **Aprobado**

Lo que firmo en Santa Cruz de Tenerife, a 06 de octubre de 2015

Fdo:

  
Secretaria del CEIC Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria

Complejo Hospitalario Nuestra Señora de Candelaria - Ofra  
C/ta. Del Rosario, 145 3ª planta Santa Cruz de Tenerife 38010 Tenerife, S.C. España  
Tel. 922 60 2188 Fax. 922 60 2188 Correo electrónico: ceich@uscscs@gobiernodecanarias.org

Página 1 de 1

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3256992 Código de verificación: xHbUjdDa

Firmado por: MARIA CRISTINA ONTORIA BETANCORT UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 03/03/2021 18:26:24
Víctor Manuel García Nieto UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	03/03/2021 18:53:39
José Ramón Castro Conde UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/03/2021 10:45:12
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/04/2021 14:41:00