



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Tratamiento de la Obesidad Infantil y
sus Complicaciones mediante la
Implementación de un Programa de
Ejercicio Físico en el Marco
del Estudio 5-10**

D^a Luz Martínez González

2017

A mi padre, por ser mi ejemplo de superación
A mi madre, por demostrarme que, si se quiere, se puede
A mi hermano, por arrancarme una risa después de muchas horas de trabajo
A Salva, por estar siempre ahí, por apoyarme, animarme y, sobre todo, aguantarme

AGRADECIMIENTOS

Quisiera expresar mi agradecimiento a todas las personas que se encuentran detrás de este trabajo.

En primer lugar, a mis dos directores, Antonio y Juan Francisco, que han sido mi faro y sin los que no habría podido pasar de la primera página.

En segundo lugar, a todos los que forman parte del Estudio 5-10: a Pilar Sainz de Baranda y todo su equipo de la Facultad de Ciencias del Deporte; a Lázaro Sánchez y Juan Francisco García, del Ayuntamiento de Molina de Segura; al Servicio de Radiología del Hospital Virgen de la Arrixaca; a Vicente Cánovas y el resto de directores de los colegios que han formado parte del proyecto; a Pedro Hernández y su equipo de Enfermería del Hospital de Molina de Segura; a Guadalupe Ruíz; y, por supuesto, a los niños y padres que han colaborado con nosotros con tantas ganas e ilusión.

También me gustaría dar las gracias a Marta Arráez, por poner a mi disposición sus conocimientos sobre estadística; a mi familia al completo; a mis amigos, Aisa, Nuria, Edu, Flori, Lola, Juan, Marta, Álvaro, Antonio, Sergio, Fran y Elena, que siempre han estado dispuestos a ayudarme y animarme; y a Raúl, que es la definición perfecta de “resi mayor”.

Por último, y por ello el más importante, a Juan Madrid, porque su inquietud, su imaginación y sus ganas de trabajar han hecho posibles todo esto.

ÍNDICE

PRESENTACIÓN	
RESUMEN DEL ESTUDIO	
I.	INTRODUCCIÓN 1
1.	CARACTERIZACIÓN DE LA OBESIDAD INFANTIL 1
2.	SÍNDROME METABÓLICO 37
3.	COMPLICACIONES DE LA OBESIDAD Y EL SÍNDROME METABÓLICO 51
4.	TRATAMIENTO DEL SÍNDROME METABÓLICO Y LA OBESIDAD EN LA INFANCIA 66
5.	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO 82
II.	HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS 83
III.	MATERIAL Y MÉTODO 87
1.	DISEÑO DEL ESTUDIO 87
2.	VARIABLES A ESTUDIO 90
3.	PROCEDIMIENTO 96
4.	CONSIDERACIONES ÉTICAS 97
5.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO 97
IV.	RESULTADOS 99
1.	DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA 99
2.	EFFECTO DEL EJERCICIO FÍSICO SOBRE LAS DISTINTAS VARIABLES 114
3.	CORRELACIÓN DE LAS MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS CON LAS VARIABLES METABÓLICAS 129
4.	CORRELACIÓN DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO Y LA ATEROESCLEROSIS SUBCLÍNICA CON LAS MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS Y PARÁMETROS METABÓLICOS 134
5.	EFFECTOS DEL EJERCICIO FÍSICO SOBRE EL SÍNDROME METABÓLICO 135
6.	CÁLCULO DE LA VALIDEZ DE LAS DISTINTAS GRÁFICAS DE REFERENCIA DE ÍNDICE DE MASA CORPORAL 139
7.	RELACIÓN DE LA ECOGENICIDAD HEPÁTICA Y LAS ENZIMAS HEPÁTICAS COMO MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO 140

8.	COMPARACIÓN DE LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SÍNDROME METABÓLICO DE LA OMS CON LOS DE ATP-III	141
V.	DISCUSIÓN	143
1.	MÉTODO	143
2.	CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN AL INICIO DEL ESTUDIO	147
3.	CAMBIOS EN LAS DISTINTAS VARIABLES ANTES Y DESPUÉS DE LA INTERVENCIÓN	154
4.	PÁRAMETROS RELACIONADOS CON LA OBESIDAD	159
5.	ASOCIACIÓN DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO Y EL GROSOR ÍNTIMA-MEDIA CAROTIDEO CON EL RESTO DE VARIABLES	161
6.	DIFERENCIAS EN EL SÍNDROME METABÓLICO TRAS LA PRÁCTICA DE EJERCICIO FÍSICO	162
7.	COMPARACIÓN DE LAS DISTINTAS TABLAS DE REFERENCIA DE ÍNDICE DE MASA CORPORAL ENTRE SÍ	164
8.	RELACIÓN DE LA ECOGENICIDAD HEPÁTICA Y LAS ENZIMAS HEPÁTICAS COMO MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO Y SI ESTAS SE MODIFICAN CON LA ACTIVIDAD FÍSICA	168
9.	COMPARACIÓN ENTRE LOS CRITERIOS DE ATP-III Y OMS PARA EL DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME METABÓLICO	169
10.	LIMITACIONES Y PERSPECTIVAS DE FUTURO	170
VI.	CONCLUSIONES	175
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	177
VIII.	ANEXOS	209
	ANEXO I: DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	210
	ANEXO II: APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA UNIVERSIDAD DE MURCIA	212
	ANEXO III: RESULTADOS DE LOS TEST DE NORMALIDAD	213
	ANEXO IV: PUBLICACIONES PREVIAS	214

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	Puntos de corte de IMC para bajo peso, sobrepeso y obesidad para población infantil según las distintas gráficas de referencia	6
Tabla 2	Datos sobre prevalencia de exceso ponderal de la NHANES de 2013-2014	8
Tabla 3	Estudios de prevalencia de sobrepeso y obesidad infantiles realizados en España	15
Tabla 4	Señales que actúan a nivel de los centros cerebrales para regular el apetito y la saciedad	22
Tabla 5	Fármacos que se asocian a ganancia ponderal	30
Tabla 6	Mutaciones que ocasionan obesidad monogénica y características fenotípicas asociadas	32
Tabla 7	Criterios diagnósticos de SM para el adulto	38
Tabla 8	Criterios diagnósticos de SM para población infantil	40
Tabla 9	Estudios sobre prevalencia de SM infantil en territorio español	41
Tabla 10	Puntos de corte para el índice HOMA según el estadio puberal	47
Tabla 11	Valores de referencia de NCEP para establecer el diagnóstico de DLP en poblaciones infantiles	48
Tabla 12	Referencias de NHBPEP para el diagnóstico de HTA en población infantil	49
Tabla 13	Escala de Kim et al. para graduar la esteatosis hepática	60
Tabla 14	Complicaciones asociadas a la obesidad infantil	64
Tabla 15	Recomendaciones nutricionales generales en la infancia y la adolescencia	71
Tabla 16	Recomendaciones sobre la frecuencia de consumo de los distintos grupos de alimentos	72
Tabla 17	Recomendaciones sobre las necesidades calóricas diarias	72
Tabla 18	Recomendaciones sobre distribución de las calorías en la dieta	73
Tabla 19	Recomendaciones de actividad física para niños y adolescentes	75
Tabla 20	Clasificación del ejercicio según tipo, intensidad y edad	76
Tabla 21	Indicaciones para cirugía bariátrica en adolescentes	79
Tabla 22	Clasificación del IMC en función de los criterios IOTF	91

Tabla 23	Clasificación del perfil lipídico según los criterios NCEP	94
Tabla 24	Criterios de Kim et al. para la clasificación del HGNA	95
Tabla 25	Criterios ATP-III para el diagnóstico de SM	96
Tabla 26	Frecuencias y medidas relativas a las características de la población al inicio del estudio	101
Tabla 27	Diferencias entre ambos sexos y entre grupos de sobrepeso y obesidad en cada una de las variables al inicio del estudio	107
Tabla 28	Cambios en las variables antes y después del ejercicio	114
Tabla 29	Cambios en las variables antes y después del EF según el sexo	118
Tabla 30	Cambios tras la realización del programa de EF según las categorías de IMC	122
Tabla 31	Relaciones obtenidas entre las variables que se modificaron significativamente y sus valores iniciales	127
Tabla 32	Correlación de las distintas variables con el <i>z-score</i> del IMC y el PC	130
Tabla 33	Modelos de regresión ajustados a edad y sexo para las variables metabólicas que se asociaron a los distintos parámetros antropométricos	131
Tabla 34	Modelo de regresión para la ecogenicidad hepática ajustado por sexo y edad	134
Tabla 35	Comparación de los cambios en el diagnóstico de SM antes y después del EF	136
Tabla 36	Validez de las distintas gráficas de referencia de IMC	139
Tabla 37	Diagnóstico de SM según los criterios de OMS antes y después del EF	141
Tabla 38	Resultados del test de normalidad (Kolmogorov-Smirnov)	213

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Curva de mortalidad asociada al IMC	5
Figura 2	Prevalencia de exceso de peso en los distintos países de la OECD	7
Figura 3	Mapa de la prevalencia mundial de obesidad infantil	9
Figura 4	Prevalencia de exceso ponderal (4A) y obesidad (4B) en los países unidos a la iniciativa COSI	11
Figura 5	Prevalencia de sobrepeso (izquierda) y obesidad (derecha) por zonas del estudio EnKid	12
Figura 6	Comparación de prevalencias entre las 3 ediciones del estudio Aladino	13
Figura 7	Comparativa por sexos de la prevalencia de sobrepeso (7A) y obesidad (7B) de las distintas ENS	14
Figura 8	Prevalencia de sobrepeso (SP), obesidad (OB) y sobrecarga ponderal (SPC) en la Región de Murcia desde 2005 hasta 2011	19
Figura 9	Prevalencia de sobrepeso y obesidad por Comunidades Autónomas en la ENS de 2012	20
Figura 10	Representación esquemática de la regulación del apetito y el gasto energético	23
Figura 11	Gráfica poblacional de IMC en la que se evidencia el rebote adiposo	36
Figura 12	Fisiopatología del SM	44
Figura 13	Técnica de medición del GIM carotideo	54
Figura 14	Valores de referencia de GIM para población infantil española. 14A: Sexo masculino. 14B: sexo femenino	55
Figura 15	Fisiopatología del HGNA	57
Figura 16	Índice de actividad de Kleiner para el HGNA	59
Figura 17	Grados de HGNA en ecografía	61
Figura 18	Programas de medidas sobre promoción de la salud en la infancia	67
Figura 19	Pirámide NAOS de hábitos de vida saludables	69
Figura 20	Pirámide de actividad física para niños y adolescentes	74
Figura 21	Diagrama de flujo sobre la selección de la muestra	89
Figura 22	Técnica de medición del GIM carotideo	95

Figura 23	Diagnóstico de obesidad grado II y III según los valores de referencia IOTF	111
Figura 24	Distribución de los participantes según el número de criterios diagnóstico de SM que cumplían	112
Figura 25	Frecuencia de aparición de cada criterio de SM por grupos.	113
Figura 26	Cambios en el IMC tras la realización de EF	116
Figura 27	Cambios en el IMC antes y después del EF, en el total de los participantes y por sexos	125
Figura 28	Diferencias antes y después del EF en cuanto a grasa corporal, en el total de la muestra y en los grupos de sobrepeso y obesidad	126
Figura 29	Cambios en la ecogenicidad hepática con el EF en el total de la muestra, por sexo y por categorías de sobrepeso y obesidad	126
Figura 30	Gráfico de dispersión para la relación del PC con la TAS	132
Figura 31	Gráfico de dispersión para la relación del PC con el HDLc	132
Figura 32	Gráfico de dispersión para la relación de la grasa con los triglicéridos	133
Figura 33	Cambios de los criterios de SM que fueron patológicos por sexo	137
Figura 34	Cambios entre los grupos de sobrepeso y obesidad de los criterios de SM que fueron patológicos	138
Figura 35	Curva COR para las distintas gráficas de referencia de IMC	139
Figura 36	Valor medio de las distintas enzimas hepáticas en el grupo con ecografía hepática normal y el grupo con esteatosis	140
Figura 37	Comparación de los valores de IMC para el diagnóstico de obesidad de las distintas gráficas de referencia	165
Figura 38	Comparación de los valores de IMC para el diagnóstico de sobrepeso de las distintas gráficas de referencia	166

LISTA DE ABREVIATURAS

4-HNE	4-hidroxinonenal
AAP	American Academy of Pediatrics
ACTH	Adrenocorticotropina
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADRB3	Receptor adrenérgico β 3
AECOSAN	Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición
AEPED	Asociación Española de Pediatría
AF	Actividad Física
AGL	Ácidos Grasos Libres
AgRP	Péptido relacionado con el agutí
AHA	American Heart Association
ARFI	Acoustic Radiation Force Impulse Imagin
ARN	Ácido rubonucleico
ASE	American Society of Echography
ATP-III	Adult Treatment Panel III
BDNF	Factor neurotrófico derivado del cerebro
CART	Cocaine-Amphetamine-Regulated Transcript
CCK	Colecistoquinina
CD	Complemento Directo
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CDH	Gen Cadherin
CNV	Variantes en el número de copias
COR	Característica Operativa del Receptor
COSI	Childhood Obesity Surveillance Initiative
CYP2E1	Cytochrome P450 2E1
DDT	Dichlorodiphenyltrichloroethane
DE	Desviación Estándar
DLP	Dislipemia
DM	Diabetes Mellitus
DMF	Dilatación Mediada por Flujo
ECV	Enfermedad Cardiovascular
EEUU	Estados Unidos
EF	Ejercicio Físico

EGIR	European Group for the Study of Insulin Resistance
EMA	European Medicines Agency
ENALIA	Encuesta Nacional de Alimentación en la población Infantil y Adolescente
ENS	Encuesta Nacional de Salud
ESH	European Society of Hypertension
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
FAO	Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura
FC	Frecuencia Cardiaca
FDA	Food and Drug Administration
FFA	Free Fatty Acid
FIAB	Federación Española de Alimentación y Bebidas
FRCV	Factor de Riesgo Cardiovascular
FTO	Fat mass and obesity associated
GGT	Gamma-Gutamil Transferasa
GH	Growth Hormone
GIM	Grosor Íntima-Media
GIP	Polipéptido inhibitorio gástrico
GLP-1	Péptido similar al glucagón 1
GnRH	Hormona liberadora de gonadotrofinas
GOT	Transaminasa glutámico-oxalacética
GPT	Transaminasa glutámico-pirúvica
HDLc	High Density Lipoprotein
HGNA	Hígado Graso No Alcohólico
HOMA	Homeostasis Model Assessment
HPC	Hepatic Progenitor Cell
HTA	Hipertensión Arterial
IC	Intervalo de Confianza
ICAM	Molécula de adhesión intercelular
IDF	International Diabetes Federation
IDLc	Intermediate Density Lipoproteins
IGF-1	Insulin-like Growth Factor 1
IKKβ	Inhibitor of nuclear factor kappa-beta Kinase
IL	Interleuquina
IMAO	Inhibidor de la Monoamino Oxidasa
IMC	Índice de Masa Corporal
IOTF	International Obesity Task Force

ISRS	Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina
LDLc	Low Density Lipoprotein
Lep	Gen de la leptina
LepR	Gen del receptor de la leptina
MC4R	Receptor de la melanocortina 4
MCP	Proteína quimiotáctica de monocitos
MDA	Malonildialdehído
MsH	Hormona estimulante de melanocitos
N	Número de participantes
NAOS	Estrategia de Nutrición, Actividad Física y Prevención de la Obesidad
NASH	Non-Alcoholic Steatohepatitis
NCEP	The National Cholesterol Education Program
NCHS	National Center for Health Statistics
NF-kB	Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NHBPEP	National High Blood Pressure Education Program Working Group
NHLBI	National Heart, Lung and Blood Institute
NO	Óxido nítrico
NPY	Neuropéptido Y
OECD	Organisation for Economic Cooperation and Development
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds Ratio
PAI-1	Inhibidor del activador del plasminógeno 1
PC	Perímetro de Cintura
PCR	Proteína C Reactiva
PCSK1	Prohormona convertasa 1
PERSEO	Programa piloto Escolar de Referencia para la Salud y el Ejercicio contra la Obesidad
PNPLA 3	Patatin-like phospholipase 3
POMC	Proopiomelanocortina
PP	Polipéptido Pancreático
PTH	Paratohormona
QUICKI	Quantitative Insulin Sensitivity Check Index
RCV	Riesgo Cardiovascular
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
ROHHAD	Rapid-onset Obesity with Hypotalamic dysfunction, Hypoventilation and Autonomic Dysregulation

ROS	Reactive Oxygen Species
SAOS	Síndrome de Apnea-Obesidad del Sueño
SEEN	Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición
SIM1	Gen Single-Minded 1
SM	Síndrome Metabólico
SNC	Sistema Nervioso Central
SOP	Síndrome de Ovario Poliquístico
TA	Tensión Arterial
TAD	Tensión Arterial Diastólica
TAS	Tensión Arterial Sistólica
TC	Tomografía Computarizada
TGF-β1	Transforming Growth Factor β 1
TNF-α	Factor de necrosis tumoral alfa
TV	Televisión
VLDLc	Very Low Density Lipoprotein
VOP	Velocidad de Onda-Pulso
YY	Péptido tirosina tiroisina

PRESENTACIÓN

Este trabajo recoge los resultados obtenidos en la primera edición del Estudio 5-10. En la primera parte se establece un marco teórico sobre la obesidad y el síndrome metabólico (SM) infantiles, centrándonos en el diagnóstico de los mismos, en las diferencias que existen con la obesidad en el adulto y en su tratamiento, principalmente mediante la práctica de ejercicio físico (EF). También se aborda el tema de las complicaciones derivadas del exceso ponderal en la infancia, prestando especial atención al hígado graso no alcohólico (HGNA) y a la aterosclerosis subclínica.

El principal objetivo del estudio es comprobar la efectividad del EF regular como tratamiento del exceso de peso y sus complicaciones y comorbilidades en una población en edad escolar. Por otra parte, también se ha realizado una comparativa de los distintos gráficos poblacionales de índice de masa corporal (IMC) que existen para población infantil y de los criterios diagnósticos de SM entre sí y se ha correlacionado el IMC con la aparición de complicaciones metabólicas de la obesidad.

El Estudio 5-10 fue llevado a cabo entre los meses de octubre de 2013 y mayo de 2014 en una población de niños con exceso ponderal de entre 4 y 10 años, los cuales siguieron un programa estructurado de actividad física (AF) de intensidad moderada-alta.

RESUMEN DEL ESTUDIO

Introducción: la Organización Mundial de la Salud (OMS) define la obesidad como una situación en la que la grasa corporal acumulada puede producir problemas de salud. Hasta hace unos años la obesidad infantil se consideraba un problema menor, ya que no acarrea consecuencias perjudiciales a corto plazo. Sin embargo, en la actualidad se sabe que, al igual que la obesidad en el adulto, se asocia una serie de complicaciones que pueden llegar a ser irreversibles, como la resistencia a la insulina y el posterior desarrollo de diabetes mellitus (DM) tipo 2, la hipertensión arterial (HTA) o las alteraciones del metabolismo lipídico, entre otras. Todas estas entidades se agrupan en el conocido como SM, que puede ser diagnosticado incluso en menores de 10 años. La suma de la acumulación de grasa corporal y la presencia de sus complicaciones pueden poner en marcha mecanismos inflamatorios que llevan a la aparición de lesiones de órgano diana, como la estatois hepática no alcohólica o la aterosclerosis. Las principales medidas de tratamiento de la obesidad infantil son la corrección de los hábitos alimentarios y la realización de ejercicio físico de manera regular, adquiriendo especial importancia a estas edades los programas de intervención estructurados con el fin, no solamente de corregir el problema, sino de educar para que no vuelva a reproducirse.

Objetivo: dado lo anteriormente expuesto, el principal objetivo de este estudio es comprobar la efectividad del EF como tratamiento de la obesidad infantil, sus comorbilidades metabólicas y algunas de las complicaciones derivadas de la misma, en concreto, la aterosclerosis subclínica y el HGNA.

Material y método: se trata de un estudio prospectivo, cuasiexperimental, en el que una muestra de 135 niños en edad escolar, de entre 4 y 10 años, llevó a cabo un programa estructurado de EF de intensidad moderada-alta y de 8 meses de duración, sumándose 3 horas semanales a la AF diaria habitual. Se estableció el diagnóstico de SM siguiendo los criterios Adult Treatment Panel III (ATP-III). Para los datos que lo requirieron (IMC, grasa corporal, perímetro de cintura (PC) y cifras tensionales) se utilizaron gráficos estandarizados y validados para población infantil. También se midieron parámetros analíticos y la ecogenicidad hepática y grosor íntima-media carotideo (GIM). Para la estadística se utilizaron análisis para datos apareados y análisis de regresión logística y binaria con el fin de establecer relaciones entre los distintos parámetros.

Resultados: la edad media al inicio del estudio fue de $8,1 \pm 1,7$. Un 52,6% de los participantes era de sexo masculino. Tras la realización del programa de EF se encontraron mejoras significativas en el z-score del IMC (de $2,5 \pm 1$ DE a $2,2 \pm 0,9$, $p < 0,001$). El porcentaje de grasa corporal se redujo de $30,9 \pm 6,2\%$ hasta $29,5 \pm 6,5\%$, $p = 0,001$. También hubo mejoras significativas en los niveles de transaminasa glutámico-pirúvica (GPT), en las *High Density Lipoprotein* (HDLc) y en los niveles de triglicéridos. Por otra parte, el GIM carotideo pasó de $0,48 \pm 0,08$ mm a $0,37 \pm 0,07$ mm, $p < 0,001$, relacionándose esta variación con el GIM carotideo inicial independientemente del sexo y la edad. El número de diagnosticados de HGNA se redujo de forma significativa (del 40,5% al 7,2%, $p < 0,0001$), esta variación se asoció a los cambios en % de grasa corporal y en IMC dependientemente de la edad. El resto de parámetros no se modificaron de forma significativa. Igualmente, también se redujo el número de casos de SM (del 26,1% al 14,4%, $p = 0,015$).

Conclusiones: la implementación de un programa estructurado de EF moderado-intenso puede disminuir el exceso ponderal y la salud cardiovascular en niños en edad escolar, reduciendo la prevalencia de SM. A pesar de que las patologías metabólicas son una realidad en la población infantil, su asociación con el exceso ponderal resulta más difícil de establecer que en el adulto, quizás por el corto tiempo de evolución de ambas.

I. INTRODUCCIÓN

1. Caracterización de la obesidad infantil

1.1. Definición

Desde un punto de vista teórico, la obesidad infantil se define como un exceso de grasa corporal en relación al valor esperado para la edad, el sexo y la altura(1).

Otra definición, más útil desde el punto de vista práctico, es la que da la OMS, que define la obesidad como una situación en la que la grasa corporal acumulada puede producir problemas de salud(2).

1.2. Criterios y métodos para el diagnóstico

Dado que resulta imposible hacer una medición directa de la grasa corporal *in vivo*, en los últimos años han ido surgiendo múltiples métodos de medida indirecta, cada vez más complejos y precisos. Algunos ejemplos son la hidrodensitometría, la

absorciometría de rayos X de doble energía, el análisis de la impedancia bioeléctrica o métodos de imagen como la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética nuclear (RMN). Sin embargo, estos métodos suelen conllevar una complejidad técnica y un elevado coste que los hacen poco apropiados para su uso, tanto en la práctica clínica habitual como en estudios epidemiológicos. Esto nos ha llevado a volver a recurrir a los métodos más sencillos, basados en la estimación a partir de datos antropométricos de fácil obtención. El más utilizado en esta categoría es el IMC(3–5), calculado mediante la fórmula de Quetelet:

$$\text{IMC} = \text{peso (kg)}/\text{talla (m)}^2$$

El IMC guarda muy buena correlación con otros métodos indirectos de medición de grasa corporal y tiene una alta sensibilidad, cercana al 100%(1). Su principal inconveniente es la baja especificidad (36-66%) que le confiere el hecho de no distinguir entre masa grasa y masa libre de grasa. Además, presenta algunas limitaciones en los niños menores de 2 años, los atletas, algunos grupos étnicos y los adolescentes (por la influencia del estadio puberal en la masa grasa)(6).

Con el fin de mejorar la especificidad del IMC, su determinación puede ir acompañada de otras mediciones que pueden aportar información útil sin aumentar excesivamente el coste, en concreto, la medición de los pliegues cutáneos, una medida que ha sido básica durante muchos años pero que en la actualidad se ha quedado obsoleta y ha sido sustituida por los métodos más precisos arriba mencionados, en concreto, la impedancia bioeléctrica, ya que suele estar disponible en la mayoría de centros especializados.

La bioimpedanciometría se basa en la premisa de que cada compartimento corporal presenta una resistencia concreta al paso de una corriente eléctrica para calcular la proporción de masa grasa y de masa libre de grasa. Entre las ventajas de esta técnica se encuentran que es un método barato, seguro, sencillo de realizar, portátil y que requiere una colaboración mínima por parte del sujeto. Sin embargo, puede tener ciertas limitaciones, como la incapacidad para discernir entre el agua del compartimento intracelular y la del extracelular; la necesidad de instalar distintos *software* para cada etnia, por las variaciones de distribución de grasa corporal que puede haber entre ellas; o el hecho de que, al ser un modelo bicompartimental, solamente ofrece información sobre la proporción de masa grasa y de masa libre de grasa, sin llegar a evaluar otros tejidos(7). Por otra parte, advertir que sí es un método validado para la valoración de masa grasa en poblaciones infantiles(8,9).

A partir de los 18 años, edad en la que se estima que el desarrollo puberal ha finalizado, no es necesario referenciar el IMC a la edad y el sexo. Sin embargo, en los niños esto resulta indispensable. Con este fin, ha ido extendiéndose el uso de las gráficas de referencia poblacionales:

- A nivel nacional, desde principios del siglo XXI se han publicado dos estudios. En primer lugar, en el año 2002, la Fundación de Faustino Orbegozo publicó el Estudio Longitudinal Español de Crecimiento(10). Realizado entre los años 1978 y 2000, incluyó 549 niños de los estudios de crecimiento de Barcelona, Bilbao y Zaragoza. Al tratarse de un estudio longitudinal, sus gráficas ofrecen la posibilidad de calcular la velocidad de crecimiento, lo que es de gran utilidad para valorar el desarrollo en la práctica clínica habitual(11).
- Más tarde, en el año 2010, Carrascosa et al. publicaron el Estudio Transversal Español(12), realizado sobre una muestra de casi 40 000 sujetos que abarcan todos los momentos del desarrollo, desde el nacimiento hasta la edad adulta. Este estudio, más dirigido a establecer puntos de corte de IMC para bajo peso, sobrepeso y obesidad, destaca porque su amplio tamaño muestral permite definir los percentiles extremos con mayor precisión. En la actualidad las gráficas de Carrascosa et al., son las recomendados para la práctica clínica habitual en nuestro país(11).
- A nivel internacional, la OMS publicó sus gráficas de referencia entre los años 2006 y 2007(13). Para ello se realizó un estudio longitudinal y otro transversal en niños de 0 a 5 años y, mediante la extrapolación estadística de los datos del *National Center for Health Statistics* (NCHS) y los suyos propios de 1977, se proyectaron las referencias para la población de 5 a 19 años. Algunos autores han criticado su validez por basarse en un estudio de hace más de 30 años, sin embargo, otros ven en ello una ventaja, ya que, con el aumento de la prevalencia de sobrepeso y obesidad infantiles, las gráficas basadas en estudios más recientes pueden llegar a normalizar cifras de IMC que podrían asociarse a complicaciones metabólicas en la edad adulta(11). Al ser gráficas internacionales, son de gran utilidad a la hora de comparar poblaciones, sin embargo, pierden validez para estudios en poblaciones concretas(11).

- Merecen una mención las gráficas del *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), realizadas a partir de los datos obtenidos en las encuestas poblacionales estadounidenses de 1963 a 1994(14). Son las recomendadas para estudios poblacionales realizados en países sin gráficas de referencia propias(1), no obstante, no están validadas para la población española.

Así como en la población adulta fue relativamente fácil calcular las cifras de IMC a partir de las cuales comienzan a aparecer complicaciones y establecer así los puntos de corte para sobrepeso (25 kg/m^2) y obesidad (30 kg/m^2)(15) (Figura 1); en la población infantil esta tarea resulta más complicada, ya que, como adelantábamos es inusual que el exceso de peso produzca complicaciones a corto plazo.

Para subsanar este problema existen dos posibilidades. La primera consiste en dar una definición estadística de sobrepeso y obesidad estableciendo el punto de corte para el primero en la media poblacional + 1 desviación estándar (DE) y para el segundo en la media + 2 DE. Así, para las gráficas expresadas en percentiles, esto coincide con un percentil 85 para sobrepeso y 95 para obesidad, aunque en nuestro medio se prefiere trabajar con el percentil 97(1). Este es el método empleado por los creadores de las gráficas anteriormente mencionadas para definir el sobrepeso y la obesidad. La segunda solución consiste en extrapolar los puntos de corte de la población adulta a la infantil, tomando como patológico el IMC que equivale a un IMC adulto de 25 kg/m^2 para sobrepeso y a 30 kg/m^2 para obesidad. En esta premisa se basa la *International Obesity Task Force* (IOTF)(16) para establecer sus puntos de corte para sobrepeso y obesidad; siendo estos los recomendados en la realización de estudios poblacionales(1,11).

En la Tabla 1 quedan reflejados los criterios diagnósticos de las distintas gráficas de referencia para cada una de las categorías de peso.

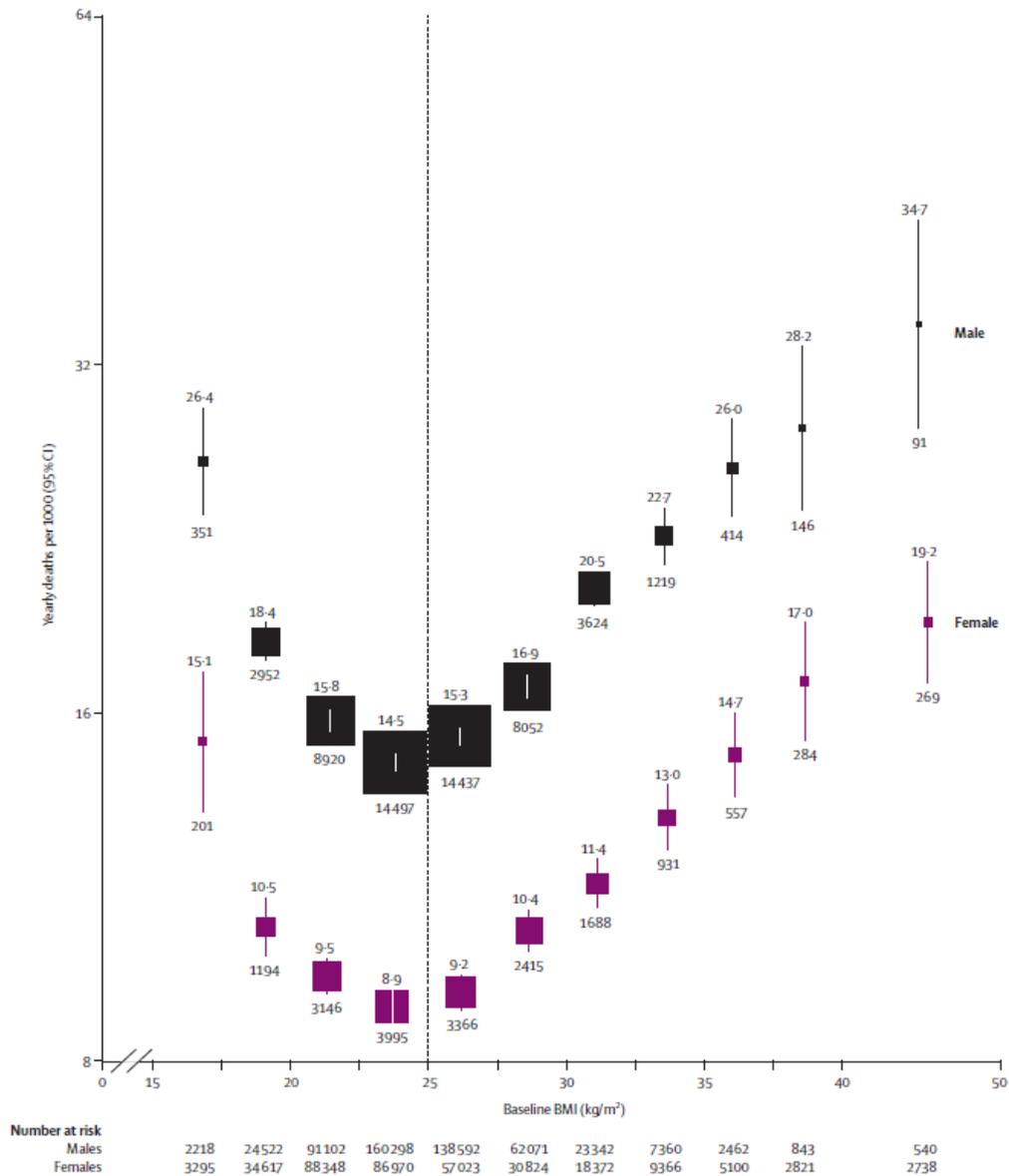


Figura 1. Curva de mortalidad asociada al IMC. Tomado de Whitacker et al.(15). IMC: índice de masa corporal

La gravedad de la obesidad más allá del percentil 99 resultaba imposible de calcular hasta que se introdujo el concepto de obesidad grado II u obesidad infantil grave, definida como un IMC \geq 120% del percentil 95(17) o un IMC \geq 35 kg/m², debiendo tomarse como válido el valor más bajo de los dos(18). La necesidad de definir un nuevo nivel de obesidad surge de la asociación lineal que mantiene esta con la aparición de complicaciones. Así, la obesidad grave, se asocia a una mayor tasa de enfermedad cardiovascular (ECV), persistencia de exceso ponderal a lo largo de la vida y muerte prematura, lo que le confiere valor pronóstico(19). Yendo un paso más allá, en 2014, se añadió la definición de obesidad grado III u obesidad infantil extrema, que

correspondería a un IMC \geq 140% del percentil 95 o \geq 40 kg/m², tomando como referencia el criterio que dé una cifra menor(18). La American Heart Association (AHA) recomienda incorporar estas dos nuevas categorías a la práctica clínica habitual con el fin de establecer medidas más agresivas para combatir las(19).

Tabla 1. Puntos de corte de IMC para bajo peso, sobrepeso y obesidad para población infantil según las distintas gráficas de referencia

	CDC(14)	Estudio Longitudinal y Estudio Transversal españoles(10,12)	OMS(13)
Bajo peso	Percentil < 5	Percentil < 5	<i>z-score</i> < -2 DE
Normopeso	Percentil 5-84	Percentil 5-84	<i>z-score</i> -2 a + 1 DE
Sobrepeso	Percentil 85-94	Percentil 85-96	<i>z-score</i> + 1 a + 2 DE
Obesidad	Percentil \geq 95	Percentil \geq 97	<i>z-score</i> > + 2 DE

IMC: índice de masa corporal. CDC: *Center for Disease Control and Prevention*. OMS: Organización Mundial de la Salud. DE: desviación estándar.

1.3. Epidemiología

La obesidad ha sido la primera enfermedad no contagiosa en adquirir la consideración de pandemia. Desde 1980 hasta 2008 la prevalencia mundial de obesidad en adultos se ha duplicado. En la mitad de los países pertenecientes a la *Organisation for Economic Cooperation and Development* (OECD) 1 de cada 2 personas es obesa, proporción que va en aumento, calculándose que dentro de 10 años, la obesidad afectará a 2 de cada 3 personas(22). Sin embargo, los datos de la OECD (Figura 2) deben interpretarse con cautela, ya que se extraen de encuestas poblacionales, basadas en datos autorreferenciados. En la actualidad, el exceso ponderal y sus comorbilidades suponen alrededor de 2,8 millones de muertes anuales(20).

La situación en la población infantil no resulta menos alarmante. Se estima que en la actualidad hay 43 millones de niños obesos a nivel mundial(21).

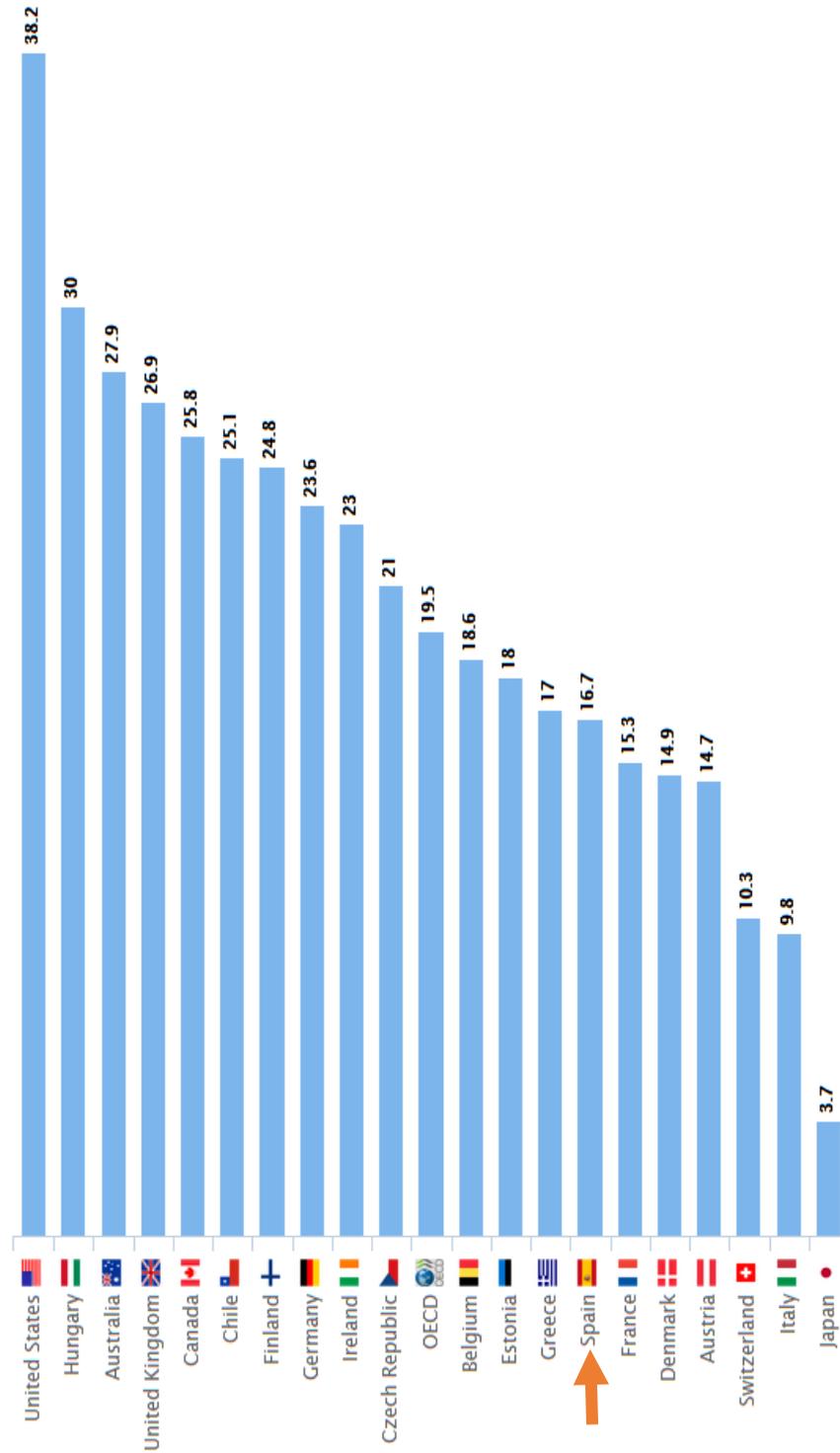


Figura 2. Prevalencia de exceso de peso en los distintos países de la OECD. Tomado de OECD 2017 Update(20). OECD: *Organisation for Economic Cooperation and Development*.

1.3.1. Prevalencia internacional

En los últimos 30 años la obesidad infantil se ha duplicado a nivel mundial y en la población adolescente ha llegado a triplicarse(21). Según datos de la IOTF, publicados en 2004, el 10% de la población infantil a nivel mundial sufre exceso ponderal y el 2-3%, obesidad, siendo estas cifras similares para ambos sexos y obedeciendo a una distribución geográfica análoga a la de la población adulta, en la que América aglutina el mayor número de casos y África es el continente menos afectado(22).

Los estudios que comparan la prevalencia de exceso ponderal en distintas regiones del mundo coinciden en situar a Estados Unidos (EEUU) a la cabeza, seguido de los países de la cuenca Mediterránea (España, Grecia, Portugal, Italia y Malta) y dejando en último lugar a los de África, Asia y Europa del Este (Figura 3)(23,24).

Centrándonos en EEUU, el país con las cifras más preocupantes a nivel mundial, los últimos estudios elevan la prevalencia de obesidad infantil al 34%(21) y de obesidad grave al 4-6%(19). Los datos de la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) de 2014 ofrecen una fotografía global del problema en el país, en el que la tendencia es a que las cifras de obesidad aumenten con la edad, siendo mayores en la población hispana (Tabla 2)(25,26).

Tabla 2. Datos sobre prevalencia de exceso ponderal de la NHANES de 2013-2014

	Sobrepeso	Obesidad	Obesidad grave
2-5 años	22,8%	9,4%	1,7%
6-11 años	34,2%	17,4%	4,3%
12-19 años	34,5%	20,6%	9,1%

Modificado de Odgen et al.(25,26). NHANES: *National Health and Nutrition Examination Survey*.

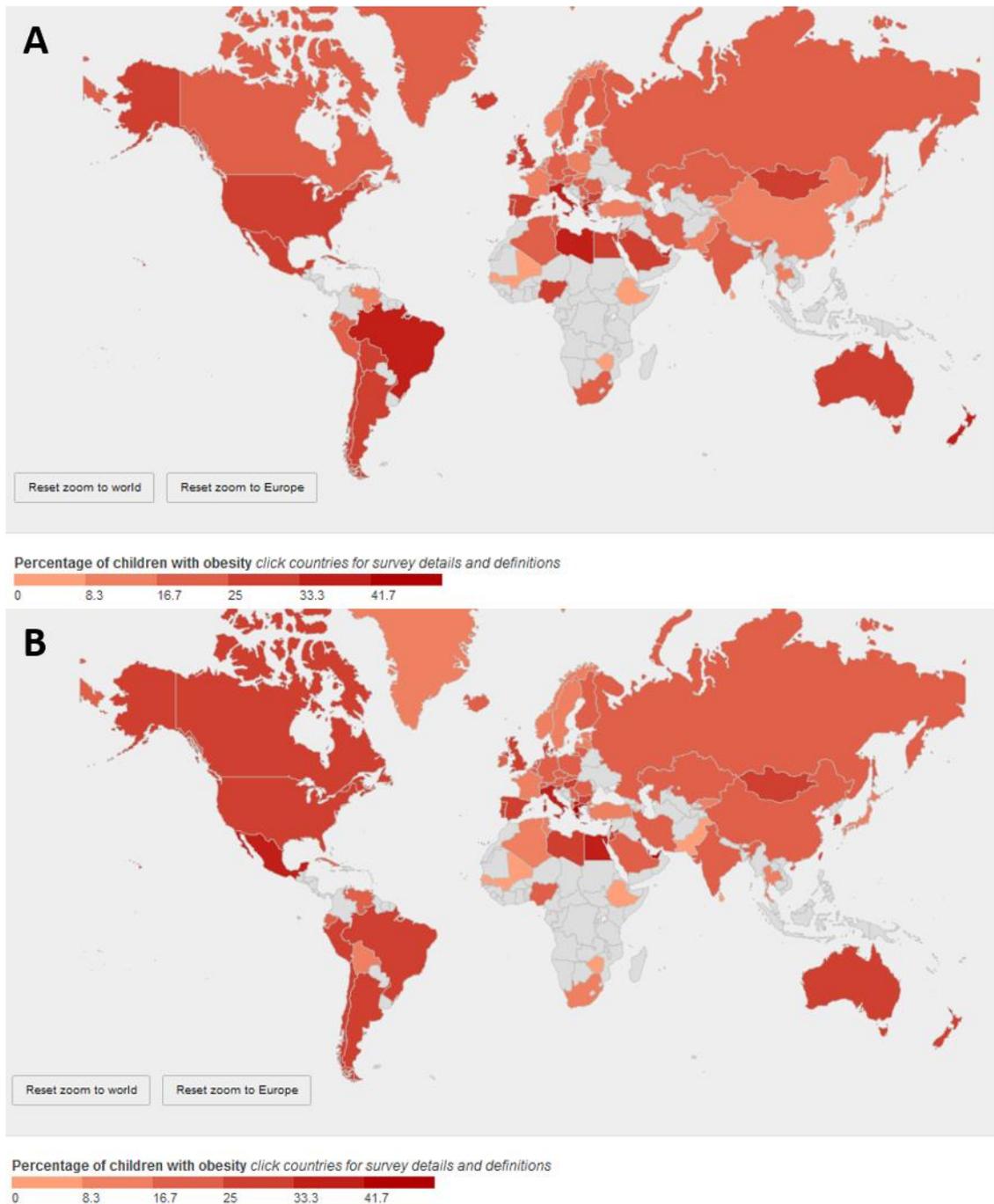


Figura 3. Mapa de la prevalencia mundial de obesidad infantil. 3A: sexo femenino.3B: sexo masculino. Tomado de WorldObesity(27).

En Europa, la prevalencia tiende a aumentar de norte a sur, pasando de un 20-30% en los países nórdicos hasta un 40-50% en los países mediterráneos, con la excepción de las islas británicas, que presentan tasas de exceso ponderal similares a las de los países del sur(24,28).

En 2008 la OMS puso en marcha la *Childhood Obesity Surveillance Initiative* (COSI), para que los distintos países de Europa dispongan de un marco en el que poner en común sus datos sobre obesidad en niños de 6 a 9 años. Confirmando lo dicho anteriormente, los datos de la iniciativa COSI ponen de manifiesto las importantes diferencias que existen entre los países del norte y del este de Europa y los de la cuenca del Mediterráneo (Figura 4). Resulta interesante destacar que entre los datos recogidos en 2008 y los de 2010 parece no existir un incremento significativo en las prevalencias(29).

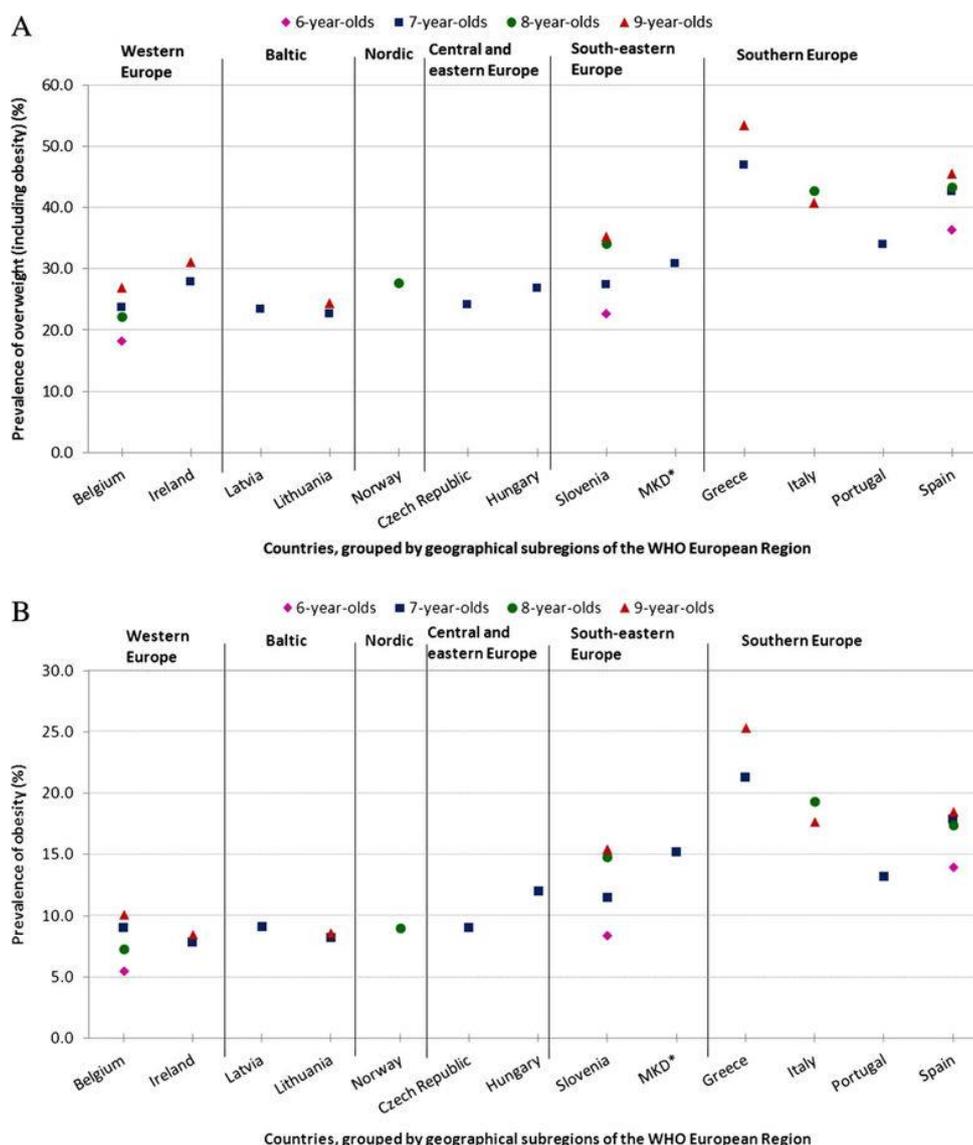


Figura 4. Prevalencia de exceso ponderal (4A) y obesidad (4B) en los países unidos a la iniciativa COSI. Tomado de Wijnhoven et al.(29). COSI: *Childhood Obesity Surveillance Initiative*.

1.3.2. Prevalencia nacional

Tras la realización del Paidós en 1984, los estudios de prevalencia en nuestro país se han sucedido a lo largo de los años. Sin embargo, resulta difícil establecer comparaciones entre ellos por la falta de una definición común para los conceptos de sobrepeso y obesidad.

Uno de los estudios más destacados es el EnKid. Realizado entre 1998 y 2000 sobre una población de 3 534 niños y adolescentes de 2 a 19 años, mostró una prevalencia de exceso ponderal del 26,3%, (sobrepeso del 12,4% y obesidad del

13,9%). Al ser un estudio multicéntrico también permitió evaluar la distribución geográfica y por sexos, mostrándose tasas mayores de exceso ponderal en el sexo masculino y en las zonas del sur de la península e islas Canarias (Figura 5).

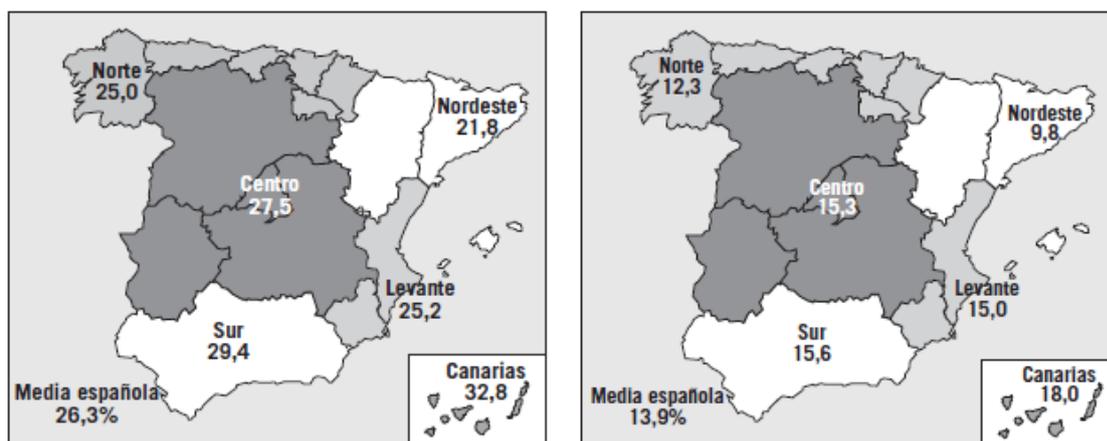


Figura 5. Prevalencia de sobrepeso (izquierda) y obesidad (derecha) por zonas del estudio EnKid. Tomado de Serra et al.(30)

Al comparar los datos del estudio EnKid, sobre prevalencia de sobrepeso y obesidad infantiles en España, con los de la NAHNES, de EEUU, se observa que en nuestro país existe una tasa global de sobrecarga ponderal menor. Sin embargo, esta tendencia se invierte para los rangos etarios de 2 a 8 años y de 12 a 14 años en el sexo femenino y de 2 a 5 años en el masculino(30).

En el contexto de la Iniciativa COSI de la OMS se han desarrollado estudios independientes en cada país para valorar la prevalencia de sobrecarga ponderal en los mismos. En España el estudio Aladino ofrece datos de los años 2011, 2013 y 2015. Los más recientes informan de una prevalencia de sobrecarga ponderal del 41,3%, de sobrepeso del 23,2% y de obesidad del 18,1%. Al contemplar la evolución de los datos, desde 2011 a 2013 hubo un incremento llamativo de la obesidad con un descenso del sobrepeso y una posterior estabilización de ambos(31–33) (Figura 6).

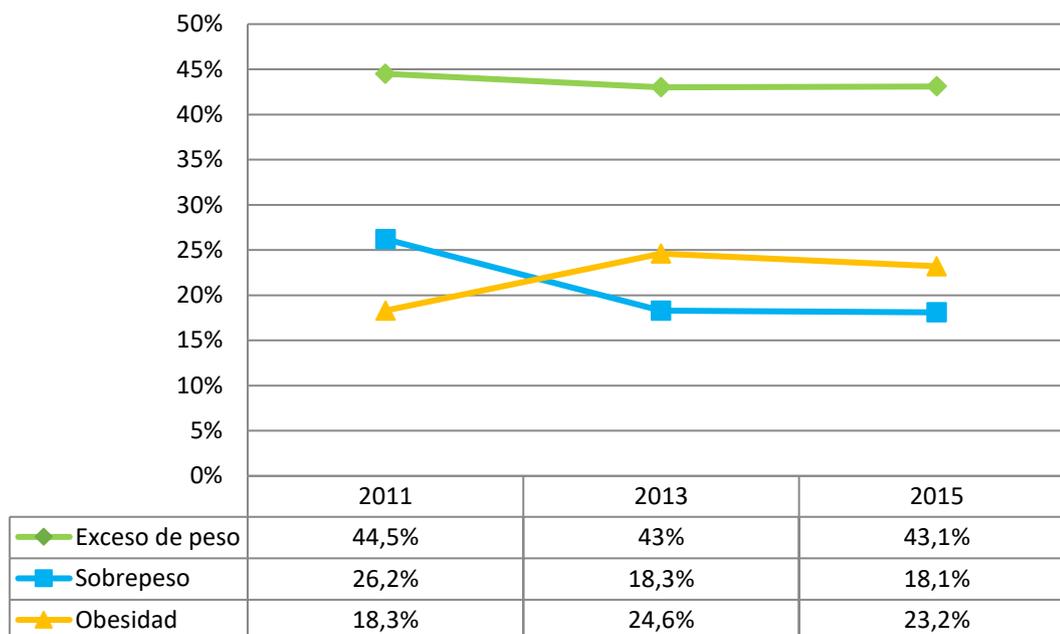
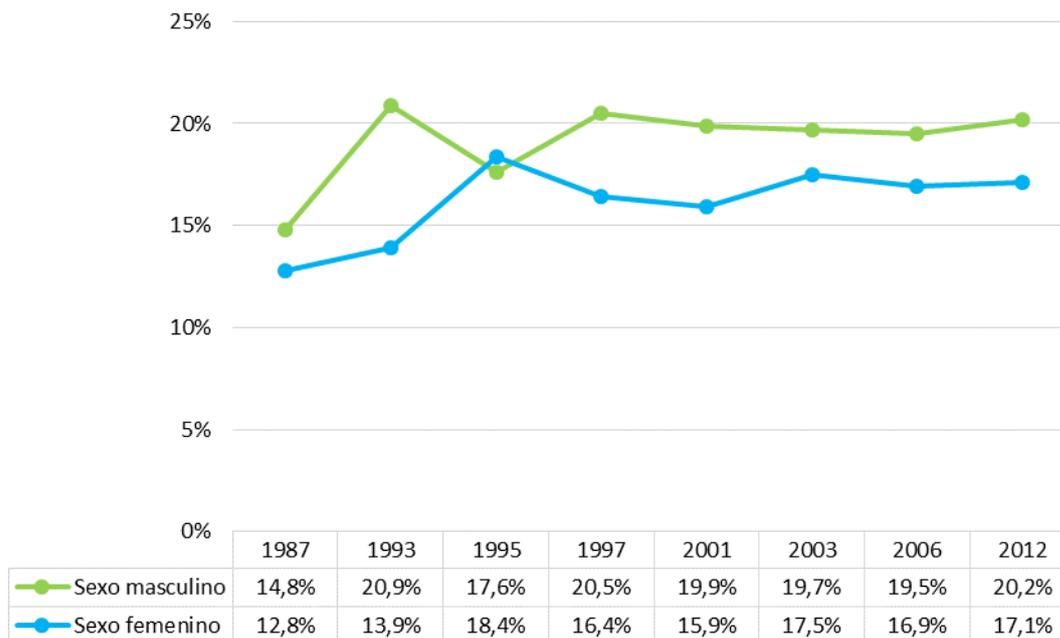


Figura 6. Comparación de prevalencias entre las 3 ediciones del estudio Aladino(31–33)

Con cierta periodicidad, en nuestro país, se realiza la llamada Encuesta Nacional de Salud (ENS), cuyos datos tienden a infraestimar el problema del sobrepeso y la obesidad infantiles, según los expertos, debido a que son extraídos de encuestas poblacionales. Así, por ejemplo, la ENS de 2012 refleja una prevalencia de sobrepeso infantil del 18,7% y de obesidad del 9%(34), siendo las referenciadas por el estudio de Sánchez Cruz et al.(35) del mismo año del 26% y el 12,6%, respectivamente. La utilidad de la ENS, por tanto, queda relegada al establecimiento de comparativas entre sexos y en el tiempo (Figura 7).

A. Sobrepeso



B. Obesidad

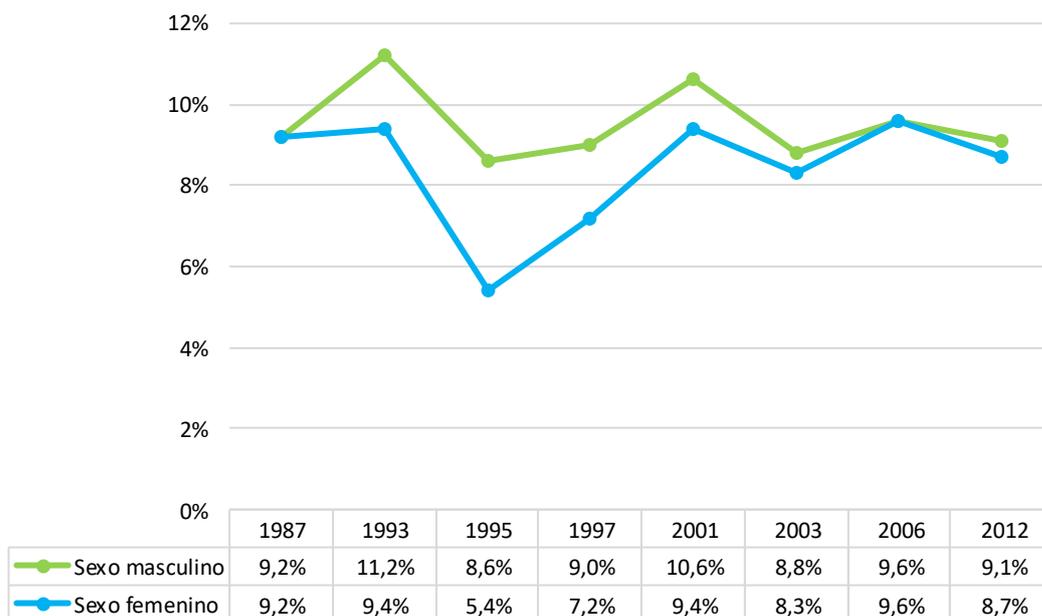


Figura 7. Comparativa por sexos de la prevalencia de sobrepeso (7A) y obesidad (7B) de las distintas ENS. Modificado de ENS(34). ENS: Encuesta Nacional de Salud.

En la Tabla 3 se muestra una recopilación de estudios sobre obesidad infantil realizados en el territorio español, tanto a nivel nacional como regional.

Tabla 3. Estudios de prevalencia de sobrepeso y obesidad infantiles realizados en España

Estudio	Año	Tamaño de la muestra	Población	Edades	Gráfica de referencia	Prevalencia sobrepeso*	Prevalencia obesidad*
Estudios a nivel nacional							
Cuatro Provincias(36)	1998-1999	1112	Murcia, Orense, Madrid, Cádiz	6-7 años	IOTF	28,9-34,5%	8,5-15,7%
Enkid(30)	2005	3534	España	2-24 años	Hernández	12,9%	13,9%
AVENA(37)	2005	2160	Madrid, Granada, Santander, Zaragoza, Murcia	13-19 años	IOTF	Exceso ponderal: M: 25,9% F: 19,3%	M: 5,68% F: 3,08%
ENS(34)	2006	7041	España	2-17 años		18,7%	8,9%
Aladino(32)	2011	7659	España	6-9,9 años	OMS	26,1%	19,1%
ENS(34)	2012	5495	España	0-14 años		18,3%	9,6%
Sánchez Cruz et al.(35)	2012	978	España	8-17 años	OMS	26%	12,6%

*M: sexo masculino. F: sexo femenino. IOTF: *International Obesity Task Force*. ENS: Encuesta Nacional de Salud. OMS: Organización Mundial de la Salud.

Tabla 3 (continuación). Estudios de prevalencia de sobrepeso y obesidad infantiles realizados en España

Estudio	Año	Tamaño de la muestra	Población	Edades	Gráfica de referencia	Prevalencia sobrepeso*	Prevalencia obesidad*
Estudios a nivel nacional							
Aladino(35)	2013	3426	España	7-8 años	OMS	24,6%	18,4%
Thao(38)	2013-2014	20 636	Andalucía, Aragón, Baleares, Castilla la Mancha, Cataluña, Galicia, Madrid	3-12 años	IOTF	19,9%	6,7%
Aladino(33)	2015	10 899	España	6-9 años	OMS	23,2%	18,1%
Estudios a nivel regional							
Ruíz Pérez et al.(39)	1993-2003	394	Alicante	6-11 años	Hernández	16%	14%
Sánchez Echenique et al.(40)	1995	73 490	Navarra	5-19 años	OMS	28%	7,9%
Cuenca(41)	1998	1015	Cuenca	9-17 años	IOTF	26,6%	3,9%
Marrodán(42)	1999-2002	7228	Madrid	6-12 años	IOTF	M: 21,6% F: 25%	M: 6% F: 5,9%

*M: sexo masculino. F: sexo femenino. OMS: Organización Mundial de la Salud. IOTF: *International Obesity Task Force*.

Tabla 3 (continuación). Estudios de prevalencia de sobrepeso y obesidad infantiles realizados en España

Estudio	Año	Tamaño de la muestra	Población	Edades	Gráfica de referencia	Prevalencia sobrepeso*	Prevalencia obesidad*
Estudios a nivel regional							
Crescente et al.(43)	2003	1105	Galicia	6-17 años	CDC	M: 19'5% F: 18'9%	M: 20'4% F: 20'2%
García et al.(44)	2004	1317	Almería	2-16 años	IOTF	22,4%	9,5%
Larrañaga et al.(45)	2004-2005	1178	País Vasco	4-18 años	IOTF	22,9%	5,4%
Henríquez et al.(46)	2004-2005	1002	Gran Canaria	12-14 años	IOTF	M: 21% F: 22,2%	M: 7,8% F: 7,2%
Soriguer et al.(47)	2005	2656	Andalucía oriental	6-15 años	Hernández		10,4%
Villagrán Pérez et al.(48)	2005-2006	1283	Cádiz	3-6 años	Hernández	M: 14,8% F: 18,8%	M: 9,6% F: 14,1%
Espín López et al.(49)	2005-2011	17 894	Murcia	2-14 años	IOTF	20,6%	11,4%

*M: sexo masculino. F: sexo femenino. CDC: *Center for Disease Control and Prevention*. IOTF: *International Obesity Task Force*.

Tabla 3 (continuación). Estudios de prevalencia de sobrepeso y obesidad infantiles realizados en España

Estudio	Año	Tamaño de la muestra	Población	Edades	Gráfica de referencia	Prevalencia sobrepeso*	Prevalencia obesidad*
Estudios a nivel regional							
Pesquera Cabezas(28)	2008	60 015	Cantabria	2-15 años	CDC, Hernández	CDC: 30,8% Hernández: 16,8%	CDC: 12,4% Hernández: 3,9%
Martínez López et al.(50)	2008-2009	2811	Jaén	6-12 años	IOTF	13,7%	14,5%
González Jiménez et al.(51)	2012	977	Granada	0-19 años	Hernández	22,3%	9,12%
ESNUPI-AS(52)	2012	89 989	Asturias	0-14 años	OMS	22,5%	10,9%

*M: sexo masculino. F: sexo femenino. CDC: *Center for Disease Control and Prevention*. IOTF: *International Obesity Task Force*. OMS: Organización Mundial de la Salud.

A modo de resumen, y tras revisar los estudios anteriormente citados podemos resaltar algunos puntos. En primer lugar destaca que, sin poder llegar a establecer una prevalencia exacta de sobrepeso y obesidad infantiles en nuestro país, parece que estas se han ido estabilizando en los últimos años. En segundo lugar, las tasas de exceso ponderal son mayores en el sexo masculino y en las zonas del sur de la península y las islas Canarias.

1.3.3. Prevalencia en la Región de Murcia

En 2011, Espín Ríos et al.(49) publicaron un estudio analizando la tendencia del sobrepeso y la obesidad infantiles en la última década en la Región de Murcia. Sus datos son similares, o quizá algo menores que las medias nacionales obtenidas en los estudios EnKid(30) y Aladino(31–33), así, sitúan la tasa de sobrecarga ponderal en el 32%, de sobrepeso en el 20,6% y de obesidad en el 11,4% (Figura 8).

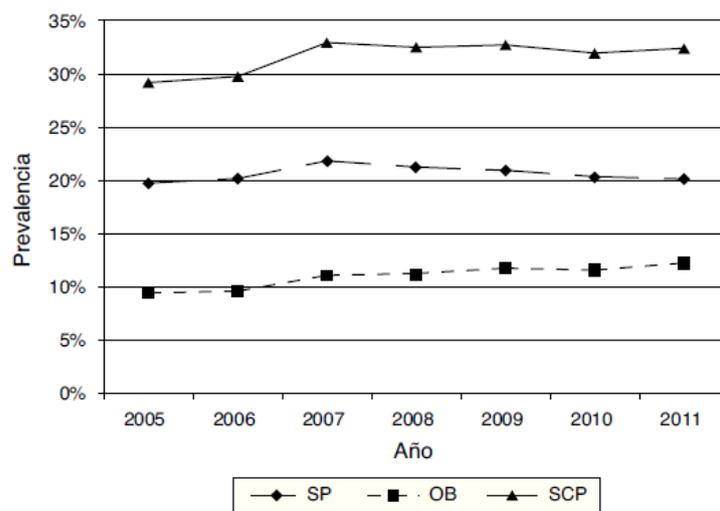


Figura 8. Prevalencia de sobrepeso (SP), obesidad (OB) y sobrecarga ponderal (SPC) en la Región de Murcia desde 2005 hasta 2011. Tomada de Espín Ríos et al.(49)

Al igual que ocurre a nivel nacional, los datos extraídos de la ENS infraestiman la prevalencia de la obesidad infantil en nuestra región. Sin embargo, resultan útiles para situar a Murcia en el marco nacional(34) (Figura 9).

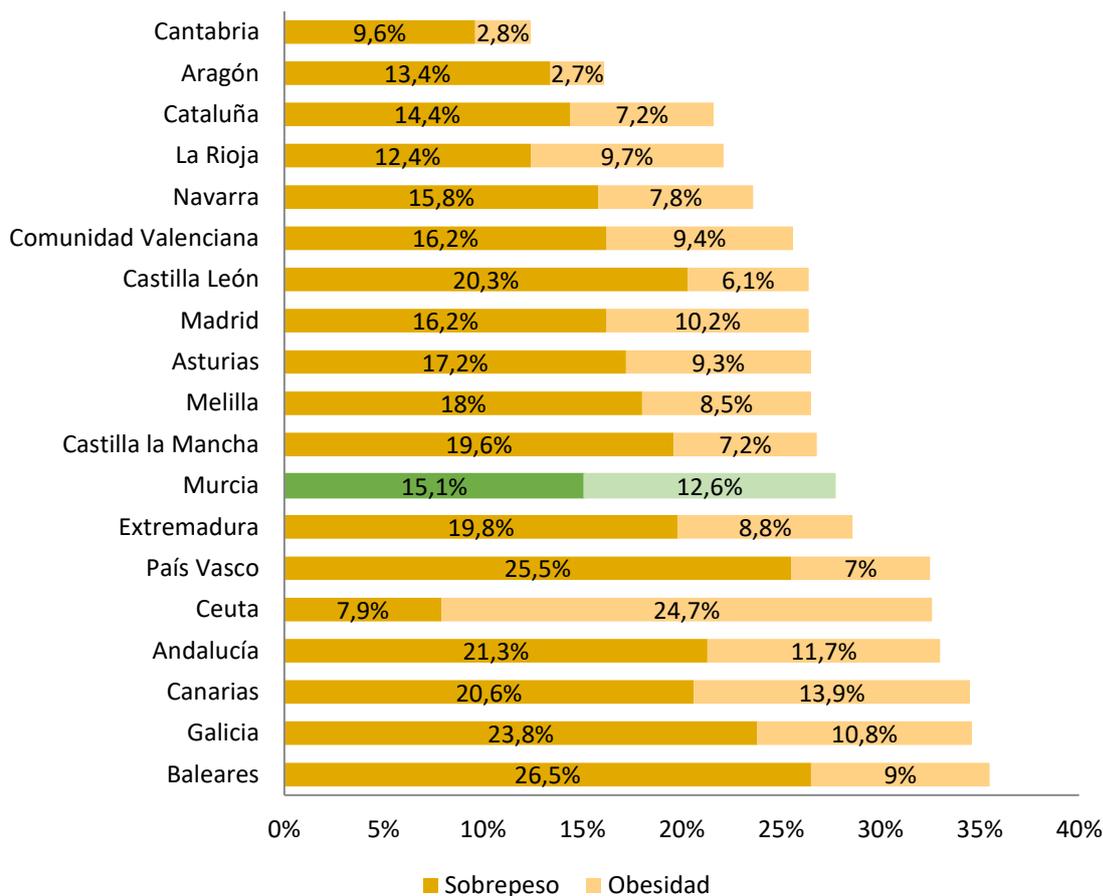


Figura 9. Prevalencia de sobrepeso y obesidad por Comunidades Autónomas en la ENS de 2012. Modificado de ENS 2012 (34). ENS: Encuesta Nacional de Salud.

1.4. Fisiopatología de la obesidad

Aunque aún queda un largo camino para llegar a comprender todos los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la obesidad, en la actualidad se conoce que el peso corporal está controlado por un complejo sistema regulador encargado de articular respuestas multisistémicas que condicionan el apetito, la saciedad y el gasto calórico. En él participan diversas moléculas provenientes de casi todos los órganos del cuerpo, en especial del tejido adiposo, el páncreas, el hígado, el músculo y el sistema nervioso central (SNC).

En este complejo circuito podemos diferenciar dos pasos. En primer lugar, los péptidos, hormonas y señales mecánicas provenientes del tubo digestivo, el tejido adiposo y otros órganos como el músculo y el hígado, a los que llamaremos *señales aferentes*, llegan al hipotálamo y otros núcleos del SNC, donde estimulan la formación

de las *señales eferentes*, una serie de estímulos que intervendrán en la regulación del hambre y la saciedad(53).

El centro cerebral encargado de regular el apetito y la saciedad consta de cinco estructuras y las complejas relaciones que entre ellas se establecen(53):

1. El núcleo del tracto solitario, situado en el tronco cerebral, es el encargado de recibir las señales provenientes del intestino tras la ingesta, las cuales son transportadas por el nervio vago.
2. El núcleo arqueado, situado en la base del hipotálamo, es el que recibe la mayor parte de señales hormonales; consta de dos grupos neuronales bien diferenciados: el sistema Neuropeptido Y (NPY)/Péptido relacionado con el agutí (AgRP), que expresa señales orexígenas; y el sistema Proopiomelanocortina (POMC)/*Cocaine-amphetamine-regulated transcript* (CART), que expresa señales anorexígenas.
3. El núcleo paraventricular, recibe las señales del núcleo arqueado.
4. El hipotálamo ventromedial o centro de la saciedad.
5. El hipotálamo lateral, también conocido como centro del hambre.

Estos núcleos reciben diversas señales, tanto humorales como mecánicas, desde los tejidos periféricos y las integran con el fin de regular el apetito y modificar el gasto energético (Tabla 4).

Tabla 4. Señales que actúan a nivel de los centros cerebrales para regular el apetito

	Señales orexígenas	Señales anorexígenas	Lugar de actuación
Tejido adiposo		Leptina	Núcleo arqueado
	Ghrelina		Núcleo arqueado
Tubo digestivo		CCK, PP, YY, GLP-1, GIP, Oxintomodulina, Señales mecánicas: pH gástrico, distensión gástrica	Núcleo del tracto solitario
Sistema endocrino	GH	Insulina	
Neurotransmisores	Noradrenalina	Serotonina	

Modificado de Pérez Arellano(53), Jameson, et al.(54) y González-Jiménez et al.(55). CCK: Colecistoquinina. PP: Polipéptido pancreático. YY: Péptido tirosina tiroisina. GLP-1: Péptido similar al glucagón 1. GIP: Polipéptido inhibitorio gástrico. GH: *Growth Hormone*.

De todas estas, la leptina es la hormona más estudiada y la que parece tener una mayor contribución en la regulación del sistema. La leptina se produce en el tejido adiposo, por lo que su concentración circulante es directamente proporcional a la masa grasa del sujeto. Su secreción es pulsátil y va incrementándose a lo largo del día para volver a decrecer durante las horas de sueño. Tras atravesar la barrera hematoencefálica y llegar al núcleo arqueado la leptina cumple su misión anorexígena mediante dos mecanismos complementarios, por una parte impulsa la producción de hormona estimulante de melanocitos (Msh) por el sistema POMC/CART, la cual va estimular la aparición de saciedad a través de su acción en el núcleo paraventricular. Por otra parte, ejerce una acción inhibitoria en el sistema NPY/AgRP, por lo que, al llegar menor cantidad de NPY al núcleo paraventricular, disminuirá la sensación de hambre(53–55) (Figura 10).

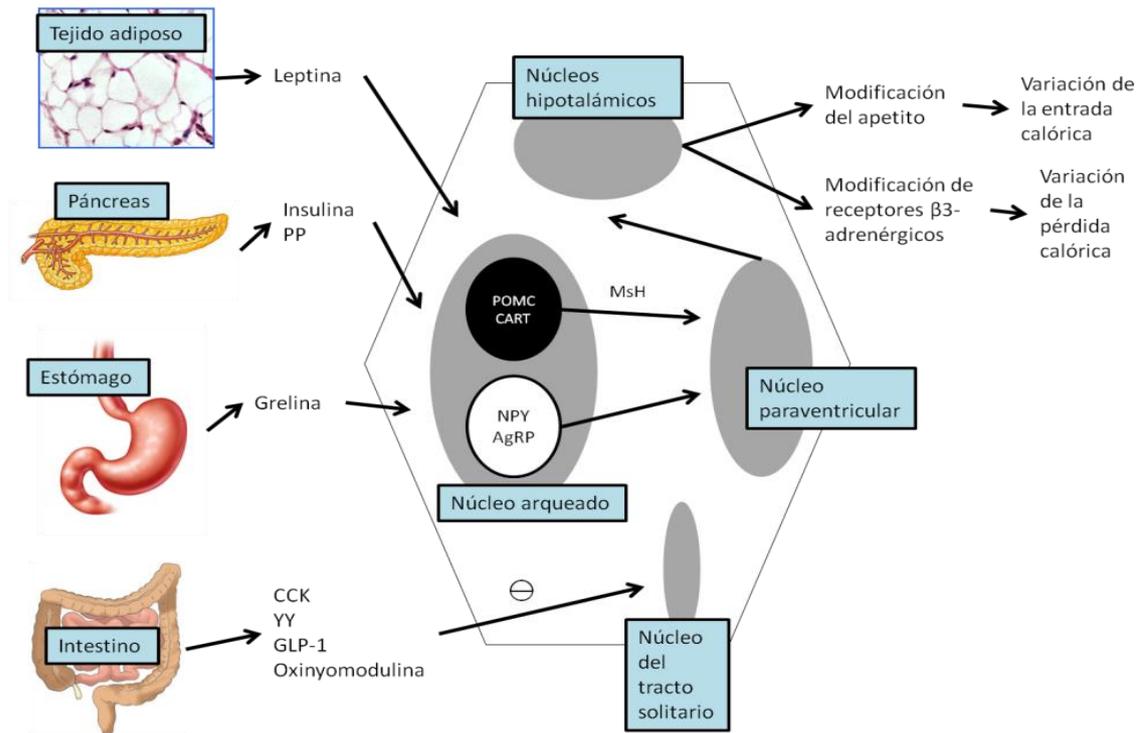


Figura 10. Representación esquemática de la regulación del apetito y el gasto energético. Modificado de Pérez Arellano(53). PP: polipéptido pancreático. POMC: proopiomelanocortina. CART: *Cocaine-amphetamine-regulated transcript*. MSH: Hormona estimulante de melanocitos. NPY: Neuropeptido Y. AgRP: Péptido relacionado con el agutí. CCK: colecistoquinina. YY: Péptido tirosina tirosina. GLP-1: Péptido similar al glucagón 1.

Resulta contradictorio el hecho de que las personas con mayor grasa corporal presenten mayores cantidades de una hormona anorexígena como es la leptina, sin embargo, se conoce que la leptina de los obesos no funciona con normalidad, aunque se desconoce la causa. Se ha postulado que podría deberse a una resistencia periférica, de manera análoga a lo que ocurre con la insulina, a una pérdida de la transducción de la señal desde el receptor o a alteraciones en el sistema POMC/CART(55,56)

1.5. Etiopatogenia de la obesidad

La obesidad, como la gran mayoría de patologías, es el resultado de la interacción de múltiples factores. Dejando a un lado la obesidad secundaria, se puede afirmar que el exceso ponderal en la edad infantil está producido por una interacción entre factores genéticos y ambientales.

Algunos autores otorgan gran importancia al componente genético de la obesidad. Para ellos, los factores ambientales ejercen su mayor influencia en los primeros años de vida, produciendo diversas modificaciones epigenéticas, y van perdiendo su importancia hacia la mitad de la adolescencia(57). Otros, sin embargo, resaltan la importancia de los factores ambientales en la etiopatogenia de la obesidad, al fin y al cabo, son los únicos modificables(58).

1.5.1. Factores genéticos

Existen alrededor de 127 genes implicados en el desarrollo de la obesidad(59). La variación genética más frecuentemente identificada son los polimorfismos del gen del receptor de la melanocortina 4 (MC4R) cuyas mutaciones son, por otra parte, la causa más frecuente de obesidad monogénica. También se ha descrito la implicación de variaciones genéticas en otras adipoquinas y de sus receptores, como el del receptor adrenérgico β 3 (ADRB3), el de la prohormona convertasa 1 (PCSK1), o el del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF); y de los sistemas dopaminérgico, serotoninérgico y cannabinoide, también implicados en el control del hambre y la saciedad(59).

Entre los genes descubiertos últimamente que parecen guardar relación con el IMC humano está *el Fat Mass and Obesity Associated (FTO)*, que participa a nivel cerebral en la regulación de la homeostasis energética y en los sistemas de recompensa(60).

Recientes estudios han demostrado que algunos de los genes nombrados, como el MC4R, el BDNF o el FTO, parecen estar en relación con el desarrollo precoz de la obesidad, incluso en los primeros años de vida(61).

No conviene olvidar que, dado que existen más de 100 genes relacionados con la obesidad, una pequeña variación en uno de ellos no implica necesariamente el desarrollo de la misma, aunque sí marca la tendencia hacia una mayor ganancia ponderal ante el mismo entorno favorable(59–61).

Cada vez existe mayor evidencia de que la influencia de determinados factores en etapas críticas de la vida puede influir en el posterior desarrollo de enfermedades como la obesidad. Se denomina modificaciones epigenéticas a los procesos que inducen

cambios en la forma de expresión de los genes sin alterar su secuencia, consiguiendo que dos personas genéticamente idénticas muestren fenotipos distintos(59).

Los cambios epigenéticos más estudiados son la metilación del ácido desoxirribonucleico (ADN) en las regiones promotoras y los cambios en la cromatina por acetilación de histonas o metilación de ácido ribonucleico (ARN), sin embargo, no son los únicos implicados. Estos mecanismos pueden comenzar a modificar la expresión de los genes de un individuo desde los primeros momentos de su vida fetal, haciendo que los cambios perduren durante toda su existencia. En este fenómeno, conocido como programación fetal, influyen diversos factores maternos, como el peso, la alimentación durante el embarazo, los hábitos tóxicos y algunas enfermedades metabólicas. Las modificaciones epigenéticas podrán continuar apareciendo durante los primeros años de vida, influidas por el peso al nacer o por la lactancia materna, entre otros factores(59).

El concepto de epigenética surgió en los años 50, al observarse que los niños nacidos en época de hambruna presentaban mayores tasas de obesidad en su vida adulta. A partir de entonces se han sucedido multitud de estudios con el objetivo de demostrar que algunos acontecimientos de la vida fetal y la primera infancia tienen influencia en el posterior desarrollo de obesidad(59).

Uno de los factores más explorados ha sido el peso al nacer. Así, tanto los nacidos con exceso como con defecto ponderal parecen presentar una mayor predisposición para el desarrollo de obesidad, resistencia a la insulina y ECV a partir de la pubertad(62–65). En esta línea, también se ha observado que el fenómeno *catch up*, que permite a los nacidos pequeños para la edad gestacional alcanzar un peso y talla acordes a su edad, se relaciona con una mayor propensión a padecer SM en la edad adulta(66,67).

La alimentación de la madre durante la gestación también parece tener su papel en la programación fetal, influyendo tanto por exceso como por defecto. Los niños nacidos de madres malnutridas presentan el conocido como fenotipo ahorrador, que se ha relacionado con la aparición de obesidad, resistencia insulínica y ECV en la edad adulta(59,68,69). Por otra parte, la sobrealimentación de la madre durante la gestación induce una serie de cambios neuroendocrinos y en las vías metabólicas del feto que conllevan la aparición de resistencia a la insulina y a la leptina, un incremento de la tendencia a la adipogénesis y disminución de la saciedad(59). El consumo excesivo de bebidas azucaradas durante la gestación se relaciona con un mayor IMC en la descendencia, independientemente del peso materno(70).

El peso de la madre y su ganancia ponderal durante la gestación se postulan como predictores independientes del peso al nacer de la descendencia y de su ganancia ponderal durante la infancia(71,72).

Otro factor determinante es la aparición de patologías metabólicas gestacionales, como la diabetes o la preeclampsia. La primera se relaciona con un aumento del IMC en la adolescencia y un riesgo incrementado de padecer SM e insulinoresistencia de manera precoz(59,73). Por su parte, la preeclampsia predispone a un mayor IMC y cifras de tensión arterial (TA) durante la infancia y adolescencia, independientemente del peso al nacer(74,75).

Así, se ha demostrado que la alimentación durante los primeros años de vida es un potente modificador epigenético. La lactancia materna parece proteger del exceso ponderal(66), mientras que el consumo de leches enriquecidas con proteínas se relaciona con un peso mayor en los siguientes años, aunque se desconoce si a expensas de masa grasa o masa magra(76).

La asociación de la exposición durante los primeros años de vida a determinadas toxinas, conocidas como disruptores endocrinos, con la aparición de obesidad parece un hecho. En esta categoría encontramos algunas sustancias como el Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) o el Bisfenol A, que se relacionan con un aumento del IMC a expensas de grasa visceral, de transaminasas y de insulinoresistencia(77,78).

1.5.2. Factores ambientales

A la cabeza en cuanto a los desencadenantes ambientales de la obesidad se encuentra la alimentación. El aumento del consumo calórico en las últimas décadas es una de las principales causas de la actual epidemia de obesidad. En el caso de los niños, este problema se ve incrementado por la falta de consciencia de perjuicio al consumir determinados alimentos. En ellos, el papel educacional de padres y profesores es fundamental para sentar las bases de una alimentación saludable. La Encuesta Nacional de Alimentación en la población Infantil y Adolescente (ENALIA), publicada en 2015, recoge la frecuencia con la que se consumen determinados alimentos en la población infantil española. En el rango de edad de 3 a 17 años estos datos no resultan muy alentadores; ya que solamente el 3% de los encuestados consume más de una ración de verduras al día; el mismo porcentaje que toma alimentos restringidos (bollería,

dulces, azúcar de mesa, chocolate, patatas fritas, embutidos, etc.) a diario. Las recomendaciones sobre consumo de fruta se cumplen por el 30% de los participantes y entre el 50 y el 80% toma alimentos proteicos de dos a tres veces por semana. Las legumbres se consumen tres veces por semana en un 65% de los casos y alrededor de la mitad toma dos raciones de lácteos al día(79).

Desde los años 70 el consumo energético medio se ha incrementado en 200-600 kcal por persona y día, calorías que provienen, en su mayoría, de alimentos procesados y ricos en grasas saturadas, proteínas y azúcares refinados(80). El desarrollo de la obesidad infantil se ha relacionado con el aumento masivo del consumo de dichos alimentos y la disminución del de frutas, verduras y cereales integrales(48,76,81,82).

En el caso de la población infantil, el consumo de bebidas azucaradas adquiere gran relevancia. Si se incluyen en esta categoría los refrescos y los zumos envasados, el riesgo de obesidad se multiplica por 5 para los niños que los toman a diario(83–86). En la Encuesta ENALIA el 14% de los participantes tomaba zumos procesados a diario y casi el 5% consumía refrescos azucarados todos los días(79).

Junto con el empeoramiento de los hábitos alimenticios, la falta de AF es la principal causa del aumento de la prevalencia de obesidad en los países industrializados. En ellos las actividades que anteriormente requerían esfuerzo físico han ido mecanizándose progresivamente; en el caso de la población infantil, existe una clara tendencia al cambio de entretenimientos por otros más sedentarios.

Las distintas sociedades científicas recomiendan al menos 60 minutos diarios de AF en niños y adolescentes(87,88), así como reducir el tiempo dedicado a labores sedentarias (ver la televisión, utilizar el ordenador o jugar a videojuegos) a menos de 120 minutos al día(89). En nuestro país el cumplimiento de estas recomendaciones resulta deficiente. Alrededor de la mitad de los niños pasa más de 2 horas al día delante de una pantalla, dedicándole a esta actividad hasta diez veces más tiempo que a la realización de EF, cuya práctica es insuficiente en el 30% de los niños y el 50% de las niñas(24,48,90).

Diversos estudios relacionan el sedentarismo con un riesgo hasta dos veces mayor de padecer sobrepeso y obesidad en la infancia, aumentando la masa grasa alrededor de un punto por cada hora que los niños pasan delante de una pantalla(91–93). A estas edades la televisión es especialmente dañina, más que los videojuegos o el ordenador, debido a la influencia de la publicidad. Parece existir evidencia de que el

incremento de IMC asociado a la televisión ocurre más por la visualización de anuncios de dulces y otros alimentos hipercalóricos que por el sedentarismo que dicha actividad conlleva(94,95).

En los últimos años, como una alternativa a los juegos sedentarios, se han desarrollado los *exergames* o videojuegos que implican movimientos corporales. No obstante, la AF que con ellos se desarrolla no pasa de ser ligera o, como mucho, moderada, por lo que su función sería la de sustituir a los videojuegos clásicos pero nunca al EF(96,97).

Múltiples estudios asocian la falta de sueño con un aumento de masa grasa, sobre todo visceral, y de resistencia insulínica(98–100).

El mecanismo por el cual la privación de sueño se relaciona con la obesidad no está del todo claro, sin embargo, parece guardar relación con un aumento de la producción de ghrelina y la disminución de la leptina circulante(101,102). Otras teorías hablan de un intento inconsciente de suplementar la falta de vitalidad derivada de la reducción de las horas de sueño con el consumo de alimentos hipercalóricos(103).

Al hablar de obesidad infantil, es fundamental mencionar la influencia de los progenitores en el desarrollo de la misma. Más allá de la evidente contribución genética, los ritos y costumbres que estos inculcan a sus hijos tienen una gran influencia en la forma que tendrán en un futuro de alimentarse, de moverse y de comprender las implicaciones de sus hábitos de vida. Se ha visto que el hecho de tener un progenitor obeso conlleva un riesgo tres veces mayor de obesidad en la descendencia, siendo este diez veces mayor si los dos padres son obesos. La influencia del IMC paterno es clave en los primeros 10 años de vida, más tarde, el efecto se va atenuando(104).

En los últimos años se ha investigado mucho acerca de la interacción de la microbiota con el huésped y su papel en el desarrollo de la obesidad. A la microbiota intestinal se le atribuyen distintos papeles como el de fermentar y absorber los hidratos de carbono, modular la actividad intestinal, absorber electrolitos y minerales, interactuar con el sistema inmune del huésped y evitar su colonización por bacterias patógenas(59).

En el intestino humano habitan millones de bacterias saprófitas, sin embargo, la mayoría de ellas se puede englobar en uno de los tres filos predominantes: los Firmicutes, que son los más abundantes e incluyen microorganismos como el *S. aureus* y los *Lactobacillus sp.*; los Bacteroides y las Actinobacterias(59). La proporción en la

que se encuentran en las distintas porciones del tubo digestivo va cambiando a lo largo de la vida, alterándose también por los hábitos alimentarios, el origen geográfico del huésped o el uso masivo de antibióticos desde edades muy tempranas(59,105,106).

Sobre el papel de la microbiota en el desarrollo de la obesidad, parece relacionarse con una mayor presencia de Firmicutes a expensas de la disminución de Bacteroides. Los Firmicutes poseen la capacidad de convertir ciertos polisacáridos no absorbibles por el intestino humano en monosacáridos y ácidos grasos de cadena corta, que el huésped sí podrá absorber para extraer energía de los mismos(107,108). Uno de los más famosos estudios sobre este tema es el de Turnbaugh et al.(108) de 2006, en el que realizaron trasplantes de flora intestinal de ratones obesos y de ratones delgados a ratones libres de gérmenes, observando cómo los primeros comenzaban a ganar peso y los segundos se mantenían en normopeso.

El descubrimiento de la influencia de la microbiota en el desarrollo de la obesidad ha abierto nuevos frentes terapéuticos enfocados en modificarla, por ejemplo, mediante el uso de probióticos y prebióticos. También se ha comprobado que uno de los mecanismos por los que se producen la pérdida de peso y la remisión de la DM, tras el *by-pass* gastroyeyunal, es la modificación de la flora intestinal y que existen determinados fármacos capaces de cambiarla, como la Metformina(109).

Múltiples fármacos, sobre todo psicofármacos, incluyen la ganancia ponderal entre sus efectos secundarios(110) (Tabla 5).

Tabla 5. Fármacos que se asocian a ganancia ponderal

Grupo farmacológico	Fármacos
Antipsicóticos	Clozapina, Olanzapina (su uso en adolescentes conlleva un efecto peor sobre el peso y el perfil lipídico que en adultos), Risperidona
Litio	
Antidepresivos tricíclicos	Amitriptilina, Clomipramina, Doxepina, Imipramina, Mirtazapina
Otros antidepresivos	IMAO, ISRS (se asocian a pérdida de peso al inicio del estudio, con posterior ganancia en tratamientos prolongados)
Antiepilépticos	Valproato, Carbamazepina, Gabapentina, Topiramato, Zonisamida
Antidiabéticos	Sulfonilureas, Insulina, Tiazolidinedionas
Otros	Anticonceptivos hormonales (aunque está descrita, la ganancia ponderal no es uno de sus principales efectos secundarios), β -bloqueantes, Ciprohepatadine (antihistamínico), Glucocorticoides (en niños no suelen conllevar ganancia de peso a no ser que su uso sea muy frecuente)

Modificado de Bray et al.(110). IMAO: Inhibidor de la Monomino Oxidasa. ISRS: Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina.

Otros factores socioeconómicos a los que se les puede atribuir cierta influencia en el desarrollo de la obesidad infantil son las familias uniparentales, de bajo nivel educativo, de padres fumadores y que no comen y cenan en familia(58,111,112). Por otra parte, si la edad de la madre durante la gestación supera los 25 años, su hijo tendrá tendencia a tener una mayor proporción de grasa corporal(92).

1.5.3. Obesidad secundaria

1.5.3.1. Causa endocrinológica

Alrededor del 1% de las obesidades pueden atribuirse a alteraciones hormonales(113). Estas patologías, cuando aparecen en la infancia, suelen asociarse a un hipocrecimiento por enlentecimiento metabólico con desarrollo puberal acorde a la edad(114). Los principales síndromes endocrinos que presentan ganancia ponderal entre sus síntomas son el Síndrome de Cushing, el hipotiroidismo y el déficit de GH. El insulinoma también puede asociar ganancia de peso debida al hiperinsulinismo y a la polifagia que surge para compensar las hipoglucemias, sin embargo, estos son síntomas tardíos y la patología suele dar la cara antes de que aparezcan(114).

Merece especial atención la conocida como obesidad hipotalámica, en la que se pierden las señales de saciedad de los centros cerebrales con el consiguiente aumento descontrolado de la ingesta. La causa más frecuente es la presencia de tumores en el área hipotalámica, entre ellos el craneofaringioma, que se asocia a obesidad hasta en un 70% de los casos; sin embargo, cualquier agresión en la zona hipotalámica podrá alterar las señales del apetito y la saciedad, como los traumatismos, las intervenciones quirúrgicas o, más raramente, determinados síndromes genéticos, entre ellos, el de Prader-Willi(115).

1.5.3.2. Causa genética

Más allá de la predisposición que pueden conllevar determinados genotipos para el desarrollo de la obesidad, existen mutaciones genéticas cuya simple presencia determina la aparición de sobrecarga ponderal. La conocida como obesidad monogénica surge de la modificación de un solo gen y, si bien, el curso de la enfermedad puede alterarse al intervenir sobre algunos aspectos ambientales, la ganancia ponderal es casi inevitable en estos individuos. Por otra parte, en la obesidad sindrómica o de herencia mendeliana, el exceso ponderal es un síntoma más(59).

La obesidad monogénica supone menos del 5% de todos los casos y se produce por una única mutación en alguno de los genes que participan en las vías hipotalámicas de regulación del apetito y la saciedad(116,117) (Tabla 6).

Tabla 6. Mutaciones que ocasionan obesidad monogénica y características fenotípicas asociadas

Mutación	Características
Lep (cromosoma 7q32.1)	<p>Peso normal al nacer, posterior ganancia ponderal exagerada desde los primeros meses de vida.</p> <p>Falta casi completa de saciedad.</p> <p>Desarrollo cognitivo y motor normales.</p> <p>Puede asociar hiperinsulinismo, hipotiroidismo terciario e hipogonadismo hipogonadotrofo.</p> <p>Responde a inyecciones de leptina recombinante humana.</p>
LepR (cromosoma 1q31.3)	<p>Ganancia ponderal extrema desde los primeros meses de vida.</p> <p>Puede asociar talla baja por déficit de IGF-1.</p> <p>Niveles circulantes de leptina muy elevados.</p> <p>No responde a las inyecciones de leptina recombinante.</p>
Gen de la POMC	<p>Obesidad grave de inicio precoz en la infancia por déficit de MSH.</p> <p>Hipopigmentación cutánea y cabello pelirrojo por déficit de MSH.</p> <p>Insuficiencia suprarrenal secundaria por déficit de ACTH.</p> <p>En heterocigosis solo aparece mayor tendencia al sobrepeso.</p>
Gen del MC4R	<p>Causa más frecuente de obesidad monogénica (2-6% de las obesidades infantiles graves y hasta el 2% de las obesidades en adultos).</p> <p>Más frecuente en el norte de Europa y de América.</p> <p>En homocigosis aparece obesidad grave desde la primera infancia secundaria a ingesta compulsiva.</p> <p>En heterocigosis el exceso ponderal es más leve y tardío.</p> <p>Talla alta con niveles de IGF-1 normales.</p> <p>Hiperinsulinismo y mayor tendencia a la DM tipo 2 en la edad adulta.</p> <p>Hipotensión arterial por hipofunción del sistema nervioso simpático.</p> <p>Puede asociar SAOS en la infancia.</p> <p>Tiende a mejorar con la edad.</p>

Modificado de Rubio et al.(59), Ramachandrapa et al.(116) y Chung et al.(117). Lep: Gen de la leptina. LepR: Gen del receptor de la leptina. IGF-1: *insulin-like growth factor-1*. POMC: proopiomelanocortina. MSH: Hormona estimulante de melanocitos ACTH: adrenocorticotropina. MC4R: Receptor de la melanocortina 4. DM: Diabetes Mellitus. SAOS: Síndrome de Apnea-Obesidad del Sueño.

Tabla 6 (continuación). Mutaciones que ocasionan obesidad monogénica y características fenotípicas asociadas

Mutación	Características
Gen de la PSCK1 (proteína encargada de la conversión de ciertas prohormonas y propéptidos en hormonas y péptidos funcionantes)	<p>Obesidad grave de inicio precoz por déficit de MSH.</p> <p>Insuficiencia suprarrenal secundaria por déficit de ACTH.</p> <p>Hipogonadismo hipogonadotropo por déficit de GnRH.</p> <p>Diarrea malabsortiva por déficit de péptidos intestinales.</p> <p>El cuadro clínico mejora en la edad adulta.</p> <p>Solo se han descrito 2 casos de homocigóticos. Los portadores heterocigotos suelen ser asintomáticos.</p>
SIM1	<p>Déficit de desarrollo del núcleo paraventricular hipotalámico.</p> <p>Obesidad precoz con polifagia.</p> <p>Retraso en el desarrollo neuronal.</p> <p>Hipotonía, pies y manos pequeños, defectos oculares, etc.</p> <p>Presenta cierto solapamiento con el síndrome de Prader-Willi.</p>

Modificado de Rubio et al.(59), Ramachandrappa et al.(116) y Chung et al.(117). PSCK1: Prohormona convertasa 1. MSH: Hormona estimulante de melanocitos. ACTH: adrenocorticotropina. GnRH: hormona liberadora de gonadotrofinas. SIM1: Gen Single-minded 1.

En cuanto a la obesidad sindrómica, la patología más frecuente y estudiada en esta categoría es el Prader-Willi. Este síndrome se debe a una pérdida de expresión de la región 15q11.2-q12 del cromosoma 15 paterno unida a la silenciación del materno por un fenómeno de impronta genómica. La pérdida del alelo paterno puede producirse por una delección completa de dicha región, por microdelecciones o por traslocaciones; el síndrome también puede desarrollarse por la herencia simultánea de 2 copias del alelo materno silenciado(118). Sea cual sea la causa, el fenotipo será el mismo, consistente en un fallo de medro durante el primer año de vida secundario a una hipotonía que dificulta la succión, y la posterior aparición de polifagia desmedida con obesidad secundaria a la misma. Estos pacientes suelen asociar talla baja, discapacidad intelectual, alteraciones del comportamiento, trastornos psiquiátricos como el autismo, criptorquidia, micropene, pubertad retrasada y, en algunos casos, hipocortisolismo por déficit de ACTH. La obesidad secundaria al Síndrome de Prader-Willi suele ser de predominio abdominal y no está exenta de las complicaciones habituales de la misma, como la ECV o el SAOS, sin embargo, la resistencia a la insulina no suele estar presente(118). A menudo, las medidas higiénico-dietéticas resultan poco eficaces para

el tratamiento del Prader-Willi. Para mejorar la talla y la proporción de masa grasa está aprobado el tratamiento pediátrico con GH. Más adelante, en la edad adulta, y si aparece DM tipo 2, los análogos de GLP-1 han sido utilizados con éxito(118). Está descrita una disomía uniparental materna del cromosoma 14 que conlleva la aparición de un fenotipo similar al del Prader-Willi(119).

Otros síndromes asociados a la aparición de obesidad hipotalámica son el *Rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation and autonomic dysregulation* (ROHHAD) y el X-frágil. El primero, como su propio nombre indica, se caracteriza por obesidad secundaria a hiperfagia desde los primeros años de vida y la posterior aparición de hipoventilación. El síndrome del X-frágil es la causa genética más frecuente de alteraciones del desarrollo cognitivo, como las enmarcadas en el espectro autista, asociando hipogonadismo hipogonadotrofo y un 30% más de probabilidades de ser obeso que la población general(59,117).

Las ciliopatías son enfermedades causadas por mutaciones en los genes de las proteínas de los cilios celulares, presentes en todas las células del organismo, por lo que su abanico de manifestaciones clínicas es bastante amplio y entre ellas se encuentra la obesidad. Su frecuencia de aparición es realmente baja, entre 1 de cada 175 000 y 1 de cada 500 000 recién nacidos, dependiendo del gen afectado. Pueden cursar con retraso del crecimiento, distrofia retiniana, alteraciones auditivas, obesidad y polidactilia, entre otros síntomas. Las ciliopatías más conocidas son el Síndrome de Bardet-Biedl y el Síndrome de Alstrom(59,117).

También asociada con la aparición de obesidad, la Osteodistrofia hereditaria de Albright abarca una serie de patologías que nacen de una mutación en el gen *GNAS-1*, que codifica la subunidad α de la proteína Gs, una de las principales en cuanto a la señalización celular. El conocido como fenotipo de Albright se caracteriza por talla baja, cara redonda, déficit cognitivo, osificación subcutánea, braquidactilia y obesidad desde los primeros años de vida. Al presentar herencia por impronta genómica, si el gen dañado se hereda de la madre el fenotipo del Albright se asociará a hipocalcemia por resistencia periférica a la acción de la paratohormona (PTH), lo que se conoce como pseudohipoparatiroidismo tipo 1A; si la mutación está en el gen paterno se presenta el fenotipo característico sin alteraciones en el metabolismo fosfo-cálcico, el llamado pseudopseudohipoparatiroidismo(120).

La obesidad por variantes genómicas estructurales o variantes en el número de copias (CNV) debe sospecharse ante la presencia de obesidades de comienzo

temprano asociadas a alteraciones intelectuales o del desarrollo cognitivo, y una vez que se han descartado causas más frecuentes de obesidad sindrómica. La CNV más comúnmente asociada a obesidad es la producida por delecciones en la región 16p11.2, que puede estar presente en cerca del 1% de los adultos con obesidad grave(59,117).

1.5.4. Persistencia de la obesidad infantil en la edad adulta

Se estima que entre un 30 y un 80% de los niños obesos lo seguirá siendo cuando llegue a la edad adulta(19,121–126). El factor que más relevancia parece tener en esta persistencia es la gravedad de la obesidad. Existen múltiples estudios que estiman que alrededor de la mitad de los niños con obesidad grave continúa presentándola en la edad adulta, mientras que la persistencia del sobrepeso no llega al 30%(19,122,127,128). The et al. estimaron que, desde la adolescencia hasta los 30 años las personas con normopeso aumentan su IMC una media de 5 puntos, mientras que los obesos pueden llegar a incrementarlo hasta en 15 puntos(127).

Uno de los factores predictores más controvertido es la edad de aparición. A pesar de que la mayoría de estudios muestra que la persistencia de sobrepeso es mayor si se inicia en una edad más cercana a la adulta(104,121,127,129,130); algunos autores consideran que cuanto antes se inicia la ganancia ponderal, más difícil es que esta se frene en la edad adulta(19,131). De hecho, en este sentido, se ha demostrado que los niños que realizan el rebote adiposo antes de los 5 años presentan un riesgo incrementado de ser adultos obesos(1). En las gráficas poblacionales de IMC se puede observar que el incremento del mismo no es lineal, sino que aumenta rápidamente durante el primer año de vida, para después disminuir hasta los 4 años, cuando se estabiliza hasta aproximadamente los 6-8 años. A partir de esa edad comienza el crecimiento progresivo del IMC conocido como rebote adiposo (Figura 11).

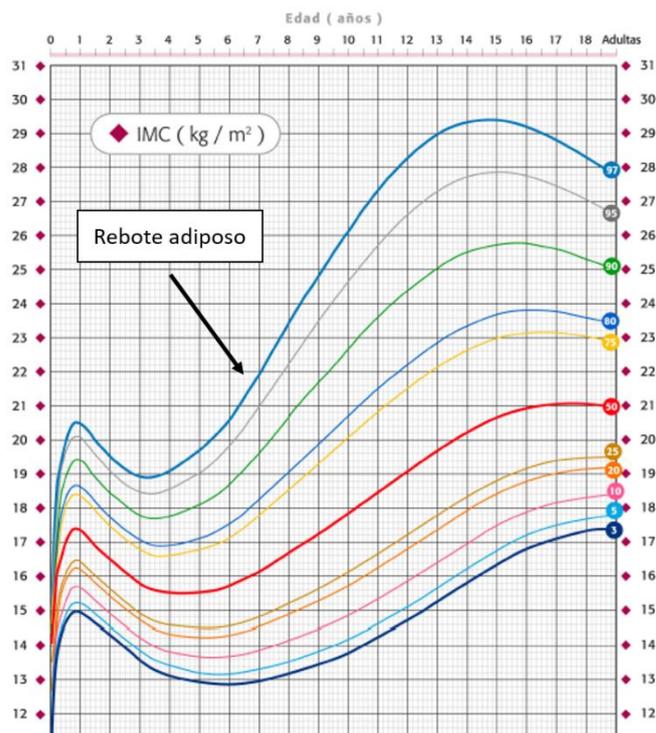


Figura 11. Gráfica poblacional de IMC en la que se evidencia el rebote adiposo. Modificado de Carrascosa et al.(12). IMC: índice de masa corporal.

El sexo y la etnia también parecen jugar su papel. Así, mientras la mayoría de los trabajos muestra una mayor predisposición del sexo femenino a la obesidad(124,127,129), también hay quien aporta datos que sostienen lo contrario(126). Parece claro que la raza negra es la que mayor tendencia tiene a permanecer obesa llegada la edad adulta, en concreto, el riesgo más alto es para las mujeres de raza negra(127,128).

Otros factores que se asocian a la persistencia de la obesidad son la obesidad en los padres, la pubertad precoz, el bajo nivel socioeconómico y la privación del sueño(129,130,132,133).

Uno de los estudios que más ha investigado sobre la persistencia de la obesidad infantil en la edad adulta es el *Bogalusa Heart Study*, que nació con la intención de mejorar los conocimientos sobre la fisiopatología de la ECV desde los primeros años de vida realizando un seguimiento periódico de cerca de 12 000 individuos desde 1972 hasta la actualidad. En el Bogalusa, el 100% de los participantes con obesidad grave en la infancia presentaba un IMC > 30 kg/m² en la edad adulta, alrededor del 88% un IMC > 35 kg/m² y un 70% un IMC > 40 kg/m²(134).

2. Síndrome metabólico

2.1. Definición y criterios diagnósticos

La relación entre los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) clásicos y la obesidad central es conocida desde principios del siglo XX. Sin embargo, no fue hasta mediados de este cuando se acuñó el término de SM, que los reúne a todos en una misma entidad. No exento de críticas, el nacimiento de esta patología pretende poner de manifiesto el origen común que presentan sus componentes, todos derivados en cierta medida de la obesidad central y la insulinoresistencia y la necesidad de establecer estrategias que permitan combatirlos de forma global(135).

Así, el SM se define por la presencia los FRCV clásicos (resistencia insulínica, dislipemia (DLP) e HTA) asociados a obesidad de predominio visceral. A lo largo de los años distintas sociedades científicas han establecido criterios para llegar a su diagnóstico (Tabla 7). Los más utilizados en la actualidad son los de la AHA por ser unos de los más actuales(136,137).

Tabla 7. Criterios diagnósticos de SM para el adulto

	Requisitos para el diagnóstico	Obesidad central	Resistencia a la insulina	HDLc bajo	Triglicéridos elevados	HTA	Otros
OMS, 1998(138)	Resistencia a la insulina + otros 2 criterios	Índice cintura/cadera > 0,90 en hombres, > 0,85 en mujeres o IMC ≥ 30 g/m ²	Intolerancia hidrocarbonada, glucemia basal alterada, DM tipo 2 u otra evidencia de resistencia a la insulina	< 35 mg/dL en hombres, < 39 mg/dL en mujeres	≥ 150 mg/dL	$\geq 140/90$ mmHg	Albuminuria
EGIR, 1999(139)	Resistencia a la insulina + otros 2 criterios	PC ≥ 94 cm en hombres, ≥ 80 cm en mujeres	Insulina plasmática en percentil > 75	< 39 mg/dL	≥ 150 mg/dL o tratamiento específico	$\geq 140/90$ mmHg o tratamiento específico	
NCEP ATP-III, 2001(140)	≥ 3 criterios	PC ≥ 102 cm en hombres, ≥ 88 cm en mujeres	Glucosa en ayunas ≥ 110 mg/dL	< 40 mg/dL en hombres, < 50 mg/dL en mujeres	≥ 150 mg/dL	$\geq 130/85$ mmHg	
AHA, 2005(141)	≥ 3 criterios	PC ≥ 102 cm en hombres, ≥ 88 cm en mujeres	Glucosa en ayunas ≥ 100 mg/dL o DM tipo 2 o tratamiento antidiabético	< 40 mg/dL en hombres, < 50 mg/dL en mujeres o tratamiento específico	≥ 150 mg/dL o tratamiento específico	$\geq 130/85$ mmHg o tratamiento específico	

SM: síndrome metabólico. HDLc: *High Density Lipoprotein*. HTA: hipertensión arterial. OMS: Organización Mundial de la Salud. DM: Diabetes Mellitus. EGIR: *European Group for the Study of Insulin Resistance*. PC: perímetro de cintura. NCEP: *The National Cholesterol Education Program*. ATP-III: *Adult Treatment Panel III*. AHA: *American Heart Association*.

Tabla 7 (continuación). Criterios diagnósticos de SM para el adulto

	Requisitos para el diagnóstico	Obesidad central	Resistencia a la insulina	HDLc bajo	Triglicéridos elevados	HTA	Otros
IDF, 2006(142)	Obesidad abdominal + otros 2 criterios	PC mayor que los estándares para la etnia. En europeos: ≥ 94 cm en hombres, ≥ 80 cm en mujeres	Glucosa en ayunas ≥ 100 mg/dL o DM tipo 2 o tratamiento antidiabético	< 40 mg/dL en hombres, < 50 mg/dL en mujeres o tratamiento específico	≥ 150 mg/dL o tratamiento específico	$\geq 130/85$ mmHg o tratamiento específico	

SM: síndrome metabólico. HDLc: *High Density Lipoprotein*. HTA: hipertensión arterial. IDF: *International Diabetes Federation*.

En la infancia, a edades a las que es inusual presentar complicaciones derivadas del SM, la necesidad de establecer criterios diagnósticos para el mismo resulta cuestionable. Sin embargo, dada la firmeza de la asociación del SM infantil con la aparición de consecuencias en la edad adulta, las distintas sociedades científicas han optado por adaptar los criterios diagnósticos de los adultos a poblaciones infantiles (Tabla 8).

Tabla 8. Criterios diagnósticos de SM para población infantil

	OMS(138)	NCEP ATP-III(140)	IDF(143)*
Requisitos para el diagnóstico	≥ 3 criterios	≥ 3 criterios	Obesidad abdominal + otros 2 criterios
Obesidad central	IMC > percentil 95	PC ≥ percentil 90	PC ≥ percentil 90
Resistencia insulínica	Hiperinsulinismo, intolerancia hidrocarbonada o glucemia basal alterada	Glucosa en ayunas ≥ 100 mg/dL	Glucosa en ayunas ≥ 100 mg/dL o diagnóstico de DM tipo 2
HTA	Percentil > 95	Percentil ≥ 90	≥ 130/85 mmHg
Triglicéridos altos	< 10 años: > 105 mg/dL ≥ 10 años: > 136 mg/dL	≥ 110 mg/dL	≥ 150 mg/dL
HDLc bajo	< 35 mg/dL	≤ 40 mg/dL	≤ 40 mg/dL

SM: síndrome metabólico. OMS: Organización Mundial de la Salud. NCEP: *The National Cholesterol Education Program*. ATP-III: *Adult Treatment Panel III*. IDF: *International Diabetes Federation*. IMC: índice de masa corporal. PC: perímetro de cintura. HTA: hipertensión arterial. HDLc: *High Density Lipoprotein*. *Los criterios de IDF solo son válidos entre 10 y 16 años. Para menores de 10 años, se recomienda no establecer el diagnóstico de SM, pero permanecer alerta si el PC está en el percentil 90 o mayor. A partir de los 16 años se utilizan los criterios para población adulta.

En la población infantil los criterios más recomendados son los de ATP-III. Sin embargo, dado que no se trata de una recomendación claramente establecida, cada clínico y cada investigador puede recurrir a los que considere más válidos. Como

consecuencia, los estudios sobre SM infantil serán heterogéneos y difícilmente comparables entre sí (144).

2.2. Epidemiología

La prevalencia de SM infantil a nivel mundial se estima entre un 1,2% y el 22,6%(144). Al hablar de población obesa, esta puede incrementarse hasta alcanzar el 60%(144,145).

En nuestro país las cifras parecen algo más alentadoras, situándose la prevalencia global entre el 2 y el 6% y en estudios con población obesa en el 45%(146–150) (Tabla 9).

Tabla 9. Estudios sobre prevalencia de SM infantil en territorio español

Estudio	Año	N	Población	Edades	Población	Criterio de SM	Prevalencia
Martos et al.(146)	2014	1232	España	1-17 años	Obesos	IDF	< 10 años: 5,6% > 10 años: 14,2%
Tapia Ceballos et al.(147)	2007	97	Andalucía	6-14 años	Obesos	ATP-III	18,6%
Bibiloni et al.(148)	2009	362	Baleares	12-17 años	Cualquier IMC	ATP-III	Normopeso: 1,8% Sobrepeso: 10% Obesidad: 45,5%
Guijarro et al.(149)	2005-2010	133	Madrid	5-19 años	Obesos	IDF	19,6%
Galera et al.(150)	2008	379	Almería	12-17 años	Cualquier IMC	IDF, ATP-III	IDF: 3,8% ATP-III: 5,7%

SM: síndrome metabólico. N: número de participantes. IDF: *International Diabetes Federation*. ATP-III: *Adult Treatment Panel III*. IMC: índice de masa corporal.

2.3. Fisiopatología y etiopatogenia

Clásicamente, el SM se ha explicado por la presencia de obesidad abdominal y la consiguiente aparición del resto de componentes. No obstante, y aunque los mecanismos exactos por lo que este se produce no están del todo claros, cada vez se tiende a pensar más en que la obesidad central y la resistencia a la insulina son dos entidades tan estrechamente relacionadas que resulta difícil apreciar cuál de las dos aparece en primer lugar.

El estado inflamatorio crónico y de bajo grado, asociado a la obesidad, parece ser el eje central del desarrollo del SM(151). La hipertrofia del tejido adiposo origina la formación de citoquinas proinflamatorias en el mismo, como la interleuquina (IL) 6, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) o el inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1)(152). La presencia de estas citoquinas ejerce, por acción autocrina, una reducción de producción de adiponectina y un aumento de resistina en el mismo tejido adiposo, lo que, sumado al propio efecto proinflamatorio de las citoquinas, va a provocar alteraciones en la cascada de señalización del receptor de la insulina, disminuyendo así la sensibilidad a la misma en distintos tejidos(153,154).

Otro mecanismo por el que se podría desencadenar o, por lo menos, perpetuar la insulinorresistencia, es la expansión del tejido adiposo, por la que, cuando los adipocitos no tienen capacidad para hipertrofiarse más, comienzan a hiperplasiarse y a depositarse en tejidos distintos al graso, entre ellos el hígado, el músculo periférico y las células β pancreáticas, disminuyendo la sensibilidad a la insulina de los mismos. La teoría de la expansión del tejido graso se basa en la resistencia insulínica que presentan los sujetos con lipodistrofia, personas excesivamente delgadas en las que el tejido graso no tiene capacidad para almacenar los lípidos y estos se depositan ectópicamente(54,155).

La presencia del hiperinsulinismo derivado de la resistencia periférica a dicha hormona, va a contribuir a perpetuar y empeorar la situación por diversos mecanismos. El primero es la pérdida de inhibición de la lipólisis en el tejido adiposo, aumentándose la salida de ácidos grasos libres (AGL) a la sangre e incrementándose aún más la resistencia a la insulina. En segundo lugar, en el SNC se perderá el efecto saciante de la insulina a nivel hipotalámico, donde también existe resistencia a la misma, empeorando así la ganancia ponderal. Así mismo, el control nervioso de la homeostasis glucídica en los tejidos periféricos también se verá afectado, hecho que contribuye a aumentar los niveles de glucemia y, como consecuencia, los de insulinemia(151).

La alteración del metabolismo lipídico en el SM va a dar lugar a la conocida como DLP aterogénica, caracterizada por una elevación de triglicéridos y de *Low Density Lipoproteins* (LDLc) y una disminución de HDLc(156). El desarrollo de la DLP aterogénica es consecuencia directa de la obesidad central y la resistencia a la insulina. Así, el aumento de los niveles de AGL circulantes, sumado a la presencia excesiva de los mismos a nivel portal por el aumento de tejido graso visceral, supone una llegada masiva de ácidos grasos al hígado, los esterifica convirtiéndolos en triglicéridos e integrándolos en las *Very Low Density Lipoproteins* (VLDLc), cuya liberación se encuentra disminuida como consecuencia de una baja disponibilidad de difosfatidilcolina y Apo B100, pero será igualmente mayor que en los sujetos sanos. Las VLDLc llegarán al músculo y al tejido adiposo, donde la acción de la lipoproteín-lipasa se encuentra inhibida, una vez más como consecuencia de la insulinoresistencia, por lo que tendrán una mayor disponibilidad para convertirse en LDLc e *Intermediate Density Lipoproteins* (IDLc)(54).

La asociación del resto de componentes del SM con la HTA resulta menos clara, incluso se ha llegado a proponer que el síndrome es consecuencia de la suma de alteraciones metabólicas (resistencia insulínica y DLP) con alteraciones hemodinámicas (HTA), ambas independientes pero que convergen para crear una entidad única(157). Otros autores sí han encontrado relaciones entre el SM y el desarrollo de HTA, como el aumento de niveles de resistina o la disminución de la adiponectina, que contribuyen a la disfunción endotelial; o el daño renal que se deriva del exceso de grasa abdominal y de la insulinoresistencia, que puede contribuir a un aumento de la tensión arterial con el fin de mantener el filtrado glomerular(158) (Figura 12).

En la puesta en marcha de todo este complejo mecanismo interfieren tanto factores genéticos como ambientales. A día de hoy se han descubierto unos 14 genes relacionados con el SM, muchos de ellos, como el FTO, también intervienen en el desarrollo de la obesidad. Otros, como el *Cadherin* (CDH) 13, parecen estar exclusivamente ligados al SM; este en concreto está implicado en el déficit de la producción de adiponectina(159).

La epigenética también jugará su papel, relacionándose la presencia de diabetes gestacional, la restricción calórica, las dietas bajas en proteínas o de alto contenido en grasas y el déficit de hierro durante el embarazo con un incremento de SM en la descendencia(160). Ciertos componentes de la microbiota tienen la capacidad de perpetuar el estado inflamatorio de bajo grado que se asocia al desarrollo de insulinoresistencia y SM(161).

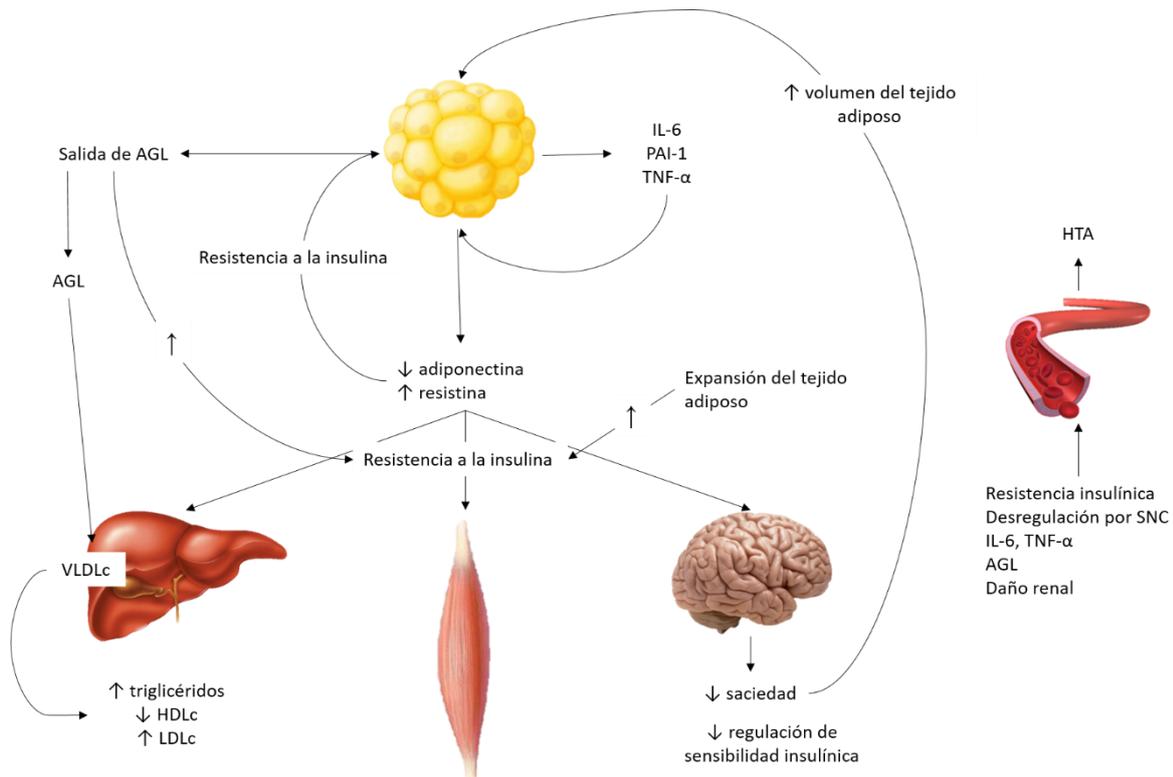


Figura 12. Fisiopatología del SM. Modificado de Li et al.(153), Stepan et al.(154), Kasper et al.(54), Slawik y Vidal-Puig(155), Vendrell-Ortega y Fernández-Veledo(151) y Cordero et al.(158). SM: síndrome metabólico. AGL: ácidos grasos libres. IL-6: interleuquina 6. PAI-1: Inhibidor del activador del plasminógeno 1. TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa. VLDLc: *Very Low Density Lipoprotein*. HDLc: *High Density Lipoprotein*. LDLc: *Low Density Lipoprotein*. HTA: hipertensión arterial. SNC: sistema nervioso central.

2.4. Componentes del síndrome metabólico

2.4.1. Obesidad visceral

Desde hace décadas se conoce que no solo es importante la cantidad de masa grasa, sino también su distribución. La adiposidad responsable del aumento del riesgo metabólico es el que se acumula alrededor de las vísceras, por lo que, más que la cantidad total de grasa, medida por el IMC, en el diagnóstico de SM se utilizan medidas de adiposidad abdominal(162,163).

En la actualidad, el *gold standard* para la determinación de la grasa abdominal son las pruebas de imagen (TC y RMN). Sin embargo, dado su coste y la irradiación a la que someten al paciente, por el momento, su uso está restringido al ámbito de la investigación. Para la práctica clínica habitual se continúa utilizando la medición del PC(5), tanto para población adulta como para la infantil, ya que en ambas ha demostrado ser un buen predictor de riesgo cardiovascular (RCV)(162,163).

Al igual que ocurre con el IMC y la grasa abdominal, en los niños es fundamental referenciar el PC a la edad y el sexo. En el Estudio Transversal de Crecimiento Español de la Fundación Orbegozo, realizado en 2002, se tomaron medidas de PC, sin embargo, la fundación no se decidió a publicar las gráficas de referencia hasta 2011, cuando se realizó una revisión del trabajo de 2002(164).

La mayoría de estudios poblacionales sitúa la prevalencia de obesidad abdominal infantil en un 6-17%, aumentando hasta un 40-65% en niños con exceso ponderal(165).

2.4.2. Resistencia a la insulina

Desde su descripción inicial por DeFronzo en 1979, el clamp hiperinsulinémico-euglucémico se considera el *gold standard* para el estudio de la insulinoresistencia(166). Esta prueba consiste en la combinación de una infusión intravenosa de insulina y otra de glucosa, el ritmo de infusión de la glucosa necesario para mantener una glucemia normal es lo que marca la resistencia a la insulina(167). Es el método con mayor reproductibilidad que se conoce, sin embargo, su complejidad técnica y los riesgos que conlleva, junto con la aparición de métodos más sencillos, han hecho que su uso quede relegado para la investigación y validación de nuevas técnicas.

En las últimas décadas han surgido modelos matemáticos para la estimación de la resistencia insulínica a partir de una simple muestra de sangre en ayunas. Estos métodos se han convertido en los más utilizados en la práctica clínica por su sencillez y bajo coste.

El *Homeostasis model assessment* (HOMA) es uno de los más conocidos y utilizados. Se calcula mediante la siguiente fórmula(168):

$$\text{HOMA} = \text{glucosa (mg/dL)} \times \text{insulina (mcUI/mL)} / 405$$

El HOMA presenta una buena correlación con el clamp y es capaz de predecir la aparición de DM tipo 2, tanto para población adulta(169,170) como infantil(171–173), independientemente del IMC. Su principal limitación es su escasa reproducibilidad intraindividual, que alcanza niveles del 30% debido a la pulsatilidad en la secreción de la insulina y a la influencia del estrés o el ejercicio en las concentraciones de la misma(166). En población infantil, además, habrá que tener presente que sus resultados se ven influidos por el estadio puberal(174,175).

El punto de corte para considerar el HOMA patológico en la población adulta se ha establecido en $\geq 3,8$ (176), para la edad infantil, García Cuartero et al.(175) proponen $\geq 3,43$; y Keskin y su equipo(177) lo marcan en $\geq 3,16$, con una sensibilidad del 76% y una especificidad del 66%.

Otro índice derivado de un cálculo matemático es el *Quantitative insulin sensitivity check index* (QUICKI), que se calcula mediante la siguiente fórmula(178), de la que se deduce que la relación del índice con la resistencia insulínica será inversa:

$$\text{QUICKI} = 1/[\log(\text{Insulina en ayunas}) + \log(\text{glucosa en ayunas})]$$

La idea con la que fue creado fue la de, mediante el uso de la transformación logarítmica, disminuir la variabilidad intraindividual y mejorar la correlación con el clamp euglicémico(166). El índice QUICKI, al igual que el HOMA, también está validado para población infantil y adulta; incluso hay autores que refieren una mejor correlación con el *gold standard* que el propio HOMA(171,172,178,179). El punto de corte en la población adulta es $\leq 0,357$ (180), utilizado también en la infancia por falta de estudios que establezcan uno más adecuado.

Al evaluar la insulinoresistencia en poblaciones infantiles se debe tener en cuenta que esta varía con el desarrollo puberal paralelamente al incremento de GH, hormona contrainsulínica, así, aumentará desde la etapa prepuberal hasta los estadios III y IV de Tanner para descender a partir del estadio V y llegar a valores similares a los de la población adulta. García Cuartero et al.(175), en su estudio sobre el HOMA contemplan estas variaciones y establecen distintos puntos de corte para dicho índice según el estadio puberal (Tabla 10).

Tabla 10. Puntos de corte para el índice HOMA según el estadio puberal

Estadio puberal		HOMA
Tanner I	3-8 años	2,28
	8-13 años	2,37
Tanner II		3,23
Tanner III		4,24
Tanner IV		4,87
Tanner V y edad adulta		3,8

Modificado de García Cuartero et al.(175). HOMA: *Homeostasis model assessment*.

La prevalencia de resistencia a la insulina en niños y adolescentes obesos se estima entre el 7 y el 25%, dependiendo de las series(174,181,182), correlacionándose positivamente con la edad y el IMC(181). En el *Bogalusa Heart Study* la obesidad multiplicaba por 12 las probabilidades de presentar resistencia insulínica y otras alteraciones del metabolismo hidrocarbonado(134).

2.4.3. Dislipemia

Los valores de referencia para el diagnóstico de DLP en la infancia se establecen a partir de los estándares poblacionales. La Asociación Española de Pediatría (AEPED)(183) recomienda el uso de las tablas de NCEP modificadas para niños y adolescentes para establecer los puntos de corte de los distintos parámetros del metabolismo lipídico(184) (Tabla 11).

Tabla 11. Valores de referencia de NCEP para establecer el diagnóstico de DLP en poblaciones infantiles

Categoría	Normal (percentil < 75)	Límite (p75-p94)	Elevado (percentil > 95)
Colesterol total (mg/dL)	< 170	170-199	≥ 200
LDLc (mg/dL)	< 110	110-129	≥ 130
Triglicéridos (mg/dL)	< 10 años	75-99	≥ 100
	10-19 años	90-129	≥ 130
Categoría	Aceptable	Límite	Bajo (<p10)
HDLc (mg/dL)	> 45	40-45	<40

Modificado de NCEP(184). NCEP: *The National Cholesterol Education Program*. DLP: dislipemia. LDLc: *Low Density Lipoprotein*. HDLc: *High Density Lipoprotein*.

Las anormalidades lipídicas pueden llegar a estar presentes hasta en la mitad de los niños obesos(185). El HDLc bajo, que para algunos es la alteración más frecuente, con cifras cercanas al 50%(185), para otros es casi anecdótica, apareciendo únicamente en el 6% de los niños con sobrecarga ponderal(186). La hipertrigliceridemia puede estar presente en alrededor de un 22% de los casos y la hipercolesterolemia, en cerca del 20%.

En el *Bogalusa Heart Study* los participantes obesos presentaron una probabilidad de DLP entre 2,5 y 3,5 veces mayor que la población general. El *Odds Ratio* (OR) para la hipertrigliceridemia llegó hasta 7(134).

2.4.4. Hipertensión arterial

Las recomendaciones para la toma de TA en niños y adolescentes establecen que estos deben estar en reposo al menos 5 minutos antes de comenzar la medición, en un ambiente tranquilo y con el brazo, generalmente derecho, correctamente apoyado sobre alguna superficie para que quede a la altura del corazón. Los aparatos automáticos tienden a sobreestimar las cifras de TA, por lo que se recomienda utilizar la medida por auscultación. Si la frecuencia cardíaca (FC) del niño es elevada puede deberse al estrés que le ocasiona la situación, por lo que se deberá esperar a que esta

se normalice para iniciar la medición. La TA debe tomarse en dos ocasiones y repetirse hasta que la diferencia entre una toma y la siguiente sea menor de 5 mmHg. La cifra final será la media de las dos últimas mediciones(187–189).

Para llegar al diagnóstico de HTA en la población infantil es necesario el uso de tablas de referencia para el sexo, la edad y la talla. La AEPED(183) y la *European Society of Hypertension* (ESH)(188) recomiendan el uso de las gráficas del *National High Blood Pressure Education Program Working Group* (NHBPEP), publicadas en 2004. Estas establecen una serie de puntos de corte para diferenciar las cifras de TA que se consideran patológicas de las consideradas como normales(187) (Tabla 12).

Tabla 12. Referencias de NHBPEP para el diagnóstico de HTA en población infantil

Clasificación	Cifras de TA*
TA normal	Percentil < 90
PreHTA	Percentil 90-94
HTA grado 1	Percentil 95-5 mmHg por encima del percentil 99
HTA grado 2	> 5 mmHg por encima del percentil 99

Modificado de NHBPEP(187). NHBPEP: *High Blood Pressure Education Program Working Group*. HTA: hipertensión arterial. TA: tensión arterial. *Se tomará como referencia la TA sistólica o la diastólica en función de cuál sea mayor.

La inclusión de la categoría de preHTA en las tablas de referencia no es aleatoria. Esta categoría fue concebida como una situación que conlleva un riesgo incrementado de evolución hacia HTA, en concreto, de un 7% anual, por lo que se deben establecer medidas para frenar su progreso(190).

La prevalencia de HTA infantil oscila entre el 1,5 y el 3%, siendo la de preHTA cercana al 10%(191–195). En poblaciones con exceso ponderal estas proporciones aumentan hasta el 8-13% para HTA y 20-30% para preHTA (190,194). En el *Bogalusa Heart Study* el riesgo de HTA a la obesidad fue de entre 2,5% y 4,5%(134).

2.4.5. Factores de riesgo cardiovascular no tradicionales

La presencia de los FRCV clásicos es la que establece el diagnóstico de SM. Sin embargo, en los últimos años se han investigado diversos marcadores sanguíneos que, al estar implicados en el desarrollo del SM, podrían predecir su aparición y ayudar a determinar la gravedad del mismo. Los conocidos como FRCV no clásicos son, en su mayoría, citoquinas proinflamatorias (proteína C reactiva (PCR), IL-6 o el amiloide A sérico) y apolipoproteínas, como la A y la B(196,197). En los adultos, la medición de estos parámetros se recomienda para redirigir a los individuos con RCV intermedio hacia las categorías de alto o bajo riesgo y, así, mejorar la eficacia de las intervenciones(198). En niños, su medición no está tan estandarizada, sin embargo, algunos estudios sí le dan cierto valor (196,199).

3. Complicaciones de la obesidad y el síndrome metabólico

3.1. Ateroesclerosis y enfermedad cardiovascular

La ateroesclerosis se considera una enfermedad inflamatoria, crónica y sistémica, caracterizada por la presencia de placas de alto contenido lipídico en la pared de las arterias de mediano y gran calibre. Cuando se suma la afectación de los pequeños vasos, pasa a denominarse arterioesclerosis.

Tras su desarrollo, la ateroesclerosis puede afectar a distintos territorios arteriales y mostrar distintos grados de evolución en cada uno de ellos y, aunque las complicaciones suelen aparecer en la edad adulta, en la infancia ya pueden encontrarse signos indirectos de su presencia(200).

3.1.1. Fisiopatología y etiopatogenia

El desarrollo de la placa de ateroma se desencadena tras la aparición de la disfunción endotelial, causada por los FRCV, que contribuyen a disminuir la disponibilidad de óxido nítrico (NO) y otras sustancias en el endotelio vascular, lo que desencadena una serie de reacciones oxidativas que promueven la adhesión de monocitos, linfocitos T y lípidos circulantes, principalmente LDLc, al endotelio. Los monocitos atraviesan la pared endotelial, situándose entre esta y la íntima vascular, donde se diferencian a macrófagos para oxidar y fagocitar las partículas lipídicas y convertirse en las llamadas células espumosas. Las células espumosas se acumulan entre el endotelio y la íntima formando la estría grasa, la lesión ateroesclerótica primordial(201).

Al crecer el tamaño de la estría grasa los macrófagos liberan citoquinas proinflamatorias que contribuirán a la migración de fibroblastos y células musculares desde capas arteriales más externas, haciendo que la placa protruya hacia la luz vascular. Además, las células espumosas acabarán necrosándose, promoviendo la precipitación de calcio, y los fibroblastos contribuirán a la aparición de colágeno alrededor de la placa. Así, la estría grasa acabará convirtiéndose en una cápsula fibrosa y parcialmente calcificada que rodea un centro rico en lípidos y células apoptóticas(202). Esto convierte a la arteria en un tubo rígido e inflexible.

Con el crecimiento de la placa, esta también adquiere su propia red microvascular, desarrollando la formación de una especie de *vasa vasorum* con paredes especialmente vulnerables, que se romperán con facilidad, pudiendo producir microhemorragias en el centro de la placa, lo que contribuye a perpetuar el crecimiento de la misma(203).

Entre las muchas moléculas que han sido implicadas en la cascada inflamatoria propia de la aterosclerosis se encuentran la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP), la molécula de adhesión intercelular (ICAM), los factores estimulantes de colonias de granulocitos y macrófagos, el complemento directo (CD) número 40 soluble, la IL-3, la IL-6, la IL-8 y la IL-18, el TNF- α y la PCR(82).

La aterosclerosis se desarrolla de manera intermitente, tanto en el espacio como en el tiempo, teniendo especial predilección por los territorios vasculares que irrigan corazón, SNC y riñones y por las bifurcaciones arteriales. La evolución natural de la placa aterosclerótica es a crecer hacia la luz vascular, produciendo estenosis de la misma de forma lenta y progresiva. A la vez, debido al flujo turbulento que se crea al pasar la sangre por los territorios estenóticos y a la cascada de reacciones inflamatorias secundarias a una eventual ruptura de la placa, se pueden producir trombos alrededor de la misma, que ocluirán zonas arteriales distales de forma fulminante si se desprenden(201).

El desarrollo de la placa de ateroma se inicia en etapas muy precoces de la vida. Las exploraciones del territorio vascular en autopsias de niños y adolescentes fallecidos por causas distintas a la ECV así lo demuestran, encontrándose estrías grasas en sus arterias y, en algunas ocasiones, hasta placas fibrosas. Como parte del *Bogalusa Heart Study* se realizaron autopsias a personas fallecidas prematuramente, encontrándose estrías grasas en la aorta de la mitad de los sujetos de entre 2 y 15 años y placas fibrosas hasta en un 20% de los mismos(204).

La influencia de los FRCV en el desarrollo de la aterosclerosis ha sido ampliamente estudiada. Desde la publicación de los primeros resultados del Estudio Framingham(205), múltiples autores han continuado investigando sobre el tema, ampliando los estudios a poblaciones infantiles. Así, la obesidad(63,206,207), la adiposidad central(207–209), la resistencia insulínica(210,211), la HTA(204,206,212), la hipercolesterolemia a expensas de un aumento del LDLc y una disminución del HDLc(204,209,212), el tabaquismo(204,212,213) y la hipertrigliceridemia(204,214) se

han asociado a un aumento de la presencia de placas ateroscleróticas ya en la infancia, siendo esta mucho mayor ante la combinación de varios de estos factores (204,214,215). La insulinoresistencia, que se postula como uno de los principales desencadenantes de la aterosclerosis en adultos, no parece ser especialmente decisiva en la infancia. De hecho, la mayoría de estudios multivariantes atribuyen una mayor carga al IMC, la edad y la DLP que a la resistencia a la insulina en el desarrollo de la placa de aterosclerosis(204,212,213,216).

Otros factores, como los antecedentes familiares de ECV precoz(217), el sexo masculino(63), o los moduladores epigenéticos como la preeclampsia, la diabetes gestacional, la excesiva ganancia ponderal durante la gestación o el tabaquismo activo(218), también tienen su influencia en la aparición precoz de aterosclerosis.

3.1.2. Enfermedad cardiovascular

Si bien es cierto que es excepcional que exista daño de órgano diana durante la infancia, la ECV del adulto se ve muy influida por el desarrollo precoz de la aterosclerosis y la presencia de FRCV en la edad infantil, entre los que destaca la obesidad(121,125,134,219–225). Sin embargo, algunos estudios, entre los que destacan el Bogalusa y el *Cardiovascular Risk in Young Finns Study*, ponen en duda la relación entre el SM infantil y la ECV en la edad adulta, manifestando que la aparición precoz de ECV en el adulto parece tener más relación con los factores de riesgo que este presenta que con los que manifestaba durante la infancia. Así, el papel de la obesidad infantil parece quedar relegado al aumento del riesgo de exceso ponderal a lo largo de la vida que esta conlleva, sin aumentar el RCV en el adulto *per se*(121,125,134).

El SM infantil también se ha relacionado con un aumento de la mortalidad precoz en la edad adulta, especialmente la secundaria a neoplasias relacionadas con el tabaquismo y ECV(219,226).

3.1.3. Técnicas para la detección precoz de la aterosclerosis

Uno de los principales retos actuales en salud cardiovascular es el de anticiparse a la aparición del evento. Con este fin, en los últimos años se han desarrollado múltiples técnicas no invasivas que permiten detectar las lesiones ateroscleróticas en su fase

subclínica. Una de las técnicas más utilizadas a nivel mundial es la medición por ultrasonidos del GIM en la arteria carótida, que se basa en que este puede incrementarse por la presencia de estrías grasas(175).

Existen varias técnicas de medición del GIM carotideo, sin que ninguna de ellas se recomiende específicamente en investigación, lo que hace que los estudios que usan esta medida sean tremendamente heterogéneos y difíciles de comparar entre sí(227). La técnica más utilizada y validada es la denominada GIM combinado, en la que se toman medidas a nivel de carótida común, carótida interna y bifurcación, tanto en la pared arterial anterior como en la posterior y en ambos lados. El resultado definitivo será la media de estas 12 determinaciones. A pesar de que el GIM combinado es la técnica que ha demostrado predecir con mayor precisión el desarrollo de eventos coronarios y cerebrovasculares(228,229), su laboriosidad la hace poco práctica, por lo que, normalmente, se prefiere utilizar otras medidas como el GIM de la carótida común, que, a pesar de que solo se correlaciona con la aparición de eventos cerebrovasculares, presenta escasa variabilidad, tanto intra como interobservador(227,228).

En cualquiera de las técnicas la medición se realiza tomando la distancia entre el borde anterior del interfaz lumen-íntima y el borde posterior del interfaz media-adventicia(230) (Figura 13).

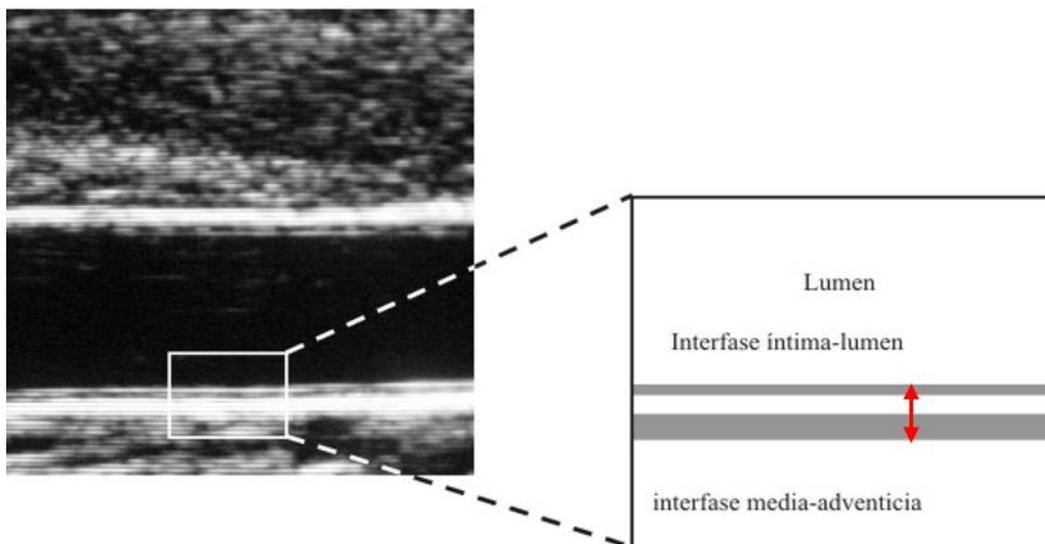


Figura 13. Técnica de medición del GIM carotideo. Modificado de García-Fernández et al.(231). GIM: grosor íntima-media

La medición del GIM carotideo para la detección de la aterosclerosis en fase subclínica ha sido validada tanto en adultos(229,232) como en población infantil(208,219,233,234), mostrando en ambas una estrecha correlación con la presencia de FRCV clásicos y una correcta predicción de eventos cardiovasculares futuros.

Clásicamente, el GIM carotídeo se ha considerado patológico cuando sobrepasaba 1 mm(228,229), sin embargo, en la actualidad parece preferirse el uso del punto de corte propuesto por la ESH, 0,9 mm(235). La *American Society of Echography* (ASE) considera patológico un GIM mayor del percentil 75 para la edad y sexo(236). En poblaciones infantiles el déficit de estudios sobre el tema hace difícil establecer cualquier valor de referencia. En 2013, Arriba Muñoz et al.(237) marcaron los puntos de corte para niños mayores de 4 años en un estudio poblacional, aunque con una muestra que no sobrepasaba los 210 niños (Figura 14).

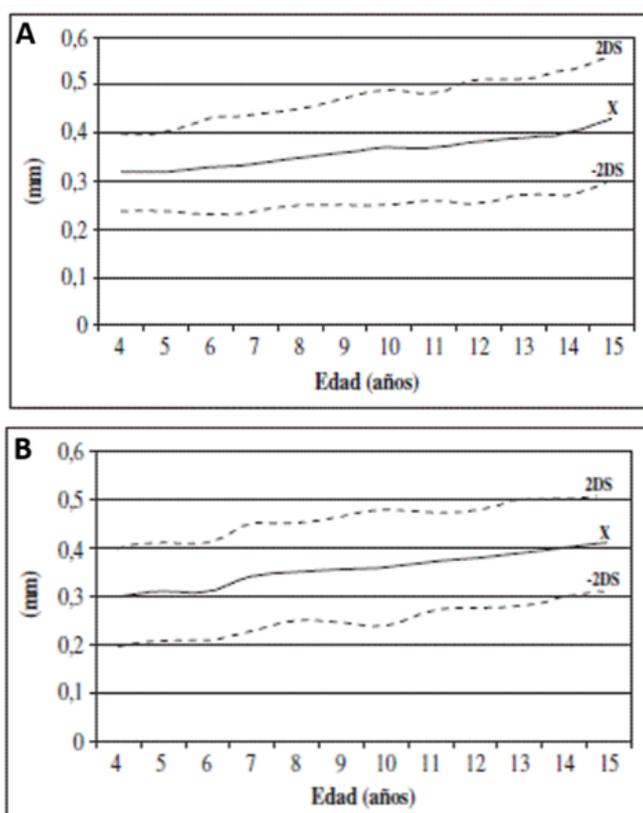


Figura 14. Valores de referencia de GIM carotideo para población infantil española. 15A: Sexo masculino. 15B: sexo femenino. Tomado de Arriba Muñoz et al.(237). GIM: grosor íntima-media.

Otras medidas de aterosclerosis subclínica incluyen la dilatación mediada por flujo (DMF) en la arteria braquial y la velocidad de onda-pulso (VOP). La primera mide la capacidad de vasodilatación arterial ante de un estímulo nocivo y la segunda se utilizar para establecer la rigidez arterial. Ambas han sido validadas como mediciones útiles, tanto en niños como en adultos y muestran una buena capacidad predictiva de ECV(219,238,239). Sin embargo, la medida que mejor se correlaciona con el IMC, la adiposidad central y la resistencia insulínica en niños, es el GIM carotideo(233).

3.2. Hígado graso no alcohólico

Se conoce como HGNA a una serie de cambios que ocurren en el tejido hepático por depósito de grasa en el mismo, imitando las lesiones propias del daño que causa el alcohol. En un principio aparece una serie de cambios potencialmente reversibles denominados esteatosis; a continuación, esta evoluciona a esteatohepatitis, en la que los cambios ya son irreversibles(113). Más del 20% de las esteatohepatitis evolucionan a cirrosis(240), sin embargo, el porcentaje de casos de esteatosis que deriva hacia esteatohepatitis no se conoce. De hecho, hay autores que postulan que se trata de dos entidades interdependientes(241).

3.2.1. Fisiopatología y etiopatogenia

La combinación de adiposidad visceral e insulinoresistencia va a ocasionar un aumento de la lipólisis y una mayor liberación de AGL hacia el tejido hepático, donde se acumulan debido a la escasa disponibilidad de Apo B100 y de fosfatidil-colina para la formación de VLDLc(241), así como a la resistencia a la leptina y a la disminución de los niveles circulantes de adiponectina. La presencia de un exceso de partículas grasas en el hígado desencadenará la producción de citoquinas proinflamatorias como TNF- α , que lleva a la apoptosis de los hepatocitos; *Transforming growth factor β 1* (TGF- β 1), que activa la síntesis de colágeno; o ligandos Fas, que ocasionan la muerte de los hepatocitos adyacentes al foco inflamatorio(242,243). El acúmulo de grasa a nivel hepático también condicionará un aumento de la peroxidación de los lípidos en la membrana hepatocitaria, cuyos productos finales, el 4-hidroxinonanal (4-HNE) y el malonildialdehído (MDA) presentan toxicidad directa en el tejido hepático.

El acúmulo de grasa en el hígado y el estado inflamatorio que conlleva es lo que se denomina esteatosis, que evoluciona a esteatohepatitis con la aparición del daño tisular. Con la proliferación de fibroblastos y células estrelladas hepáticas y la consiguiente fibrosis del tejido aparecerá la cirrosis(241,244) (Figura 15).

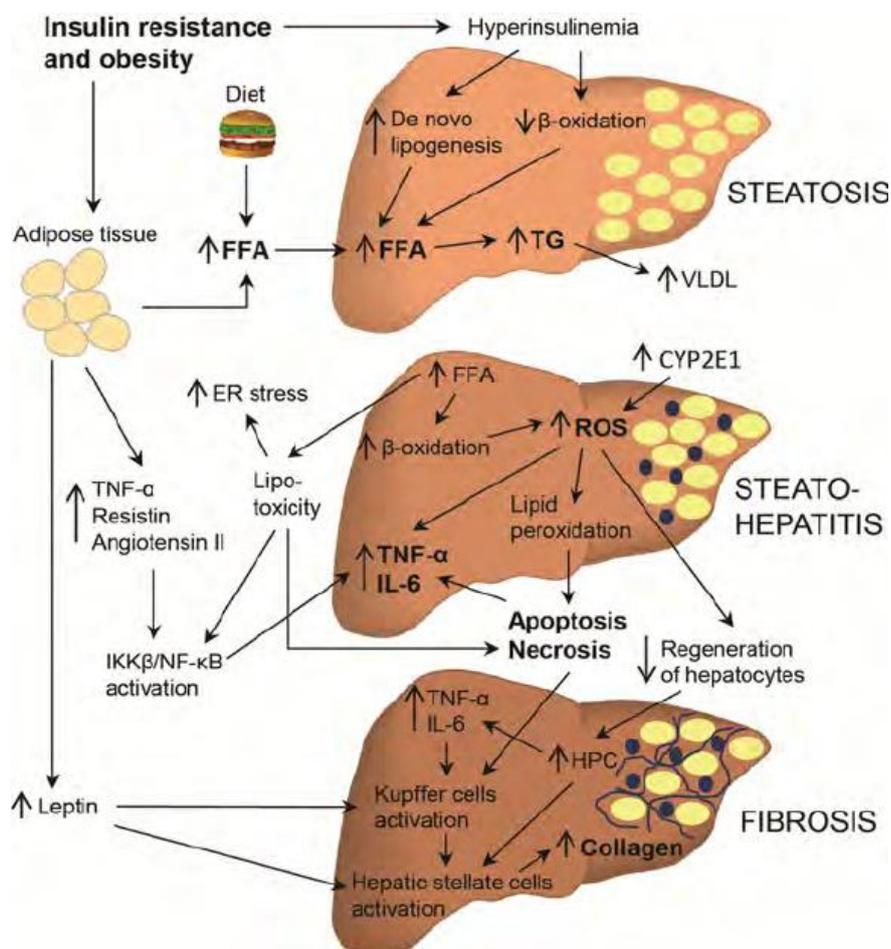


Figura 15. Fisiopatología del HGNA. Tomado de Lorbek et al.(245). HGNA: hígado graso no alcohólico. FFA: free fatty acid. TG: triglicéridos. VLDL: Very Low Density Lipoprotein. CYP2E1: Cytochrome P450 2E1. ER: retículo endoplásmico. ROS: Reactive oxygen species. TNF-α: Factor de necrosis tumoral alfa. IL-6: interleuquina 6. IKKβ: inhibitor of nuclear factor kappa-beta kinase. NF-κB: nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells. HPC: hepatic progenitor cell.

En el desarrollo del HGNA influyen tanto factores genéticos como ambientales. Si bien se desconocen los genes implicados en la enfermedad, se han propuesto como responsables los implicados en la supresión de la salida de las VLDLc de los hepatocitos; los asociados al estrés oxidativo, a la respuesta inflamatoria o a la

fibrogénesis; y los responsable de la síntesis de receptores para TNF- α y otras citoquinas proinflamatorias(244). Más concretamente, se ha observado que determinados polimorfismos del gen *Patatin-like phospholipase 3* (PNPLA 3) predicen la gravedad de la estatois y su progresión a cirrosis(244,246,247)

Entre los factores ambientales toma especial protagonismo la alimentación. Dietas ricas en grasas saturadas y en hidratos de carbono simples pueden contribuir al desarrollo del HGNA incluso en sujetos sin obesidad(246,248). También se ha comprobado un empeoramiento de la inflamación hepática secundario a la hipoxemia crónica que experimentan los sujetos con SAOS(249).

En cualquier caso, parece claro que los principales responsables del desarrollo del HGNA son el SM y sus componentes, viéndose una clara correlación positiva con la obesidad, la insulinoresistencia(250–252) y la DLP aterogénica, sobre todo la elevación de niveles de LDLc(253).

En niños también se ha objetivado un aumento de esteatosis hepática ante la presencia de SM y resistencia insulínica(254–258). De hecho, Shwimmer et al.(254) objetivaron un riesgo hasta 5 veces mayor de presentar la enfermedad en niños con SM que en niños con obesidad simple. Otro factor que parece tener influencia es el sexo, ya que los estrógenos protegen contra la apoptosis y la fibrosis del tejido hepático(247).

3.2.2. Prevalencia

El HGNA es la alteración hepática más frecuente en la edad infantil(259). Se estima que la prevalencia en niños sanos oscila entre el 3 y el 10%(244,246,255,260), incrementándose hasta el 22-38% en obesos(246,260) y llegando a alcanzar cifras cercanas al 90% en niños con obesidad grave(19).

3.2.2.1. Diagnóstico

Dado que la clínica del HGNA es poco florida y suele aparecer en estadios ya avanzados de la enfermedad, se hace necesario el uso de pruebas diagnósticas para su detección precoz.

La biopsia hepática es considerada como el *gold standard*, tanto en niños como en adultos(261), ya que permite medir el grado de infiltración grasa y de fibrosis y calcular el índice de actividad inflamatoria. Los cambios histológicos que pueden observarse en los adultos con la evolución de la enfermedad no son los mismos que en la población infantil. En los primeros predominan la balonización y la fibrosis perisinusoidal, mientras que en los segundos se evidencia mayor grado de inflamación y fibrosis portal(247). El índice de actividad ideado por Kelliner et al. está validado para ambas poblaciones(262) (Figura 16).

NASH activity grade: grade = total score: S + L + B (range 0–8)					
Steatosis	S score	Lobular inflammation	L score	Hepatocyte ballooning	B score
< 5%	0	None	0	None	0
5–33%	1	< 2	1	Few ballooned cells	1
34–66%	2	2–4	2	Many ballooned cells	2
> 66%	3	> 4	3		

NASH fibrosis stage	Stage
None	0
Mild, zone 3 perisinusoidal fibrosis	1a
Moderate, zone 3 perisinusoidal fibrosis	1b
Portal/periportal fibrosis only	1c
Zone 3 perisinusoidal and portal/periportal fibrosis	2
Bridging fibrosis	3
Cirrhosis	4

Figura 16. Índice de actividad de Kleiner para el HGNA. Tomado de *World Gastroenterology Organisation*(263). 0-2: negativo para HGNA. 3-4: probable HGNA. 5-8: diagnóstico establecido. HGNA: hígado graso no alcohólico. NASH: *non-alcoholic steatohepatitis*.

A pesar de que la biopsia hepática se considera la única prueba capaz de dar un diagnóstico definitivo de esteatosis hepática, la indicación de realizarla es controvertida, ya que se trata de una técnica invasiva, no exenta de complicaciones y de alto coste, que no aporta información relevante a la hora de iniciar el único tratamiento validado para el HGNA, que consiste en la modificación de medidas higiénico-dietéticas(246).

El uso de marcadores bioquímicos para el diagnóstico del HGNA está muy extendido. Algunos autores han correlacionado la elevación de la transaminasa glutámico-oxalacética (GOT) y la gamma-gutamil transferasa (GGT) con el grado de

esteatosis(247,256) y postulan a la GOT como predictor del desarrollo de fibrosis, tanto en niños como en adultos(247) y a la GGT como marcador de estrés oxidativo, útil para predecir la aparición de SM(257). Otros encuentran una correlación muy pobre entre las enzimas hepáticas y la histología hepática(244,264). En cuanto a la GPT, parece que los puntos de corte utilizados en población infantil muestran una alta sensibilidad, pero baja especificidad(260). Por todo esto, la *American Academy of Pediatrics* (AAP) y la *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) solamente recomiendan el uso de las enzimas hepáticas como técnica de cribado para el HGNA en población infantil(261).

Por ser técnicas no invasivas capaces de aportar importante información sobre el tejido hepático, las pruebas de imagen parecen ser las de elección a la hora de diagnosticar y clasificar el HGNA. Entre ellas, la más popular es la ecografía, que muestra una buena sensibilidad (60-94%) y especificidad (85-90%) para la detección de HGNA de grado moderado, tanto en población adulta(265), como en población infantil(264). Aunque su utilidad se ve disminuida en la población obesa por la mala ventana acústica que estos presentan, continúa siendo la técnica de elección por su inocuidad y su bajo coste(264). La escala más utilizada para definir la gravedad del HGNA es la de Kim et al.(266) (Tabla 13) (Figura 17).

Tabla 13. Escala de Kim et al. para graduar la esteatosis hepática

Grado 0	Parénquima normal
Grado 1 (leve)	Aumento leve y difuso de la ecogenicidad del parénquima, pudiendo visualizarse con normalidad el diafragma y los bordes de la vena porta
Grado 2 (moderada)	Aumento moderado de la ecogenicidad del parénquima, con escasa dificultad para la visualización correcta del diafragma y los bordes de la vena porta
Grado 3 (grave)	Aumento de la ecogenicidad del parénquima sin poder visualizar el diafragma ni los bordes de la vena porta

Tomado de Kim et al.(266).

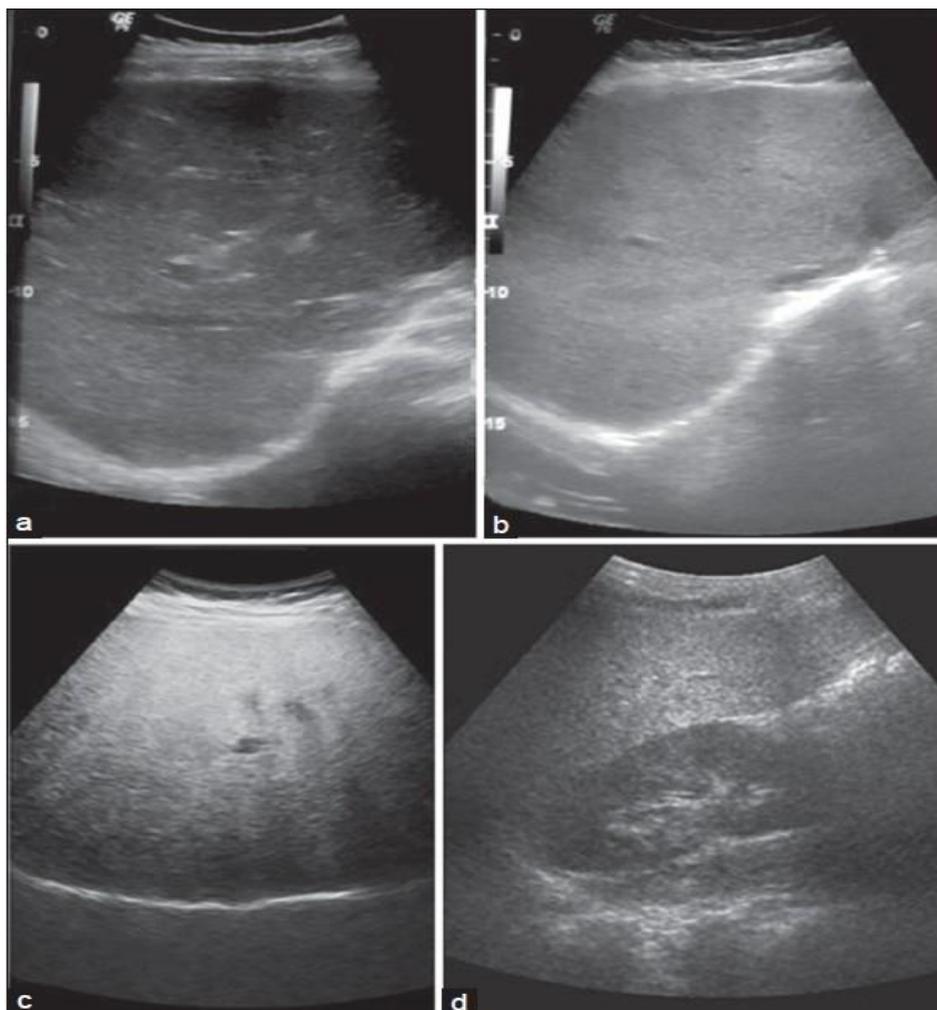


Figura 17. Grados de HGNA en ecografía. (17a) hígado normal. (17b) esteatosis grado 1. (17c) esteatosis grado 2, con la difuminación de los bordes de la vena portal. (17d) esteatosis grado 3 con oscurecimiento del borde diafragmático. Tomado de Shing et al.(267). HGNA: hígado graso no alcohólico.

Con el fin de mejorar la validez de la ecografía hepática, en los últimos años se han ideado diversas técnicas como la elastografía, que mide la elasticidad del tejido hepático mediante la compresión del mismo con la sonda ecográfica; y, más recientemente, la *Acoustic Radiation Force Impulse Imagin* (ARFI), también diseñada para medir la elasticidad hepática, pero sin depender de la fuerza de compresión realizada por el observador. La técnica ARFI parece guardar buena correlación con los resultados de la biopsia hepática(268).

3.3. Otras complicaciones

3.3.1. Respiratorias

Dentro de las complicaciones respiratorias asociadas a la obesidad infantil encontramos el SAOS, el síndrome de hipoventilación-obesidad, el asma y la dificultad para realizar ejercicio físico por la disnea asociada al sobrepeso(21).

Definido como un cese del paso de aire a través de las vías respiratorias altas durante el sueño, el SAOS es la complicación respiratoria de la obesidad más prevalente en la edad infantil, con cifras del 13-66%(269). Se han descrito fallos de medro secundarios a hipoxemia, aumento de las cifras de TA, hipertrofia ventricular izquierda y aparición de hipertensión pulmonar ocasionados por el SAOS infantil(270,271).

El síndrome de hipoventilación-obesidad se describe como una disminución de la entrada del aire por las vías respiratorias altas estando el paciente despierto. Se calcula que tiene una prevalencia cercana al 20% en niños con exceso ponderal, correlacionándose más con el número de desaturaciones que con la distribución central de la masa grasa(272).

El asma es uno de los trastornos respiratorios más prevalentes en la infancia. Se ha encontrado un aumento de dicha prevalencia en niños obesos, e incluso se postula la ganancia ponderal como un desencadenante de la enfermedad(122).

3.3.2. Traumatológicas

Este tipo de complicaciones se derivan, en su mayoría, del aumento de tensión al que se someten los huesos de los sujetos con obesidad. En esta categoría encontramos la tibia vara, el aumento de riesgo de fracturas, la malalineación de la columna y las extremidades inferiores, los dolores osteomusculares crónicos y la disminución del pico de masa ósea, entre otras.

La tibia vara consiste en una torsión progresiva de las tibias producida por una disminución del crecimiento del cartílago tibial proximal debida al aumento de presión que debe soportar. Su prevalencia puede alcanzar hasta el 2,5% en niños que superan los 95 kg(273).

El exceso ponderal también se relaciona con un descenso del pico de masa ósea ajustado por edad y sexo, lo que, si se suma a la mayor tensión que deben soportar los huesos, a la inactividad física de los niños obesos y al déficit de vitamina D propio del exceso de masa grasa, conlleva un aumento del riesgo de fracturas(274,275).

3.3.3. Del crecimiento y el desarrollo

Algunos autores han observado un adelanto de la maduración sexual en niñas con sobrepeso y obesidad, sin cambios en el sexo masculino(276). Lo que parece claro es que la edad ósea de los niños con obesidad está adelantada, aunque no se han encontrado interferencias en la estatura final(277).

En cuanto al desarrollo cognitivo, algunos estudios ofrecen evidencias algo débiles de la asociación entre la obesidad infantil y un deterioro del mismo(278), con peores resultados académicos incluso en la edad adulta(122).

3.3.4. Psicosociales

Entre las consecuencias psicosociales de la obesidad en la infancia se encuentran la dificultad para entablar relaciones sociales, la baja autoestima, la alteración de la autopercepción, los trastornos del comportamiento, la ansiedad y la depresión(122,279), entre otros. El riesgo aumenta al entrar en la pubertad y es mayor en el sexo femenino. Además, los niños obesos son los principales sufridores de acoso escolar en la edad prepuberal(246).

En una encuesta sobre calidad de vida realizada por Schwimmer et al.(280), los niños obesos obtuvieron la misma puntuación que los que tenían patologías oncológicas.

En la Tabla 14 se resumen las principales complicaciones asociadas a la obesidad infantil.

Tabla 14. Complicaciones asociadas a la obesidad infantil

Ateroesclerosis subclínica(63,121,125,134,204,206–213,215–225,281–283)

HGNA(19,244,246,247,250–260,284,285)

SAOS y síndrome de hipoventilación obesidad(21,269,272,286,287)

Asma(21,122)

Tibia vara(273)

Aumento del riesgo de fracturas óseas(274,275)

Dolores crónicos en columna y miembros inferiores(275)

Pubertad precoz(276)

Aceleración del crecimiento y adelanto de la edad ósea(277)

Déficit del desarrollo cognitivo(122,278)

Baja autoestima, alteración de la autopercepción, ansiedad y depresión(122,279)

Disminución de la calidad de vida(280)

Colelitiasis(288)

SOP(289)

Hipertrofia del ventrículo izquierdo y aumento de la grasa epicárdica(219)

Enfermedad renal crónica y microalbuminuria(290)

Hiperuricemia y gota(291)

Hipertensión intracraneal benigna (psudotumor cerebrii)(292)

HGNA: hígado graso no alcohólico. SAOS: síndrome de apnea-obesidad del sueño. SOP: síndrome de ovario poliquístico.

3.4. Consecuencias de la obesidad infantil en la edad adulta

El exceso ponderal durante la infancia desencadena una serie de cambios cardiovasculares que acompañan al sujeto a lo largo de toda su vida. Así, diversos estudios han demostrado una relación directa entre la obesidad infantil y la presencia de FRCV en el adulto, sobre todo la DM tipo 2, la resistencia insulínica, la HTA y la DLP(226,293–295).

Otros autores ponen en duda esta relación atribuyendo el RCV del adulto a la presencia de obesidad concomitante, sin asociarla con el peso en la infancia. Así, tanto en el *Bogalusa Heart Study* como en el *Cardiovascular Risk in Young Finns Study*, los niños obesos que conseguían llegar a la edad adulta con un peso saludable equiparaban su RCV al de los que nunca habían sido obesos(121,125,134).

La obesidad infantil también se ha relacionado con la presencia de ciertas enfermedades en el adulto, entre las que se encuentra la cardiopatía isquémica(225), el HGNA(285), la enfermedad cerebrovascular(63) y la hipertrofia ventricular izquierda(19). De hecho, parece que el engrosamiento del GIM comienza a considerarse un predictor de ECV a partir de los 10 años de vida(19).

Además, el hecho de haber sido un niño obeso parece conllevar un aumento de la mortalidad en la edad adulta. De hecho, Twig et al.(296) reportan un riesgo hasta 3,5 veces mayor de mortalidad por causa cardiovascular y 2 veces mayor de muerte súbita en adultos que fueron niños obesos.

4. Tratamiento del síndrome metabólico y la obesidad en la infancia

Cerca del 90% de los casos de sobrepeso y obesidad infantiles podrían explicarse por causas evitables, de hecho, si todos estos factores se eliminaran, la prevalencia de sobrepeso infantil podría reducirse del 13% al 3%(58). Esto, sumado a que los niños con exceso ponderal tienen un incremento del riesgo de continuar siendo obesos de 3 a 5 veces mayor(41,123), se hace necesaria la implementación de medidas para la prevención y el tratamiento del sobrepeso y la obesidad infantiles.

4.1. Recomendaciones generales sobre nutrición y actividad física en niños y adolescentes

En adultos, los beneficios de la dieta y la AF sobre la salud cardiovascular están suficientemente comprobados. Por ejemplo, en la cohorte del estudio Framingham(297), se observó un descenso de eventos cardiovasculares en los sujetos que realizaban más deporte, y el estudio PREDIMED(298) puso de manifiesto una mejora de la salud cardiovascular en los individuos que cumplían los estándares de dieta mediterránea.

Los expertos ponen de manifiesto la importancia de iniciar medidas de prevención de la obesidad y de promoción de la salud ya en los primeros años de vida(89). El principal objetivo de estas medidas será la adopción de hábitos de vida saludable que acompañarán al individuo a lo largo de su vida.

Existen múltiples modelos de medidas preventivas. Sin embargo, los más abalados y que mejores resultados demuestran son los que ofrecen un abordaje global, incidiendo tanto en la alimentación y en la AF, como en la prevención de la aparición de conductas adictivas y hábitos tóxicos (más dirigido a adolescentes); e implicando para ello a todos los componentes del entorno del niño, esto es, escuela, padres y tutores, comunidad y, por último, organismo gubernamentales(89,299,300) (Figura 18).

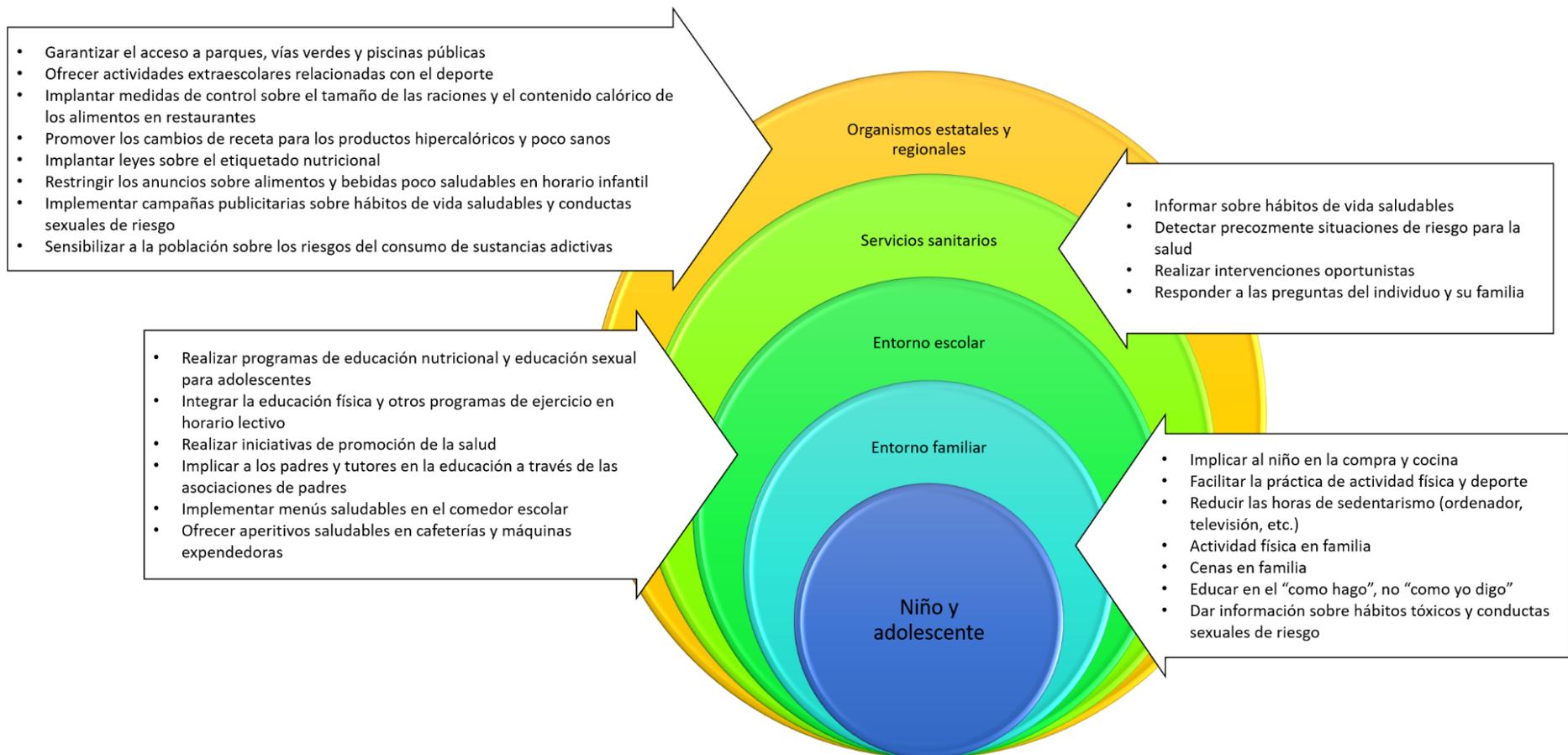


Figura 18. Programas de medidas sobre promoción de la salud en la infancia. Modificado de Waters et al.(301), Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN)(302), Farley et al.(80), Austin et al.(303), Daniels et al.(304), Toledano et al.(1) y Gidding et al.(305).

Estos programas de medidas han probado su eficacia en diversos ensayos clínicos, demostrando que los niños que los siguen llegan a la edad adulta con un IMC adecuado y menores tasas de ECV(48,222).

En España, en 2005, la AECOSAN creó la Estrategia de Nutrición, Actividad Física y Prevención de la Obesidad (NAOS)(302), cuyo objetivo es el de sensibilizar a la sociedad sobre el problema del sobrepeso y la obesidad e impulsar cualquier medida de promoción de la salud, especialmente en la población infantil. Sus acciones y medidas se desglosan en cuatro ámbitos: familiar y comunitario, escolar, empresarial y sanitario.

En el ámbito familiar y comunitario se pretende, a partir del desarrollo de diversas campañas de publicidad e información, educar a los ciudadanos sobre cómo llevar una vida saludable, insistiendo en el hecho de que una alimentación sana también puede disfrutarse y en los beneficios de la AF y el deporte. La idea es educar a los padres para que, desde edades tempranas, inculquen a sus hijos un estilo de vida saludable y que estos lo mantengan a lo largo de su vida.

En el ámbito escolar, en 2006, nació el Programa piloto Escolar de Referencia para la Salud y el Ejercicio contra la Obesidad (PERSEO)(302), cuyo objetivo es el de inculcar la alimentación sana y la práctica regular de AF en el entorno escolar, involucrando a todos los que en él participan, como profesores, monitores de comedor, equipo directivo, asociaciones de padres y madres de alumnos, etc.

En cuanto al ámbito empresarial, las empresas unidas a la Estrategia NAOS tienen el compromiso de reformular los productos alimentarios para hacerlos más saludables y mejorar la información de las etiquetas nutricionales, haciéndola más clara y comprensible. Pero el punto más interesante en este ámbito es la regulación de la publicidad mediante la adhesión de las 35 mayores empresas de alimentación nacionales al Código PAOS de autorregulación de la publicidad de alimentos y bebidas dirigida a menores de la Federación Española de Alimentación y Bebidas (FIAB)(302), por el que se comprometen a diseñar anuncios más claros para los niños y a regular la emisión de los mismos en horario infantil. El Código PAOS es la primera iniciativa de estas características en toda Europa.

Por último, en el ámbito sanitario se pretende involucrar a todo el personal sanitario, incluyendo médicos y enfermeros de Atención Primaria y de Atención Especializada, nutricionistas, farmacéuticos, directivos, etc., en la detección y el

tratamiento precoz de la obesidad, así como en la prevención de la misma desde la infancia.

En el marco de la Estrategia NAOS se han creado diversas iniciativas y programas, como la Pirámide de los hábitos de vida saludables, que va un paso más allá de la tradicional pirámide nutricional al incluir también recomendaciones sobre AF (Figura 19).



Figura 19. Pirámide NAOS de hábitos de vida saludables. Tomado de AECOSAN(302).
NAOS: Estrategia de Nutrición, Actividad Física y Prevención de la Obesidad

Siguiendo la línea de la Estrategia NAOS, en nuestra comunidad existe el Plan de Educación para la Salud en la Escuela de la Región de Murcia, que se ha va renovando periódicamente con la incorporación de nuevas actuaciones. Como parte del programa se realiza una encuesta a los estudiantes de 6 a 16 años sobre hábitos alimentarios, de AF, de higiene y de conductas de riesgo y sobre la percepción que tienen acerca de la información que se les ha proporcionado sobre estos temas en los años anteriores. El programa incluye estrategias para un abordaje global de los problemas de salud de los niños y adolescentes y en el que se involucran todas las instituciones cercanas a ellos, la familiar, la comunitaria, la educativa, etc.(306).

4.1.1. Recomendaciones nutricionales

Son muchos los organismos y entidades que ofrecen recomendaciones sobre alimentación en la infancia y la adolescencia, entre ellos destaca la AHA(305,307), la AAP(81,89), la OMS, la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO)(308); la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN)(309), la AECOSAN(1,302) y el *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI)(200) (Tabla 15) (Tabla 16) (Tabla 17) (Tabla 18).

Tabla 15. Recomendaciones nutricionales generales en la infancia y la adolescencia

Limitar el consumo de bebidas azucaradas

Limitar la ingesta a las 5-6 comidas diarias, sin picotear entre ellas

Desayunar a diario

Consumir principalmente alimentos no procesados

Limitar el consumo de aperitivos hipercalóricos

Evitar comer en restaurantes, sobre todo de comida rápida

Intentar variar los alimentos que se consumen dentro de una misma familia

Promover las cenas y comidas en familia

Limitar el tamaño de las porciones (“no repetir plato”)

Dar preferencia al agua como bebida habitual

Promover la ingesta de alimentos ricos en fibra

Comer despacio y sin distracciones como la televisión

Evitar recurrir a los alimentos hipercalóricos como premio

Limitar la sal

Modificado de AHA(305,307); AAP(81,89); SEEN(309); AECOSAN(1,302) y NHLBI(200).

Tabla 16. Recomendaciones sobre la frecuencia de consumo de los distintos grupos de alimentos

		4-8 años	9-13 años
Grasas (total de kcal diarias)		25-35%	
Leche		2 tazas (desnatada)	3 tazas (desnatada)
Carnes magras y legumbres	Sexo masculino	115 g/día	140 g/día
	Sexo femenino	130 g/día	140 g/día
Frutas		1,5 tazas al día	
Verduras	Sexo masculino	1,5 tazas al día	2,5 tazas al día
	Sexo femenino	1 taza al día	2 tazas al día
Cereales (al menos la mitad integral)	Sexo masculino	140 g/día	170 g/día
	Sexo femenino	115 g/día	140 g/día

Modificado de AHA(305,307); AAP(81,89); AECOSAN(1,302).

Tabla 17. Recomendaciones sobre las necesidades calóricas diarias

Edad	Sexo	Calorías para actividad diaria intensa (kcal/día)*	Calorías para actividad diaria moderada (kcal/día)	Calorías para actividad diaria sedentaria (kcal/día)**
2-3 años	Ambos	1000-1400	1000-1400	1000-1200
4-8 años	Femenino	1400-1800	1400-1600	1200-1400
	Masculino	1600-2000	1400-1600	1200-1400
9-13 años	Femenino	1800-2200	1600-2000	1400-1600
	Masculino	2000-2600	1800-2200	1600-2000
14-18 años	Femenino	2400	2000	1800
	Masculino	2800-3200	2400-2800	2000-2400

Modificado de HNLBI(200). *Correspondería a los niños que practican algún deporte de alta intensidad con regularidad. **Debería restringirse a los niños que presenten algún impedimento físico, permanente o transitorio, para la realización de actividad.

Tabla 18. Recomendaciones sobre distribución de las calorías en la dieta

Factor alimentario		% de energía diaria	
Totales		15-30%	
Saturadas		< 10%	
Grasas	Total	6-10%	
	Poliinsaturadas	Omega-3	1-2%
		Omega-6	5-8%
	Grasas trans		< 1%
	Grasas monoinsaturadas		El resto
Hidratos de carbono	Totales	55-75%	
	Azúcares libres		< 10%
Proteínas		10-15%	
Colesterol		< 300 mg/día	
Cloruro sódico (sodio)		< 5 g/día (< 2 g/día)	

Modificado de OMS/FAO(310).

4.1.2. Recomendaciones sobre actividad física

Resulta importante distinguir entre AF y EF. Caspersen et al.(311) definen la primera como “cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que dé como resultado un gasto energético” y la segunda como “AF planeada, estructurada, repetitiva y dirigida que tiene como objetivo mejorar o mantener uno o varios de los componentes de la aptitud física”. Por tanto, todo EF es AF, pero no toda AF es EF.

Al igual que ocurre con la dieta, diversos organismos y asociaciones establecen recomendaciones sobre la AF en la infancia y la adolescencia, entre ellos se encuentran la NHLBI(200), el Ministerio de Sanidad del Gobierno español(1,312), la AHA(313), el CDC(314), el Gobierno de Canadá(88) y la OMS(315). Las recomendaciones de estas entidades se resumen en la Tabla 19. Toledano et al.(1) ilustran estas recomendaciones en una pirámide de actividad (Figura 20).

Tabla 19. Recomendaciones de AF para niños y adolescentes

- Realizar al menos 60 minutos de AF al día, de intensidad moderada o alta
- Cualquier actividad de intensidad moderada o alta que dure más de 10 minutos suma para el total de horas diarias (por ejemplo, los desplazamientos desde el domicilio al colegio)
- La mayor parte de la actividad debe ser aeróbica
- Se debe procurar que la actividad sea intensa al menos 3 días a la semana
- 3 o más días a la semana se deben realizar ejercicios de fuerza y resistencia
- Al menos 3 días por semana se deben realizar ejercicios que ayuden a mejorar la salud osteomuscular
- Debe reducirse el tiempo de sedentarismo (ordenador, televisión, etc.) a 2 horas diarias para niños mayores de 2 años y eliminarlo en niños menores de esa edad
- El tipo de actividad debe adaptarse a la edad y la condición física del individuo
- Las actividades deben despertar el interés del niño con el objetivo de que continúe practicándolas a lo largo de su vida

Modificado de NHLBI(200), Ministerio de Sanidad del Gobierno español(1,312), AHA(313), CDC(314), Janssen et al.(88) y OMS(315). AF: actividad física.

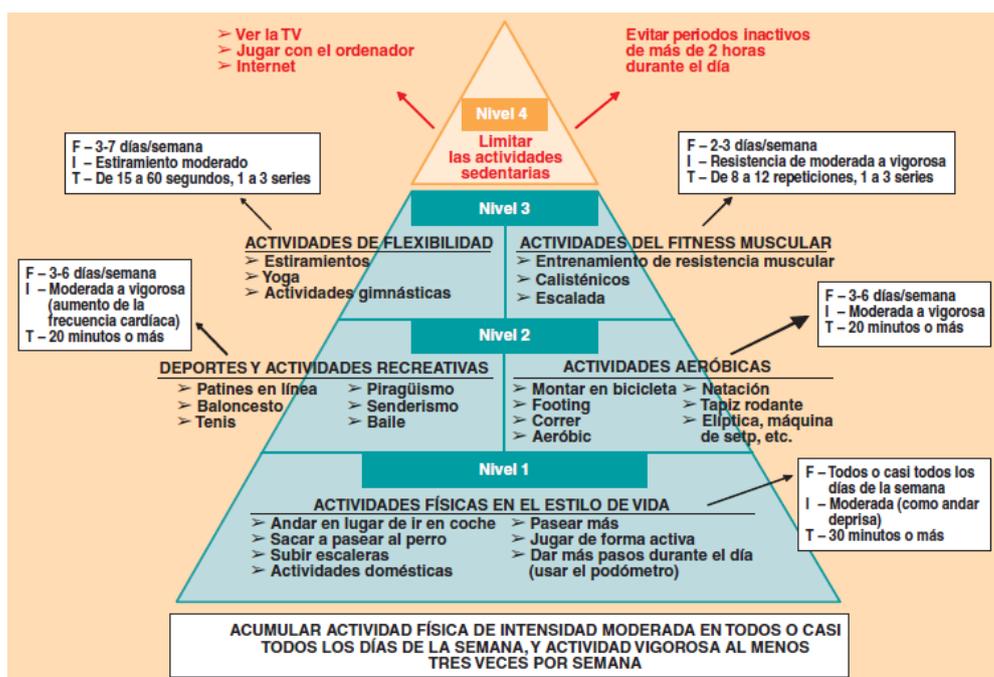


Figura 20. Pirámide de AF para niños y adolescentes. Tomada de Toledano et al.(316). AF: actividad física. TV: televisión.

Se ha comprobado que fomentar en los niños la necesidad de realizar algún tipo de AF hace que mantengan la costumbre a lo largo de su vida, lo que disminuye el RCV en la edad adulta(21,200). Así, se hace evidente la necesidad de crear e implantar programas de ejercicio y AF dirigidos a la población infantil.

A la hora de desarrollar un programa de EF estructurado debe tenerse en cuenta el principio FITT (frecuencia, intensidad, tiempo o duración y tipo de ejercicio)(316) (Tabla 20), así como recordar que los niños presentan respuestas distintas a la realización de AF que los adultos, por lo que, lejos de adaptar programas diseñados para adultos, deben desarrollarse otros completamente distintos para la población infantil(317). Los objetivos de estos programas son la adquisición de habilidades motoras, la mejora de la condición física, el aprendizaje de habilidades sociales, el fomento de la curiosidad, el aprendizaje sobre disciplina y liderazgo, el desarrollo de la autoestima y, por supuesto, la diversión y el entretenimiento(88,315,318).

Tabla 20. Clasificación del ejercicio según tipo, intensidad y edad

	Niños	Adolescentes
Aeróbico moderado	Actividades recreativas como excursionismo, monopatín y patinar. Caminar de forma enérgica. Pasear en bicicleta.	Actividades recreativas como excursionismo, montar en monopatín o canoa y patinar. Caminar de forma enérgica. Pasear en bicicleta o hacer bicicleta estática. Hacer las labores del hogar, como cortar el césped, trabajos de jardinería y barrer. Deportes de lanzar y recoger pelotas, como el béisbol y el softbol.
Aeróbico intenso	Juegos activos como correr y perseguir. Montar en bicicleta. Saltar a la comba. Artes marciales. Salir a correr. Fútbol, hockey, baloncesto, natación, tenis. Esquí de fondo.	Juegos activos como correr, perseguir y jugar al rugby. Montar en bicicleta. Saltar a la comba. Artes marciales. Salir a correr. Fútbol, hockey, baloncesto, natación, tenis. Esquí de fondo. Baile vigoroso.
Ejercicio de fuerza muscular	Juegos como tirar de la cuerda. Flexiones con las rodillas en el suelo. Ejercicios utilizando el cuerpo como resistencia o bandas de resistencia. Escalar en cuerda o un árbol. Sentadillas y abdominales. Balancearse en las barras de las estructuras que hay en los parques.	Juegos como tirar de la cuerda. Flexiones. Ejercicios de resistencia utilizando máquinas, bandas y pesas. Escalar una pared. Sentadillas y abdominales.
Ejercicio para reforzar huesos	Juegos como la rayuela. Saltar, saltar a la comba. Correr. Deportes como gimnasia, voleibol, baloncesto y tenis.	Saltar, saltar a la comba. Correr. Deportes como gimnasia, voleibol, baloncesto y tenis.

Modificado de CDC(314).

4.2. Tratamiento de la obesidad infantil y juvenil con medidas higiénico-dietéticas

La mayoría de expertos coincide en recomendar que la obesidad infantil se aborde desde un punto de vista global, abarcando todos los aspectos de la vida del niño e implicando a todas las personas y entidades que le rodean(19,58,89,319,320). Así, desde el punto de vista del profesional sanitario, además de al individuo, se deberá

instruir a padres y educadores en los hábitos de vida saludables, dar información por escrito, ofrecer planes estructurados e interactivos para la pérdida de peso(321) y asistencia psicológica(319,320), siempre con el objetivo de obtener un balance energético negativo. La idea es cambiar los hábitos del niño y su familia para tratar la obesidad pero, sobre todo, para prevenir que esta recidive.

En general, las recomendaciones para la pérdida de peso no distan mucho de las que se deben dar a la población general, si bien es cierto que en los niños con exceso ponderal estas deben llevarse a cabo de una manera más estricta, lo que incluye aumentar la AF diaria en la medida de lo posible, incluyendo la realización de algún EF estructurado; elegir dentro de cada grupo de alimentos los menos calóricos; y restringir al máximo las horas de sedentarismo(19,58,89,304,319–321). Las medidas que más rentabilidad han demostrado son las terapias grupales y el tratamiento conjunto de la obesidad de los progenitores(58,301). El inicio del tratamiento debe ser lo más precoz posible(301).

Los programas de abordaje integral del sobrepeso y la obesidad infantiles han llegado a demostrar ser mucho más eficaces que el uso de tratamientos convencionales y mejorar, no solo el IMC, sino también el resto de parámetros metabólicos(19,322–328). Su principal fallo radica en que muchos no consiguen mantener la atención del niño durante largos periodos de tiempo y que, si se abandonan, la obesidad puede recidivar(322,323,329).

4.3. Tratamiento farmacológico y quirúrgico de la obesidad infanto-juvenil

En los últimos años ha crecido el número de fármacos para el tratamiento de la obesidad en adultos, sin embargo, la experiencia con estos medicamentos en niños y adolescentes resulta escasa. La *Food and Drug Administration* (FDA) solamente ha aprobado dos de ellos para el tratamiento de la obesidad en la adolescencia, de los cuales, la Sibutramina(19,113,330) no está aprobada por la *European Medicines Agency* (EMA) desde 2010, ni siquiera para su uso en adultos(331).

El Orlistat, un inhibidor de la absorción de grasas a nivel intestinal cuya falta de absorción intestinal le confiere un perfil amplio de seguridad, puede ser utilizado con precaución. Estudios con Orlistat en adolescentes han demostrado una pérdida menor de 1 punto de IMC tras 1 año de tratamiento (0,87 kg/m²)(19).

Otro fármaco que, aunque no está aprobado por la FDA con ese fin, es frecuentemente utilizado para la pérdida de peso en adolescentes es la Metformina, ya que parece mejorar el IMC, los niveles de insulina y leptina y la glucemia en ayunas, por lo que puede ser una alternativa a utilizar, sobre todo en adolescentes con resistencia insulínica o SOP(19,113,330).

Los análogos de GLP-1 también han sido objeto de algunos ensayos clínicos en adolescentes, mostrando buenos resultados, aunque, dado que se desconocen sus posibles efectos secundarios en esta población, su uso no se encuentra aprobado por la FDA ni por la EMA(19).

El tratamiento farmacológico de la obesidad puede contemplarse a partir de los 12 años y solamente en casos seleccionados, en los que existan obesidades graves o con comorbilidades y que no respondan a medidas higiénico-dietéticas(89).

En el caso de algunos tipos de obesidad secundaria la terapia farmacológica puede ser el tratamiento de elección. En niños con déficit de producción de leptina se utilizan preparados de leptina recombinante humana. El Octreótido se ha usado con éxito en los caso de obesidad hipotalámica y en los afectos del síndrome de Prader-Willi. El tratamiento con GH ha mostrado beneficios en la composición corporal final si se utiliza durante la etapa de crecimiento(113).

La cirugía bariátrica es el tratamiento más efectivo para la obesidad. Con ella se han conseguido reducciones de peso del 30-40% en adolescentes que pueden llegar a mantenerse durante los siguientes 14 años(19). La técnica más estudiada y utilizada en los adolescentes es el *by-pass* en Y de Roux(59,330), pero también se han usado con éxito la gastrectomía vertical, la derivación biliopancreática y la banda gástrica, esta última sería la principal alternativa al *by-pass* por el abordaje por vía laparoscópica(330). Las indicaciones y contraindicaciones de la cirugía bariátrica en adolescentes se muestran en la Tabla 21. Esta debe ser una alternativa a tener en cuenta ante obesidades graves, con comorbilidades y cuando haya fracasado el resto de tratamientos(89).

Tabla 21. Indicaciones para cirugía bariátrica en adolescentes

Indicaciones	Resistencia a la pérdida de peso a pesar del adecuado cumplimiento de medidas higiénico-dietéticas
	IMC > 40 sin comorbilidades
	IMC 35-40 con comorbilidades
	A partir de los 13 años en el sexo femenino y de los 15 en el masculino
	Tanner 4-5 y al menos el 95% de la talla diana alcanzada (basado en edad ósea)
Contraindicaciones	Madurez psicológica adecuadamente valorada por profesionales
	Obesidad secundaria corregible al tratar la causa
	Adicción a drogas o alcohol en el último año
	Disfunciones cognitivas o psíquicas
	Embarazo, lactancia o deseo gestacional
	Incapacidad para entender el procedimiento y sus consecuencias (tanto paciente como padres), incluyendo que la toma de suplementos vitamínicos es de por vida, igual que la dieta estricta

Modificado de Rubio et al.(59). IMC: índice de masa corporal.

4.4. Los beneficios del ejercicio físico

En adultos parecen claros los beneficios de la práctica de ejercicio sobre la salud en general, y sobre la cardiovascular en particular. De hecho, la práctica regular de algún tipo de AF ha demostrado disminuir la aparición de obesidad y SM(332–334); mejorar la DM tipo 2, disminuyendo y retrasando su aparición, así como mejorando el control glucémico y la resistencia a la insulina(332,335); mejorar las cifras de TA, tanto en hipertensos como en los que no lo son(332,336); aumentar las concentraciones de HDLc a la vez que disminuyen las de LDLc y las de triglicéridos(333,334); reducir la aparición de eventos cardiovasculares, como cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular(335,337–343); y reducir las neoplasias, sobre todo la de colon y la de mama(335). Asimismo, se ha comprobado que la práctica regular de AF disminuye la mortalidad global y la secundaria a ECV y procesos oncológicos(336,340,344–349). De

hecho, entre el 13 y el 17% de la mortalidad global se relaciona con la inactividad física(344,350).

Todos estos beneficios han sido comprobados para hombres y mujeres, de todas las edades y etnias del mundo(339,341,344,349,351); con FRCV o sin ellos; y para cualquier tipo de EF, tanto aeróbico como de resistencia, aunque la mayoría de estudios han sido realizados con el primero(332,336). Además, se conoce que estos efectos beneficiosos aparecen inmediatamente tras iniciar la AF, que se mantienen mientras la persona se mantenga constante en su práctica(337,344) y que aumentan a medida que aumenta la intensidad, la duración y la frecuencia de la misma (338,339,347).

En población infantil y juvenil también se cumplen estos principios. Así, los principales beneficios del EF en ellos son los siguientes:

- Mejora de la condición física, la fuerza muscular y la capacidad respiratoria(295,314,352).
- Aumento de la densidad mineral ósea, permitiendo que se alcance un mayor pico de masa ósea, que se mantendrá durante toda la vida. Esto se ha objetivado tanto para AF aeróbica como de fuerza(353–355).
- Mejora de la composición corporal, disminuyendo el IMC y la masa grasa, sobre todo a nivel abdominal(88,93,220,295,313,314,353,356–368). Este es el beneficio más estudiado del EF en la infancia y también se ha evidenciado para el ejercicio de resistencia(369).
- Disminución de la resistencia a la insulina(88,220,313,356,358,361,368,370).
- Disminución de las cifras de TA(88,169,305,313,356–358,361,362,367,370–373), sobre todo de la sistólica. De hecho, en la mayoría de estudios sobre ejercicio de resistencia solamente mejora la TA sistólica(353,359).
- Mejora del perfil lipídico, disminuyendo la concentración de LDLc y triglicéridos y aumentando la de HDLc(353,356,359,361,370,374). La mayor evidencia se ha encontrado para el incremento de cifras de HDLc(88,295,357,367).
- Reducción de parámetros inflamatorios, como PCR, IL-6 o fibrinógeno(361,375) y aumento de cifras de adiponectina(376).
- Disminución del HGNA(244,246,247,254,263,326,377).

- Mejora de los indicadores de aterosclerosis subclínica, tanto si esta se mide utilizando el GIM(358,361,378–380), como el DMF de la arteria branquial(364,381).
- Disminución de síntomas depresivos y mejora de la calidad de vida y de la autoestima(314,353,381).
- Mejora cognitiva y de los resultados académicos. Aunque la evidencia es débil, el deporte se ha relacionado con mejora en los trabajos manuales, en el pensamiento matemático y la capacidad ejecutora(267,382,383).

La práctica de EF regular durante las primeras décadas de vida también se ha relacionado con una menor tasa de obesidad(384) y ECV(221) en la edad adulta.

5. Justificación del estudio

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, se puede afirmar que la obesidad es una enfermedad multifactorial, que asocia una serie de comorbilidades metabólicas y conlleva importantes complicaciones.

El abordaje terapéutico de la obesidad debe implicar un cambio en el estilo de vida, sobre todo en los hábitos alimentarios y en la AF y, además, puede ser necesaria la introducción de otros tratamientos, farmacológicos y/o quirúrgicos.

Aunque puede parecer que en la infancia la obesidad no conlleva complicaciones, se ha demostrado que, al igual que en el adulto, a esas edades el SM es una realidad más que evidente y que este se relaciona con la aparición de aterosclerosis subclínica, HGNA y otras patologías que podrían acompañar al niño durante el resto de su vida si se dejan evolucionar. Por suerte, una detección precoz y un tratamiento temprano de la obesidad hace que muchas de las complicaciones de la obesidad mejoren e, incluso, reviertan.

Los beneficios de la AF en la infancia pueden llegar a ser incluso, mayores que en la edad adulta, incluyendo disminución del IMC y de la grasa corporal, mejora de parámetros metabólicos, reducción y reversión de las complicaciones secundarias al exceso ponderal, aumento del desarrollo cognitivo, mejora del autoconocimiento, del autoestima y de las relaciones sociales y, lo más importante, integración de un modelo de vida a su día a día que les acompañará en el futuro.

II. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

1. Hipótesis de trabajo

1.1. Hipótesis primaria

1. La práctica regular de AF aeróbica disminuye el sobrepeso y la obesidad infantiles, reduciendo, como consecuencia, las complicaciones metabólicas que se derivan del exceso ponderal.

1.2. Hipótesis secundarias

2. Ya en edades muy tempranas, un IMC mayor, se asocia con un mayor número de complicaciones metabólicas.

3. El exceso ponderal en la infancia y sus comorbilidades se asocian a la aparición precoz de HGNA y aterosclerosis subclínica.
4. La práctica regular de EF aeróbico mejora el SM infantil, haciendo que disminuya el número de parámetros patológicos.
5. Al tomar como referencia las gráficas de la OMS, las de Carrascosa, Orbegozo, IOTF y CDC infraestiman el diagnóstico de sobrepeso y obesidad.
6. Los niveles de transaminasas presenta una buena correlación con los resultados de la ecografía hepática en el HGNA, asociándose a la disminución de HGNA tras la práctica de AF.
7. Los criterios de la OMS para el diagnóstico de SM infantil diagnostican un menor número de casos que los de ATP-III.

2. Objetivos

2.1. Objetivo primario

- Evaluar la eficacia del EF como tratamiento para la obesidad y el sobrepeso infantiles, así como su efecto sobre las complicaciones metabólicas que se derivan del exceso ponderal.

2.2. Objetivos secundarios

- Establecer una relación entre las medidas antropométricas (IMC, grasa y PC) y los distintos parámetros metabólicos.
- Encontrar la relación entre los parámetros antropométricos y metabólicos con la presencia de HGNA y de aterosclerosis subclínica medida por el GIM carotideo.
- Comparar la presencia de SM antes y después del programa de AF.

- Encontrar la sensibilidad y especificidad de las tablas de referencia de IOTF, de CDC y de los estudios españoles, utilizando los criterios de diagnóstico de sobrepeso y obesidad de la OMS como *gold standard*.
- Correlacionar las enzimas hepáticas (GOT y GPT) con la presencia de HGNA diagnosticado mediante ecografía, observar los cambios en las mismas tras la práctica de EF y calcular su sensibilidad tomando como referencia la ecografía hepática con el fin de averiguar si serían un buen método de cribado.
- Comparar el diagnóstico de SM obtenido con los criterios de ATP-III.

III. MATERIAL Y MÉTODO

1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio longitudinal, prospectivo y cuasi-experimental en el que se midieron parámetros antropométricos, analíticos y ecográficos a una población de niños del municipio de Molina de Segura (Murcia) antes y después de la realización de ejercicio físico aeróbico, dentro del Programa Salud 5-10.

1.1. Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Estar escolarizado en el último ciclo de Educación Infantil o primer ciclo de Educación Primaria (edades comprendidas entre los 4 y los 10 años).
- Cumplir criterios de sobrepeso u obesidad según los criterios OMS(13).

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Padecer alguna enfermedad o limitación física o psicológica que impida el desarrollo normal de la AF.
- Realizar algún tipo de dieta.
- Estar bajo tratamiento médico de manera crónica.
- Realizar ejercicio físico de forma habitual.
- Haber iniciado la pubertad (estadio puberal de Tanner ≥ 2)

1.2. Población a estudio

El estudio se llevó a cabo durante el curso escolar 2013-2014. La población diana eran los 3722 niños escolarizados en el Municipio de Molina de Segura entre los cursos de tercero de Educación Infantil (4-5 años) y tercero de Primaria (9-10 años). Se eligió este rango de edad para evitar el desarrollo puberal como factor de confusión.

El tamaño de la muestra estuvo condicionado por las pruebas ecográficas. La prevalencia estimada de HGNA en poblaciones similares a la nuestra es del 40%(264). Tomándola como referencia, se propuso reducirla al 6%, por lo que, finalmente, se estimó un tamaño muestral necesario de 23 participantes, a lo que se sumó un 10% de pérdidas previsibles, obteniéndose una muestra final de 25 niños. Teniendo en cuenta las cuestiones logísticas (disponibilidad de espacio y monitores para el EF, presupuesto para la realización de analíticas, etc.) se llegó a la conclusión de que había capacidad para trabajar con 149 niños, que fue el tamaño muestral final

El mes previo al inicio del curso escolar se realizó una campaña de captación con carteles y folletos informativos en los centros educativos, en la Concejalía de Sanidad y Educación del Ayuntamiento de Molina de Segura y en diversas farmacias del municipio. También se utilizaron cuñas publicitarias en los medios de comunicación locales.

Al finalizar el periodo de captación se habían obtenido 750 solicitudes, de las cuales, 98 se descartaron por presentar algún error de cumplimentación. De las 652 restantes, 402 fueron eliminados por presentar IMC de normopeso o infrapeso, según los criterios de la OMS, o por estar ya realizando algún tipo de AF programada y 47 por presentar alguna enfermedad crónica, quedando 203 niños.

Sobre las 203 solicitudes que cumplían los criterios de inclusión, se seleccionaron los 149 participantes realizando un muestreo estratificado. Con el fin de que la muestra fuera homogénea en cuanto a edad, sexo y distribución geográfica. En la Figura 21 se muestra el diagrama de flujo del estudio.

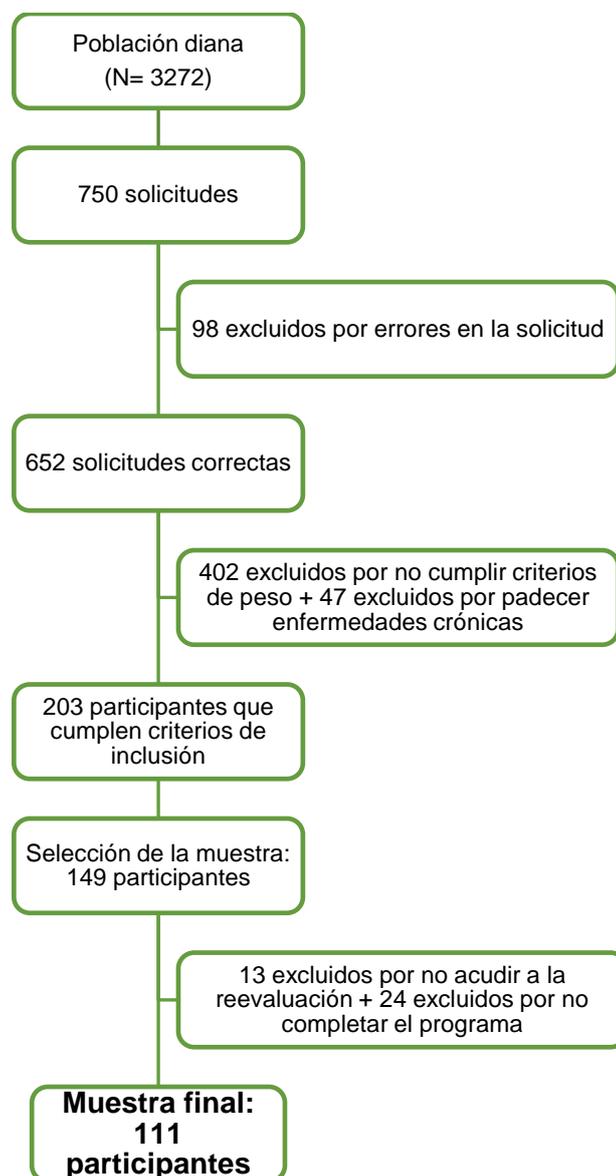


Figura 21. Diagrama de flujo sobre la selección de la muestra

Durante el desarrollo del estudio, 24 de los 149 niños no cumplieron con los requisitos mínimos de participación en el programa de AF por diversos motivos,

principalmente la incompatibilidad de horarios. 13 de los participantes no acudieron a la reevaluación, por lo que nuestra muestra final se compone de 111 niños.

2. Variables a estudio

2.1. Medidas antropométricas

- Peso: medido en kilogramos, con el niño en camiseta y ropa interior, sin zapatos, utilizando una báscula Tanita® modelo BC-543.
- Talla: medida en centímetros, en un tallímetro portátil Leicester Tanita® HR 001, con el niño descalzo y con la cabeza alineada siguiendo la línea trago comisural.
- IMC: calculado mediante la fórmula de Quetelet :

$$\text{IMC} = \text{peso (kg)}/\text{altura (m)}^2$$

Dado que se trata de una población infantil, hubo que referenciar el IMC para cada sexo y edad a los valores poblacionales con la utilización de distintos gráficos percentilados. En nuestro caso, hemos utilizado los de la OMS(13) como referencia, que ofrecen los datos en DE y con los que se puede clasificar la muestra en normopeso, sobrepeso y obesidad. También incluimos como gráficas accesorias las de CDC(8), las del Estudio Longitudinal Español de Crecimiento, publicadas por la Fundación Orbegozo(10) y las del Estudio Transversal español, publicadas por Carrascosa et al.(12), tomando como exceso ponderal un percentil de IMC ≥ 85 y con el fin de compararlas con las de referencia; así como las de IOTF(16), estas últimas, también con el fin de diagnosticar la obesidad grado II y grado III (Tabla 22).

Así, el IMC aparece en nuestro estudio expresado en:

- Valor absoluto, expresado en kg/m^2 .
- Como *z-score* (en DE), obtenido con el uso de las gráficas OMS (13).

- Clasificado según criterios de la OMS en normopeso (-1 DE a +1 DE), sobrepeso (+1 DE a +2 DE) y obesidad ($\geq + 2$ DE).
- Clasificado en normopeso, sobrepeso, obesidad grado I, grado II y grado III según los criterios de IOTF (16) (Tabla 22).

Tabla 22. Clasificación del IMC en función de los criterios IOTF

Normopeso	Equivalente a un IMC < 25 kg/m ²
Sobrepeso	Equivalente a un IMC 25-30 kg/m ²
Obesidad grado I	Equivalente a un IMC 30 kg/m ² al 120% del IMC equivalente a 30 kg/m ²
Obesidad grado II	120-140% del IMC equivalente a 30 kg/m ²
Obesidad grado III	$\geq 140\%$ del IMC equivalente a 30 kg/m ²

Modificado de Cole et al.(16). IMC: índice de masa corporal. IOTF: *International Obesity Task Force*.

- Grasa corporal: medida mediante bioimpedanciometría con básculas Tanita® modelo BC-543. Al igual que el IMC, el porcentaje de grasa corporal también debe clasificarse en percentiles en función de la edad y el sexo. En este caso utilizamos las tablas de referencia de McCarthy(385) y clasificamos a la muestra en normopeso, sobrepeso y obesidad.

Así, la grasa corporal aparece en nuestro estudio expresada en:

- Valor absoluto, expresado en porcentaje de grasa corporal.
- Clasificada en normopeso (percentil 5-84), sobrepeso (percentil 85-94) y obesidad (percentil > 95).
- PC: medido con una cinta métrica con precisión milimétrica a nivel del punto medio entre la cresta iliaca y la última costilla, con el niño de pie y al final de una espiración. Los datos obtenidos se clasificaron según las gráficas percentiladas de la Fundación Orbegozo(164), clasificándose en PC normal (percentil < 90) y PC patológico (percentil ≥ 90). También decidimos

establecer otra clasificación aleatoria en PC normal, PC elevado y PC muy elevado.

Así, el PC aparece en nuestro estudio:

- Valor absoluto, expresado en centímetros.
- Clasificado según el percentil en normal (percentil < 90), elevado (percentil 90-97) y muy elevado (percentil \geq 97).
- Expresado como patológico o no, en función de si el percentil es mayor o menor de 90.

2.2. Tensión arterial

Medida con un tensiómetro OMRON® 907 (HEM-907-E), con el niño sentado, en posición cómoda, tras 6 minutos de reposo absoluto y en el brazo derecho, realizándose una toma cada 2 minutos hasta encontrar una diferencia menor de 5 mmHg entre una medida y la siguiente, tal y como recomiendan las guías clínicas(187,188,386). Se registró la media de las 3 últimas mediciones como cifra final, tanto de tensión sistólica como diastólica.

Los gráficos utilizados para estratificar la TA fueron los del NHBPEP(187), cuya clasificación se basa en la TA más elevada, ya sea la TA sistólica (TAS) o la TA diastólica (TAD), y por los que se establece una clasificación de la TA en normal, preHTA, HTA grado 1 e HTA grado 2.

Por tanto, la TA aparece reflejada como:

- Como TA sistólica, medida en mmHg.
- Como TA diastólica, medida en mmHg.
- Clasificada según el percentil en normal (percentil < 90), preHTA (percentil 90-94), HTA grado 1 (del percentil 95 hasta 5 mmHg por encima del percentil 99) e HTA grado 2 (\geq 5 mmHg por encima del percentil 99).

2.3. Parámetros analíticos

Las muestras se tomaron por enfermeros y enfermeras del Hospital de Molina de Segura, a primera hora de la mañana y en ayunas, en los correspondientes colegios. Las muestras fueron correctamente guardadas y trasladadas al Laboratorio del Hospital de Molina de Segura, donde se procedió a su análisis. Los parámetros medidos son los siguientes:

- Glucosa: expresada en mg/dL.
- Insulina: expresada en mUI/L.
- Índice HOMA, calculado mediante la fórmula:

$$\text{HOMA} = \text{glucosa (mg/dL)} \times \text{insulina (mUI/L)} / 405$$

Tomándose como punto de corte para el diagnóstico de resistencia a la insulina un valor $\geq 3,48(175)$.

- Metabolismo lipídico: colesterol total, HDLc, LDLc y triglicéridos, todos medidos en mg/dL. Los valores de referencia utilizados para clasificar los parámetros lipídicos son los del NCEP(184), que dividen cada partícula lipídica en normal, límite y patológica (Tabla 23).

Tabla 23. Clasificación del perfil lipídico según los criterios NCEP

Partícula lipídica		Normal (percentil < 75)	Límite (p75-p94)	Elevado (percentil ≥ 95)
Colesterol total (mg/dL)		< 170	170-199	≥ 200
LDLc (mg/dL)		< 110	110-129	≥ 130
Triglicéridos (mg/dL)	< 10 años	< 75	75-99	≥ 100
	10-19 años	< 90	90-129	≥ 130
Partícula lipídica		Aceptable	Límite	Bajo (<p10)
HDLc (mg/dL)		> 45	40-45	<40

Modificado de NCEP (184). NCEP: *The National Cholesterol Education Program*. LDLc: *Low Density Lipoprotein*. HDLc: *High Density Lipoprotein*.

- Enzimas hepáticas (GOT, GPT): expresadas en mg/dL. Como puntos de corte para la GPT se emplearon los de Kohli et al.(261), que establecen como patológica una GPT ≥ 25,8 mg/dL para el sexo masculino y 22,1 mg/dL para el sexo femenino.

2.4. Parámetros ecográficos

- Ecografía hepática: realizada con la sonda convex de 1-4 MHz de un ecógrafo Acuson S2000 de Siemens® por el mismo ecografista, para evitar así la variabilidad inter-observador. La esteatosis hepática se clasificó mediante los criterios de Kim et al.(266), que presenta las categorías de esteatosis grado 1, grado 2 y grado 3 (Tabla 24).

Tabla 24. Criterios de Kim et al. para la clasificación del HGNA

Grado 0	Parénquima normal
Grado 1 (leve)	Aumento leve y difuso de la ecogenicidad del parénquima, pudiendo visualizarse con normalidad el diafragma y los bordes de la vena porta
Grado 2 (moderada)	Aumento moderado de la ecogenicidad del parénquima, con escasa dificultad para la visualización correcta del diafragma y los bordes de la vena porta
Grado 3 (grave)	Aumento de la ecogenicidad del parénquima sin poder visualizar el diafragma ni los bordes de la vena porta

Modificado de Kim et al. (266). HGNA: hígado graso no alcohólico.

- **GIM:** utilizado como medida indirecta de la presencia de aterosclerosis subclínica. Medido con la sonda lineal de 14-4 MHz de un ecógrafo Acuson S2000 de Siemens®. La medición se realizó en la arteria carótida común derecha, a 1 cm de la parte proximal de la bifurcación, tomando la distancia entre el borde anterior del interfaz lumen-íntima y el borde posterior del interfaz media-adventicia(230), como se observa en la Figura 22.

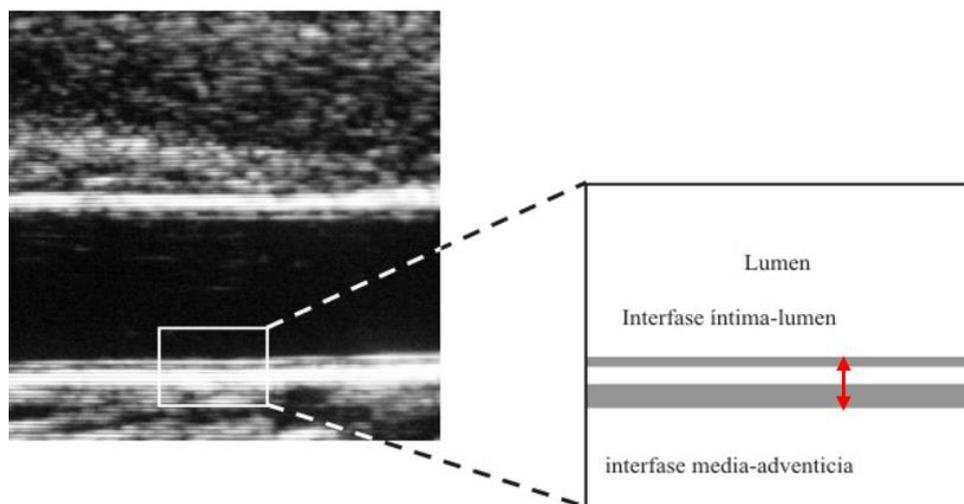


Figura 22. Técnica de medición del GIM carotideo. Modificado de García-Fernández et al.(231). GIM: grosor íntima-media.

2.5. Diagnóstico de síndrome metabólico

Para establecer el mismo se utilizaron los criterios de ATP-III(140) (Tabla 25), estableciendo como patológico el hecho de cumplir 3 o más criterios. Además, con el fin de comparar con los criterios de ATP-III, también se emplearon los de la OMS(138), los únicos válidos para población menor de 10 años, también considerando como diagnóstico del síndrome el hecho de presentar 3 o más criterios.

Tabla 25. Criterios ATP-III para el diagnóstico de SM

Requisitos	Obesidad abdominal	Resistencia a la insulina	HDLc bajo	Triglicéridos elevados	HTA
≥ 3 criterios	PC ≥ 102 cm en hombres, ≥ 88 cm en mujeres	Glucosa en ayunas ≥ 110 mg/dL	< 40 mg/dL en hombres, < 50 mg/dL en mujeres	≥ 150 mg/dL	≥ 130/85 mmHg

Modificado de NCEP(140). ATP-III: *Adult Treatment Panel III*. SM: síndrome metabólico. HDLc: *High Density Lipoprotein*. HTA: hipertensión arterial. PC: perímetro de cintura.

3. Procedimiento

El estudio se desarrolló entre los meses de octubre de 2013 y mayo de 2014. Durante este periodo, los participantes realizaron ejercicio físico repartido en 2 sesiones semanales de 90 minutos de duración, dirigido y supervisado por alumnos del Grado en Ciencias de la AF y el Deporte de la Universidad de Murcia. El esquema a seguir durante las sesiones fue diseñado siguiendo las recomendaciones de Janssen et al.(88), y de la OMS(315):

- Calentamiento (10-15 minutos).
- Parte principal (60-70 minutos): AF de intensidad moderada-vigorosa, donde se incluye correr, andar, saltar, lanzar y recibir balones, golpear sacos y ejercicios de equilibrio, propiocepción y agilidad. La intensidad de la actividad fue medida en 30 de los niños en 10 de las sesiones escogidas al azar con pulsómetros Polar® 610 y podómetros DN100®.
- Vuelta a la calma (10-15 minutos).

En total se realizaron 68 sesiones.

La recogida de datos se realizó durante el mes de octubre de 2013 y, tras la intervención, en el mes de mayo de 2014. Las mediciones se hicieron en las instalaciones de 8 de los colegios participantes en el proyecto, procurando realizarse todas en la misma mañana para interferir mínimamente en las clases de los niños.

4. Consideraciones éticas

Este proyecto fue diseñado respetando los principios de la Declaración de Helsinki. Antes de la toma de muestras se informó tanto a los participantes como a sus tutores legales de los procedimientos a realizar y de los posibles riesgos y se exigió que los tutores legales firmaran un consentimiento informado (Anexo I) para poder formar parte de la muestra del estudio.

Al obtener los resultados previos a la intervención, se revisaron y fueron comunicados a los padres en forma de Informes de Salud. Esta operación se repitió al finalizar el estudio.

El proyecto fue aprobado por la Comisión Bioética de la Universidad de Murcia (Anexo II).

5. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico del estudio se utilizó el programa SPSS versión 22.0. En primer lugar, dado que nuestra muestra presentaba más de 30 sujetos, comprobamos la normalidad de las distintas variables cuantitativas con el test de Kolmogorov-Smirnov (Anexo III). Las variables ordinales fueron tratadas como no paramétricas y el resto, como cualitativas.

Para comparar las distintas variables entre grupos al inicio del estudio se utilizó la T de Student para muestras independientes en variables cuantitativas normales, el test de Mann-Whitney para las cuantitativas no paramétricas y la Chi cuadrado para las cualitativas. Para las variables categóricas, cuando fue necesario, se reclasificó la muestra con el fin de obtener un número de participantes mayor o igual a 5 en cada

categoría y para las binomiales se empleó la corrección por el estadístico exacto de Fisher.

A la hora de comparar los resultados obtenidos tras la práctica de EF con los iniciales utilizamos la T de Student para datos apareados en las variables cuantitativas que demostraron una distribución normal y la prueba de Willcoxon para las variables no paramétricas. El test de McNemar se aplicó para estudiar las diferencias en las variables cualitativas.

Para observar cómo se relacionaban las distintas variables entre sí se utilizaron tablas de correlación con el coeficiente de correlación de Pearson para las variables cuantitativas paramétricas y la Rho de Spearman para datos no paramétricos, incluyendo las variables ordinales. Para establecer correlaciones entre variables cualitativas se empleó la Chi cuadrado, aplicando el estadístico exacto de Fisher cuando fue necesario.

A la hora de hacer asociaciones se utilizaron modelos de regresión logística para las variables cualitativas y regresión lineal para las cuantitativas.

La sensibilidad y la especificidad fueron calculadas utilizando tablas de contingencia, mediante las fórmulas:

$$\text{Sensibilidad} = \frac{\text{verdaderos positivos}}{\text{verdaderos positivos} + \text{falsos negativos}}$$

$$\text{Especificidad} = \frac{\text{verdaderos negativos}}{\text{verdaderos negativos} + \text{falsos positivos}}$$

También se crearon curvas para evaluar la Característica Operativa del Receptor (COR) para ilustrar la validez de las distintas pruebas diagnósticas y calcular el área bajo la curva.

Se consideró como significativo todo test que obtuvo una $p < 0,05$ con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

IV. RESULTADOS

1. Descripción de la muestra

Al finalizar el estudio obtuvimos datos de 135 individuos, de los cuales, el 52,6% eran de sexo masculino. La edad media fue de $8,2 \pm 1,6$ años. En cuanto a la raza, encontramos que la mayoría de los participantes eran de raza caucásica (66,7%) o de América del Sur (26,7%), mientras que los participantes árabes y de Europa del Este tuvieron un menor grado de representación (4,4% y 2,2% respectivamente).

Al iniciar el estudio, alrededor del 40% de los participantes tenía sobrepeso según las gráficas de referencia de IMC de la OMS(13), y cerca de dos tercios de la muestra presentaba obesidad. Sin embargo, al clasificar a los participantes según el porcentaje de grasa obtenido mediante impedanciometría utilizando las gráficas de McCarthy(385), encontramos un 6,7% de normopeso, un 25,2% de sobrepeso y un 68,1% de obesidad. Una cuarta parte de los participantes pudo ser diagnosticada de SM según los criterios ATP-III(140).

En un primer momento, el 66,7% de los participantes tenía una ecografía hepática normal, el 31,1% presentaba esteatosis grado 1 y el 2,2% esteatosis grado 2.

Como ya se comentó, de los 135 participantes de los que se obtuvieron datos al finalizar el estudio, 111 completaron el programa de intervención, sin embargo, los 24 restantes no pudieron llevarlo a cabo por diversos motivos. Decidimos realizar un análisis por protocolo de los datos y eliminar estos 24 sujetos.

En la Tabla 26 se muestran las características al inicio del estudio de la muestra que hemos considerado válida (111 participantes), también los datos por sexo y de los grupos de sobrepeso y obesidad.

Con el fin de hacer estos datos más prácticos y de añadir precisión a los test estadísticos se decidió recodificar algunas variables. Así:

- Reclassificamos la variable TA en normal (percentil < 90), preHTA (percentil 90-94) e HTA (percentil \geq 95).
- Recodificamos las distintas variables del perfil lipídico en normal y patológico, que incluye los valores considerados como límite y patológicos.
- Reclassificamos la ecografía hepática en normal y esteatosis.

Tabla 26. Frecuencias y medidas relativas a las características de la población al inicio del estudio

		Total (N=111)	Sexo masculino (N=57)	Sexo femenino (N=54)	Sobrepeso (N=35)	Obesidad (N=76)
Edad (años)*		8,1 ± 1,6	8,1 ± 1,7	8,2 ± 1,5	8,3 ± 1,7	8,1 ± 1,6
Sexo	Masculino	71 (52,6%)			14 (40%)	43 (56,6%)
	Femenino	64 (47,4%)			21 (60%)	33 (43,4%)
Raza (%)	Caucásica	69 (62,2%)	39 (68,4%)	30 (55,6%)	19 (54,3%)	50 (65,8%)
	Latina	33 (29,7%)	14 (24,6%)	19 (35,2%)	13 (37,1%)	20 (26,3%)
	Árabe	6 (5,4%)	3 (5,3%)	3 (5,6%)	2 (5,7%)	4 (5,3%)
	Europa del Este	3 (2,7%)	1 (1,8%)	2 (3,7%)	1 (2,9%)	2 (2,6%)
Peso (kg)*		39,6 ± 10	39,8 ± 9,8	39,4 ± 11,1	34,5 ± 7	42 ± 10,4
Talla (cm)*		132,4 ± 10,6	132,6 ± 10,2	132,2 ± 11,1	132,1 ± 9,7	132,5 ± 11
IMC (kg/m ²)*		22,2 ± 3,2	22,4 ± 3,3	22,1 ± 3,1	19,4 ± 1,5	23,5 ± 2,9
IMC (z-score)*		2,5 ± 1	2,8 ± 1,2	2,3 ± 0,7	1,54 ± 0,2	2,98 ± 0,9
IMC (%)	Sobrepeso	35 (31,5%)	14 (24,6%)	21 (38,9%)		
	Obesidad	76 (68,5%)	43 (75,4%)	33 (61,1%)		

*Expresados como valor medio ± DE. N: número de participantes. IMC: índice de masa corporal.

Tabla 26 (continuación). Frecuencias y medidas relativas a las características de la población al inicio del estudio

	Total (N=111)	Sexo masculino (N=57)	Sexo femenino (N=54)	Sobrepeso (N=35)	Obesidad (N=76)
% de grasa corporal*	30,9 ± 6,2	29,8 ± 6,7	31,9 ± 5,5	25,9 ± 3,9	33,1 ± 5,7
Normopeso	6 (5,4%)	3 (5,3%)	3 (5,6%)	5 (14,3%)	1 (1,3%)
Grasa (%) Sobrepeso	25 (22,5%)	13 (22,8%)	12 (22,2%)	18 (51,4%)	7 (9,2%)
Obesidad	80 (72,1%)	41 (71,9%)	39 (72,2%)	12 (34,3%)	68 (89,5%)
PC (cm)*	75,8 ± 9,6	76 ± 1	75 ± 9,2	68,9 ± 5,9	79 ± 9,3
Normal	6 (6,3%)	5 (8,8%)	2 (3,8%)	7 (20%)	-
PC (%) Elevado	20 (18%)	15 (26,3%)	5 (9,3%)	12 (34,3%)	8 (10,5%)
Muy elevado	84 (75,7%)	37 (64,9%)	47 (87%)	16 (45,7%)	68 (89,5%)
PC patológico (%)	104 (93,7%)	52 (91,2%)	52 (96,3%)	28 (80%)	76 (100%)
Diagnóstico de SM (%)	29 (26,1%)	15 (26,3%)	14 (25,9%)	2 (5,7%)	27 (35,5%)
Número de criterios de SM*	2 ± 0,2	1,9 ± 1	2 ± 0,9	1,5 ± 0,7	2,2 ± 1
TAS (mmHg)*	107,3 ± 10,2	106,5 ± 10,5	108 ± 1	104,6 ± 8,1	108,5 ± 10,9
TAD (mmHg)*	68,8 ± 8,8	67,6 ± 8,5	70 ± 9	68,5 ± 8,3	68,9 ± 9,1

*Expresados como valor medio ± DE. N: número de participantes. PC: perímetro de cintura. SM: síndrome metabólico. TAS: tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica. DE: desviación estándar.

Tabla 26 (continuación). Frecuencias y medidas relativas a las características de la población al inicio del estudio

	Total (N=111)	Sexo masculino (N=57)	Sexo femenino (N=54)	Sobrepeso (N=35)	Obesidad (N=76)	
TA (%)	Normal	61 (55%)	34 (59,6%)	27 (50%)	21 (60%)	40 (19%)
	PreHTA	27 (24,3%)	15 (26,3%)	12 (22,2%)	8 (22,9%)	19 (25%)
	HTA grado 1	21 (18,9%)	8 (14%)	13 (24%)	5 (14,3%)	16 (21,1%)
	HTA grado 2	2 (1,8%)	-	2 (3,7%)	1 (2,9%)	1 (1,3%)
Glucosa (mg/dL)*	86 ± 5,1	86,4 ± 4,7	85,5 ± 5,5	84,7 ± 4,2	86,6 ± 5,4	
Insulina (mUI/L)*	9 ± 8,6	7,6 ± 4,1	10,5 ± 11,5	6,1 ± 2,5	10,4 ± 1	
Índice HOMA*	2 ± 2	1,6 ± 0,9	2,3 ± 2,7	1,28 ± 0,5	2,26 ± 2,4	
Índice HOMA patológico (%)	11 (9,9%)	4 (7%)	7 (13%)	-	11 (14,5%)	
GOT (U/L)*	33,4 ± 9,2	33,4 ± 9,5	33,3 ± 9	30,5 ± 5,9	34,7 ± 10,1	
GPT (U/L)*	31,4 ± 13	31 ± 14,2	31,9 ± 11,7	27,6 ± 9,7	33,1 ± 14	
Colesterol total (mg/dL)*	156,3 ± 28,1	158,4 ± 24,7	154,3 ± 31,4	156,9 ± 28,8	156,1 ± 28,2	
Colesterol total (%)	Normal	75 (67,6%)	35 (61,4%)	40 (74%)	23 (65,7%)	52 (68,4%)
	Límite	28 (25,2%)	21 (36,8%)	7 (13%)	10 (28,6%)	18 (23,7%)
	Patológico	8 (7,2%)	1 (1,8%)	7 (13%)	2 (5,7%)	6 (7,9%)

*Expresados como valor medio ± DE. N: número de participantes. TA: tensión arterial. HTA: hipertensión arterial. HOMA: *Homeostasis model assessment*. GOT: Transaminasa glutámico-oxalacética. GPT: Transaminasa glutámico-pirúvica. DE: desviación estándar.

Tabla 26 (continuación). Frecuencias y medidas relativas a las características de la población al inicio del estudio

	Total (N=111)	Sexo masculino (N=57)	Sexo femenino (N=54)	Sobrepeso (N=35)	Obesidad (N=76)
Triglicéridos (mg/dL)*	104 ± 58,6	99,4 ± 46,3	109 ± 69,3	83,4 ± 40	113,6 ± 63,4
Normal	50 (45%)	25 (43,9%)	25 (46,3%)	23 (65,7%)	27 (35,5%)
Triglicéridos (%)					
Límite	21 (18,9%)	13 (22,8%)	8 (14,8%)	4 (11,4%)	17 (22,4%)
Patológico	40 (36%)	29 (50,9%)	21 (38,9%)	8 (22,9%)	32 (42,1%)
HDLc (mg/dL)*	50,3 ± 11,9	51,3 ± 12,5	49,3 ± 11,2	54,4 ± 9,9	48,4 ± 12,3
Normal	75 (67,7%)	40 (70,2%)	35 (64,8%)	28 (80%)	47 (31,8%)
HDLc (%)					
Límite	14 (12,6%)	7 (12,3%)	7 (13%)	5 (14,3%)	9 (11,8%)
Patológico	22 (19,8%)	10 (17,5%)	12 (22,2%)	2 (5,7%)	20 (26,3%)
LDLc (mg/dL)*	86,4 ± 23,1	87,7 ± 19,8	85 ± 26,2	86,1 ± 24	86,5 ± 22,8
Normal	91 (82%)	47 (82,5%)	44 (81,5%)	26 (74,3%)	65 (85,5%)
LDLc (%)					
Límite	17 (15,3%)	10 (17,5%)	7 (13%)	8 (22,9%)	9 (11,8%)
Patológico	3 (2,7%)	-	3 (5,6%)	1 (2,9%)	2 (2,6%)

*Expresados como valor medio ± DE. N: número de participantes. HDLc: *High Density Lipoprotein*. LDLc: *Low Density Lipoprotein*. DE: desviación estándar.

Tabla 26 (continuación). Frecuencias y medidas relativas a las características de la población al inicio del estudio

		Total (N=111)	Sexo masculino (N=57)	Sexo femenino (N=54)	Sobrepeso (N=35)	Obesidad (N=76)
GIM (mm)*		0,48 ± 0,08	0,5 ± 0,08	0,46 ± 0,08	0,48 ± 0,07	0,48 ± 0,08
Ecogenicidad hepática (%)	Normal	66 (59,5%)	34 (59,6%)	32 (59,3%)	26 (74,3%)	40 (52,6%)
	Esteatosis grado 1	42 (37,8%)	20 (35,1%)	22 (40,7%)	9 (25,7%)	33 (43,4%)
	Esteatosis grado 2	3 (2,7%)	3 (5,3%)	-	-	3 (3,9%)

*Expresado como valor medio ± DE. N: número de participantes. GIM: grosor íntima-media. DE: desviación estándar.

1.1. Diferencias entre grupos al inicio del estudio

Al establecer estas diferencias entre sexos encontramos que los varones presentaban un *z-score* de IMC mayor que el de las mujeres ($2,8 \pm 1,15$ DE frente a $2,3 \pm 0,71$ DE, $p=0,007$) y un GIM carotideo también mayor ($0,5 \pm 0,08$ mm frente a $0,46 \pm 0,08$ mm, $p=0,01$). También hubo diferencias significativas en la clasificación del PC ($p=0,008$). Al comparar el grupo de niños que presentaba obesidad con el de sobrepeso se encuentran desigualdades evidentes en todos los parámetros antropométricos, también en la TAS, la glucemia, la insulinemia, el índice HOMA, las transaminasas y la ecogenicidad hepática. En cuanto al perfil lipídico, encontramos diferencias en el HDLc y en los triglicéridos, pero no en el colesterol total ni en el LDLc (Tabla 27).

Cuando se compararon las tasas de sobrepeso y obesidad obtenidas mediante IMC y mediante grasa corporal se obtuvieron diferencias significativas. Del grupo de sobrepeso según IMC la clasificación de McCarthy para la grasa corporal(385) catalogó al 14,3% de normopeso y al 34,3% de obesidad. El 1,3% de los que presentaban obesidad fue introducido en la categoría de normopeso y el 9,2% en la de sobrepeso ($p<0,001$).

Al hablar del diagnóstico de SM, este no presentó diferencias entre sexos, al igual que tampoco las presentó el número medio de criterios diagnósticos que cumplía cada grupo. Sin embargo, el grupo de obesidad sí presentó más participantes afectados por el síndrome, los cuales cumplían un mayor número de criterios que los del grupo de sobrepeso (Tabla 27).

Tabla 27. Diferencias entre ambos sexos y entre grupos de sobrepeso y obesidad en cada una de las variables al inicio del estudio

		Sexo masculino (N=57)	Sexo femenino (N=54)	p	Sobrepeso (N=35)	Obesidad (N=76)	p
Edad (años)*		8,1 ± 1,7	8,2 ± 1,5	0,944	8,3 ± 1,7	8,1 ± 1,6	0,417
Sexo	Masculino				14 (40%)	43 (56,6%)	0,152
	Femenino				21 (60%)	33 (43,4%)	
Raza (%)	Caucásica	39 (68,4%)	30 (55,6%)	-	19 (54,3%)	50 (65,8%)	-
	Latina	14 (24,6%)	19 (35,2%)		13 (37,1%)	20 (26,3%)	
	Árabe	3 (5,3%)	3 (5,6%)		2 (5,7%)	4 (5,3%)	
	Europa del Este	1 (1,8%)	2 (3,7%)		1 (2,9%)	2 (2,6%)	
Peso (kg)*		39,8 ± 9,8	39,4 ± 11,1	0,87	34,5 ± 7	42 ± 10,4	<0,001
Talla (cm)*		132,6 ± 10,2	132,2 ± 11,1	0,922	132,1 ± 9,7	132,5 ± 11	0,768
IMC (kg/m ²)*		22,4 ± 3,3	22,1 ± 3,1	0,559	19,4 ± 1,5	23,5 ± 2,9	<0,001
IMC (z-score)*		2,8 ± 1,2	2,3 ± 0,7	0,007	1,5 ± 0,2	3 ± 0,9	<0,001
IMC (%)	Sobrepeso	14 (24,6%)	21 (38,9%)	0,106			
	Obesidad	43 (75,4%)	33 (61,1%)				

*Expresados como valor medio ± DE. N: número de participantes. IMC: índice de masa corporal. DE: desviación estándar.

Tabla 27 (continuación). Diferencias entre ambos sexos y entre grupos de sobrepeso y obesidad en cada una de las variables al inicio del estudio

	Sexo masculino (N=57)	Sexo femenino (N=54)	p	Sobrepeso (N=35)	Obesidad (N=76)	p
% de grasa corporal*	29,8 ± 6,7	31,9 ± 5,5	0,067	25,9 ± 3,9	33,1 ± 5,7	<0,001
Grasa (%)						
Normopeso	3 (5,3%)	3 (5,6%)		5 (14,3%)	1 (1,3%)	
Sobrepeso	13 (22,8%)	12 (22,2%)	0,571	18 (51,4%)	7 (9,2%)	<0,001
Obesidad	41 (71,9%)	39 (72,2%)		12 (34,3%)	68 (89,5%)	
PC (cm)*	76 ± 1	75 ± 9,2	0,371	68,9 ± 5,9	79 ± 9,3	<0,001
PC (%)						
Normal	5 (8,8%)	2 (3,8%)		6 (17,1%)	-	
Elevado	15 (26,3%)	5 (9,3%)	0,008	12 (34,3%)	8 (10,5%)	<0,001
Muy elevado	37 (64,9%)	47 (87%)		16 (45,7%)	68 (89,5%)	
PC patológico (%)	52 (91,2%)	52 (96,3%)	0,242	28 (80%)	76 (100%)	<0,001
Diagnóstico de SM (%)	15 (26,3%)	14 (25,9%)	1	2 (5,7%)	27 (35,5%)	0,001
Número de criterios de SM*	1,9 ± 1	2 ± 0,9	0,229	1,5 ± 0,7	2,2 ± 1	<0,001

*Expresados como valor medio ± DE. N: número de participantes. PC: perímetro de cintura. SM: síndrome metabólico. DE: desviación estándar.

Tabla 27 (continuación). Diferencias entre ambos sexos y entre grupos de sobrepeso y obesidad en cada una de las variables al inicio del estudio

		Sexo masculino (N=57)	Sexo femenino (N=54)	p	Sobrepeso (N=35)	Obesidad (N=76)	p
TAS (mmHg)*		106,5 ± 10,5	108 ± 1	0,427	104,6 ± 8,1	108,5 ± 10,9	0,037
TAD (mmHg)*		67,6 ± 8,5	70 ± 9	0,151	68,5 ± 8,3	68,9 ± 9,1	0,826
TA (%)	Normal	34 (59,6%)	27 (50%)	0,148	21 (60%)	40 (19%)	0,466
	PreHTA	15 (26,3%)	12 (22,2%)		8 (22,9%)	19 (25%)	
	HTA	8 (14%)	15 (27,7%)		6 (17,2%)	17 (22,4%)	
Glucosa (mg/dL)*		86,4 ± 4,7	85,5 ± 5,5	0,375	84,7 ± 4,2	86,6 ± 5,4	0,73
Insulina (mUI/L)*		7,6 ± 4,1	10,5 ± 11,5	0,221	6,1 ± 2,5	10,4 ± 1	0,003
Índice HOMA*		1,6 ± 0,9	2,3 ± 2,7	0,279	1,28 ± 0,5	2,26 ± 2,4	0,002
Índice HOMA patológico (%)		4 (7%)	7 (13%)	0,352	-	11 (14,5%)	0,016
GOT (U/L)*		33,4 ± 9,5	33,3 ± 9	0,859	30,5 ± 5,9	34,7 ± 10,1	0,016
GPT (U/L)*		31 ± 14,2	31,9 ± 11,7	0,641	27,6 ± 9,7	33,1 ± 14	0,001

*Expresados como valor medio ± DE. N: número de participantes. TAS: tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica. TA: tensión arterial. HTA: hipertensión arterial. HOMA: *Homeostasis model assessment*. GOT: Transaminasa glutámico-oxalacética. GPT: Transaminasa glutámico-pirúvica. DE: desviación estándar.

Tabla 27 (continuación). Diferencias entre ambos sexos y entre grupos de sobrepeso y obesidad en cada una de las variables al inicio del estudio

	Sexo masculino (N=57)	Sexo femenino (N=54)	p	Sobrepeso (N=35)	Obesidad (N=76)	p
Colesterol total (mg/dL)*	158,4 ± 24,7	154,3 ± 31,4	0,448	156,9 ± 28,8	156,1 ± 28,2	0,883
Colesterol total patológico (%)	22 (38,6%)	14 (26%)	0,154	12 (34,3%)	24 (31,6%)	0,777
Triglicéridos (mg/dL)*	99,4 ± 46,3	109 ± 69,3	0,85	83,4 ± 40	113,6 ± 63,4	0,009
Triglicéridos patológicos (%)	42 (73,7%)	29 (53,7%)	0,796	12 (34,3%)	49 (64,5%)	0,003
HDLc (mg/dL)*	51,3 ± 12,5	49,3 ± 11,2	0,381	54,4 ± 9,9	48,4 ± 12,3	0,008
HDLc patológico (%)	17 (29,8%)	25 (35,2%)	0,546	7 (20%)	29 (38,1%)	0,058
LDLc (mg/dL)*	87,7 ± 19,8	85 ± 26,2	0,549	86,1 ± 24	86,5 ± 22,8	0,939
LDLc patológico (%)	10 (17,5%)	10 (18,6%)	0,894	9 (25,8%)	11 (14,4%)	0,152
GIM (mm)*	0,5 ± 0,08	0,46 ± 0,08	0,01	0,48 ± 0,07	0,48 ± 0,08	0,875
Ecogenicidad hepática (%)	Normal	34 (59,6%)	0,967	26 (74,3%)	40 (52,6%)	0,031
	Esteatosis	23 (40,4%)		22 (40,7%)	9 (25,7%)	

*Expresados como valor medio ± DE. N: número de participantes. HDLc: *High Density Lipoprotein*. LDLc: *Low Density Lipoprotein*. GIM: grosor íntima-media. DE: desviación estándar.

Debido a que con las gráficas de la OMS(13) no existen unos estándares que definan la obesidad grado II y grado III, decidimos emplear las gráficas de la IOTF(16) con dicho objetivo (Figura 23).

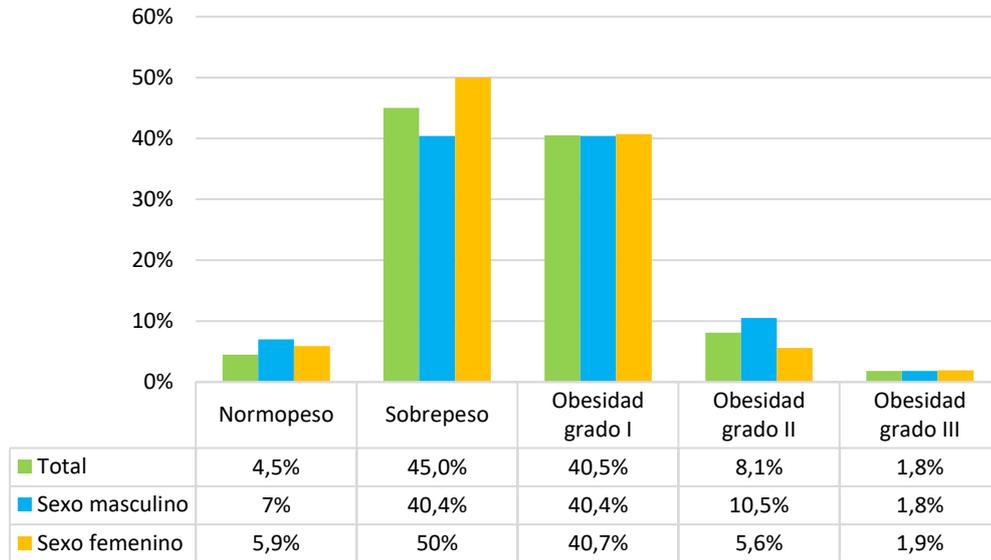


Figura 23. Diagnóstico de obesidad grado II y III según los valores de referencia IOTF.
IOTF: *International Obesity Task Force*.

Sobre el diagnóstico de SM, el 99,1% de los participantes cumplía al menos 1 criterio de los incluidos en los estándares de ATP-III(140), sin embargo, solamente 1 participante (0,9% del total) presentó los 5 criterios (Figura 24). El más frecuente fue el PC patológico, seguido de la HTA. El criterio con menor presencia era la hiperglucemia (Figura 25). Un mayor IMC se correlacionó con un mayor número de criterios de SM (coeficiente de correlación 0,29, $p=0,002$).

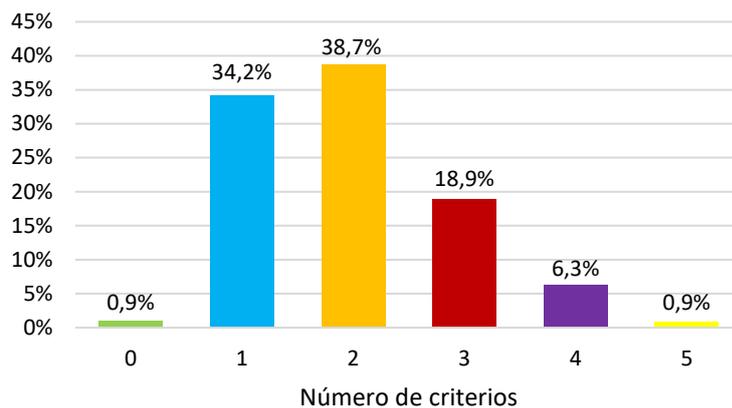
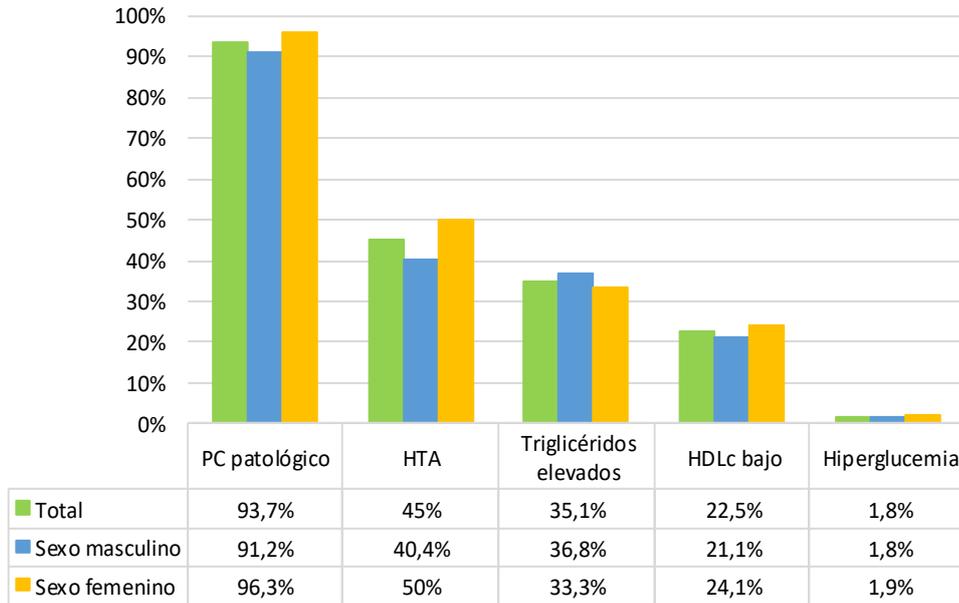


Figura 24. Distribución de los participantes según el número de criterios diagnóstico de SM que cumplían. SM: síndrome metabólico.

A. Por sexo



B. Por IMC

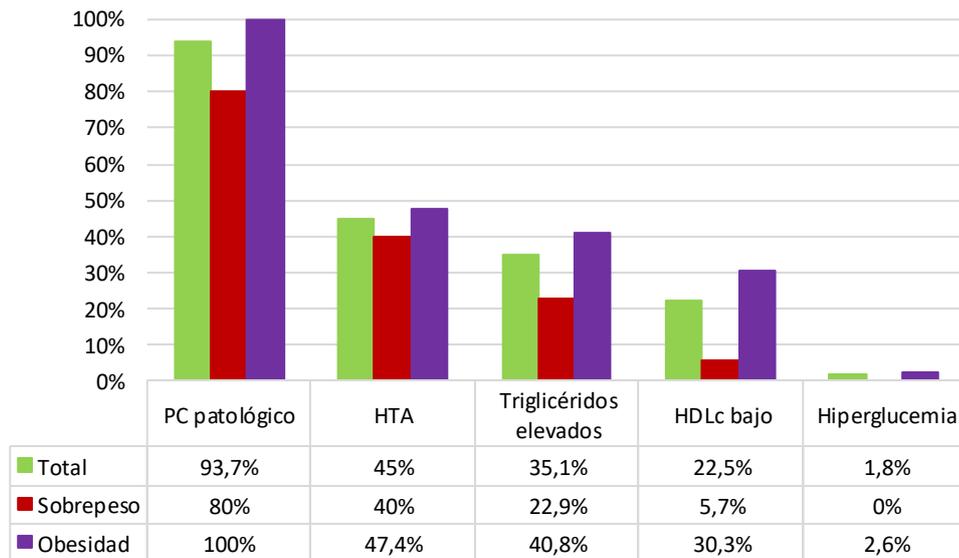


Figura 25. Frecuencia de aparición de cada criterio de SM por grupos: (25A) por sexo. (25B) por IMC. SM: síndrome metabólico. IMC: índice de masa corporal. PC: perímetro de cintura. HTA: hipertensión arterial. HDLc: *High Density Lipoprotein*.

2. Efecto del ejercicio físico sobre las distintas variables

Tras la realización del programa de EF se encontraron mejoras significativas en el z-score del IMC, con una variación media de $0,3 \pm 0,4$ DE (Figura 26); en el porcentaje de grasa corporal, con una disminución media de $1,4 \pm 4,3\%$ (Figura 27); en el GIM, que se redujo $0,12 \pm 0,1$ mm; en la GPT; en el HDLc; en los niveles de triglicéridos; y el número de diagnosticados de HGNA (Figura 28). Sin embargo, hubo un empeoramiento en cuanto a la insulinemia; el índice HOMA, sin que esto se reflejara en el número de participantes diagnosticados de insulinorresistencia; y en el PC, sin cambios en las cifras de niños con PC elevado (Tabla 28).

Ocho de los participantes (el 7,2%) cambiaron su categoría de IMC de sobrepeso a normopeso, uno (el 0,9%) mejoró de obesidad a normopeso y trece (el 11,7%) cambiaron de obesidad a sobrepeso, sin que llegara a existir ningún caso de empeoramiento de categoría tras la intervención (Figura 26). Si observamos el cambio en la clasificación del porcentaje de masa grasa, siete de los participantes (6,3% de la muestra) empeoraron pasando de normopeso a sobrepeso o de sobrepeso a obesidad; sin embargo, seis (5,4%) de los niños con sobrepeso pasaron a normopeso y dieciséis (14,4%) de los de obesidad pasaron a sobrepeso o normopeso.

Tabla 28. Cambios en las variables antes y después del ejercicio

	Octubre de 2013	Mayo de 2014	p
IMC (kg/m ²)*	22,2 ± 3,2	22,1 ± 3,3	0,349
IMC (z-score)*	2,5 ± 1	2,2 ± 0,9	<0,001
IMC (%)	Normopeso	-	9 (8,1%)
	Sobrepeso	35 (31,5%)	40 (36%)
	Obesidad	76 (68,5%)	62 (55,9%)
% de grasa corporal*	30,9 ± 6,2	29,5 ± 6,5	0,001
Grasa (%)	Normopeso	6 (5,4%)	10 (9%)
	Sobrepeso	25 (22,5%)	33 (29,7%)
	Obesidad	80 (72,1%)	68 (61,3%)

*Expresados como valor medio ± DE. IMC: índice de masa corporal. DE: desviación estándar.

Tabla 28 (continuación). Cambios en las variables antes y después del ejercicio

	Octubre de 2013	Mayo de 2014	p
PC (cm)*	75,8 ± 9,6	78,6 ± 10,1	<0,001
PC patológico (%)	104 (93,7%)	105 (94,6%)	1
	Normal	6 (5,4%)	
PC (%)	Elevado	20 (18%)	0,841
	Muy elevado	84 (75,7%)	
TAS (mmHg)*	107,3 ± 10,2	108,5 ± 11	0,355
TAD (mmHg)*	68,8 ± 8,8	67,6 ± 6,9	0,217
	Normal	61 (55%)	
TA (%)	PreHTA	27 (24,3%)	0,358
	HTA	23 (20,7%)	
Glucosa (mg/dL)*	86 ± 5,1	86,1 ± 6,1	0,764
Insulina (mUI/L)*	9 ± 8,6	10,5 ± 6,6	<0,001
Índice HOMA*	2 ± 2	2,3 ± 1,5	<0,001
Índice HOMA patológico (%)	11 (9,9%)	16 (14,4%)	0,227
GOT (U/L)*	33,4 ± 9,2	33,2 ± 8,3	0,805
GPT (U/L)*	31,4 ± 1	29,3 ± 12,6	0,013
Colesterol total (mg/dL)*	156,3 ± 28,1	159,5 ± 29,5	0,234
Colesterol total patológico (%)	36 (32,4%)	33 (29,7%)	0,736
Triglicéridos (mg/dL)*	104 ± 58,6	91,2 ± 45,6	0,014
Triglicéridos patológicos (%)	61 (54,9%)	47 (42,3%)	0,059
HDLc (mg/dL)*	50,3 ± 11,9	52,9 ± 12,4	0,015
HDLc patológico (%)	36 (32,4%)	32 (28,8%)	0,557

*Expresados como valor medio ± DE. PC: perímetro de cintura. TAS: tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica. TA: tensión arterial. HTA: hipertensión arterial. HOMA: *Homeostasis model assessment*. GPT: Transaminasa glutámico-oxalacética. GOT: Transaminasa glutámico-pirúvica. HDLc: *High Density Lipoprotein*. DE: desviación estándar.

Tabla 28 (continuación). Cambios en las variables antes y después del ejercicio

		Octubre de 2013	Mayo de 2014	p
LDLc (mg/dL)*		86,4 ± 23,1	88,8 ± 24,9	0,265
LDLc patológico (%)		20 (18%)	16 (14,4%)	0,503
GIM (mm)*		0,48 ± 0,08	0,37 ± 0,07	<0,001
Ecogenicidad hepática (%)	Normal	66 (59,5%)	103 (92,8%)	<0,001
	Esteatosis	43 (40,5%)	8 (7,2%)	

*Expresado como valor medio ± DE. LDLc: *Low Density Lipoprotein*. GIM: grosor íntima-media. DE: desviación estándar.

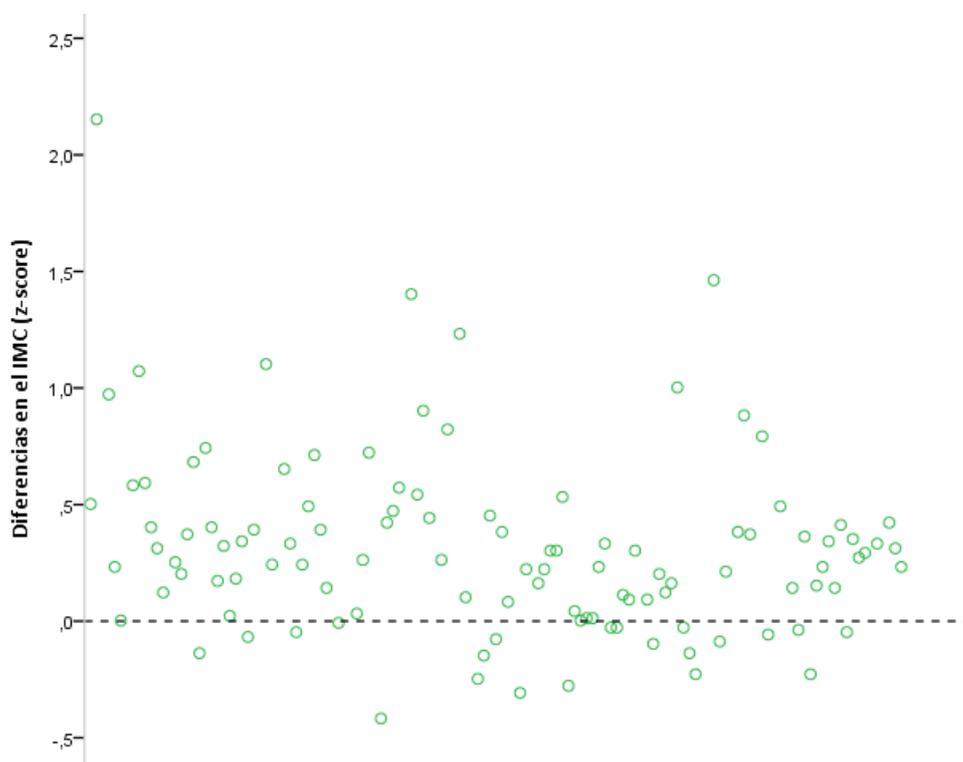


Figura 26. Cambios en el IMC tras la realización de EF (los participantes por encima de la línea de puntos mejoraron su z-score). IMC: índice de masa corporal. EF: ejercicio físico.

Al analizar los cambios en los subgrupos de sexo masculino y femenino, observamos que ambos mejoraron el z-score del IMC de forma significativa; así como el número de diagnosticados de obesidad (Figura 27), ya sea por IMC o por porcentaje de grasa corporal. Sin embargo, solamente los participantes de sexo masculino mejoraron

su porcentaje de masa grasa corporal en valores absolutos (Figura 28). En cuanto al perfil lipídico, ocurrió un aumento del HDLc en el grupo femenino y una reducción de las cifras de triglicéridos en el grupo masculino. Ambos grupos mejoraron de forma significativa la ecografía hepática (Figura 29) y el GIM carotideo y empeoraron la insulinemia y el HOMA, pero sin alterar de manera significativa el número de participantes con HOMA patológico (Tabla 29).

Tabla 29. Cambios en las variables antes y después del EF según el sexo

		Sexo masculino (N=57)			Sexo femenino (N=54)		
		Octubre 2013	Mayo 2014	p	Octubre 2013	Mayo 2014	p
IMC (kg/m ²)*		22,4 ± 3,3	22,1 ± 3,4	0,026	22,1 ± 3,1	22,2 ± 3,3	0,557
IMC (z-score)*		2,8 ± 1,2	2,4 ± 1	<0,001	2,3 ± 0,7	2,08 ± 0,7	<0,001
IMC (%)	Normopeso	-	5 (8,8%)	<0,001	-	4 (7,4%)	0,003
	Sobrepeso	14 (24,6%)	18 (31,6%)		21 (38,9%)	22 (40,7%)	
	Obesidad	43 (75,4%)	34 (59,6%)		33 (61,1%)	28 (51,9%)	
% grasa corporal*		29,8 ± 6,7	28 ± 6,7	0,002	31,9 ± 5,5	31,1 ± 6	0,15
Grasa (%)	Normopeso	3 (5,3%)	5 (8,8%)	0,109	3 (5,6%)	5 (9,3%)	0,109
	Sobrepeso	13 (22,8%)	17 (29,8%)		12 (22,2%)	16 (29,6%)	
	Obesidad	41 (71,9%)	35 (61,4%)		39 (72,2%)	33 (61,1%)	
PC (cm)*		76 ± 10	79 ± 10,5	<0,001	75 ± 9,2	78,1 ± 9,7	0,001
PC (%) ^I	Normal	5 (8,8%)	4 (7%)	0,796	2 (3,8%)	2 (3,8%)	0,527
	Elevado	15 (26,3%)	18 (31,6%)		5 (9,3%)	3 (5,6%)	
	Muy elevado	37 (64,9%)	35 (61,4%)		47 (87%)	49 (90,7%)	

*Expresados en valor medio ± DE. N: número de participantes. EF: ejercicio físico. IMC: índice de masa corporal. PC: perímetro de cintura. DE: desviación estándar.

Tabla 29 (continuación). Cambios en las variables antes y después del EF según el sexo

	Sexo masculino (N=57)			Sexo femenino (N=54)		
	Octubre 2013	Mayo 2014	p	Octubre 2013	Mayo 2014	p
PC patológico (%)	52 (91,2%)	53 (93%)	1	52 (96,3%)	52 (96,3%)	1
TAS (mmHg)*	106,5 ± 10,5	106,7 ± 11	0,93	108 ± 10	110,5 ± 10,9	0,207
TAD (mmHg)*	67,6 ± 8,5	68,6 ± 6,6	0,473	70 ± 9	66,7 ± 7,1	0,309
TA (%)	Normal	34 (59,6%)	41 (71,9%)	27 (50%)	31 (57,4%)	0,673
	PreHTA	15 (26,3%)	10 (17,5%)	12 (22,2%)	11 (20,4%)	
	HTA	8 (14%)	6 (10,6%)	15 (27,7%)	12 (22,3%)	
Glucosa (mg/dL)*	86,4 ± 4,7	86,5 ± 6,5	0,869	85,5 ± 5,5	85,7 ± 5,6	0,796
Insulina (mUI/L)*	7,6 ± 4,1	10,3 ± 6,6	0,001	10,5 ± 11,5	10,8 ± 6,6	0,004
Índice HOMA*	1,6 ± 0,9	2,3 ± 1,5	0,001	2,3 ± 2,7	2,3 ± 1,5	0,003
Índice HOMA patológico (%)	4 (7%)	9 (15,8%)	0,063	7 (13%)	7 (13%)	1
GOT (U/L)*	33,4 ± 9,5	34 ± 8	0,358	33,3 ± 9	32,4 ± 8,5	0,592
GPT (U/L)*	31 ± 14,2	29,7 ± 14,6	0,052	31,9 ± 11,7	28,9 ± 10,1	0,107

*Expresados en valor medio ± DE. N: número de participantes. EF: ejercicio físico. PC: perímetro de cintura. TAS: tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica. TA: tensión arterial. HTA: hipertensión arterial. HOMA: *Homeostasis model assessment*. GPT: Transaminasa glutámico-oxalacética. GPT: Transaminasa glutámico-pirúvica. DE: desviación estándar.

Tabla 29 (continuación). Cambios en las variables antes y después del EF según el sexo

		Sexo masculino (N=57)			Sexo femenino (N=54)		
		Octubre 2013	Mayo 2014	p	Octubre 2013	Mayo 2014	p
Colesterol total (mg/dL)*		158,4 ± 24,7	156,7 ± 27,5	0,619	154,3 ± 31,4	162,5 ± 31,5	0,046
Colesterol total patológico (%)		22 (38,6%)	16 (28%)	0,286	14 (26%)	17 (31,5%)	0,581
Triglicéridos (mg/dL)*		99,4 ± 46,3	87,1 ± 39,3	0,036	109 ± 69,3	95,5 ± 51,5	0,167
Triglicéridos patológicos (%)		42 (73,7%)	24 (42,1%)	0,152	29 (53,7%)	23 (42,6%)	0,307
HDLc (mg/dL)*		51,3 ± 12,5	52,1 ± 12,2	0,557	49,3 ± 11,2	53,7 ± 12,7	0,004
HDLc patológico (%)		17 (29,8%)	17 (29,8%)	1	25 (35,2%)	15 (27,8%)	0,388
LDLc (mg/dL)*		87,7 ± 19,8	87,1 ± 20,1	0,928	85 ± 26,2	90,3 ± 29,2	0,134
LDLc patológico (%)		10 (17,5%)	8 (14%)	0,774	10 (18,6%)	8 (14,8%)	0,727
GIM (mm)*		0,5 ± 0,08	0,36 ± 0,07	<0,001	0,46 ± 0,08	0,37 ± 0,06	<0,001
Ecografía hepática (%)	Normal	34 (59,6%)	54 (94,7%)	<0,001	32 (59,3%)	49 (90,7%)	<0,001
	Esteatosis	23 (40,4%)	3 (5,3%)		22 (40,7%)	5 (9,3%)	

*Expresados en valor medio ± DE. N: número de participantes. EF: ejercicio físico. HDLc: *High Density Lipoprotein*. LDLc: *Low Density Lipoprotein*. GIM: grosor íntima-media. DE: desviación estándar.

Al valorar los cambios que sufrieron los participantes según el IMC del que partían observamos cómo ambos grupos, lo que presentaban sobrepeso y los que presentaban obesidad al inicio del estudio, mejoraron su IMC (Figura 27), su porcentaje de grasa corporal (Figura 28), la ecogenicidad hepática (Figura 29) y el GIM carotideo. También existieron diferencias significativas en la insulinemia, el HOMA y el PC en ambos grupos tras la práctica de EF, sin embargo, los triglicéridos y el HDLc solamente mejoraron en el grupo de obesidad y el resto del perfil lipídico no mostró cambios significativos en ningún caso (Tabla 30).

Al observar cuántos participantes abandonaron las categorías de obesidad grado II y grado III según la clasificación de la IOTF, vemos cómo de los dos sujetos con obesidad grado III uno mejoró a grado II y el otro continuó en dicha categoría. En cuanto a los participantes con obesidad grado II, cuatro de ellos mejoraron a obesidad simple y cinco permanecieron en la misma categoría.

Tabla 30. Cambios tras la realización del programa de EF según las categorías de IMC

		Sobrepeso (N= 76)			Obesidad (N= 35)		
		Octubre 2013	Mayo 2014	p	Octubre 2013	Mayo 2014	p
IMC (kg/m ²)*		19,4 ± 1,5	19,4 ± 1,8	0,892	23,5 ± 2,9	23,4 ± 3,2	0,246
IMC (z-score)*		1,54 ± 0,2	1,36 ± 0,4	0,002	2,98 ± 0,9	2,63 ± 0,8	<0,001
IMC (%)	Normopeso	-	8 (22,9%)	0,005	-	1 (1,3%)	<0,001
	Sobrepeso	35 (100%)	27 (77,1%)		-	13 (17,1%)	
	Obesidad	-	-		76 (100%)	62 (81,6%)	
% de grasa corporal*		25,9 ± 3,9	24,2 ± 4,7	0,027	33,1 ± 5,7	31,9 ± 5,8	0,018
Grasa (%)	Normopeso	5 (14,3%)	8 (22,9%)	0,039	1 (1,3%)	2 (2,6%)	0,227
	Sobrepeso	18 (51,4%)	22 (62,9%)		7 (9,2%)	11 (14,5%)	
	Obesidad	12 (34,3%)	5 (14,3%)		68 (89,5%)	63 (82,9%)	
PC (cm)*		68,9 ± 5,6	71,5 ± 6,5	<0,001	79 ± 9,3	81,8 ± 9,7	<0,001
PC (%)	Límite	7 (20%)	5 (14,3%)	0,467	-	-	0,48
	Elevado	12 (34,3%)	11 (31,4%)		8 (10,5%)	10 (13,2%)	
	Muy elevado	16 (45,7%)	18 (51,4%)		68 (89,5%)	66 (86,8%)	

*Expresados en valor medio ± DE. EF: ejercicio físico. N: número de participantes. IMC: índice de masa corporal. PC: perímetro de cintura.

Tabla 30 (continuación). Cambios tras la realización del programa de EF según las categorías de IMC

		Sobrepeso (N= 76)			Obesidad (N= 35)		
		Octubre 2013	Mayo 2014	p	Octubre 2013	Mayo 2014	p
PC patológico (%)		28 (80%)	29 (82,9%)	1	74 (100%)	74 (100%)	1
TAS (mmHg)*		104,6 ± 8,1	105,3 ± 11,9	0,779	108,5 ± 10,9	110 ± 10,3	0,354
TAD (mmHg)*		68,5 ± 8,3	67,1 ± 8,1	0,5	68,9 ± 9,1	67,8 ± 6,3	0,295
TA (%)	Normal	21 (60%)	23 (65,7%)	0,923	40 (19%)	49 (64,5%)	0,289
	PreHTA	8 (22,9%)	6 (17,1%)		19 (25%)	15 (19,7%)	
	HTA	6 (17,2%)	6 (17,2%)		17 (22,4%)	12 (15,8%)	
Glucosa (mg/dL)*		84,7 ± 4,2	85,9 ± 5,2	0,194	86,6 ± 5,4	86,3 ± 6,4	0,721
Insulina (mUI/L)*		6,1 ± 2,5	8,5 ± 3,7	<0,001	10,4 ± 10	11,5 ± 7,4	0,004
Índice HOMA*		1,28 ± 0,5	1,81 ± 0,8	<0,001	2,26 ± 2,4	2,5 ± 1,7	0,005
Índice HOMA patológico (%)		1 (2,9%)	1 (2,9%)	1	11 (14,5%)	15 (19,7%)	0,344
GOT (U/L)*		30,5 ± 5,9	31,8 ± 5,7	0,316	34,7 ± 10,1	33,9 ± 9,2	0,806
GPT (U/L)*		27,6 ± 9,7	24,9 ± 6,3	0,036	33,1 ± 14	31,3 ± 14,2	0,103

*Expresados en valor medio ± DE. N: número de participantes. EF: ejercicio físico. IMC: índice de masa corporal. PC: perímetro de cintura. TAS: tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica. TA: tensión arterial. HTA: hipertensión arterial. HOMA: *Homeostasis model assessment*. GPT: Transaminasa glutámico-oxalacética. GPT: Transaminasa glutámico-pirúvica. DE: desviación estándar.

Tabla 30. Cambios tras la realización del programa de EF según las categorías de IMC

		Sobrepeso (N= 76)			Obesidad (N= 35)		
		Octubre 2013	Mayo 2014	p	Octubre 2013	Mayo 2014	p
Colesterol (mg/dL)*		156,9 ± 28,3	156,7 ± 29,5	0,959	156,1 ± 28,2	160,8 ± 29,7	0,155
Colesterol total patológico (%)		12 (34,3%)	11(31,4%)	1	24 (31,6%)	22 (28,9%)	0,851
Triglicéridos (mg/dL)*		83,4 ± 40	78,1 ± 33,2	0,399	113,6 ± 63,4	97,2 ± 49,3	0,021
Triglicéridos patológicos (%)		12 (34,3%)	10 (28,6%)	0,791	49 (64,5%)	37 (48,7%)	0,058
HDLc (mg/dL)*		54,4 ± 9,9	55,8 ± 13	0,532	48,4 ± 12,3	51,5 ± 12	0,007
HDLc patológico (%)		7 (20%)	6 (17,1%)	1	29 (38,1%)	26 (34,2%)	0,342
LDLc (mg/dL)*		86,1 ± 24	85,3 ± 25,5	0,838	86,5 ± 22,8	90,5 ± 24,6	0,141
LDLc patológico (%)		9 (25,8%)	6 (17,1%)	0,375	11 (14,4%)	10 (13,2%)	1
GIM (mm)*		0,48 ± 0,07	0,37 ± 0,06	<0,001	0,48 ± 0,1	0,4 ± 0,1	<0,001
Ecogenicidad hepática (%)	Normal	26 (74,3%)	34 (97,1%)	<0,001	40 (52,6%)	69 (90,8%)	<0,001
	Esteatosis	9 (25,7%)	1 (2,9%)		36 (47,4%)	7 (9,2%)	

*Expresados en valor medio ± DE. N: número de participantes. EF: ejercicio físico. IMC: índice de masa corporal. HDLc: *High Density Lipoprotein*. LDLc: *Low Density Lipoprotein*. GIM: grosor íntima-media. DE: desviación estándar.

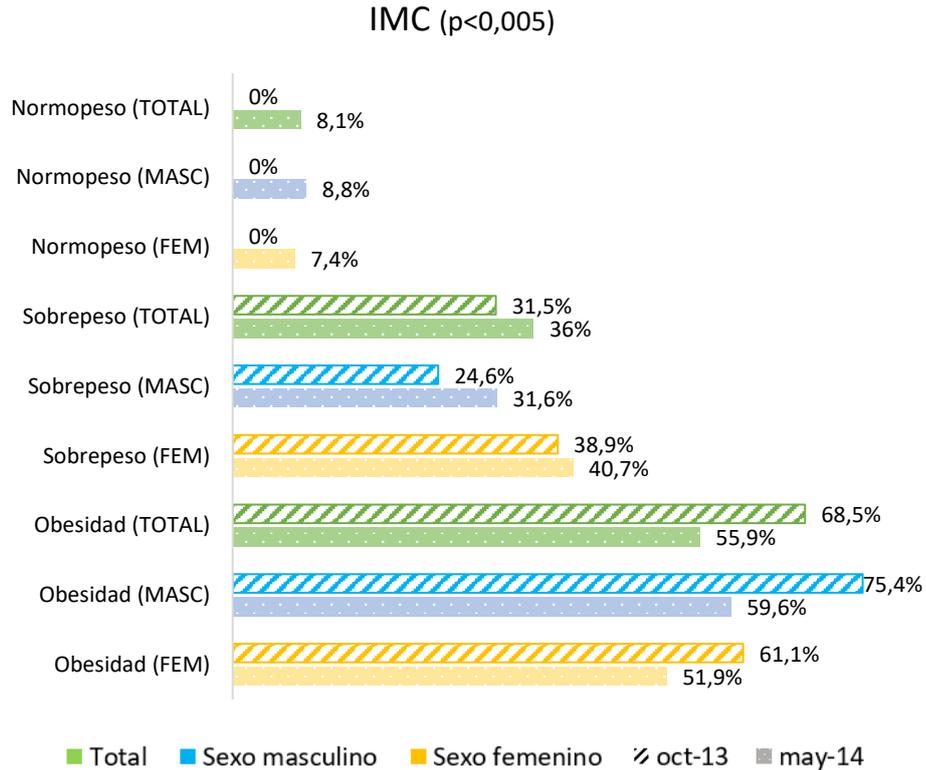


Figura 27. Cambios en el IMC antes y después del EF, en el total de los participantes y por sexos. IMC: índice de masa corporal. EF: ejercicio físico.

Con el fin de explicar las variaciones obtenidas, decidimos establecer correlaciones entre los parámetros iniciales y el cambio en los mismos, así encontramos que el cambio en el IMC se correlacionó positivamente con el IMC inicial y con la diferencia en la grasa y negativamente con la edad. La variación de la grasa solamente se correlacionó de forma positiva con la grasa al inicio del estudio, además de con el IMC inicial. La diferencia entre los triglicéridos al inicio y al final del programa de intervención obtuvo una correlación positiva con los triglicéridos iniciales y el cambio en el HDLc se correlacionó negativamente con el HDLc inicial. Las variaciones en el GIM solamente se vincularon con el GIM carotideo inicial (Tabla 31).

Grasa corporal ($p < 0,005$)

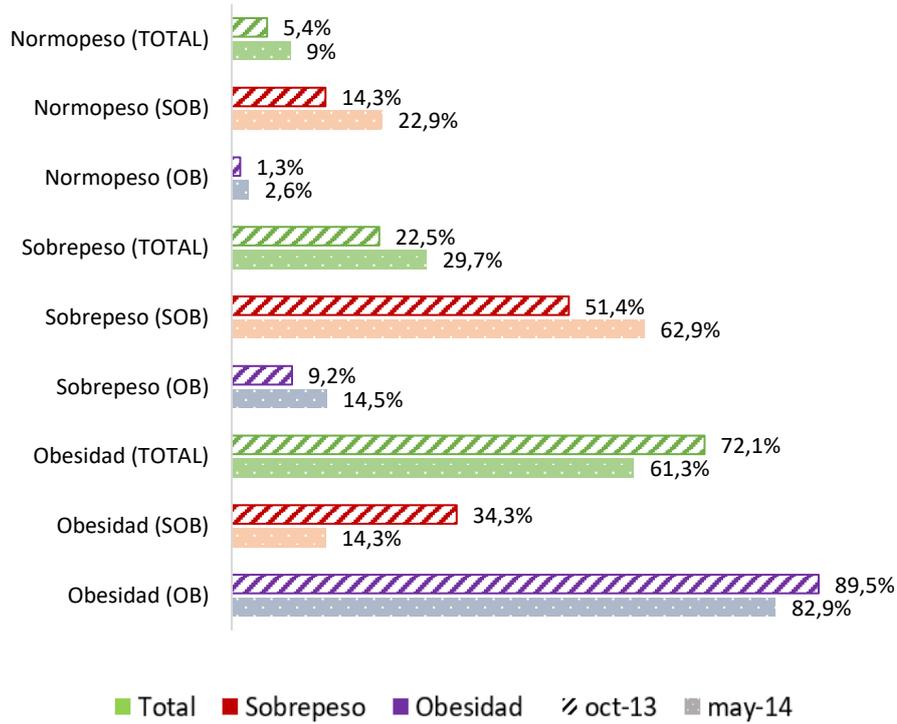


Figura 28. Diferencias antes y después del EF en cuanto a grasa corporal, en el total de la muestra y en los grupos de sobrepeso y obesidad. EF: ejercicio físico.

Ecografía hepática ($p < 0,005$)

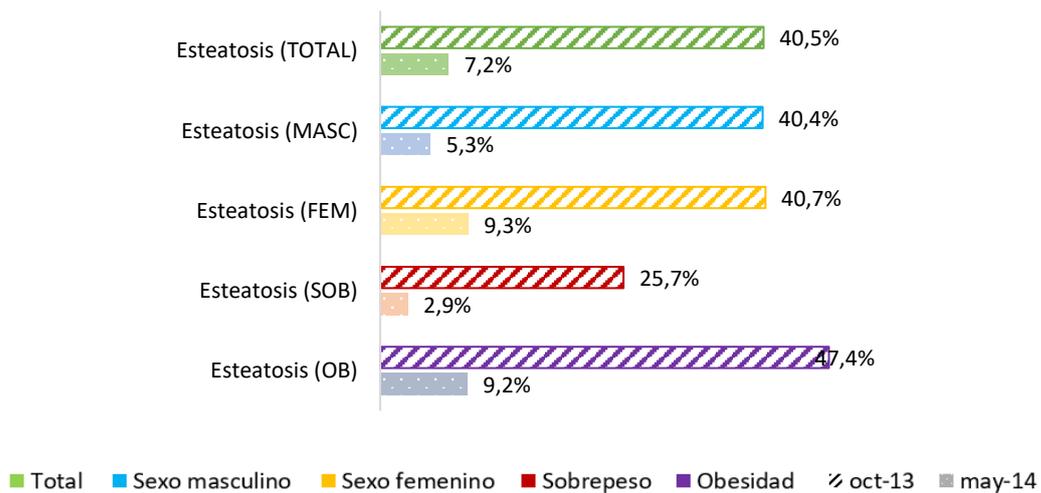


Figura 29. Cambios en la ecogenicidad hepática con el EF en el total de la muestra, por sexo y por categorías de sobrepeso y obesidad. EF: ejercicio físico.

RESULTADOS

Tabla 31. Relaciones obtenidas entre las variables que se modificaron significativamente y sus valores iniciales

		Diferencias en el IMC (z-score)	Diferencias en el % de grasa corporal	Diferencias en los triglicéridos (mg/dL)	Diferencias en el HDLc (mg/dL)	Diferencias en el GIM (mm)
IMC inicial (z-score)	R	0,334	0,111	0,142	0,028	0,078
	p	<0,001	0,247	0,136	0,774	0,416
Edad inicial (años)	R	-0,254	0,056	-0,023	0,131	0,011
	p	0,007	0,559	0,814	0,171	0,913
% de grasa corporal inicial	R		0,160			
	p		0,093			
PC inicial (cm)	R	-0,014	-0,01	0,131	0,089	-0,074
	p	0,882	0,916	0,169	0,355	0,442
Triglicéridos iniciales (mg/dL)	R			0,698		
	p			<0,001		
HDLc inicial (mg/dL)	R				-0,434	
	p				<0,001	
GIM inicial (mm)	R					0,551
	p					<0,001
Diferencias en el IMC (z-score)	R		0,431	0,38	-0,082	0,038
	p		<0,001	0,689	0,391	0,692
Diferencias en el % de grasa corporal	R	0,431		0,012	0,016	0,092
	p	<0,001		0,898	0,868	0,339

R: coeficiente de correlación. IMC: índice de masa corporal. HDLc: High Density Lipoprotein. GIM: grosor íntima-media. PC: perímetro de cintura.

Al diseñar un modelo de regresión ajustado por sexo para explicar las variaciones en el IMC encontramos cómo el IMC inicial ($\beta=0,434$, $p<0,001$) y la edad ($\beta= -0,201$,

$p < 0,018$) resultaron influir de forma significativa, dejando los cambios en la masa grasa fuera de la ecuación ($R^2=0,25$).

En los cambios del GIM carotideo solamente parecieron influir el sexo y el GIM inicial, al diseñar un modelo de regresión encontramos cómo la única variable que influía de forma significativa fue el GIM inicial, independientemente del sexo y la edad ($\beta=0,724$, $p < 0,001$) ($R^2=0,547$).

Al intentar explicar los cambios en la ecogenicidad hepática no encontramos correlación entre esta y el IMC inicial, la grasa inicial, la diferencia de los triglicéridos, la mejoría del HDLc ni las diferencias en la grasa y el IMC, aunque estos dos últimos parámetros mostraron una influencia en el cambio de la ecogenicidad hepática dependiente de la edad.

3. Correlación de las medidas antropométricas con las variables metabólicas

Al relacionar el z-score del IMC con el resto de parámetros se obtuvieron correlaciones positivas con la grasa corporal, el PC, la TAS, la insulinemia, el índice HOMA y los triglicéridos y una correlación inversa con las cifras de HDLc. Las correlaciones del PC y la grasa con los parámetros metabólicos fueron muy similares, de hecho, la única diferencia que observamos fue que la glucosa también se vinculó con el PC (Tabla 32).

El IMC y la grasa corporal también presentaron asociación con los diagnosticados de obesidad abdominal por PC mayor del percentil 90 ($R^2=0,445$, $p<0,001$ para el IMC) ($R^2=0,486$, $p<0,001$ para la grasa).

Las tres medidas de adiposidad presentaron relaciones similares con todas las variables metabólicas, relacionándose positivamente con la TAS, las medidas de insulinoresistencia (insulina y HOMA) y los triglicéridos y negativamente con el HDLc. Para cada uno de estos parámetros metabólicos realizamos un modelo de regresión ajustado a sexo y edad y encontramos que la TAS solamente se relacionó con el PC (Figura 30); el HOMA no tuvo relaciones con ninguna de las tres variables; el HDLc únicamente se asoció con el PC, independientemente del sexo y la edad, pero no con el resto de medidas antropométricas (Figura 31); y los triglicéridos se asociaron con la grasa corporal (Figura 32) (Tabla 33).

Tabla 32. Correlación de las distintas variables con el z-score del IMC y el PC

	IMC (z-score)		PC (cm)		% de grasa corporal	
	R	p	R	p	R	p
IMC (z-score)			0,615	<0,001	0,689	<0,001
% de grasa corporal	0,689	<0,001	0,667	<0,001		
PC (cm)	0,615	<0,001			0,667	<0,001
TAS (mmHg)	0,219	0,021	0,303	0,001	0,271	0,004
TAD (mmHg)	-0,052	0,59	0,175	0,067	0,058	0,548
TA (normal, preHTA, HTA)	0,012	0,899	0,102	0,285	0,167	0,079
Glucosa (mg/dL)	0,107	0,262	0,208	0,029	0,152	0,11
Insulina (mUI/L)	0,257	0,006	0,451	<0,001	0,390	<0,001
Índice HOMA	0,272	0,004	0,467	<0,001	0,407	<0,001
Colesterol (mg/dL)	0,088	0,308	-0,042	0,66	0,036	0,704
Triglicéridos (mg/dL)	0,206	0,03	0,262	0,005	0,289	0,002
HDLc (mg/dL)	-0,197	0,038	-0,277	0,003	-0,277	0,003
LDLc (mg/dL)	0,079	0,411	-0,037	0,669	0,042	0,662
GIM (mm)	0,018	0,851	0,029	0,761	-0,106	0,267

IMC: índice de masa corporal. PC: perímetro de cintura. R: coeficiente de correlación. TAS: tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica. TA: tensión arterial. HTA: hipertensión arterial. HOMA: *Homeostasis model assessment*. HDLc: *High Density Lipoprotein*. LDLc: *Low Density Lipoprotein*. GIM: grosor íntima-media.

Tabla 33. Modelos de regresión ajustados a edad y sexo para las variables metabólicas que se asociaron a los distintos parámetros antropométricos

Variable	Variables relacionadas	β	p	R ²
TAS (mmHg)	IMC (z-score)	0,053	0,651	0,092
	Grasa (%)	0,143	0,259	
	PC (cm)	0,323	0,001	
Índice HOMA	IMC (z-score)	-0,143	0,228	
	Grasa (%)	0,059	0,648	
	PC (cm)	0,114	0,295	
HDLc (mg/dL)	IMC (z-score)	0,053	0,651	0,092
	Grasa (%)	0,143	0,259	
	PC (cm)	0,312	0,001	
Triglicéridos (mg/dL)	IMC (z-score)	-0,055	0,672	0,054
	Grasa (%)	0,231	0,015	
	PC (cm)	0,064	0,62	

β : coeficiente de variación. R²: coeficiente de determinación. TAS: tensión arterial sistólica. IMC: índice de masa corporal. PC: perímetro de cintura: HOMA: *Homeostasis model assessment*. HDLc: *High Density Lipoprotein*.

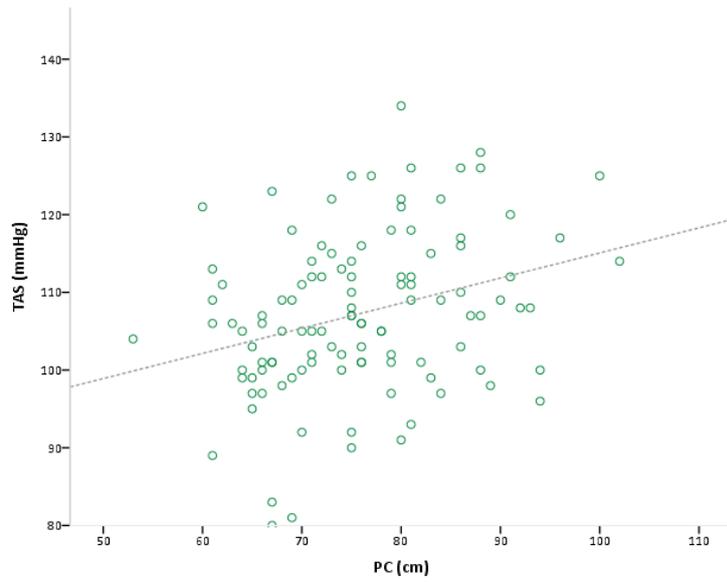


Figura 30. Gráfico de dispersión para la relación del PC con la TAS. TAS: tensión arterial diastólica. PC: perímetro de cintura.

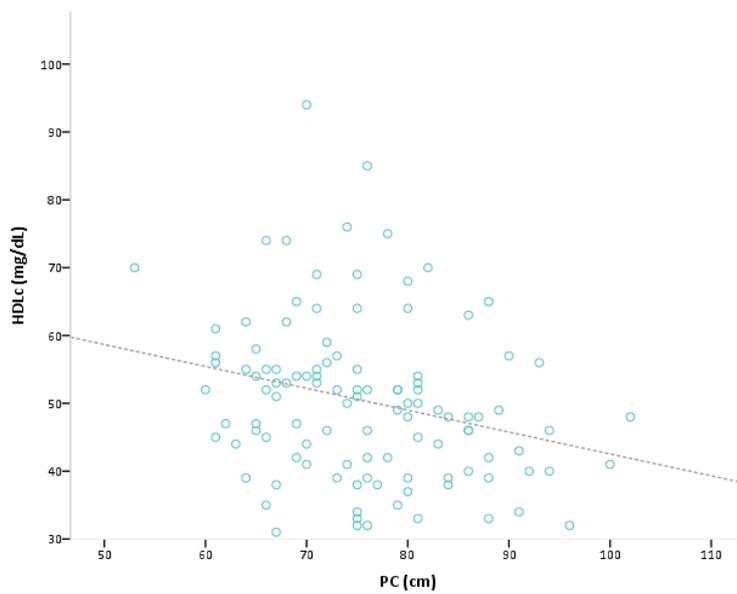


Figura 31. Gráfico de dispersión para la relación del PC con el HDLc. PC: perímetro de cintura. HDLc: *High Density Lipoprotein*.

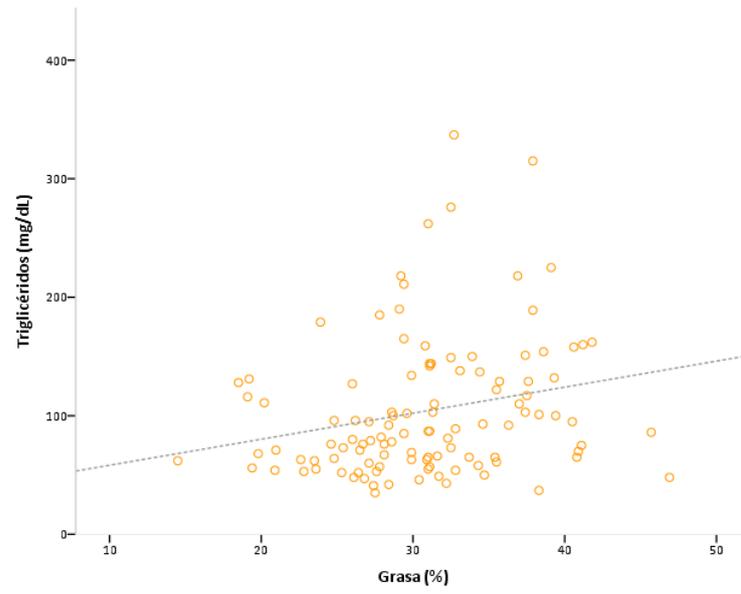


Figura 32. Gráfico de dispersión para la relación de la grasa con los triglicéridos

4. Correlación del hígado graso no alcohólico y la aterosclerosis subclínica con las medidas antropométricas y parámetros metabólicos

Al correlacionar el GIM con las variables metabólicas y antropométricas no se obtuvo ninguna correlación significativa.

En cuanto a la ecogenicidad hepática, en los modelos univariantes encontramos relación con el PC, la grasa, el HOMA y el HDLc independientemente de la edad y el sexo. La correlación del IMC con el HGNA se vio influida por la edad, por lo que no la incluimos en el modelo multivariante. En este observamos cómo el modelo es explicativo de la ecogenicidad hepática ($R^2=0,26$, $p=0,001$), sin embargo, la única variable que se asocia de forma significativa es el HDLc (Tabla 34).

Tabla 34. Modelo de regresión para la ecogenicidad hepática ajustado por sexo y edad

Variable	Modelo univariante			Modelo multivariante		
	β	p	R^2	β	p	R^2
% de grasa corporal	0,08	0,022	0,12	0,002	0,969	0,26
PC (cm)	0,072	0,007	0,094	0,05	0,256	
Índice HOMA	0,438	0,034	0,113	0,179	0,279	
HDLc	-0,079	<0,001	0,204	-0,061	0,008	

β : coeficiente de variación. R^2 : coeficiente de determinación. PC: perímetro de cintura. HOMA: *Homeostasis model assessment*. LDLc: *Low Density Lipoprotein*.

5. Efectos del ejercicio físico sobre el síndrome metabólico

Al finalizar el estudio, los participantes experimentaron una disminución significativa del número de criterios diagnósticos de SM. También se redujo el número de sujetos afectados del síndrome. Observamos cómo tanto los niños como las niñas disminuyeron el número de criterios, sin embargo, solamente los participantes de sexo masculino redujeron significativamente la presencia de SM. Los niños que partían de un IMC de sobrepeso también mejoraron el número de criterios de SM sin modificar la cantidad de afectos por el síndrome; sin embargo, entre los niños obesos sí hubo una disminución de la cantidad de participantes diagnosticados de SM tras la realización de AF (Tabla 35).

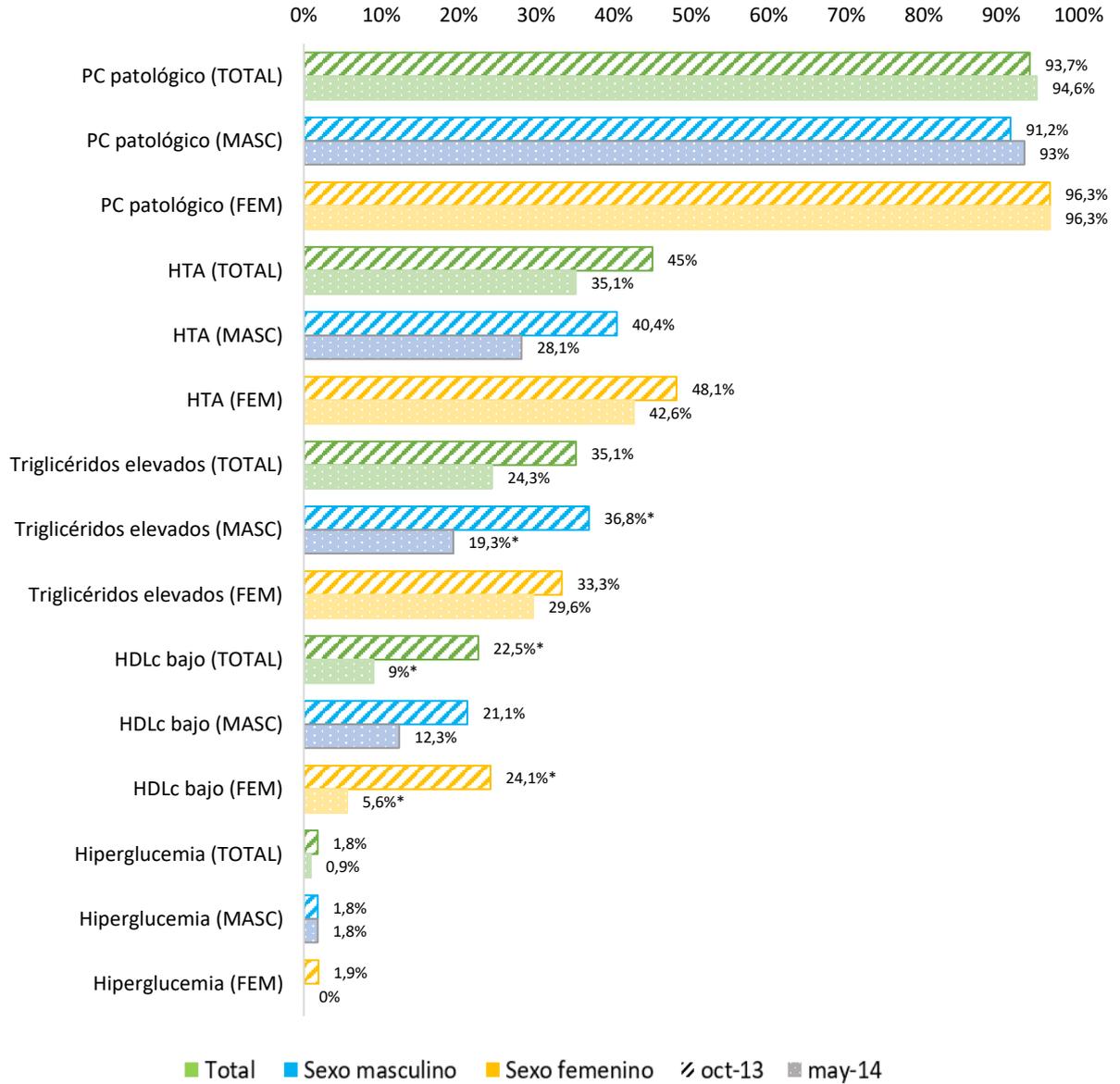
Tabla 35. Comparación de los cambios en el diagnóstico de SM antes y después del EF

		Diagnóstico de SM (%)	Número de criterios
Total (N=111)	Octubre 2013	29 (26,1%)	2 ± 1
	Mayo 2014	16 (14,4%)	1,7 ± 0,8
	p	0,015	0,001
Sexo masculino (N=57)	Octubre 2013	15 (26,3%)	1,9 ± 1
	Mayo 2014	7 (12,3%)	1,6 ± 0,9
	p	0,039	0,009
Sexo femenino (N=54)	Octubre 2013	14 (25,9%)	2 ± 0,9
	Mayo 2014	9 (16,7%)	1,7 ± 0,8
	p	0,267	0,013
Sobrepeso (N=35)	Octubre 2013	2 (5,7%)	1,5 ± 0,7
	Mayo 2014	3 (8,6%)	1,4 ± 0,8
	p	1	0,544
Obesidad (N=76)	Octubre 2013	27 (35,5%)	2,2 ± 1
	Mayo 2014	13 (17,1%)	1,8 ± 0,8
	p	0,004	<0,001

SM: síndrome metabólico. EF: ejercicio físico. N: número de participantes.

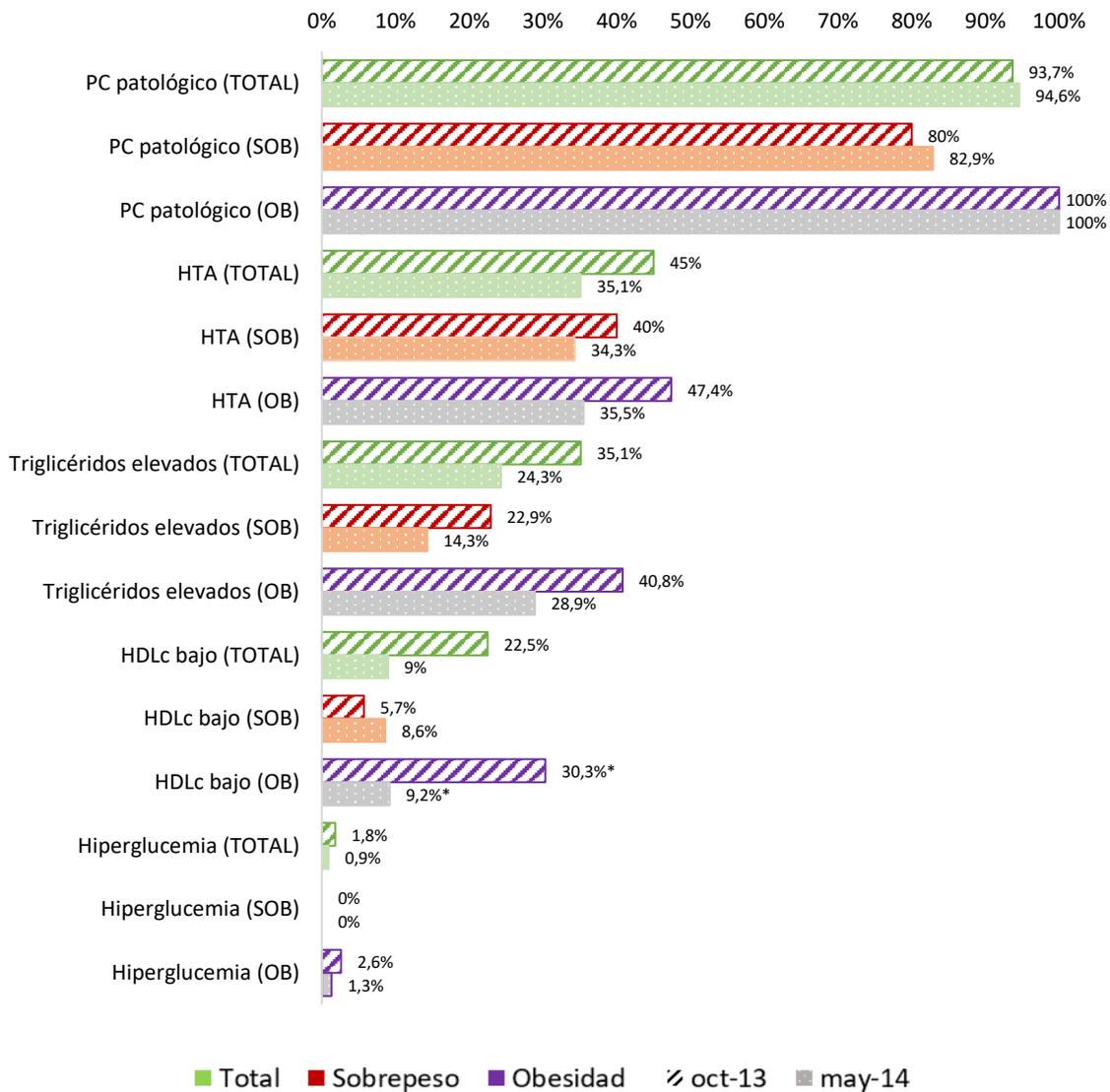
En cuanto al criterio que más se repetía en cada uno de los grupos, tanto antes como después de la intervención, fue el PC patológico. Las participantes de sexo femenino mejoraron los niveles de HDLc ($p=0,006$), al igual que ocurrió en el grupo con obesidad ($p=0,001$); mientras que los niños redujeron los participantes con hipertrigliceridemia ($p=0,031$). En la Figura 33 se muestran los cambios que hubo en los distintos criterios de SM en cada sexo y en la Figura 34 los cambios por grupos de sobrepeso y obesidad.

RESULTADOS



*p<0,05

Figura 33. Cambios de los criterios de SM que fueron patológicos por sexo. SM: síndrome metabólico. PC: perímetro de cintura. HTA: hipertensión arterial. HDLc: *High Density Lipoprotein*.



*p<0,05

Figura 34. Cambios entre los grupos de sobrepeso y obesidad de los criterios de SM que fueron patológicos. SM: síndrome metabólico. PC: perímetro de cintura. HTA: hipertensión arterial. HDLc: *High Density Lipoprotein*.

En total, diecinueve participantes (17,1%) dejaron de padecer SM y seis (5,4%) no cumplían criterios de SM al inicio del estudio, pero sí al final. Estos cambios no se relacionaron con el cambio en el z-score del IMC de los participantes ni con la disminución de grasa corporal en un modelo de regresión ($R^2=0,035$, $p=0,575$).

6. Cálculo de la validez de las distintas gráficas de referencia de IMC

Tomando como *gold standard* las gráficas de la OMS, las de CDC fueron las más parecidas, siendo las de Carrascosa las menos exactas (Figura 35). La validez y la seguridad de las distintas gráficas se muestran en la Tabla 36.

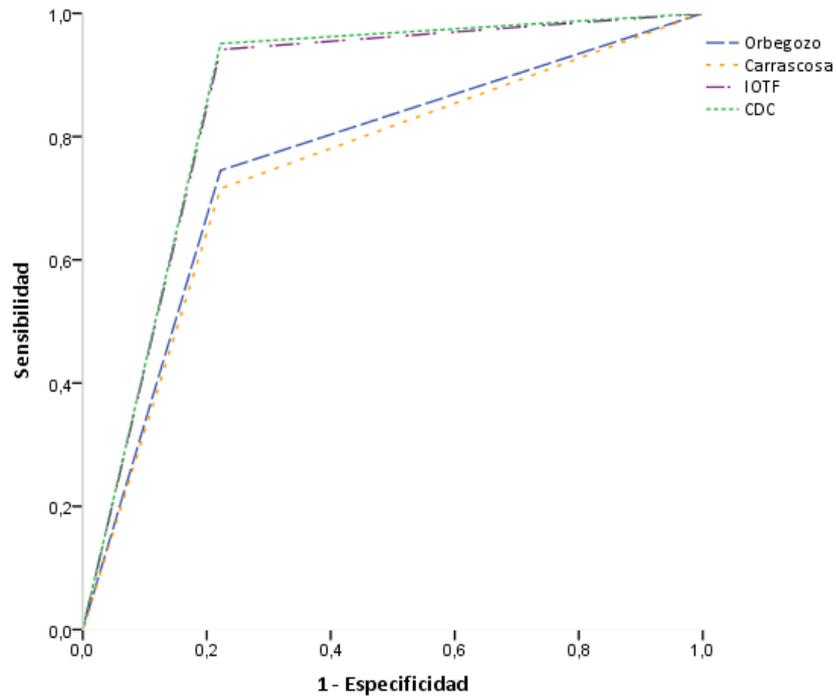


Figura 35. Curva COR para las distintas gráficas de referencia de IMC. COR: Característica Operativa del Receptor. IMC: índice de masa corporal. IOTF: *International Obesity Task Force*. CDC: *Center for Disease Control and Prevention*.

Tabla 36. Validez de las distintas gráficas de referencia de IMC

	Sensibilidad	Especificidad	Área bajo la curva
Fundación Orbegozo	74,5%	77,8%	0,761
Carrascosa	71,6%	77,8%	0,747
CDC	94,1%	77,8%	0,864
IOTF	95%	77,8%	0,859

IMC: índice de masa corporal. CDC: *Center for Disease Control and Prevention*. IOTF: *International Obesity Task Force*.

7. Relación de la ecogenicidad hepática y las enzimas hepáticas como métodos diagnósticos de hígado graso no alcohólico

Al comparar los valores medios de las transaminasas en cada uno de los grupos, el de ecografía hepática normal y el de ecografía hepática patológica, se evidenció una variación significativa en los valores de GPT ($28,9 \pm 8,2$ U/L con ecografía normal y $35 \pm 17,3$ U/L con ecografía patológica, $p=0,038$). Sin embargo, la variación en las cifras de GOT no resultó significativa ($31,7 \pm 7,4$ U/L en el grupo con ecogenicidad hepática normal y $35,8 \pm 10,9$ U/L en el grupo con esteatosis, $p=0,112$) (Figura 36).

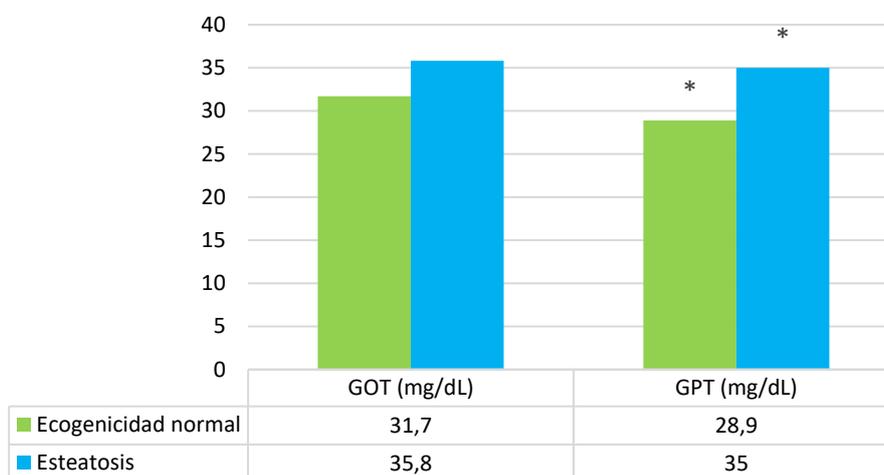


Figura 36. Valor medio de las distintas enzimas hepáticas en el grupo con ecografía hepática normal y el grupo con esteatosis. * $p < 0,038$. GOT: Transaminasa glutámico-oxalacética. GPT: Transaminasa glutámico-pirúvica.

Ante la falta de valores de referencia actualizados para la GOT en población infantil, solamente pudimos medir la validez de la GPT como test de cribado para HGNA utilizando los puntos de corte establecidos por Schwimmer et al.(387), de 25,8 U/L para sexo masculino y 22,1 U/L para sexo femenino. Con estos valores de referencia comprobamos si la GPT se relacionaba de forma adecuada con los resultados obtenidos en la ecografía hepática y encontramos una sensibilidad del 80%, una especificidad del 27,3% para la misma.

8. Comparación de los criterios de síndrome metabólico de la OMS con los de ATP-III

Al contrastar ambos criterios encontramos que los de ATP-III diagnosticaron un mayor número de casos de SM (30,6%) que los de la OMS (20,7%) ($p < 0,001$). El área bajo la curva al tomar los criterios ATP-III como referencia fue de 0,809.

Al analizar las variaciones en el diagnóstico de SM con los criterios OMS y el número de los mismos que se cumplían antes y después del EF observamos cómo los resultados (Tabla 37) fueron muy similares a los observados con los de ATP-III.

Tabla 37. Diagnóstico de SM según los criterios de OMS antes y después del EF

		Diagnóstico de SM (%)	Número de criterios
Total (N=111)	Octubre 2013	22 (19,8%)	2 ± 1
	Mayo 2014	13 (11,7%)	1,6 ± 0,8
	p	0,022	<0,001
Sexo masculino (N=57)	Octubre 2013	10 (17,5%)	1,9 ± 1
	Mayo 2014	6 (10,5%)	1,5 ± 0,9
	p	0,219	0,009
Sexo femenino (N=54)	Octubre 2013	12 (22,2%)	2,1 ± 0,8
	Mayo 2014	7 (13%)	1,7 ± 0,8
	p	0,125	0,013
Sobrepeso (N=35)	Octubre 2013	-	1,5 ± 0,7
	Mayo 2014	-	1,4 ± 0,8
	p	-	0,544
Obesidad (N=76)	Octubre 2013	22 (28,9%)	2,2 ± 1
	Mayo 2014	13 (17,1%)	1,8 ± 0,8
	p	0,022	<0,001

SM: síndrome metabólico. OMS: Organización Mundial de la Salud. EF: ejercicio físico. N: número de participantes.

V. DISCUSIÓN

1. Método

Se trata de un estudio cuasiexperimental, prospectivo, que comenzó con 149 sujetos, de los que 135 (el 90%) finalizaron el estudio. De estos, 24 (el 1,8%) no llevó a cabo la intervención por diversos motivos y, a pesar de tener datos posintervención de ellos, decidimos no utilizarlos con el fin de ser fieles al diseño inicial del estudio y de trabajar con una muestra única.

Realizar un estudio de estas características resulta interesante, no solo para demostrar que una intervención sencilla y barata como es la práctica regular de AF puede mejorar la salud cardiovascular, sino por el hecho de que la población diana sean niños en edad escolar, en los que las complicaciones secundarias a la obesidad suelen pasar desapercibidas o no tenerse en cuenta.

Otra característica novedosa es la introducción de parámetros antropométricos, analíticos y de imagen en un mismo estudio. Esto nos permite poner de manifiesto que el exceso ponderal, ya en edad infantil, conlleva una serie de complicaciones metabólicas y que la combinación de ambos puede dar como resultado la aparición de

lesión de órgano diana, siendo esta reversible si se aplica el tratamiento adecuado, entre cuyos componentes se encuentra la práctica regular de AF.

Como ya se ha comentado, la elección del rango de edad de 5 a 10 años se hizo con el fin de evitar que la pubertad fuera un factor de confusión en el estudio. La mayoría de estudios similares al nuestro están hechos en poblaciones con edades superiores, predominando los realizados en adolescentes. Por una parte, el realizar estudios sobre patología metabólica en niños mayores ofrecerá, seguramente, un mayor número de casos patológicos y permitirá una correlación mejor con la patología del adulto. Sin embargo, al realizar este tipo de estudios en población más joven se pretende poner de manifiesto que la patología metabólica asociada a la obesidad puede aparecer ya en la primera década de la vida, creando, así, una importante alerta sobre la obesidad infantil.

La AF llevada a cabo fue medida mediante pulsioxímetros y podómetros y se realizaron pruebas de condición física antes y después de la intervención. Sin embargo, no hemos incluido estos resultados por no considerarlos de gran relevancia desde el punto de vista médico.

Como se ha comentado a lo largo de este trabajo, consideramos esencial la utilización de gráficos de referencia poblacional para los distintos parámetros cuando se trabaja con niños, así como el uso de puntos de corte específicos para edad y sexo y que difieran de los utilizados en adultos. Siguiendo esta premisa, decidimos utilizar las gráficas de la OMS(13) como referencia para el IMC por diversos motivos. El primero es del hecho de que la Iniciativa 5-10 fuera concebida en el marco de la Estrategia NAOS(302), por lo que hubo que atenerse a las condiciones que se marcan en la misma y una de ellas es el empleo de estas gráficas con el fin de poder poner en común todos los proyectos englobados en la Estrategia. Otros estudios sobre obesidad infantil realizados en España, como las tres ediciones del Aladino también utilizan las gráficas de la OMS por este mismo motivo(31–33). El segundo es que, de acuerdo con Sánchez-Echenique(40), opinamos que el uso de gráficas de referencia más actuales puede infraestimar el problema del sobrepeso y la obesidad infantiles al normalizar cifras de IMC que en las gráficas más antiguas se consideraban patológicas. Según las definiciones de Skinner et al.(18) y Flegal et al.(17) de obesidad grado II y grado III, estas resultan imposibles de determinar con las gráficas de la OMS, por lo que, con la intención de definir la prevalencia de ambas en nuestra muestra hemos decidido utilizar los valores de referencia de IOTF(16), recomendados para la realización de estudios poblacionales(1,11).

A la hora de expresar en percentiles el porcentaje de grasa corporal no encontramos recomendaciones específicas en las guías clínicas, ya que no es habitual su medida en estudios con población infantil, en los que se suele utilizar la medida de los pliegues cutáneos(39,356,359,388). Imitando a Gutiérrez et al.(389), decidimos utilizar las gráficas de McCarthy(385) que, si bien solamente están validadas para población inglesa, dado que sus tasas de exceso ponderal infantil son similares a las españolas(24,28), consideramos que podrían sernos de utilidad.

En cuanto al PC, dado que tampoco se dispone de recomendaciones específicas, decidimos utilizar las gráficas de la Fundación Orbegozo(164) por haberse obtenido de un estudio realizado en población española. Gutiérrez et al.(389) establecen una comparativa entre las dos gráficas de PC obtenidas en estudios españoles, las del estudio EnKid y las de la Fundación Orbegozo, encontrando un mayor número de diagnosticados de obesidad central con las segundas, por lo que, siguiendo en nuestra línea de utilizar los gráficos disponibles que ofrezcan una mayor proporción de casos con el fin de no infraestimar el problema, nos decantamos por utilizar las de Orbegozo.

Las tablas utilizadas como referencia para la TA, así como los puntos de corte, fueron las de NHBPEP(187), tal y como recomienda la AEPED(183). En su clasificación diferencian entre HTA grado 1 y grado 2, pero, dado que en nuestra población solamente había 2 individuos con HTA grado 2, decidimos reagrupar ambas categorías en una sola para dar más fiabilidad a los análisis estadísticos.

En cuanto al punto de corte del índice HOMA, consideramos utilizar los valores de referencia propuestos por García Cuartero et al.(175), a pesar de que su estudio fue realizado en niños sanos. Existe un debate abierto sobre el tema de si los estudios poblacionales para el establecimiento de los valores de referencia de los parámetros metabólicos deberían realizarse en niños con normopeso o en poblaciones que abarcaran a todos los rangos de IMC, no solo con respecto al índice HOMA, sino también sobre otras variables como la TA o los lípidos(390). En nuestro caso, opinamos que, si bien sería más representativo realizar estudios que incluyeran todo tipo de sujetos, en cuanto a los parámetros metabólicos en población infantil se debe ser extremadamente estricto y utilizar valores de referencia establecidos para población sana, ya que será la única manera de prevenir futuras complicaciones. En el estudio de García Cuartero et al.(175) también se tienen en cuenta factores que pueden alterar la sensibilidad a la insulina, como el sexo o el estadio puberal, por lo que lo consideramos muy acertado.

Para la categorización de los lípidos se utilizaron los puntos de corte de NCEP(184) por ser los recomendados por la AEPED(183). Resulta interesante resaltar que en este caso los valores de referencia son los mismos, independientemente de la edad, excepto en los triglicéridos, para los que se aportan unos valores para menores de 10 años y otros distintos para los más mayores. La NCEP establece tres categorías para los lípidos: normal, límite y patológico, sin embargo, en nuestro estudio había muy pocos niños con colesterol total y LDLc patológicos, por lo que decidimos reconvertir las tres categorías en dos: normal y patológico, que incluye límite y patológico, para que los análisis estadísticos fueran más exactos y con el fin de hacer la clasificación más práctica, ya que, sobre los niños con parámetros lipídicos en valores límite también se debe incidir sobre el cambio de estilo de vida(184).

Kim et al.(266) establecen una clasificación del grado de esteatosis según hallazgos ecográficos, la cual suele utilizarse en estudios similares al nuestro(264,391–393). Nosotros empleamos la clasificación de Kim et al. respaldada por los hallazgos obtenidos mediante ARFI, lo que le da una mayor validez(268). Esta clasificación, válida tanto para niños como para adultos, divide el HGNA en tres grados, sin embargo, en nuestra población ningún participante presentó esteatosis grado III y solamente tres mostraron una esteatosis grado II, lo que hizo que decidiéramos agrupar las tres categorías de esteatosis en una sola, estableciendo diferencias solamente entre los que tenían una ecogenicidad hepática conservada y los que mostraban alteraciones en la misma.

Dado que diversos estudios reportan la presencia de aterosclerosis a edades muy tempranas(204), nos pareció interesante medir el GIM carotideo como parte del estudio, ya que es una medida validada tanto para población adulta como infantil para la detección temprana de aterosclerosis(208,219,233,234,238). Sin embargo, existe una evidente deficiencia de estudios que establezcan puntos de corte para niños.

Para el diagnóstico de SM empleamos los criterios ATP-III(140) por ser, junto con los de IDF(142), los más utilizados en población infantil(144,150,394,395), sin embargo, estos últimos no están diseñados para su uso en poblaciones menores de 10 años. El principal inconveniente que se les ha encontrado a los criterios de ATP-III es el hecho de que empleen la glucemia basal en lugar de alguna medida de insulinoresistencia, infraestimando, así, la presencia de resistencia a la insulina, base fisiopatológica del SM.

2. Características de la población al inicio del estudio

2.1. Características personales

La edad media de nuestra muestra al inicio del estudio fue de $8,2 \pm 1,6$ años. Como ya se ha comentado, el tema de la edad resulta una limitación a la hora de comparar nuestro estudio con otros similares, ya que resulta extremadamente difícil encontrar grupos de trabajo que hayan utilizado los mismos rangos etarios en sus cohortes. La mayoría utiliza edades más avanzadas.

Cerca del 50% de los participantes era de sexo masculino, lo que nos permite relacionar los hallazgos obtenidos con el sexo de una forma más fiable. Dado que la mayoría de participantes fueron de raza caucásica o latina y que la representación de otras etnias, como los árabes o los asiáticos, fue prácticamente anecdótica, decidimos no incluir esta variable a la hora de realizar los análisis en la población. Si bien es cierto que diversos estudios en americanos han demostrado que los latinos presentan una mayor tendencia a presentar obesidad y complicaciones más tempranas que los caucásicos o los afroamericanos(25,26), la mayoría de estudios realizados en España no contemplan estas variaciones y no consideramos comparables nuestros resultados con los de los americanos en cuanto a la diversidad étnica.

2.2. Parámetros antropométricos

La media del IMC en su valor absoluto fue de $22 \pm 3,09$ kg/m², aunque, como ya se ha comentado, esta cifra carece de valor sin referenciarla a la edad y el sexo, por lo que, a partir de ahora, nos centraremos en el *z-score* de IMC que se obtuvo con el empleo de las gráficas de referencia de la OMS.

El *z-score* medio de IMC fue de $2,4 \pm 1$ DE, correspondiendo a la categoría de obesidad, lo que guarda relación con el hecho de que dos tercios de la muestra inicial presentara obesidad (63,7%) y el resto sobrepeso (36,3%). El *z-score* de IMC medio del primer grupo fue de $3 \pm 0,9$ DE y del segundo, $1,5 \pm 0,2$ DE. Al compararlo por sexos, objetivamos como en los varones fue significativamente mayor ($2,8 \pm 1,2$ DE frente a $2,3 \pm 0,7$ DE en las mujeres, $p=0,007$), lo que coincide con dos de los principales estudios sobre prevalencia de obesidad infantil en España, el EnKid(30) y el Aladino(33), sin

embargo, para Sánchez Cruz et al.(35) no hubo diferencias significativas entre sexos. Al igual que en el nuestro, en el Estudio Cuenca(41) la prevalencia de sobrepeso y obesidad no fue diferente entre sexos.

Al establecer las tasas de obesidad grado II y III utilizando los valores de referencia de IOTF obtuvimos que la primera estaba presente en el 7,4% de los participantes y la segunda en el 1,5%, frecuencias superponibles a las referidas por Kelly et al.(19), del 4-6% de obesidad grado II y del 1,3% de la grado III; y algo inferiores a las de Skinner et al.(18), que encuentran obesidad grado II en el 11,9% de su población y grado III en el 4,8% de la misma.

En nuestro estudio el porcentaje de masa grasa corporal medio al inicio fue de $30,2 \pm 6,17\%$. Al clasificar el mismo observamos que existía un pequeño porcentaje de niños (6,7%) que presentaba una masa grasa correspondiente a normopeso, del resto, el 25,2% presentaba sobrepeso y el 68,1% obesidad. Esta clasificación se mostró diferente a la clasificación de la adiposidad por IMC, lo que contrasta con la fuerte asociación que presentó el IMC con la grasa corporal ($0,689$, $p < 0,001$), por lo que, probablemente, la discrepancia se encuentre en los puntos de corte para sobrepeso y obesidad que se obtienen con la medición de la grasa corporal. En ese sentido, actualmente se han publicado gráficas para la clasificación en población española(396) que, quizá habrían clasificado mejor a nuestra población. De hecho, Williams et al.(386) defienden que existen grandes diferencias al clasificar a los niños por IMC y por adiposidad.

Dado que los participantes de sexo masculino partían de un IMC superior, se podría haber esperado que tuvieran también un porcentaje de grasa corporal superior y que, una mayor proporción de ellos pudiera clasificarse en la categoría de obesidad según la impedanciometría. Sin embargo, ambos sexos presentaron cifras similares de grasa corporal ($31,9 \pm 5,5\%$ en varones frente a $29,8 \pm 6,7\%$ en mujeres, $p=0,067$), sin diferencias en la clasificación de la misma. Esto podría deberse a que las mujeres tienen una mayor adiposidad que los varones(385,396), por lo que, ante un IMC superior, los participantes de sexo masculino presentaron una adiposidad similar a la de las mujeres.

Nuestro PC medio fue de $75,8 \pm 9,6$ cm. Al referenciarlo a las gráficas de Orbegozo(164) y clasificarlo en normal o patológico obtenemos una proporción muy alta de participantes con PC patológico (93,7%), siendo del 80% en el grupo de sobrepeso y del 100% en el de obesidad. En el grupo de obesidad la prevalencia es superponible a la de otros estudios, como el de Tapia Ceballos et al.(147), el de Guijarro et al.(149) o el

de Bibiloni et al.(148), sin embargo, estos últimos estiman la prevalencia de obesidad abdominal en el grupo de sobrepeso en 45%, que resulta bastante inferior a la nuestra. Probablemente estas diferencias sean debidas al hecho de no haber utilizado las mismas gráficas de referencia En los estudios estadounidenses, como el de Cook et al.(397) y el de Dubose et al.(398) la obesidad abdominal es mucho menos frecuente, seguramente debido a que, por la falta de valores percentilados en sus países, utilizan los valores absolutos del PC.

El hecho de que hubiera tantos niños con PC patológico nos llevó a crear una subclasificación, similar a la que utilizan Lee et al.(163) y que, dentro de los niños con PC mayor del percentil 90, diferencia a los que presentan un PC mayor del percentil 97, así, este grupo es el mayoritario, con un 75,7% de los participantes. Sin que existieran diferencias significativas entre sexos en el valor absoluto del PC ni entre el número de participantes con PC normal y patológico, sí las hubo entre los niños (64,9%) y las niñas (87%) con PC por encima del percentil 97 ($p=0,008$). Al no existir otros estudios que utilicen esta misma clasificación nos fue imposible contrastar si nuestros datos se habían obtenido previamente por otros autores. Bibiloni et al.(148) y Dubose et al.(398) tampoco encontraron diferencias entre el número de varones y mujeres con PC por encima del percentil 90.

2.3. Tensión arterial

En cuanto a la TA, la media de nuestra población al comenzar el estudio fue de $107,3/68,8 \pm 10,2/8,8$ mmHg. Para clasificar las cifras de TA utilizamos las referencias de la NHBPEP (187). Con ellas, más de la mitad de los participantes presentaba unas cifras de TA dentro de la normalidad (55,3%), del resto, el 24,3% estaba en la categoría de TA límite y el 19,2% en la de HTA grado 1. Solamente dos participantes (1,5% de la muestra) presentaron una HTA grado 2.

En el grupo de sobrepeso la prevalencia de HTA fue del 17,2%, igual a la que presentan Lambert et al.(399). Sin embargo, ellos encontraron una preHTA del 10% y nosotros algo más elevada, del 22,5%, quizás debido a eventuales diferencias en las técnicas de medida, que pueden hacer que varíen mucho las medidas límite. En el grupo de obesidad la prevalencia de preHTA fue del 25% y de HTA del 22,4%, cifras algo inferiores a las de Lambert et al.(399), que establecen un 32% de HTA en población obesa.

La mayoría de estudios no hace distinciones entre preHTA e HTA porque el criterio para el diagnóstico de SM abarca ambas categorías. En ese caso, en nuestra población, el 40,1% de participantes con sobrepeso y el 47,4% de los de obesidad presentaron una TA por encima del percentil 90. En el primer grupo, esta prevalencia se encuentra por encima de la obtenida en la mayoría de estudios, por ejemplo, en el de Bibiloni et al.(148) fue del 35% y en el de Dubose et al.(398) del 24%. Sin embargo, en el grupo de obesidad, nuestra tasa de hipertensos fue inferior a la suya, del 68,2% para Bibiloni et al.(148) y del 58% para Dubose et al.(398).

En la mayoría de estudios, las cifras de TA ya la prevalencia de HTA son mayores en varones que en mujeres, pero sin que esta diferencia llegue a ser significativa para la mayoría de ellos(148,194,400). En nuestro estudio, las cifras de TA, tanto de sistólica como de diastólica, fueron similares entre sexos, así como la clasificación de las mismas.

2.4. Parámetros analíticos

El 9,9% de los participantes presentó un índice HOMA considerado como patológico, encontrándose el total de ellos en la categoría de obesidad. Esta cifra es muy inferior a la obtenida por Sinha et al.(182), del 25%, quizá debido a que ellos emplearon un test de sobrecarga oral de glucosa como método diagnóstico; y más similares a las de Freedman et al.(134), que diagnosticaron la resistencia a la insulina midiendo la insulinemia basal y obteniendo una prevalencia del 10% en niños obesos en el mismo rango etario que los nuestros. Estas diferencias son debidas a que los test de sobrecarga oral de glucosa presentan una validez mayor que los índices de resistencia insulínica, por lo que son capaces de detectar un mayor número de casos. No encontramos discrepancias significativas entre varones y mujeres en cuanto a los parámetros del metabolismo glucémico. Sin embargo, como era de esperar, sí hubo contraste entre el grupo de sobrepeso y el de obesidad sobre la insulinemia media ($6,1 \pm 2,5$ mUI/L en el primero frente a $10,4 \pm 1$ mUI/L en el segundo grupo) y en el índice HOMA medio, que fue de $2,3 \pm 2,4$ mUI/L en los obesos, cifras bastante parecidas a las de Maffeis et al.(174), que contaban con una cohorte prepuberal similar a la nuestra.

En cuanto al perfil lipídico, la media de colesterol total fue de $156,3 \pm 28,1$ mg/dL, de HDLc $50,3 \pm 11,9$ mg/dL, de LDLc $86,4 \pm 23,1$ mg/dL y de triglicéridos $104 \pm 58,6$ mg/dL. La mayoría de estudios que encontramos en los que se reportan medidas del

perfil lipídico se hicieron en población exclusivamente obesa. En ese caso, en la nuestra la media de colesterol total fue de $156,1 \pm 28,2$ mg/dL, algo inferior a la de la cohorte turca ($171,3 \pm 31,6$ mg/dL)(392), a pesar de que la edad era similar y el IMC medio inferior al nuestro. Estas variaciones entre las dos poblaciones parece que son a expensas del LDLc, que en nuestro caso fue de $86,5 \pm 22,8$ mg/dL y en el suyo de $100,1 \pm 26,8$ mg/dL, ya que las cifras de HDLc fueron muy similares entre ambas cohortes (la nuestra de $48,4 \pm 12,3$ mg/dL).

Considerando como patológicas las cifras contempladas en las categorías límite y patológico de la NCEP(184), encontramos una prevalencia de hipercolesterolemia del 34,3% en el grupo de sobrepeso y del 31,6% en el de obesidad, datos similares a los de Marcus et al.(181). Sin embargo, si solamente se considera el colesterol total por encima del percentil 95, la prevalencia cae hasta el 7,2%, similar a la de Lambert et al.(399). En cuanto al HDLc, se encontraba en categorías límite o bajo en un 20% de los participantes con sobrepeso y en un 38,1% de obesos, prevalencia muy superior a la de otros estudios, como el de Marcus et al.(181) o el de Lambert et al.(399), pero similar al de otras cohortes españolas(148). La prevalencia de LDLc patológico fue de 20% en el grupo de sobrepeso y de 38,1% en el de obesidad, datos superponibles a los de Marcus et al.(181). Sin embargo, el LDLc mayor del percentil 95 solamente estuvo presente en un 2,7% de los participantes, lo que resulta bastante inferior a lo obtenido por otros autores(397,399,401).

En cuanto a los triglicéridos, fueron patológicos en el 34,3% de los participantes con sobrepeso y en el 64,5% de los que presentaban obesidad, diferencia que resultó significativa. Las cifras son muy superiores a las encontrados por la mayoría de autores(149,181,392,395,398,399,401), que encuentran prevalencias inferiores al 20% para ambos grupos. Sin embargo, no distan mucho de las presentadas por Bibiloni et al.(148) del 20% para sobrepeso y 40,9% para obesidad; de las de Torrejón et al.(207), que encuentran una prevalencia del 66,8% para niños obesos; o de las de Marcus et al.(181), que reportan un 25,4% para sobrepeso y un 40,7% para obesidad. Todos los estudios en los que se compararon prevalencias entre sobrepeso y obesidad obtuvieron diferencias significativas, siendo superiores en el segundo grupo(148,181,397–399,401).

La gran variabilidad que presenta la medida de lípidos, en la que influyen el periodo de ayuno y la ingesta del día previo hacen que sea muy difícil comparar las cifras entre un estudio y otro, sin embargo, sí hemos observado que nuestras cifras se relacionan mejor con otros estudios realizados en nuestro país que con los de autores extranjeros.

En el estudio de Atabek et al.(210) las cifras de colesterol total, LDLc y triglicéridos fueron mayores en el sexo femenino y las de HDLc menores. Sin embargo, nosotros no encontramos diferencias significativas en ninguna de las partículas lipídicas entre sexos. Al igual que les ocurre a otros autores(146,392).

2.5. Parámetros ecográficos

En nuestro estudio, la prevalencia de HGNA medida ecográficamente fue del 40,5%, existiendo solamente 3 casos (2,7%) de esteatosis grado 2 y ninguno de esteatosis grado 3. En el grupo de sobrepeso fue del 25,7%, algo superior a la que refieren Pulgarón et al.(393) en su revisión sistemática (10%) o Huang et al.(246) en la suya (16%). En el grupo de obesidad fue del 47,3%, más cercana a las referidas por los dos autores anteriores, del 54% por Pulgarón et al.(393) y del 38% por Huang et al.(246) y a las de otros autores que realizaron estudios exclusivamente en población obesa, como Saviano et al.(391), con una prevalencia del 53% o Elmaoğullari et al.(392), del 42,2%.

Nuestro GIM carotideo medio fue de $0,48 \pm 0,08$ mm, muy similar al que obtuvieron otros autores, como Atabek et al.(210), Iannuzzi et al.(206) o Torrejón et al.(207), a pesar de que sus estudios fueron realizados en poblaciones con obesidad. De manera similar a lo que ocurre en la cohorte de Böhm et al.(402) y, tal y como está establecido para adultos(403), los valores de GIM carotideo fueron superiores en los participantes de sexo masculino ($0,5 \pm 0,08$ mm), con respecto a las de sexo femenino ($0,46 \pm 0,08$ mm) ($p=0,01$).

2.6. Síndrome metabólico

Para el diagnóstico de SM decidimos emplear los criterios ATP-III, con ellos, un 26,1% pudo ser diagnosticado de SM, datos superponibles a los de Cook et al.(397), que evidencian una prevalencia de SM del 30% en una cohorte de niños con exceso ponderal. No existieron diferencias entre el diagnóstico en varones y mujeres (26,3% para los primeros y 25,9% para las segundas), similar a lo que le ocurrió a Guijarro et al.(149), pero que difiere de otros autores, para los que la tasa de SM fue mayor en el sexo masculino, quizás porque dichos estudios fueron realizados en adolescentes, en los que la pubertad hace que se establezcan más diferencias entre sexos(148,397).

En los niños con obesidad la prevalencia de SM fue del 35,5% y en los de sobrepeso del 5,7%. Estas cifras resultaron inferiores a las de otro estudio realizado con los criterios de ATP-III en población española, el de Bibiloni et al.(148), para los que el SM en obesos fue del 45,5% y en niños con sobrepeso del 16%. Las diferencias entre su estudio y el nuestro podrían deberse a que la edad de su cohorte fue superior a la de la nuestra. La mayoría de trabajos que existen sobre el tema solamente hacen referencia a cohortes de niños obesos y existe mucha disparidad para la prevalencia de SM en ellos. En territorio español, el estudio más parecido al nuestro por el rango etario es el de Tapia Ceballos et al.(147), para los que la tasa de SM en obesos fue cercana al 20%, muy inferior a la nuestra. Por otra parte, la de Atabek et al.(404) fue bastante superior, del 47,7% para niños prepuberales.

El criterio más repetido fue el PC patológico, presente en un 93,7% de los participantes; seguido de la HTA, con una prevalencia del 45%. La hipertrigliceridemia estuvo presente en el 35,1% de los niños y el HDLc bajo en un 22,5%. El criterio con menor presencia fue la hiperglucemia, con un 1,8% de representación. En el estudio de Tapia Ceballos et al.(147) y en el de Guijarro y su equipo(149) los hallazgos fueron similares, apareciendo la obesidad abdominal como criterio preferente, en un 97,9% en el primero y en el 100% de los participantes en el segundo. Sin embargo, para Bibiloni et al.(148) el criterio predominante fue la hipertrigliceridemia (90,5%), encontrando obesidad abdominal en el 71,4%. Bibiloni et al.(148) sí coinciden con nosotros en que la presencia de hiperglucemia fue prácticamente anecdótica y el criterio menos frecuente, sin embargo, en el estudio de Tapia Ceballos et al.(147), es cercana al 50% debido a que ellos utilizan la resistencia insulínica y no la hiperglucemia como criterio.

Guijarro et al.(149) encontraron, al igual que nosotros, un aumento del número de criterios de diagnóstico que se cumplían al aumentar las cifras de IMC, lo que, dada la fisiopatología del SM, resulta lógico.

3. Cambios en las distintas variables antes y después de la intervención

3.1. Parámetros antropométricos

Tras la finalización del programa de AF encontramos una reducción significativa del z-score de IMC (de $2,5 \pm 1$ DE a $2,2 \pm 0,9$ DE, $p < 0,001$), siendo significativo para ambos sexos. Otros estudios de intervención mediante programas de EF aportan datos similares. Por ejemplo, Meyer et al.(361) encontraron una reducción de 0,4 DE en el z-score del IMC de su cohorte tras 6 meses de actividad y Farpour-Lambert et al. (358) una reducción de 0,1 DE. Resulta llamativo que los programas que intervienen sobre el EF y la dieta de forma conjunta aporten datos de reducción de IMC similares, por ejemplo, Blüher et al.(327) de 0,3 DE o Reinehr et al.(326) de 0,23 DE tras 1 año de intervención. El mayor cambio que hemos encontrado lo aportan Gussinyer et al. con el programa "Niñ@s en movimiento"(328), tras el que consiguieron un descenso cercano a 1 punto de IMC al unir una intervención en dieta y ejercicio con otras sobre el estilo de vida y aspectos psicológicos de los niños, también involucraron a los padres en las mismas.

La masa grasa corporal también se redujo de forma significativa (de $30,9 \pm 6,2\%$ a $29,5 \pm 6,5\%$, $p = 0,001$), lo que consideramos como un logro importante, ya que, según las gráficas poblacionales de McCarthy, la tendencia natural de la adiposidad es a aumentar una media de 0,4 puntos por año entre los 5 y los 11 años en varones y 0,9 puntos en mujeres(385) y nosotros conseguimos una reducción media de 1,4 puntos tras 8 meses de intervención. Por otro lado, estas cifras son similares a la conseguidas en otros estudios que intervinieron solamente en el EF, como el de Farpour-Lambert et al.(358), en el que la reducción media fue de 1,5% o el de Davis et al.(405), que tras solo 13 semanas de AF ya presentaban una reducción similar a la nuestra, del 1,47%. Otros, como Carrel et al.(406) o Ferguson et al.(407) encontraron reducciones mayores en el porcentaje de masa grasa, de entre 2,2% y 3,9%, probablemente debido a que el tiempo de EF y la intensidad del mismo fue superior. Al igual que ocurre con el IMC, los estudios que intervinieron sobre la dieta y el EF obtuvieron disminuciones similares a la nuestra(327,408).

La reducción del IMC fue mayor en los participantes de sexo masculino, que en las de sexo femenino ($0,4 \pm 0,4$ DE frente a $0,2 \pm 0,3$ DE, $p = 0,007$), quizás debido a que

estos experimentan una pérdida de masa grasa más rápida que las mujeres. De hecho, la reducción de porcentaje de masa grasa corporal resultó significativa en los varones (de $29,8 \pm 6,7$ a $28 \pm 6,7$, $p=0,002$), pero no en las mujeres ($31,9 \pm 5,5$ a $31,1 \pm 6$, $p=0,15$). Nuestros datos contrastan con la mayoría de estudios previos, en los que la reducción de IMC es superior en el sexo femenino(409–413), sin embargo, en la mayoría de ellos la reducción de la masa grasa es inferior en las niñas con respecto a los niños(409,410). Teniendo en cuenta que el IMC ha sido abalado como medida fiable de grasa corporal, nos parece más lógico que una mayor reducción de IMC coincida con una mayor reducción del porcentaje de masa grasa determinada por otras técnicas, ya sea la bioimpedanciometría como en nuestro caso o los pliegues corporales.

En cuanto al PC, su valor absoluto aumentó $2,7 \pm 3,2$ cm, lo que es lógico, teniendo en cuenta que los niños están en periodo de crecimiento. Al utilizar las gráficas de Orbegozo y percentilar los resultados, no se observaron diferencias significativas entre las categorías de PC antes y después de la intervención. Como ya se ha comentado, la falta de gráficas de referencia aceptadas para el PC hace muy difícil comparar entre estudios, ya que los rangos etarios son muy dispares. Otros autores también encuentran un aumento en la adiposidad central en sus estudios con niños en edades similares a las nuestras, ya sea medida mediante el PC o con otras técnicas más precisas, como TC/RMN(414–417).

Al igual que observaron Lazaar et al.(409), el cambio de IMC se correlacionó de forma positiva con el IMC inicial, lo que se confirma al observar que el grupo de los niños que partía con un IMC de obesidad sufrió un mayor cambio en este que los que partían de sobrepeso ($0,3 \pm 0,4$ DE frente a $0,2 \pm 0,3$ DE). En nuestro estudio, el cambio del IMC se vio influido por una menor edad y un mayor IMC al inicio del estudio. Sin embargo, el modelo utilizado para intentar explicar el cambio de dicha variable incluyendo edad, sexo, IMC inicial y cambios en la grasa solamente explicó el 30% de la variación del mismo.

3.2. Tensión arterial

No conseguimos una mejora significativa de las cifras de TA, ni de sistólica, ni de diastólica, aunque sí hubo una disminución del número de casos de HTA y preHTA sin que resultara estadísticamente significativa. Al igual que ocurre con el PC, la mayoría de estudios que encontramos comparando las cifras de TA antes y después no la

estandarizaban en base a la edad y el sexo. No obstante, para Blüher et al.(327), que sí referían la TA a gráficas percentiladas, tampoco hubo diferencias significativas antes y después de la AF. Otros estudios que utilizan grupo control para intentar minimizar la influencia de la edad y el sexo, como Cordova et al.(356) o Meyer et al.(361) encuentran mejoría solamente en las cifras de TAS. Probablemente esta falta de mejoría de TA se correlaciona con la reducción de IMC que obtuvimos, ya que Reinher et al.(329) encontraron mejorías significativas en las cifras tensionales solamente en los niños que reducían su z-score de IMC por encima de 0,5 puntos.

3.3. Parámetros analíticos

En cuanto al metabolismo glucémico, encontramos un aumento significativo del índice HOMA (de 2 ± 2 a $2,3 \pm 1,5$, $p < 0,001$) sin incrementarse el número de casos patológicos de forma significativa. Esto podría ser debido a la influencia del inicio de la pubertad, ya que, según García Cuartero et al.(175), al comenzar el desarrollo puberal puede incrementarse el índice HOMA casi en 1 punto. No pudimos encontrar estudios que ajustaran los cambios en el índice HOMA al estadio puberal. Sin embargo, sí observamos que la mayoría de autores tampoco encuentra mejoras en el índice HOMA tras los programas de intervención, ya sean de AF o combinados(327,329,358,414). En los estudios que comparan el índice HOMA de un grupo de intervención con un grupo control sí se observan niveles menores de insulinoresistencia en los primeros(356,418), lo que va a favor de que el aumento en nuestro caso sea atribuible al inicio de la pubertad. En el estudio de García-Hermoso et al.(419), en el que comparaban los cambios en un grupo que realizó EF con otro tras intervención combinada, se vio que solamente mejoraban el índice HOMA los que se sometieron a la intervención combinada. Lo interesante en nuestro estudio es que, a pesar del aumento del HOMA, no hubo un aumento significativo de casos de insulinoresistencia, aunque quizás sí podrían haberse reducido si se hubiera incluido una intervención nutricional.

Sobre el perfil lipídico, las dos únicas moléculas que variaron de forma significativa tras la práctica de AF fueron los triglicéridos, que disminuyeron en $12,9 \pm 55$ mg/dL, y el HDLc, que se incrementó una media de $2,6 \pm 10,9$ mg/dL. Sin embargo, no hubo una reducción significativa en el número de participantes diagnosticados de hipertrigliceridemia o de HDLc bajo. En cuanto a las diferencias entre sexos, encontramos que los triglicéridos se redujeron en el grupo de sexo masculino, pero no en el femenino. El HDLc se incrementó en el grupo de sexo femenino, pero no en el

masculino. Al revisar trabajos previos sobre hiperlipemias encontramos una gran heterogenicidad. Algunos no encuentran mejoría en ninguna de las moléculas(327,418), otros encuentran solamente en los triglicéridos(356,407), otros en el HDLc(367), otros en el LDLc(329) y otros encuentran una mejoría global en el perfil lipídico(358,361,414). Ninguno de estos estudios compara cambios entre sexos.

Tanto los cambios del HDLc como de los triglicéridos no tuvieron relación con la edad ni con el IMC iniciales, aunque en el grupo de participantes obesos el HDLc se redujo significativamente y en el de sobrepeso no lo hizo. Tampoco encontramos relación entre la reducción del IMC y la reducción de grasa corporal con las mejoras obtenidas en el perfil lipídico, similar a lo que le ocurre a Blüher et al.(327) al intentar explicar sus cambios en la insulinoresistencia, o a Phakala et al.(367) al intentar asociar la mejoría de parámetros metabólicos con la reducción de IMC. Esto nos lleva a pensar, tanto a ellos como a nosotros, que, quizá, los cambios en las variables metabólicas no se deban simplemente a las reducciones del IMC, sino que existan otros mecanismos subyacentes más complejos como los cambios en parámetros inflamatorios o en adipoquinas.

Sí que encontramos que los participantes con cifras mayores de triglicéridos obtuvieron una reducción mayor de los mismos, sin embargo, al partir de unas cifras mayores de HDLc la mejora fue menos evidente.

La gran variabilidad en cuanto a datos del perfil lipídico en estudios de intervención realizados en población infantil nos pone difícil el establecer una comparativa, resultando lo más interesante el hecho de que, aunque no significativa, sí existió una disminución del número de casos diagnosticados de dislipemia.

3.4. Parámetros ecográficos

Hubo una reducción muy llamativa del número de casos de esteatosis hepática, del 81,4%, que fue significativa en el grupo en global, pero también para sexo masculino, sexo femenino, sobrepeso y obesidad. Estos datos son similares, aunque mayores, a los observados por Reinehr et al.(326), que redujeron el HGNA en un 50% a pesar de que su cohorte recibió una intervención combinada. También son mayores que los aportados por los italianos(377,391), que encontraron una reducción cercana al 65%. Anderson et al.(420) encontraron mejoría. Al intentar explicar la mejora de la ecogenicidad hepática a través del resto de variables solamente encontramos una

reducción del número de casos más llamativa en los participantes con una menor grasa corporal al inicio del estudio, sin que la disminución del IMC o la de la masa grasa influyeran en el cambio, al contrario de lo que les ocurre a Reinehr et al.(326), que encontraron que los participantes que mayor peso perdían mejoraban más la ecogenicidad hepática, aunque los cambios fueran significativos incluso para los participantes que no perdían peso.

El GIM carotideo también mejoró de forma significativa, tanto en el grupo global como en ambos sexos. Al intentar explicar esta mejoría a través de los cambios en el resto de variables encontramos que la única que influyó de forma significativa fue el GIM inicial, es decir, que los participantes con un mayor GIM lo redujeron de forma más llamativa. Farpour-Lambert et al.(358), Pahkala et al.(379) y Melo et al.(421), al igual que García-Hermoso et al.(419) en su metaanálisis, también encontraron reducciones significativas del GIM con la AF, independientemente del sexo.

Consideramos que en el desarrollo del HGNA y la aterosclerosis no solo influyen el SM y sus componentes, sino que es una patología multifactorial y puede cambiar por otros mecanismos distintos, como las variaciones en las diversas adipoquinas. De hecho, Farpour-Lambert et al.(358) encontraron una mejoría del GIM independiente de los cambios en IMC y en adiposidad y Anderson et al.(420) observaron lo mismo para el HGNA.

4. Parámetros relacionados con la obesidad

Para comprobar qué parámetros metabólicos se correlacionaban con la obesidad decidimos utilizar el IMC y la grasa corporal como medidas de adiposidad y el PC como medida de adiposidad central, al igual que realizan Janssen et al.(162) y Lee et al.(163) en sus estudios, ya que, según la fisiopatología del SM, la adiposidad central juega un papel fundamental en el desarrollo de complicaciones de la obesidad.

En un primer momento, al correlacionar el IMC, la grasa y el PC con las cifras tensionales, únicamente encontramos relación con la TAS. Weiss et al.(145) obtuvieron unos resultados similares. Sin embargo, al ajustar esta correlación por sexo y edad encontramos que dejaba de existir para el IMC y la adiposidad pero persistía para el PC. La mayoría de literatura existente sobre las asociaciones de la TA y la obesidad se refieren al IMC y establecen distinciones entre niños con normopeso y niños con obesidad o con exceso ponderal, encontrando que los primeros presentan menores cifras que los segundos(206,399,422,423). Janssen et al.(162) y Lee et al.(163) asocian un IMC y un PC mayores con mayores cifras tensionales, aunque no establecen si el PC por sí mismo podría explicar las variaciones y Williams et al.(386) relacionan una mayor adiposidad con mayores cifras de TA, aunque sin introducir el IMC y el PC en la ecuación. En resumen, podríamos decir que en nuestro estudio parece clara la correlación de la HTA con la adiposidad central, lo que concuerda con la fisiopatología del SM, aunque otros estudios también demuestran una asociación entre el IMC o el porcentaje de grasa corporal y las cifras tensionales.

En cuanto al metabolismo glucídico, encontramos que tanto la insulina como el índice HOMA se asociaron al IMC, a la grasa corporal y al PC. Sin embargo, esta asociación fue dependiente de la edad, lo que confirma los hallazgos de otros autores que hacen referencia a un aumento del HOMA con el crecimiento(175,177). La asociación entre la adiposidad, la adiposidad central y la insulinoresistencia parece ampliamente demostrada en población infantil(134,162,163,206,399,422), como ocurre en adultos, sin embargo, la mayoría de estudios encuentra poca variabilidad en las cifras de glucemia(163,206,399), al igual que nosotros. Esto tiene sentido al observar la fisiopatología de la DM tipo 2, viendo cómo la resistencia a la insulina precede a las elevaciones de glucemia.

En cuanto al perfil lipídico, solamente se correlacionaron con las medidas de adiposidad los triglicéridos de forma directa, y el HDLc de forma inversa. Al ajustar la correlación por sexo y edad encontramos una asociación directa de las cifras de

triglicéridos con la adiposidad medida mediante bioimpedanciometría y una asociación indirecta entre las cifras de HDLc y el PC. Casi la totalidad de estudios que hemos encontrado sobre la asociación de la obesidad infantil con el perfil lipídico comparan poblaciones con normopeso con otras con exceso ponderal, estableciendo diferencias significativas entre grupos en todas las moléculas(162,206,386,386,399), sin embargo, otros autores no encuentran correlación de la obesidad con el colesterol total(422) o con triglicéridos(145).

5. Asociación del hígado graso no alcohólico y el grosor íntoma-media carotídeo con el resto de variables

Llama la atención la falta de conexión que encontramos entre las variables metabólicas y antropométricas con el GIM carotideo, encontrando únicamente diferencias entre sexos, con un GIM mayor para los varones, lo que ocurre en otros trabajos similares al nuestro(206,209). Diversos autores intentaron correlacionar la obesidad infantil con el GIM en cohortes con rangos etarios similares al nuestro sin hallar asociaciones válidas(210,424,425). Sin embargo, los estudios realizados con adolescentes sí muestran asociaciones entre la adiposidad, ya sea medida por IMC, por grasa o por PC y el GIM carotideo(206,207,216,426–428), de hecho, algunos autores ponen de manifiesto la importancia de la influencia de la edad en el valor del GIM(216,224). En cuanto a la asociación del GIM con el resto de parámetros metabólicos, el más estudiado es la insulinoresistencia, sin embargo, existen datos muy contradictorios sobre el vínculo de ambas patologías en la infancia, siendo apoyado por algunos (207,210,429) y rechazado por otros (206,428). Con el perfil lipídico y la TA ocurre algo similar, aunque la mayoría no encuentra asociación entre el GIM y el perfil lipídico (210,428,429) y solamente Meyer et al.(427) y Pacifico et al.(429) asocian una mayor TA a un mayor GIM.

En resumen, podríamos decir que la correlación de los parámetros metabólicos con el GIM carotideo está muy influida por la edad, probablemente por el mayor tiempo de evolución de la obesidad, con un mayor tiempo para poder desarrollar los cambios en la pared arterial. Los estudios con adolescentes ya muestran asociaciones entre la obesidad y sus complicaciones y el GIM carotideo, sin embargo, en nuestra cohorte parece pronto para que esas asociaciones sean consistentes.

La presencia de HGNA se relacionó con la masa grasa, el PC, el HDLc y el índice HOMA independientemente de la edad y el sexo. La asociación de todas estas variables logró explicar el 26% de la variabilidad en la ecogenicidad hepática. La gran mayoría de trabajos sobre ecogenicidad hepática en la infancia se centran en asociar la misma con el IMC y otras medidas de adiposidad y con la resistencia insulínica(255,256,430–432). Sobre el perfil lipídico, Feldstein et al.(257) coinciden con nosotros en asociar el HDLc bajo con una mayor presencia de HGNA. Otros autores también establecen una relación entre la hipertrigliceridemia y la esteatosis hepática que no resultó significativa en nuestro caso(255,256,430).

6. Diferencias en el síndrome metabólico tras la práctica de ejercicio físico

Al inicio del estudio, se diagnosticó de SM al 26,1% de los participantes, sin que existieran diferencias significativas entre sexos, aunque sí entre el grupo de sobrepeso y el de obesidad (5,7% frente a 35,5%, $p=0,001$). El número medio de criterios que cumplía el conjunto de los participantes fue de $2 \pm 0,2$, en el grupo de sobrepeso fue de $1,5 \pm 0,1$ y el de obesidad de $2,2 \pm 1$, diferencia que resultó significativa ($p<0,001$). Lo que refuerza la asociación que otros autores han demostrado del diagnóstico de SM con la obesidad (148,397,398).

En nuestro trabajo encontramos que un 44,8% de los diagnosticados de SM dejaron de estarlo tras la práctica de EF. También se redujo de forma significativa el número de criterios (de 2 ± 1 a $1,7 \pm 0,8$, $p<0,001$). No existen muchos artículos en la literatura acerca de la reducción de SM infantil tras una intervención y, dada la heterogenicidad de los criterios diagnósticos, los resultados son muy variables. Reinehr et al.(433) y García-Hermoso et al.(434), tras sendas intervenciones de EF, y Elizondo et al.(435), tras una intervención combinada, sí encuentran una disminución de prevalencia de SM. Sin embargo, Mårild et al.(436) no vieron una reducción significativa. Otros autores asocian una mayor AF con una menor presencia de SM(437–439).

La disminución de prevalencia de SM en nuestro estudio no se asoció a la pérdida de peso ni de adiposidad. Otros estudios coinciden con nosotros, refiriendo una menor prevalencia de SM en los niños que hacen EF, independientemente del IMC(438). De estos datos se puede extraer que los beneficios del EF van más allá de la reducción del IMC, por esto el deporte resulta beneficioso también para niños con normopeso.

La disminución de prevalencia de SM también resultó significativa para los participantes de sexo masculino (reducción del 53,3%, $p=0,039$) y los que partían de un IMC de obesidad (reducción del 51,9%, $p=0,004$). No obstante, no fue así para las participantes femeninas ni para los que presentaban sobrepeso al inicio del estudio. En el segundo grupo, esto está claramente correlacionado con el escaso número de sujetos que tenía sobrepeso en dicho grupo (solamente dos). Sin embargo, el hecho de que no mejorara en el grupo de niñas resulta llamativo, ya que el diagnóstico de HDLc patológico se redujo de forma importante y significativa (del 76,9%, $p=0,006$) en el mismo.

En cuanto al criterio de SM más prevalente, este fue el PC patológico en todos los grupos y, al igual que en el estudio de Reinehr et al.(433), la reducción de la presencia del mismo fue escasa y no significativa. Solamente un estudio, el de Elizondo et al.(435) consiguió mejorar la prevalencia de todos los criterios de SM, el resto muestra resultados muy heterogéneos. García-Hermoso et al.(434) encuentran una reducción de HDLc y glucemia basal tras la práctica de EF y de HDLc y resistencia insulínica en los que realizan una intervención combinada de dieta y AF, sin embargo, ninguno de los dos grupos consiguió reducir el resto de parámetros. Reinehr et al.(433) solamente encuentran una reducción de HTA. En nuestro caso, hubo una mejora significativa en el diagnóstico de HDLc bajo (del 69%, $p=0,044$), cosa que también ocurrió en el grupo de obesidad (en un 69,6%, $p=0,001$) y, como ya se ha comentado, en el de sexo femenino. Los participantes de sexo masculino mejoraron el número de diagnosticados de hipertrigliceridemia en un 47,6% ($p=0,031$).

En conclusión, obtuvimos una mejora significativa en el diagnóstico de SM, a expensas, principalmente, de la mejora de los parámetros lipídicos, aunque la prevalencia de HTA también se redujo. Esta mejora fue independiente de la pérdida de peso o adiposidad, lo que resulta interesante y concordante con otros estudios. La escasez y gran heterogeneidad de los estudios sobre SM infantil hace que los resultados sean muy dispares y poco comparables con el nuestro, pero, en general, dichos trabajos muestran una mejora de la prevalencia de SM similar a la nuestra.

7. Comparación de las distintas tablas de referencia de índice de masa corporal entre sí

En nuestro estudio, al tomar como referencia las gráficas de IMC de la OMS y compararlas con las de la Fundación Orbegozo, Carrascosa, IOTF y CDC obtuvimos que todas ellas tendían a infraestimar el diagnóstico de sobrepeso y obesidad. Esto se hace evidente al superponer los puntos de corte (IMC) de las distintas gráficas entre sí (Figura 37) (Figura 38).

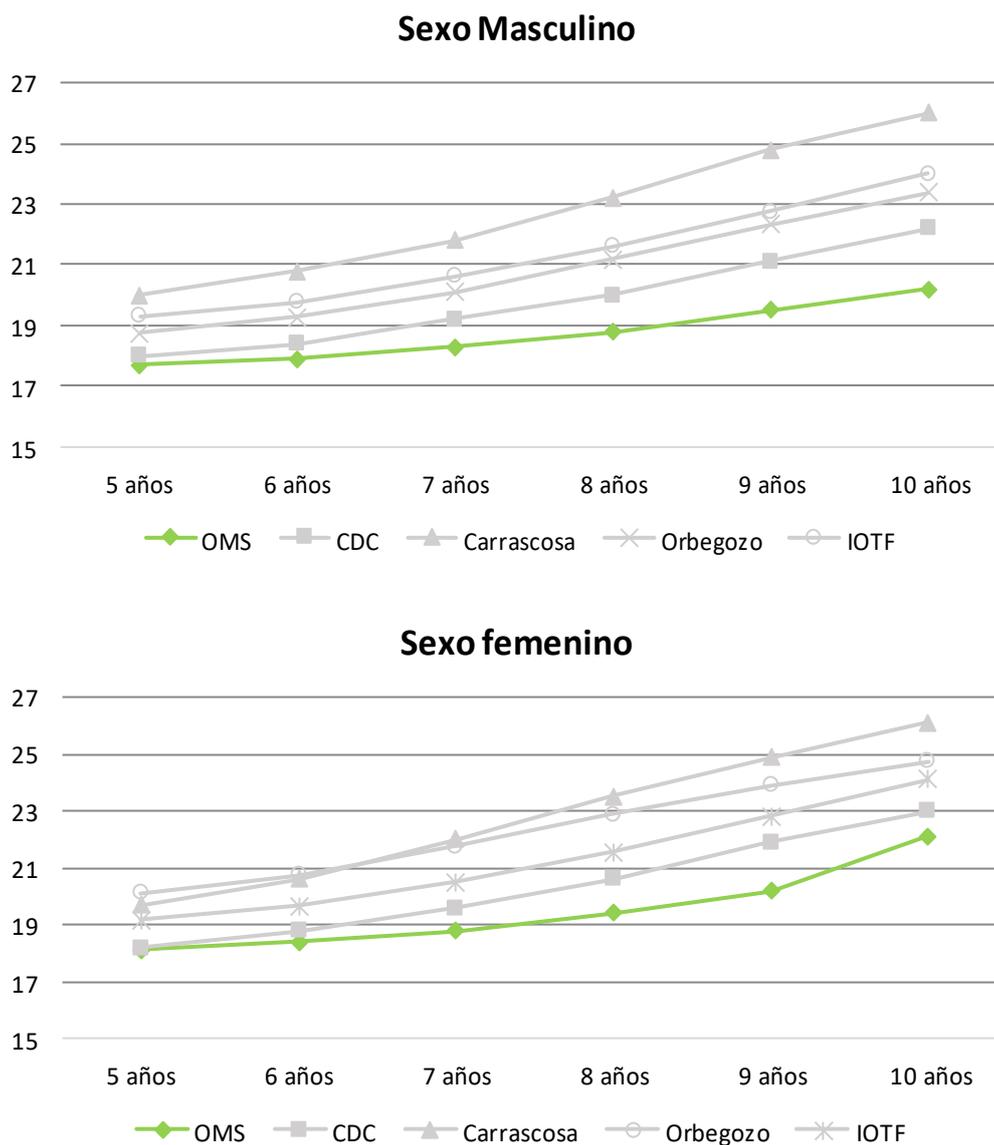


Figura 37. Comparación de los valores de IMC para el diagnóstico de obesidad de las distintas gráficas de referencia. Modificado de(10,11,13,14,16).*Para las gráficas de CDC y OMS se emplea el punto de corte del percentil 95, para las de Orbeago y Carrascosa el percentil 97 y los valores de la curva de la IOTF corresponden al punto de corte equivalente a 30 kg/m². OMS: Organización Mundial de la Salud. CDC: *Centers for Disease Control and Prevention*. IOTF: *International Obesity Task Force*.

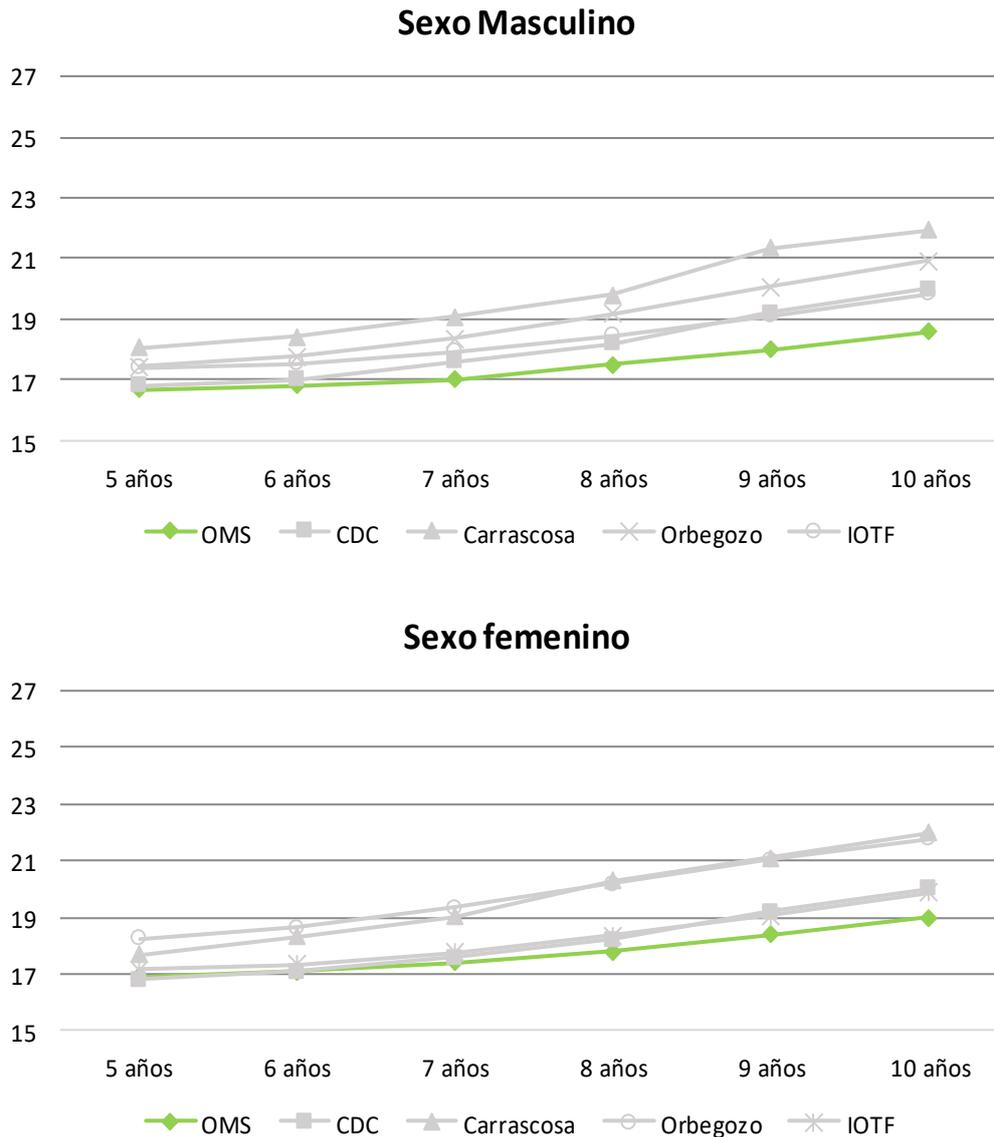


Figura 38. Comparación de los valores de IMC para el diagnóstico de sobrepeso de las distintas gráficas de referencia. Modificado de(10,11,13,14,16).*Para las gráficas de CDC, OMS, Carrascosa y Orbegozo se emplea el punto de corte del percentil 85, los valores de la curva de la IOTF corresponden al punto de corte equivalente a 25 kg/m². OMS: Organización Mundial de la Salud. CDC: *Center for Disease Control and Prevention*. IOTF: *International Obesity Task Force*.

El estudio Aladino, en sus ediciones de 2013 y en el 2015 encuentra, igual que nosotros, que las tablas de OMS presentan la mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad y las de Orbegozo la menor(32,33); lo mismo que ocurrió en el estudio de Gutiérrez et al.(389). Espín-Ríos y su equipo(49) establecen una comparativa entre las gráficas de la OMS, de la IOTF y de los dos estudios españoles, encontrando una gran superposición entre todas ellas a la hora de diagnosticar el sobrepeso, pero observando

cómo las gráficas de la OMS encuentran más casos de obesidad que el resto, seguidas de las de la IOTF, siendo las gráficas españolas las que dejan fuera del diagnóstico a un mayor número de participantes.

Estudios a nivel internacional también muestran cómo las gráficas de CDC diagnostican un menor número de casos de sobrepeso y obesidad que las de la OMS(13). A pesar de que no hemos encontrado estudios que compararan las tablas españolas con las de CDC, nos pareció interesante incluirlas en el estudio, ya que son bastante utilizadas a nivel internacional.

Así, en nuestro trabajo, las gráficas que guardan mayor grado de correlación con las de la OMS son las de CDC, con la mejor área bajo la curva (0,864), siendo los estudios españoles los peor correlacionados (0,747 para las de Carrascosa y 0,761 para las de la Fundación Orbegozo).

8. Relación de la ecogenicidad hepática y las enzimas hepáticas como métodos diagnósticos de hígado graso no alcohólico y si estas se modifican con la actividad física

La ESPGHAN y la AAP recomiendan el empleo de las enzimas hepáticas únicamente como un test de cribado para el HGNA infantil, sin que se pueda llegar a establecer un diagnóstico con el empleo exclusivo de las mismas(261). Nosotros decidimos relacionar el valor de las transaminasas con la presencia de HGNA medida mediante ecografía y encontramos que los niños con esteatosis hepática presentaban mayores niveles de GPT ($35 \pm 17,3$ U/L frente a $28,9 \pm 8,2$ U/L con ecografía normal, $p=0,038$), sin embargo, las variaciones de GOT entre ambos grupos no resultaron significativas. Mager et al.(430) y Feldstein et al.(257) también encuentran que existe una mayor asociación del HGNA con la GPT que con la GOT, los primeros al correlacionar ambas enzimas con algunos de los parámetros que influyen en el desarrollo del HGNA y los segundos al asociar las transaminasas con la biopsia hepática.

Hay un déficit evidente de estudios para establecer puntos de corte para las transaminasas en población infantil. Ante la falta de criterios actualizados para la GOT, decidimos centrarnos en la GPT, para la que Schwimmer et al.(387) establecen un valor de referencia de 25,8 U/L para niños y 22,1 U/L para niñas. Utilizando estos puntos de corte obtuvimos una sensibilidad del 80%, similar a la de Schwimmer et al. (72-82%) y una especificidad del 27,3%, muy inferior a la suya (79-85%)(387).

La mejoría de la GPT tras la realización de EF resultó significativa, disminuyendo una media de $2,1 \pm 15,2$ U/L ($p=0,013$), sin embargo, la mejoría en la GOT no resultó significativa ($0,2 \pm 10,8$ U/L, $p=0,805$). En este aspecto, Reinehr y su equipo(326) encuentran resultados similares a los nuestros, es decir, en su cohorte, los niños que perdieron una media de peso acorde a la nuestra mejoraron la ecogenicidad hepática y la GPT, pero no los niveles de GOT. Otros autores, realizando intervenciones globales y de mayor duración, como Nobili et al.(377) y Feldstein et al.(257) sí encuentran mejoría en ambas transaminasas.

9. Comparación entre los criterios de ATP-III y OMS para el diagnóstico de síndrome metabólico

En el diagnóstico de la alteración del metabolismo hidrocarbonado, la definición de la OMS es muy abierta, sin embargo, siguiendo el ejemplo de Reinehr et al.(395) decidimos incluir únicamente la glucemia basal alterada.

Si bien el diagnóstico de SM obtenido con el uso de los criterios de la OMS tuvo una muy buena asociación con el obtenido a partir de los criterios ATP-III (área bajo la curva 0,809), estos diagnosticaron un menor número de casos que los segundos (20,7% frente a 30,6%, $p < 0,001$). Los criterios ATP-III utilizan el PC, mientras que en la OMS se utiliza el IMC, dado que en nuestra población el PC superior al percentil 90 estaba presente en más participantes que el IMC por encima del percentil 95 (93,7% frente a 63,8%), esta podría ser la explicación de que se diagnosticara un mayor número de casos con los criterios ATP-III.

No hemos encontrado mucha variedad de estudios que comparen criterios de SM metabólico entre sí, sin embargo, la mayoría de autores insiste en que resulta contraproducente el hecho de que estos sean tan variados y que cada autor los interprete o combine a su elección, ya que hacen poco superponibles la mayoría de trabajos sobre SM infantil(144,150,394,395).

A la hora de evaluar los cambios tras la realización de EF en el diagnóstico de SM por la OMS vemos que son muy similares a los obtenidos por los criterios de ATP-III, resultando significativos en el grupo que abarca a todos los participantes, en los masculinos y en los obesos, pero no en las participantes de sexo femenino.

10. Limitaciones y perspectivas de futuro

Este estudio se diseñó para abarcar a 149 sujetos, sin embargo, 38 de ellos (28,2%) no lo llevaron a cabo por diversos motivos, 14 (10,4%) no acudieron a la reevaluación a pesar de que sí realizaron el programa de AF y 24 de ellos (17,8%) acudieron a las pruebas de reevaluación pero no alcanzaron el número mínimo de horas de asistencia que se consideró como adecuado (80%), por lo que, finalmente, se decidió no incluirlos en el análisis de datos. A pesar de que el número de sujetos perdidos (28,2%) fue mayor del esperado (10%), no se consideró como relevante porque el tamaño muestral final fue 6 veces el calculado y porque el objetivo de reducción de un 85% de prevalencia de HGNA se cumplió según lo previsto.

Al inicio del estudio se determinó el estadio puberal de Tanner de todos los participantes mediante exploración física y determinación analítica de gonadotropinas, sin embargo, estas exploraciones no se repitieron al finalizar el estudio 8 meses más tarde, cuando, previsiblemente algunos sujetos de la muestra habrían comenzado su desarrollo puberal, lo que interfiere en diversos factores como el PC, el porcentaje de grasa corporal y, sobre todo, los índices de resistencia insulínica.

Tras obtener los resultados iniciales, estos fueron revisados por un grupo de médicos endocrinólogos con el fin de detectar datos que pudieran sugerir una obesidad secundaria y para descartar alteraciones metabólicas que requirieran intervenciones específicas, sin darse ninguno de los dos supuestos en ninguno de los participantes. No obstante, hubiera resultado interesante realizar la determinación de hormonas tiroideas, ya que la obesidad secundaria a hipotiroidismo, cuando este no es muy grave, puede confundirse con una obesidad primaria, salvo por la resistencia que suele presentar al tratamiento con medidas higiénico dietéticas.

Otro dato que hubiera sido interesante obtener para valorar su influencia sobre las distintas variables y su evolución son los antecedentes familiares y personales de los participantes, principalmente periodo gestacional y posparto, antecedentes familiares de SM, de ECV y, sobre todo, la presencia de obesidad en familiares de primer grado, ya que uno de los principales predisponentes para la obesidad infantil es la obesidad en los progenitores.

Lo más adecuado a la hora de tratar la obesidad es abordarla desde un punto de vista global, intentando modificar los hábitos alimentarios e incrementando los niveles de AF, no obstante, las intervenciones sobre la dieta a estas edades resultan difíciles de

llevar a cabo. La fórmula más habitual es la de ofrecer charlas explicativas a los participantes y sus padre y tutores. Sin embargo, medir la adherencia a las recomendaciones que en estas se dan resulta altamente complicado y, dada la escasa comprensión de los participantes por su corta edad y la poca disponibilidad de los padres para acudir a las sesiones, decidimos realizar solamente una intervención sobre la AF. Esto, quizá constituye la principal limitación de nuestro estudio, ya que, el hecho de no incluir la alimentación dentro de la intervención, hace que esta pase a ser una variable de confusión.

La forma que tienen otros estudios de controlar esta variable de confusión es la realización de encuestas de alimentación al principio y tras finalizar la intervención, con el problema que conlleva la dudosa veracidad de los datos autorreferenciados. Por tanto, en nuestro caso, se decidió no actuar sobre la alimentación de ninguna manera, procurando así que todos los participantes la mantuvieran igual y minimizar su influencia en los resultados.

Tras la realización de la primera edición del Estudio 5-10 se ha llevado a cabo una segunda edición que ha incluido un menor número de participantes, en el que se añadió un programa de charlas, juegos y actividades interactivas sobre alimentación saludable y dieta Mediterránea. Los resultados de esta edición están todavía pendientes de analizar, pero, sin duda, esperamos que arrojen luz sobre algunas de las cuestiones no resueltas en este trabajo.

También esperamos que existan sucesivas ediciones del Programa con la incorporación de nuevas intervenciones más enfocadas en mejorar los hábitos de salud del entorno familiar del niño y, tal vez, abordando aspectos conductuales desde el punto de vista psicológico.

Otra acción que nos resulta interesante, tomando como ejemplo el *Bogalusa Heart Study*, y aprovechando que disponemos de una cohorte numerosa de niños con problemas de sobrepeso y obesidad, es realizar un seguimiento a largo plazo de los mismos, evaluando sus parámetros metabólicos y antropométricos cuando alcancen la edad adulta para analizar la proporción de RCV a lo largo de la vida que puede ser atribuida a la obesidad en la infancia.

VI. CONCLUSIONES

1. Con respecto a la hipótesis principal “La práctica regular de AF aeróbica disminuye el sobrepeso y la obesidad infantiles, reduciendo, como consecuencia, las complicaciones metabólicas que se derivan del exceso ponderal”. Encontramos que el EF mejoró de forma significativa el IMC y la adiposidad, así como el número de participantes diagnosticados de sobrepeso y obesidad infantiles, sin embargo, no se mejoró la obesidad abdominal. Tras la práctica de AF también mejoraron las cifras de triglicéridos y de HDLc, así como el GIM carotideo y el número de diagnosticados de HGNA, sin embargo, estas mejoras fueron independientes de la reducción del IMC y la adiposidad.

Podemos concluir, por tanto, que el EF mejora el sobrepeso y la obesidad infantiles, así como algunas de sus complicaciones, sin embargo, serían necesarios estudios más exhaustivos sobre los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a estos cambios.

2. En relación a la hipótesis “Ya en edades muy tempranas, un IMC mayor, se asocia con un mayor número de complicaciones metabólicas”. Al ajustar por

edad y sexo las asociaciones del IMC, el porcentaje de grasa corporal y el PC observamos que una mayor adiposidad central se asoció a menores cifras de HDLc y mayores de TAS y un mayor porcentaje de grasa corporal se asoció a mayores cifras de triglicéridos. La relación de los parámetros antropométricos con el índice HOMA de insulinoresistencia fue dependiente de la edad.

Por tanto, se podría decir que las asociaciones entre la obesidad infantil y las patologías metabólicas son menos consistentes que en la edad adulta. En cuanto al índice HOMA, hacen falta valores de referencia ajustados a edad y estadio puberal.

3. En cuanto a la hipótesis “El exceso ponderal en la infancia y sus comorbilidades se asocian a la aparición precoz de HGNA y aterosclerosis subclínica”. En el caso del GIM carotideo no encontramos ninguna asociación con la presencia de obesidad ni con los parámetros metabólicos. El HGNA se asoció a la grasa corporal medida mediante impedanciometría, a la presencia de obesidad abdominal, a la insulinoresistencia y al HDLc bajo.

Podemos concluir que, a edades tan precoces y con tan escaso tiempo de evolución de la obesidad, resulta difícil correlacionar el GIM carotideo con la obesidad y otras patologías metabólicas. En HGNA, en cambio, sí se asocia a la obesidad, sobre todo visceral, y a la insulinoresistencia y el HDLc bajo, lo que resulta congruente teniendo en cuenta la fisiopatología de la enfermedad

4. Sobre la hipótesis “La práctica regular de EF aeróbico mejora el SM infantil, haciendo que disminuya el número de parámetros patológicos”. Encontramos un número importante de niños que podía ser diagnosticado de SM al inicio del estudio, sin embargo, hubo mejoría del diagnóstico del mismo tras la práctica de EF, sobre todo a expensas de la mejoría del perfil lipídico.

Resulta alarmante el hecho de que existan niños menores de 10 años que puedan ser diagnosticados de SM, no obstante, con una adecuada intervención, aumentando su AF, este diagnóstico mejora de forma importante.

5. Acerca de la hipótesis “Al tomar como referencia las gráficas de la OMS, observamos cómo las de Carrascosa, Orbegozo, IOTF y CDC infraestima el diagnóstico de sobrepeso y obesidad”. Demostramos que esta se cumplía y que las gráficas de CDC son las más parecidas a las de la OMS, mientras que los estudios españoles, entre ellos el de Carrascosa, que es el recomendado para uso clínico en nuestro país, tienden a infraestimar el diagnóstico.

En conclusión, es interesante utilizar las gráficas de OMS, que son las que diagnostican a un mayor número de niños de sobrepeso y obesidad con el fin de no infraestimar el problema y de tratar adecuadamente el exceso ponderal infantil lo más precozmente posible.

6. Teniendo en cuenta la hipótesis “La determinación de transaminasas presenta una buena correlación con la ecografía hepática en el HGNA, por lo que son un buen método de cribado y se asocian a la disminución de HGNA tras la práctica de AF”. La GPT sí se relacionó con el diagnóstico de HGNA y también se redujeron sus niveles tras la práctica de EF. La GOT no se relacionó con la ecogenicidad hepática ni se modificó tras la intervención. Al categorizar la GPT encontramos que presentó una buena sensibilidad, pero baja especificidad, lo que la sitúa como una buena prueba de cribado.

En conclusión, se podría decir que la GPT puede ser utilizada como prueba de cribado para la detección de HGNA, asociándose también a una mejoría del diagnóstico del mismo tras la práctica de EF.

7. Por último, sobre la hipótesis “Los criterios de la OMS para el diagnóstico de SM infantil diagnostican un menor número de casos que los de ATP-III”. Se confirmó un mayor número de participantes afectados de SM al utilizar los criterios ATP-III, aunque ambas pruebas presentaron resultados muy similares.

Los criterios ATP-III diagnostican un mayor número de casos que los de OMS, sin embargo, sería mucho más interesante encontrar criterios comunes para el SM.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Toledano E, Aznar S, Cortés O, Ferreira I, Gandarillas AM, Grima A, et al. 1ª Conferencia de Prevención y Promoción de la Salud en la Práctica Clínica en España. Barcelona: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007 p. 44.
2. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:1–253.
3. OMS | Obesidad y sobrepeso [Internet]. [cited 2017 Jul 5]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
4. Practical Guide to the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults [Internet]. [cited 2017 Jul 5]. Available from: https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/resources/heart/prctgd_c.pdf
5. Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B, de la SEEDO* GC. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. Med Clínica. 2007;128(5):184–96.
6. Dietz WH, Bellizzi MC. Introduction: the use of body mass index to assess obesity in children. Am J Clin Nutr. 1999 Jul 1;70(1):123s – 125s.

7. Lee SY, Gallagher D. Assessment methods in human body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008 Sep;11(5):566–72.
8. Fujii K, Ishizaki A, Ogawa A, Asami T, Kwon H, Tanaka A, et al. Validity of using multi-frequency bioelectrical impedance analysis to measure skeletal muscle mass in preschool children. *J Phys Ther Sci*. 2017 May;29(5):863–8.
9. Zamora Salas JD, Lacle-Murray A. Predictive validity of body fat percentage by bioimpedance compared with deuterium oxide dilution in Costa Rican schoolchildren. *Am J Hum Biol Off J Hum Biol Counc*. 2017 Jun 19;
10. Sobradillo B, Aguirre A, Aresti U, Bilbao C, Fernández-Ramos A, Lizárraga H. *Curvas y tablas de crecimiento (Estudios Longitudinal y Transversal)*. Fundación Faustino Orbegozo Eizaguirre. Bilbao: Fundación Faustino Orbegozo Eizaguirre; 2002.
11. 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. *An Pediatría*. 2011 Mar 1;74(3):193.e1–193.e16.
12. Carrascosa A, Fernández JM, Fernández M, López-Siguero JP, López D, Sánchez E. Estudios Españoles de Crecimiento 2010 | Asociación Española de Pediatría [Internet]. [cited 2017 Jun 25]. Available from: <http://www.aeped.es/noticias/estudios-espanoles-crecimiento-2010>
13. de Onis M, 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 Sep;85(9):660–7.
14. Centers for Disease Control and Prevention's Growth Charts [Internet]. [cited 2017 Jun 12]. Available from: https://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/childrens_bmi/about_childrens_bmi.html
15. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *The Lancet*. 373(9669):1083–96.
16. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000 May 6;320(7244):1240.
17. Flegal KM, Wei R, Ogden CL, Freedman DS, Johnson CL, Curtin LR. Characterizing extreme values of body mass index–for-age by using the 2000 Centers for Disease Control and Prevention growth charts. *Am J Clin Nutr*. 2009 Nov 1;90(5):1314–20.
18. Skinner A, Skelton JA. Prevalence and trends in obesity and severe obesity among children in the united states, 1999-2012. *JAMA Pediatr*. 2014 Jun 1;168(6):561–6.
19. 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. *Circulation*. 2013 Oct 7;128(15):1689.
20. Obesity Update - OECD [Internet]. [cited 2017 Jul 9]. Available from: <http://www.oecd.org/health/obesity-update.htm>
21. Xu S, Xue Y. Pediatric obesity: Causes, symptoms, prevention and treatment. *Exp Ther Med*. 2016 Jan;11(1):15–20.

22. Lobstein T, Baur L, Uauy R. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* 2004 May;5 Suppl 1:4–104.
23. Claire Wang Y, Gortmaker SL, Taveras EM. Trends and racial/ethnic disparities in severe obesity among US children and adolescents, 1976-2006. *Int J Pediatr Obes IJPO Off J Int Assoc Study Obes.* 2011 Feb;6(1):12–20.
24. 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 Off J Int Assoc Study Obes.* 2005 May;6(2):123–32.
25. Ogden CL, Carroll MD, Lawman HG, et al. Trends in obesity prevalence among children and adolescents in the united states, 1988-1994 through 2013-2014. *JAMA.* 2016 Jun 7;315(21):2292–9.
26. Ogden CL, Carroll MD, Fryar CD, Flegal KM. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2011-2014. *NCHS Data Brief.* 2015 Nov;(219):1–8.
27. World Obesity [Internet]. [cited 2017 Feb 27]. Available from: <http://www.worldobesity.org/resources/>
28. Pesquera-Cabezas R. Prevalencia de obesidad infantil en Cantabria [Tesis doctoral]. [Santander]: Universidad de Cantabria; 2010.
29. Wijnhoven TM, van Raaij JM, Spinelli A, Starc G, Hassapidou M, Spiroski I, et al. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative: body mass index and level of overweight among 6–9-year-old children from school year 2007/2008 to school year 2009/2010. *BMC Public Health.* 2014 Aug 7;14(1):806.
30. Serra Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo C, Saavedra Santana P, Peña Quintana L. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del Estudio enKid (1998-2000). *Med Clínica.* 2003;121(19):725–32.
31. Pérez-Farinós N, Villar-Villalba C, López Sobaler AM, Dal Re Saavedra MÁ, Aparicio A, Santos Sanz S, et al. The relationship between hours of sleep, screen time and frequency of food and drink consumption in Spain in the 2011 and 2013 ALADINO: a cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2017;17:33.
32. 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;2013:163687.
33. Estudio ALADINO 2015: Estudio de Vigilancia del Crecimiento, Alimentación, Actividad Física, Desarrollo Infantil y Obesidad en España 2015. Madrid: Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016.
34. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad - Portal Estadístico del SNS - Encuesta Nacional de Salud de España [Internet]. [cited 2017 Jul 11]. Available from: <http://www.mssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/home.htm>
35. Sánchez-Cruz J-J, Jiménez-Moleón JJ, Fernández-Quesada F, Sánchez MJ. Prevalencia de obesidad infantil y juvenil en España en 2012. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66(05):371–6.

36. Rodríguez-Artalejo F, Garces C, Gorgojo L, Lopez Garcia E, Martín-Moreno JM, Benavente M, et al. Dietary patterns among children aged 6-7 y in four Spanish cities with widely differing cardiovascular mortality. *Eur J Clin Nutr.* 2002 Feb;56(2):141-8.
37. Moreno LA, Mesana MI, Fleta J, Ruiz JR, González-Gross M, Sarría A, et al. Overweight, Obesity and Body Fat Composition in Spanish Adolescents. *Ann Nutr Metab.* 2005;49(2):71-6.
38. Gomez Santos SF, Estevez Santiago R, Palacios Gil-Antunano 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 Dec 1;32(6):2584-7.
39. Ruiz Pérez L, Zapico Álvarez-Cascos M, Zubiaur Cantalapiedra A, Sánchez-Paya J, Flores Serrano J. Aumento de la prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población infantil de la provincia de Alicante en los últimos 10 años. *Endocrinol Nutr.* 2008;55(9):389-95.
40. Sánchez Echenique M. Aspectos epidemiológicos de la obesidad infantil. *Pediatría Aten Primaria.* 2012;14:9-14.
41. Martínez Vizcaíno F, Salcedo Aguilar F, Rodríguez Artalejo F, Martínez Vizcaíno V, Domínguez Contreras ML, Torrijos Regidor R. Prevalencia de la obesidad y mantenimiento del estado ponderal tras un seguimiento de 6 años en niños y adolescentes: estudio de Cuenca,. *Med Clínica.* 2002;119(9):327-30.
42. Marrodán Serrano M^a, Mesa Santurino M^a, Alba Díaz JA, Ambrosio Soblechero B, Barrio Caballero PA, Drak Hernández L, et al. Diagnóstico de la obesidad: actualización de criterios y su validez clínica y poblacional. *An Pediatría.* 2006 Jul 1;65(1):5-14.
43. Crescente Pippi JL, Martín Acero R, Cardesín Villaverde JM, Romero Nieves JL, Pinto Guedes D. Estudio del riesgo de sobrepeso y sobrepeso en escolares de Galicia entre 6 y 17 años. *An Pediatría.* 2003 Jan 1;58(6):523-8.
44. García García E, Vázquez López M-Á, Galera Martínez R, Alias I, Martín González M, Bonillo Perales A, et al. Prevalence of overweight and obesity in children and adolescents aged 2-16 years. *Endocrinol Nutr Engl Ed.* 2013;60(3):121-6.
45. Larrañaga N, Amiano P, Arrizabalaga JJ, Bidaurrezaga J, Gorostiza E. Prevalence of obesity in 4-18-year-old population in the Basque Country, Spain. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* 2007 Jul;8(4):281-7.
46. Henríquez Sánchez P, Doreste Alonso J, Laínez Sevillano P, Estévez González MD, Iglesias Valle M, Martín López G, et al. Prevalencia de obesidad y sobrepeso en adolescentes canarios. Relación con el desayuno y la actividad física. *Med Clínica.* 2008;130(16):606-10.
47. Soriguer F, García-García E, Santiago P, Carmen Millón M. Obesidad infantil en Andalucía Oriental. *Endocrinol Nutr.* 2017;149(2):756-7.
48. Villagrán Pérez S, Rodríguez-Martín A, Novalbos Ruiz JP, Martínez Nieto JM, Lechuga Campoy JL. Hábitos y estilos de vida modificables en niños con sobrepeso y obesidad. *Nutr Hosp.* 2010;25:823-31.
49. Espín Ríos MI, Pérez Flores D, Sánchez Ruíz JF, Salmerón Martínez D. Prevalencia de obesidad infantil en la Región de Murcia, valorando distintas referencias para el índice de masa corporal. *An Pediatría.* 2013 Jun 1;78(6):374-81.

50. Martínez-López E, Redecillas-Peiró M. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en escolares de la provincia de Jaén. *Rev Int Med Cienc Act Física Deport J Med Sci Phys Act Sport*. 2011;11(43).
51. González Jiménez E, Aguilar Cordero M. J, Álvarez Ferre J, Padilla López C, Valenza MC. Estudio antropométrico y valoración del estado nutricional de una población de escolares de Granada: comparación con los estándares nacionales e internacionales de referencia. *Nutr Hosp*. 2012;27:1106–13.
52. Domínguez Aurrecoechea B, Sánchez Echenique M, Ordóñez Alonso MA, Pérez Candós JI, Delfrade Osinaga J. Estado nutricional de la población infantil en Asturias (Estudio ESNUPI-AS): delgadez, sobrepeso, obesidad y talla baja. *Pediatría Aten Primaria*. XVII(65):e21–31.
53. Pérez Arellano JL. Fisiopatología general de la nutrición. In: Sisinio de Castro Manual de Patología General. 7ª Edición. Madrid: MASSON; 2013. p. 550–7.
54. Kasper D. Obesidad. In: Harrison Endocrinología. 16ª edición. Madrid: McGraw Hill Interamericana; 2007. p. 269–82.
55. González-Jiménez E, Schmidt Río-Valle J. Regulación de la ingesta alimentaria y del balance energético: factores y mecanismos implicados. *Nutr Hosp*. 2012;27:1850–9.
56. Farooqi IS, O’Rahilly S. 20 YEARS OF LEPTIN: Human disorders of leptin action. *J Endocrinol*. 2014 Oct 1;223(1):T63–70.
57. Silventoinen K, Rokholm B, Kaprio J, Sorensen TIA. The genetic and environmental influences on childhood obesity: a systematic review of twin and adoption studies. *Int J Obes*. 2009 Sep 15;34(1):29–40.
58. Plachta-Danielzik S. Attributable Risks for Childhood Overweight: Evidence for Limited Effectiveness of Prevention. *Pediatr Vol 130 Number 4 Oct 2012*. 2012;130(4):e865–71.
59. Rubio MA, Ballesteros MD, Sánchez A, Torres AJ. Manual de Obesidad Mórbida. 2ª Edición. Madrid: Panamericana; 2015. 516 p.
60. Fawcett KA, Barroso I. The genetics of obesity: FTO leads the way. *Trends Genet*. 2010 Jun;26(6):266–74.
61. Xia Q, Grant SF. The genetics of human obesity. *Ann N Y Acad Sci*. 2013 Apr;1281(1):178–90.
62. 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 Jul 27;124(2):695.
63. Baker JL, Olsen LW, Sørensen TIA. Childhood Body-Mass Index and the Risk of Coronary Heart Disease in Adulthood. *N Engl J Med*. 2007 Dec 6;357(23):2329–37.
64. 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 Feb 12;311(6):587–96.
65. Li Y, Ley SH, Tobias DK, Chiuve 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 Jul 21;351:h3672.

66. Owen CG, Martin RM, Whincup PH, Smith GD, Cook DG. Effect of Infant Feeding on the Risk of Obesity Across the Life Course: A Quantitative Review of Published Evidence. *Pediatrics*. 2005 May 2;115(5):1367.
67. Kerkhof GF, Willemsen RH, Leunissen RWJ, Breukhoven PE, Hokken-Koelega ACS. Health profile of young adults born preterm: negative effects of rapid weight gain in early life. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Dec;97(12):4498–506.
68. van Abeelen AF, Veenendaal MV, Painter RC, de Rooij SR, Dijkgraaf MG, Bossuyt PM, et al. Survival effects of prenatal famine exposure. *Am J Clin Nutr*. 2012 Jan 1;95(1):179–83.
69. de Rooij SR, Painter RC, Roseboom TJ, Phillips DIW, Osmond C, Barker DJP, et al. Glucose tolerance at age 58 and the decline of glucose tolerance in comparison with age 50 in people prenatally exposed to the Dutch famine. *Diabetologia*. 2006 Apr;49(4):637–43.
70. Azad MB, Sharma AK, de Souza RJ, et al. Association between artificially sweetened beverage consumption during pregnancy and infant body mass index. *JAMA Pediatr*. 2016 Jul 1;170(7):662–70.
71. Ludwig DS, Currie J. The Relationship Between Pregnancy Weight Gain and Birth Weight: A Within Family Comparison. *Lancet*. 2010 Sep 18;376(9745):984–90.
72. 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 Oct;11(4):606–17.
73. Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S. Does the new International Diabetes Federation definition of the metabolic syndrome predict CHD any more strongly than older definitions? Findings from the British Women's Heart and Health Study. *Diabetologia*. 2006;49(1):41–8.
74. Davis EF, Lazdam M, Lewandowski AJ, Worton SA, Kelly B, Kenworthy Y, et al. Cardiovascular Risk Factors in Children and Young Adults Born to Preeclamptic Pregnancies: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2012 Jun 1;129(6):e1552.
75. Washburn L, Nixon P, Russell G, Snively BM, O'Shea TM. Adiposity in Adolescent Offspring Born Prematurely to Mothers with Preeclampsia. *J Pediatr*. 2013 May;162(5):912–7.e1.
76. Pimpin L, Jebb S, Johnson L, Wardle J, Ambrosini GL. Dietary protein intake is associated with body mass index and weight up to 5 y of age in a prospective cohort of twins. *Am J Clin Nutr*. 2016 Feb;103(2):389–97.
77. Warner M, Wesselink A, Harley KG, Bradman A, Kogut K, Eskenazi B. Prenatal Exposure to Dichlorodiphenyltrichloroethane and Obesity at 9 Years of Age in the CHAMACOS Study Cohort. *Am J Epidemiol*. 2014 Jun 1;179(11):1312–22.
78. Lang IA, Galloway TS, Scarlett A, et al. Association of urinary bisphenol a concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults. *JAMA*. 2008 Sep 17;300(11):1303–10.
79. Marcos Suarez V, Rubio Mañas J, Sanchidrián Fernández R, Robledo de Dios T. Spanish National dietary survey on children and adolescents. *EFSA Support Publ*. 2015 Nov 1;12(11):900E – n/a.
80. Farley TA. The role of government in preventing excess calorie consumption: The example of New York City. *JAMA*. 2012 Sep 19;308(11):1093–4.

81. Heyman MB, Abrams SA. Fruit Juice in Infants, Children, and Adolescents: Current Recommendations. *Pediatrics* [Internet]. 2017 Jun 1;139(6). Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/139/6/e20170967.abstract>
82. 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 May 1;99(5):1041–51.
83. Malik VS, Pan A, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and weight gain in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2013 Oct 1;98(4):1084–102.
84. DeBoer MD, Scharf RJ, Demmer RT. Sugar-Sweetened Beverages and Weight Gain in 2- to 5-Year-Old Children. *Pediatrics* [Internet]. 2013 Aug 5; Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2013/07/31/peds.2013-0570.abstract>
85. Wang YC, Bleich SN, Gortmaker SL. Increasing Caloric Contribution From Sugar-Sweetened Beverages and 100% Fruit Juices Among US Children and Adolescents, 1988–2004. *Pediatrics*. 2008 Jun 2;121(6):e1604.
86. Qi Q, Chu AY, Kang JH, Jensen MK, Curhan GC, Pasquale LR, et al. Sugar-Sweetened Beverages and Genetic Risk of Obesity. *N Engl J Med*. 2012 Sep 21;367(15):1387–96.
87. World Health Organization. Global Recommendations on Physical Activity for Health [Internet]. 2010. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305057/>
88. Janssen I, Leblanc AG. Systematic review of the health benefits of physical activity and fitness in school-aged children and youth. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2010 May 11;7:40.
89. Barlow SE. Expert Committee Recommendations Regarding the Prevention, Assessment, and Treatment of Child and Adolescent Overweight and Obesity: Summary Report. *Pediatrics*. 2007 Nov 30;120(Supplement 4):S164.
90. Ludwig DS, Gortmaker SL. Programming obesity in childhood. *The Lancet*. 364(9430):226–7.
91. Kaur H, Choi WS, Mayo MS, Jo Harris K. Duration of television watching is associated with increased body mass index. *J Pediatr*. 2003 Oct 1;143(4):506–11.
92. Blair NJ, Thompson JMD, Black PN, Becroft DMO, Clark PM, Han DY, et al. Risk factors for obesity in 7-year-old European children: the Auckland Birthweight Collaborative Study. *Arch Dis Child*. 2007 Sep 25;92(10):866.
93. Braithwaite I, Stewart AW, Hancox RJ, Beasley R, Murphy R, Mitchell EA, et al. The Worldwide Association between Television Viewing and Obesity in Children and Adolescents: Cross Sectional Study. Bruce A, editor. *PLoS ONE*. 2013;8(9):e74263.
94. Falbe J, Rosner B, Willett WC, Sonnevile KR, Hu FB, Field AE. Adiposity and Different Types of Screen Time. *Pediatrics* [Internet]. 2013 Nov 25; Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2013/11/19/peds.2013-0887.abstract>
95. Lipsky LM, Iannotti RJ. Associations of television viewing with eating behaviors in the 2009 health behaviour in school-aged children study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012 May 1;166(5):465–72.
96. Biddiss E, Irwin J. Active video games to promote physical activity in children and youth: A systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010 Jul 1;164(7):664–72.

97. Graf DL, Pratt LV, Hester CN, Short KR. Playing Active Video Games Increases Energy Expenditure in Children. *Pediatrics*. 2009 Jul 27;124(2):534.
98. Anderson SE, Andridge R, Whitaker RC. Bedtime in Preschool-Aged Children and Risk for Adolescent Obesity. *J Pediatr*. 2016 Sep 1;176(Supplement C):17–22.
99. Taveras EM, Gillman MW, Peña M-M, Redline S, Rifas-Shiman SL. Chronic Sleep Curtailment and Adiposity. *Pediatrics* [Internet]. 2014 May 19; Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2014/05/14/peds.2013-3065.abstract>
100. 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 Nov;34(11):2442–7.
101. Bayer O, Rosario AS, Wabitsch M, von Kries R. Sleep Duration and Obesity in Children: Is the Association Dependent on Age and Choice of the Outcome Parameter? *Sleep*. 2009 Sep 1;32(9):1183–9.
102. Garaulet M, Ordovas JM, Madrid JA. The chronobiology, etiology and pathophysiology of obesity. *Int J Obes*. 2010 Dec;34(12):1667–83.
103. Bonnet G, Gómez-Abellán P, Vera B, Sánchez-Romera JF, Hernández-Martínez AM, Sookoian S, et al. Serotonin-transporter promoter polymorphism modulates the ability to control food intake: Effect on total weight loss. *Mol Nutr Food Res*. :1700494 – n/a.
104. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. Predicting Obesity in Young Adulthood from Childhood and Parental Obesity. *N Engl J Med*. 1997 Sep 25;337(13):869–73.
105. Angelakis E, Armougom F, Million M, Raoult D. The relationship between gut microbiota and weight gain in humans. *Future Microbiol*. 2012 Jan;7(1):91–109.
106. S Schwartz B, Pollak J, Bailey-Davis L, Hirsch A, E Cosgrove S, Nau C, et al. Antibiotic use and childhood body mass index trajectory. Vol. 40. 2015.
107. Kalliomäki M, Carmen Collado M, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr*. 2008 Mar 1;87(3):534–8.
108. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006 Dec 21;444(7122):1027–131.
109. Cho YM. A Gut Feeling to Cure Diabetes: Potential Mechanisms of Diabetes Remission after Bariatric Surgery. *Diabetes Metab J*. 2014;38:406–15.
110. Bray GA, Ryan DH. Medical Therapy for the Patient With Obesity. *Circulation*. 2012 Apr 2;125(13):1695.
111. Anderson SE, Whitaker RC. Household Routines and Obesity in US Preschool-Aged Children. *Pediatrics*. 2010 Mar 1;125(3):420.
112. Pan L, Blanck HM, Sherry B, Dalenius K, Grummer-Strawn LM. Trends in the prevalence of extreme obesity among us preschool-aged children living in low-income families, 1998-2010. *JAMA*. 2012 Dec 26;308(24):2563–5.
113. Speiser PW, Rudolf MCJ, Anhalt H, Camacho-Hubner C, Chiarelli F, Eliakim A, et al. Childhood Obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Mar 1;90(3):1871–87.

114. Reinehr T, Hinney A, de Sousa G, Austrup F, Hebebrand J, Andler W. Definable Somatic Disorders in Overweight Children and Adolescents. *J Pediatr.* 150(6):618–22.e5.
115. Castro-Dufourny I, Carrasco R, Pascual JM. Hypothalamic obesity after craniopharyngioma surgery: Treatment with a long acting glucagon like peptide 1 derivated. *Endocrinol Diabetes Nutr Engl Ed.* 2017 Mar 1;64(3):182–4.
116. Ramachandrappa S, Farooqi IS. Genetic approaches to understanding human obesity. *J Clin Invest.* 2011 Jun 1;121(6):2080–6.
117. Chung WK. An Overview of Monogenic and Syndromic Obesities in Humans. *Pediatr Blood Cancer.* 2012 Jan;58(1):122–8.
118. Fintini D, Grugni G, Brufani C, Bocchini S, Cappa M, Crinò A. Use of GLP-1 Receptor Agonists in Prader-Willi Syndrome: Report of Six Cases. *Diabetes Care.* 2014 Mar 20;37(4):e76.
119. Falk MJ, Curtis CA, Bass NE, Zinn AB, Schwartz S. Maternal uniparental disomy chromosome 14: Case report and literature review. *Pediatr Neurol.* 2005;32(2):116–20.
120. Mantovani G. Pseudohypoparathyroidism: Diagnosis and Treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Oct 1;96(10):3020–30.
121. 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 Sep 1;108(3):712.
122. Reilly JJ, Methven E, McDowell ZC, Hacking B, Alexander D, Stewart L, et al. Health consequences of obesity. *Arch Dis Child.* 2003;88(9):748–52.
123. Cunningham SA, Kramer MR, Narayan KMV. Incidence of Childhood Obesity in the United States. *N Engl J Med.* 2014 Jan 29;370(5):403–11.
124. Herman K, L Craig C, Gauvin L, Katzmarzyk P. Tracking of obesity and physical activity from childhood to adulthood: The Physical Activity Longitudinal Study. Vol. 4. 2009. 281 p.
125. 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 Nov 16;365(20):1876–85.
126. Patton GC, Coffey C, Carlin JB, Sawyer SM, Williams J, Olsson CA, et al. Overweight and Obesity Between Adolescence and Young Adulthood: A 10-year Prospective Cohort Study. *J Adolesc Health.* 48(3):275–80.
127. The NS, Suchindran C, North KE, Popkin BM, Gordon-Larsen P. The Association of Adolescent Obesity with Risk of Severe Obesity in Adulthood. *JAMA J Am Med Assoc.* 2010 Nov 10;304(18):2042–7.
128. Deshmukh-Taskar P, Nicklas TA, Morales M, Yang S-J, Zakeri I, Berenson GS. Tracking of overweight status from childhood to young adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Eur J Clin Nutr.* 2005 Aug 31;60(1):48–57.
129. Power C, Lake JK, Cole TJ. Body mass index and height from childhood to adulthood in the 1958 British born cohort. *Am J Clin Nutr.* 1997 Nov 1;66(5):1094–101.

130. Reilly JJ, Martin A, Hughes AR. Early-Life Obesity Prevention: Critique of Intervention Trials During the First One Thousand Days. *Curr Obes Rep.* 2017;6(2):127–33.
131. Guo SS. The predictive value of childhood body mass index values for overweight at age 35 y. *Am J Clin Nutr.* 1994;59:810–9.
132. Parsons TJ. Childhood predictors of adult obesity: a systematic review. *Int J Obes.* 8:s1–107.
133. Landhuis CE. Childhood Sleep Time and Long-Term Risk for Obesity: A 32-Year Prospective Birth Cohort Study. *Pediatrics.* 2008;122(5):955–60.
134. Freedman DS. The Relation of Overweight to Cardiovascular Risk Factors Among Children and Adolescents: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics.* 1999;103:1175–82.
135. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2005 Sep;28(9):2289–304.
136. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome. *Circulation.* 2009 Oct 19;120(16):1640.
137. 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 Mar 27;29(4):901.
138. Alberti KGM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *The Lancet.* 366(9491):1059–62.
139. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 1999 May;16(5):442–3.
140. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program—Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization Definitions of the Metabolic Syndrome as Predictors of Incident Cardiovascular Disease and Diabetes. *Diabetes Care.* 2006 Dec 27;30(1):8.
141. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. *Circulation.* 2005 Oct 24;112(17):2735.
142. International Diabetes Federation. IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome. 2006;
143. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents. *The Lancet.* 2007 Jun 23;369(9579):2059–61.
144. 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 IJPO Off J Int Assoc Study Obes.* 2010 May 3;5(3):202–13.
145. 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 Jun 3;350(23):2362–74.

146. Martos-Moreno GÁ, Gil-Campos M, Bueno G, Bahillo P, Bernal S, Feliu A, et al. Las alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad están ya presentes en los primeros años de vida: estudio colaborativo español. *Nutr Hosp.* 2014;30:787–93.
147. Tapia Ceballos L, Lopez Sigüero JP, Jurado Ortiz A. [Prevalence of metabolic syndrome and its components in obese children and adolescents]. *An Pediatr Barc Spain* 2003. 2007 Oct;67(4):352–61.
148. Bibiloni MM, Martínez E, Lull R, Maffiotte E, Riesco M, Llompart I, et al. Metabolic syndrome in adolescents in the Balearic Islands, a Mediterranean region. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 21(6):446–54.
149. Guijarro de Armas MG, Monereo Megías S, Merino Viveros M, Iglesias Bolaños P, Vega Piñero B. Prevalencia de síndrome metabólico en una población de niños y adolescentes con obesidad. *Endocrinol Nutr.* 2012;59(3):155–9.
150. Galera-Martínez R, García-García E, Vázquez-López MÁ, Ortiz-Pérez M, Ruiz-Sánchez AM, Martín-González M, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome among adolescents in a city in the Mediterranean Area: Comparison of two definitions. *Nutr Hosp.* 2015 Aug 1;32(2):627–33.
151. Vendrell Ortega J, Fernández-Veledo S. Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2. In: *Tratado de Diabetes Mellitus*. 2ª edición. Madrid: Panamericana; 2016. p. 35–46.
152. Halberg N, Wernstedt I, Scherer PE. The Adipocyte as an Endocrine Cell. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008 Sep;37(3):753 – xi.
153. Li S, Shin H, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2009 Jul 8;302(2):179–88.
154. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature.* 2001 Jan 18;409(6818):307–12.
155. Slawik M, Vidal-Puig AJ. Adipose tissue expandability and the metabolic syndrome. *Genes Nutr.* 2007 Oct;2(1):41–5.
156. 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). 2002;
157. EXPERT PANEL ON INTEGRATED GUIDELINES FOR CARDIOVASCULAR HEALTH AND RISK REDUCTION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. *Pediatrics.* 2011 Dec;128(Suppl 5):S213–56.
158. Cordero A, Moreno J, Alegría E. Hipertensión arterial y síndrome metabólico. *Rev Esp Cardiol.* 2005;5(Supl.D):38–45.
159. Monda KL, North KE, Hunt SC, Rao D, Province MA, Arnett DK, et al. The genetics of obesity and the metabolic syndrome. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2010 Jun;10(2):86–108.
160. Fernandez-Twinn DS, Ozanne SE. Mechanisms by which poor early growth programs type-2 diabetes, obesity and the metabolic syndrome. *Physiol Behav.* 2006 Jun 30;88(3):234–43.

161. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012 Oct 4;490(7418):55–60.
162. Janssen I, Katzmarzyk PT, Srinivasan SR, Chen W, Malina RM, Bouchard C, et al. Combined Influence of Body Mass Index and Waist Circumference on Coronary Artery Disease Risk Factors Among Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2005 Jun 1;115(6):1623.
163. Lee S, Bacha F, Gungor N, Arslanian SA. Waist circumference is an independent predictor of insulin resistance in black and white youths. *J Pediatr*. 148(2):188–94.
164. Fernández C, Lorenzo H, Vrotsou K, Aresti U, Rica I, Sánchez E. Estudio de Crecimiento de Bilbao. Curvas y Tablas de Crecimiento (Estudio Transversal). Fundación Faustino Orbegozo Eizaguirre; 2011. 38 p.
165. Carmenate Moreno MM, Marrodán Serrano MD, Mesa Saturnino MS, González Montero de Espinosa M, Alba Díaz JA. Obesidad y circunferencia de la cintura en adolescentes madrileños. *Rev Cuba Salud Pública*. 33(3):0.
166. Pérez Maraver M, Montoya Mias E. Técnicas para el estudio de la resistencia insulínica. Una valoración crítica. *Av En Diabetol*. 2001;17:179–86.
167. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979 Sep;237(3):E214–23.
168. 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 Jul;28(7):412–9.
169. Hanson RL, Pratley RE, Bogardus C, Narayan KM, Roumain JM, Imperatore G, et al. Evaluation of simple indices of insulin sensitivity and insulin secretion for use in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol*. 2000 Jan 15;151(2):190–8.
170. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2000 Jan 1;23(1):57.
171. 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 Feb;27(2):314–9.
172. 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 Nov;25(11):2081–7.
173. Shah S, Kublaoui BM, Oden JD, White PC. Screening for Type 2 Diabetes in Obese Youth. *Pediatrics*. 2009 Jul 27;124(2):573.
174. Maffei C, Pinelli L, Brambilla P, Banzato C, Valzolgher L, Ulmi D, et al. Fasting plasma glucose (FPG) and the risk of impaired glucose tolerance in obese children and adolescents. *Obes Silver Spring Md*. 2010 Jul;18(7):1437–42.
175. Garcia Cuartero B, Garcia Lacalle C, Jimenez Lobo C, Gonzalez Vergaz A, Calvo Rey C, Alcazar 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 Spain* 2003. 2007 May;66(5):481–90.

176. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Priego A, Valdecabres C, Carmena R. Cuantificación de insulinoresistencia con los valores de insulina basal e índice HOMA en una población no diabética. *Med Clínica*. 2001;117(14):530–3.
177. Keskin M. 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:e500–3.
178. 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 Jul 1;85(7):2402–10.
179. Shalitin S, Abrahami M, Lilos P, Phillip M. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents referred to a tertiary-care center in Israel. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2005 Mar 1;29(6):571–8.
180. 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 Jan;294(1):E15–26.
181. Marcus, MD. Severe Obesity and selected risk factors in a sixth grade multiracial cohort: the HEALTHY study. *J Adolesc Health*. 2010 Dec;47(6):604–7.
182. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, et al. Prevalence of Impaired Glucose Tolerance among Children and Adolescents with Marked Obesity. *N Engl J Med*. 2002 Mar 14;346(11):802–10.
183. López Sigüero JP, Chueca Guinduláin M, Gómez Gila AL, Quintero González S, García Cuartero B, Lechuga Sancho A. *Protocolos de Endocrinología*. 1ª edición. Madrid: Exlibris; 2011. 283 p. (Protocolos de la AEP).
184. National Cholesterol Education Program (NCEP): Highlights of the Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 1992 Mar 1;89(3):495.
185. Harel Z. Isolated Low HDL Cholesterol Emerges as the Most Common Lipid Abnormality Among Obese Adolescents. *Clin Pediatr (Phila)*. 2010;49(1):29–34.
186. May AL, Kuklina EV, Yoon PW. Prevalence of Cardiovascular Disease Risk Factors Among US Adolescents, 1999–2008. *Pediatrics*. 2012 Jun 1;129(6):1035.
187. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2011 Feb 26;114(Supplement 2):555.
188. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens [Internet]*. 2016;34(10). Available from: http://journals.lww.com/jhypertension/Fulltext/2016/10000/2016_European_Society_of_Hypertension_guidelines.2.aspx
189. Duncombe SL, Voss C, Harris KC. Oscillometric and auscultatory blood pressure measurement methods in children: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens [Internet]*. 2017;35(2). Available from: http://journals.lww.com/jhypertension/Fulltext/2017/02000/Oscillometric_and_auscultatory_blood_pressure.3.aspx

190. Falkner B, Gidding SS, Portman R, Rosner B. Blood Pressure Variability and Classification of Prehypertension and Hypertension in Adolescence. *Pediatrics*. 2008 Aug 1;122(2):238.
191. Chiolero A, Paccaud F, Bovet P. Pre-hypertension and hypertension among adolescents of Switzerland. *J Pediatr*. 151(6):e24–5.
192. Cheung EL, Bell CS, Samuel JP, Poffenbarger T, Redwine KM, Samuels JA. Race and Obesity in Adolescent Hypertension. *Pediatrics* [Internet]. 2017 Apr 10; Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2017/04/06/peds.2016-1433.abstract>
193. McNiece KL, Poffenbarger TS, Turner JL, Franco KD, Sorof JM, Portman RJ. Prevalence of Hypertension and Pre-Hypertension among Adolescents. *J Pediatr*. 150(6):640–4.e1.
194. Yang Q, Zhong Y, Merritt R, Cogswell ME. Trends in High Blood Pressure among United States Adolescents across Body Weight Category between 1988 and 2012. *J Pediatr*. 169:166–73.e3.
195. Hansen ML, Gunn PW, Kaelber DC. Underdiagnosis of hypertension in children and adolescents. *JAMA*. 2007 Aug 22;298(8):874–9.
196. Retnakaran R, Zinman B, Connelly PW, Harris SB, Hanley AJG. Nontraditional cardiovascular risk factors in pediatric metabolic syndrome. *J Pediatr*. 148(2):176–82.
197. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001 Jul 18;286(3):327–34.
198. Guía ESC/EAS 2016 sobre el tratamiento de las dislipemias. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(02):115–115.
199. Ridker PM. Clinical Application of C-Reactive Protein for Cardiovascular Disease Detection and Prevention. *Circulation*. 2003 Jan 28;107(3):363.
200. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. *Pediatrics*. 2011 Dec 8;128(Supplement 5):S213.
201. Hall JE. Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica. 12ª edición. Madrid: Elsevier; 2011. 1112 p.
202. Kockx MM, De Meyer GR, Muhring J, Jacob W, Bult H, Herman AG. Apoptosis and related proteins in different stages of human atherosclerotic plaques. *Circulation*. 1998 Jun 16;97(23):2307–15.
203. Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, Fowler DR, Kruth HS, Weber DK, et al. Intraplaque Hemorrhage and Progression of Coronary Atheroma. *N Engl J Med*. 2003 Dec 11;349(24):2316–25.
204. 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. *N Engl J Med*. 1998 Jun 4;338(23):1650–6.
205. Hajar R. Framingham Contribution to Cardiovascular Disease. *Heart Views Off J Gulf Heart Assoc*. 2016;17(2):78–81.
206. 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 Sep 24;27(10):2506.

207. Torrejón C, Hevia M, Ureta E, Valenzuela X, Balboa P. Grosor de la íntima-media de la arteria carótida en adolescentes obesos y su relación con el síndrome metabólico. *Nutr Hosp*. 2012;27:192–7.
208. Dawson JD, Sonka M, Blecha MB, Lin W, Davis PH. Risk Factors Associated with Aortic and Carotid Intimal-Medial Thickness in Adolescents and Young Adults: the Muscatine Offspring Study. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jun 16;53(24):2273–9.
209. 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. *Circulation*. 2009 Jul 20;120(3):229.
210. Atabek ME, Pirgon O, Kivrak AS. Evidence for Association Between Insulin Resistance and Premature Carotid Atherosclerosis in Childhood Obesity. *Pediatr Res*. 2007 Mar;61(3):345–9.
211. Shah AS, Gao Z, Urbina EM, Kimball TR, Dolan LM. Prediabetes: The Effects on Arterial Thickness and Stiffness in Obese Youth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Mar;99(3):1037–43.
212. Hong YM. Atherosclerotic Cardiovascular Disease Beginning in Childhood. *Korean Circ J*. 2010 Jan;40(1):1–9.
213. McGill HC, McMahan CA, Zieske AW, Tracy RE, Malcom GT, Herderick EE, et al. Association of Coronary Heart Disease Risk Factors With Microscopic Qualities of Coronary Atherosclerosis in Youth. *Circulation*. 2000 Jul 25;102(4):374.
214. Juonala M, Magnussen CG, Venn A, Dwyer T, Burns TL, Davis PH, et al. Influence of Age on Associations Between Childhood Risk Factors and Carotid Intima-Media Thickness in Adulthood. *Circulation*. 2010 Dec 13;122(24):2514.
215. McMahan CA, Gidding SS, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP, McGill HC. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Risk Scores Are Associated With Early and Advanced Atherosclerosis. *Pediatrics*. 2006 Oct 2;118(4):1447.
216. Stabouli S, Kotsis V, Papamichael C, Constantopoulos A, Zakopoulos N. Adolescent Obesity is Associated with High Ambulatory Blood Pressure and Increased Carotid Intimal-Medial Thickness. *J Pediatr*. 2005 Nov 1;147(5):651–6.
217. Lloyd-Jones DM, Nam B, D’Agostino, Sr RB, et al. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: A prospective study of parents and offspring. *JAMA*. 2004 May 12;291(18):2204–11.
218. Gaillard R. Maternal obesity during pregnancy and cardiovascular development and disease in the offspring. *Eur J Epidemiol*. 2015;30:1141–52.
219. Cote AT. Childhood Obesity and Cardiovascular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1309–19.
220. Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM. Carotid Intimal-Medial Thickness Is Related to Cardiovascular Risk Factors Measured From Childhood Through Middle Age. *Circulation*. 2001 Dec 4;104(23):2815.
221. Juonala M, Viikari JSA, Kähönen M, Taittonen L, Laitinen T, Hutri-Kähönen N, et al. Life-time risk factors and progression of carotid atherosclerosis in young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns study. *Eur Heart J*. 2010 Jul 1;31(14):1745–51.

222. Laitinen TT, Pahkala K, Magnussen CG, Viikari JSA, Oikonen M, Taittonen L, et al. Ideal Cardiovascular Health in Childhood and Cardiometabolic Outcomes in Adulthood. *Circulation*. 2012 Apr 23;125(16):1971.
223. Li S, Chen W, Srinivasan SR, et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: The bogalusa heart study. *JAMA*. 2003 Nov 5;290(17):2271–6.
224. 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 Aug 1;120(2):340.
225. Tirosh A, Shai I, Afek A, Dubnov-Raz G, Ayalon N, Gordon B, et al. Adolescent BMI Trajectory and Risk of Diabetes versus Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2011 Apr 6;364(14):1315–25.
226. Batty GD, Calvin CM, Brett CE, Čukić I, Deary IJ. Childhood Body Weight in Relation to Cause-Specific Mortality: 67 Year Follow-up of Participants in the 1947 Scottish Mental Survey. Palazón-Bru. A, editor. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Feb;95(6):e2263.
227. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of Clinical Cardiovascular Events With Carotid Intima-Media Thickness. *Circulation*. 2007 Jan 29;115(4):459.
228. Hollander M, Hak AE, Koudstaal PJ, Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, et al. Comparison Between Measures of Atherosclerosis and Risk of Stroke. *Stroke*. 2003 Oct 2;34(10):2367.
229. Iglesias del Sol A, Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, Witteman JCM. Carotid intima-media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction. The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2002 Jun 1;23(12):934–40.
230. Velázquez F, Berná JD, Abellán JL, Serrano L, Escribano A, Canteras M. Reproducibility of sonographic measurements of carotid intima-media thickness. *Acta Radiol*. 2008 Dec 1;49(10):1162–6.
231. García Fernández R, García Pérez-Velazco J, Concepción Milián A, Curbelo Cuevas M de los Á, García Barreto D. Diagnóstico incruento de la aterosclerosis por ultrasonido: Estructura vascular grosor íntima-media de la pared arterial. *Rev Cuba Med*. 2003;42:0–0.
232. Den Ruijter HM, Peters SE, Anderson TJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: A meta-analysis. *JAMA*. 2012 Aug 22;308(8):796–803.
233. Ryder JR, Dengel DR, Jacobs DR, Sinaiko A, Kelly AS, Steinberger J. Relations among Adiposity and Insulin Resistance with Flow-Mediated Dilation, Carotid Intima-Media Thickness, and Arterial Stiffness in Children. *J Pediatr*. 2016 Jan;168:205–11.
234. 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 J Int Assoc Study Obes*. 2004 Jan;28(1):159–66.
235. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013 Jul;31(7):1281–357.
236. 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.* 21(2):93–111.
237. Arriba Muñoz A de, Domínguez Cajal MM, Labarta Aizpún JI, Domínguez Cunchillos M, Mayayo Dehesa E, Ferrández Longás Á. Índice íntima-media carotídeo: valores de normalidad desde los 4 años. *Nutr Hosp.* 2013;28:1171–6.
238. Groner JA, Joshi M, Bauer JA. Pediatric Precursors of Adult Cardiovascular Disease: Noninvasive Assessment of Early Vascular Changes in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2006 Oct 2;118(4):1683.
239. Aggoun Y, Szezepanski I, Bonnet D. Noninvasive Assessment of Arterial Stiffness and Risk of Atherosclerotic Events in Children. *Pediatr Res.* 2005 Aug;58(2):173–8.
240. Matteoni CA. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology.* 1999;116:1413–9.
241. Fujita K. Dysfunctional Very-Low-Density Lipoprotein Synthesis and Release Is a Key Factor in Nonalcoholic Steatohepatitis Pathogenesis. *Hepatology.* 2009;50:772–80.
242. Florentino L. Increased tumor necrosis factor alpha-converting enzyme activity induces insulin resistance and hepatosteatosis in mice. *Hepatology.* 2010;51:103–10.
243. 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 Jun;103(6):1372–9.
244. Martín V. Etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólica. *Rev Esp Enfermedades Dig.* 2013;105(7):409–20.
245. Lorbek G, Rozman D. Cholesterol and Inflammation at the Crossroads of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Atherogenesis. In: Sampath Parthasarathy, editor. *Atherogenesis* [Internet]. InTech; 2012. Available from: <https://www.intechopen.com/books/atherogenesis/cholesterol-and-inflammation-at-the-crossroads-of-non-alcoholic-fatty-liver-disease-nafld-and-athero>
246. Huang JS. Childhood obesity for pediatric gastroenterologists. *J Pediatr Gastroenterology Nutr.* 2013 Jan;56(1):99–109.
247. Loomba R, Sirlin CB, Schwimmer JB, Lavine JE. Advances in Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatol Baltim Md.* 2009 Oct;50(4):1282–93.
248. Musso G. Dietary Habits and Their Relations to Insulin Resistance and Postprandial Lipemia in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology.* 2003;37:909–16.
249. Benotti P. The impact of obstructive sleep apnea on nonalcoholic fatty liver disease in patients with severe obesity. *Obesity.* 2016;24:871–7.
250. Marchesini U. Low Ghrelin Concentrations in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Are Related to Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5674–9.
251. Kim HJ. Metabolic Significance of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Nonobese, Nondiabetic Adults. *Arch Intern Med.* 2004;164(19):2169–75.

252. Chitturi S. NASH and Insulin Resistance: Insulin Hypersecretion and Specific Association With the Insulin Resistance Syndrome. *Hepatology*. 2002;35:373–9.
253. Koruk M. Serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2003;37(2):177–82.
254. 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 Jul 14;118(3):277.
255. Park BH, Yoon JM, Kim JH, Moon JH, Lee YH, Jang SM, et al. Pathologic Impact of Insulin Resistance and Sensitivity on the Severity of Liver Histopathology in Pediatric Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Yonsei Med J*. 2017 Jul;58(4):756–62.
256. Love-Osborne KA, Nadeau KJ, Sheeder J, Fenton LZ, Zeitler P. Presence of the metabolic syndrome (MS) in obese adolescents predicts impaired glucose tolerance (IGT) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med*. 2008 Jun;42(6):543–8.
257. Feldstein AE, Charatcharoenwitthaya P, Treeprasertsuk S, Benson JT, Enders FB, Angulo P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20-years. *Gut*. 2009 Nov;58(11):1538–44.
258. Zhang H, Yang H, Lai C, Xu X, Huang K, Fu J. Quantitative relationship between liver fat content and metabolic syndrome in obese children and adolescents. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 Jul 1;83(1):43–9.
259. Lavine JE. Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population. *Clin Liver Dis*. 2004;8:549–58.
260. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of Fatty Liver in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2006 Oct 2;118(4):1388.
261. Kohli R, Sunduram S, Mouzaki M, Ali S, Sathya P, Abrams S, et al. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a report from the Expert Committee on Nonalcoholic Fatty Liver Disease (ECON). *J Pediatr*. 2016 May;172:9–13.
262. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Baltim Md*. 2005 Jun;41(6):1313–21.
263. LaBrecque D, Abbas Z, Ferenci P. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis [Internet]. World Gastroenterology Organisation; 2012. Available from: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/naflid-nash/naflid-nash-english>
264. Shannon A, Alkhoury N, Carter-Kent C, Monti L, Devito R, Lopez R, et al. Ultrasonographic Quantitative Estimation of Hepatic Steatosis in Children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011 Aug;53(2):190–5.
265. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, et al. Diagnostic Accuracy and Reliability of Ultrasonography for the Detection of Fatty Liver: A Meta-Analysis. *Hepatol Baltim Md*. 2011 Sep 2;54(3):1082–90.

266. Kim SH, Lee JM, Kim JH, Kim KG, Han JK, Lee KH, et al. Appropriateness of a Donor Liver with Respect to Macrosteatosis: Application of Artificial Neural Networks to US Images—Initial Experience. *Radiology*. 2005 Mar 1;234(3):793–803.
267. Singh D, Das C, Baruah M. Imaging of non alcoholic fatty liver disease: A road less travelled. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013 Dec 1;17(6):990–5.
268. Haque M, Robinson C, Owen D, Yoshida EM, Harris A. Comparison of acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) to liver biopsy histologic scores in the evaluation of chronic liver disease: A pilot study. *Ann Hepatol*. 2010 Sep;9(3):289–93.
269. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin H-M, et al. Sleep Apnea and Daytime Sleepiness and Fatigue: Relation to Visceral Obesity, Insulin Resistance, and Hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Mar 1;85(3):1151–8.
270. Nieminen P. Growth and biochemical markers of growth in children with snoring and obstructive sleep apnea. *Pediatrics*. 2002;109:e55.
271. Nisbet LC. Preschool children with obstructive sleep apnea: the beginnings of elevated blood pressure? *Sleep*. 2013;36(8):1219–26.
272. Verhulst SL, Schrauwen N, Haentjens D, Suys B, Rooman RP, Van Gaal L, et al. Sleep-disordered breathing in overweight and obese children and adolescents: prevalence, characteristics and the role of fat distribution. *Arch Dis Child*. 2007 Mar;92(3):205–8.
273. Henderon RC. Prevalence of late-onset tibia vara. *J Pediatr Orthop*. 2013 Apr;(13(2)):255–8.
274. Dimitri P. Fat and bone in children: differential effects of obesity on bone size and mass according to fracture history. *J Bone Miner Res*. 2010 Mar;25(3):527–36.
275. Chan G. Musculoskeletal effects of obesity. *Curr Opin Pediatr*. 2009 Feb;21(1):65–70.
276. Wang Y. Is Obesity Associated With Early Sexual Maturation? A Comparison of the Association in American Boys Versus Girls. *Pediatrics*. 2002 Nov 1;110(5):903.
277. Garn SM. Nutrition, growth, development, and maturation: findings from the tenstate nutrition survey of 1968-1970. *Pediatrics*. 1975;56:306.
278. Khan NA, Raine LB, Donovan SM, Hillman CH. IV. The cognitive implications of obesity and nutrition in childhood. *Monogr Soc Res Child Dev*. 2014 Dec;79(4):51–71.
279. Dietz WH. Health Consequences of Obesity in Youth: Childhood Predictors of Adult Disease. *Pediatrics*. 1998;101(Suppl):s518–24.
280. Schwimmer JB, Burwinkle TM, Varni JW. Health-related quality of life of severely obese children and adolescents. *JAMA*. 2003 Apr 9;289(14):1813–9.
281. Steinberger J, Daniels SR, Hagberg N, Isasi CR, Kelly AS, Lloyd-Jones D, et al. Cardiovascular Health Promotion in Children: Challenges and Opportunities for 2020 and Beyond: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016 Sep 19;134(12):e236.
282. Gaeta G, De Michele M, Cuomo S, Guarini P, Foglia MC, Bond MG, et al. Arterial Abnormalities in the Offspring of Patients with Premature Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2000 Sep 21;343(12):840–6.

283. Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: The cardiovascular risk in young finns study. *JAMA*. 2003 Nov 5;290(17):2277–83.
284. Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, Fujimoto E, Miyagawa S, Abe I, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. *Dig Dis Sci*. 1995 Sep 1;40(9):2002–9.
285. Yan Y, Hou D, Zhao X, Liu J, Cheng H, Wang Y, et al. Childhood Adiposity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adulthood. *Pediatrics* [Internet]. 2017 Mar 29; Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2017/03/27/peds.2016-2738.abstract>
286. Nieminen P, Löppönen T, Tolonen U, Lanning P, Knip M, Löppönen H. Growth and Biochemical Markers of Growth in Children With Snoring and Obstructive Sleep Apnea. *Pediatrics*. 2002 Apr 1;109(4):e55.
287. Nisbet LC, Yiallourou SR, Biggs SN, Nixon GM, Davey MJ, Trinder JA, et al. Preschool Children with Obstructive Sleep Apnea: The Beginnings of Elevated Blood Pressure? *Sleep*. 2012 Oct;36(8):1219–26.
288. Koebnick C. Pediatric obesity and gallstone disease: results from a cross-sectional study of over 510,000 youth. *J Pediatr Gastroenterology Nutr*. 2012 Sep;55(3):328–33.
289. Pasquali R, Gambineri A, Anconetani B, Vicennati V, Colitta D, Caramelli E, et al. The natural history of the metabolic syndrome in young women with the polycystic ovary syndrome and the effect of long-term oestrogen–progestagen treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999 Apr 1;50(4):517–27.
290. Kurella M, Lo JC, Chertow GM. Metabolic Syndrome and the Risk for Chronic Kidney Disease among Nondiabetic Adults. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Jul 1;16(7):2134–40.
291. Choi HK, Ford ES. Prevalence of the Metabolic Syndrome in Individuals with Hyperuricemia. *Am J Med*. 120(5):442–7.
292. Brara SM. Pediatric Idiopathic Intracranial Hypertension and Extreme Childhood Obesity. *J Pediatr*. 2012 Oct;161(4):602–7.
293. Skinner AC, Perrin EM, Moss LA, Skelton JA. Cardiometabolic Risks and Severity of Obesity in Children and Young Adults. *N Engl J Med*. 2015 Sep 30;373(14):1307–17.
294. Lauer RM, Clarke WR. Childhood Risk Factors for High Adult Blood Pressure: The Muscatine Study. *Pediatrics*. 1989 Oct 1;84(4):633.
295. Sun SS, Grave GD, Siervogel RM, Pickoff AA, Arslanian SS, Daniels SR. Systolic Blood Pressure in Childhood Predicts Hypertension and Metabolic Syndrome Later in Life. *Pediatrics*. 2007 Feb 1;119(2):237.
296. Twig G, Yaniv G, Levine H, Leiba A, Goldberger N, Derazne E, et al. Body-Mass Index in 2.3 Million Adolescents and Cardiovascular Death in Adulthood. *N Engl J Med*. 2016 Apr 13;374(25):2430–40.
297. Kannel WB, Sorlie P. Some health benefits of physical activity: The framingham study. *Arch Intern Med*. 1979 Aug 1;139(8):857–61.
298. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med*. 2013 Feb 25;368(14):1279–90.

299. Wang Y, Wu Y, Wilson RF, Bleich S, Cheskin L, Weston C, et al. Childhood Obesity Prevention Programs: Comparative Effectiveness Review and Meta-Analysis. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013.
300. Kavey R-EW, Allada V, Daniels SR, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger JW, et al. Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients. *Circulation*. 2006 Dec 11;114(24):2710.
301. 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 Dec 7;(12):CD001871.
302. Aecosan - Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición [Internet]. [cited 2017 Aug 4]. Available from: http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/web/nutricion/seccion/estrategia_naos.htm
303. Austin S, Field AE, Wiecha J, Peterson KE, Gortmaker SL. The impact of a school-based obesity prevention trial on disordered weight-control behaviors in early adolescent girls. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005 Mar 1;159(3):225–30.
304. Daniels SR, Hassink SG. The Role of the Pediatrician in Primary Prevention of Obesity. *Pediatrics*. 2015 Jul 1;136(1):e275.
305. Gidding SS, Lichtenstein AH, Faith MS, Karpyn A, Mennella JA, Popkin B, et al. Implementing American Heart Association Pediatric and Adult Nutrition Guidelines. *Circulation*. 2009 Mar 2;119(8):1161.
306. Gutiérrez García, JJ, Martínez Moreno, F, Torres Chacón, MD, López Arnaldos, JT, González Pérez, AM, Moreno Reventós, E. Plan de Educación para la Salud en la Escuela de la Región de Murcia. Addenda 2016. Murcia: Consejería de Sanidad; 2016. 59 p.
307. American Heart Association. Dietary Recommendations for Healthy Children [Internet]. Available from: http://www.heart.org/HEARTORG/HealthyLiving/HealthyKids/HowtoMakeaHealthyHome/Dietary-Recommendations-for-Healthy-Children_UCM_303886_Article.jsp#.WHZwSVz3bvY
308. Joint WHO/FAO Expert Consultation. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. Geneva: WHO/FAO; 2003. (WHO Technical Report Series).
309. Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN). Recomendaciones para prevenir la obesidad y el sobrepeso y mantener un buen estado nutricional de la SEEN [Internet]. [cited 2017 Aug 6]. Available from: https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/infancia/recomendaciones_seen_infancia.htm
310. Resolution WHA55.23. Diet, physical activity and health. In: Fifty-fifth World Health Assembly, Geneva, 13-18 May 2002. Volume 1. Resolutions and decisions, annexes. Geneva, World Health Organization, 2002 (document WHA55/2002/REC/1):28-30Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases.
311. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep*. 1985;100(2):126–31.
312. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Prevención y el Tratamiento de la Obesidad Infantojuvenil. Guía de Práctica Clínica sobre la Prevención y el Tratamiento de la Obesidad Infantojuvenil. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de

Sanidad y Política Social. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; 2009 p. 154. (Centro Cochrane Iberoamericano, editor. Guías de Práctica Clínica en el SNS).

313. American Heart Association. The AHA's Recommendations for Physical Activity in Children [Internet]. Available from: http://www.heart.org/HEARTORG/HealthyLiving/HealthyKids/ActivitiesforKids/The-AHAs-Recommendations-for-Physical-Activity-in-Children_UCM_304053_Article.jsp#.WHZ8PVz3bvZ
314. 2008 Physical Activity Guidelines for Americans - paguide.pdf [Internet]. [cited 2017 Jun 29]. Available from: <https://health.gov/paguidelines/pdf/paguide.pdf>
315. OMS | La actividad física en los jóvenes [Internet]. [cited 2017 Jun 25]. Available from: http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_young_people/es/
316. Aznar Laín S, Webster T. Actividad física y salud en la infancia y la adolescencia. Guía para todas las personas que participan en su educación. Madrid: Ministerio de Educación y Ciencia. Ministerio de Sanidad y Consumo;
317. Plowman SA. Children Aren't Miniature Adults: Similarities and Differences in Physiological Responses to Exercise Part 2*. ACSMs Health Fit J [Internet]. 2001;5(6). Available from: http://journals.lww.com/acsm-healthfitness/Fulltext/2001/05060/Children_Aren_t_Miniature_Adults__Similarities_and.6.aspx
318. Intensive Training and Sports Specialization in Young Athletes. *Pediatrics*. 2000 Jul 1;106(1):154.
319. Oude Luttikhuis H, Baur L, Jansen H, Shrewsbury VA, O'Malley C, Stolk RP, et al. Interventions for treating obesity in children. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2009;(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001872.pub2>
320. Rajmil L, Bel J, Clofent R, Cabezas C, Castell C, Espallargues M. Intervenciones clínicas en sobrepeso y obesidad: revisión sistemática de la literatura 2009-2014. *An Pediatr*. 2017 Apr;86(4):197-212.
321. Kharofa RY, Copeland KA, Sucharew H, Meurer JR. Randomized controlled trial of a Wellness Action Plan to promote healthy diet and activity in pediatric primary care. *Prev Med Rep*. 2015;2:899-905.
322. Kalarchian MA, Levine MD, Arslanian SA, Ewing LJ, Houck PR, Cheng Y, et al. Family-based treatment of severe pediatric obesity: A randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2009 Oct;124(4):1060-8.
323. Savoye M, Nowicka P, Shaw M, Yu S, Dziura J, Chavent G, et al. Long-term Results of an Obesity Program in an Ethnically Diverse Pediatric Population. *Pediatrics*. 2011 Mar;127(3):402-10.
324. Danielsson P, Kowalski J, Ekblom Ö, Marcus C. Response of severely obese children and adolescents to behavioral treatment. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012 Dec 1;166(12):1103-8.
325. Levine MD, Ringham RM, Kalarchian MA, Wisniewski L, Marcus MD. Is family-based behavioral weight control appropriate for severe pediatric obesity? *Int J Eat Disord*. 2001 Nov 1;30(3):318-28.
326. Reinehr T. Lifestyle intervention in obese children with nonalcoholic fatty liver disease: 2-year follow-up study. *Arch Dis Child*. 2009;94:437-42.

327. Blüher S, Petroff D, Wagner A, Warich K, Gausche R, Klemm T, et al. The one year exercise and lifestyle intervention program KLAKS: Effects on anthropometric parameters, cardiometabolic risk factors and glycemic control in childhood obesity. *Metab - Clin Exp*. 63(3):422–30.
328. Gussinyer S, García-Reyna NI, Carrascosa A, Gussinyer M, Yeste D, Clemente M, et al. Cambios antropométricos, dietéticos y psicológicos tras la aplicación del programa «Niñ@s en movimiento» en la obesidad infantil. *Med Clínica*. 2008;131(7):245–9.
329. Reinehr T, Andler W. Changes in the atherogenic risk factor profile according to degree of weight loss. *Arch Dis Child*. 2004 May;89(5):419–22.
330. Spear BA, Barlow SE, Ervin C, Ludwig DS, Saelens BE, Schetzina KE, et al. Recommendations for Treatment of Child and Adolescent Overweight and Obesity. *Pediatrics*. 2007 Nov 30;120(Supplement 4):S254.
331. European Medicines Agency - - Sibutramine [Internet]. [cited 2017 Aug 6]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Sibutramine/human_referral_000219.jsp
332. Strasser B, Siebert U, Schobersberger W. Resistance Training in the Treatment of the Metabolic Syndrome. *Sports Med*. 2010 May 1;40(5):397–415.
333. Carnethon MR, Gidding SS, Nehgme R, Sidney S, Jacobs, Jr DR, et al. Cardiorespiratory fitness in young adulthood and the development of cardiovascular disease risk factors. *JAMA*. 2003 Dec 17;290(23):3092–100.
334. LaMonte MJ, Barlow CE, Jurca R, Kampert JB, Church TS, Blair SN. Cardiorespiratory fitness is inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: a prospective study of men and women. *Circulation*. 2005 Jul 26;112(4):505–12.
335. Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT, Mumford JE, Afshin A, Estep K, et al. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The BMJ*. 2016;354:i3857.
336. Lemes ÍR, Ferreira PH, Linares SN, Machado AF, Pastre CM, Netto J. Resistance training reduces systolic blood pressure in metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Sports Med*. 2016 Dec;50(23):1438–42.
337. Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Exercise type and intensity in relation to coronary heart disease in men. *JAMA*. 2002 Oct 23;288(16):1994–2000.
338. Reddigan JJ, Ardern CI, Riddell MC, Kuk JL. Relation of Physical Activity to Cardiovascular Disease Mortality and the Influence of Cardiometabolic Risk Factors. *Am J Cardiol*. 108(10):1426–31.
339. Shiroma EJ, Lee I-M. Physical Activity and Cardiovascular Health. *Circulation*. 2010 Aug 16;122(7):743.
340. Lee I-M, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT. Impact of Physical Inactivity on the World's Major Non-Communicable Diseases. *Lancet*. 2012 Jul 21;380(9838):219–29.

341. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet Lond Engl*. 2004 Sep 11;364(9438):937–52.
342. Wendel-Vos G, Schuit A, Feskens E, Boshuizen H, Verschuren W, Saris W, et al. Physical activity and stroke. A meta-analysis of observational data. *Int J Epidemiol*. 2004 Aug 1;33(4):787–98.
343. Howard VJ, McDonnell MN. Physical Activity in Primary Stroke Prevention. *Stroke*. 2015 May 22;46(6):1735.
344. Wen CP, Wai JPM, Tsai MK, Yang YC, Cheng TYD, Lee M-C, et al. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet Lond Engl*. 2011 Oct 1;378(9798):1244–53.
345. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA*. 2009 May 20;301(19):2024–35.
346. Garatachea N, Santos-Lozano A, Sanchis-Gomar F, Fiuza-Luces C, Pareja-Galeano H, Emanuele E, et al. Elite athletes live longer than the general population: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2014 Sep;89(9):1195–200.
347. Arem H, Moore SC, Patel A, Hartge P, Berrington de Gonzalez A, Visvanathan K, et al. Leisure time physical activity and mortality: a detailed pooled analysis of the dose-response relationship. *JAMA Intern Med*. 2015 Jun;175(6):959–67.
348. Paffenbarger RS, Hyde RT, Wing AL, Lee IM, Jung DL, Kampert JB. The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N Engl J Med*. 1993 Feb 25;328(8):538–45.
349. Franco OH, de Laet C, Peeters A, Jonker J, Mackenbach J, Nusselder W. Effects of physical activity on life expectancy with cardiovascular disease. *Arch Intern Med*. 2005 Nov 14;165(20):2355–60.
350. Powell KE, Thompson PD, Caspersen CJ, Kendrick JS. Physical activity and the incidence of coronary heart disease. *Annu Rev Public Health*. 1987;8:253–87.
351. Noda H, Iso H, Toyoshima H, Date C, Yamamoto A, Kikuchi S, et al. Walking and sports participation and mortality from coronary heart disease and stroke. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Nov 1;46(9):1761–7.
352. Marque A, Santos R, Ekelund U, Sardinha LB. Association between Physical Activity, Sedentary Time, and Healthy Fitness in Youth. *Med Sci Sports Exerc* [Internet]. 2015;47(3). Available from: http://journals.lww.com/acsm-msse/Fulltext/2015/03000/Association_between_Physical_Activity,_Sedentary.15.aspx
353. Strong WB, Malina RM, Blimkie CJR, Daniels SR, Dishman RK, Gutin B, et al. Evidence Based Physical Activity for School-age Youth. *J Pediatr*. 146(6):732–7.
354. Sardinha LB, Baptista F, Ekelund U. Objectively Measured Physical Activity and Bone Strength in 9-Year-Old Boys and Girls. *Pediatrics*. 2008 Sep 1;122(3):e728.

355. Janz KF, Gilmore JM, Burns TL, Levy SM, Torner JC, Willing MC, et al. Physical activity augments bone mineral accrual in young children: The Iowa Bone Development Study. *J Pediatr*. 148(6):793–9.
356. Cordova A, Villa G, Sureda A, Rodriguez-Marroyo JA, Sánchez-Collado MP. Actividad física y factores de riesgo cardiovascular de niños españoles de 11-13 años. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(07):620–6.
357. Ekelund U, Luan J, Sherar LB, et al. Moderate to vigorous physical activity and sedentary time and cardiometabolic risk factors in children and adolescents. *JAMA*. 2012 Feb 15;307(7):704–12.
358. Farpour-Lambert NJ, Aggoun Y, Marchand LM, Martin XE, Herrmann FR, Beghetti M. Physical Activity Reduces Systemic Blood Pressure and Improves Early Markers of Atherosclerosis in Pre-Pubertal Obese Children. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Dec 15;54(25):2396–406.
359. Janz K, Dawson J, T Mahoney L. Increases in Physical Fitness During Childhood Improve Cardiovascular Health During Adolescence: The Muscatine Study. Vol. 23 Suppl 1. 2002. S15 p.
360. Levin S, Lowry R, Brown DR, Dietz WH. Physical activity and body mass index among us adolescents: Youth risk behavior survey, 1999. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003 Aug 1;157(8):816–20.
361. Meyer AA, Kundt G, Lenschow U, Schuff-Werner P, Kienast W. Improvement of Early Vascular Changes and Cardiovascular Risk Factors in Obese Children After a Six-Month Exercise Program. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Nov 7;48(9):1865–70.
362. Sadoh WE, Sadoh AE, Onyiriuka AN. Physical activity, body mass index and blood pressure in primary school pupils attending private schools. *Afr Health Sci*. 2016 Dec;16(4):947–53.
363. Gunter KB, Nader PA, John DH. Physical activity levels and obesity status of Oregon Rural Elementary School children. *Prev Med Rep*. 2015 Jan 1;2:478–82.
364. Watts K, Beye P, Siafarikas A, O’Driscoll G, Jones TW, Davis EA, et al. Effects of exercise training on vascular function in obese children. *J Pediatr*. 2004 May 1;144(5):620–5.
365. Drake KM. Influence of Sports, Physical Education, and Active Commuting to School on Adolescent Weight Status. *Pediatrics*. 2012;130:e296–304.
366. Berkey CS. One-Year Changes in Activity and in Inactivity Among 10- to 15-Year-Old Boys and Girls: Relationship to Change in Body Mass Index. *Pediatrics*. 2003;111(4):836–43.
367. Pahkala K, Heinonen OJ, Lagström H, Hakala P, Hakanen M, Hernelahti M, et al. Clustered metabolic risk and leisure-time physical activity in adolescents: effect of dose? *Br J Sports Med*. 2012 Jan 12;46(2):131.
368. Henderson M, Benedetti A, Barnett TA, Mathieu M, Deladoëy J, Gray-Donald K. Influence of adiposity, physical activity, fitness, and screen time on insulin dynamics over 2 years in children. *JAMA Pediatr*. 2016 Mar 1;170(3):227–35.
369. Benson AC, Torode ME, Fiatarone Singh MA. The effect of high-intensity progressive resistance training on adiposity in children: a randomized controlled trial. *Int J Obes*. 2008 Feb 19;32(6):1016–27.
370. Bremer AA. 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(4):328–35.
371. Vale S, Trost SG, Rêgo C, Abreu S, Mota J. Physical Activity, Obesity Status, and Blood Pressure in Preschool Children. *J Pediatr*. 167(1):98–102.
372. Shea S, Basch CE, Gutin B, Stein AD, Contento IR, Irigoyen M, et al. The Rate of Increase in Blood Pressure in Children 5 Years of Age Is Related to Changes in Aerobic Fitness and Body Mass Index. *Pediatrics*. 1994 Oct 1;94(4):465.
373. Gopinath B, Hardy LL, Kifley A, Baur LA, Mitchell P. Activity Behaviors in Schoolchildren and Subsequent 5-yr Change in Blood Pressure. *Med Sci Sports Exerc* [Internet]. 2014;46(4). Available from: http://journals.lww.com/acsm-msse/Fulltext/2014/04000/Activity_Behaviors_in_Schoolchildren_and.11.aspx
374. Sung R, Yu C, Chang S, Mo S, Woo K, Lam C. Effects of dietary intervention and strength training on blood lipid level in obese children. *Arch Dis Child*. 2002 Jun;86(6):407–10.
375. Isasi CR, Deckelbaum RJ, Tracy RP, Starc TJ, Berglund L, Shea S. Physical Fitness and C-Reactive Protein Level in Children and Young Adults: The Columbia University BioMarkers Study. *Pediatrics*. 2003 Feb 1;111(2):332.
376. Garcia-Hermoso A, Ceballos-Ceballos RJM, Poblete-Aro CE, Hackney AC, Mota J, Ramirez-Velez R. Exercise, adipokines and pediatric obesity: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes*. 2017 Apr;41(4):475–82.
377. Nobili V, Marcellini M, Devito R, Ciampalini P, Piemonte F, Comparcola D, et al. NAFLD in children: A prospective clinical-pathological study and effect of lifestyle advice. *Hepatology*. 2006 Aug 1;44(2):458–65.
378. Pahkala K, Hietalampi H, Laitinen TT, Viikari JSA, Rönnemaa T, Niinikoski H, et al. Ideal Cardiovascular Health in Adolescence. *Circulation*. 2013 May 28;127(21):2088.
379. Pahkala K, Laitinen TT, Heinonen OJ, Viikari JSA, Rönnemaa T, Niinikoski H, et al. Association of Fitness With Vascular Intima-Media Thickness and Elasticity in Adolescence. *Pediatrics*. 2013 Jul 1;132(1):e77.
380. Pahkala K, Heinonen OJ, Simell O, Viikari JSA, Rönnemaa T, Niinikoski H, et al. Association of Physical Activity With Vascular Endothelial Function and Intima-Media Thickness. *Circulation*. 2011 Oct 31;124(18):1956.
381. Naylor LH, Davis EA, Kalic RJ, Paramalingam N, Abraham MB, Jones TW, et al. Exercise training improves vascular function in adolescents with type 2 diabetes. *Physiol Rep*. 2016 Feb;4(4):e12713.
382. Martin A, Saunders DH, Shenkin SD, Sproule J. Lifestyle intervention for improving school achievement in overweight or obese children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014;(3). Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009728.pub2>
383. Donnelly JE, Hillman CH, Castelli D, Etnier JL, Lee S, Tomporowski P, et al. Physical Activity, Fitness, Cognitive Function, and Academic Achievement in Children: A Systematic Review. *Med Sci Sports Exerc*. 2016 Jun;48(6):1197–222.
384. Menschik D, Ahmed S, Alexander MH, Blum Rm. Adolescent physical activities as predictors of young adult weight. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008 Jan 1;162(1):29–33.

385. McCarthy HD, Cole TJ, Fry T, Jebb SA, Prentice AM. Body fat reference curves for children. *Int J Obes*. 2006 Feb 14;30(4):598–602.
386. 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 Jul 2;106(1):143.
387. Schwimmer JB, Dunn W, Norman GJ, Pardee PE, Middleton MS, Kerkar N, et al. SAFETY study: Alanine aminotransferase cutoff values are set too high for reliable detection of pediatric chronic liver disease. *Gastroenterology*. 2010 Apr;138(4):1357–64.e2.
388. Watts K, Beye P, Siafarikas A, Davis EA, Jones TW, O'Driscoll G, et al. Exercise training normalizes vascular dysfunction and improves central adiposity in obese adolescents. *J Am Coll Cardiol*. 2004 May 19;43(10):1823–7.
389. Gutiérrez R, Aldea L, del Mar Cavia M, Alonso-Torre SR. Relación entre la composición corporal y la práctica deportiva en adolescentes. *Nutr Hosp*. 2015;32(1):336–45.
390. Rosner B, Cook N, Portman R, Daniels S, Falkner B. Determination of blood pressure percentiles in normal-weight children: some methodological issues. *Am J Epidemiol*. 2008 Mar 15;167(6):653–66.
391. Saviano MC, Brunetti F, Rubino A, Franzese A, Vajro P, Argenziano A, et al. Liver Involvement in Obese Children (Ultrasonography and Liver Enzyme Levels at Diagnosis and During Follow-up in an Italian Population). *Dig Dis Sci*. 1997 Jul 1;42(7):1428–32.
392. 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 Sep;7(3):228–34.
393. Pulgarón ER. Childhood Obesity: A Review of Increased Risk for Physical and Psychological Co-morbidities. *Clin Ther*. 2013 Jan;35(1):A18–32.
394. Adams RJ, Appleton S, Wilson DH, Taylor AW, Dal Grande E, Chittleborough C, et al. Population Comparison of Two Clinical Approaches to the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care*. 2005 Oct 25;28(11):2777.
395. 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 Dec;92(12):1067–72.
396. Redondo-Del-Rio MP, Camina-Martin MA, Marugan-de-Miguelsanz J-M, de-Mateo-Silleras B. Bioelectrical impedance vector reference values for assessing body composition in a Spanish child and adolescent population. *Am J Hum Biol Off J Hum Biol Counc*. 2017 Jul 8;29(4).
397. 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 Aug 1;157(8):821–7.
398. Dubose KD, Stewart EE, Charbonneau SR, Mayo MS, Donnelly JE. Prevalence of the metabolic syndrome in elementary school children. *Acta Pædiatrica*. 2006 Aug 1;95(8):1005–11.

399. Lambert M, Delvin EE, Levy E, O'Loughlin J, Paradis G, Barnett T, et al. Prevalence of cardiometabolic risk factors by weight status in a population-based sample of Quebec children and adolescents. *Can J Cardiol*. 2008 Jul;24(7):575–83.
400. Falkner B, Gidding SS, Ramirez-Garnica G, Wiltrout SA, West D, Rappaport EB. The relationship of body mass index and blood pressure in primary care pediatric patients. *J Pediatr*. 148(2):195–200.
401. Freedman DS. Cardiovascular Risk Factors and Excess Adiposity Among Overweight Children and Adolescents: The Bogalusa Heart Study. *J Pediatr*. 2007;150:12–7.
402. Böhm B, Hartmann K, Buck M, Oberhoffer R. Sex differences of carotid intima-media thickness in healthy children and adolescents. *Atherosclerosis*. 2009 Oct 1;206(2):458–63.
403. Lawlor D, Ebrahim S, Whincup P, Sterne J, Papacosta O, Wannamethee G, et al. Sex differences in body fat distribution and carotid intima media thickness: cross sectional survey using data from the British regional heart study. *J Epidemiol Community Health*. 2004 Aug;58(8):700–4.
404. Atabek ME, Eklioğlu BS, Akyürek N. Reevaluation of the Prevalence of Metabolic Syndrome in an Urban Area of Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013 Mar;5(1):50–4.
405. Davis CL, Pollock NK, Waller JL, Allison JD, Dennis BA, Bassali R, et al. Exercise dose and diabetes risk in overweight and obese children: A randomized, controlled trial. *JAMA J Am Med Assoc*. 2012 Sep 19;308(11):1103–12.
406. Carrel AL, Clark R, Peterson SE, Nemeth BA, Sullivan J, Allen DB. Improvement of fitness, body composition, and insulin sensitivity in overweight children in a school-based exercise program: A randomized, controlled study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005 Oct 1;159(10):963–8.
407. Ferguson M, Gutin B, Le N, Karp W, Litaker M, Humphries M, et al. Effects of exercise training and its cessation on components of the insulin resistance syndrome in obese children. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999;23(8).
408. Wickham EP, Stern M, Evans RK, Bryan DL, Moskowitz WB, Clore JN, et al. Prevalence of the Metabolic Syndrome Among Obese Adolescents Enrolled in a Multidisciplinary Weight Management Program: Clinical Correlates and Response to Treatment. *Metab Syndr Relat Disord*. 2009 Jun;7(3):179–86.
409. Lazaar N, Aucouturier J, Ratel S, Rance M, Meyer M, Duché P. Effect of physical activity intervention on body composition in young children: influence of body mass index status and gender. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2007 Sep;96(9):1315–20.
410. Tell G, Vellar O. Noncommunicable disease risk factor intervention in Norwegian adolescents: the Oslo Youth Study. *Cardiovasc Risk Factors Child Epidemiol Prev*. 1987;203–17.
411. Salmon J, Ball K, Hume C, Booth M, Crawford D. Outcomes of a group-randomized trial to prevent excess weight gain, reduce screen behaviours and promote physical activity in 10-year-old children: Switch-Play. *Int J Obes*. 2008 Feb 5;32(4):601–12.
412. Gortmaker SL, Peterson K, Wiecha J, et al. Reducing obesity via a school-based interdisciplinary intervention among youth: Planet health. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1999 Apr 1;153(4):409–18.

413. Tamir D, Feurstein A, Brunner S, Halfon S-T, Reshef A, Palti H. Primary prevention of cardiovascular diseases in childhood: Changes in serum total cholesterol, high density lipoprotein, and body mass index after 2 years of intervention in Jerusalem schoolchildren age 7–9 years. *Prev Med.* 1990 Jan 1;19(1):22–30.
414. Resaland GK, Anderssen SA, Holme IM, Mamen A, Andersen LB. Effects of a 2-year school-based daily physical activity intervention on cardiovascular disease risk factors: the Sogndal school-intervention study. *Scand J Med Sci Sports.* 2011 Dec;21(6):e122–31.
415. Owens S, Gutin B, Allison J, Riggs S, Ferguson M, Litaker M, et al. Effect of physical training on total and visceral fat in obese children. *Med Sci Sports Exerc.* 1999;31:143–8.
416. Nassis GP, Papantakou K, Skenderi K, Triandafillopoulou M, Kavouras SA, Yannakoulia M, et al. Aerobic exercise training improves insulin sensitivity without changes in body weight, body fat, adiponectin, and inflammatory markers in overweight and obese girls. *Metabolism.* 2005 Nov 1;54(11):1472–9.
417. Kelly AS, Steinberger J, Olson TP, Dengel DR. In the absence of weight loss, exercise training does not improve adipokines or oxidative stress in overweight children. *Metabolism.* 2007 Jul 1;56(7):1005–9.
418. Janssen I, Wong SL, Colley R, Tremblay MS. The fractionalization of physical activity throughout the week is associated with the cardiometabolic health of children and youth. *BMC Public Health.* 2013;13:554–554.
419. Garcia-Hermoso A, Gonzalez-Ruiz K, Triana-Reina HR, Olloquequi J, Ramirez-Velez R. Effects of Exercise on Carotid Arterial Wall Thickness in Obese Pediatric Populations: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Child Obes Print.* 2017 Apr;13(2):138–45.
420. Anderson EL, Fraser A, Howe LD, Callaway MP, Sattar N, Day C, et al. Physical Activity Is Prospectively Associated With Adolescent Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016 Jan;62(1):110–7.
421. Melo X, Santa-Clara H, Pimenta NM, Martins SS, Minderico CS, Fernhall B, et al. Intima-Media Thickness in 11- to 13-Year-Old Children: Variation Attributed to Sedentary Behavior, Physical Activity, Cardiorespiratory Fitness, and Waist Circumference. *J Phys Act Health.* 2015 May 1;12(5):610–7.
422. Friedemann C, Heneghan C, Mahtani K, Thompson M, Perera R, Ward AM. Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: systematic review and meta-analysis. *BMJ [Internet].* 2012 Sep 25;345. Available from: <http://www.bmj.com/content/345/bmj.e4759.abstract>
423. Flechtner-Mors M, Thamm M, Wiegand S, Reinehr T, Schwab KO, Kiess W, et al. Comorbidities Related to BMI Category in Children and Adolescents: German/Austrian/Swiss Obesity Register APV Compared to the German KiGGS Study. *Horm Res Paediatr.* 2012;77(1):19–26.
424. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D, et al. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *The Lancet.* 358(9291):1400–4.
425. Aggoun Y, Farpour-Lambert NJ, Marchand LM, Golay E, Maggio ABR, Beghetti M. Impaired endothelial and smooth muscle functions and arterial stiffness appear before puberty in obese

- children and are associated with elevated ambulatory blood pressure. *Eur Heart J*. 2008 Mar 1;29(6):792–9.
426. Koopman LP, McCrindle BW, Slorach C, Chahal N, Hui W, Sarkola T, et al. Interaction between Myocardial and Vascular Changes in Obese Children: A Pilot Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 25(4):401–10.e1.
427. 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 May 1;117(5):1560.
428. 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 Jun 1;28(7):852–7.
429. 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 Apr;63(4):423–7.
430. Mager DR, Ling S, Roberts EA. Anthropometric and metabolic characteristics in children with clinically diagnosed nonalcoholic fatty liver disease. *Paediatr Child Health*. 2008 Feb;13(2):111–7.
431. 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 Jul 1;28(1):13–24.
432. 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 Oct 1;143(4):500–5.
433. Reinehr T, Kleber M, Toschke AM. Lifestyle intervention in obese children is associated with a decrease of the metabolic syndrome prevalence. *Atherosclerosis*. 2009 Nov 1;207(1):174–80.
434. Garcia Hermoso A, Saavedra Garcia JM, Escalante Gonzalez Y, Dominguez Pachon AM. Effect of long-term physical exercise program and/or diet on metabolic syndrome in obese boys. *Nutr Hosp*. 2014 Jul 1;30(1):94–103.
435. Elizondo-Montemayor L, Gutierrez NG, Moreno DM, Martínez U, Tamargo D, Treviño M. School-based individualised lifestyle intervention decreases obesity and the metabolic syndrome in Mexican children. Vol. 26. 2013.
436. Mårild S, Russo P, Veidebaum T, Tornaritis M, De Henauw S, De Bourdeaudhuij I, et al. Impact of a community based health-promotion programme in 2- to 9-year-old children in Europe on markers of the metabolic syndrome, the IDEFICS study. *Obes Rev*. 2015 Dec 1;16:41–56.
437. Segura-Jiménez V, Parrilla-Moreno F, Fernández-Santos JR, Esteban-Cornejo I, Gómez-Martínez S, Martínez-Gómez D, et al. Physical fitness as a mediator between objectively measured physical activity and clustered metabolic syndrome in children and adolescents: The UP&DOWN study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 26(11):1011–9.
438. Kelishadi R, Razaghi EM, Gouya MM, Ardalan G, Gheiratmand R, Delavari A, et al. Association of Physical Activity and the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: CASPIAN Study. *Horm Res Paediatr*. 2007;67(1):46–52.

439. Stabelini Neto A, de Campos W, dos Santos GC, Mazzardo Junior O. Metabolic syndrome risk score and time expended in moderate to vigorous physical activity in adolescents. *BMC Pediatr.* 2014;14:42–42.

VIII. ANEXOS

ANEXO I: DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo,, con DNI:.....:

En calidad de PADRE/MADRE o TUTOR LEGAL DEL NIÑO/A:

.....

COLEGIO:..... CURSO

DECLARO:

1) Que mediante el informe aclaratorio que se me entrega a la firma del presente documento he sido suficientemente informado/a del propósito y naturaleza, metodología y fases de la investigación del "PROGRAMA SALUD 5-10", dirigido por el Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Arrixaca", en colaboración con el Ayuntamiento de Molina de Segura, el Hospital de Molina, la Facultad de Ciencias del Deporte de la Universidad de Murcia y la Fundación FISS.

2) Que el Ayuntamiento de Molina de Segura cuenta con personal técnico a mi disposición para dar respuesta a las preguntas aclaratorias que, sobre el estudio, considere.

3) Que la participación de mi hijo es voluntaria, y que en cualquier momento puede abandonar si lo considero oportuno sin que suponga perjuicio de ningún tipo.

4) Que, si una vez realizadas las primeras valoraciones médicas y antropométricas, se considera por parte de la dirección médica de la investigación, que mi hijo/a no cumple los requisitos físicos imprescindibles para participar en el estudio, este podrá ser excluido del mismo.

CONSIENTO: La participación de mi hijo/a en este proyecto, realizando (en su caso) las siguientes pruebas:

- 1) Análisis de sangre: evaluación de hemograma, perfil lipídico (TGC, colesterol total, HDL-Col, LDL-Col), enzimas hepáticas (GOT, GPT, GGT, fosfata alcalina), PCR ultrasensible, glucemia basal, insulina basal, índice de resistencia a la insulina mediante HOMA, FSH, LH (solo en niños mayores de 9 años).
- 2) Exploración ecográfica de hígado y carótidas.
- 3) Cumplimentación de un cuestionario de datos generales. Evaluación de los niveles de actividad físico-deportiva, hábitos alimentarios, el grado de auto concepto físico así como el grado de satisfacción corporal.
- 4) Medición de talla, peso y otras variables antropométricas.
- 5) Pruebas de condición física adaptada a la edad del alumno.
- 6) La participación de mi hijo/a, siempre que sea seleccionado en el grupo de intervención, en el programa de ejercicio físico, de 180 minutos semanales, en un horario comprendido entre las 16 y las 18,30 horas en dos sesiones semanales de 90 minutos, que se realizará en su propio centro o en un centro educativo más próximo.



CONSENTIMIENTO INFORMADO

De acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, la información que ha facilitado y la obtenida como consecuencia de las evaluaciones del

“**PROGRAMA SALUD 5-10**” a las que se va a someter a su hijo será protegida garantizándole la privacidad y la adopción de las medidas oportunas para asegurar el tratamiento confidencial de los datos.

El uso de imágenes de mi hijo/a realizando las pruebas de valoración inicial o final o realizando el programa de entrenamiento “**PROGRAMA SALUD 5-10**”, siempre que sea para actividades divulgativas o científicas.

En Molina de Segura, a de de 2013.

Fdo:.....

ANEXO II: APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA UNIVERSIDAD DE MURCIA

UNIVERSIDAD DE
MURCIA

Vicerrectorado de Investigación
e Internacionalización



COMISIÓN DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN

INFORME DE LA COMISIÓN DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DE MURCIA

Jaime Peris Riera, Catedrático de Universidad y Secretario de la Comisión de Ética de Investigación de la Universidad de Murcia

CERTIFICA:

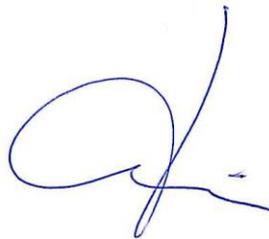
Que D^a. María del Pilar Sainz de Baranda Andújar ha presentado el proyecto de investigación titulado "*Programa Salud 5-10: Programa para la mejora de la condición física relacionada con la salud en escolares de 5 a 10 años*", a la Convocatoria de Ayudas a la Investigación Ignacio H. de Larramendi, Fundación Mapfre 2013.

Que la Comisión de Ética de Investigación analizó toda la documentación presentada, y de conformidad con lo acordado el día 28 de noviembre de 2013¹, por unanimidad se emite informe FAVORABLE desde el punto de vista ético de la investigación.

Y para que conste y tenga los efectos que correspondan, firmo esta certificación, con el visto bueno del Presidente de la Comisión, en Murcia 29 de noviembre de 2013.

Vº Bº
EL PRESIDENTE DE LA COMISIÓN
DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN
DE LA UNIVERSIDAD DE MURCIA


Fdo.: Gaspar Ros Berruezo



¹ A los efectos de lo establecido en el art. 27.5 de la Ley 30/1992 de 26 de noviembre de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del P.A.C. (B.O.E. 27-11), se advierte que el acta de la sesión citada está pendiente de aprobación

ANEXO III: RESULTADOS DEL TEST DE NORMALIDAD

Tabla 38. Resultados del test de normalidad (Kolmogorov-Smirnov)

Variable	p
Edad (años)	0,002
Peso (kg)	0,407
Talla (cm)	0,019
IMC (kg/m ²)	0,028
IMC (z-score)	0,006
% grasa corporal	0,2
PC (cm)	0,086
TAS (mmHg)	0,2
TAD (mmHg)	0,004
Glucosa (mg/dL)	<0,001
Insulina (mUI/L)	<0,001
HOMA	<0,001
GOT (U/L)	<0,001
GOT (U/L)	<0,001
Colesterol total (mg/dL)	0,2
Triglicéridos (mg/dL)	<0,001
HDLc (mg/dL)	0,015
LDLc (mg/dL)	0,2
Número de criterios de SM	<0,001
GIM (mm)	<0,001

IMC: índice de masa corporal. PC: perímetro de cintura. TAS: tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica. HOMA: *Homeostasis Model Assessment*. GOT: Transaminasa glutámico-oxalacética. GPT: Transaminasa glutámico-pirúvica. HDLc: *High Density Lipoprotein*. LDLc: *Low Density Lipoprotein*. SM: síndrome metabólico. GIM: grosor íntima-media.

ANEXO IV: PUBLICACIONES PREVIAS

E. Saura-Guillen, L. Martinez-Gonzalez, M. Arráez-Monllor, MC. Muñoz-Ruiz, J. Madrid-Conesa. **Changes in intima-media thickness (IMT) after exercise in a group of children with overweight and obesity in Murcia, southeast of Spain.** Comunicación al 38th ESPEN (*European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*) Congress.

L. Martínez, E. Saura, J. F. Sánchez, M. C. Muñoz, A. B. Hernández, M. Arráez, M. V. García, J. Madrid, A. M. Hernández. **Results of an scheduled exercise program on anthropometric data and insulin resistance in a school population with obesity of Murcia (southeast of Spain).** Comunicación al 38th ESPEN (*European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*) Congress.

Martínez González L, Saura Guillén E., Muñoz Ruíz C, Sánchez Romera, JF., Madrid Conesa J, Hernández Martínez AM. **Resultados del ejercicio físico programado sobre los datos antropométricos y la resistencia insulínica en una población escolar con obesidad de Murcia.** Comunicación al XXIX Congreso de la Sociedad Española de Arterioesclerosis.

Luz Martínez González, Aisa Fornovi Justo, Raúl Ballester Sajardo, Elena Parreño Caparrós, Clara Palomares Avilés, Salvador Montalbán Larrea, Juan Madrid Conesa. **Prevalencia de síndrome metabólico (SM) en una población de niños en la Región de Murcia. Estudio 5-10.** Comunicación al 59 Congreso SEEN (Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición).

E. Saura Guillén, L. Martinez, M.C. Muñoz, R. Ballester, J.M. Guardia, A. Fornovi, A.M. Hernandez, J. Madrid, R. Sanchez. **Eficacia de la actividad física en la reducción del riesgo cardiovascular subclínico en población escolar con obesidad.** Comunicación al 12 Congreso Nacional SEEDO (Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad).

E. Saura Guillén, L. Martinez, R. Ballester, J.M. Guardia, A. Fornovi, A.M. Hernandez, M.V. Garcia, J. Madrid, M.C. Muñoz. **Eficacia de la actividad física en la reducción de la obesidad infantil.** Comunicación al 12 Congreso Nacional SEEDO (Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad).