

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Facultad de Medicina

Departamento de Farmacología y Pediatría



Tesis doctoral

**Aminoácidos y obesidad:
relación de los niveles de homocisteína, aminoácidos de
cadena ramificada y citrulina con sobrepeso-obesidad
y resistencia insulínica en niños prepuberales**

Rafael López García

Málaga, 2016



Publicaciones y
Divulgación Científica

AUTOR: Rafael López García

 <http://orcid.org/0000-0003-1292-5425>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es

El **Dr. D. Javier Blasco Alonso**, F.E.A. de Pediatría del Hospital Materno-Infantil Regional Universitario de Málaga, y el **Dr. D. Javier Pérez Frías**, Catedrático de Pediatría de la Universidad de Málaga

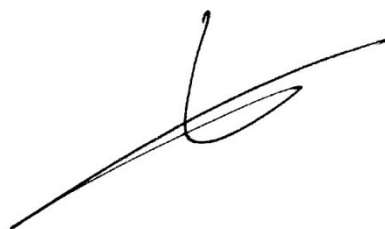
CERTIFICAN:

Que D. Rafael López García ha realizado, bajo la dirección de ellos, una investigación sobre el tema “Aminoácidos y obesidad: relación de los niveles de homocisteína, aminoácidos de cadena ramifica y citrulina con sobrepeso-obesidad y resistencia insulínica en niños prepuberales”, recogiendo personalmente el material necesario, efectuando el análisis de casos, la interpretación de resultados y la redacción de la memoria adjunta, que ha sido revisada por los que suscriben, quienes acuerdan que, en su opinión, es factible de ser presentada como Tesis Doctoral para ser defendida ante el Tribunal correspondiente, a lo que dan su conformidad.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, firman la presente en Málaga.



J. Blasco Alonso



J. Pérez Frías

(...) Y para el investigador no existe alegría comparable a la de un descubrimiento, por pequeño que sea...

Alexander Fleming

AGRADECIMIENTOS

A mis directores de la Tesis Doctoral, D. Javier Pérez Frías y D. Javier Blasco Alonso, me gustaría darles las gracias, antes de nada, por acogerme bajo su dirección y dedicarme su paciencia, disponibilidad y sinceridad. A ambos, mostrarles mi admiración por ser tan cercanos, sencillos, trabajadores y respetuosos. Para mí, fueron, son y serán referentes de cómo debe ser un pediatra. Sin ellos, este proyecto no se habría llevado a cabo.

A mis compañeros pediatras, que me han ayudado en la captación de pacientes desde sus Centros de Salud pese a las dificultades asistenciales a las que nos enfrentamos a la hora de realizar este tipo de investigaciones. Gracias a cada uno de ellos por su tiempo; por haber encontrado ese hueco en sus agendas para este trabajo.

Agradecer a todos los integrantes de la Unidad de Gastroenterología y Nutrición Infantil del Hospital Regional Universitario de Málaga su espíritu altruista y colaborador. Siempre me hacen sentir como en casa.

A las personas que han estado presentes de alguna manera durante el desarrollo de esta tesis y han hecho posible que hoy vea la luz pero no aparecen aquí con nombres y apellidos.

A mis amigos, gracias por esos buenos momentos; por ser otro pilar de mi vida; mi segunda familia.

A toda mi familia, tíos, primos, cuñados... En especial, a mis “yiyis”: a mi abuela de San Carlos, como ella me suele decir, “sangre de mi sangre”. Ojalá llegue a su edad con tanta vitalidad. Y a mi otra abuela, que sé que estaría muy orgullosa de su nieto. Gracias por regalarme mi primer fonendoscopio.

A mi hermana Lorena, que me ha mostrado el mundo mientras crecía y conoce mis virtudes y mis defectos. Agradecerle su paciencia y sus sabios consejos.

A mis padres. Por su amor incondicional. Por ser mis maestros en la vida. Sin duda, los mejores padres que uno puede tener.

A María José, mi mujer. Por su cariño. Por ayudarme siempre y respetar mis decisiones. Por ser mi ángel. Gracias por hacerme tan feliz.

ÍNDICE GENERAL

	<u>Página</u>
ÍNDICE GENERAL	11
ÍNDICE DE FIGURAS	15
ÍNDICE DE TABLAS	17
ABREVIATURAS	21
I. INTRODUCCIÓN	27
1. OBESIDAD	29
1.1. Magnitud del problema	29
1.2. Definición de sobrepeso y obesidad	35
1.3. Complicaciones	41
1.3.1. Cardiovasculares	41
1.3.2. Metabólicas	44
2. AMINOÁCIDOS	46
2.1. Aspectos generales	46
2.2. Resistencia a la insulina	48
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	53
1. HIPÓTESIS	55
2. OBJETIVOS	55

III. MATERIAL Y MÉTODOS	57
1. PACIENTES	59
1.1. Selección de pacientes	59
1.2. Criterios de inclusión	59
1.3. Criterios de exclusión	62
1.4. Determinación y justificación del tamaño muestral	62
2. VARIABLES	63
3. RECOGIDA DE DATOS	67
4. ENCUESTAS	68
5. PERFIL METABÓLICO ESPECÍFICO	72
6. PLAN DE TRABAJO	72
7. ESTADÍSTICA	73
8. ÉTICA	74
IV. RESULTADOS	81
1. EPIDEMIOLOGÍA	83
2. ANTROPOMETRÍA	100
3. TENSIÓN ARTERIAL	105
4. RESISTENCIA A LA INSULINA	106
5. VITAMINAS	108
6. AMINOÁCIDOS	110

V. DISCUSIÓN	121
1. EPIDEMIOLOGÍA	123
2. ANTROPOMETRÍA	128
3. TENSIÓN ARTERIAL	131
4. RESISTENCIA A LA INSULINA	136
5. VITAMINAS	137
6. AMINOÁCIDOS Y PROTEÍNAS	138
6.1. Homocisteína	140
6.2. Aminoácidos de cadena ramificada	144
6.3. Citrulina	161
6.4. Otros aminoácidos	169
7. LIMITACIONES	170
VI. CONCLUSIONES	173
VII. BIBLIOGRAFÍA	179
VIII. PUBLICACIONES	217

ÍNDICE DE FIGURAS

	<u>Página</u>
Figura 1. Escala de Tanner en niñas.	60
Figura 2. Escala de Tanner en niños.	61
Figura 3. Distribución por sexos.	83
Figura 4. Gráfica de sectores de los grupos según IMC. Gráfica de barras de porcentajes de sobrepeso- obesidad por sexos.	84
Figura 5. Distribución de pacientes según perímetro abdominal.	85
Figura 6. Distribución de casos de resistencia insulínica. A: Datos basales al inicio de estudio. B: Datos tras un año de seguimiento.	85
Figura 7. Resultados de encuestas epidemiológicas.	89
Figura 8. Diagrama de cajas y bigotes de variables analíticas con diferencias estadísticamente significativas entre exceso de peso y normopeso.	101
Figura 9. Gráfica nube de puntos. Gráfica de correlaciones de variables analíticas principales con IMC.	102
Figura 10. Tabla descriptiva de percentiles de TAS y TAD basales y tras un año de seguimiento.	106
Figura 11. Gráfica nube de puntos. Correlaciones principales con la vitamina B12.	109

Figura 12. Diagrama de cajas y bigotes de los BCAA y la citrulina con respecto a la adiposidad en base a los percentiles de IMC.	111
Figura 13. Diagrama de cajas y bigotes de la arginina y el aumento de TA a lo largo del estudio.	116
Figura 14. Relación entre la sensibilidad a la insulina y la grasa abdominal central.	131
Figura 15. El papel de la arginina en la regulación del tono vascular a corto y largo plazo.	135
Figura 16. Ciclo metionina-homocisteína.	141
Figura 17. Relación entre la Hcy y Cys respecto al IMC, masa muscular y masa grasa.	143
Figura 18. Relación entre los BCAA, la alanina y la glucosa.	146
Figura 19. Relación entre el IMC y el adipocito (tamaño y número).	152
Figura 20. Relación entre el IMC y la actividad basal lipolítica.	154
Figura 21. Acciones principales de la insulina en el metabolismo de los principios inmediatos.	155
Figura 22. Regulación de la lipólisis.	156
Figura 23. Posibles mecanismos que relacionan el metabolismo de los BCAA y la RI en el sujeto con OB. Lynch et al.	157
Figura 24. Diferencias en las concentraciones de AA, glucosa e insulina en los grupos de proteínas y carbohidratos.	159
Figura 25. Ciclo de la urea.	162
Figura 26. Obesidad, inflamación y resistencia insulínica.	166

ÍNDICE DE TABLAS

	<u>Página</u>
Tabla 1. Variables analíticas del estudio en el momento basal.	99
Tabla 2. Variables analíticas aminoacídicas del estudio tras un año de seguimiento.	99
Tabla 3. Comparación de principales variables analíticas respecto al estado de exceso de peso – normopeso.	100
Tabla 4. Correlaciones estadísticamente significativas con IMC.	102
Tabla 5. Comparación de principales variables analíticas respecto al perímetro abdominal como variable dicotómica.	105
Tabla 6. Tabla de contingencia de estado de adiposidad y tener resistencia insulínica mayor de 3.	107
Tabla 7. Cálculo de ODDS ratio para resistencia insulínica respecto a presentar sobrepeso.	107
Tabla 8. Comparación de principales variables analíticas respecto al estado de resistencia insulínica.	108
Tabla 9. Correlaciones estadísticamente significativas con vitamina B12.	108
Tabla 10. Comparación de principales variables analíticas de aminoácidos basales con respecto al estado de adiposidad (exceso de peso – normopeso).	111

Tabla 11. Correlaciones estadísticamente significativas de los aminoácidos de estudio con el IMC basal en el primer año.	113
Tabla 12. Correlaciones estadísticamente significativas de los AA de estudio con el IMC tras un año de seguimiento.	113
Tabla 13. Comparación de principales variables analíticas de aminoácidos con respecto al estado de adiposidad, considerando dos grupos (obesidad como $IMC > p95$ – normopeso) tras un año de seguimiento.	114
Tabla 14. Correlaciones estadísticamente significativas de los AA de estudio con el perímetro abdominal, expresadas en desviaciones estándar.	115
Tabla 15. Comparativa de niveles de AA basales respecto a tener TA basal normal o normal – alta.	115
Tabla 16. Comparativa de niveles de AA basales respecto a tener TA normal o normal – alta tras un año.	116
Tabla 17. Tabla de contingencia para arginina con corte de 20 mmol/L y TA tras un año de seguimiento.	116
Tabla 18. Cálculo de ODDS ratio para arginina basal respecto a tener elevación de TA tras un año de seguimiento.	117
Tabla 19. Comparación de principales variables analíticas de aminoácidos basales con respecto al desarrollo de resistencia insulínica (índice HOMA-IR > 3).	118

Tabla 20. Comparación de principales variables analíticas de AA basales con respecto al desarrollo de RI tras un año de seguimiento (índice HOMA-IR > 3).

119

ABREVIATURAS

AA	Aminoácidos
ADP	Adenosín difosfato
Ala	Alanina
AMP	Adenosín monofosfato
AMP_c	Adenosín monofosfato cíclico
AT-II	Receptores de angiotensina II
ATP	Adenosín trifosfato
BCAA	Brain Chained Amino-Acids (Aminoácidos de Cadena Ramificada)
BCKADH	Deshidrogenasa ácida mitocondrial de cetoácidos de cadena ramificada
BMI	Body mass index (Índice de Masa Corporal)
C	Carbono
Ca	Calcio
cAMP	Adenosín monofosfato cíclico
CD14	Cluster of differentiation 14 (antígeno CD 14)
CD16	Cluster of differentiation 16 (antígeno CD 16)
CDC	Center of Disease Control (Centros para el Control y Prevención de Enfermedades)
cGMP	Cyclic guanosine monophosphate (monofosfato de guanosina cíclico)
CH₂	Hidruro de carbono
cm	Centímetro

col	Colaboradores
CO₂	Dióxido de Carbono
COO	Grupo carboxilo
COX	Inhibidores de la ciclooxigenasa
CS	Centro de Salud
Cys	Cisteína
DAG	Diacilglicerol
DEXA	Dual-energy X ray absorptionatry
dl	Decilitro
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
EDHF	Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor (factor hiperpolarizante derivado del endotelio)
EE.UU.	Estados Unidos
FRECV	Factores de Riesgo de Enfermedad Cardio-Vascular
g	Gramo
GGT	Gamma-glutamyl transpeptidasa
Gln	Glutamina
Glu	Glutamato
GOT	Glutámico oxalacética transaminasa
GPCOI	Guía de Práctica Clínica sobre la prevención y el tratamiento de la Obesidad Infanto-juvenil
GPT	Glutámico pirúvica transaminasa
h	Horas
H₂N	Hidruro de nitrógeno

Hb	Hemoglobina
HbA1c	Hemoglobina glicosilada A1c
HCO₃	Bicarbonato
Hcy	Homocisteína
Hg	Mercurio
HDL	High Density Lipoprotein (lipoproteína de alta densidad)
HOMA	Homeostasis Model Assessment (Modelo de Medición de la Homeostasis)
HSL	Hormone sensitive lipase (Lipasa sensitiva a la hormona)
HTA	Hipertensión arterial
IGF-1	Insulin-like Growth Factor 1 (Factor de crecimiento similar a la insulina 1)
IL	Interleukina
IL-6	Interleukina 6
IMC	Índice de Masa Corporal
IRS-1	Insulina Receptor Sustrato-1
kcal	Kilocaloría
Kg	Kilo
km	Kilómetro
L	Litro
LDL	Low Density Lipoprotein (lipoproteína de baja densidad)
LAT 1	Lipoproteín lipasa
LPL	Lipoproteín lipasa
m	Metro
MAG	Monoacilglicerol
mcmol	Micromol

mcU	Microunidades
mg	Miligramo
ml	Mililitro
mm	Milímetro
mmHg	Milímetro de mercurio
mmol	Milimol
Ms/Ms	Espectometría de masas en tándem
mTOR1	Mammalian target of rapamycin complex 1 (diana de rapamicina en células de mamíferos)
NAOS	Nutrición, Actividad física, prevención de la Obesidad y Salud
ng	Nanogramo
NH	Grupo amino
NH₂	Hidruro de nitrógeno
NH₃	Urea
O	Oxígeno
OB	Obesidad
OMS	Organización Mundial de la Salud
ON	Óxido nítrico
ON	Óxido nítrico
p	Percentil
P	Fosfato
PA	Presión arterial
PCR	Proteína C reactiva
PERSEO	Programa piloto escolar de referencia para la salud y el ejercicio, contra la

	obesidad
pg	Picogrammo
PIOBIN	Plan Integral Andaluz de Obesidad Infantil
PKA	Protein kinase A (proteína quinasa A)
Ppi	Difosfato inorgánico
pS-IRS-1	Serine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 (Fosforilación Serina del sustrato del receptor de insulina 1)
pS-IRS-2	Serine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 (Fosforilación Serina del sustrato del receptor de insulina 2)
R_a	Rate of appearance (ratio de aparición)
R_d	Rate of disappearance (ratio de desaparición)
Rho	Coefficiente de correlación "Rho" de Spearman
RI	Resistencia insulínica
S6K1	Ribosomal protein S6 kinase (Kinasa ribosómica de la proteína S6)
SARS	Síndrome de respuesta antiinflamatoria sistémica
SDS	Standard deviation score (desviación estándar)
SDMO	Síndrome de disfunción múltiple de órganos
SIRS	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
SP	Sobrepeso
TA	Tensión arterial
TAD	Tensión arterial diastólica
TAS	Tensión arterial sistólica
TAG	Triacilglicerol
TG	Triglicéridos

THAO	Think, Action, Obesity (pensar, acción, obesidad)
TSH	Thyroid Stimulating Hormone (hormona estimulante de la tiroides)
U	Unidades
wk	Week (semana)
Xleucina	Leucina + Isoleucina
αKG	Ácido α -cetoglutárico
μU	Microunidades
μm	Micrómetro

I. Introducción

I. INTRODUCCIÓN

1. OBESIDAD

1.1. MAGNITUD DEL PROBLEMA

La obesidad (OB) infantil es uno de los problemas de salud pública más graves del siglo XXI. La prevalencia mundial de la OB se ha multiplicado por más de dos entre 1980 y 2014. De hecho, en 2014 más de 1.900 millones de adultos (18 años de edad o más) tenían sobrepeso (SP), de los cuales, más de 600 millones eran obesos. En porcentajes, el 39% de los adultos tenían SP (un 38% de los hombres y un 40% de las mujeres) y alrededor del 13% de la población adulta mundial eran obesos (un 11% de los hombres y un 15% de las mujeres).

En la actualidad, se estima que más de 42 millones de niños tienen SP, de los que aproximadamente 35 millones pertenecen a países en desarrollo. Si bien el SP y la OB antiguamente eran considerados un problema propio de los países con ingresos económicos altos, actualmente ambos trastornos están aumentando en los países con ingresos bajos y medianos, particularmente en los entornos urbanos. En los países en desarrollo, con economías emergentes (clasificados por el Banco Mundial como países de ingresos económicos bajos y medianos), el incremento porcentual del sobrepeso y la obesidad en los niños ha sido un 30% superior al de los países desarrollados¹.

En España, según el estudio ALADINO² de 2011, la prevalencia global de niños escolares (entre 6 y 9 años de edad) con exceso de peso era del 30,8% según los puntos

¹ WHO. Overweight and obesity. (sitio web). Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2006. (citado 5 agosto 2014). Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>.

² AESAN: Estudio ALADINO (sitio web). Acceso 30 mayo 2015. Disponible en: <http://www.naos.aesan.mssi.gob.es/naos/investigacion/aladino/>.

de corte de Hernández *et al*³ (14% con SP y 16,8% con OB) y del 44% utilizando los estándares de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁴ (26% con SP y 18% con OB).

La OB infantil se asocia con mayor tendencia a mantenerse en la adolescencia^{5,6} y edad adulta^{7,8,9,10,11,12,13,14,15} (un niño obeso tiene un 80% de serlo a los 35 años) y menor esperanza de vida¹⁶. Además de estos mayores riesgos futuros, en la etapa infantil los niños obesos tienen más riesgo de sufrir complicaciones respiratorias (insuficiencia respiratoria, asma), dermatológicas (acantosis nigricans, hiperqueratosis plantar), osteoarticulares, endocrinas (resistencia a la insulina (RI), diabetes mellitus tipo 2 (DM2)), psicológicas, digestivas (esteatosis hepática, hernia de hiato), metabólicas (hiperuricemia y gota), cardiovasculares (insuficiencia venosa, hipertensión (HTA), desarrollo precoz de aterogénesis, accidente cerebrovascular, etc.)^{17,18} y ciertos tipos de cáncer (colon, recto, ovario, próstata, mama, vesícula biliar y endometrio),

³ Hernández M, Castellet J, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruiz I, Sánchez E, et al. Curvas y tablas de crecimiento. Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo, Fundación Faustino Orbegozo. Editorial Garsi (Madrid); 1988.

⁴ World Health Organization. The WHO Child Growth Standards; 2014 [consultado 1 Nov 2014]. Disponible en: <http://www.who.int/childgrowth/en/>.

⁵ Steinberger J, Moran A, Hong CP, Jacobs DR Jr, Sinaiko AR. Adiposity in childhood predicts obesity and insulin resistance in young adulthood. *J Pediatr*. 2001; 138(4): 469-73.

⁶ Guo SS, Wu W, Chumlea WC, Roche AF. Predicting overweight and obesity in adulthood from body mass index values in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr*. 2002; 76(3):653-8.

⁷ Dietz WH. Overweight in childhood and adolescence. *N Engl J Med*. 2004; 350:855-7.

⁸ Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes*. 2006; 1:11-25.

⁹ Slyper AH. The pediatric obesity epidemic: causes and controversies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:2504-47.

¹⁰ Ballabriga A, Carrascosa A. Obesidad en la infancia y adolescencia. In: *Nutrición en la infancia y adolescencia*. 3ª ed. Majadahonda: Ergon; 2006. p. 667-703.

¹¹ Morrison JA, Sprecher DL, Barton BA, Wlaclawiw MA, Daniels SR. Overweight, fat patterning, and cardiovascular disease risk factors in black and white boys. *J Pediatr*. 1999; 135(4): 458-64.

¹² Obarzanek, E. Obesity in children, adolescents and families. En: Fletcher GF, Grundy SM, Hayman LL, editors. *Obesity: impact on Cardiovascular Disease*. Armonk, NY: Futura Publishing Co, Inc; 1999. p. 31-53.

¹³ Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Interrelationships among childhood BMI, childhood height, and adult obesity: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004; 28(1):10-6.

¹⁴ Baird J, Fisher D, Lucas P, Kkeijnen J, Roberts H, Law C. Being big or growing fast: systematic review of size and growth in infancy and later obesity. *BMJ*. 2005; 331(7522):929.

¹⁵ Díaz JJ, Málaga I, Argüelles J, Diéguez MA, Vijande M, Málaga S. Agrupamiento de factores de riesgo cardiovascular en hijos obesos de padres con hipertensión esencial. *Anal Pediatr (Barc)*. 2005; 63(3): 238-43.

¹⁶ Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). Consenso SEEDO'2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Revista Especial Obesidad*; 2007; 5(3):135-7.

¹⁷ Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman 3rd WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1998; 338:1650-66.

¹⁸ Magnussen CG, Koskinen J, Chen W, Thomson R, Schmidt MD, Srinivasan SR, et al. Pediatric metabolic syndrome predicts adulthood metabolic syndrome, subclinical atherosclerosis, and type 2 diabetes mellitus but is no better than body mass index alone: the Bogalusa Heart Study and the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation*. 2010; 122:1604-11.

entre otras consecuencias^{19,20,21}. En la mujer, se ha asociado también a disfunción menstrual, síndrome de ovario poliquístico, infertilidad, aumento del riesgo perinatal e incontinencia urinaria²². Por esta razón, actualmente el SP y la OB están relacionados con un mayor número de muertes que la desnutrición²³.

La OB durante la adolescencia aumenta el riesgo de síndrome metabólico, de mortalidad cardiovascular en la vida adulta^{24,25,26,27} y de mortalidad específica por determinadas enfermedades en varones adultos²⁸. Además, el adolescente con exceso de peso (SP u OB), incluso en el caso de que adelgazara, tiene un riesgo relativo de 1,8 de mortalidad por cualquier causa y de 2,3 de mortalidad por causa cardiovascular en la edad adulta con respecto al adolescente con normopeso²⁹. La morbilidad por enfermedad coronaria y arteriosclerosis también se incrementó en personas adultas de ambos sexos.

Así mismo, la OB en la adolescencia se asoció a un riesgo incrementado de cáncer colorrectal y de gota en varones adultos y de artritis en mujeres. La OB iniciada en la adolescencia fue un factor predictivo más potente para estas enfermedades que la OB iniciada en la vida adulta. Se ha detectado una mayor incidencia de trastornos

¹⁹ Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Prevención y el Tratamiento de la Obesidad Infantojuvenil. Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Guía de Práctica Clínica sobre la Prevención y el Tratamiento de la Obesidad Infantojuvenil. 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. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM N° 2007/25.

²⁰ Calañas-Contiente A, Arrizabalaga JJ, Caixás A, Cuatrecasas G, Díaz-Fernández MJ, García- Luna PP, et al. Guía para el manejo del sobrepeso y la obesidad en la preadolescencia y la adolescencia: Comorbilidades del exceso ponderal en el adolescente. *Endocrinol Nutr.* 2008; 55(Supl 4):41-59.

²¹ Weiss R, Kaufman FR. Metabolic complications of childhood obesity: identifying and mitigating the risk. *Diabetes Care.* 2008; 31 Suppl 2:S310-316.

²² Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). Consenso SEEDO'2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Rev Esp Obes.* 2007; 5(3):135-7.

²³ WHO. Overweight and obesity. (sitio web). Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2006. (citado 5 agosto 2014). Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>.

²⁴ Ebbeling CB, Pawlak DB, Ludwig DS. Childhood obesity: publichealth crisis, common sense cure. *Lancet.* 2002; 3620:473-82.

²⁵ Saland JM. Update on the metabolic syndrome in children. *Curr Opin Pediatr.* 2007; 19:183-91.

²⁶ Bibbins-Domingo K, Coxson P, Pletcher MJ, Lightwood J, Goldman L. Adolescent overweight and future adult coronaryheart disease. *N Engl J Med.* 2007; 357:2371-9.

²⁷ Biro FM, Wien M. Childhood obesity and adult morbidities. *Am J Clin Nutr.* 2010; 91:1499S-505S.

²⁸ Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med.* 1992; 327(19):1350-5.

²⁹ Speiser PW, Rudolf MC, Anhalt H, Camacho-Hubner C, Chiarelli F, Eliakim A, et al. Obesity Consensus Working Group. Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:1871-87.

endocrinológicos (hiperinsulinismo, mayor RI, intolerancia a la glucosa, DM2 e irregularidad menstrual)^{30,31,32,33} y psicológicos (depresión, baja autoestima)^{34,35}.

Unido a todo ello, y como consecuencia de lo expuesto, el incremento de la prevalencia de OB se asocia a un aumento del coste económico derivado del tratamiento de las enfermedades asociadas a ésta. La mayoría de los estudios en esta línea se han realizado con población adulta. En 1999, los costes directos de la OB en los Estados Unidos (EE.UU.) constituyeron el 7% del gasto sanitario total. En Europa, estos costes son algo inferiores, entre un 1,5% y un 4%, según un estudio que recogió datos de cinco países (Reino Unido, Francia, Alemania, Portugal y Países Bajos), probablemente debido a que la prevalencia de OB en Europa es inferior a la norteamericana³⁶. En España, el Ministerio de Sanidad estima que los costes asociados a la OB representaban un 7% del gasto sanitario en 2007, lo que supone 2.500 millones de euros anuales³⁷.

En la población infantojuvenil, los estudios sobre costes son escasos. En los Estados Unidos, el gasto sanitario hospitalario achacable a enfermedades relacionadas con OB de inicio en la adolescencia pasó de 35 millones de dólares en el período 1979-1981 a 127 millones de dólares en el período 1997-1999³⁸. En la población infantojuvenil se ha comprobado una mayor utilización de los servicios sanitarios en comparación con niños y niñas y adolescentes con normopeso³⁹.

³⁰ Richards GE, Cavallo A, Meyer WJ III, Prince MJ, Peters EJ, Stuart CA, et al. Obesity, acanthosis nigricans, insulin resistance, and hyperandrogenemia: pediatric perspective and natural history. *J Pediatr*. 1985; 107(6):893-7.

³¹ Pinhas-Hamiel O, Dolan LM, Daniels SR, Standiford D, Khoury PR, Zeitler P. Increased incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus among adolescents. *J Pediatr*. 1996; 128(5): 608-15.

³² Shinha R, Fisch G, Teague B, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med*. 2002; 346(11):802-10.

³³ Calañas-Contiente A, Arrizabalaga JJ, Caixás A, Cuatrecasas G, Díaz-Fernández MJ, García- Luna PP, et al. Guía para el manejo del sobrepeso y la obesidad en la preadolescencia y la adolescencia: Comorbilidades del exceso ponderal en el adolescente. *Endocrinol Nutr*. 2008; 55(Supl 4):41-59.

³⁴ Strauss RS. Childhood obesity and self-esteem. *Pediatrics* [serie en Internet]. 2000; 105(1) [citado 26 diciembre 2014]. Disponible en: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/105/1/e15>.

³⁵ Davison KK, Birch LL. Weight status, parent reaction, and self-concept in five-year-old girls. *Pediatrics*. 2001; 107(1):46-53.

³⁶ International Obesity Task Force [sitio web]. International Obesity Task Force, European Association for the Study of Obesity. Obesity in Europe. The Case for Action [citado 7 enero 2015]. Disponible en: <http://www.ionf.org/media/euobesity.pdf>

³⁷ Consejería de Salud de la Junta de Andalucía [sitio web]. Plan Integral de Obesidad Infantil de Andalucía 2007-2012 [citado 30 enero 2015]. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/salud/contenidos/planobesidadinfantil/PIOBIN%20BAJA.pdf>

³⁸ Wang G, Dietz WH. Economic burden of obesity in youths aged 6 to 17 years: 1979-1999. *Pediatrics*. 2002; 109(5):e81.

³⁹ Hampel SE, Carroll CA, Stephen D, Simon SD, Sharma V. Resource Utilization and Expenditures for Overweight and Obese Children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007; 161(1): 11-4.

El tratamiento del SP-OB muestra resultados dispares. Una revisión sistemática con 18 ensayos clínicos sobre el tratamiento de la OB infantil concluyó que las intervenciones evaluadas no ofrecían resultados concluyentes, dada su heterogeneidad (ejercicio, aumento de la actividad física o reducción de la conducta sedentaria, programas de tratamiento con orientación conductual) y la ausencia de potencia estadística de los estudios individuales para detectar la eficacia de la intervención⁴⁰.

Más recientemente, un metanálisis de 14 estudios que evaluó la eficacia de una intervención sobre la modificación de los estilos de vida concluyó que ésta producía una disminución del peso a corto plazo, existiendo alguna evidencia de que dicha disminución podía ser mantenida en el tiempo⁴¹. La eficacia de las intervenciones dietéticas, si existe, es de corta duración⁴². Por otra parte, las intervenciones farmacológicas y quirúrgicas deben utilizarse solamente en circunstancias excepcionales, especialmente si existen comorbilidades graves⁴³.

Por todo ello, dado que el SP-OB desarrollado en la infancia y adolescencia tiene una fuerte tendencia a persistir en la vida adulta y que está ampliamente demostrado que el exceso de peso en la edad adulta reduce las expectativas de vida debido a la comorbilidad asociada, la prevención desde la infancia es prioritaria⁴⁴. Algunos estudios han constatado resultados esperanzadores de diversas intervenciones dirigidas a promover conductas saludables, como una dieta equilibrada y la realización de ejercicio físico, condiciones necesarias para la prevención del SP-OB^{45,46}.

⁴⁰ Summerbell CD, Ashton V, Campbell KJ, Edmunds L, Kelly S, Waters E. Interventions for treating obesity in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 3. Art. No.: CD001872. DOI: 10.1002/14651858.CD001872.

⁴¹ Wilfl ey DE, Tibbs TL, Van Buren DJ, Reach KP, Walker MS, Epstein LH. Lifestyle Interventions in the Treatment of Childhood Overweight: A Meta-Analytic Review of Randomized Controlled Trials. *Health Psychol.* 2007; 26(5):521-32.

⁴² Gibson LJ, Peto J, Warren J M, dos Santos Silva I. Lack of evidence on diets for obesity for children: a systematic review. *Int J Epidemiol.* 2006; 35(6):1544-52.

⁴³ National Institute for Health and Clinical Excellence. Obesity. Guidance on the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children. NICE clinical guideline 43. December 2006.

⁴⁴ Consejería de Salud de la Junta de Andalucía [sitio web]. Plan Integral de Obesidad Infantil de Andalucía 2007-2012 [citado 30 enero 2015]. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/salud/contenidos/planobesidadinfantil/PIOBIN%20BAJA.pdf>.

⁴⁵ Summerbell CD, Waters E, Edmunds LD, Kelly S, Brown T, Campbell KJ. Interventions for preventing obesity in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3. Art. No.: CD001871. DOI: 10.1002/14651858.CD001871. pub2.

⁴⁶ Connelly JB, Duaso MJ, Butler G. A systematic review of controlled trials of interventions to prevent childhood obesity and overweight: a realistic synthesis of the evidence. *Public Health.* 2007; 121(7):510-7.

En cualquier caso, la prevención del SP-OB infantojuvenil requiere la implicación institucional de los gobiernos de los países afectados por esta enfermedad, ya que las intervenciones que se deben desarrollar van mucho más allá del ámbito estrictamente sanitario^{47,48,49}. En este sentido, España impulsa, desde el año 2005, la Estrategia NAOS (Nutrición, Actividad física, prevención de la OB y Salud), promovida por el Ministerio de Sanidad y Consumo dentro del Plan de Calidad⁵⁰. La Estrategia NAOS tiene como objetivo fomentar acciones de promoción de la alimentación saludable y de la práctica de actividad física en colaboración con los profesionales de la salud, los municipios y las comunidades autónomas, las familias, los sectores educativo y empresarial. Además, otras acciones de la Estrategia son la realización de protocolos dirigidos a atención primaria, en colaboración con las sociedades científicas, para la detección precoz de la OB, así como desarrollar programas de seguimiento. Y también, impulsar la investigación sobre OB, realizar un control epidemiológico (mediante el Observatorio de la Obesidad) y establecer un plan de acción para la prevención, con iniciativas como los programas PERSEO y THAO.

En Andalucía, con cifras de prevalencia de SP y OB algo mayores que el resto de comunidades autónomas⁵¹, se crea el Plan Integral Andaluz de Obesidad Infantil (PIOBIN) en 2007. Los objetivos que se plantean son: frenar la tendencia ascendente de OB infantil a corto plazo e invertirla en un plazo intermedio, mejorar la atención sanitaria de los niños y niñas con OB y sus familias, y disminuir la aparición de complicaciones y mejorar la calidad de vida de las personas con OB⁵².

⁴⁷ International Obesity Task Force [sitio web]. International Obesity Task Force, European Association for the Study of Obesity. Obesity in Europe. The Case for Action [citado 7 enero 2015]. Disponible en: <http://www.ionf.org/media/euobesity.pdf>

⁴⁸ Ministerio de Sanidad y Consumo. 1ª Conferencia de prevención y promoción de la salud en la práctica clínica en España. Prevención de la obesidad infantil y juvenil. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007.

⁴⁹ Kumanyika SK, Obarzanek E, Stettler N, Bell R, Field AE, Fortmann SP, et al. Population-based prevention of obesity: the need for comprehensive promotion of healthful eating, physical activity, and energy balance: a scientific statement from American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, Interdisciplinary Committee for Prevention (Formerly the Expert Panel on Population and Prevention Science). *Circulation*. 2008; 118(4):428-64.

⁵⁰ Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Estrategia NAOS. Estrategia para la Nutrición, Actividad Física y Prevención de la Obesidad. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005.

⁵¹ García García E, Vázquez López MA, Galera Martínez R, Alias E, Martín González M, Bonillo Perales A. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes de 2 a 16 años. *Endocrinol Nutric*. 2013; 60:121-6.

⁵² Martínez Rubio A, Grupo de trabajo para la elaboración del Plan Integral Andaluz de Obesidad Infantil. Plan Integral Andaluz de Obesidad Infantil. Sevilla: 2006. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/salud/library/plantillas/externa.asp?pag=\salud\contenidos\planobesidadinfantil\PIOBIN%20BAJA.pdf>

1.2. DEFINICIÓN DE SOBREPESO Y OBESIDAD

El criterio más ampliamente definido para el diagnóstico de la OB es la determinación del porcentaje de grasa que contiene el organismo y la cuantificación del exceso en relación a un valor esperado. Existen diversas técnicas de medición para estimar el contenido graso del organismo. Las que utilizan métodos de medición directo (isotópicos, químicos y físicos) tienen la ventaja de que son más precisas y se pueden utilizar como patrones de referencia para la validación de las medidas antropométricas del contenido graso, pero son poco accesibles en la práctica clínica habitual⁵³. Los métodos indirectos corresponden a medidas antropométricas como el índice de masa corporal (IMC), pliegues cutáneos, perímetros de cintura y cadera, que son de fácil realización y de bajo coste.

Los índices que derivan a partir de estas medidas antropométricas son preferibles en la práctica clínica y permiten la comparación de datos entre diferentes investigadores, aunque su precisión debe ser validada con el método que se use como patrón de referencia⁵⁴.

El IMC es un parámetro que relaciona el peso con la altura. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m²). Originalmente fue descrito por Adolphe Quetelet en el siglo XIX y fue redescubierto en los años 50 del siglo XX por Key quien lo denominó “Índice de masa corporal” y, en el año 1979, Cole fue el primero que propuso usar el IMC en la población infantil⁵⁵. El IMC es el método indirecto más aceptado de forma universal para la estimación de la OB tanto en la práctica clínica como en los estudios epidemiológicos en la población de 2 a 18 años. Tiene una sensibilidad alta (95-100%) y baja tasa de falsos positivos para identificar a los niños con OB, aunque su

⁵³ Goran MI. Measurement issues related to studies of childhood obesity: assessment of body composition, body fat distribution, physical activity, and food intake. *Pediatrics* 1998; 101:505-518.

⁵⁴ Lobstein T, Baur L, Uauy R, for the IASO International Obesity TaskForce Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obesity Reviews* 2004; May 4; 1:4-85.

⁵⁵ Hall DM, Cole TJ. What use is the BMI? *Arch. Dis. Child* 2006; 91: 283-286.

especificidad es menor (36-66%) y presenta una moderada tasa de falsos negativos⁵⁶. El IMC presenta buena correlación con el porcentaje de la masa grasa corporal medido por DEXA (*dual-energy X ray absorptiometry*) en niños y adolescentes. Así, Freedman y col.⁵⁷ encontraron una correlación entre 0,85-0,90 en una población de niños y adolescentes entre 5-18 años de edad. De manera similar, Pietrobelli y col.⁵⁸ en una población de niños y adolescentes italianos de 5 a 19 años de edad, hallaron una correlación de (r 0,85) en los niños y de (r 0,89) en las niñas.

En las personas adultas, la OMS define el SP como un IMC igual o superior a 25 kg/m², y la OB como un IMC igual o superior a 30 kg/m². En cambio, el valor del IMC durante la infancia y adolescencia no es constante y cambia con la edad, por lo que debe ser referido en Z-score o en percentiles para compararlos con tablas específicas para edad y sexo. Dichas tablas deben ser preferentemente de origen local para minimizar así las posibles diferencias de la composición corporal entre razas y etnias⁵⁹. Considerando que el índice de masa corporal refleja cambios globales en la composición corporal, existen limitaciones en la evaluación de la masa grasa en niños y adolescentes con talla muy alta o muy baja o que presenten una distribución atípica del tejido adiposo o un desarrollo muscular aumentado⁶⁰.

La medición del SP y la OB en niños y niñas y adolescentes es difícil porque no se dispone de una definición estandarizada de OB infantil que se aplique en todo el mundo, obligando a los profesionales a utilizar unas curvas y tablas de referencia que sean válidas y útiles en su entorno. Un segundo problema es seleccionar unos puntos de corte que definan las categorías de normopeso, SP y OB.

⁵⁶ Reilly JJ, Wilson ML, Summerbell CD, Wilson DC. Obesity: diagnosis, prevention, and treatment; evidence based answers to common questions. Arch Dis Child 2002; 86:392-394.

⁵⁷ Freedman DS. et al. Height and adiposity among children. Obes. Res. 2004; 12:846-853.

⁵⁸ Pietrobelli A. et al. Body mass index as a measure of adiposity among children and adolescents: a validation study. J. Pediatr 1998; 132:204-210.

⁵⁹ Lobstein T, Baur L, Uauy R, for the IASO International Obesity TaskForce Obesity in children and young people: a crisis in public health. Obesity Reviews 2004; May 4; 1:4-85.

⁶⁰ Sardinha LB, Going SB, Teixeira PJ, Lohman TG. Receiver operating characteristic analysis of body mass index, triceps skinfold thickness, and arm girth for obesity screening in children and adolescents. Am. J. Clin Nutr 1999; 70:1090-1095.

Son múltiples los organismos e iniciativas, tanto a nivel español^{61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72} como internacional^{73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86} que

⁶¹ Hernández M, Castellet J, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruiz I, Sánchez E, et al. Curvas y tablas de crecimiento. Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo, Fundación Faustino Orbeagozo. Madrid: Editorial Garsi; 1988.

⁶² Moreno B, Monereo S, Moreno J, Desco M. Curvas de crecimiento de la Comunidad Autónoma de Madrid. En: Moreno B, editor. Retrasos del crecimiento. Madrid: Jarpio; 1988; p. 7-22.

⁶³ Briones E, Perea E, Ruiz MP, Torro C, Gili M. The Andalusian Nutritional Survey: Comparison of the nutritional status of Andalusian children aged 6-60 months with that of the NCHS/CDC reference population. Bull WHO. 1989; 67(4):409-16.

⁶⁴ Hernández AM, Tebar FJ, Serrano S, Álvarez I, Illan F, Valdés M. Estudio antropométrico de la población escolar de la Comunidad Autónoma de Murcia. Med Clin (Barc). 1992; 98(17):651-5.

⁶⁵ Sandin M, Fraile R, Pérez M, González A, López P, García L. Curvas de crecimiento de niños de la Comunidad de Madrid. Madrid: Ediciones de la Universidad Autónoma de Madrid; 1993.

⁶⁶ Suárez RG, Trujillo R, Díaz-Klamas MD, Toledo F, Alguacil P, Sierra A. Estudio del crecimiento de la población pediátrica de la Comunidad Canaria. Madrid: Ediciones Ergón; 1994.

⁶⁷ De la Puente M, Canela J, Álvarez J, Salleras L, Vicens-Calvet E. Cross-sectional growth study of the child and adolescent population of Catalonia (Spain). Ann Hum Biol. 1997; 24(5):435-52.

⁶⁸ Sobradillo B, Aguirre A, Aresti U, Bilbao A, Fernández-Ramos C, Lizárraga A, et al. Curvas y tablas de crecimiento (Estudios Longitudinal y Transversal). Bilbao: Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo, Fundación Faustino Orbeagozo Eizaguirre; 2004.

⁶⁹ Longas AF, Bager L, Labarta JI, Labena C, Mayayo E, Puga B, et al. Longitudinal study of normal Spanish children from birth to adulthood anthropometric, puberty, radiological and intellectual data. Pediatr Endocr Rev. 2005; 2 Suppl 2:425.

⁷⁰ Carrascosa Lezcano A, Fernández García JM, Fernández Ramos C, Ferrández Longás A, López-Siguero JP, Sánchez González E, et al y Grupo Colaborador Español. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte II: valores de talla, peso e índice de masa corporal desde el nacimiento a la talla adulta. An Pediatr (Barc). 2008; 68(6):552-69.

⁷¹ Carrascosa Lezcano A, Ferrández Longás A, Yeste Fernández D, García-Dihinx Villanova J, Romo Montejó A, Copil Copil A, et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte I: valores de peso y longitud en recién nacidos de 26-42 semanas de edad gestacional. An Pediatr (Barc). 2008; 68(6):544-51.

⁷² López-Siguero JP, Fernández García JM, De Luna Castillo JD. Estudio transversal de talla y peso de la población de Andalucía desde los 3 años a la edad adulta. BMC Endocrine Disorders, 2008 Jul 18; 8 Suppl 1:S1.

⁷³ Prader A, Largo RH, Molinari L, Issler C. Physical growth of Swiss children from birth to 20y of age. Helv Paediatr Acta. 1989; 52(Suppl):S1-S125.

⁷⁴ Rolland-Cachera MF, Cole TJ, Sempé M, Tichet J, Rossignol C, Charraud A. Body mass index variations: centiles from birth to 87 years. Eur J Clin Nutr. 1991; 45(1):13-21.

⁷⁵ Cole TJ, Freeman JV, Preece MA. Body mass index reference curves for the UK, 1990. Arch Dis Child. 1995; 73(1):25-9.

⁷⁶ Lindgren G, Strandell A, Cole T, Healy M, Tanner J. Swedish population reference standards for height, weight and body mass index attained at 6 to 16 years (girls) or 19 years (boys). Acta Paediatr. 1995; 84(9):1019-28.

⁷⁷ Schaeffer F, Georgi M, Wühl E, Schärer K. Body mass index and porcentaje fat mass in healthy German schoolchildren and adolescents. Int J Obes (Lond). 1998; 22(5):461-9.

⁷⁸ Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: International survey. BMJ. 2000; 320(7244):1240-55.

⁷⁹ Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Guo SS, Wei R, et al. CDC growth charts: United States. Adv Data. 2000; (314):1-27.

⁸⁰ Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiss HC, Hesse V, et al. Perzentile für den Body-mass-Index für das Kinder und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. Monatsschr Kinderheilkd. 2001; 149:807-18.

⁸¹ Cacciari E, Milani S, Balsamo A, Dammacco F, De Luca F, Chiarelli F, et al. Italian cross-sectional growth charts for height, weight and BMI (6-20 y). Eur J Clin Nutr. 2002; 56(2):171-80.

⁸² WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Breastfeeding in the WHO Multicentre Reference Study. Acta Paediatr. 2006; Suppl 450:16-26.

⁸³ WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Enrolment and baseline characteristics in the WHO Multicentre Reference Study. Acta Paediatr. 2006; Suppl 450:7-15.

⁸⁴ WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Reliability in the WHO Multicentre Reference Study. Acta Paediatr. 2006; Suppl 450:38-46.

⁸⁵ WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. Acta Paediatr. 2006; Suppl; 450:76-85.

⁸⁶ Deshmukh PR, Dongre AR, Gupta SS, Garg BS. Newly developed WHO growth standards: implications for demographic surveys and child health programs. Indian J Pediatr. 2007; 74(11): 987-90.

trabajan de manera intensa para ofrecer unas curvas y tablas de referencia que representen fielmente a la población en la que se elaboran. Todas ellas tienen ventajas e inconvenientes, derivados fundamentalmente de:

1) El emplazamiento geográfico en el que se desarrollaron, dificultando la generalización de algunas tablas a otros medios geográficos.

2) El momento en que se elaboraron. Es conocido que la incidencia de SP y OB en la infancia y adolescencia se ha incrementado a lo largo de la última década, y esto puede resultar un inconveniente para la aplicación de tablas de reciente publicación, ya que al utilizarlas, en comparación con las más antiguas, se podrían considerar como normales casos clasificados de SP, o de SP casos clasificados de OB.

3) La heterogeneidad entre los diversos autores en cuanto a los puntos de corte establecidos para SP u OB, por lo general, mediante percentiles.

En este sentido, las referencias más recientes de crecimiento presentan la ventaja de reflejar la tendencia secular al aumento de la talla pero tienen la desventaja de actualizar la tendencia secular (no deseada) hacia el aumento desproporcionado del peso en relación con la talla y, por consiguiente, del IMC. De este modo, algunos países han propuesto mantener sin actualizar las referencias del IMC. Así, para construir las gráficas y tablas de las referencias de peso y de IMC actualmente disponibles en Estados Unidos (EE.UU.) se excluyeron los datos más recientes de peso (y en consecuencia, de IMC), correspondientes a los menores de 6 años de edad del Estudio NHANES III, realizado entre 1988 y 1994. Esto fue debido a la mayor prevalencia de OB en esta muestra en comparación con la hallada en estudios anteriores realizados en el país⁸⁷. En la misma línea, en el Reino Unido se ha recomendado no actualizar por el momento las referencias de IMC construidas a partir de datos recogidos entre 1978 y 1990⁸⁸.

⁸⁷ Ogden CL, Kuczmarski RJ, Flegal KM, Mei Z, Guo S, Wei R, et al. Centers for Disease Control and Prevention 2000 Growth Charts for the United States: Improvements to the 1977 National Center for Health Statistics Version. *Pediatrics*. 2002; 109(1):45-60.

⁸⁸ Wright CM, Booth IW, Buckler JMH, Cameron N, Cole TJ, Healy MJR, et al. Growth reference charts for use in the United Kingdom. *Arch Dis Child*. 2002; 86(1):11-4.

En Estados Unidos y en Canadá se utilizan en la práctica clínica, las referencias locales de IMC de las gráficas de crecimiento elaboradas por los Centros para la Prevención y el Control de Enfermedades de Estados Unidos (*Centers for Disease Control and Prevention*, CDC en sus siglas en inglés), recomendándose como puntos de corte para el diagnóstico de SP y de OB, los percentiles P85 y P95, respectivamente, de dichas referencias⁸⁹.

En cambio, en los países europeos que disponen de referencias propias de IMC, se utilizan con los mismos fines en la práctica clínica, los percentiles p90 (p91 en el Reino Unido) y p97 (p98 en el Reino Unido) respectivamente, incluyéndose esta recomendación en las dos Guías de Práctica Clínica europeas que abordan la OB durante la infancia y la adolescencia⁹⁰.

De entre las referencias de IMC disponibles en España, han sido tres las que han tenido mayor apoyo: 1) las incluidas en las «Curvas y tablas de crecimiento (Estudios longitudinal y transversal)» del Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo de la Fundación Faustino Orbegozo, publicadas en 2004⁹¹; 2) las derivadas de los datos del «Estudio transversal español de crecimiento 2008», publicadas en 2008⁹², y 3) las contempladas en las «Curvas y tablas de crecimiento» del estudio semilongitudinal del Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo de la Fundación Faustino Orbegozo, publicadas en 1988⁹³. De las tres, la Guía de Práctica Clínica sobre la prevención y el tratamiento de la obesidad infantojuvenil (GPCOI), elaborada en 2009, recomienda utilizar las curvas y las tablas de crecimiento del estudio semilongitudinal de Hernández para realizar el diagnóstico de sobrepeso (IMC igual o

⁸⁹ August GP, Caprio S, Fennoy I, Freemark M, Kaufman FR, Lustig RH, et al. Prevention and Treatment of Pediatric Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline Based on Expert Opinion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(12):4576-99.

⁹⁰ National Institute for Health and Clinical Excellence. Obesity. Guidance on the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children. NICE clinical guideline 43. December 2006.

⁹¹ Sobradillo B, Aguirre A, Aresti U, Bilbao A, Fernández-Ramos C, Lizárraga A, et al. Curvas y tablas de crecimiento (Estudios Longitudinal y Transversal). Bilbao: Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo, Fundación Faustino Orbegozo Eizaguirre; 2004.

⁹² Carrascosa Lezcano A, Fernández García JM, Fernández Ramos C, Ferrández Longás A, López-Siguero JP, Sánchez González E, et al y Grupo Colaborador Español. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte II: valores de talla, peso e índice de masa corporal desde el nacimiento a la talla adulta. *An Pediatr (Barc).* 2008; 68(6):552-69.

⁹³ Hernández M, Castellet J, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruiz I, Sánchez E, et al. Curvas y tablas de crecimiento. Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo, Fundación Faustino Orbegozo. Madrid: Editorial Garsi; 1988.

superior al p90 e inferior al p97 para su edad y sexo) y obesidad (IMC igual o superior al p97).

Por otra parte, la mayor prevalencia de sobrecarga ponderal observada cuando se utilizan los estándares de la OMS, ya ha sido señalada por muchos otros autores^{94,95,96,97,98}. Sin embargo, dado que dichos estándares están elaborados a partir de una muestra de niños en óptimas condiciones nutricionales y ambientales, y que representan por tanto un «patrón oro» no disponible anteriormente, sería más preciso decir que los estándares de Hernández, recomendados en la GPCOI, infravaloran la sobrecarga ponderal en su conjunto, sobre todo porque diagnostican menos el sobrepeso. Puesto que el sobrepeso es un paso previo a la obesidad, la utilización de los estándares de OMS permitiría un diagnóstico mucho más precoz del problema. Además, los estándares de Hernández también infravaloran la obesidad hasta los 8 años, aunque, paradójicamente, a los 14 años encuentran mayor prevalencia de obesidad, tanto en niños como en niñas. Estos hechos han sido señalados por otros autores que cuestionan su utilización para valorar la sobrecarga ponderal y que proponen una revisión de los puntos de corte⁹⁹.

En realidad, los puntos de corte podrían establecerse con precisión si conociésemos en qué momento el exceso de peso constituye un factor de riesgo de enfermedad, es decir, si pudiésemos relacionarlos con un resultado en términos de salud. Hasta entonces, parece adecuado utilizar criterios clínico-epidemiológicos, teniendo en cuenta que es probable que a mayor IMC, mayor riesgo de enfermedad. Por otro lado, la GPCOI propone utilizar para el diagnóstico de sobrepeso el percentil 90 de los estándares de Hernández, pero plantea como objetivo del tratamiento la disminución del peso por debajo del percentil 85. Además de que supone dejar de diagnosticar parte

⁹⁴ Maalouf-Manasseh Z, Metallinos-Katsaras E, Dewey KG. Obesity in preschool children is more prevalent and identified at a younger age when WHO growth charts are used compared with CDC charts. *J Nutr.* 2011; 141:1154-8.

⁹⁵ Kovalskys I, Rausch Herscovici C, De Gregorio MJ. Nutritional status of school-aged children of Buenos Aires, Argentina: Datausing three references. *J Public Health (Oxf).* 2011; 33:403-11.

⁹⁶ Vidal E, Carlin E, Driul D, Tomat M, Tenore A. A comparison study of the prevalence of overweight and obese Italian preschool children using different reference standards. *Eur J Pediatr.* 2006; 165:696-700.

⁹⁷ De Onis M, Garza C, Onyango AW, Borghi E. Comparison of the WHO child growth standards and the CDC 2000 growth charts. *J Nutr.* 2007; 137:144-8.

⁹⁸ De Onis M, Garza C, Onyango AW, Borghi E. Comparison of the WHO child growth standards and the CDC 2000 growth charts. *J Nutr.* 2007; 137:144-8.

⁹⁹ Espin Ríos MI, Pérez Flores D, Sánchez Ruiz JF, Salmerón Martínez D. Prevalencia de obesidad infantil en la Región de Murcia, valorando distintas referencias para el índice de masa corporal. *An Pediatr (Barc).* 2013; 78:374-81.

de los pacientes con sobrepeso, probablemente sería más práctico utilizar el mismo criterio para ambas cosas.

Por estas razones, parece más adecuado utilizar las referencias de la OMS para la monitorización del crecimiento infantil¹⁰⁰, aunque las consecuencias clínico-epidemiológicas de su utilización aún están siendo evaluadas. En un reciente estudio europeo¹⁰¹, se ponen de relieve las importantes variaciones en cuanto a la utilización de estándares para la monitorización del crecimiento infantil en los diferentes países. Aunque la muestra de dicho estudio no es representativa de todos los países europeos, hay una buena participación de pediatras españoles y manifiestan utilizar las gráficas de la OMS un 39% de ellos.

1.3. COMPLICACIONES

1.3.1. CARDIOVASCULARES

En los últimos años se ha prestado especial atención a investigar, sobre todo con estudios transversales en la infancia, la asociación entre el SP y OB y factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (FRECV) clásicos y emergentes en niños y adolescentes^{102,103,104}. Numerosos estudios han documentado que un alto IMC y otras

¹⁰⁰ Lasarte-Velillas JJ, Hernández-Aguilar MT, Martínez-Boyer T, Soria-Cabeza G, Soria-Ruiz D, Bastarós-García JC et al. Estimación de la prevalencia de sobrepeso y obesidad infantil en un sector sanitario de Zaragoza utilizando diferentes estándares de crecimiento. *An Pediatr (Barc)*. 2015; 82(3):152-158.

¹⁰¹ Scherdel P, Salaun JF, Robberecht-Riquet MN, Reali L, Pall G, Jager-Roman E, et al. Growth monitoring: A survey of current practices of primary care paediatricians in Europe. *PLoS One*. 2013; 8:e70871.

¹⁰² Steinberger J, Daniels SR. Obesity, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk in children: an American Heart Association scientific statement from the Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young) and the Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism). *Circulation*. 2003; 107:1448-1453.

¹⁰³ Steinberger J, Daniels SR, Eckel RH, Hayman L, Lustig RH, McCrindle B, Mietus-Snyder ML. Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2009; 119:628-647.

¹⁰⁴ Balagopal PB, de Ferranti SD, Cook S, Daniels SR, Gidding SS, Hayman LL, McCrindle BW, Mietus-Snyder ML, Steinberger J, on behalf of the American Heart Association Committee on Atherosclerosis Hypertension and Obesity in Youth of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism; Council on Epidemiology and Prevention. Nontraditional risk factors and biomarkers for cardiovascular disease: mechanistic, research, and clinical considerations for youth: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123:2749-2769.

medidas de adiposidad se asocian con niveles adversos de lípidos y de lipoproteínas en sangre y presión sanguínea alta^{105,106,107,108,109,110}, así como RI^{111,112,113}, mediadores inflamatorios¹¹⁴, y efectos deletéreos en la estructura y función vascular, favoreciendo la rigidez arterial^{115,116} y la disfunción endotelial¹¹⁷.

Existen estudios que sugieren que el número y severidad de los FRECV clásicos y emergentes aumentan conforme se incrementa el grado de adiposidad en la infancia y adolescencia^{118,119}. Es destacable que los FRECV asociados a la OB hayan sido relacionados con aterosclerosis precoz en adolescentes y adultos jóvenes con patologías en las arterias coronarias y aorta^{120,121,122,123}.

¹⁰⁵ Burns TL, Moll PP, Lauer RM. The relation between ponderosity and coronary risk factors in children and their relatives: the Muscatine Ponderosity Family Study. *Am J Epidemiol.* 1989; 129:973-987.

¹⁰⁶ Hayman LL, Meininger JC, Coates PM, Gallagher PR. Nongenetic influences of obesity on risk factors for cardiovascular disease during two phases of development. *Nurs Res.* 1995; 44:277-283.

¹⁰⁷ Kikuchi DA, Srinivasan SR, Harsha DW, Webber LS, Sellers TA, Berenson GS. Relation of serum lipoprotein lipids and apolipoproteins to obesity in children: the Bogalusa Heart Study. *Prev Med.* 1992; 21:177-190.

¹⁰⁸ Morrison JA, Sprecher DL, Barton BA, Waclawiw MA, Daniels SR. Overweight, fat patterning, and cardiovascular disease risk factors in black and white girls: the National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study. *J Pediatr.* 1999; 135:458-464.

¹⁰⁹ Morrison JA, Barton BA, Biro FM, Daniels SR, Sprecher DL. Overweight, fat patterning, and cardiovascular disease risk factors in black and white boys. *J Pediatr.* 1999; 135:451-457.

¹¹⁰ Muntner P, He J, Cutler JA, Wildman RP, Whelton PK. Trends in blood pressure among children and adolescents. *JAMA.* 2004; 291:2107-2113.

¹¹¹ Arslanian S, Suprasongsin C. Insulin sensitivity, lipids, and body composition in childhood: is "syndrome X" present? *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81:1058-1062.

¹¹² Caprio S. Insulin resistance in childhood obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002; 15(suppl 1):487-492.

¹¹³ Sinaiko AR, Steinberger J, Moran A, Prineas RJ, Vessby B, Basu S, Tracy R, Jacobs DR Jr. Relation of body mass index and insulin resistance to cardiovascular risk factors, inflammatory factors, and oxidative stress during adolescence. *Circulation.* 2005; 111:1985-1991.

¹¹⁴ Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, Carey IM, Ballam L, Morris JE, Miller GJ, Strachan DP. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis.* 2000; 149:139-150.

¹¹⁵ Urbina EM, Kimball TR, McCoy CE, Khoury PR, Daniels SR, Dolan LM. Youth with obesity and obesity-related type 2 diabetes mellitus demonstrate abnormalities in carotid structure and function. *Circulation.* 2009; 119:2913-2919.

¹¹⁶ Urbina EM, Kimball TR, Khoury PR, Daniels SR, Dolan LM. Increased arterial stiffness is found in adolescents with obesity or obesity-related type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens.* 2010; 28:1692-1698.

¹¹⁷ Meyer AA, Kundt G, Steiner M, Schuff-Werner P, Kienast W. Impaired flow-mediated vasodilation, carotid artery intima-media thickening, and elevated endothelial plasma markers in obese children: the impact of cardiovascular risk factors. *Pediatrics.* 2006; 117:1560-1567.

¹¹⁸ Kapiotis S, Holzer G, Schaller G, Haumer M, Widhalm H, Weghuber D, Jilma B, Röggl G, Wolzt M, Widhalm K, Wagner OF. A proinflammatory state is detectable in obese children and is accompanied by functional and morphological vascular changes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006; 26:2541-2546.

¹¹⁹ Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003; 157:821-827.

¹²⁰ Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults: the Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med.* 1998; 338:1650-1656.

¹²¹ McGill HC Jr, McMahan CA, Zieske AW, Tracy RE, Malcom GT, Herderick EE, Strong JP. Association of coronary heart disease risk factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth. *Circulation.* 2000; 102:374-379.

¹²² McGill HC Jr, McMahan CA, Zieske AW, Sloop GD, Walcott JV, Troxclair DA, Malcom GT, Tracy RE, Oalman MC, Strong JP; Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group.

Más recientemente la atención se ha centrado en los riesgos de salud cardiovascular asociados a la OB severa pediátrica, con especial énfasis en cómo los riesgos inmediatos y de largo plazo en este subgrupo difieren de las formas menos extremas de OB. Aunque la OB severa en pediatría ha sido definida operacionalmente en una variedad de formas según diferentes estudios, los datos disponibles sugieren que los niños y adolescentes de esta categoría tienen un peor perfil de FRECV que los menos obesos (obesos no severos)¹²⁴.

También se han demostrado anomalías cardíacas precoces en la OB severa pediátrica. En comparación con adolescentes normopesos, los adolescentes con obesidad severa tenían el ventrículo izquierdo de mayor tamaño y reducidas las velocidades sistólica y diastólica precoz (evidenciado por eco-Doppler)¹²⁵. Jóvenes con HTA e IMC alto presentaban un agrandamiento del atrio izquierdo, el cual es un signo asociado con la disfunción diastólica¹²⁶. En Estados Unidos la tendencia secular de incremento de OB también coincide con el aumento de la masa ventricular izquierda¹²⁷. De hecho, el tamaño del corazón y su masa a lo largo del tiempo está aumentando, lo cual sugiere que las anomalías tempranas pudieran tener implicaciones en la salud cardíaca posterior^{128,129,130}.

Associations of coronary heart disease risk factors with the intermediate lesion of atherosclerosis in youth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20:1998-2004.

¹²³ McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP; Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation.* 2002; 105:2712-2718.

¹²⁴ Freedman DS, Mei Z, Srinivasan SR, Berenson GS, Dietz WH. Cardiovascular risk factors and excess adiposity among overweight children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *J Pediatr.* 2007; 150:12-17.e2.

¹²⁵ Obert P, Gueugnon C, Nottin S, Vinet A, Gayraud S, Rupp T, Dumoulin G, Tordi N, Mougin F. Two-dimensional strain and twist by vector velocity imaging in adolescents with severe obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2012; 20:2397-2405.

¹²⁶ Daniels SR, Witt SA, Glascock B, Khoury PR, Kimball TR. Left atrial size in children with hypertension: the influence of obesity, blood pressure, and left ventricular mass. *J Pediatr.* 2002; 141:186-190.

¹²⁷ Crowley DI, Khoury PR, Urbina EM, Ippisch HM, Kimball TR. Cardiovascular impact of the pediatric obesity epidemic: higher left ventricular mass is related to higher body mass index. *J Pediatr.* 2011; 158:709-714.e1.

¹²⁸ Janz KF, Dawson JD, Mahoney LT. Predicting heart growth during puberty: the Muscatine Study. *Pediatrics.* 2000;105:E63.

¹²⁹ Urbina EM, Gidding SS, Bao W, Pickoff AS, Berdusis K, Berenson GS. Effect of body size, ponderosity, and blood pressure on left ventricular growth in children and young adults in the Bogalusa Heart Study. *Circulation.* 1995; 91:2400-2406.

¹³⁰ Kelly AS, Barlow SE, Rao G, Inge TH, Hayman LL, Steinberger J et al. Severe obesity in children and adolescents: identification, associated health risks, and treatment approaches: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2013; 128:1689-1712.

Una revisión del *British Medical Journal*¹³¹ finalizaba con varias conclusiones:

- Lo que ya se conoce: el aumento del peso está asociado con alto riesgo de presión sanguínea y perfil lipídico anormales, y podría contribuir a cambios precoces en los FRECV en niños. La magnitud de la asociación entre el peso y estos FRECV en niños de diferentes categorías de IMC no ha sido establecida sistemáticamente.
- Lo que aporta: los niños con OB tenían un aumento de presión sanguínea sistólica y diastólica de 7,5 mmHg y de 4,5 mmHg, respectivamente, así como un incremento de colesterol total de 0,15 mmol/L. Todos los FRECV medidos tuvieron incrementos similares, mostrando un efecto gradiente con aumentos menores en niños con sobrepeso comparado con niños normopesos. Padecer SP u OB en la infancia podría causar un efecto mayor sobre los FRECV y la salud futura del que previamente se pensaba. Deberían reexaminarse las definiciones actuales de niveles “normales” de estos FRECV en niños teniendo en cuenta la edad y el peso en que comienzan dichos FRECV.

1.3.2. METABÓLICAS

La OB es el trastorno nutricional más frecuente durante la infancia y adolescencia¹³². El incremento de su prevalencia y de la intensidad del exceso ponderal han puesto de manifiesto las numerosas e importantes comorbilidades asociadas a la misma. La hiperinsulinemia y la RI son el eje central del desarrollo posterior de estados de intolerancia a la glucosa, DM2 y/o síndrome metabólico^{133,134,135,136,137}. El depósito

¹³¹ Friedemann C, Heneghan C, Mahtani K, Thompson M, Perera R, Ward AM et al. Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 345:e4759.

¹³² Carrascosa A, Yeste D. Complicaciones metabólicas de la obesidad infantil. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 75(2):135.e1-135.e9.

¹³³ Chiarelli F, Marcovecchio ML. Insulin resistance and obesity in childhood. *Eur J Endocrinol*. 2008; 159 Suppl 1:S67-74.

¹³⁴ Caprio S. Insulin resistance in childhood obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002; 15(suppl 1):487-492.

de grasa en el espacio visceral abdominal y en el espacio miocelular, y no la obesidad per se, es el principal factor independiente de riesgo para desarrollar resistencia a la insulina y el síndrome metabólico. Otros elementos del síndrome metabólico, como la dislipemia y la HTA pueden también estar ya presentes en los niños y adolescentes obesos y están estrechamente relacionados con el grado de adiposidad y con la presencia de resistencia a la insulina.

En un estudio con más de 700 niños obesos severos de Europa, la resistencia a la insulina y la secreción insulínica estuvieron asociadas con los niveles de glucosa postprandial a las 2 horas¹³⁸. La intolerancia a la glucosa, un predictor potente de desarrollo futuro de diabetes mellitus tipo 2 en obesos jóvenes, es prevalente en niños y adolescentes con obesidad¹³⁹. En una cohorte multicéntrica de 167 niños y adolescentes que fueron derivados a un centro especializado en OB pediátrica, la resistencia insulínica fue el factor de riesgo más importante relacionado con el desarrollo de intolerancia a la glucosa en niños obesos¹⁴⁰.

El agrupamiento de factores de riesgo cardiometabólicos, con frecuencia referido como síndrome metabólico, presenta una prevalencia alta en niños y adolescentes con obesidad. En un estudio de 490 niños y adolescentes, el aumento de IMC fue asociado con mayor tendencia a presentar factores de riesgo de síndrome metabólico¹⁴¹. Aunque ninguno de los participantes con normopeso y SP presentaron síndrome metabólico, el 50% de los niños con OB severa sí. Otro estudio evidenció que

¹³⁵ Invitti C, Guzzaloni G, Gilardini L, Morabito F, Viberti G. Prevalence and concomitants of glucose intolerance in European obese children and adolescents. *Diabetes Care*. 2003; 26:118-124.

¹³⁶ Lawson ML, Kirk S, Mitchell T, Chen MK, Loux TJ, Daniels SR, Harmon CM, Clements RH, Garcia VF, Inge TH; Pediatric Bariatric Study Group. One-year outcomes of Roux-en-Y gastric bypass for morbidly obese adolescents: a multicenter study from the Pediatric Bariatric Study Group. *J Pediatr Surg*. 2006; 41:137-143.

¹³⁷ Reinehr T, Wabitsch M, Kleber M, de Sousa G, Denzer C, Toschke AM. Parental diabetes, pubertal stage, and extreme obesity are the main risk factors for prediabetes in children and adolescents: a simple risk score to identify children at risk for prediabetes. *Pediatr Diabetes*. 2009; 10:395-400.

¹³⁸ Invitti C, Guzzaloni G, Gilardini L, Morabito F, Viberti G. Prevalence and concomitants of glucose intolerance in European obese children and adolescents. *Diabetes Care*. 2003; 26:118-124.

¹³⁹ Weiss R, Taksali SE, Tamborlane WV, Burgert TS, Savoye M, Caprio S. Predictors of changes in glucose tolerance status in obese youth. *Diabetes Care*. 2005; 28:902-909.

¹⁴⁰ Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, Savoye M, Rieger V, Taksali S, Barbetta G, Sherwin RS, Caprio S. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity [published correction appears in *N Engl J Med*. 2002; 346:1756. Dosage error in published abstract; MEDLINE/PubMed abstract corrected; dosage error in article text]. *N Engl J Med*. 2002; 346:802-810.

¹⁴¹ Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin RS, Caprio S. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2004; 350:2362-2374.

el 31% de los obesos severos jóvenes tenían un agrupamiento de factores de riesgo de síndrome metabólico, siendo 3 veces más probable presentar factores de riesgo metabólico que en obesos moderados¹⁴². En un estudio de jóvenes italianos y alemanes, dicho agrupamiento o relación de factores de riesgo de síndrome metabólico estuvo asociado con un aumento de IMC¹⁴³. Estos hallazgos parecen ser consistentes en las diferentes razas y grupos étnicos en jóvenes con OB.

Por otra parte, los niveles de adipoquinas que se asocian con el agrupamiento de factores de riesgo de síndrome metabólico y RI, como la leptina (secretada desde los adipocitos e involucrada en la señalización de saciedad) y adiponectina (también secretada desde los adipocitos y asociada con la sensibilidad insulínica), están anormalmente altos en la OB¹⁴⁴. En particular, la leptina está marcadamente elevada en la OB severa en niños y adolescentes, lo cual incita a pensar que hay problemas con la señalización de la saciedad y presagian un aumento de la ganancia de peso con el tiempo^{145,146}.

2. AMINOÁCIDOS

2.1. ASPECTOS GENERALES

Las proteínas son macromoléculas constituidas a partir de aminoácidos (AA) que desempeñan funciones diversas, todas ellas de extraordinaria importancia en los seres vivos. Su nombre alude precisamente a esta característica (proteos: primera

¹⁴² Calcaterra V, Klersy C, Muratori T, Telli S, Caramagna C, Scaglia F, Cisternino M, Larizza D. Prevalence of metabolic syndrome (MS) in children and adolescents with varying degrees of obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008; 68:868-872.

¹⁴³ Lafortuna CL, Adorni F, Agosti F, De Col A, Sievert K, Siegfried W, Sartorio A. Prevalence of the metabolic syndrome among extremely obese adolescents in Italy and Germany. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010; 88:14-21.

¹⁴⁴ Messiah SE, Carrillo-Iregui A, Garibay-Nieto G, Lopez-Mitnik G, Cossio S, Arheart KL. Inter- and intra-ethnic group comparison of metabolic syndrome components among morbidly obese adolescents. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2010; 12:645-652.

¹⁴⁵ Kelly AS, Barlow SE, Rao G, Inge TH, Hayman LL, Steinberger J et al. Severe obesity in children and adolescents: identification, associated health risks, and treatment approaches: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013; 128:1689-1712.

¹⁴⁶ Kelly AS, Metzger AM, Schwarzenberg SJ, Norris AL, Fox CK, Steinberger J. Hyperleptinemia and hypoadiponectinemia in extreme pediatric obesity. *Metab Syndr Relat Disord*. 2012; 10:123-127.

categoría). Se encuentran en gran cantidad en cualquier tipo de organismo, representando aproximadamente la mitad del peso seco de las células.

Los AA son moléculas de bajo peso molecular con una parte común, la agrupación alfa-amino-carboxilo, y otra variable, de gran diversidad. Además del carbono, el hidrógeno y el oxígeno, los AA contienen nitrógeno en su grupo amino. Aparte de su contribución a la estructura y función de los AA, este nitrógeno es la fuente de todos los grupos nitrogenados del resto de moléculas biológicas en el organismo humano. Algunos AA también pueden contener azufre en su molécula.

Los AA pueden tener funciones importantes como tales. Sin embargo, lo más frecuente es que se unan entre sí, formando un enlace amida entre un grupo carboxilo y un grupo amino. Este enlace recibe el nombre de *enlace peptídico* (-CO-NH-), denominándose *péptidos* los compuestos resultantes. El nombre de *oligopéptidos* se emplea para designar los péptidos constituidos por pocos AA (generalmente menos de diez), llamándose *polipéptidos* a los constituidos por más AA. El nombre de *proteínas* se reserva para los polipéptidos de gran peso molecular y que tienen una conformación espacial determinada. No obstante, las fronteras entre estas denominaciones no están demasiado claras en algunos casos concretos.

Respecto a las funciones de las proteínas, existen veinte AA que entran a formar parte de las proteínas (aminoácidos proteinógenos). Ello permite que existan posibilidades prácticamente infinitas de polímeros diversos. Por consiguiente, las proteínas pueden desempeñar una gran multiplicidad de funciones: catalíticas (enzimas), reguladoras (hormonas, neurotransmisores, etc.), transportadoras (albúmina, hemoglobina, apoproteínas, etc.), estructurales (colágeno, queratina, elastina, etc.), defensivas (inmunoglobulinas, fibrinógeno, etc.), reserva (ferritina, mioglobina, etc.), energética (todas las proteínas, aunque tengan otras funciones).

A nivel particular, los AA tienen funciones muy diversas, citando a continuación las más importantes:

- a) Formación de péptidos y proteínas. Es su destino cuantitativamente más importante.
- b) Funciones de los propios AA que no implican transformaciones de sus moléculas. Las más conocidas son las funciones de neurotransmisión del glutamato y de la glicina.
- c) Formación de aminas biógenas. Estos compuestos poseen una gran actividad biológica y se producen a partir de diversos AA por descarboxilación mediante las correspondientes descarboxilasas, las cuales requieren como coenzima el fosfato de piridoxal. Así, de la histidina se forma la histamina; de la tirosina, la tiramina; del ácido glutámico, el ácido gamma-amino butírico, etc. En ocasiones, la descarboxilación va acompañada de otras alteraciones como la hidroxilación y la metilación. De esta forma se producen la serotonina, la dopamina y la adrenalina.
- d) Funciones metilantes. La metionina, tras su transformación en S-adenosil metionina, es el agente metilante más importante del organismo. Forma colina, creatinina, etc.
- e) Formación de compuestos nitrogenados diversos: aminoazúcares, aminoalcoholes, carnitina, creatina, porfirinas, bases púricas y pirimidínicas, conjugados de ácidos biliares, poliaminas, óxido nítrico (ON), hormonas tiroideas y melaninas.
- f) Producción de energía. El catabolismo de los AA proporciona cetoácidos intermediarios de la glucólisis o del ciclo de Krebs, lo que permite su utilización energética. Este proceso se produce fundamentalmente en el hígado y en el músculo¹⁴⁷.

2.2. RESISTENCIA A LA INSULINA

Las proteínas son un componente fundamental en la nutrición del lactante y del niño, ya que proporcionan AA esenciales para el crecimiento^{148,149}. A pesar de esto, una

¹⁴⁷ Mataix Verdú J, Sánchez de Medina Contreras F. Proteínas y aminoácidos. I. Proteínas. En: Mataix Verdú J, editor. Nutrición y alimentación humana. Tomo I. 2ª ed. Madrid: Ergon; 2009. p 119-136.

¹⁴⁸ Heinig MJ, Nommsen LA, Peerson JM, et al. (1993) Energy and protein intakes of breast-fed and formula-fed infants during the first year of life and their association with growth velocity: The DARLING Study. Am J Clin Nutr 58, 152-161.

ingesta proteica abundante en la infancia temprana ha sido asociada con el desarrollo de OB^{150,151,152}. Ya desde la infancia, la OB puede traer consecuencias adversas a nivel cardiometabólico tales como HTA, niveles altos de colesterol y RI^{153,154}. Esto sugiere que el consumo abundante de proteínas en niños podría tener efectos desfavorables debido a dichas consecuencias. En cambio, estudios en adultos han reportado efectos beneficiosos de la ingesta proteica sobre la presión arterial y los niveles de insulina y triglicéridos^{155,156,157,158}.

Desde que se sabe que los factores de riesgo cardiometabólicos en la infancia continúan en el adulto y que predicen la enfermedad cardiovascular y la DM2 en la edad adulta^{159,160}, se ha prestado especial atención a estudiar los determinantes del riesgo cardiometabólico ya desde la infancia; de hecho, son numerosos los estudios que tratan de relacionar la obesidad y/o diabetes con los AA¹⁶¹.

No obstante, nuestro conocimiento sobre el metabolismo de los AA esenciales y el estado insulín resistente o diabético permanece sin esclarecer, al igual que respecto al entorno hormonal y las enzimas que controlan dichos aminoácidos¹⁶².

¹⁴⁹ Axelsson IE, Ivarsson SA & Raiha NC (1989) Protein intake in early infancy: effects on plasma amino acid concentrations, insulin metabolism, and growth. *Pediatr Res* 26, 614-617.

¹⁵⁰ Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Akrouf M, et al. (1995) Influence of macronutrients on adiposity development: a follow up study of nutrition and growth from 10 months to 8 years of age. *Int J Obes* 19, 573-578.

¹⁵¹ Scaglioni S, Agostoni C, De Notaris R, et al. (2000) Early macronutrient intake and overweight at five years of age. *Int J Obes* 24, 777-781.

¹⁵² Weber M, Grote V, Closa-Monasterolo R, et al. (2014) Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 99, 1041-1051.

¹⁵³ Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. (2004) Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 350, 2362-2374.

¹⁵⁴ l'Allemand-Jander D (2010) Clinical diagnosis of metabolic and cardiovascular risks in overweight children: early development of chronic diseases in the obese child. *Int J Obes (Lond)* 34, S32-S36.

¹⁵⁵ Tielemans SM, Altorf-van der Kuil W, Engberink MF, et al. (2013) Intake of total protein, plant protein and animal protein in relation to blood pressure: a meta-analysis of observational and intervention studies. *J Hum Hypertens* 27, 564-571.

¹⁵⁶ Santesso N, Akl EA, Bianchi M, et al. (2012) Effects of higher versus lower-protein diets on health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 66, 780-788.

¹⁵⁷ Rebholz CM, Friedman EE, Powers LJ, et al. (2012) Dietary protein intake and blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Epidemiol* 176, S27-S43.

¹⁵⁸ Westerterp-Plantenga MS, Lemmens SG & Westerterp KR (2012) Dietary protein – its role in satiety, energetics, weight loss and health. *Br J Nutr* 108, Suppl. 2, S105-S112.

¹⁵⁹ Morrison JA, Friedman LA & Gray-McGuire C (2007) Metabolic syndrome in childhood predicts adult cardiovascular disease 25 years later: the Princeton Lipid Research Clinics Follow-up Study. *Pediatrics* 120, 340-345.

¹⁶⁰ Morrison JA, Friedman LA, Wang P, et al. (2008) Metabolic syndrome in childhood predicts adult metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus 25 to 30 years later. *J Pediatr* 152, 201-206.

¹⁶¹ Zhou Y, Qiu L, Xiao Q, Wang Y, Meng X, Xu R. Obesity and diabetes related plasma amino acid alterations. *Clinical Biochemistry* 46 (2013) 1447-1452.

¹⁶² Adams SH. Emerging Perspectives on Essential Amino Acid Metabolism in Obesity and the Insulin-Resistant State. *Adv. Nutr.* 2011; 2: 445-456.

Entre los AA más estudiados están:

- AA sulfurados (metionina, homocisteína y cisteína, entre otros): la homocisteína (Hcy) es un AA no esencial que actúa como intermediario metabólico en el proceso de biosíntesis que convierte la metionina, la cual se incorpora de la proteína de la dieta, en cisteína (Cys)¹⁶³, la cual también puede absorberse de la alimentación. Hay investigaciones en ratones “knockout” que apuntan la implicación de estos aminoácidos de la vía metabólica del azufre en la regulación del peso corporal y la homeostasis de la glucosa¹⁶⁴. En adultos, ya se había documentado una asociación entre Cys y factores relacionados con el riesgo cardiovascular, como la dislipemia y la HTA arterial, sobre todo para aquellos que tienen exceso de peso. La hiperhomocistinemia es considerada como un FRECV emergente¹⁶⁵.

- AA de cadena ramificada (BCAA): valina, leucina e isoleucina. Aunque estos aminoácidos esenciales tienen efectos beneficiosos como en la composición corporal, los niveles de glucemia y la saciedad^{166,167,168,169,170,171,172,173,174,175,176,177}, paradójicamente, concentraciones plasmáticas elevadas se asocian a OB, RI y DM2.

¹⁶³ Mudd SH. Hypermethioninemias of genetic and non-genetic origin: a review. *Am J Med Genet* 2011; 157:3-32.

¹⁶⁴ Elshorbagy AK, Kozich V, Smith AD, Refsum H. Cysteine and obesity: consistency of the evidence across epidemiologic, animal and cellular studies. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012; 15:49-57.

¹⁶⁵ Boushey C, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG: A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 274: 1049-1057, 1995.

¹⁶⁶ Cota, D. *et al.* Hypothalamic mTOR signaling regulates food intake. *Science* 312, 927-930 (2006).

¹⁶⁷ Blouet, C., Jo, Y. H., Li, X. & Schwartz, G. J. Mediobasal hypothalamic leucine sensing regulates food intake through activation of a hypothalamus-brainstem circuit. *J. Neurosci.* 29, 8302-8311 (2009).

¹⁶⁸ Blouet, C. & Schwartz, G. J. Brainstem nutrient sensing in the nucleus of the solitary tract inhibits feeding. *Cell Metab.* 16, 579-587 (2012).

¹⁶⁹ Schwartz, G. J. Central leucine sensing in the control of energy homeostasis. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 42, 81-87 (2013).

¹⁷⁰ Laeger, T. *et al.* Leucine acts in the brain to suppress food intake but does not function as a physiological signal of low dietary protein. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 307, R310-R320 (2014).

¹⁷¹ Li, H., Xu, M., Lee, J., He, C. & Xie, Z. Leucine supplementation increases SIRT1 expression and prevents mitochondrial dysfunction and metabolic disorders in high-fat diet-induced obese mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 303, E1234-E1244 (2012).

¹⁷² Li, Z. & Heber, D. Sarcopenic obesity in the elderly and strategies for weight management. *Nutr. Rev.* 70, 57-64 (2012).

¹⁷³ Guo, K., Yu, Y. H., Hou, J. & Zhang, Y. Chronic leucine supplementation improves glycemic control in etiologically distinct mouse models of obesity and diabetes mellitus. *Nutr. Metab. (Lond.)* 7, 57 (2010).

¹⁷⁴ Binder, E. *et al.* Leucine supplementation modulates fuel substrates utilization and glucose metabolism in previously obese mice. *Obesity (Silver Spring)* 22, 713-720 (2014).

¹⁷⁵ Chen, H., Simar, D., Ting, J. H., Erkelens, J. R. & Morris, M. J. Leucine improves glucose and lipid status in offspring from obese dams, dependent on diet type, but not caloric intake. *J. Neuroendocrinol.* 24, 1356-1364 (2012).

¹⁷⁶ Torres-Leal, F. L. *et al.* Leucine supplementation improves adiponectin and total cholesterol concentrations despite the lack of changes in adiposity or glucose homeostasis in rats previously exposed to a high-fat diet. *Nutr. Metab. (Lond.)* 8, 62 (2011).

En adultos, hay estudios de distintos países y grupos étnicos que demuestran la correlación positiva entre RI y los niveles de dichos AA^{178,179, 180}. Se sabe que la pérdida de peso disminuye la resistencia a la insulina; pues bien, los niveles plasmáticos de BCAA pueden servir como marcador de una disminución de RI en obesos que están perdiendo peso, independientemente de la cantidad de pérdida de peso¹⁸¹.

En lactantes, un proyecto de estudio de OB infantil concluía que altas concentraciones proteicas en las leches infantiles, especialmente los BCAA, se relacionaban con disrregulaciones metabólicas (oxidación β) y el depósito adiposo¹⁸². En niños y adolescentes también se publicó una investigación que relacionaba la OB con elevaciones en las concentraciones de BCAA¹⁸³.

- Citrulina: es un AA no esencial implicado en el ciclo de la urea (al igual que la glutamina y la arginina) y que se encuentra de forma abundante en plantas curcubitáceas (sandía, calabaza, melón...) ¹⁸⁴. Dicho AA también puede formarse de la unión de ornitina más carbamyl coA.

Un ensayo clínico en ratones demostró que una dieta rica en grasa aumentaba la concentración de citrulina y ornitina plasmáticas, mientras que la biodisponibilidad de la arginina disminuía (con la consiguiente disminución en la producción de ON); concluyendo que el aumento de las concentraciones de citrulina plasmática se sigue estrechamente con el desarrollo de OB y podría servir como indicador de síndrome

¹⁷⁷ Stevanovic, D. *et al.* Intracerebroventricular administration of metformin inhibits ghrelin-induced hypothalamic AMP-kinase signalling and food intake. *Neuroendocrinology* 96, 24-31 (2012).

¹⁷⁸ Newgard CB. Interplay between lipids and branched chain amino acids in development of insulin resistance. *Cell Metab* 2012; 15: 606 -614.

¹⁷⁹ Newgard CB, An J, Bain JR, *et al.* A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance. *Cell Metab* 2009; 9: 311-326.

¹⁸⁰ Yamada C, Kondo M, Kishimoto N, Shibata T, Nagai Y, Imanishi T *et al.* Association between insulin resistance and plasma amino acid profile in non-diabetic Japanese subjects. *J Diabetes Invest* 2015; 6: 408-415.

¹⁸¹ Shah SH. Branched-chain amino acid levels are associated with improvement in insulin resistance with weight loss. *Diabetologia*. 2012 February; 55(2): 321-330. doi:10.1007/s00125-011-2356-5.

¹⁸² Kirchberg FF¹, Harder U, Weber M, Grote V, Demmelmair H, Peissner W *et al.* Dietary protein intake affects amino acid and acylcarnitine metabolism in infants aged 6 months. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Jan; 100(1):149-58.

¹⁸³ McCormack SE, Shaham O, McCarthy MA, Deik AA, Wang TJ, Gerszten RE *et al.* Circulating branched-chain amino acid concentrations are associated with obesity and future insulin resistance in children and adolescents. *Pediatric Obesity* 2012; 8: 52-61.

¹⁸⁴ Rimando AM, Perkins-Veazie PM. Determination of citrulline in watermelon rind. *J Chromatogr A*. 2005; 17; 1078 (1-2):196-200.

metabólico¹⁸⁵. No obstante, otro estudio en roedores señaló que la administración de L-citrulina mejoraba la sensibilidad a la insulina¹⁸⁶.

¹⁸⁵ Sailer M, Dahlhoff C, Giesbertz P, Eidens MK, Wit N, Rubio-Aliaga I et al. (2013). Increased Plasma Citrulline in Mice Marks Diet-Induced Obesity and May Predict the Development of the Metabolic Syndrome. PLoS ONE 8(5): e63950. doi:10.1371/journal.pone.0063950.

¹⁸⁶ Yoshitomi H, Momoo M, Ma X, Huang Y, Suguro S, Yamagishi Y. L-Citrulline increases hepatic sensitivity to insulin by reducing the phosphorylation of serine 1101 in insulin receptor substrate-1. BMC Complementary and Alternative Medicine (2015) 15:188.

II. Hipótesis y objetivos

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS

I. En base a la revisión bibliográfica realizada al respecto de este trabajo, nos planteamos que los niveles sanguíneos de homocisteína, aminoácidos de cadena ramificada y citrulina pueden servir de indicadores para el diagnóstico de obesidad en niños prepúberales.

II. A tenor de los estudios desarrollados en animales y humanos, proponemos que los niveles de dichos aminoácidos pueden considerarse como biomarcadores de riesgo de resistencia a insulina y, por ende, como indicadores de mayor probabilidad de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardio-vascular en la edad adulta.

III. Existe controversia en los estudios llevados a cabo que relacionan niveles de vitamina B12, obesidad y resistencia insulínica.

2. OBJETIVOS

2.1. GENERALES:

Estudiar si la obesidad infantil (determinada por el IMC) está asociada con alteraciones de aminoácidos de cadena ramificada, homocisteína y citrulina en ayuno.

2.2. ESPECÍFICOS:

I. Analizar si las alteraciones en los niveles de aminoácidos de cadena ramificada, citrulina y homocisteína predicen el futuro estado de resistencia a la insulina.

II. Comprobar si las alteraciones de dichos aminoácidos predicen un aumento del IMC y de la circunferencia de la cintura.

III. Determinar si las alteraciones de dichos aminoácidos se relacionan con alteraciones en los niveles de glucosa y del perfil lipídico.

IV. Valorar si las variaciones clínico-analíticas a los 12 meses, en caso de que las hubiera, se relacionan con variaciones en los niveles de estos aminoácidos.

V. Estudiar si las alteraciones de parámetros bioquímicos, de vitaminas B9 y B12 y el perímetro abdominal se relacionan con el IMC.

VI. Analizar las encuestas de hábitos socio-alimentarios (influencia ambiental, familiar y escolar) y de ejercicio físico, así como constatar si existe relación de estos factores epidemiológicos con el IMC.

III. Material y métodos

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. PACIENTES

1.1. Selección de pacientes

Los pacientes de estudio fueron seleccionados de la población de pacientes pediátricos consultante de Centros de Salud (CS) del Distrito Málaga - Valle del Guadalhorce. El ámbito de estudio se enmarcó en la capital de Málaga (CS de Teatinos, Las Delicias y Carlinda), varios pueblos del Valle del Guadalhorce (Cártama, Alhaurín el Grande, Estación de Cártama, Campanillas y Pizarra) y Rincón de la Victoria.

Fue un estudio observacional analítico longitudinal prospectivo de una cohorte con seguimiento a los 12-15 meses. El período de inclusión de los pacientes en el estudio se prolongó desde abril de 2014 a junio de 2014, siendo realizados los controles analíticos entre julio y agosto de 2015.

Se entregó a todos los padres/tutores de los pacientes del estudio un consentimiento informado aprobado por el Comité Ético de Málaga - Nordeste. Previamente a la inclusión de los pacientes en el estudio, todos los padres/tutores firmaron dicho consentimiento.

1.2 Criterios de inclusión

- Pacientes pediátricos.
- Edad comprendida entre 6 y 11 años.
- Buen estado de salud.
- Pre-púberes o al comienzo de la pubertad, siendo utilizada la clasificación de los estadios de Tanner 1-2 (ver figuras a continuación).

Figura 1. Escala de Tanner en niñas.

Desarrollo mamario
(Tanner, 1962)

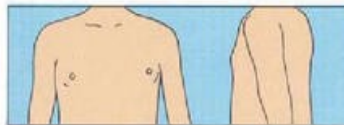
Estadio 1 (S1)

Mamas infantiles. Sólo el pezón está ligeramente sobreelevado



Estadio 2 (S2)

Brote mamario. Las areolas y pezones sobresalen como un cono. Esto indica la existencia de tejido glandular subyacente. Aumento del diámetro de la areola.



Estadio 3 (S3)

Continuación del crecimiento con elevación de mama y areola en un mismo plano.



Estadio 4 (S4)

La areola y el pezón pueden distinguirse como una segunda elevación, por encima del contorno de la mama.



Estadio 5 (S5)

Desarrollo mamario total. La areola se encuentra a nivel de la piel, y sólo sobresale el pezón. (Nota en ciertos casos, la mujer adulta puede mantenerse en estadio 4).



Desarrollo del vello pubiano
(Tanner, 1962)

Estadio 1 (P1)

Ligera vellosidad infantil.



Estadio 2 (P2)

Vello escaso, lacio y ligeramente pigmentado, usualmente a lo largo de los labios (dificultad para apreciar en la figura).



Estadio 3 (P3)

Vello rizado, aún escasamente desarrollado, pero oscuro, claramente pigmentado, sobre los labios.



Estadio 4 (P4)

Vello pubiano de tipo adulto, pero no con respecto a la distribución (crecimiento del vello hacia los pliegues inguinales, pero no en la cara interna de los muslos).



Estadio 5 (P5)

Desarrollo de la vellosidad adulta con respecto a tipo y cantidad; el vello se extiende en forma de un patrón horizontal, el llamado patrón femenino (el vello crece también en la cara interna de los muslos. En el 10% se extiende por fuera del triángulo pubiano (estadio 6)



Figura 2. Escala de Tanner en niños.

Desarrollo genital

(Tanner, 1962)

Estadio 1 (G1)

Pene, escroto y testículos infantiles, es decir de aproximadamente el mismo tamaño y forma que en la infancia

Estadio 2 (G2)

Agrandamiento del escroto y testículo: La piel escrotal se vuelve más roja, delgada y arrugada. El pene no tiene ningún agrandamiento o muy insignificante



Estadio 3 (G3)

Agrandamiento del pene, principalmente en longitud. Continuación del desarrollo testicular y escrotal



Estadio 4 (G4)

Aumento de tamaño del pene, con crecimiento del diámetro y desarrollo del glande. Continuación del agrandamiento de testículos y escroto. Aumento de la pigmentación de la piel escrotal.



Estadio 5 (G5)

Genitales de tipo y tamaño adulto



Desarrollo del vello pubiano

(Tanner, 1962)

Estadio 1 (P1)

Ligera vellosidad infantil.

Estadio 2 (P2)

Vello escaso, lacio y ligeramente pigmentado, usualmente arraigado al pene (dificultad para apreciar en la figura).



Estadio 3 (P3)

Vello rizado, aún escasamente desarrollado pero oscuro, claramente pigmentado, arraigado al pene.



Estadio 4 (P4)

Vello pubiano de tipo adulto, pero no con respecto a la distribución (crecimiento del vello hacia los pliegues inguinales, pero no en la cara interna de los muslos).



Estadio 5 (P5)

Desarrollo de la vellosidad adulta con respecto a tipo y cantidad; el vello se extiende en forma de un patrón horizontal, el llamado femenino (el vello crece también en la cara interna de los muslos). En el 80% de los casos, el crecimiento del vello continúa hacia arriba, a lo largo de la línea alba (estadio 6)



1.3. Criterios de exclusión

- No haber firmado el consentimiento informado por parte del responsable del menor.
- OB secundaria.
- Enfermedad orgánica añadida.
- Ingesta crónica de medicamentos.
- Antecedentes personales de diabetes o antecedentes de diabetes en un pariente de primer grado.

1.4. Determinación y justificación del tamaño muestral

Para conseguir una potencia del 80% con la finalidad de detectar diferencias en el contraste de la hipótesis nula $H_0:P=0$ mediante una Prueba T-Student bilateral para el coeficiente de correlación de Pearson entre dos variables, teniendo en cuenta que el nivel de significación es del 5% y asumiendo que la correlación entre IMC y BCAA por estudios previos¹⁸ es 0,27, es necesario incluir unos 100 sujetos en el estudio.

Si se ajusta el tamaño muestral a la espera de tener un 10% de pérdidas por diversas razones (abandono, no respuesta...), es necesario reclutar para el estudio 119 sujetos.

Finalmente, se reclutaron 100 pacientes.

2. VARIABLES

VARIABLE	TIPO	VALOR
EPIDEMIOLOGICA		
Sexo	Cualitativa/Dicotómica	Mujer/Hombre
Edad	Cuantitativa continua	Numérico. Rango de 6 a 11 años
<u>Padre</u>		
Estudios	Cualitativa/Nominal	Ninguno, primarios, secundarios, universitarios
Situación laboral	Cualitativa/Dicotómica	Activo/Paro
Tipo de trabajo (o último trabajo desempeñado)	Cualitativa/Nominal	
Raza	Cualitativa/Nominal	Blanco, negro, amarillo, gitano...
Enfermedades pasadas y actuales	Cualitativa/Nominal	Diabetes, tiroides, colesterol...
Sobrepeso u obesidad	Cualitativa/Dicotómica	Sí/No
Ingresos mensuales	Cuantitativa discreta	Numérico. <1.000, 1.000-2.000, >2.000
Días de actividad física semanal	Cuantitativa continua	Numérico. 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7.
Tipo de actividad física	Cualitativa/Nominal	Correr, natación, bicicleta, senderismo, fútbol...
<u>Madre</u>		
Estudios	Cualitativa/Nominal	Ninguno, primarios, secundarios, universitarios
Situación laboral	Cualitativa/Dicotómica	Activo/Paro
Tipo de trabajo (o último trabajo desempeñado)	Cualitativa/Nominal	
Raza	Cualitativa/Nominal	Blanco, negro, amarillo, gitano...
Enfermedades pasadas y actuales	Cualitativa/Nominal	Diabetes, tiroides, colesterol...
Sobrepeso u obesidad	Cualitativa/Dicotómica	Sí/No
Ingresos mensuales	Cuantitativa discreta	Numérico. <1.000, 1.000-2.000, >2.000
Días de actividad física semanal	Cuantitativa continua	Numérico. 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7.
Tipo de actividad física	Cualitativa/Nominal	Correr, natación, bicicleta, senderismo, fútbol...

VARIABLE	TIPO	VALOR
HÁBITOS SOCIO-FAMILIARES		
<u>Situación familiar</u>		
Convivientes	Cualitativa/Nominal	Padres, sólo padre, sólo madre, abuelos, otros
Almuerzo	Cualitativa/Nominal	Colegio, casa familiar, casa padre, casa madre, otros
Nivel formativo cabeza familia	Cualitativa/Nominal	Ninguno, primarios, secundarios, universitarios
Actividad laboral progenitores	Cualitativa/Nominal	Trabaja 1, los 2, ninguno
Obesidad progenitores	Cualitativa/Nominal	1, 2, ninguno
<u>Frecuencia ingesta alimentos</u>		
Frutas	Cuantitativa discreta	Nº piezas al día, semana, mes o ninguna
Verduras y hortalizas	Cuantitativa discreta	Nº raciones al día, semana, mes o ninguna
Leche y derivados	Cuantitativa discreta	Nº vasos-raciones al día, semana, mes o ninguna
Zumos comerciales	Cuantitativa discreta	Nº vasos al día, semana, mes o ninguna
Refrescos y bebidas gaseosas	Cuantitativa discreta	Nº vasos al día, semana, mes o ninguna
Pan y cereales azucarados	Cuantitativa discreta	Nº raciones al día, semana, mes o ninguna
Galletas y bollería industrial	Cuantitativa discreta	Nº raciones al día, semana, mes o ninguna
Chucherías y snacks	Cuantitativa discreta	Nº raciones al día, semana, mes o ninguna
<u>Ambiental</u>		
Tiempo diario de T.V. (horas)	Cuantitativa discreta	<1, 1-2, 2-3, >3
Ordenador o videoconsola	Cualitativa/Dicotómica	Si/no
Tiempo diario ordenador o videoconsola	Cuantitativa discreta	0-30 minutos, 30-60 minutos, 1-2 horas, 2-3 horas, > 3 horas
Días a la semana ordenador o videoconsola	Cuantitativa continua	0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7
Deportes extraescolares	Cualitativa/Nominal	Fútbol, natación, baloncesto...
Frecuencia semanal deportes extraescolares	Cuantitativa continua	0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7
Duración al día de los deportes extraescolares	Cuantitativa continua	Minutos, horas...
Aficiones de los padres	Cualitativa/Nominal	Fútbol, natación, baloncesto...
Frecuencia semanal aficiones padres	Cuantitativa continua	0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7
Duración al día de las aficiones padres	Cuantitativa continua	Minutos, horas...

VARIABLE	TIPO	VALOR
HÁBITOS SOCIO-FAMILIARES		
<u>Escolar</u>		
Distancia de la casa al colegio	Cuantitativa discreta	<0,5 km, 0,5-1, 1-2, 2-3, >3
Forma de ir al colegio	Cualitativa/Nominal	Coche, andando, autobús
Desayuno en el recreo	Cualitativa/Dicotómica	Sí/no
Tipo de desayuno en el recreo	Cualitativa/Nominal	Bocadillo, fruta, zumo industrial, bollería...
<u>Ejercicio físico</u>		
Nº horas a la semana de gimnasia como asignatura en el colegio	Cuantitativa discreta	0, 1, 2, 3, 4, 5, >5
Nº horas a la semana de actividad física ligera-moderada en tiempo libre	Cuantitativa discreta	0, 1, 2, 3, 4, 5, >5
Nº de horas a la semana de actividad física intensa o muy intensa	Cuantitativa discreta	0, 1, 2, 3, 4, 5, >5
CLÍNICAS		
Peso	Cuantitativa continua	kg
Talla	Cuantitativa continua	cm
IMC	Cuantitativa continua	Kg/m ²
TAS	Cuantitativa continua	mmHg
TAD	Cuantitativa continua	mmHg
Circunferencia cintura	Cuantitativa continua	cm

VARIABLE	TIPO	VALOR
ANALÍTICAS		
Glucemia	Cuantitativa continua	mg/dl
Insulina	Cuantitativa continua	mcU/ml
GOT	Cuantitativa continua	U/L
GPT	Cuantitativa continua	U/L
GGT	Cuantitativa continua	U/L
Colesterol total	Cuantitativa continua	mg/dl
HDL	Cuantitativa continua	mg/dl
LDL	Cuantitativa continua	mg/dl
TG	Cuantitativa continua	mg/dl
Ácido úrico	Cuantitativa continua	mg/dl
Hb glicosilada A1C	Cuantitativa continua	%
IGF1	Cuantitativa continua	ng/ml
Ácido fólico	Cuantitativa continua	ng/ml
B12	Cuantitativa continua	pg/ml
TSH	Cuantitativa continua	mcU/ml
Ferritina	Cuantitativa continua	ng/ml
Albumina sérica	Cuantitativa continua	g/dl
AMINOÁCIDOS		
Homocisteína	Cuantitativa continua	pg/ml
Valina	Cuantitativa continua	mcmol/L
Leucina	Cuantitativa continua	mcmol/L
Isoleucina	Cuantitativa continua	mcmol/L
Citrulina	Cuantitativa continua	mcmol/L
Fenilalanina	Cuantitativa continua	mcmol/L
Tirosina	Cuantitativa continua	mcmol/L
Acilcarnitina C3	Cuantitativa continua	mcmol/L
Acilcarnitina C5	Cuantitativa continua	mcmol/L

3. RECOGIDA DE DATOS

Los pacientes fueron reclutados en el CS del Distrito Málaga–Valle del Guadalhorce, una vez comprobado que cumplían los criterios de inclusión/exclusión y tras la firma previa del consentimiento informado. Por diseño, aproximadamente el 50% de la cohorte fueron pacientes con OB o SP.

Se realizó una recogida de datos epidemiológicos iniciales de los pacientes, como puede apreciarse en la “Hoja de recogida de datos” que se muestra más adelante.

Las gráficas usadas como referencia para el diagnóstico de SP (IMC >p85) y OB (IMC >p95) son las de Hernández et al de 1988, ya comentadas con anterioridad. En cambio, las gráficas usadas como referencia para el perímetro de cintura son las de Fernández et al de 2011¹⁸⁷. La inclusión de este nuevo parámetro (perímetro abdominal) es de gran interés epidemiológico.

El método utilizado para cuantificar la RI fue la evaluación del modelo homeostático o Índice HOMA (homeostasis model assessment). Este índice fue presentado por Matthews y col.¹⁸⁸ y permite realizar estimaciones de RI y de la función de las células beta mediante las concentraciones de glucosa e insulina plasmáticas en ayunas. Este método explora las características homeostáticas de un sistema metabólico para inferir el grado de sensibilidad insulínica compatible con esas características y en los niños se correlaciona con el patrón oro, que son las técnicas de pinzamiento (clamp) euglucémico hiperinsulinémico y con el test de tolerancia a la glucosa intravenosa.

En los últimos años, este método ha sido empleado en varios estudios clínicos y epidemiológicos, utilizando en todos ellos individuos sanos para establecer rangos de normalidad. $HOMA-IR = (insulina \times glucosa)/22,5$. La insulina se midió en $\mu U/ml$ y la

¹⁸⁷ C. Fernández, H. Lorenzo, K. Vrotsou, U. Aresti, I. Rica, E. Sánchez. Estudio de Crecimiento de Bilbao. Curvas y tablas de crecimiento. Estudio Transversal. Fundación Faustino Orbegozo 2011. ISBN: 978-84-615-7707-1.

¹⁸⁸ Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28:412-9.

glucosa en mg/dL. Es, por lo tanto, una alternativa no invasiva, rápida, de bajo coste, y confiable para estimar la resistencia insulínica, permitiendo su aplicación en estudios epidemiológicos a gran escala.

Sin embargo, existen factores fisiológicos, genéticos y ambientales que pueden producir alta variabilidad de los valores de HOMA entre las poblaciones, por lo que, para determinar el riesgo asociado a esta condición, es necesario establecer los valores "normales" de HOMA-IR o validar aquéllos previamente establecidos para diferentes poblaciones, aunque aún no existe un consenso sobre el punto de corte a partir del cual se considera la presencia de resistencia a la insulina. Se consideró un índice HOMA-IR $>2,8$ como expresión de resistencia insulínica basado en el estudio de Tresaco y col.¹⁸⁹ donde apuntaban que valores cercanos a 3 pueden ser adecuados como punto de corte. En dicho estudio, realizado en 2005, se analizaron 140 niños entre 7-16 años en dos grupos: normopesos y con SP-OB. Para las determinaciones de glucemias se empleó el método de glucosa oxidasa y para las insulinemias se utilizó el radioinmunoanálisis.

Todas las medidas basales (antropométricas, encuestas y analíticas) se repitieron a los 12-15 meses. Para la determinación de resistencia insulínica, obtenida según las estimaciones de la evaluación del HOMA-IR, se utilizaron los valores obtenidos en el seguimiento (12-15 meses).

4. ENCUESTAS

A los progenitores se les entregó una hoja de recogida de datos epidemiológicos, así como una encuesta de valoración de hábitos sociales, escolares y alimentarios y una encuesta de ejercicio físico del niño.

¹⁸⁹ Tresaco B, Bueno G, Pineda I, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M. Homeostatic model assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children. *J Physiol Biochem*. 2005 Jun;61(2):381-8.

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

NOMBRE:

Nº H.C.:

FECHA NACIMIENTO:

CÓDIGO:

FECHA VISITA:

PADRE:

Estudios: _____ Situación laboral (en activo o parado): _____

Raza (negra, blanca, gitana, china, magrebí...): _____

Enfermedades pasadas y actuales: _____

Qué trabajo desempeña: _____

Si está en paro, último trabajo desarrollado: _____

Ingresos mensuales (<1.000 €/mes, 1.000-2.000 €/mes, >2.000 €/mes).

Tiene sobrepeso u obesidad (SI/NO): _____

Enfermedades (hipertensión, hipercolesterolemia, problemas de tiroides, diabetes...): _____

Días a la semana que realiza actividad física (1,2,3...): _____ E indique cuáles actividades:

EXPLORACIÓN FÍSICA

Peso: _____ Talla: _____ IMC: _____

Circunferencia cintura: _____ T.A.: _____

MADRE:

Estudios: _____ Situación laboral (en activo o parado): _____

Raza (negra, blanca, gitana, china, magrebí...): _____

Enfermedades pasadas y actuales: _____

Qué trabajo desempeña: _____

Si está en paro, último trabajo desarrollado: _____

Ingresos mensuales (<1.000 €/mes, 1.000-2.000 €/mes, >2.000 €/mes).

Tiene sobrepeso u obesidad (SI/NO): _____

ENCUESTA SOBRE HÁBITOS SOCIO-ALIMENTARIOS: INFLUENCIA DE LA SITUACIÓN FAMILIAR, ESCOLAR Y AMBIENTAL EN UNA POBLACIÓN ESCOLAR DE MÁLAGA

SITUACIÓN FAMILIAR:

-VIVES CON: Padres __ Sólo padre__ Sólo madre__ Abuelos__ Otros__

-ALMUERZAS EN: Colegio__ Casa familiar__ Casa padre__ Casa madre__ Otros__

-NIVEL FORMATIVO CABEZA FAMILIA: Estudios elementales __ Secundaria__ Bachillerato__
Ciclo Formativo __ Grado Medio __ Grado Superior __
Diplomatura __ Licenciatura__

-ACTIVIDAD LABORAL: trabaja uno__ los dos__ ninguno__

-OBESIDAD DE LOS PROGENITORES: uno__ dos__ ninguno__

FRECUENCIA DE INGESTA DE LOS SIGUIENTES ALIMENTOS:

-Frutas: diaria__ (Nº piezas diarias) __ Semanal__ Mensual__ No consumo__

-Verduras y Hortalizas: diaria__ (Nº raciones) __ Semanal__ Mensual__ No consumo__

-Leche y otros lácteos: diaria__ (Nº raciones) __ Semanal__ Mensual__ No consumo__

-Zumos Comerciales: diaria__ (Nº vasos) __ Semanal__ Mensual__ No consumo__

-Refrescos y Bebidas gaseosas: diaria__ (Nº vasos) __ Semanal__ Mensual__ No consumo__

-Cereales azucarados y pan blanco: diaria__ (Nº raciones)__ Semanal__ Mensual__ No consumo__

- Galletas y bollería Industrial: diaria__ (Nº raciones) __ Semanal__ Mensual__ No consumo__

-Chucherías y snacks: diaria__ (Nº raciones) __ Semanal__ Mensual__ No consumo__

AMBIENTAL:

-TIEMPO DIARIO DE T.V.: menos de 1 hora__ entre 1 y 2__ entre 2 y 3__ más de tres__

-TIEMPO DIARIO DE ORDENADOR O VIDEO-CONSOLA: No Sí

Tiempo diario: 0-30 min 30-60 min 1-2 h 2-3 h >3 h NS

- AÑADIR Nº DÍAS a la semana de TELE O VIDEOCONSOLA:

-DEPORTES EXTRAESCOLARES: Tipo:

Frecuencia semana:

Duración diaria:

-AFICIONES DE LOS PADRES: Tipo:

Frecuencia semana:

Duración diaria:

ESCOLAR:

-DISTANCIA DE LA CASA AL COLEGIO: <0,5 Km__ 0,5-1 Km__ 1-2 Km__ 2-3 Km__ >3 Km__

-FORMA DE IR AL COLEGIO: Andando__ Autobús__ En coche (padres) __

-DESAYUNO EN EL RECREO: No__ Sí__ Explica el desayuno:

ENCUESTA DE EJERCICIO FÍSICO

Número de horas a la semana de gimnasia o deporte como asignatura obligatoria en el colegio (dentro del horario escolar):

0 1 2 3 4 ≥ 5 NC

Realización de actividad física ligera o moderada* en el tiempo libre:

No	Sí					
nº días:	1	2	3	4	>5	NS

*Actividad física ligera o moderada: actividades como caminata, montar en bicicleta a ritmo ligero, montar a caballo, etc. durante al menos 30 minutos.

Realización de actividad física intensa o muy intensa en el tiempo libre:**

No	Sí					
nº días:	1	2	3	4	>5	NS

**Actividad física intensa o muy intensa: actividades como natación, ballet, artes marciales, esquí, fútbol, baloncesto, tenis u otro deportes de balón, etc. durante al menos 20 minutos.

5. PERFIL METABÓLICO ESPECÍFICO

Se procedió a la determinación de parámetros analíticos de estudio en sangre en los momentos basal y a los 12-15 meses de AA (Hcy, isoleucina, leucina, valina, tirosina, fenilalanina y citrulina) y acilcarnitinas (C3 y C5). En el caso de las acilcarnitinas y algunos AA plasmáticos (isoleucina, leucina, valina, tirosina, fenilalanina y citrulina) se pudo emplear sangre seca en papel para su análisis mediante espectrometría de masas en tándem.

Para el análisis de los AA arginina y citrulina, la extracción de muestra sanguínea fue en papel S&S 903 (blanco, de grosor de 33x65 mm, con filtro especial para impregnación de sangre) con almacenamiento de todas las muestras a temperatura ambiente en lugar seco y protegido de la luz, con determinación de niveles mediante tándem en masas al final de la recogida.

6. PLAN DE TRABAJO

1º- Se reclutaron niños candidatos al estudio en los CS por parte de los pediatras de Atención Primaria (11 pediatras: Juan Díaz, Marta Suau, Almudena del Pino, María del Carmen Arroyo, David Alfageme, Rosa González, Carmen Serrano, Clara Téllez, Pedro Campos y Rafael López).

2º- Se derivó a la Unidad de Nutrición del Hospital Regional Universitario de Málaga para realizar las encuestas, llevar a cabo las analíticas (bioquímicas y de aminoácidos) y las estimaciones clínicas. Fueron atendidos por un especialista de la Unidad (Javier Blasco) y un pediatra de Atención Primaria (Rafael López).

3º- Se recogieron los resultados en los CS por parte de los pediatras de Atención Primaria (los 11 referidos anteriormente). Fueron atendidos los pacientes con SP-OB por sus respectivos pediatras. A los 12-15 meses se repitió el procedimiento.

7. ESTADÍSTICA

Inicialmente se realizó un análisis descriptivo de las variables del estudio, los valores de las variables continuas se resumieron en una tabla donde se mostraron sus correspondientes medias, desviación estándar o medianas según la distribución de la variable sea o no simétrica, rango de valores: máximo y mínimo. Las variables categóricas se presentaron en frecuencias absolutas y frecuencias relativas.

Para analizar la relación entre dos variables continuas se calculó el coeficiente de correlación lineal de Pearson en caso de que se cumplieran las condiciones de normalidad de las variables, en caso contrario se calculó el coeficiente de Spearman. Se obtuvo su correspondiente significación para determinar si tal valor obtenido mostraba que las variables estaban relacionadas en realidad o tan solo presentaban dicha relación como consecuencia del azar.

Para analizar diferencias existentes en las variables respuesta al inicio y a los 12-15 meses se aplicó la prueba T de Student para muestras pareadas en el caso de que se pudiera aceptar la condición de normalidad, lo cual se comprobó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. En los casos en los cuales no pudo aceptarse la normalidad, se aplicó la correspondiente prueba no paramétrica de Wilcoxon. Si se obtuvieron resultados estadísticamente significativos, se calcularon los intervalos de confianza al 95% de la diferencia, lo cual nos permitió estimar entre qué valores se encontraba la diferencia de valores de estas variables. Se procedió análogamente para comparar los obesos y no obesos aplicando la prueba T para muestras independientes o su correspondiente no paramétrica.

Para analizar si las diferencias observadas en las frecuencias de las variables de interés eran estadísticamente significativas, las variables cualitativas se evaluaron mediante el test de la Chi-cuadrado o a través de la prueba exacta de Fisher en el caso de que el porcentaje de valores esperados menores de 5 superara el 20%. Se calculó la razón de ventajas (Odds ratio) y sus correspondientes intervalos de confianza al 95% para tablas bidimensionales.

Con el fin de generar un índice combinado de la magnitud relativa de las concentraciones de los tres BCAA, la citrulina y la Hcy, las puntuaciones Z se calcularon para cada sujeto (para cada valor de leucina, isoleucina, valina, Hcy y citrulina, la puntuación Z reflejaba el número de desviaciones estándar por encima o por debajo de la media). Cuando los datos de la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) para cada metabolito no se distribuían normalmente, fueron transformados logarítmicamente antes de calcular los valores Z. Las concentraciones de metabolitos transformados logarítmicamente se han podido usar para generar puntuaciones Z dentro de la cohorte para cada uno de los AA.

Se efectuó un análisis de regresión multivariante paso a paso para identificar las variables predictoras de las variables dependientes de interés, controlando los posibles factores de confusión e interacciones.

Los análisis estadísticos fueron realizados con R software versión 3.0.1 (R Foundation for Statistical Computing. Vienna. Austria; available at <http://www.R-project.org>).

8. ÉTICA

Los pacientes fueron reclutados en la Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil del Hospital Materno Infantil, Hospital Regional Universitario de Málaga. La participación en el proyecto fue voluntaria y la solicitud de participación fue realizada como una propuesta de investigación de salud, independiente del proceso

asistencial convencional del sistema sanitario. A los participantes o en su caso a los padres o tutores legales, se les informó por escrito de la naturaleza de la investigación y del uso que se iba a hacer de la información obtenida. Además de la información verbal y escrita, a los participantes se les entregó un consentimiento informado por escrito (anexado más adelante). El proyecto fue evaluado para su aprobación por el comité de Ética y de Investigación del Hospital Regional Universitario de Málaga.

Se siguieron todos los principios de la Declaración de Helsinki (actualización de 2008) como un conjunto de principios éticos para la investigación médica que involucra seres humanos, incluyendo el material biológico que se emplea en el trabajo.

Se tuvieron en cuenta, tanto en el diseño como en el método, las normas de Buena Práctica Clínica más actualizadas, garantizando públicamente la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participaron en el estudio y asegurando la integridad y credibilidad de los datos obtenidos en un ensayo clínico. Es deber de los investigadores promover y salvaguardar la salud de los pacientes, tanto para aquéllos que se incluyeron en el estudio, como para los que se excluyeron.

El objetivo primordial de la investigación ha sido entender las causas, procesos y efectos de la enfermedad, para mejorar el tratamiento o la prevención de secuelas o daños secundarios a la misma. El médico debía informar completamente al individuo sujeto del estudio qué aspectos de su cuidado se relacionaban con la investigación. El rechazo por el individuo de la participación o el deseo manifiesto de abandonar la misma una vez empezada nunca debió interferir en el cuidado ulterior del paciente por el profesional sanitario.

Para garantizar la confidencialidad de la información todos los datos recogidos en este proyecto, se registraron de forma anónima, siguiendo estrictamente las leyes y normas de protección de datos en vigor (Ley 41/2002 de 14 de noviembre; Ley 15/1999 de 15 de diciembre). Con el fin de proteger la confidencialidad de la información personal de los participantes tomaron las siguientes medidas:

- Todos los datos que pudieran identificar al participante se mantuvieron separados del resto de la información recogida en los diferentes cuestionarios del estudio así como de la historia clínica.
- Cada caso del estudio contó con un número de identificación que era el que figuraba en las bases de datos.
- El análisis de la información se hizo siempre de forma agregada y nunca individual.
- Todos los investigadores implicados en el proyecto se comprometieron a cumplir las normas necesarias para preservar la confidencialidad de la información facilitada por los participantes.
- Los datos personales se desvincularon permanentemente de los datos clínicos con el fin de proteger la identidad de los participantes.
- Todas las bases de datos del proyecto estuvieron protegidas electrónicamente con códigos que limitaban el acceso únicamente a los investigadores del proyecto.

Plan de contingencia: El artículo 27 del Real Decreto 1716/2011 indica los posibles destinos de las muestras una vez finalizada una investigación o un proyecto de investigación concreto. Éstos son:

- La destrucción de la muestra una vez finalizado el proyecto.
- La anonimización.
- La posterior cesión gratuita de las muestras a un biobanco.
- La posterior utilización de las muestras integradas en una colección para una línea de investigación relacionada con la inicialmente propuesta.

En nuestro caso, el destino de las muestras ha sido la anonimización.

Aseguramos el tratamientos de las muestras y datos asociados de acuerdo a la legislación vigente: la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica y su desarrollo en el Real Decreto 1716/2011, la Ley 41/2002 de Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en materia de información y documentación clínica, y la Ley 15/1999 de Protección de Datos Personales; entre otras normativas aplicables y teniendo en cuenta las normas internacionales.

CONSENTIMIENTO INFORMADO – INFORMACIÓN AL PACIENTE

Antes de proceder a la firma de este consentimiento informado, lea atentamente la información que a continuación se le facilita y realice las preguntas que considere oportunas.

Naturaleza:

Estimados familiares, la Unidad de Gastroenterología y Nutrición Infantil del Hospital materno-Infantil de Málaga está llevando a cabo un estudio sobre niños sanos y niños obesos en la provincia de Málaga con el objetivo de **evaluar el grado de relación existente entre ciertos marcadores en sangre y el riesgo de desarrollo de obesidad** en cada paciente.

Con el presente trabajo se pretende estudiar si algún dato bioquímico, en concreto los niveles de ciertos aminoácidos llamados citrulina, homocisteína, valina, leucina e isoleucina, obtenidos mediante un análisis de sangre, tienen relación con el proceso de desarrollo de la obesidad y la resistencia insulínica que pudiera predisponer a la diabetes infantil.

Para llevar a cabo este estudio en su hijo sólo se requerirá el análisis de una muestra de sangre. Estas muestras de sangre se obtendrán a la vez que se le realizan una serie de cuestiones necesarias para el control clínico de su hijo. Tras 12 meses y tras 18 meses se le volverá a extraer sangre a su hijo para valorar si se ha desarrollado alguna alteración que hubiera que tratar o ante la que hubiera que tener alguna actitud terapéutica o diagnóstica.

Para garantizar la **confidencialidad** de la información todos los datos recogidos en este proyecto serán registrados de forma anónima, siguiendo estrictamente las leyes y normas de protección de datos en vigor (Ley 41/2002 de 14 de noviembre; Ley 15/1999 de 15 de diciembre).

Es importante que comprenda el **carácter voluntario** de su participación, así como la posibilidad de retirarse del estudio en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación médico-enfermo ni se produzca perjuicio en su tratamiento.

En caso de cualquier duda pueden contactar en la Unidad de Gastroenterología Infantil (Dr. Javier Blasco Alonso) o en el número de teléfono correspondiente que se le entregará en el momento de firmar este documento para cualquier aclaración que precise.

Implicaciones para el donante/paciente:

- La donación/participación es totalmente voluntaria.
- El donante/paciente puede retirarse del estudio cuando así lo manifieste, sin dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Todos los datos carácter personal, obtenidos en este estudio son confidenciales y se tratarán conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- La donación/información obtenida se utilizará exclusivamente para los fines específicos de este estudio.

Riesgos de la investigación para el donante/paciente: Los derivados de la extracción sanguínea (hemorragia leve, hematoma leve...).

Si requiere información adicional se puede poner en contacto con nuestro personal de la UGC de Gastroenterología Infantil en el teléfono: 951.292191 o en el correo electrónico: rafa_lopez_garcia@hotmail.com

CONSENTIMIENTO INFORMADO – CONSENTIMIENTO POR ESCRITO DEL PACIENTE

“AMINOÁCIDOS Y OBESIDAD: RELACIÓN DE LOS NIVELES DE HOMOCISTEÍNA, CITRULINA Y AMINOÁCIDOS DE CADENA RAMIFICADA CON SOBREPESO-OBESIDAD Y RESISTENCIA INSULÍNICA EN NIÑOS PREPUBERALES DE MÁLAGA”

Yo (Nombre y Apellidos):

- He leído el documento informativo que acompaña a este consentimiento (Información al Paciente)
- He podido hacer preguntas sobre el estudio **“AMINOÁCIDOS Y OBESIDAD: RELACIÓN DE LOS NIVELES DE HOMOCISTEÍNA, CITRULINA Y AMINOÁCIDOS DE CADENA RAMIFICADA CON SOBREPESO-OBESIDAD Y RESISTENCIA INSULÍNICA EN NIÑOS PREPUBERALES DE MÁLAGA”**
- He recibido suficiente información sobre el estudio **“AMINOÁCIDOS Y OBESIDAD: RELACIÓN DE LOS NIVELES DE HOMOCISTEÍNA, CITRULINA Y AMINOÁCIDOS DE CADENA RAMIFICADA CON SOBREPESO-OBESIDAD Y RESISTENCIA INSULÍNICA EN NIÑOS PREPUBERALES DE MÁLAGA”**.
- He hablado con el profesional sanitario informador:
- Comprendo que mi participación es voluntaria y soy libre de participar o no en el estudio.
- Se me ha informado que todos los datos obtenidos en este estudio serán confidenciales y se tratarán conforme establece la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- Se me ha informado de que la donación/información obtenida sólo se utilizará para los fines específicos del estudio.
- **Deseo** ser informado/a de mis datos genéticos y otros de carácter personal que se obtengan en el curso de la investigación, incluidos los descubrimientos inesperados que se puedan producir, siempre que esta información sea necesaria para evitar un grave perjuicio para mi salud o la de mis familiares biológicos.

Si No

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el *proyecto titulado* <TÍTULO>

Firma del paciente

(o representante legal en su caso)

Firma del profesional

sanitario informador

Nombre y apellidos:

Fecha:

Nombre y apellidos:

Fecha:

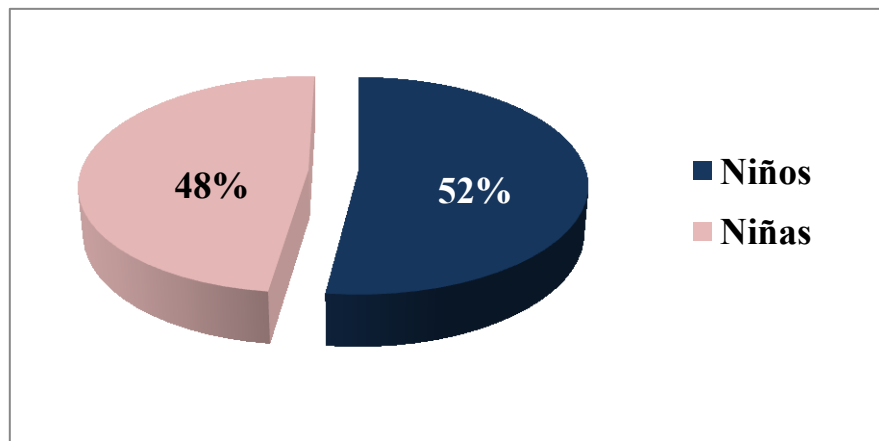
IV. Resultados

IV. RESULTADOS

1. EPIDEMIOLOGÍA

El estudio ha englobado un total de 100 niños con sus correspondientes 200 progenitores o cuidadores. El 52% de estos niños analizados eran de sexo masculino y el 48% de sexo femenino (ver Figura 3). La edad media de la muestra era $8,6 \pm 1,6$ años al inicio del estudio (momento basal).

Figura 3. Distribución por sexos.

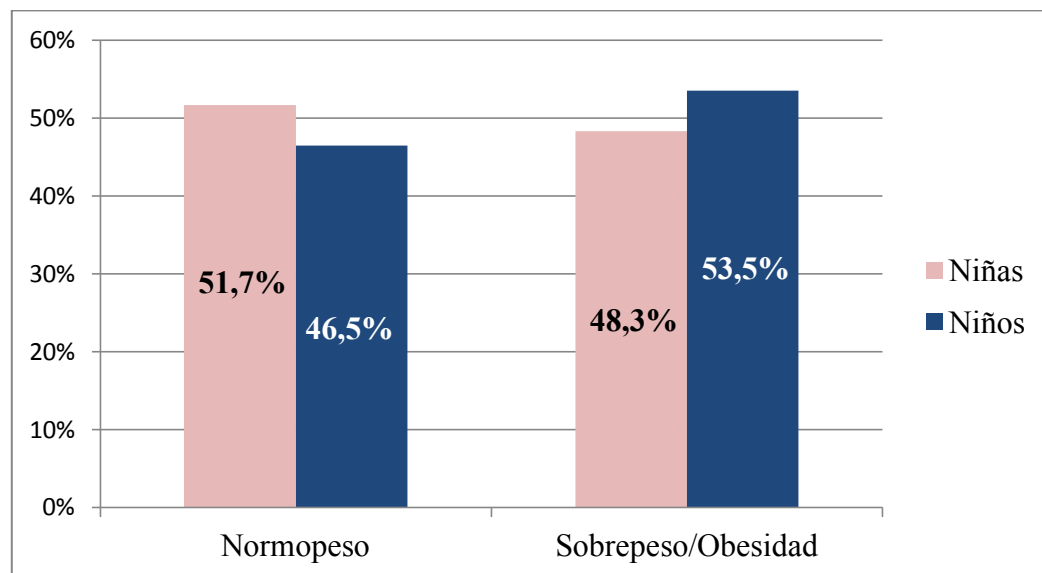
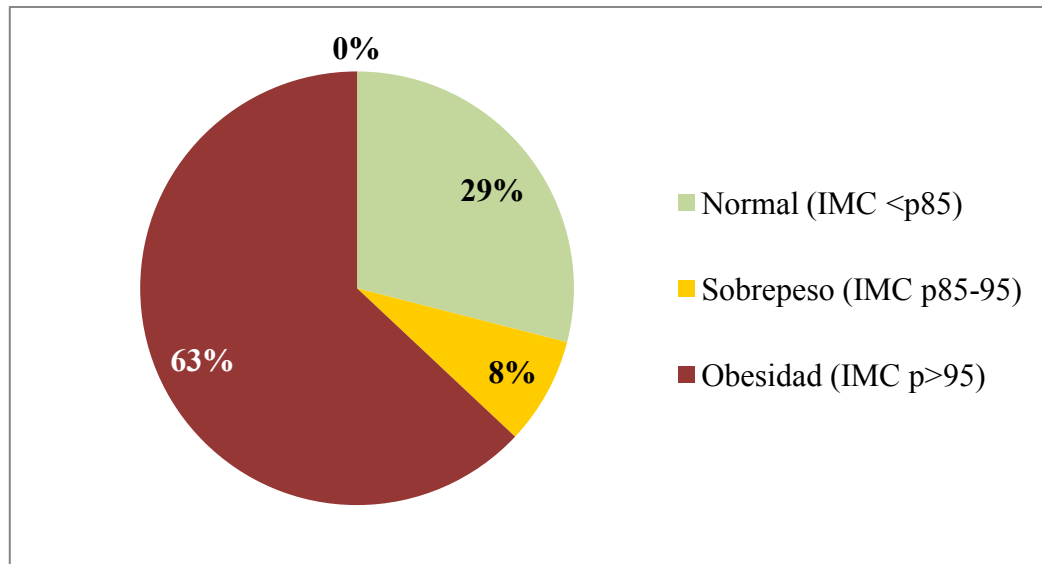


Tal y como se muestra en la Figura 4, en la fase de reclutamiento, encontramos un 29% de niños sin SP ($IMC < p85$), mientras que el restante 71% presentaba exceso de peso. De dicho 71%, el 8% tenía SP ($IMC p85 - p95$) y el 63% eran obesos ($IMC > p95$).

Señalar que el 42% del total de niños presentaban OB mórbida ($IMC > p99$), siendo un 21% obesos con categoría leve-moderada ($IMC p95 - p99$).

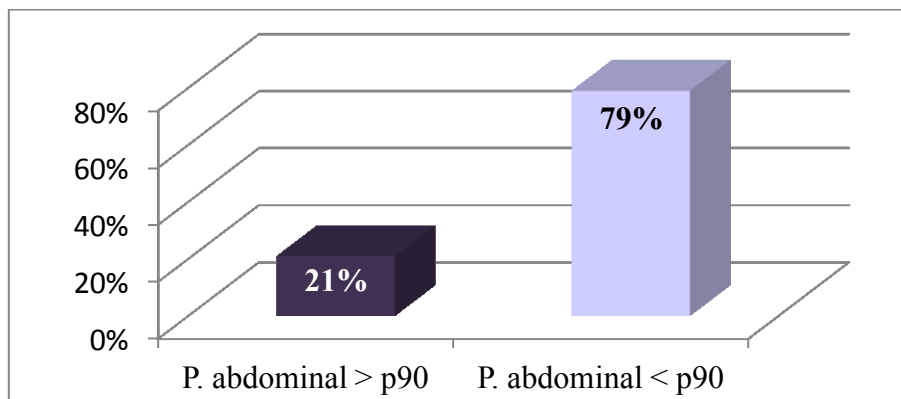
En cuanto a la distribución por sexos, el exceso de peso estaba más presente en los niños (un 53%) frente a las niñas (46,5%).

Figura 4. Gráfica de sectores de los grupos según IMC. Gráfica de barras de porcentajes de SP-OB por sexos.



Respecto a la medición de la circunferencia de cintura, encontramos que el 79% de los sujetos mantenían unos niveles por encima del p90 (Figura 5), quedando el 21% restante por debajo de este percentil.

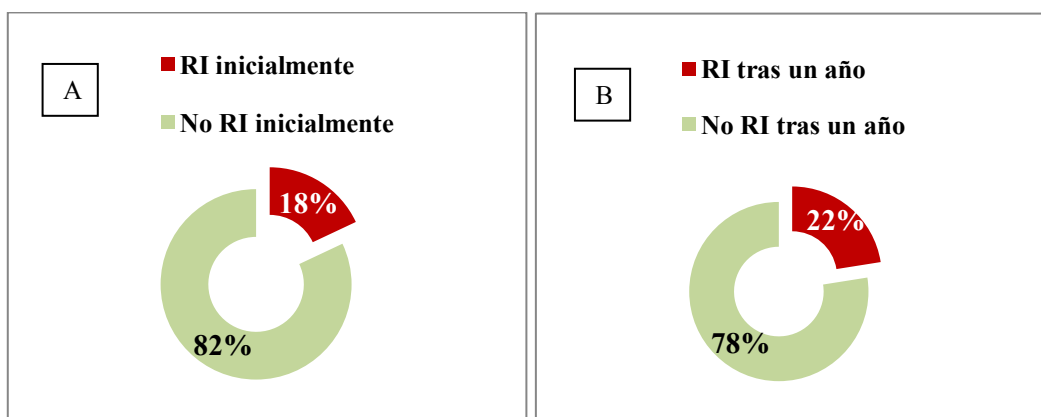
Figura 5. Distribución de pacientes según perímetro abdominal.



De forma basal, presentan resistencia insulínica un 18% de los casos estudiados (Figura 6), convirtiéndose esta cifra en un 22,5% tras un año de seguimiento en el control.

Figura 6. Distribución de casos de resistencia insulínica (RI).

A: Datos basales al inicio de estudio. B: Datos tras un año de seguimiento.



En la Figura 7 se aprecian los resultados de las encuestas realizadas sobre hábitos y registro alimentario. Como resultados más significativos, podemos señalar:

- En relación al progenitor “**Padre**”:
 - El 48% tiene estudios primarios. Únicamente un 2% son licenciados.
 - El 59% es laboralmente activo.
 - El 92% es de raza blanca.
 - El 60% es asalariado, seguido de un 28% autónomo.
 - El 47% presenta ingresos inferiores a 1.000 €; el 1%, superior a 2.000 €.
 - El 56% no padece SP/OB, mientras que el 40% tiene exceso de peso.
 - Tan sólo el 13% declaró sufrir alguna enfermedad, siendo la HTA y la hipercolesterolemia las más frecuentes (6% y 5%, respectivamente).
 - El 30% no realiza ningún tipo de ejercicio físico, frente al 10% que realiza alguna actividad deportiva más de tres días por semana.

- En relación al progenitor “**Madre**”:
 - El 43% tiene estudios primarios. Únicamente un 4% son licenciados.
 - El 39% es laboralmente activo. Destaca que el 60% está en paro.
 - El 82% es de raza blanca.
 - El 52% es asalariado, seguido de un 38% de amas de casa.
 - El 67% presenta ingresos inferiores a 1.000 €; ninguna supera los 2.000 €.
 - El 64% no padece SP/OB, mientras que el 35% tiene exceso de peso.
 - El 19% declaró sufrir alguna enfermedad, siendo el hipotiroidismo y la HTA las más frecuentes (9% y 6%, respectivamente).
 - El 32% no realiza ningún tipo de ejercicio físico, frente al 12% que realiza alguna actividad deportiva más de tres días por semana.

- En relación a **otros datos**:
 - El 83% de los niños vive con ambos padres. El 15% sólo con su madre.
 - El 65% almuerza en la casa familiar y el 29% en el colegio.
 - En el 55% de los casos, trabaja uno de los progenitores. En el 22% no trabaja ninguno.
 - En el 37%, uno de los progenitores tiene SP/OB. En el 18%, ambos.

- En relación a la ingesta de **alimentos**:
 - El 67% de los niños toma frutas diariamente. Un 4% reconoce no tomar nada de frutas.
 - El 53% ingiere verduras u hortalizas. El 10% no las ingiere.
 - El 98% diariamente bebe o come lácteos.
 - El 51% bebe zumos comerciales a diario, el 18% semanalmente y el 17% no los consume.
 - El 41% dice no consumir refrescos ni bebidas gaseosas. El 27% las consume semanalmente y el 20% a diario.
 - El 94% come cereales azucarados o pan blanco diariamente.
 - El 53% consume galletas o bollería industrial semanalmente, a diario el 26%.
 - El 59% toma chucherías o snacks alguna vez a la semana y el 16% a diario.

- En relación al **sedentarismo**:
 - El 45% de los niños ve la televisión 1-2 horas al día, un 37% menos de 1 hora y más de 3 horas el 6%.
 - El 50% juega a la consola u ordenador de 0 a 30 minutos diariamente, de 30 a 60 minutos el 19% y más de 3 horas el 3%.
 - El 50% ve la televisión o juega a la consola u ordenador todos los días, frente a un 4% que no hace uso de ninguno de ellos en toda la semana.

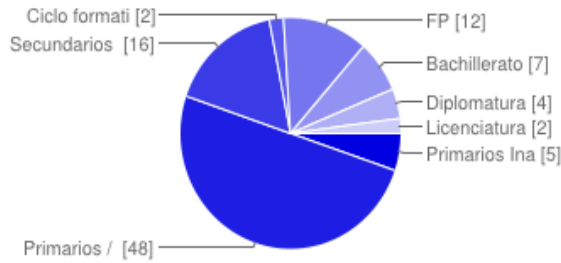
- En relación a la **actividad física**:
 - El 38% practica deporte a nivel extraescolar 2 días a la semana, un 13% lo hace 4 días a la semana y un 21% no realiza ningún deporte.
 - La duración del deporte extraescolar es de 1-2 horas para el 50%, de menos de 1 hora para el 30% y de más de 2 horas para el 5%.
 - El 64% de los progenitores tiene alguna afición relacionada con el deporte.
 - El 45% de los progenitores realiza actividad física 1-2 días a la semana, el 7% de 5 a 7 días y el 15% no practica ningún deporte.
 - El número de horas de gimnasia o deporte como asignatura obligatoria en el colegio (dentro del horario escolar) es de 2 a la semana en el 87% de los casos.
 - Realiza actividad física ligera o moderada 2 días a la semana el 33%, mientras que el 21% más de 5 días y el 18% no hace ninguna actividad de este tipo.
 - Practica actividad física intensa o muy intensa 2 días a la semana el 32%, el 12% lo practica 3 días y el 39% no realiza ninguna actividad de este tipo.

De manera global, podemos decir que los factores epidemiológicos más asociados a niños con SP/OB a través de un análisis multivariante, son:

- La presencia de sobrepeso en el progenitor “Padre”.
- El mayor consumo de zumos, refrescos y snacks.
- La mayor distancia de la casa al colegio.
- La mayor frecuencia de ver televisión o jugar a ordenador / consola.

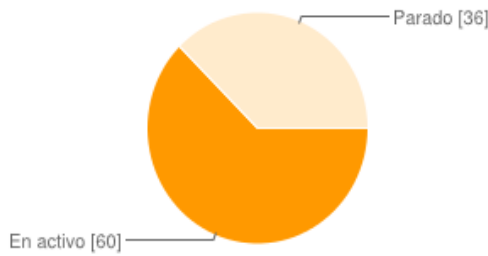
Figura 7. Resultados de encuestas epidemiológicas.

Estudios del padre



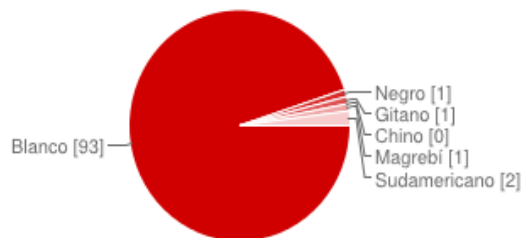
Primarios Inacabados	5	5%
Primarios / EGB	48	48%
Secundarios / E.S.O.	16	16%
Ciclo formativo	2	2%
FP	12	12%
Bachillerato	7	7%
Diplomatura	4	4%
Licenciatura	2	2%

Situación Laboral del PADRE



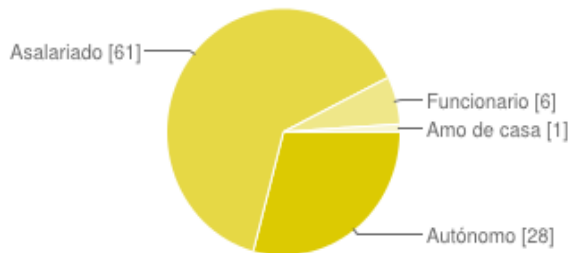
En activo	60	59%
Parado	36	36%

Raza del PADRE



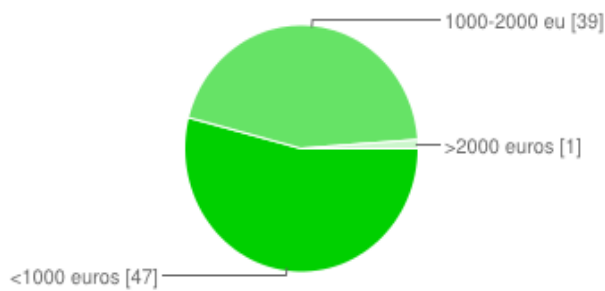
Blanco	93	92%
Negro	1	1%
Gitano	1	1%
Chino	0	0%
Magrebí	1	1%
Sudamericano	2	2%

Profesión del PADRE



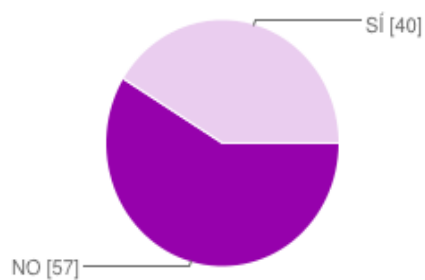
Autónomo	28	28%
Asalariado	61	60%
Funcionario	6	6%
Amo de casa	1	1%

Ingresos mensuales del padre



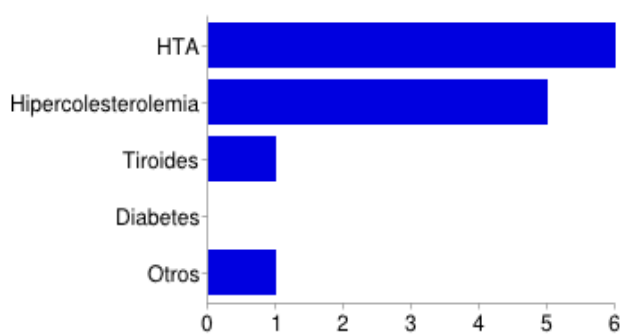
<1000 euros	47	47%
1000-2000 euros	39	39%
>2000 euros	1	1%

Sobrepeso/Obesidad en PADRE



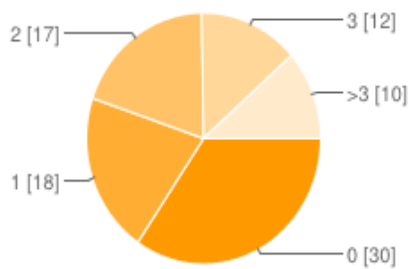
NO	57	56%
Sí	40	40%

Otra enfermedades del PADRE



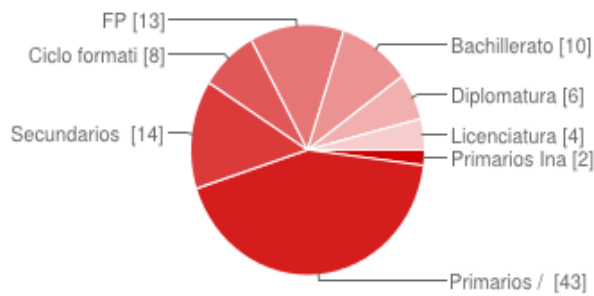
HTA	6	6%
Hipercolesterolemia	5	5%
Tiroides	1	1%
Diabetes	0	0%
Otros	1	1%

Días de ejercicio a la semana del PADRE



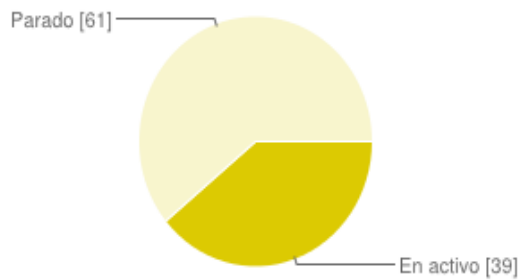
0	30	30%
1	18	18%
2	17	17%
3	12	12%
>3	10	10%

Estudios de la MADRE



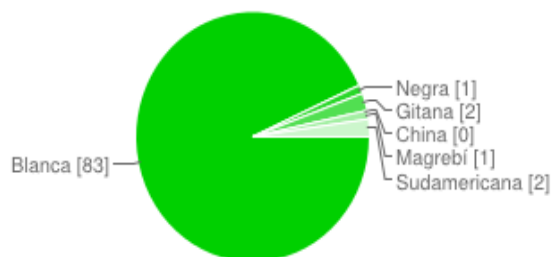
Primarios Inacabados	2	2%
Primarios / EGB	43	43%
Secundarios / E.S.O.	14	14%
Ciclo formativo	8	8%
FP	13	13%
Bachillerato	10	10%
Diplomatura	6	6%
Licenciatura	4	4%

Situación Laboral de la MADRE



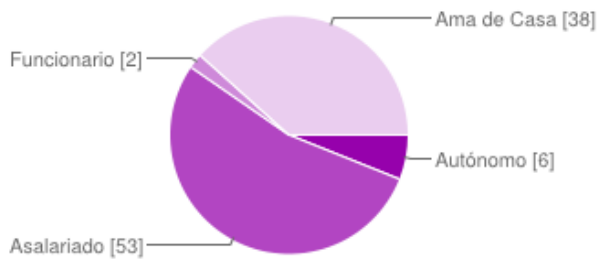
En activo	39	39%
Parado	61	60%

Raza de la MADRE



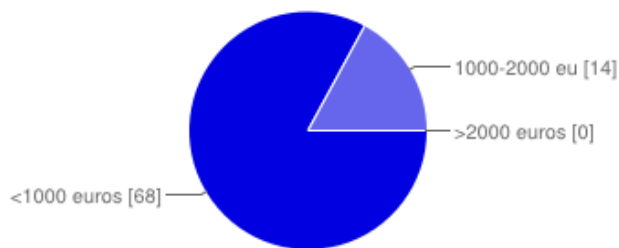
Blanca	83	82%
Negra	1	1%
Gitana	2	2%
China	0	0%
Magrebi	1	1%
Sudamericana	2	2%

Profesión de la MADRE



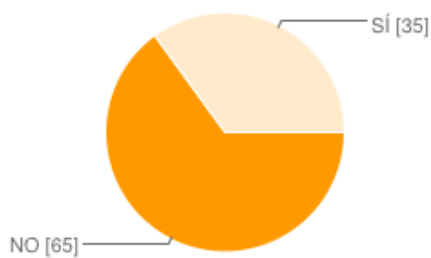
Autónomo	6	6%
Asalariado	53	52%
Funcionario	2	2%
Ama de Casa	38	38%

Ingresos mensuales de la MADRE



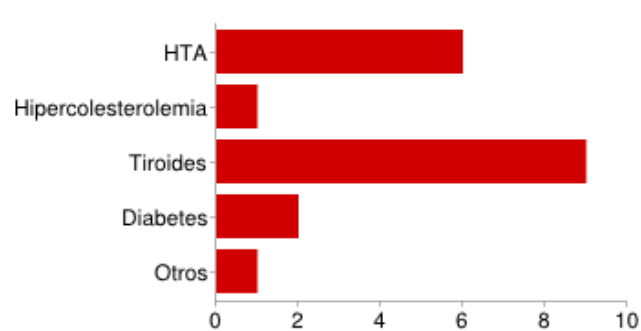
<1000 euros	68	67%
1000-2000 euros	14	14%
>2000 euros	0	0%

Sobrepeso/Obesidad en MADRE



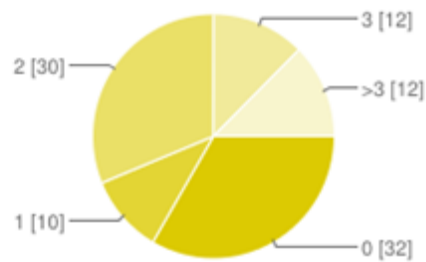
NO	65	64%
Sí	35	35%

Otra enfermedades de la MADRE



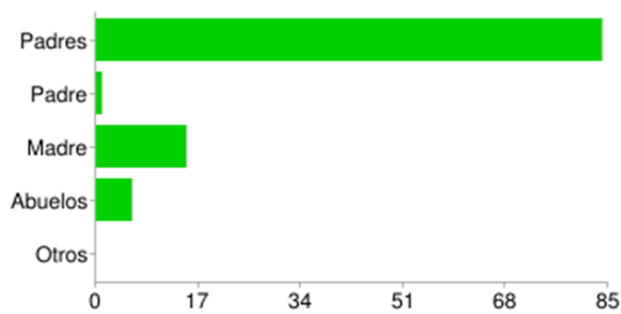
HTA	6	6%
Hipercolesterolemia	1	1%
Tiroides	9	9%
Diabetes	2	2%
Otros	1	1%

Días de ejercicio a la semana de la MADRE



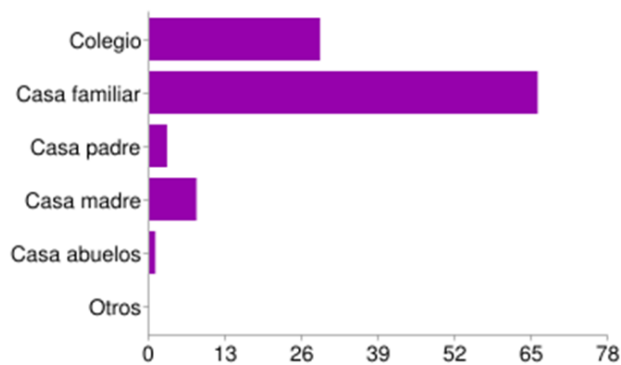
0	32	32%
1	10	10%
2	30	30%
3	12	12%
>3	12	12%

Vives con



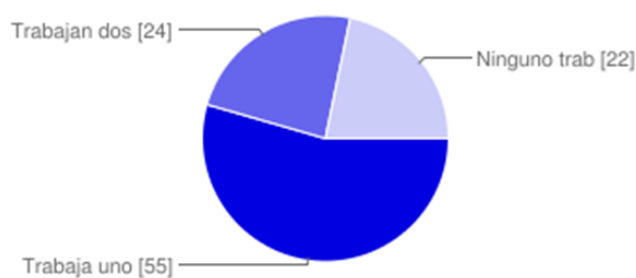
Padres	84	83.2%
Padre	1	1%
Madre	15	14.9%
Abuelos	6	5.9%
Otros	0	0%

¿Dónde almuerzas?



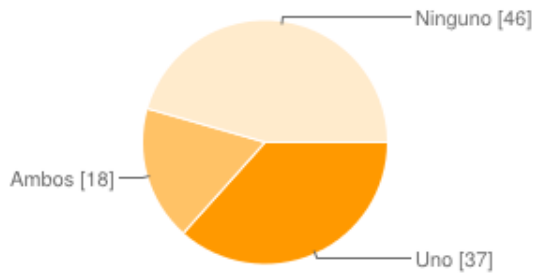
Colegio	29	28.7%
Casa familiar	66	65.3%
Casa padre	3	3%
Casa madre	8	7.9%
Casa abuelos	1	1%
Otros	0	0%

Actividad laboral



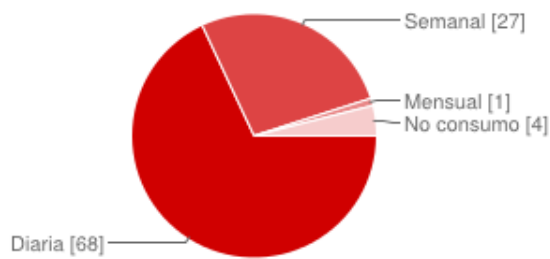
Trabaja uno	55	54.5%
Trabajan dos	24	23.8%
Ninguno trabaja	22	21.8%

Sobrepeso / Obesidad de Progenitores



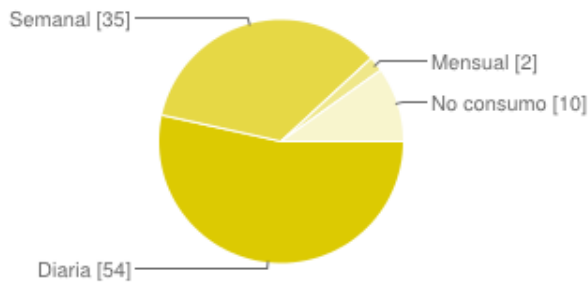
Uno	37	37%
Ambos	18	18%
Ninguno	46	46%

Frecuencia de ingesta de FRUTAS



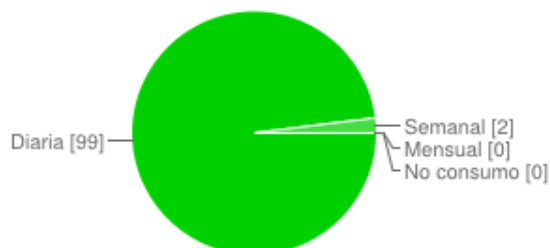
Diaria	68	67%
Semanal	27	27%
Mensual	1	1%
No consumo	4	4%

Frecuencia de ingesta de VERDURAS Y HORTALIZAS



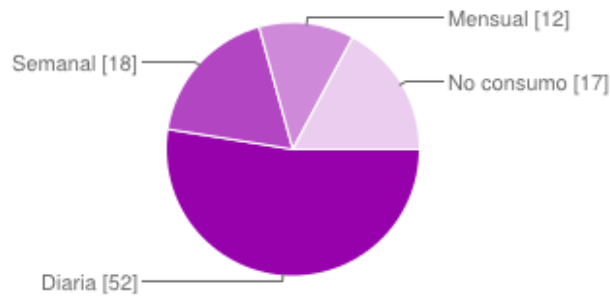
Diaria	54	53%
Semanal	35	35%
Mensual	2	2%
No consumo	10	10%

Frecuencia de ingesta de LECHE Y LÁCTEOS



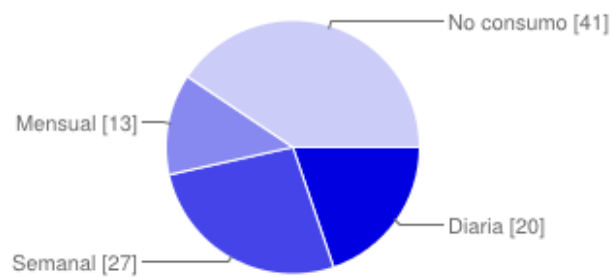
Diaria	99	98%
Semanal	2	2%
Mensual	0	0%
No consumo	0	0%

Frecuencia de ingesta de ZUMOS COMERCIALES



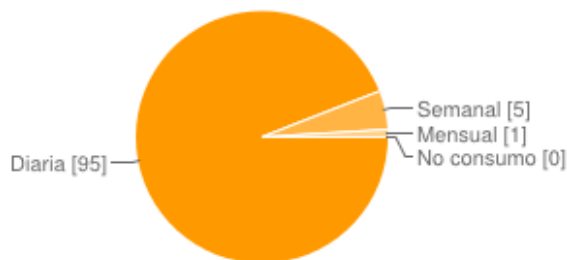
Diaria	52	51%
Semanal	18	18%
Mensual	12	12%
No consumo	17	17%

Frecuencia de ingesta de REFRESCOS Y BEBIDAS GASEOSAS



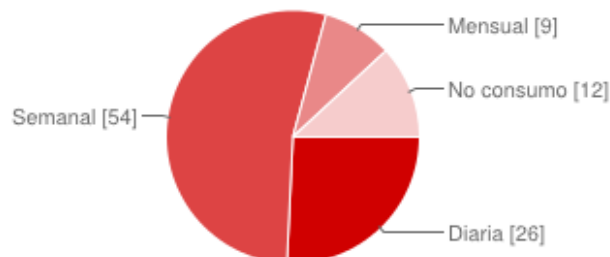
Diaria	20	20%
Semanal	27	27%
Mensual	13	13%
No consumo	41	41%

Frecuencia de ingesta de CEREALES AZUCARADOS Y PAN BLANCO



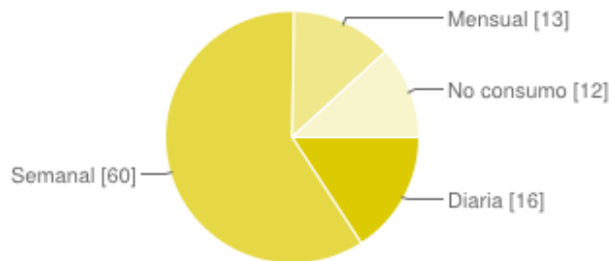
Diaria	95	94%
Semanal	5	5%
Mensual	1	1%
No consumo	0	0%

Frecuencia de ingesta de GALLETAS Y BOLLERÍA INDUSTRIAL



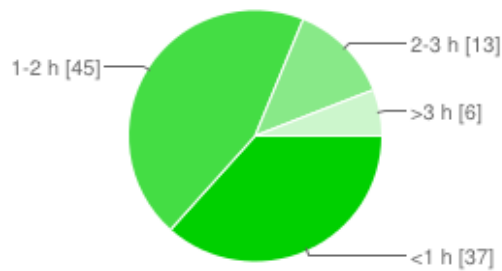
Diaria	26	26%
Semanal	54	53%
Mensual	9	9%
No consumo	12	12%

Frecuencia de ingesta de CHUCHERÍAS Y SNACKS



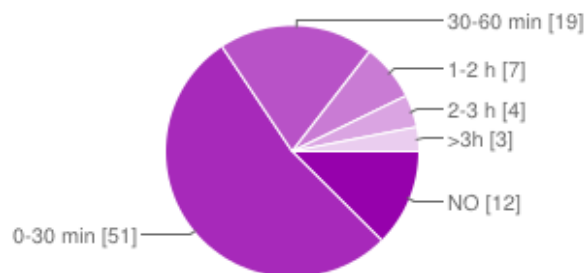
Diaria	16	16%
Semanal	60	59%
Mensual	13	13%
No consumo	12	12%

Tiempo diario de TV



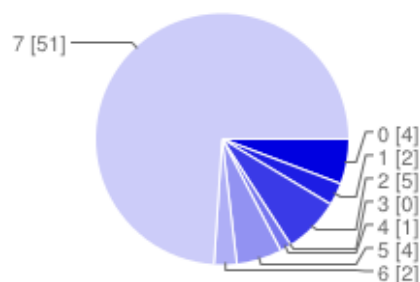
<1 h	37	37%
1-2 h	45	45%
2-3 h	13	13%
>3 h	6	6%

Tiempo diario de CONSOLA u ORDENADOR



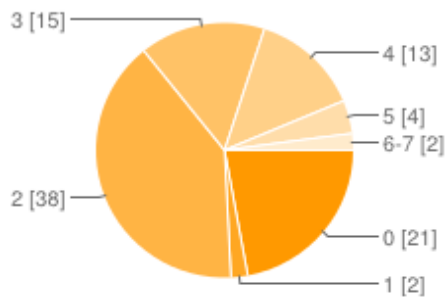
NO	12	12%
0-30 min	51	50%
30-60 min	19	19%
1-2 h	7	7%
2-3 h	4	4%
>3h	3	3%

Número de días a la semana de TV o Consola



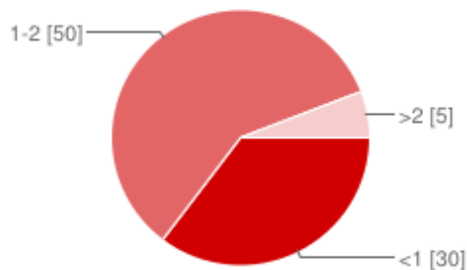
0	4	4%
1	2	2%
2	5	5%
3	0	0%
4	1	1%
5	4	4%
6	2	2%
7	51	50%

Frecuencia semanal de deportes extraescolares



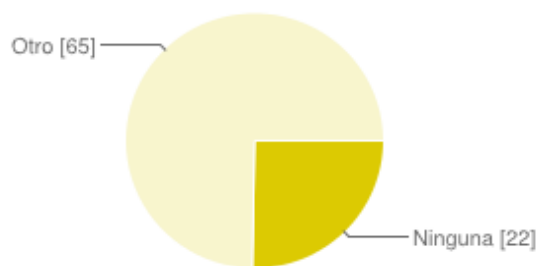
0	21	21%
1	2	2%
2	38	38%
3	15	15%
4	13	13%
5	4	4%
6-7	2	2%

Horas diarias de deporte extraescolar



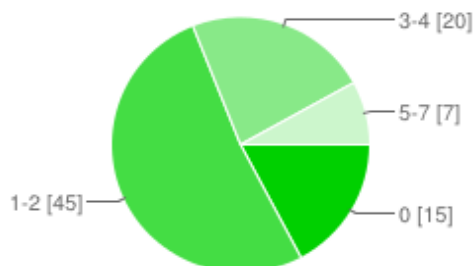
<1	30	30%
1-2	50	50%
>2	5	5%

Afición de los padres



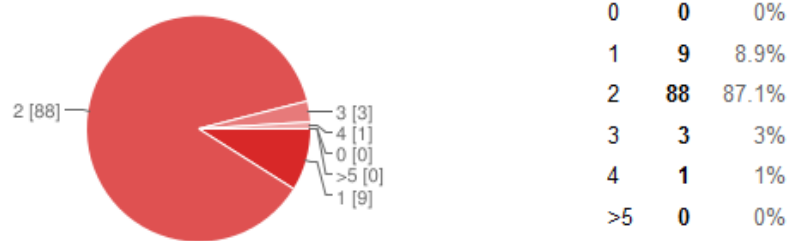
Ninguna	22	22%
Otro	65	64%

Frecuencia semanal de afición de padres

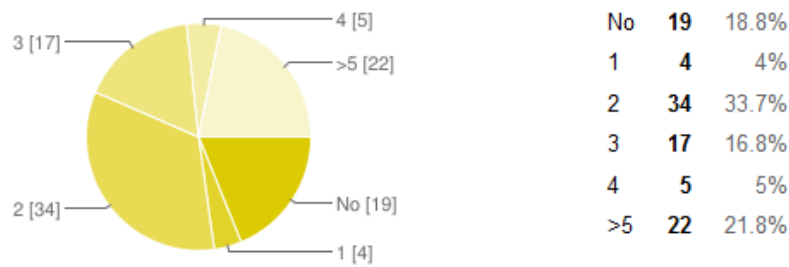


0	15	15%
1-2	45	45%
3-4	20	20%
5-7	7	7%

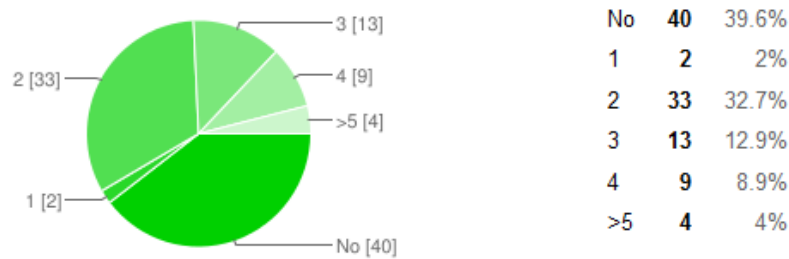
Número de horas de gimnasia o deporte como asignatura obligatoria en el colegio (dentro del horario escolar)



Realización de actividad física ligera o moderada en el tiempo libre



Realización de actividad física intensa o muy intensa en el tiempo libre



Por un lado, la Tabla 1 recoge las principales variables analíticas del estudio en el momento basal, con sus correspondientes estadísticos descriptivos.

Tabla 1. Variables analíticas del estudio en el momento basal.

	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Glucosa	81,91	6,06	67,00	105,00
Ácido Úrico	4,35	0,91	2,60	7,40
Hb glicosilada	5,25	0,21	4,10	5,70
Colesterol Total	158,91	23,23	105,00	224,00
Colesterol HDL	51,53	11,46	29,00	85,00
Colesterol LDL	92,75	19,37	51,00	151,40
Triglicéridos	73,10	43,34	8,00	254,00
Homocisteína	6,18	2,10	2,20	11,40
Vitamina B12	546,64	199,35	244,00	1207,00
Insulina	10,93	8,03	3,44	60,17
Índice HOMA - IR	2,27	1,89	,60	15,60
IGF1	202,81	87,72	12,00	720,00
Valina	176,59	25,19	119,56	258,02
Citrulina	26,29	4,57	15,23	41,88
Xleucina (Leucina + Isoleucina)	99,94	14,85	67,10	153,27

Por otro lado, en la Tabla 2 se analizan los AA de estudio tras un año de seguimiento.

Tabla 2. Variables analíticas aminoacídicas del estudio tras un año de seguimiento.

	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Citrulina tras 1 año	22,13	3,56	11,91	28,90
Valina tras 1 año	188,16	41,58	129,78	322,88
Xleucina tras 1 año	98,91	22,82	68,40	179,05

De todas las variables del modelo, las únicas que siguen una distribución no normal son: B12, IGF1 y citrulina.

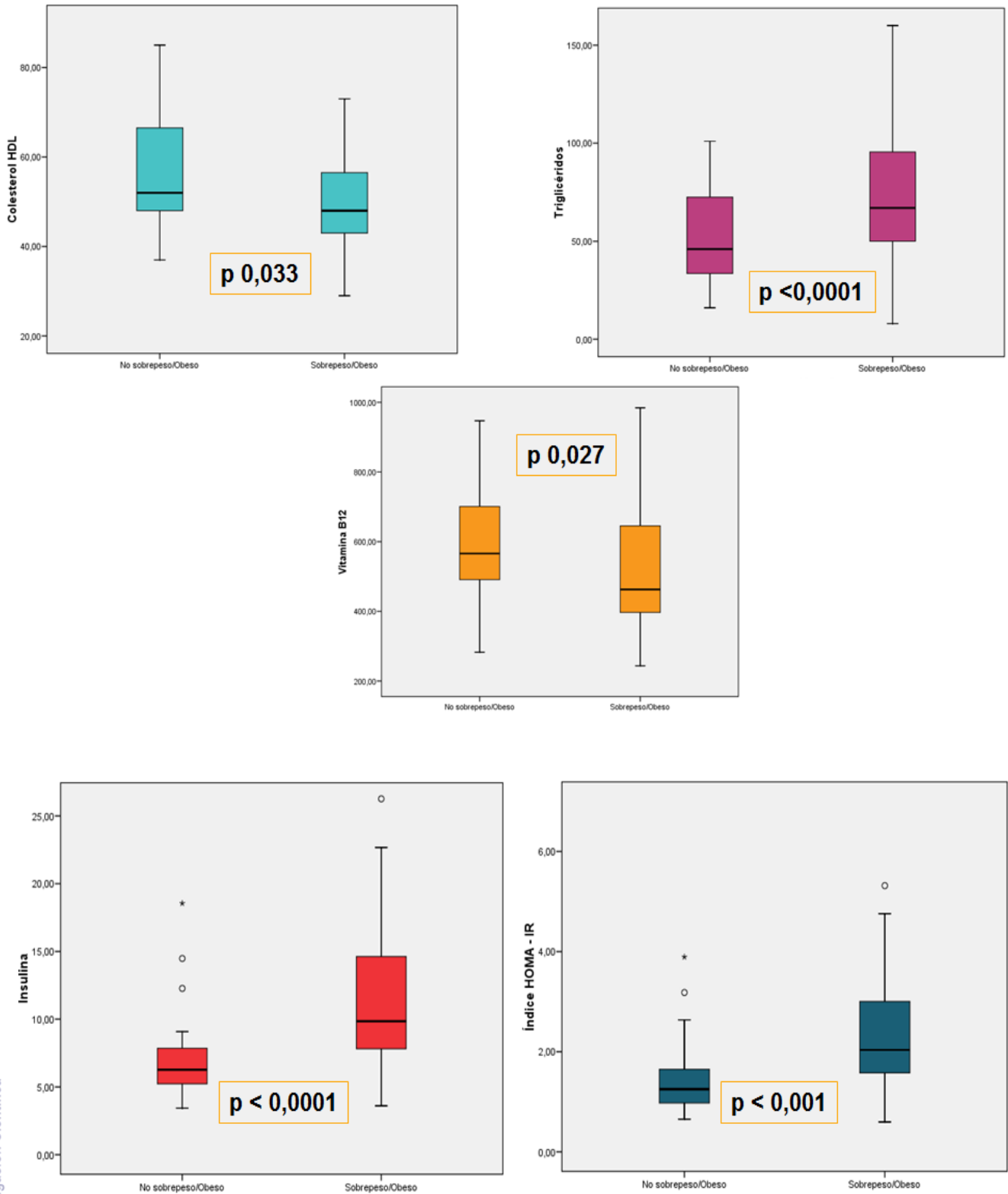
2. ANTROPOMETRÍA

A continuación, la Tabla 3 y la Figura 8 recogen cómo los pacientes con IMC>p85 presentan niveles menores de HDL, mayores de TG, menores de vitamina B12, mayores de insulina y mayor índice HOMA, todos ellos con diferencias estadísticamente significativas. No se observa relación entre el exceso de peso, por un lado, y el ácido fólico y la homocisteína, por otro.

Tabla 3. Comparación de principales variables analíticas respecto al estado de exceso de peso - normopeso.

	Exceso de peso (Sobrepeso + Obesidad)	Normopeso	p
Hb glicosilada	5,2 ± 0,1	5,1 ± 0,3	ns
Colesterol total	160,0 ± 22,3	155,0 ± 25,6	ns
HDL-col	49,8 ± 10,6	56,4 ± 12,6	p 0,033
LDL-col	94,2 ± 19,2	88,4 ± 19,5	ns
TG	80,6 ± 45,6	50,8 ± 25,5	p < 0,0001
Homocisteína	6,3 ± 2,1	5,7 ± 2,0	ns
Ácido fólico	10,6 ± 4,7	10,7 ± 5,4	ns
Vitamina B ₁₂	519,0 ± 176,5	623,6 ± 240,2	p 0,027
Insulina	12,3 ± 8,7	7,1 ± 3,5	p < 0,0001
HOMA-IR	2,5 ± 2,0	1,4 ± 0,8	p < 0,001

Figura 8. Diagrama de cajas y bigotes de variables analíticas con diferencias estadísticamente significativas entre exceso de peso y normopeso.

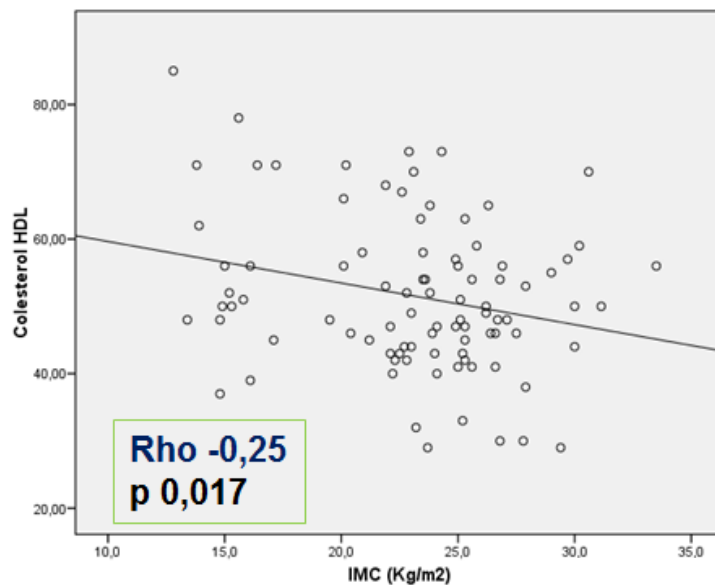


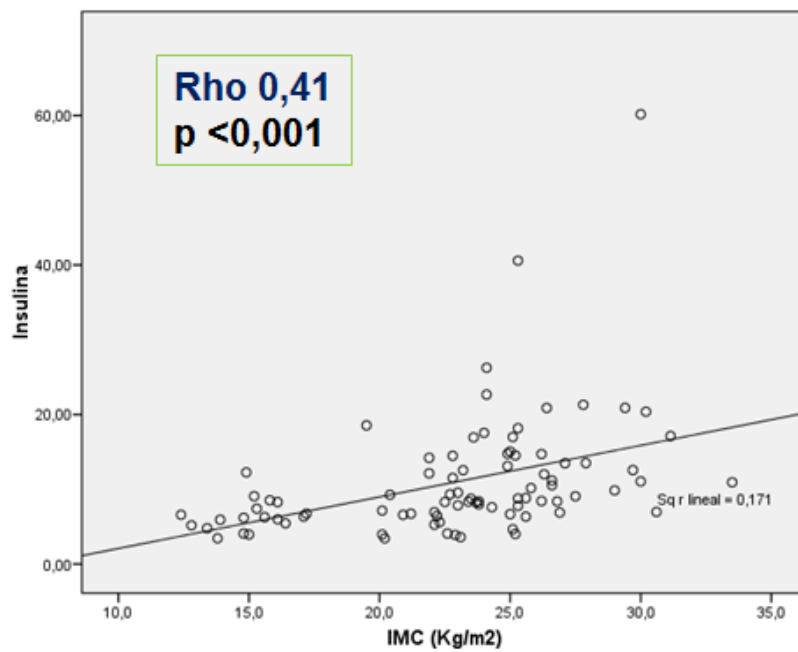
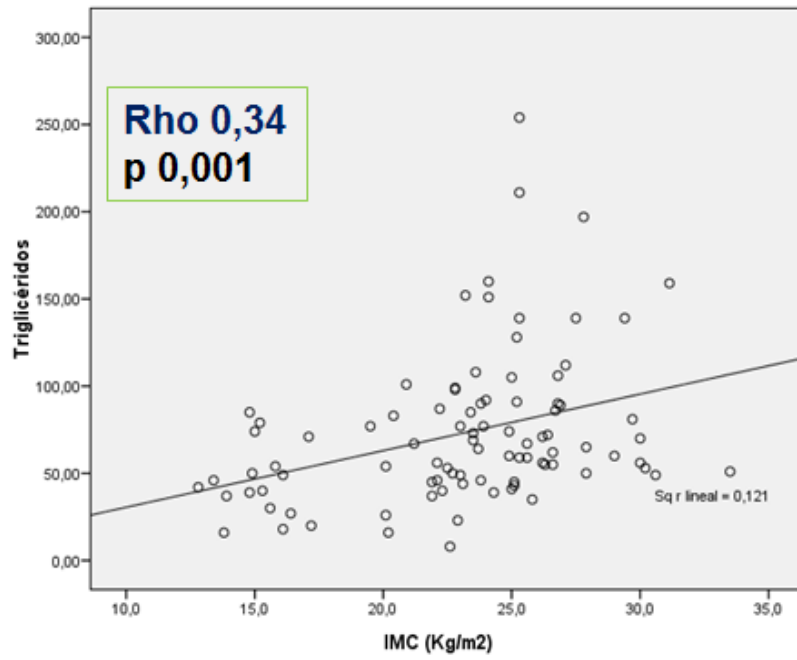
En la Tabla 4 y la Figura 9 se describen los estadísticos analíticos de correlaciones entre el IMC (Kg/m^2) y las variables analíticas no aminoacídicas, anteriormente comentadas, con las que se encuentra significación estadística.

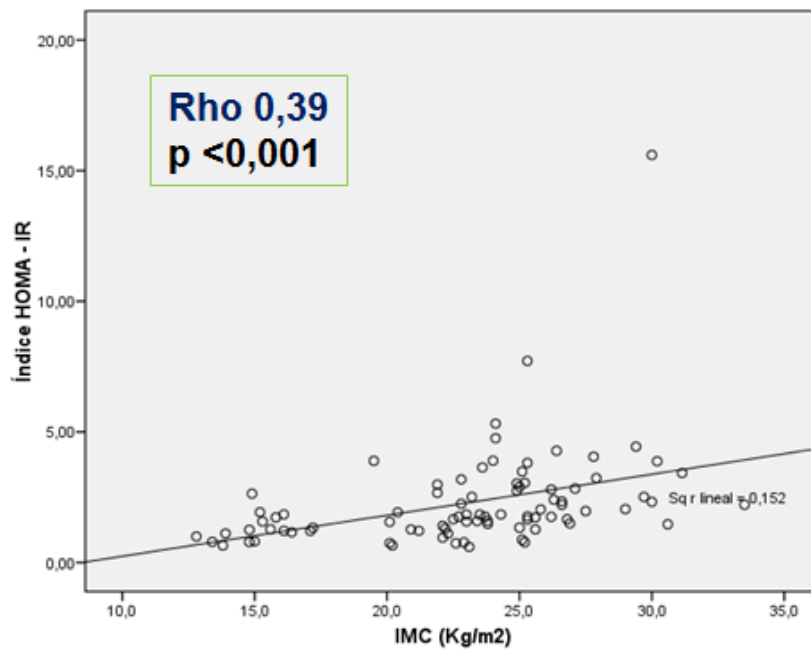
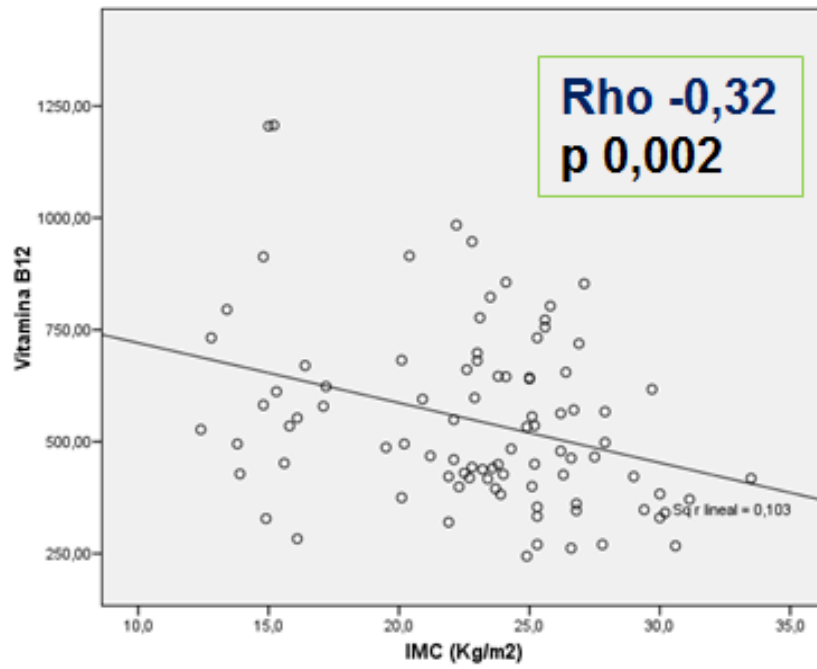
Tabla 4. Correlaciones estadísticamente significativas con IMC.

IMC (Kg/m^2)	Correlación	
	R / Rho	p
HDL-col (mg/dL)	-0,25	0,0017
TG (mg/dL)	0,34	0,001
Vitamina B12	-0,32	0,002
Insulina ($\mu\text{U/mL}$)	0,41	<0,001
HOMA-IR	0,39	<0,001

Figura 9. Gráfica nube de puntos. Correlaciones de variables analíticas principales con IMC.







Un perímetro abdominal por encima del p90 se asocia con mayores cifras de úrico ($p=0,002$), HbA1c ($p=0,008$), TG ($p < 0,001$), índice HOMA ($p=0,032$) y con menores cifras de HDL ($p=0,007$) y B12 ($p=0,046$) (Tabla 5). Los niños con RI tienen niveles de fólico menores ($p=0,048$).

Tabla 5. Comparación de principales variables analíticas respecto al perímetro abdominal como variable dicotómica.

Variable	PA < p90	PA > p90	p	Correlación	
				Rho de Spearman	p
Úrico (mg/dL)	3,7 ± 0,5	4,5 ± 0,9	0,002	0,48	<0,001
HbA1c (%)	5,1 ± 0,3	5,2 ± 0,1	0,008	ns	
TG (mg/dL)	44,3 ± 22,3	80,1 ± 44,4	<0,001	0,45	< 0,001
HDL-col (mg/dL)	58,0 ± 13,5	49,9 ± 10,3	0,007	- 0,25	0,014
Vitamina B ₁₂	627,4 ± 252,9	525,3 ± 178,7	0,046	- 0,27	0,009
HOMA-IR	1,4 ± 0,8	2,4 ± 2,0	0,032	0,47	<0,001

3. TENSIÓN ARTERIAL

En lo referente a la presión arterial, se puede ver en la Figura 10 que de manera basal el percentil medio de TAS (presión arterial sistólica) era de 54,1±22,0 y el percentil medio de TAD (presión arterial diastólica) era de 45,8±31,8, con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Tras un año de seguimiento, se produce un incremento significativo ($p < 0,05$) de ambas presiones (TAS media de 66,25±22,8 y TAD media de 62,95±29,0).

Figura 10. Tabla descriptiva de percentiles de TAS y TAD basales y tras un año de seguimiento.

	Percentil TAD basal	Percentil TAS basal	Percentil TAD tras 1 año	Percentil TAS tras 1 año
Media	45,89	54,16	62,95	66,25
Mediana	41,00	55,00	67,50	68,50
Desviación típica	31,807	22,078	29,044	22,874
Percentil 25	18,00	38,00	38,50	49,25
Percentil 75	80,50	71,00	91,75	84,75

Un 14,4% de los pacientes presenta un percentil de TAS y/o TAD por encima del percentil 90 (considerado como tensión arterial normal-alta), estando por encima de percentil 95 sólo un 6% de casos (considerado como hipertensión estadio I).

Continúan el estudio al año siguiente 40 pacientes. De ellos, 5 tienen la TA normal-alta en el momento basal, aunque al año de seguimiento sólo persiste normal-alta en 1 de estos 5. Además, señalar que al año de seguimiento, 14 de los 40 sujetos (un 35%) presentan TA normal-alta y, de dichos sujetos, 7 tienen la TAS y/o TAD por encima del percentil 95.

4. RESISTENCIA INSULÍNICA

La presencia de RI tiene clara correlación con el estado de adiposidad, estando reflejada en la Tabla 6, que se muestra a continuación, la tabla de contingencia de estas dos variables expresadas como cualitativas dicotómicas (resistencia insulínica si $HOMA - IR > 3$ y exceso de peso si $IMC > p85$).

Tabla 6. Tabla de contingencia de estado de adiposidad y tener resistencia insulínica mayor de 3.

	HOMA-IR < 3	HOMA – IR > 3	Total
Normopeso	27 93,1%	2 6,9%	29 100%
Exceso de peso	55 77,5%	16 22,5%	71 100%
	82 82%	18 18%	

Presentar RI es 3,92 (0,84-18,32) veces más probable en los niños de exceso de peso que en los normopeso, obteniéndose del cálculo de la Odds ratio (cociente de razón de probabilidades) expresado en la Tabla 7.

Tabla 7. Cálculo de ODDS ratio para resistencia insulínica respecto a presentar sobrepeso.

Variable	Exceso de peso (IMC > p85)	Normopeso	p (Chi cuadrado)	ODDS ratio
HOMA-IR > 2,8	16 / 18	2 / 18	0,05	3,92 (0,84-18,32)

La RI presenta una relación directa con los TG ($p < 0,001$) e inversa con HDL ($p < 0,001$), vitamina B12 (p n.s.) y fólico (p 0,048) (Tabla 8).

Aunque la B12 no ha demostrado diferencias estadísticamente significativas entre los niños con RI, si hacemos el corte en tener insulina mayor o menor de 8, la B12 es significativamente menor en los que tienen la insulina más alta ($508,96 \pm 203,58$ vs $594,70 \pm 185,33$, p 0,039).

No se aprecia en ningún caso correlación entre la homocisteína y la RI.

Tabla 8. Comparación de principales variables analíticas respecto al estado de resistencia insulínica.

Variable	HOMA-IR < 3	HOMA-IR > 3	p	Correlación	
				Rho de Spearman	p
TG (mg/dL)	64,3 ± 36,2	108,6 ± 52,0	<0,001	0,54	< 0,001
HDL-col (mg/dL)	53,3 ± 11,5	44,1 ± 7,9	<0,001	- 0,36	<0,001
Vitamina B ₁₂	565,8 ± 196,5	468,6 ± 196,7	ns	- 0,27	0,009
Ácido Fólico	11,0 ± 5,1	9,0 ± 3,3	0,048	ns	
Homocisteína	6,1 ± 2,2	6,5 ± 1,3	ns	ns	

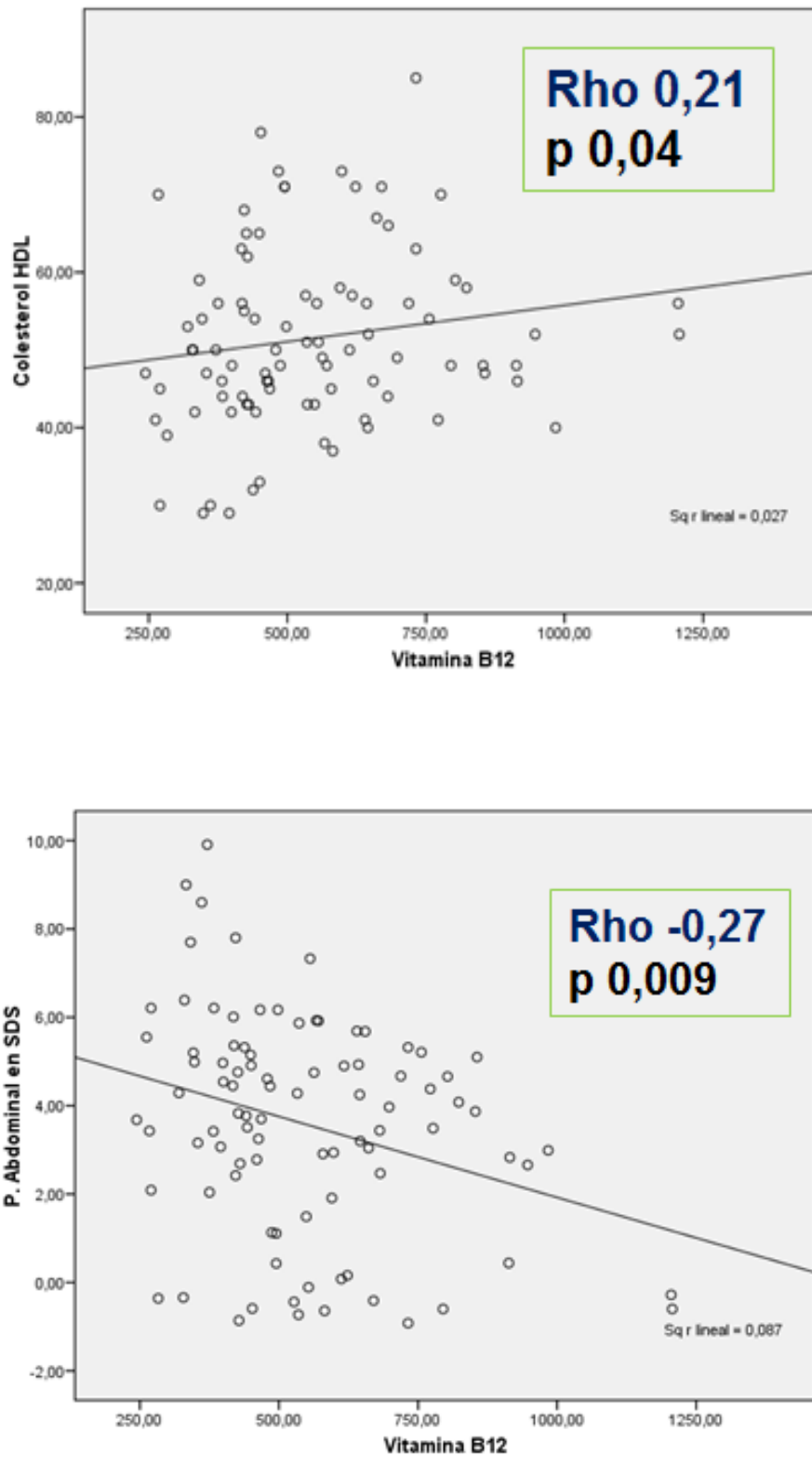
5. VITAMINAS

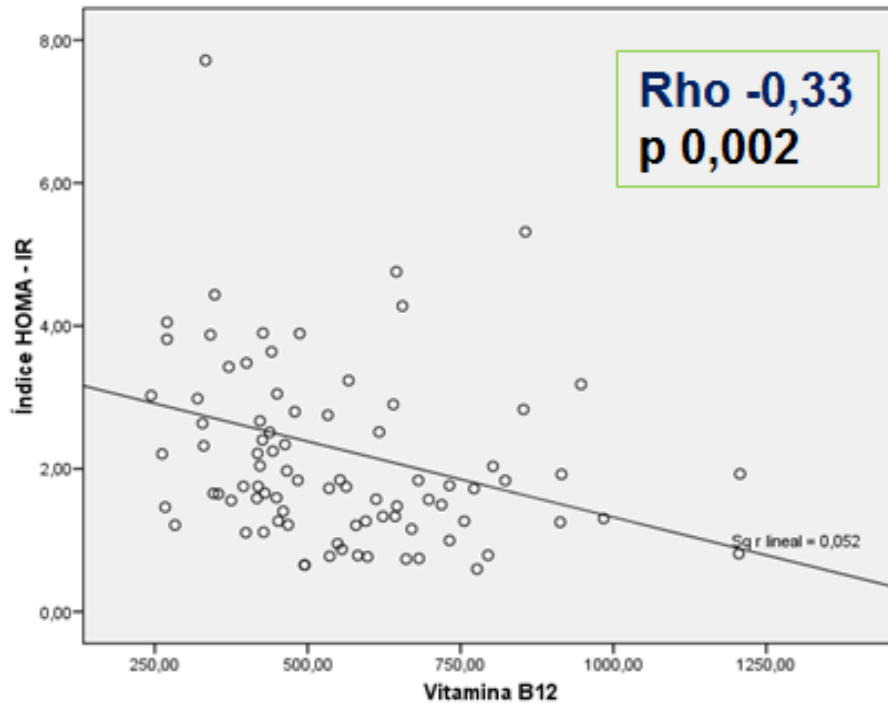
La vitamina B12 (Tabla 9 y Figura 11) demuestra una correlación directa estadísticamente significativa con el HDL-colesterol (p 0,04) e inversa con la circunferencia abdominal expresada en SDS (p<0,01) y el índice HOMA (p=0,002).

Tabla 9. Correlaciones estadísticamente significativas con vitamina B12.

Vitamina B12	Correlación	
	R / Rho	p
HDL-col (mg/dL)	0,21	0,04
Perímetro abdominal (cm)	-0,38	<0,001
Perímetro abdominal (SDS)	-0,27	0,009
Insulina (µU/mL)	-0,35	0,001
HOMA-IR	- 0,33	0,002
IMC (Kg/m ²)	-0,32	0,002

Figura 11. Gráfica nube de puntos. Correlaciones principales con vitamina B12.





6. AMINOÁCIDOS

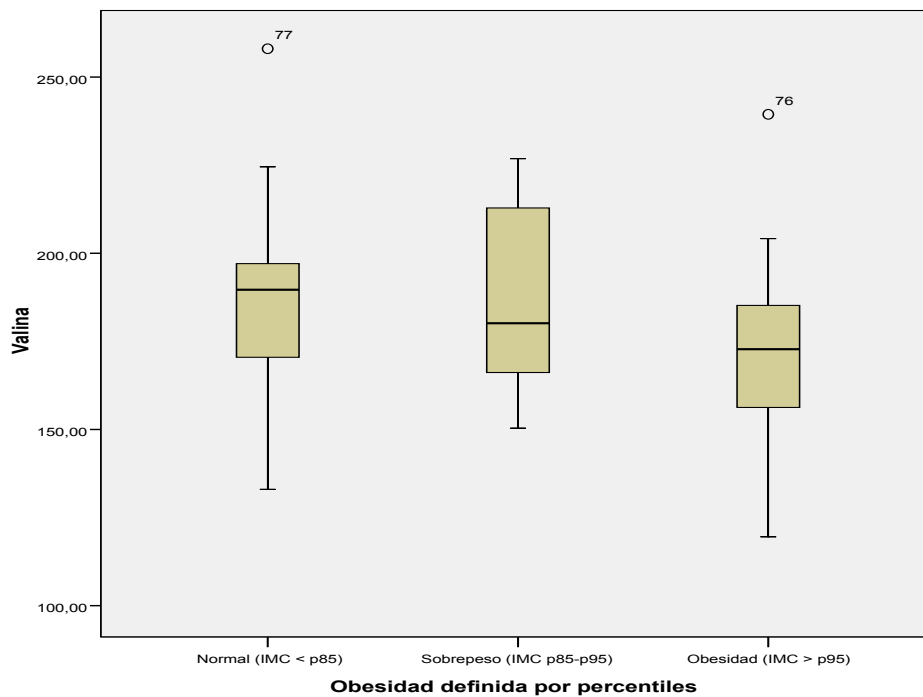
Entre los AA medidos en el momento basal del estudio, considerando la leucina y la isoleucina como una única variable (que corresponde a la Xleucina), podemos apreciar diferencias estadísticamente significativas entre los niños con exceso de peso (IMC > p85) y los de peso normal, expresadas en la Tabla 10 y Figura 12. De esta forma, en lo que atañe a los BCAA, los valores de valina y de Xleucina son menores en los de exceso de peso.

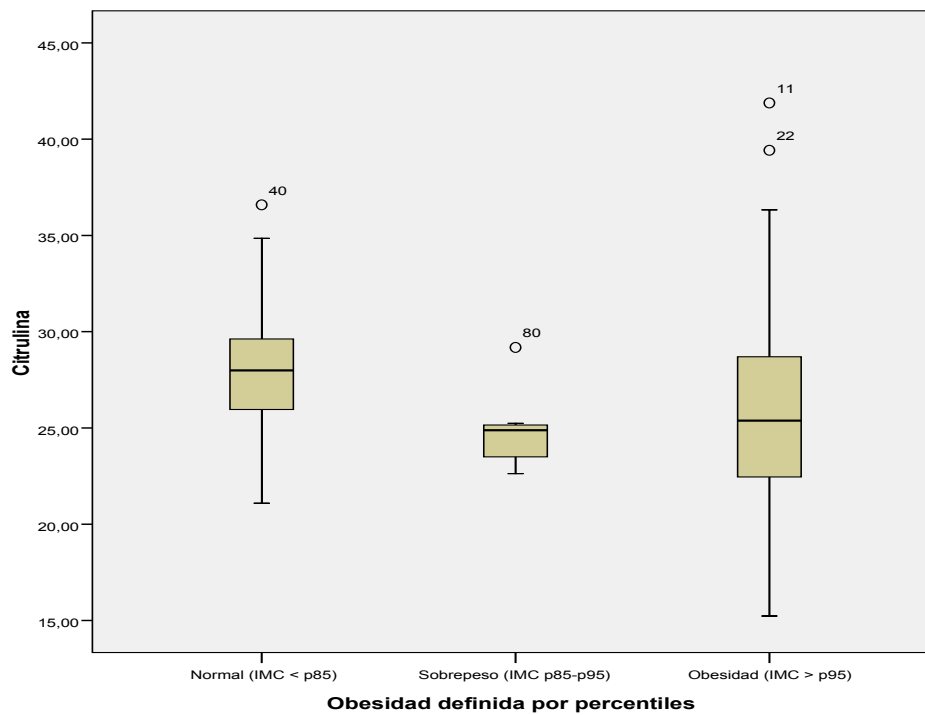
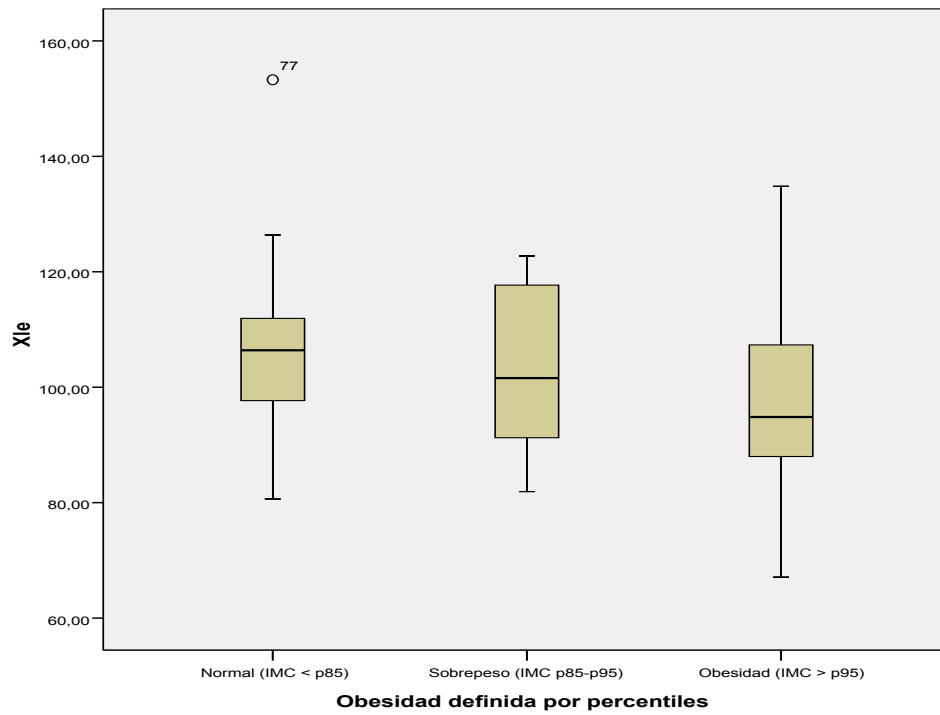
También, en lo referente a la citrulina, hay un descenso significativo en los niños con SP/OB (Tabla 10).

Tabla 10. Comparación de principales variables analíticas de aminoácidos basales con respecto al estado de adiposidad (exceso de peso – normopeso).

	Exceso de peso (SP + OB)	Normopeso	p
Valina	173,08 ± 23,67	185,18 ± 27,11	0,041
Xleucina (Leucina + Isoleucina)	97,63 ± 14,29	105,61 ± 14,92	0,018
Citrulina	25,75 ± 4,81	27,60 ± 3,66	0,042

Figura 12. Diagrama de cajas y bigotes para los BCAA y la citrulina con respecto a la adiposidad en base a los percentiles de IMC.





En la Tabla 11 se aprecia la correlación de Spearman (no paramétrica) entre el IMC, expresado en cifras absolutas, y los AA, exponiéndose en dicha tabla los que dan significación estadística. La correlación más potente es con los BCAA. El aumento de IMC se asocia con menor valor de los AA.

Tabla 11. Correlaciones estadísticamente significativas de los aminoácidos de estudio con el IMC basal en el primer año.

IMC (Kg/m ²)	Correlación	
	Rho de Spearman	p
Valina	-0,341	0,001
Xleucina	-0,349	<0,0001
Citrulina	-0,229	0,022
Tirosina	-0,245	0,014
Fenilalanina	-0,271	0,006

Las correlaciones significativas entre los BCAA y el IMC en valores absolutos tras un año de seguimiento se manifiestan en la Tabla 12, siendo inversamente proporcionales (como en los datos basales).

Tabla 12. Correlaciones estadísticamente significativas de los AA de estudio con el IMC tras un año de seguimiento.

IMC 2º año (Kg/m ²)	Correlación	
	Rho de Spearman	p
Valina	-0,336	0,039
Xleucina	-0,334	0,03

Si se compara, tras un año de seguimiento, a los niños normopeso con los obesos (expresados como IMC > p95) y no con los exceso de peso agrupados (SP más OB), se aprecia, como se recoge en la Tabla 13, que para los BCAA hay diferencias estadísticamente significativas (menores cifras de aminoácidos a mayor IMC).

También ocurre lo mismo con la tirosina y la fenilalanina.

Por el contrario, no sucede igual con la citrulina (p ns).

Tabla 13. Comparación de principales variables analíticas de aminoácidos con respecto al estado de adiposidad, considerando dos grupos (obesidad como IMC>p95 – normopeso) tras un año de seguimiento.

	Obesidad	Normopeso	p
Valina	171,32 ± 22,64	185,18 ± 27,11	0,009
Xleucina (Leucina + Isoleucina)	96,92 ± 14,13	105,61 ± 14,92	0,008
Citrulina	25,75 ± 4,81	27,60 ± 3,66	ns
Arginina	18,97 ± 7,49	19,44 ± 6,68	ns
Tirosina	59,64 ± 11,44	66,50 ± 12,9	0,011
Fenilalanina	55,50 ± 6,83	59,68 ± 10,69	0,019

Igualmente, los AA se correlacionan de forma estadísticamente significativa e inversamente proporcional con el perímetro abdominal expresado en desviaciones estándar (Tabla 14).

Tabla 14. Correlaciones estadísticamente significativas de los AA de estudio con el perímetro abdominal, expresadas en desviaciones estándar.

PA (SDS)	Correlación	
	Rho de Spearman	p
Valina	-0,314	0,001
Xleucina	-0,370	<0,0001
Citrulina	-0,207	0,039
Tirosina	-0,313	0,002
Fenilalanina	-0,309	0,002

Al medir los AA plasmáticos de manera basal, se aprecia que los BCAA no mantienen correlación ni diferencias significativas con las cifras tensionales. Sin embargo, se puede objetivar que la arginina basal es menor de manera estadísticamente significativa en los que tienen presión arterial normal-alta tras un año de evolución y no así en aquellos que presentan esa elevación de presión arterial de manera basal (Tabla 15 y Tabla 16).

Tabla 15. Comparativa de niveles de AA basales respecto a tener TA basal normal o normal-alta.

	TA basal normal	TA basal normal-alta (> p90)	p
Arginina	177,65 ± 25,44	174,17 ± 21,75	ns
Xleucina (Leucina + Isoleucina)	100,38 ± 15,02	99,06 ± 13,98	ns
Valina	177,65 ± 25,44	174,17 ± 21,75	ns

Tabla 16. Comparativa de niveles de AA basales respecto a tener TA normal o normal-alta tras un año.

	TA normal tras un año	TA normal-alta (> p90) tras un año	p
Arginina	21,76 ± 8,36	15,92 ± 4,15	0,014
Xleucina (Leucina + Isoleucina)	97,74 ± 13,97	96,78 ± 10,78	ns
Valina	173,46 ± 25,76	173,01 ± 17,46	ns

Si se elige un punto de corte de arginina de 20 mmol/L, se puede apreciar en la Tabla 17 y Figura 13 que, de los 40 pacientes a los que se les mide la TA tras un año, 22 tienen arginina basal menor de 20 y, de ellos, 13 presentan una subida de presión arterial por encima del percentil 90 (p 0,006), siendo la Odds ratio (Tabla 18) de 7,22 (1,60-32,46).

Tabla 17. Tabla de contingencia para arginina con corte de 20 mmol/L y TA tras un año de seguimiento.

		TA 2015 mayor de p90		Total
		TA 2015 < p90	TA 2015 ≥ p90	TA2015 < p90
Arginina basal	> 20	15	3	18
	< 20	9	13	22
Total		24	16	40

Figura 13. Diagrama de cajas y bigotes de la arginina y el aumento de la TA a lo largo del estudio.

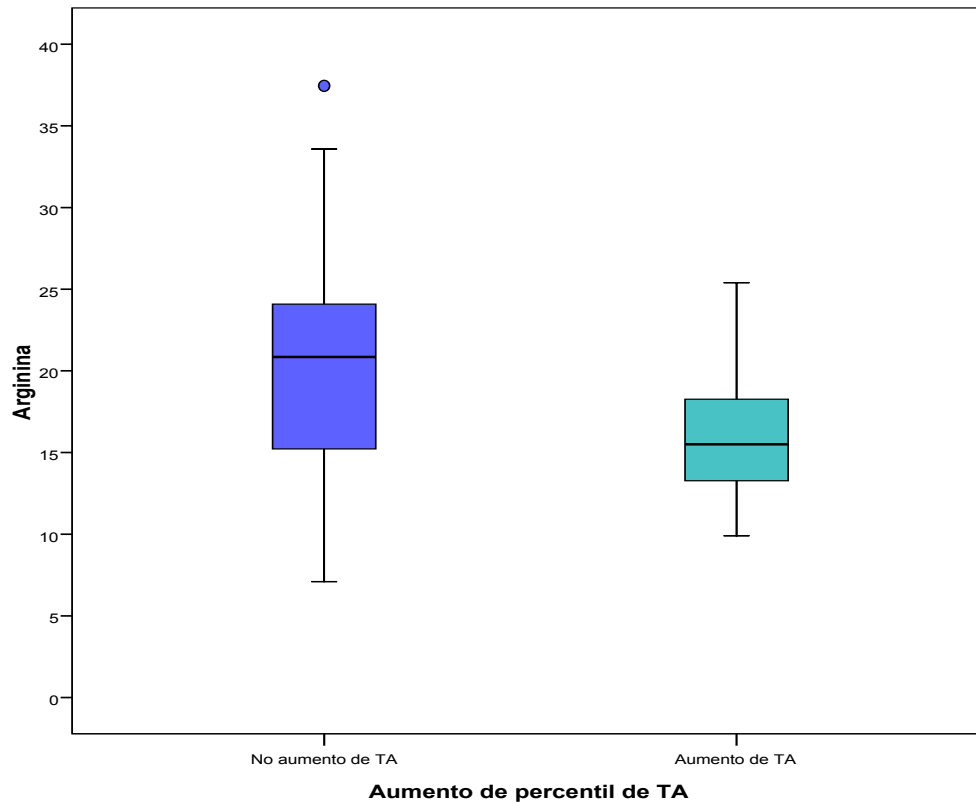


Tabla 18. Cálculo de ODDS ratio para arginina basal respecto a tener elevación de TA tras un año de seguimiento.

Variable	Normotensión tras un año (TA < p90)	TA normal-alta tras un año (TA ≥ p90)	p (Chi cuadrado)	ODDS ratio
Arginina basal < 20	9 / 24 (37,5%)	13 / 16 (81,2%)	0,006	7,22 (1,60-32,46)

La relación entre RI y los distintos AA está expresada en la Tabla 19. Entre los BCAA, la Xleucina demuestra cifras menores con diferencias estadísticamente significativas en los que presentan resistencia insulínica ($HOMA - IR > 3$). La valina y la citrulina no demuestran esas diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 19. Comparación de principales variables analíticas de aminoácidos basales con respecto al desarrollo de resistencia insulínica (índice HOMA-IR > 3).

Variable	HOMA-IR < 3	HOMA-IR > 3	p	Correlación	
				Rho de Spearman	p
Valina	178,27 ± 24,68	168,95 ± 26,76	ns		
Xleucina	101,51 ± 14,68	98,82 ± 13,87	0,024		
Citrulina	26,59 ± 4,78	24,92 ± 3,20	ns		

En la Tabla 20 se constata la ausencia de diferencias entre los valores medios de los BCAA y de la citrulina con respecto al desarrollo de RI, tras un año de evolución. Sólo se aprecian diferencias estadísticamente significativas para la arginina, siendo menores sus cifras en los que desarrollan RI.

Tabla 20. Comparación de principales variables analíticas de AA basales con respecto al desarrollo de RI tras un año de seguimiento (índice HOMA-IR > 3).

Variable	HOMA-IR 2º año ≤ 3	HOMA-IR 2º año > 3	p
Valina	173,82 ± 21,15	178,08 ± 29,55	ns
Xleucina	98,54 ± 12,24	96,73 ± 16,68	ns
Citrulina	26,02 ± 4,46	25,77 ± 3,61	ns
Arginina	20,21 ± 7,02	14,90 ± 6,35	0,049
Tirosina	62,22 ± 12,77	54,89 ± 12,67	ns
Fenilalanina	57,02 ± 8,61	54,40 ± 5,49	ns

V. Discusión

V. DISCUSIÓN

1. EPIDEMIOLOGÍA

La especial incidencia de ciertas patologías, tales como DM2, enfermedades cardiovasculares, dislipemias..., en adultos se vincula a hábitos alimentarios que generan SP/OB. La OMS ha definido la OB como la epidemia del siglo XXI debido a las dimensiones que ésta ha adquirido en las últimas décadas y a su alto impacto sobre la morbi-mortalidad, la calidad de vida y el gasto sanitario.

La medición de los hábitos socioculturales y de la ingesta de alimentos en individuos y en poblaciones se realiza mediante diversos métodos o encuestas, los cuales difieren en su forma de recoger la información y en el periodo de tiempo que abarcan.

Los resultados de estudios sobre hábitos dietéticos realizados en España indican que un elevado porcentaje de la población no cumple las recomendaciones de la dieta considerada como saludable. Ponen de manifiesto además que la dieta mediterránea está siendo abandonada y sustituida por otras con mayor contenido en grasa total y grasa saturada, por el aumento de la proporción de carnes rojas, embutidos y huevos que contienen dichas dietas, asociado a la reducción de frutas, hortalizas, cereales y legumbres.

De este modo, investigaciones con población española llevadas a cabo con individuos entre 4 y 14 años¹⁹⁰ muestran que:

¹⁹⁰ Serra Majem L, Aranceta Bartrina J, Ribas Barba L, Sangil Monroy M, Pérez Rodrigo C. Crecimiento y desarrollo: dimensión alimentaria y nutricional. En: Serra Majem L, Aranceta J, editores. Crecimiento y desarrollo. Estudio enKid, Krece Plus. Vol.4, Barcelona: Masson; 2003. p. 45-54.

- Sólo el 34% come dos o más raciones de verduras y hortalizas diarias. En el estudio objeto de este trabajo, el 53% come al menos una ración y el 35% semanalmente.
- El 60% ingiere dos o más frutas al día. Según este trabajo, el 67% toma una pieza de fruta a diario y el 27% una a la semana.
- 1 de cada 3 niños come golosinas o chucherías varias veces al día. Según el presente análisis, a diario lo hace el 16% y semanalmente el 59%. Por otro lado, respecto a la ingesta de refrescos y bebidas gaseosas, casi la mitad toma entre 1 y 2 vasos a la semana; la mitad consume zumos a diario; y más de la mitad, consume galletas y bollería industrial semanalmente. El 95% desayuna en el recreo.

Por tanto, al comparar los datos anteriores, se puede concluir que las cifras fruto de esta investigación están en línea con otros resultados obtenidos a nivel nacional.

El papel que ejerce la actividad física sobre el SP/OB viene determinado por distintas variables o factores. En el estudio de referencia se han tenido en cuenta dentro de este epígrafe: la práctica de deporte, el tiempo dedicado a ver la televisión, videojuegos u ordenador y la distancia entre hogar y colegio (analizando el medio de transporte utilizado).

- **Práctica deportiva**

Habitualmente se ha analizado con mayor detenimiento la importancia del ejercicio físico vigoroso.

Estudios realizados sobre la población infantojuvenil española muestran que en lo referente a la forma física de los adolescentes (definida como capacidad aeróbica y

fuerza muscular), es menor a la de los adolescentes de otros países europeos¹⁹¹, siendo los niños y niñas españoles los que practican menos ejercicio en horario extraescolar (más del 60% no practica ningún ejercicio o lo hace menos de dos veces a la semana, porcentaje que alcanza el 75% en las niñas^{192,193}).

En la presente investigación, en cambio, el 21% reconoce no practicar deporte extraescolar, realizando la mayoría de ellos 2 días a la semana alguna actividad física ligera o moderada de entre 1-2 horas de duración. Además, el 40% no practica deporte intenso o muy intenso, pero los que lo realizan, lo llevan a cabo 2-3 días por semana.

El 87% de los encuestados analizados realizan algún deporte o gimnasia como asignatura obligatoria 2 días a la semana.

Si se comparan los resultados obtenidos en niños, se observa que sus hábitos están claramente relacionados e influenciados por los de sus progenitores (recordemos que el 22% de los padres dice no ser aficionado a la práctica deportiva, mientras que la mitad de ellos realiza deporte 1-2 días a la semana).

La prevalencia de OB entre los niños y niñas que no practican ningún deporte habitualmente es más elevada en comparación con los que sí tienen este hábito, especialmente entre los niños que practican actividades deportivas 3 veces a la semana.

- **Tiempo dedicado a ver la televisión, videojuegos y ordenador**

En la actualidad, se admite que el hecho de dedicar muchas horas a ver la televisión o a los videojuegos, configura un estilo de vida en sí mismo que va más allá del sedentarismo.

¹⁹¹ Ortega FB, Ruiz JR, Castillo MJ, Moreno LA, González-Gross M, Wärnberg J, et al. Bajo nivel de forma física en los adolescentes españoles. Importancia para la salud cardiovascular futura (estudio AVENA). Rev Esp Cardiol. 2005; 58:898-909.

¹⁹² WHO: WHO mega country health promotion network: behavioural risk factor surveillance guide. Geneva: WHO; 2002.

¹⁹³ Roman Viñas B, Serra Majem L, Ribas Barba L, Pérez Rodrigo C, Aranceta Bartrina J. Crecimiento y desarrollo: actividad física. Estimación del nivel de actividad física mediante el test corto Krece Plus, resultados en la población española. En: Serra Majem L, Aranceta J, editores. Crecimiento y desarrollo. Estudio enKid, Krece Plus. Vol.4, Barcelona: Masson; 2003; p. 57-98.

Más de la mitad de los niños encuestados en esta investigación (un 63%) ven a diario la televisión más de 1 hora al día. La mitad, aproximadamente, juegan a la consola o al ordenador unos 30 minutos diarios. La gran mayoría (el 75%) ven la televisión o jugaban a la consola/ordenador todos los días.

Considerando globalmente el tiempo medio diario dedicado al desempeño de actividades sedentarias (estudio, televisión, ordenador, videojuegos...), la prevalencia de OB es más elevada entre los niños y niñas que dedican mayor tiempo a este tipo de actividades en comparación con los que dedican menos tiempo.

- **Distancia entre el hogar y el colegio**

A pesar de que la distancia del hogar al colegio en el 53% es menor de 500 metros, la mitad de todos los niños encuestados realiza el trayecto en coche.

En cuanto a la relación existente entre SP/OB en niños y SP/OB en sus progenitores, se puede concluir que si uno o ambos progenitores son obesos, la probabilidad de que la obesidad infantil persista en la edad adulta es aún mayor. Algunos estudios prospectivos han puesto en evidencia que existen muchos factores de confusión que actúan como artefactos para poder determinar el papel de la dieta y el ejercicio físico en la génesis de la obesidad infantil, por ejemplo, la obesidad de los padres. El análisis de la interacción entre la genética y el medio ambiente será de especial interés para detectar individuos de alto riesgo en un futuro cercano.

En función del nivel de estudios de los progenitores, la prevalencia de SP/OB es más elevada en los niños cuyos padres han completado un nivel de estudios bajo, especialmente si la madre tiene un nivel cultural bajo.

A modo de síntesis, se puede decir que los factores epidemiológicos más asociados a niños con SP/OB, por medio de un análisis multivariante, son:

- La presencia de sobrepeso en el progenitor “Padre”, debido a la influencia genética y ambiental.
- El elevado consumo de zumos, refrescos y snacks, que aportan elevadas calorías a la dieta.
- La existencia de una mayor distancia del hogar al colegio. En estos casos, el exceso de peso es probable que se derive de la disminución de la actividad física realizada al realizar los desplazamientos en coche o autobús.
- El exceso de horas viendo la televisión o jugando a la consola, contribuyendo a un estilo de vida sedentario.

La asociación entre la OB y cada uno de los factores determinantes considerados en este trabajo, ha sido analizada mediante modelos de regresión logística incondicional siguiendo el método por etapas, utilizando como criterio de inclusión la distancia de Wald.

Por todo lo anterior, cabe destacar la importancia que presenta la evaluación precoz de la OB infantil, puesto que permite actuar en el mejor momento para intentar evitar la progresión de la enfermedad y la morbilidad asociada a la misma. La edad escolar y la adolescencia son etapas cruciales para la configuración de los hábitos alimentarios y otros estilos de vida que persistirán en las etapas posteriores, con repercusiones, no sólo en esta fase como posible impacto como factor de riesgo, sino en la edad adulta e incluso en la senectud como enfermedad.

Como conclusión se puede decir que el presente estudio proporciona una línea de base para establecer directrices y actividades de intervención comunitaria para la prevención de la OB infantil, teniendo en cuenta los factores epidemiológicos asociados al exceso de peso.

2. ANTROPOMETRÍA

El valor del IMC es el método indirecto más aceptado de forma universal para la estimación de la OB, pero durante la infancia y adolescencia no es constante y cambia con la edad, por lo que debe ser referido en Z-score o en percentiles para compararlos con tablas específicas para edad y sexo.

La OB infantil se relaciona con una mayor probabilidad de aparición en la edad adulta de OB, muerte prematura y discapacidad. Hay estudios que señalan que la OB, sobre todo cuando es severa (comparada con formas medias de adiposidad y peso normal), se asocia con altos niveles de presión sanguínea, dislipemia^{194,195,196,197}, estrés oxidativo, inflamación^{198,199}, mal acondicionamiento cardiorrespiratorio (bajo nivel de aptitud física) y función pulmonar subóptima, agrupación de factores de riesgo cardiometabólicos²⁰⁰, rigidez arterial²⁰¹, aumento del grosor de la pared íntima-medial de la arteria carótida y disfunción endotelial²⁰².

Quizás lo que más llama la atención son los niveles elevados de inflamación que han sido demostrados en la OB severa y las consecuencias que conlleva. Por ejemplo,

¹⁹⁴ Gidding SS, Nehgme R, Heise C, Muscar C, Linton A, Hassink S. Severe obesity associated with cardiovascular deconditioning, high prevalence of cardiovascular risk factors, diabetes mellitus/hyperinsulinemia, and respiratory compromise. *J Pediatr*. 2004; 144:766-769.

¹⁹⁵ Ice CL, Murphy E, Cottrell L, Neal WA. Morbidly obese diagnosis as an indicator of cardiovascular disease risk in children: results from the CARDIAC Project. *Int J Pediatr Obes*. 2011; 6:113-119.

¹⁹⁶ Kelly AS, Heibel RP, Solovey AN, Schwarzenberg SJ, Metzger AM, Moran A, Sinaiko AR, Jacobs DR Jr, Steinberger J. Circulating activated endothelial cells in pediatric obesity. *J Pediatr*. 2010; 157:547-551.

¹⁹⁷ Norris AL, Steinberger J, Steffen LM, Metzger AM, Schwarzenberg SJ, Kelly AS. Circulating oxidized LDL and inflammation in extreme pediatric obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2011; 19:1415-1419.

¹⁹⁸ Kapiotis S, Holzer G, Schaller G, Haumer M, Widhalm H, Weghuber D, Jilma B, Röggl G, Wolzt M, Widhalm K, Wagner OF. A proinflammatory state is detectable in obese children and is accompanied by functional and morphological vascular changes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26:2541-2546.

¹⁹⁹ Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yockel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin RS, Caprio S. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2004; 350:2362-2374.

²⁰⁰ Messiah SE, Carrillo-Iregui A, Garibay-Nieto G, Lopez-Mitnik G, Cossio S, Arheart KL. Inter- and intra-ethnic group comparison of metabolic syndrome components among morbidly obese adolescents. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2010; 12:645-652.

²⁰¹ Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D, Girardet JP, Bonnet D. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet*. 2001; 358:1400-1404.

²⁰² Schlager O, Willfort-Ehringer A, Hammer A, Steiner S, Fritsch M, Giurgea A, Margeta C, Lilaj I, Zehetmayer S, Widhalm K, Koppstein R, Gschwandtner ME. Microvascular function is impaired in children with morbid obesity. *Vasc Med*. 2011; 16:97-102.

en una de las primeras investigaciones para abordar este problema, Freedman et al²⁰³ cuantificaron los factores de riesgo cardiovasculares y metabólicos incluyendo dislipemia, HTA e hiperinsulinemia en un estudio longitudinal de datos poblacionales en niños y adolescentes de 5 a 17 años (“Biracial Bogalusa Heart Study”).

De los niños con un IMC \geq p95, el 70%, el 39% y el 18% presentaban al menos 1, 2 ó 3 FRECV, respectivamente. Por otro lado, entre aquellos con un IMC \geq p99, percentil usado para identificar la obesidad severa en dicho estudio, el 84%, el 59% y el 33% tuvieron como mínimo 1, 2 ó 3 FRECV, respectivamente. De esta manera, se observaba claramente que el número de FRECV aumentaba de forma exponencial (no lineal) en el p99. Los resultados de esta investigación sugieren que los niños y adolescentes con OB, cuanto más severa es, mucho mayor nivel de riesgo cardiovascular presentan.

Adicionalmente, conforme se incrementa el IMC, aumenta la concentración de marcadores inflamatorios, tales como la proteína C reactiva (PCR), interleukina (IL) 6 y colesterol LDL oxidado. Todo ello aumenta el riesgo de aterosclerosis precoz dado que la modificación oxidativa (sobre todo del colesterol LDL) se considera un paso previo en el proceso aterosclerótico²⁰⁴.

Hay que destacar que en lo que respecta al metabolismo, existen marcadas diferencias entre personas adultas con normopeso y con OB, incluyendo la oxidación β de los ácidos grasos, la oxidación de la glucosa, el catabolismo de los AA y el flujo del ciclo de Krebs (o de los ácidos tricarbóxicos)^{205,206,207}. Sin embargo, los mecanismos son complejos y están empezando a ser explorados.

²⁰³ Freedman DS, Mei Z, Srinivasan SR, Berenson GS, Dietz WH. Cardiovascular risk factors and excess adiposity among overweight children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *J Pediatr*. 2007; 150:12-17.e2.

²⁰⁴ Yui S, Sasaki T, Miyazaki A, Horiuchi S, Yamazaki M. Induction of murine macrophage growth by modified LDLs. *Arterioscler Thromb*. 1993; 13:331-337.

²⁰⁵ Sampey BP, Freerman AJ, Zhang J, et al. Metabolomic profiling reveals mitochondrial-derived lipid biomarkers that drive obesity-associated inflammation. Aguila MB (ed.). *PLoS ONE* 2012; 7:e38812.

²⁰⁶ Kien CL, Everingham KI, Stevens RD, Fukagawa NK, Muoio DM. Short-term effects of dietary fatty acids on muscle lipid composition and serum acylcarnitine profile in human subjects. *Obesity* 2011; 19:305-311.

²⁰⁷ Hulver MW, Berggren JR, Carper MJ, et al. Elevated stearoyl-CoA desaturase-1 expression in skeletal muscle contributes to abnormal fatty acid partitioning in obese humans. *Cell Metab* 2005; 2:251-261.

Por estas razones, en el transcurso de los últimos años se ha comprobado que la persistencia de la OB y de sus alteraciones metabólicas en la edad adulta incrementa de forma significativa el riesgo de presentar enfermedad cardiovascular degenerativa precoz y determina una menor esperanza de vida²⁰⁸.

En la presente investigación, con diferencias estadísticamente significativas, los pacientes con IMC > p85 poseen:

- Niveles menores de HDL, vitamina B12, BCAA (valina, leucina e isoleucina) y citrulina.
- Niveles mayores de TG, insulina e índice HOMA.

Tanto la homocisteína como el ácido fólico no presentan diferencias entre normopesos y SP/OB.

Si discernimos entre normopesos (IMC < p85) y obesos (IMC > p95), estos últimos tienen niveles menores de valina, Xleucina (leucina + isoleucina), tirosina y fenilalanina, con diferencias estadísticamente significativas. La arginina y la citrulina no obtuvieron tales diferencias.

A nivel basal, los BCAA, la citrulina y los AA aromáticos tienen correlaciones estadísticamente significativas con el IMC y el perímetro abdominal, siendo inversamente proporcionales. Tras un año de seguimiento, respecto al IMC, sólo la valina y la Xleucina presentan correlaciones inversamente proporcionales con datos estadísticamente significativos.

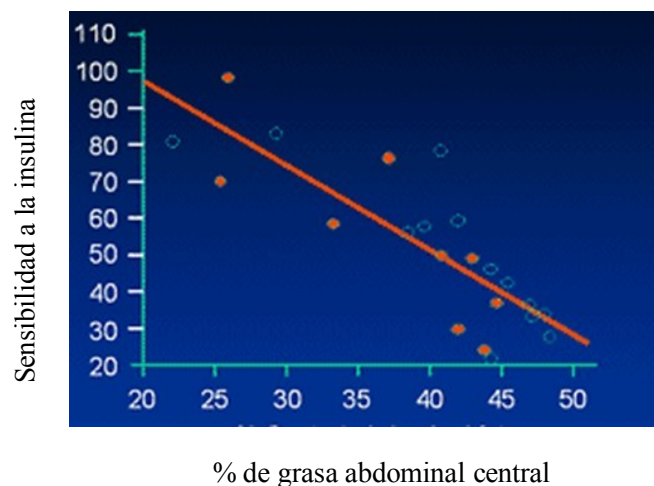
Igualmente, el tener un perímetro abdominal por encima del p90 se asocia con:

- Mayores cifras de ácido úrico, hemoglobina glicosilada, TG e índice HOMA, como se aprecia en la Figura 14, donde a mayor perímetro abdominal menor sensibilidad a la insulina.
- Menores cifras de HDL y vitamina B12.

²⁰⁸ Carrascosa A, Yeste D. Complicaciones metabólicas de la obesidad infantil. An Pediatr (Barc). 2011; 75(2):135.e1-135.e9.

Lógicamente, con los datos anteriores, se puede entender que el hecho de presentar un IMC > p85 y/o un perímetro abdominal > p90, aumentan el riesgo de complicaciones metabólicas (incremento de la RI) y el riesgo cardiovascular (alteraciones lipídicas). Además, existe una asociación entre el IMC y el perímetro abdominal, por lo que se podría afirmar que la circunferencia de la cintura, por sí misma, es un buen marcador de riesgo en la infancia.

Figura 14. Relación entre la sensibilidad a la insulina y la grasa abdominal central.



3. TENSIÓN ARTERIAL

La hipertensión arterial (HTA) en la edad pediátrica es una entidad frecuentemente infradiagnosticada con características propias en cuanto a diagnóstico, etiología y manejo que la diferencian de la del adulto. Su prevalencia en nuestro medio está creciendo en los últimos años influida por factores ambientales como el sobrepeso, la ingesta de sal y alcohol o el sedentarismo. Cada vez hay más estudios que relacionan la presión arterial (PA) en la infancia con la de la edad adulta, en el sentido de que un niño con cifras elevadas de PA tiene más riesgo de convertirse en un adulto hipertenso. Además, sabemos que alteraciones incluso leves de la PA a edades tempranas de la vida se traducen en HTA con lesión orgánica asociada en edades adultas. Todo esto pone de

manifiesto la importancia de un correcto manejo tanto diagnóstico como terapéutico de la HTA en la infancia, en lo cual desempeña un papel decisivo la figura del pediatra de Atención Primaria.

El diagnóstico de HTA debe basarse en varias mediciones de la PA realizadas en la consulta en diferentes ocasiones, separadas por más de 5 minutos y durante varios días. Desgraciadamente, por la sobrecarga asistencial y las dificultades en la gestión de la agenda, las tomas se suelen llevar a cabo en dos ocasiones pero separadas entre sí por menos de 5 minutos y no en días diferentes.

Nuestro trabajo evidencia un descenso, estadísticamente significativo, en las cifras de arginina basales en los pacientes con un claro aumento de cifras tensionales tras un año de seguimiento. Además, se puede apreciar que tener valores de arginina basal menores de 20 mmol/L hace que sea 7 veces más frecuente presentar TA por encima del p90, tras un año de seguimiento.

La L-arginina es un AA necesario para la producción de proteínas, que se ingiere a través de alimentos tales como la carne y la leche. El metabolismo de la L-arginina da lugar a la formación de óxido nítrico, un vasodilatador.

Por este motivo, se le había atribuido efectos beneficiosos en el tratamiento de la angina de pecho, la insuficiencia cardiaca y la hipertensión arterial, pero esto no estaba científicamente demostrado. Un estudio de tipo metaanálisis (que incluye diferentes estudios realizados hasta la fecha) publicado en noviembre del año 2011 en el American Heart Journal²⁰⁹ demuestra que la L-arginina reduce significativamente la presión arterial. Estudios previos ya habían sugerido que la L-arginina reducía la presión arterial, pero no quedaba muy claro debido a que incluyeron pocos pacientes. Para intentar obtener resultados más evidentes estadísticamente, el citado metaanálisis incluyó 11 estudios randomizados, doble ciego y controlados con placebo. Se incluyeron un total de 387 pacientes los cuales habían recibido L-arginina oral (en dosis de 4 a 24 g/día) como tratamiento para la hipertensión arterial, durante al menos 4

²⁰⁹ Dong, Jia-Yi et al. Effect of oral l-arginine supplementation on blood pressure: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. Am Heart J 2011; 162(6): 959-965.

semanas y que no estaban tratados con otros fármacos antihipertensivos. En comparación con el placebo, la L-arginina redujo significativamente la presión arterial sistólica en 5,39 mm Hg y la diastólica en 2,66 mm Hg.

Los estudios sobre la L-arginina han tenido resultados mixtos. Las investigaciones más recientes sugieren que la L-arginina puede reducir la presión arterial. Sin embargo, se tienen que hacer estudios más grandes para confirmar que los suplementos de L-arginina puede reducir la presión arterial antes de que los expertos puedan recomendar el uso diario de estos suplementos. Aunque muchos estudios demuestran que la suplementación de corta duración de la L-arginina mejora la vasodilatación dependiente del endotelio o reduce la presión arterial en animales enfermos, numerosos estudios de investigación con suplementación de L-arginina en pacientes con enfermedades cardiovasculares, contrariamente, no muestran efectos sostenidos sobre la función endotelial. De forma más importante, algunos estudios con suplementación con L-arginina a largo plazo (6 meses) incluso muestran efectos nocivos en modelos animales de aterosclerosis, así como en pacientes con enfermedades cardiovasculares, por razones desconocidas. Parece que el impacto de la suplementación con L-arginina sobre la función cardiovascular depende esencialmente de la duración de la administración.

El organismo humano normalmente produce la L-arginina que requiere. Ingerirla en forma de suplemento no suele ser necesario pero puede ser beneficioso para las personas que tienen una deficiencia o una condición de salud subyacente, como diabetes.

En este sentido, la administración de citrulina, que como ya se ha mencionado es un precursor de la arginina, aumenta la producción de ON y mejora la hipertensión pulmonar in vivo en modelos experimentales²¹⁰. Uno de los mecanismos por los cuales aumenta la señalización del ON es debido al reacoplamiento de la ON sintasa endotelial,

²¹⁰ Fike CD, Summar M, Aschner JL. L-citrulline provides a novel strategy for treating chronic pulmonary hypertension in newborn infants. *Acta Paediatr.* 2014 Oct; 103(10):1019-26. doi: 10.1111/apa.12707. Epub 2014 Jun 20.

reduciendo la producción de superóxidos y mejorando la síntesis de ON. Por tanto, su ingesta podría disminuir la presión arterial.

Entre los individuos jóvenes sanos hay más de diez variaciones en la sensibilidad a la insulina; sin embargo, si se combina con todos los modificadores conocidos de sensibilidad a la insulina - incluyendo la obesidad y una variedad de factores ambientales – las variaciones se reducen a menos de un tercio. Es posible que los factores genéticos pudieran explicar la mayoría de las variaciones y, por lo tanto, desempeñar un papel importante en el desarrollo de la RI. Desde el punto de vista genético, se cree que la RI se debe a la herencia de un número de mutaciones en una variedad de genes. Un análisis mutacional de la cascada de señalización de la insulina identificó una sustitución de glicina-arginina (Arg-Gly) en el codón 972 del receptor de insulina sustrato-1 (IRS-1), con una prevalencia de portadores de este gen en torno al 9% de los caucásicos. La expresión de esta variante se asocia con un deterioro en la señalización de la insulina, asemejándose estas señalizaciones alteradas a las descritas en los BCAA. Estudios de genotipo / fenotipo estratificados de acuerdo con el IMC indican que los sujetos obesos heterocigotos para el alelo mutante tienen un 50% de reducción en la sensibilidad a la insulina, en comparación con los sujetos obesos sin esta mutación. Por otro lado, otras mutaciones también han sido implicadas.

Es probable que en el futuro esta herencia susceptible de RI demuestre su asociación con mutaciones sutiles, en muchos genes de la red de señalización de la insulina, y los numerosos componentes genéticos y epigenéticos que controlan el metabolismo energético²¹¹.

Nuestro trabajo proporciona evidencia de que hay un déficit de arginina ya valorable unos meses antes de un aumento tensional por encima del percentil 90. Los suplementos orales de L-arginina podrían reducir significativamente la presión arterial sistólica y diastólica en los pacientes con dicho déficit. Aunque todavía no se recomienda su uso como único agente antihipertensivo, puede utilizarse como ayuda en pacientes hipertensos. La administración de suplementos de L-arginina a corto plazo aumenta la producción de NO endotelial (Figura 15), mientras que la suplementación a

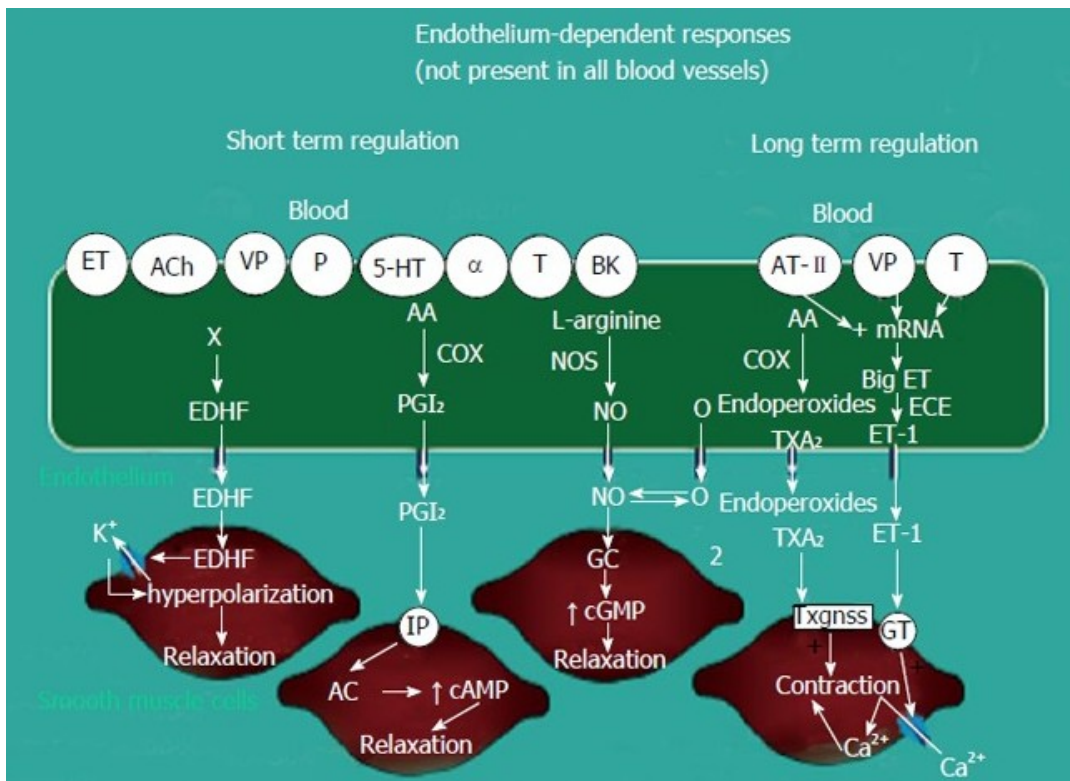
²¹¹ Pedersen O. Genetics of insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*.1999; 107(2):113-8.

largo plazo estimula la senescencia endotelial a través de la estimulación de la señalización-mTORC1, S6K1 y sobre la regulación de Arginasa-II²¹². Los hallazgos no sólo pueden explicar los resultados contradictorios o inconsistentes acerca de los efectos vasculares por la suplementación con L-arginina (documentados en la literatura), sino que también proporcionan una visión mecanicista en cuanto a los resultados clínicos negativos de pacientes con enfermedades cardiovasculares.

Figura 15. El papel de la arginina en la regulación del tono vascular a corto y largo plazo.

AA: ácido araquidónico; NOS: sintasa de óxido nítrico.

Tomado de Houston M²¹³, 2015.



²¹² Xiong Y, Fru MF, Yu Y, Montani J-P, Ming X-F, Yang Z. Long term exposure to L-arginine accelerates endothelial cell senescence through arginase-II and S6K1 signaling. *Aging (Albany NY)* 2014; 6(5):369-379.

²¹³ Houston M. The role of nutrition and nutraceutical supplements in the treatment of hypertension. *World Journal of Cardiology*. 2014; 6(2): 38-66.

4. RESISTENCIA A LA INSULINA

La RI asociada a la OB es un importante mecanismo implicado en la génesis del síndrome metabólico y, en última instancia, de la DM2. Para cuantificarla hemos usado el índice HOMA por su practicidad, aunque el método gold standard sea el clamp euglicémico hiperinsulinémico²¹⁴. Se estableció como punto de corte 2,8 atendiendo a los estudios de Tresaco y col.²¹⁵

Las alteraciones metabólicas asociadas a la RI son extensas y no se limitan sólo a los hidratos de carbono y grasas, sino que igualmente está implicado el metabolismo de las proteínas²¹⁶. Recientes estudios indican que alteraciones (generalmente elevaciones) en la concentración de AA provocan RI no sólo a través del metabolismo lipídico, sino también por elevación de moléculas proinflamatorias²¹⁷. Se ha demostrado que, en la OB y cuando existe RI, aparecen cambios en las concentraciones de determinados AA esenciales y sus derivados, en particular BCAA, AA sulfurados (metionina, Hcy y cisteína, entre otros) y AA aromáticos (tirosina y fenilalanina), con frecuencia antes del comienzo del diagnóstico de DM2.

De forma basal, presentan RI un 18% de los casos estudiados, convirtiéndose esta cifra en un 22,5% tras un año de seguimiento en el control. Este cambio viene justificado por dos razones principales:

- 1) las pérdidas de pacientes (se pasa de 100 niños inicialmente estudiados a 40 niños tras un año), y
- 2) haber desaparecido esa resistencia insulínica (leve inicial) en un 11% de los que la tenían, y haber aparecido ésta de novo en un 6% de los que no la tenían inicialmente.

²¹⁴ Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, Sinaiko A, Druet C, Marcovecchio ML et al. Insulin Resistance in Children: Consensus, Perspective, and Future Directions. *J Clin Endocrinol Metab*, December 2010, 95(12):5189-5198.

²¹⁵ Tresaco B, Bueno G, Pineda I, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M. Homeostatic model assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children. *J Physiol Biochem*. 2005 Jun; 61(2):381-8.

²¹⁶ Adeva MM, Calviño J, Souto G, Donapetry C. Insulin resistance and the metabolism of branched-chain amino acids in humans. *Amino Acids*. 2012 Jul; 43(1):171-81.

²¹⁷ Muoio DM, Newgard CB. Mechanisms of disease: molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and beta-cell failure in type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008; 9:193-205.

En nuestro estudio, hemos encontrado que la RI, con diferencias estadísticamente significativas, se asocia:

- Directamente con el exceso de peso. Es 3,92 veces más probable presentar RI en los niños con SP/OB. También con los TG y la arginina (al año de seguimiento).
- Inversamente con el HDL, la vitamina B12, el ácido fólico y la Xleucina (en el momento basal).

No hay relación significativa entre la RI y la Hcy ni entre la RI y la citrulina.

La valina tampoco obtuvo tal relación significativa con la RI, pero fue el único AA que al año de seguimiento aumentó ligeramente sus valores en los que presentaban RI (aunque la p fue no significativa).

La información sobre la posible implicación de los AA en el fenómeno de la RI en la OB humana es escasa y no concluyente. Los resultados de este estudio podrían ayudar a dilucidar nuevos mecanismos de RI en la OB.

5. VITAMINAS

La vitamina B12 y el ácido fólico son nutrientes clave en las vías metabólicas monocarbonadas (es decir, en donar y captar unidades de carbonos) que están relacionadas con el sustrato, síntesis y estabilidad de los ácidos nucleicos y metilación del ADN, el cual regula la expresión genética. Un estudio hindú²¹⁸ concluía que bajos niveles de cianocobalamina (como ocurre típicamente en poblaciones asiáticas lacto-vegetarianas), durante la gestación, pueden estar contribuyendo al aumento de OB y RI.

No se sabe con certeza si es causa o asociación y los mecanismos epigenéticos implicados en su metabolismo. Curiosamente, en las embarazadas con déficit de vitamina B12 del estudio anterior, presentaban niveles de ácido fólico aumentados (al contrario que en la presente investigación en niños), lo que podría explicarse por las

²¹⁸ Finer S, Saravanan P, Hitman G, Yajnik C. The role of the one-carbon cycle in the developmental origins of Type 2 diabetes and obesity. *Diabet. Med* 2014; 31, 263-272.

altas dosis ingeridas durante el embarazo y por la “trampa de los metil folatos” como ya analizaron Morris y col²¹⁹: el déficit de vitamina B12 provoca una inhibición de la enzima metionina sintasa, gracias a la cual el 5-metiltetrahidrofolato cede su grupo metilo a la homocisteína para la síntesis de metionina. Ésta es la única forma en la que el 5-metiltetrahidrofolato puede perder su grupo metilo, por lo que si la reacción está inhibida, se produce atrapamiento de los metil folatos. Sin embargo, los estudios en humanos demuestran una relación directa pero no inversa, y muchas veces independiente del estado de vitamina B12 o el uso de suplementos. Por tanto, se hace necesario un mayor estudio de la interacción entre ambas vitaminas²²⁰.

Sería muy interesante conocer los factores que regulan estos pasos para crear intervenciones efectivas ya desde la preconcepción, ya que el déficit de vitamina B12 en embarazadas provoca en la descendencia, además de RI, defectos en el tubo neural, escasa masa magra y exceso de adiposidad, alteración en el neurodesarrollo y mayor riesgo de cáncer en la descendencia²²¹.

En nuestro estudio también existe correlación inversa entre déficit vitamínico, tanto de B12 como de B9 (fólico o folato), y RI (índice HOMA). La vitamina B12 tiene una correlación directa estadísticamente significativa con el HDL-colesterol e inversa con la circunferencia abdominal, el IMC, la insulina y el índice HOMA.

En base a los datos anteriores, el déficit de vitamina B12 podría considerarse un marcador de riesgo cardio-metabólico por las asociaciones mencionadas.

6. AMINOÁCIDOS Y PROTEÍNAS

La relación entre proteínas y OB en niños es controvertida puesto que:

²¹⁹ Morris MC, Evans DA, Bienías JL, Tangney CC, Herbert LE, Schern PA et al. Dietary folate and vitamin B12 intake and cognitive decline. Arch Neurol 2005; 62 (4):641-5.

²²⁰ Mataix Verdú J, Sánchez de Medina Contreras F. Proteínas y aminoácidos. En: Mataix Verdú J, editor. Nutrición y alimentación humana. Tomo I. 2ª ed. Madrid: Ergon; 2009; p. 119-151.

²²¹ Rush EC, Katre P, Yajnik CS. Vitamin B12: one carbon metabolism, fetal growth and programming for chronic disease. Eur J Clin Nutr. 2014 Jan; 68(1):2-7. doi: 10.1038/ejcn.2013.232. Epub 2013 Nov 13.

- Por un lado, en una revisión sistemática reciente se concluía que la literatura, a día de hoy, proporciona insuficiente evidencia respecto a los efectos que puede tener la ingesta proteica sobre la presión sanguínea, la sensibilidad a la insulina o los lípidos sanguíneos en niños²²².
- Por otro lado, de acuerdo con la “Hipótesis del aporte excesivo de proteínas” en la infancia temprana, dicho exceso “programa” una tendencia hacia la ganancia de peso temprana y la formación de células grasas (actividad adipogénica). En España, el estudio ALSALMA²²³ de 2013 ha determinado dos datos de interés: 1) Que el 97% de los lactantes entre 7 y 12 meses consumen exceso de proteínas; y 2) Que los niños entre 13 y 36 meses consumen 3,8 veces más proteínas que las recomendadas. En el primer mundo una ingesta excesiva de proteínas en la infancia se ha convertido en algo habitual y, por desgracia, parece tener un efecto adverso a corto y largo plazo en la salud.

De lo anterior surgió la importancia de los 1.000 primeros días de vida. Dicho concepto no es novedoso, aunque esté de actualidad, como motivo de reuniones, cursos y congresos de nutrición. Los 1.000 primeros días de vida es la suma del periodo de la gestación (270 días) y del primer (365 días) y segundo año de vida (365 días).

Es una etapa que se viene considerando una “ventana de oportunidad” donde algunos aspectos de la salud a largo plazo están “programados” durante dicha etapa y en la que la nutrición es clave en cuatro aspectos:

- El **crecimiento físico**: es lo más evidente. El periodo con mayor crecimiento de la vida: de 1 célula se pasa a 500 millones de células. En el primer año de vida el peso se triplica y la talla aumenta un 50%.

²²² Voortman T, Vitezova A, Bramer WM, Ars CL, Bautista PK, Buitrago-Lopez A et al. Effects of protein intake on blood pressure, insulin sensitivity and blood lipids in children: a systematic review. *British Journal of Nutrition* (2015), 113, 383-402.

²²³ Dalmau J, Moráis A, Martínez V, Peña-Quintana L, Varea V, Martínez MJ et al. Evaluación de la alimentación y consumo de nutrientes en menores de 3 años. Estudio piloto ALSALMA. *An Pediatr.*2014; 81:22-31.

- El **desarrollo cognitivo**: es lo más fascinante. Se desarrollan el 80% de las capacidades cognitivas adultas y en estos dos primeros años de vida se triplica el tamaño del cerebro del recién nacido.
- La **maduración inmunológica**: es lo más complejo. En los dos primeros años de vida se organiza el órgano inmunitario más potente (la barrera intestinal y los 1000 millones de bacteria que alberga) y en ese mismo tiempo madura el resto del sistema inmunitario frente a infecciones y alergias.
- La **programación metabólica**: es lo más reciente. La nutrición en el embarazo y los dos primeros años condicionan la OB futura y enfermedades asociadas al llamado síndrome metabólico: DM2, HTA y arterioesclerosis.

Como se ha comentado anteriormente, es una etapa clave para evitar errores por defecto (carencias nutricionales) y también por exceso (demasiadas proteínas). Un crecimiento, desarrollo y maduración funcional óptimos del lactante y niño dependen claramente de una adecuada ingesta y del equilibrio de más de 50 macro y micronutrientes esenciales. Las proteínas son, con diferencia, el nutriente más determinante para el crecimiento, el desarrollo y la salud²²⁴.

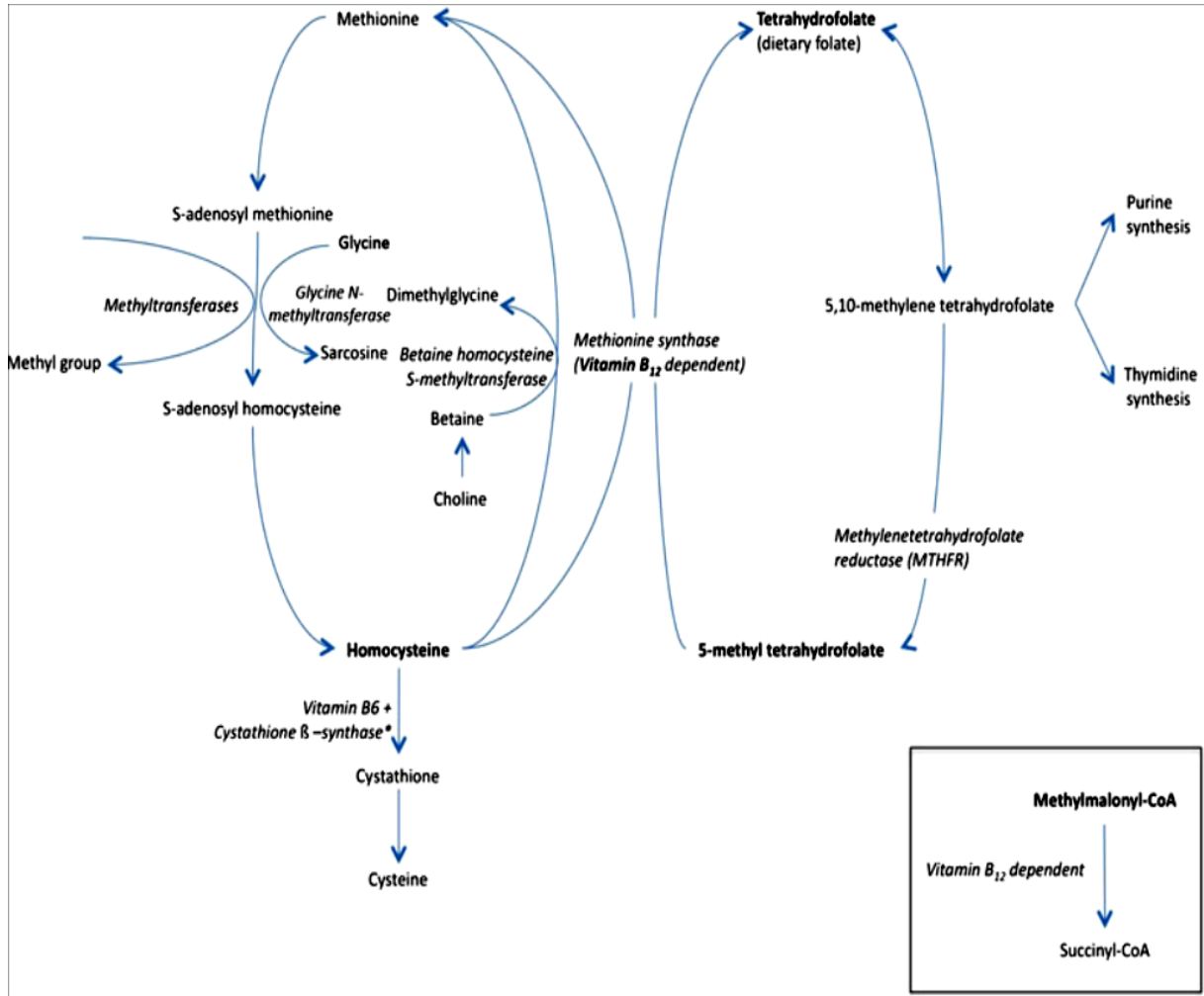
6.1. HOMOCISTEÍNA

La homocisteína (Hcy) es un AA no esencial que actúa como intermediario metabólico en el proceso de biosíntesis que convierte la metionina, la cual se incorpora de la proteína de la dieta, en cisteína (Cys)²²⁵, la cual también puede absorberse de la alimentación, tal y como se muestra en la Figura 16.

²²⁴ González de Dios. La importancia de la nutrición en los primeros 1000 días. Pediatría Basada en Pruebas [Blog de Internet]. 9 de marzo de 2015 [citado 30 de mayo de 2015]. Disponible en: <http://www.pediatribasadaenpruebas.com/2015/03/la-importancia-de-la-nutricion-en-los.html>.

²²⁵ Mudd SH. Hypermethioninemias of genetic and non-genetic origin: a review. Am J Med Genet 2011; 157:3-32.

Figura 16. Ciclo metionina-homocisteína. Los metabolitos resaltados en negrita pueden analizarse fácilmente en laboratorios clínicos.



La concentración de homocisteína libre en plasma es muy baja y supone menos de un 2% de la homocisteína plasmática total. Los dímeros homocisteína-cisteína y homocistina suponen un 10-15% de la homocisteína total, mientras que la fracción mayoritaria está formada por la homocisteína unida a proteínas, principalmente albúmina, fracción que representa un 80-85% de la homocisteína total. En esta última década, la determinación de los valores séricos de homocisteína se ha convertido en un área de interés debido a su relación con el riesgo cardiovascular.

En circunstancias metabólicas normales, existe un balance estricto entre la formación de homocisteína y su eliminación. Normalmente, el 50% de la homocisteína formada se remetila a metionina; sin embargo, cuando hay un exceso de ingesta proteínica o de metionina, el porcentaje que se cataboliza por la vía de la transulfuración es superior. Si la producción de homocisteína se incrementa en relación con su consumo, la homocisteína se excreta de las células, hecho que se puede detectar como un aumento de la concentración de homocisteína en el plasma, el suero o la orina.

Debido a que la concentración de homocisteína libre es muy variable y está influida por múltiples variables preanalíticas y circunstancias fisiológicas, la determinación de homocisteína total es la que resulta de interés a la hora de valorar su función como factor de riesgo, siendo este analito el elegido en nuestro estudio.

Se ha documentado una asociación entre estos AA sulfurados y factores relacionados con el riesgo cardiovascular, como la dislipemia y la HTA arterial. Ganji y col²²⁶ reportan una asociación negativa de Hcy con IMC. En esta investigación la Hcy no se correlacionó con las variables antropométricas, con resultados similares a los mostrados por Wolters y col²²⁷. Se concluye que el grupo evaluado presentó una alta frecuencia de SP/OB y una distribución grasa de tipo androide. La Hcy sérica estuvo dentro de los valores normales con una baja frecuencia de hiperhomocisteinemia.

En niños, una revisión sistemática argumentaba que no se podía considerar como FRECV per sé porque los niveles plasmáticos de la Hcy aumentan con el sexo varón y la edad, aunque no linealmente (existe una pequeña meseta en torno a la pubertad). Por otro lado, se relacionan inversamente con los niveles de vitamina B6, B9 (ácido fólico) y B12²²⁸. No obstante, recientemente hay un estudio en niños de 6-8 años en los que la hiperhomocisteinemia se relacionaba con síndrome metabólico²²⁹.

²²⁶ Ganji V, Kafai M. Demographic, health, lifestyle, and blood vitamin determinants of serum total homocysteine concentrations in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 826-33.

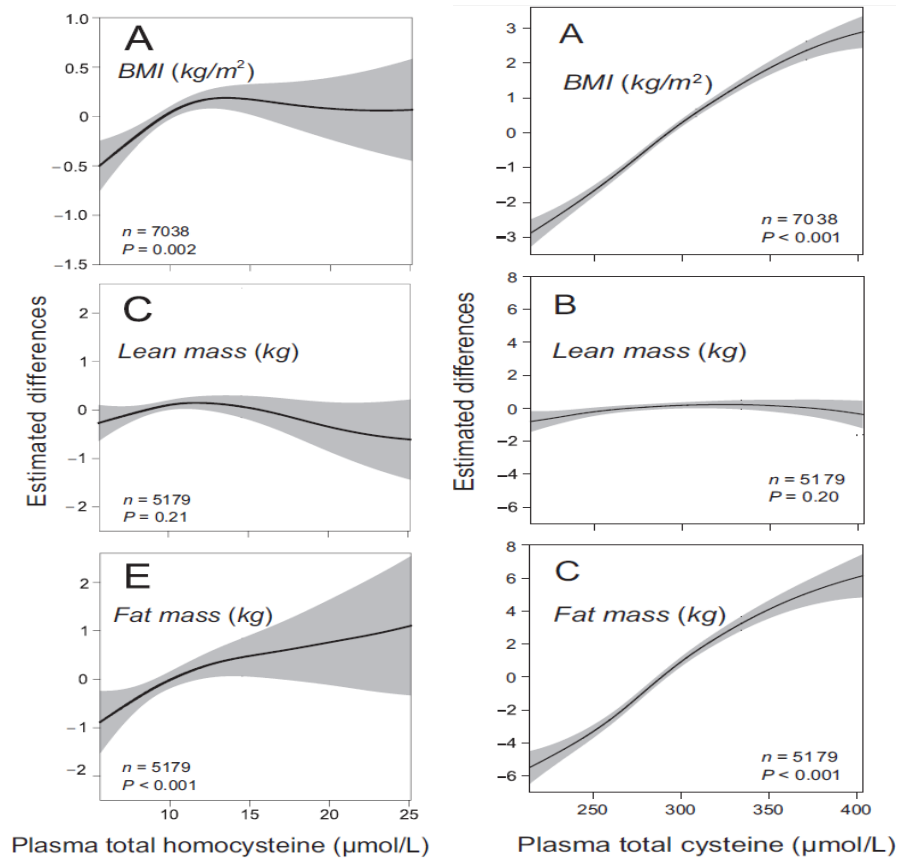
²²⁷ Wolters M, Hermann S, Hahn A. B vitamin status and concentrations of homocysteine and methyl-malonic acid in elderly German woman. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 765-72.

²²⁸ De Farias AA, Camêlo A, Almeida GM, Da Silva MO, Teixeira A, Campos C et al. Homocysteine: cardiovascular risk factor in children and adolescents? *Rev Assoc Med Bras*. 2013; 59(6):622-628.

²²⁹ Yakub M, Schulze KJ, Khatry SK, Stewart CP, Christian P and West KP. High Plasma Homocysteine Increases Risk of Metabolic Syndrome in 6 to 8 Year Old Children in Rural Nepal. *Nutrients* 2014, 6, 1649-1661.

Diversos estudios también han demostrado que un aumento en las concentraciones de Cys está asociado con el porcentaje de masa grasa y RI²³⁰. Estos datos hacen pensar que la Cys, y no la Hcy (Figura 17), tendría más importancia de cara a la predicción de RI aunque su análisis sea más caro.

Figura 17. Relación entre la Hcy (columna izquierda) y Cys (columna derecha) respecto al IMC, la masa muscular y la masa grasa.



En el presente estudio, no se aprecia en ningún caso correlación entre la homocisteína y los datos antropométricos, ni tampoco con la RI. Hubiera sido interesante haber podido analizar los niveles de Cys.

²³⁰ Elshorbagy AK, Valdivia-Garcia M, Refsum H, Butte N. The Association of Cysteine with Obesity, Inflammatory Cytokines and Insulin Resistance in Hispanic Children and Adolescents. PLoS ONE 2012 7(9): e44166. doi:10.1371/journal.pone.0044166.

Factores genéticos, nutricionales, hormonales y farmacológicos afectan a las concentraciones plasmáticas de la Hcy. Por ejemplo, la hiperinsulinemia aguda disminuye los niveles del AA en sujetos normales, no así en los pacientes con DM2 con RI. Sin embargo, los estudios sobre la relación entre la insulina y la Hcy plasmática en individuos normales, obesos y diabéticos son contradictorios.

6.2. AMINOÁCIDOS DE CADENA RAMIFICADA

Los aminoácidos de cadena ramificada (BCAA), leucina, isoleucina y valina, son tres de los nueve aminoácidos esenciales. Son relativamente abundantes en la alimentación (aproximadamente el 20% del consumo total de proteínas), siendo los productos lácteos las fuentes más ricas de dichos BCAA.

A pesar de su abundancia relativa, es algo sorprendente que los BCAA sean los únicos AA metabolizados principalmente en el músculo esquelético²³¹ y no en el hígado (donde se catabolizan a una velocidad más baja). Esto se debe a que la enzima limitante en el catabolismo de los BCAA es mucho más activa en el músculo esquelético que en el hígado. Para los otros diecisiete AA restantes, el hígado y el intestino funcionan como órganos de regulación para gestionar la absorción de AA procedentes de la dieta hacia la circulación sanguínea.

Hay que resaltar que la catabolización de los AA con fines energéticos es un proceso regulado por muchas enzimas, la cual sólo ocurre cuando la ingesta proteica es muy rica o existe ayuno, ya que preferentemente se utilizan para la síntesis proteica. Paradójicamente, algunas enzimas catabólicas son inducibles en condiciones de exceso proteico (fundamentalmente con los AA no esenciales).

La utilización energética directa se produce en condiciones normales de alimentación, mientras que la gluconeogénesis se pone en marcha cuando la dieta carece de hidratos de carbono. Todo esto se refiere al periodo postabsortivo inmediato. El uso

²³¹ Layman, DK. The role of leucine in weight loss diets and glucose homeostasis. *J. Nutr.* 2003;133:261S-267S.

gluconeogénico de los AA predomina sobre su utilización energética en cuanto se instauran las condiciones de ayuno. En este caso, los AA proceden en su mayoría de la masa muscular.

A pesar de que la ingesta dietética repercute directamente en las concentraciones de los BCAA en los tejidos periféricos, como el músculo esquelético y el tejido adiposo, los BCAA están en una posición única respecto a los demás AA para indicar a los tejidos periféricos el contenido de AA de una comida. Cuando hay mayor concentración intracelular de BCAA, aumenta el catabolismo de los mismos en los tejidos periféricos. Por esto, la degradación de dichos AA en el músculo esquelético está relacionada con la producción de alanina y glutamina y el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa.

Los BCAA comprenden aproximadamente del 15 al 35% de todo el tejido muscular. Se metabolizan activamente por el músculo como energía, mientras que el hígado puede utilizar BCAA en forma de energía también.

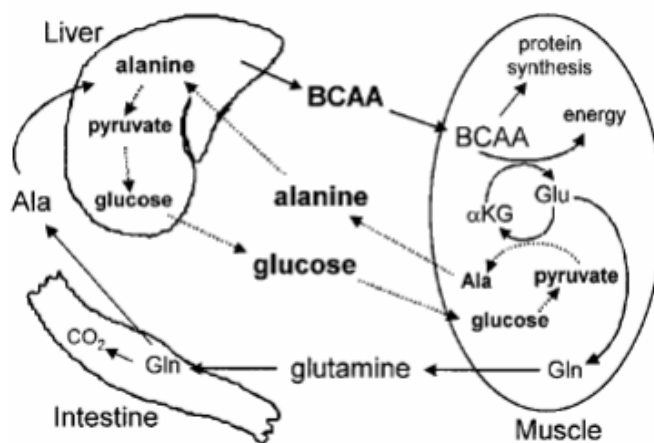
El uso prioritario de cada BCAA individualmente es limitado pero cada vez hay más datos que les otorgan un papel único en la regulación metabólica, específicamente a la leucina. Los tres BCAA sirven de apoyo a numerosos procesos metabólicos que van desde su misión primordial, como sustratos para la síntesis de las estructuras de las proteínas corporales, hasta funciones metabólicas como sustratos de energía, precursores para la síntesis de alanina y glutamina y como moduladores de síntesis de proteínas musculares, a través de la vía de señalización de la insulina. El potencial de los BCAA para participar en cada uno de estos procesos metabólicos parece estar en proporción a su disponibilidad.

Respecto a la leucina, las necesidades diarias de su ingesta sobre la base del balance nitrogenado se estiman en 1 a 4 g/día. Cuando se cumple la necesidad mínima para la síntesis de proteínas, la leucina pasa a estar disponible para contribuir a la producción de alanina y glutamina o para influir en la vía de señalización de la insulina. Estas funciones dependen del aumento de las concentraciones intracelulares de la leucina. El consumo metabólico de la leucina se estima en 7 a 12 g/día. Estos datos

apoyan la hipótesis de que el impacto potencial de los BCAA en procesos metabólicos es proporcional a la ingesta dietética.

La interrelación entre BCAA y el metabolismo de la glucosa se documentó por primera vez asociado con el ciclo de glucosa-alanina (Figura 18). Hay una liberación continua de BCAA desde el hígado y lecho esplácnico al músculo esquelético. La captación por el tejido muscular aumenta la concentración intracelular y estimula la transaminación de los BCAA, que implica la transferencia del nitrógeno amino desde los BCAA al piruvato, produciendo alanina. La alanina sale del músculo, circula a través del torrente sanguíneo para llegar al hígado y apoya la gluconeogénesis hepática. Así, se puede encontrar que del total de AA liberados del músculo, alanina y glutamina constituyen del 50 al 60%, mientras que ambos sólo representan el 6% de la proteína muscular; lo que indica la gran formación de los mismos a partir de BCAA. Por el contrario, los BCAA, que constituyen del 15-35% de la proteína muscular, sólo alcanzan el 6% del total de AA liberados del músculo²³²

Figura 18. Relación entre los BCAA, la alanina y la glucosa.



Aunque la importancia del ciclo glucosa-alanina se ha debatido, Ahlborg et al²³³ informaron que este ciclo representa aproximadamente el 40% de la producción de

²³² Mataix Verdú J, Sánchez de Medina Contreras F. Proteínas y aminoácidos. II. Aminoácidos y otros componentes nitrogenados considerados nutrientes condicionalmente esenciales. En: Mataix Verdú J, editor. Nutrición y alimentación humana. Tomo I. 2ª ed. Madrid: Ergon; 2009. p 137-51.

²³³ Ahlborg G, Felig P, Hagenfeldt L, Hendler R, Wahren J. Substrate turnover during prolonged exercise in man. Splanchnic and leg metabolism of glucose, free fatty acids, and amino acids. J Clin Invest. 1974 Apr; 53(4):1080-90.

glucosa endógena durante el ejercicio prolongado. La alanina es el principal AA gluconeogénico, forma parte de las proteínas musculares y se puede generar a partir de piruvato mediante la transferencia del grupo amino de otros AA (como los BCAA).

Más recientemente, la contribución general de los AA de la dieta en la homeostasis de la glucosa se sustenta en evaluaciones cuantitativas de la producción hepática de glucosa. Jungas et al²³⁴ proporcionaron el elegante argumento de que los AA sirven como combustible primario para el hígado y como fuente primaria de carbono para la gluconeogénesis hepática. Otros investigadores ampliaron este pensamiento con los hallazgos de que la producción de glucosa endógena en el hígado es un factor crítico en el mantenimiento de la glucosa en sangre. Después de una noche de ayuno, la gluconeogénesis proporciona alrededor del 70% de la liberación de glucosa hepática, con los AA sirviendo como fuente de carbono directo. Estos estudios proporcionan una prueba más de la vinculación entre la proteína de la dieta y la homeostasis de la glucosa.

Pocos estudios han investigado la asociación entre las concentraciones de BCAA y perfiles metabólicos adversos en los niños, en los cuales, debido a una duración relativamente corta de la OB, la presencia de un crecimiento lineal, de las hormonas prepuberales y de la propia pubertad, hacen posible la existencia de resultados controvertidos. Una investigación anterior demostró que las concentraciones de BCAA se elevaron tras 24 horas de ayuno en niños obesos²³⁵. Otro estudio concluyó que se producía una caída rápida en las concentraciones de BCAA tras un ayuno de 30 horas en niños²³⁶. En ambos estudios, se emplearon condiciones de ayuno prolongadas, que no son las que se han considerado en el presente trabajo, puesto que las muestras analíticas fueron tomadas con ayunas de una noche (entre 10-12 horas aproximadamente).

²³⁴ Jungas RL, Halperin ML, Brosnan JT. Quantitative analysis of amino acid oxidation and related gluconeogenesis in humans. *Physiol Rev.* 1992 Apr; 72(2):419-48.

²³⁵ Chaussain JL, Georges P, Olive G, Job JC. Effect of 24 hour fast in obese children. *Biomedicine* 1976; 25(8):299-302.

²³⁶ Molnar D, Soltész G. Metabolic and hormonal effects of fasting in obese children. *Acta Paediatr Acad Sci Hung.* 1982; 23(1):45-50.

En 2013, McCormack et al²³⁷ desarrollaron un estudio de cohorte prospectivo, longitudinal, cuyo objetivo principal fue determinar si las modificaciones de las concentraciones de los BCAA en condiciones de ayuno se relacionaban con OB en niños y adolescentes, y si éstas eran independientemente asociadas con la RI. En el citado trabajo, en la cohorte transversal, se asociaron elevaciones en las concentraciones de BCAA significativamente con el Z-score de IMC (Rho de Spearman 0,27, p=0,03), pero no se observó asociación alguna entre los BCAA y la RI. En cambio, en el subconjunto de sujetos seguidos longitudinalmente a lo largo de 18 meses, los niños con concentraciones basales de BCAA más altas predijeron un empeoramiento en la RI al finalizar dicho seguimiento, después de controlar factores clínicos basales como el IMC (medido en Z-score), el sexo y la etapa puberal (p = 0,046).

En investigaciones similares en 2015, como la realizada por Butte et al²³⁸ en niños y adolescentes hispanicos con un total de 353 no obesos y 450 obesos, se demostró que los obesos presentaban niveles de BCAA superiores a los no obesos.

Los posibles efectos del crecimiento puberal en el estudio de McCormack y Butte deben ser tenidos en cuenta, desde el punto de vista de que es plausible que la secreción de hormona de crecimiento, el “turnover” de proteínas y el aumento en las concentraciones de insulina afecten a la dinámica de absorción de BCAA o a su liberación del músculo. En la presente investigación, la media de edad de los casos estudiados fue entre 8,6 años +/- 1,6 años y estadios de Tanner I-II (Figuras 1 y 2), mientras que en los estudios de McCormack y de Butte la edad media fue de 11 años y los estadios de Tanner fueron superiores a II (en los niños examinados por McCormack los estadios fueron IV-V y en la investigación de Butte fueron II-III).

Un estudio reciente realizado por Perng et al²³⁹ es el que más se asemeja a la investigación objeto de tesis, ya que reclutaba niños de 8 años de edad media (de 6 a 10

²³⁷ McCormack SE, Shaham O, McCarthy MA, Deik AA, Wang TJ, Gerszten RE et al. Circulating Branched-chain Amino Acid Concentrations Are Associated with Obesity and Future Insulin Resistance in Children and Adolescents. *Pediatr Obes* 2013 February; 8(1):52–61.

²³⁸ Butte NF, Liu Y, Zakeri IF, Mohny RP, Mehta N, Voruganti VS et al. Global metabolomic profiling targeting childhood obesity in the Hispanic population. *Am J Clin Nutr* 2015; 102:256–67.

²³⁹ Perng W, Gillman MW, Fleisch AF, Michalek RD, Watkins SM, Isganaitis E et al. Metabolomic Profiles and Childhood Obesity. *Obesity* (2014) 22, 2570-2578. doi:10.1002/oby.20901.

años) y con estadios prepúberales. En el caso de Perng et al, se clasificaron los grupos en normopesos (150 niños con IMC < p85) y obesos (84 niños con IMC > p95), relacionándose niveles altos de BCAA y RI con el grupo que presentaba OB.

Otro estudio en adolescentes y niños delgados, de finales del siglo pasado, demostró que la proteólisis y la oxidación de las proteínas parecen estar reducidas durante la pubertad en relación con prepúberes, lo que puede ser resultado de los aumentos inducidos por la hormona de crecimiento y del IGF-1²⁴⁰. A pesar de la proteólisis reducida y la oxidación de proteínas, no se observaron diferencias en las concentraciones circulantes de BCAA entre púberes y prepúberes en ese trabajo.

Otra investigación en niños y adolescentes delgados, efectuada por Amiel et al²⁴¹, tampoco evidenció una asociación entre las concentraciones de BCAA y el estado puberal, sugiriendo que el estado de RI propio de puberales tiene lugar sólo en el metabolismo periférico de la glucosa, pero favoreciendo a su vez dicho aumento en la concentración de insulina, el anabolismo proteico propio de este periodo de rápido crecimiento.

Michaliszyn et al²⁴², en una investigación transversal más reciente sobre adolescentes con y sin disglucemia, concluyó que altas concentraciones plasmáticas de BCAA estaban relacionadas con una sensibilidad insulínica mayor y con una mejor función de las células β pancreáticas; es decir, que no se asociaron estas altas concentraciones plasmáticas de BCAA con un mayor riesgo metabólico de DM2. Los autores del trabajo postularon que estas observaciones contrapuestas entre adolescentes y adultos podrían explicarse por la plasticidad en la edad temprana pero llegando a ser disfuncional con la edad y por la OB; en otras palabras, estos resultados podrían ser un reflejo de que las diferencias desarrolladas a lo largo de las etapas de la vida son dependientes del proceso de crecimiento unido al impacto de la obesidad progresiva.

²⁴⁰ Arslanian SA, Kalhan SC. Protein turnover during puberty in normal children. *Am J Physiol* 1996; 270(1 Pt 1):E79-84.

²⁴¹ Amiel SA, Caprio S, Sherwin RS, Plewe G, Haymond MW, Tamborlane WV. Insulin resistance of puberty: a defect restricted to peripheral glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 72(2):277-82.

²⁴² Michaliszyn SF, Sjaarda LA, Mihalik SJ, Lee S, Bacha F et al. Metabolomic Profiling of Amino Acids and β -CellFunction Relative to Insulin Sensitivity in Youth. *J Clin Endocrinol Metab*, November 2012; 97(11):E2119-E2124.

Durante las dos últimas décadas, el tejido adiposo se ha considerado un órgano endocrino clave y un regulador de la homeostasis de combustible integrado. Mientras que su papel en la homeostasis de la glucosa y de los lípidos es ampliamente reconocido, su función en el metabolismo de los AA y de las proteínas sistémicas está menos esclarecida.

No obstante, una evidencia considerable *in vitro* y *ex vivo* sugiere que el tejido adiposo es capaz de metabolizar grandes cantidades de BCAA²⁴³. Gran parte de los BCAA es oxidada por el tejido muscular y una pequeña parte en el tejido graso (adiposo). El mayor porcentaje de oxidación se produce en el tejido muscular (músculo específico de órgano). La enzima necesaria para catabolizar o descomponer los BCAA se denomina deshidrogenasa ácida mitocondrial de cetoácidos de cadena ramificada (BCKADH). Los cetoácidos pueden ser utilizados entonces por el músculo como combustible en el ciclo de Krebs para la producción de ATP o ser transportados hacia el hígado para su oxidación. Aunque esto mismo puede ocurrir en otros tejidos, el hígado es el órgano dominante de uso. Por tanto, todos estos datos nos llevan a tener en cuenta el metabolismo del tejido adiposo como un factor que podría afectar al metabolismo de las proteínas en niños obesos prepúberes.

Además de la mera acumulación de masa grasa, la OB se asocia a menudo con cambios en su biología y su función, incluyendo la muerte de celular del adipocito, autofagia, hipoxia, alteración del perfil de adipoquinas, remodelación de la matriz extracelular y la inflamación²⁴⁴. Esta disfunción del tejido adiposo se presume que pueda ser un contribuidor importante a las consecuencias adversas metabólicas y cardiovasculares de la OB observadas clínicamente²⁴⁵. Particularmente, la infiltración de macrófagos en el tejido adiposo y la subsiguiente respuesta inflamatoria orquestada parecen jugar un papel en el desarrollo de la RI asociada a la OB y a las enfermedades

²⁴³ Tischler ME, Goldberg AL. Leucine Degradation and Release of Glutamine and Alanine by Adipose Tissue. *J Biol Chem* 1980;255:8074–8081; Rosenthal J, Angel A, Farkas J. Metabolic fate of leucine: a significant sterol precursor in adipose tissue and muscle. *Am J Physiol* 1974; 226:411-418.

²⁴⁴ Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. *J Clin Invest* 2011;121:2094–2101.

²⁴⁵ Lee YH, Mottillo EP, Granneman JG. Adipose tissue plasticity from WAT to BAT and in between. *Biochim Biophys Acta* 2014;1842:358–369.

cardiovasculares²⁴⁶. Notables comorbilidades, relacionadas con la OB, incluyendo la RI, la HTA y la dislipidemia, son ya evidentes en niños y adolescentes²⁴⁷.

Hasta ahora, se han realizado estudios más centrados en la OB asociada a disfunción en adultos. Teniendo en cuenta que la OB y la aparición de comorbilidades relacionadas se van a desarrollar ya en la infancia, estudios en niños podrían permitir una mejor intervención en los primeros procesos que ocurren durante el desarrollo normal y la progresión de la OB a nivel del tejido adiposo. Además, los niños suelen representar etapas tempranas de la enfermedad y, por ende, el estudio de los mecanismos subyacentes está menos sesgado por comorbilidades preexistentes y su tratamiento.

En 2015, Landgraf et al²⁴⁸ publicaron datos sobre las diferencias en el número y tamaño del tejido adiposo comparando niños y adolescentes obesos y delgados. Encontraron una asociación del tamaño celular y del número de los adipocitos con la edad y la masa grasa (Figura 19). El diámetro del adipocito y el número total aumentan con el IMC-SDS y la masa de tejido adiposo. El diámetro del adipocito era positivamente asociado con la edad de los niños obesos y magros, mientras que sólo los últimos niños mostraron una asociación positiva entre edad y número de adipocitos. El tamaño celular del adipocito y el número de adipocitos aumenta en obesos en comparación con los niños delgados en todas las edades, desde la infancia (6 – 8 años) a la edad adulta temprana (16 – 19 años).

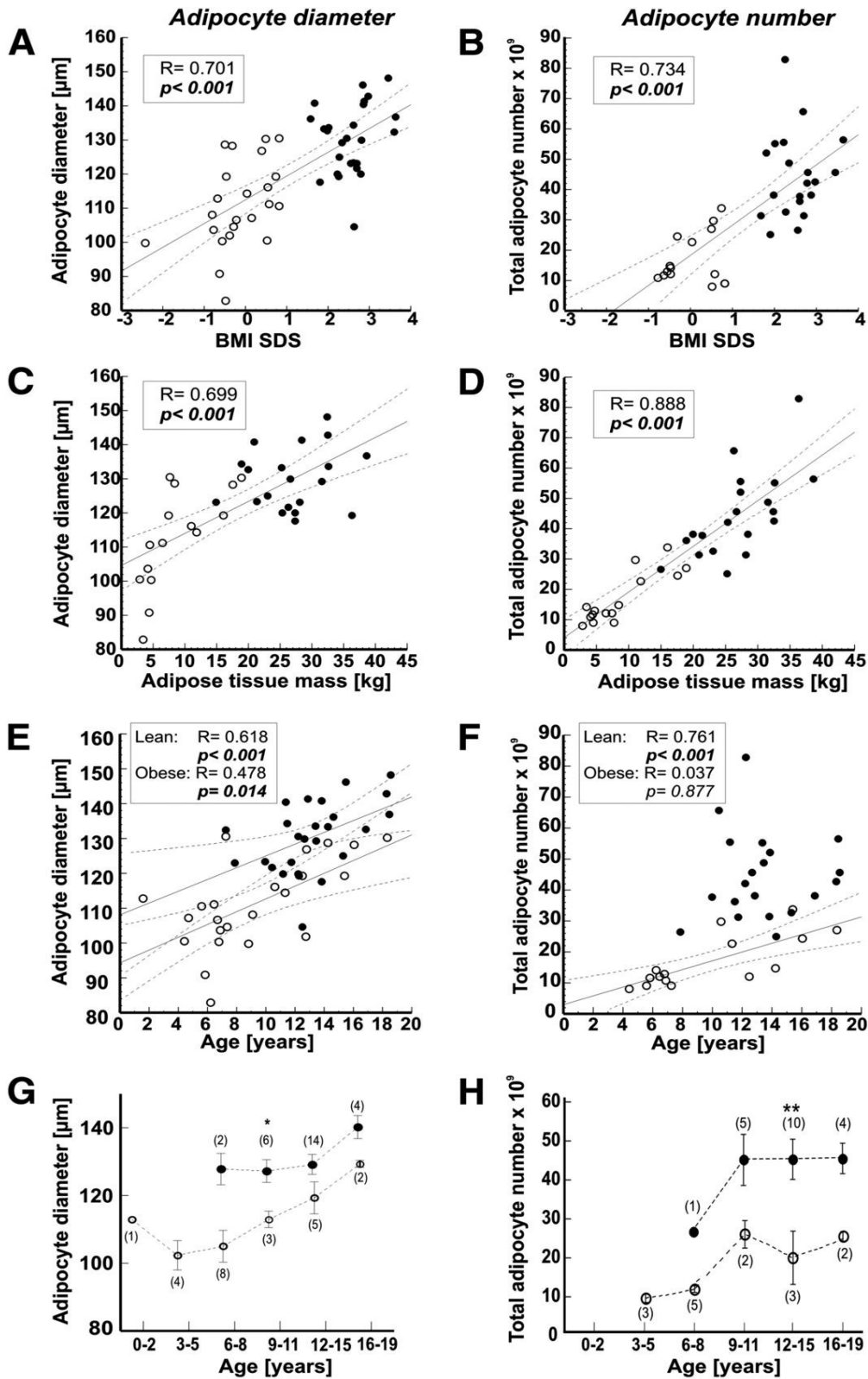
²⁴⁶ Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1023–1033.

²⁴⁷ Kursawe R, Caprio S, Giannini C, et al. Decreased transcription of ChREBP- α/β isoforms in abdominal subcutaneous adipose tissue of obese adolescents with prediabetes or early type 2 diabetes: associations with insulin resistance and hyperglycemia. *Diabetes* 2013;62:837–844.

²⁴⁸ Landgraf K, Rockstroh D, Wagner IV, Weise S, Tauscher R, Schwartze JT et al. Evidence of early alterations in adipose tissue biology and function and its association with obesity-related inflammation and insulin resistance in children. *Diabetes* 2015 Apr;64(4):1249-61.

Figura 19. Relación entre el IMC y el adipocito (tamaño y número).

Landgraf et al 2015.

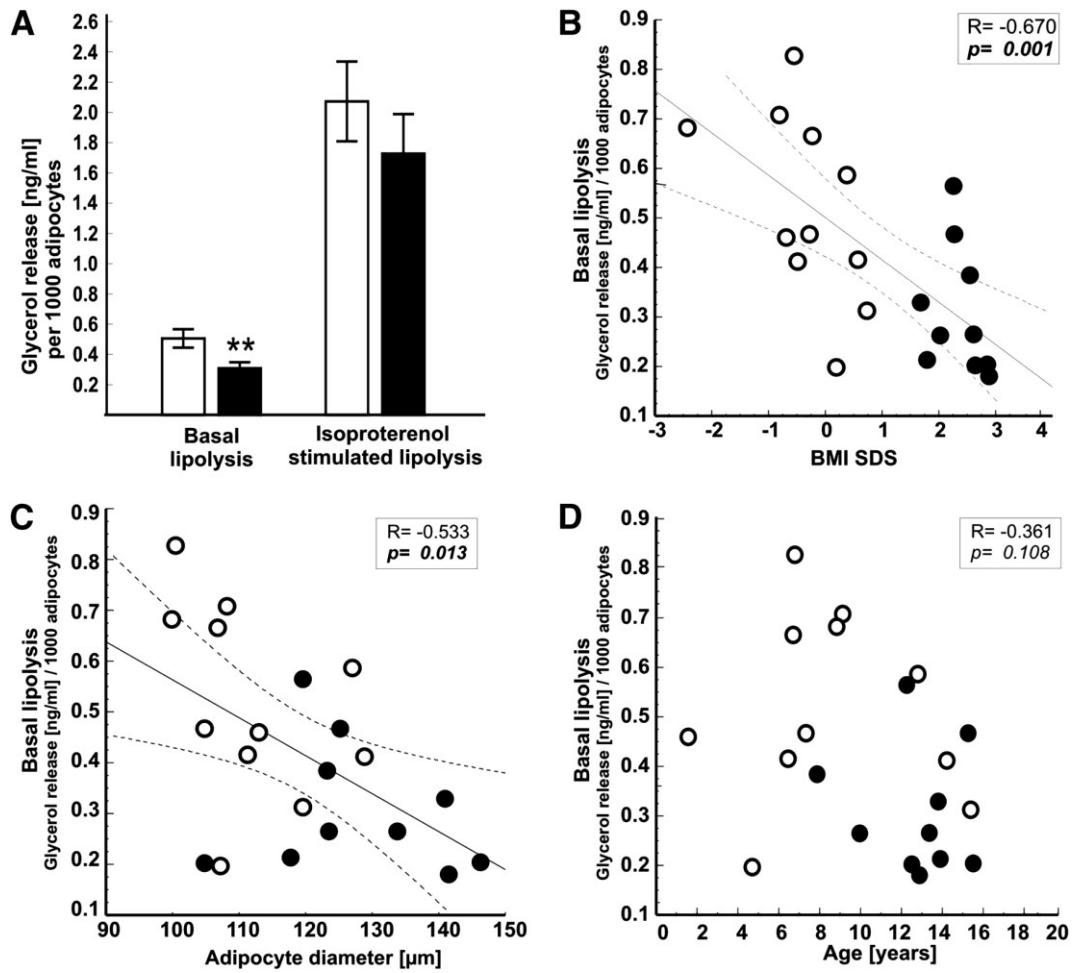


El adipocito es un tipo celular derivado del fibroblasto cuya principal función es almacenar lípidos, en concreto TG y colesterol esterificado, como reserva energética. Existen dos tipos de adipocitos, el blanco y el pardo, que forman dos tipos de tejido graso. El adipocito blanco se caracteriza por tener una sola vesícula de grasa que ocupa casi todo el volumen celular quedando el citosol, los orgánulos y el núcleo en una estrecha franja periférica. El adipocito pardo tiene menos cantidad de grasa presentando un mayor número de vesículas de menor tamaño además de un gran número de mitocondrias. El tejido adiposo pardo tiene como principal función generar calor y el tejido adiposo blanco está especializado en el almacenamiento de lípidos como reserva energética a largo plazo. El tejido adiposo pardo es más abundante en neonatos y va transformándose en tejido adiposo blanco con el desarrollo. Está situado en regiones estratégicas rodeando grandes vasos sanguíneos para mantener siempre la temperatura corporal adecuada. Sus mitocondrias presentan un gran número de crestas donde se produce una oxidación desacoplada del proceso de fosforilación oxidativa, con lo que la energía se disipa en forma de calor sin producir ATP.

Entre las células del tejido adiposo blanco se han observado tabiques de tejido conectivo probablemente relacionados con la función de amortiguación. En los niños pequeños la grasa blanca se distribuye por todo el cuerpo, mientras que en los adultos la acumulación de este tejido es más localizada. La localización diferenciada en los adultos es un carácter sexual secundario.

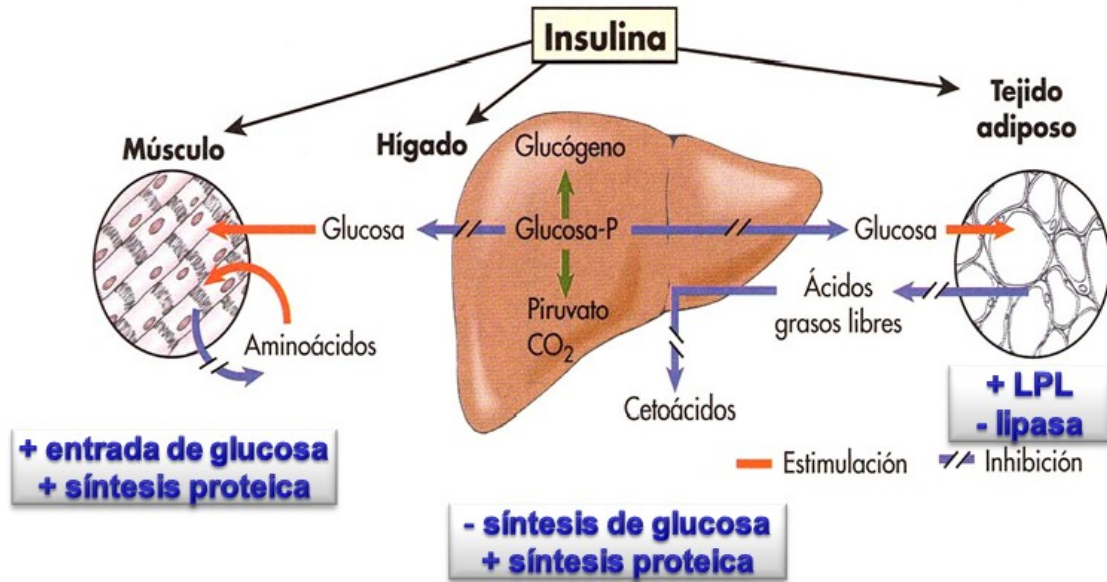
En su trabajo, Landgraf et al encontraron que la actividad lipolítica basal de los adipocitos estaba negativamente asociada con el diámetro del adipocito y el IMC (en SDS) en niños menores de 18 años de edad (Figura 20). Los adipocitos aislados de los niños obesos (barras negras) mostraron una capacidad reducida la lipólisis basal en comparación con los niños delgados (barras blancas). Además, después de administrar 10 $\mu\text{mol/L}$ de isoproterenol, que estimula la actividad lipolítica en niños obesos y delgados, no se observaron diferencias significativas entre los adipocitos de unos y otros.

Figura 20. Relación entre el IMC y la actividad basal lipolítica.
Landgraf et al 2015.



Por otro lado, en lo referente a la insulina, entre sus principales funciones se encuentra la de facilitar la captación de glucosa en el músculo, el tejido adiposo y el hígado (Figura 21), favoreciendo la acción de las enzimas de la glucogenogénesis e inhibiendo la gluconeogénesis.

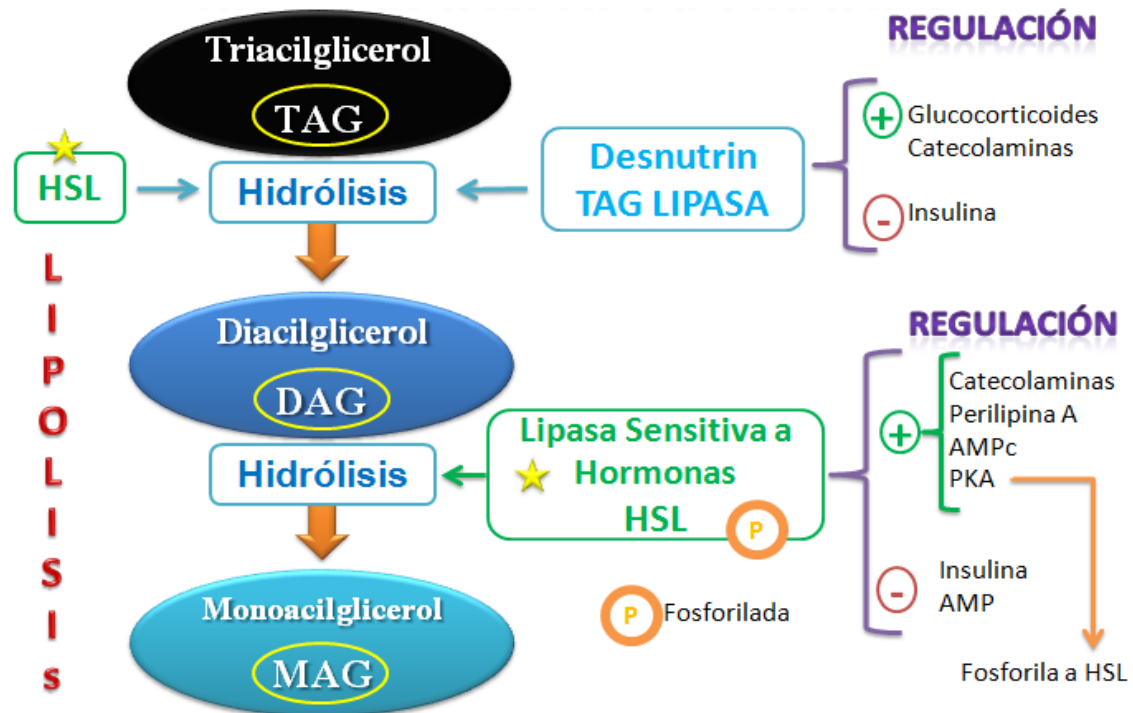
Figura 21. Acciones de la insulina en el metabolismo de los principios inmediatos.



Asimismo, si la cantidad de carbohidratos ingeridos supera la capacidad de las células hepáticas, la insulina induce su conversión en ácidos grasos (que serán posteriormente transportados hasta el tejido adiposo), aumenta la captación de glucosa por los adipocitos e impide la hidrólisis de los triglicéridos por inhibición de la lipasa sensible a insulina (Figura 22).

La insulina tiene también influencia sobre el metabolismo de las proteínas, ayudando a la captación de aminoácidos por las células, incrementando la síntesis de proteínas e inhibiendo su degradación.

Figura 22. Regulación de la lipólisis.



En base a los estudios citados, los altos niveles de BCAA plasmáticos podrían ser una consecuencia o un marcador de la RI más que una causa de la misma, ya que los niveles de RI aumentan conforme disminuye la expresión de las enzimas mitocondriales catabólicas de los BCAA. Los factores que alteran la expresión de los genes involucrados en la vía metabólica de los BCAA están asociados con la OB y DM2; señalándose, actualmente, varios genes candidatos²⁴⁹.

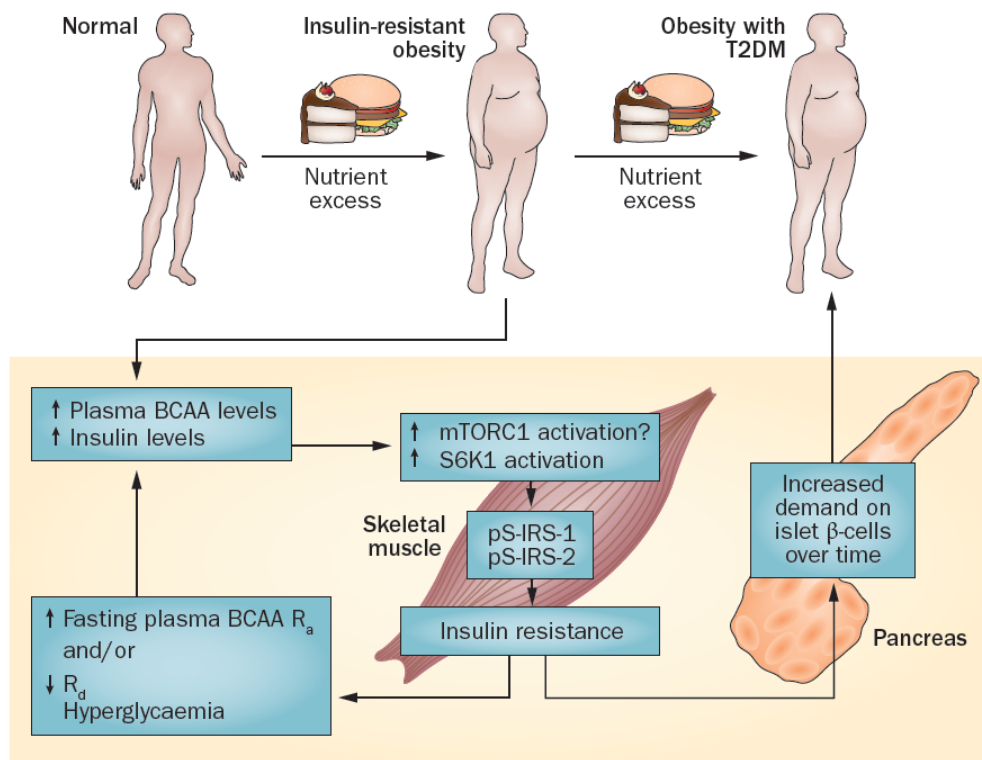
Se han propuesto varios mecanismos que explicarían el nexo entre las concentraciones plasmáticas de dichos AA y la RI o DM2:

1) La activación persistente de mTOR1 (mammalian target of rapamycin complex 1, traducido como diana de rapamicina en células de mamífero), una proteína quinasa con funciones pleiotrópicas y que participa en la síntesis proteica (en respuesta

²⁴⁹ Lynch CJ, Adams SH. Branched-chain amino acids in metabolic signalling and insulin resistance. Nat. Rev. Endocrinol 2014; 10, 723-736.

a concentraciones intracelulares de AA y otros nutrientes esenciales), desacopla al receptor de insulina a través del IRS-1 (Insulina Receptor Sustrato-1), un mediador celular de la señalización de la insulina, provocando RI, como queda resumido en la Figura 23.

Figura 23. Posibles mecanismos que relacionan el metabolismo de los BCAA y la RI en el sujeto con OB. Lynch et al.



2) Una acumulación de metabolitos tóxicos, debido al metabolismo anormal de los BCAA en la OB, ocasiona la disfunción mitocondrial de las células β pancreáticas y la aparición de las señalizaciones de estrés asociadas con la RI y DM2.

3) La microbiota intestinal implicada en la síntesis-absorción de los BCAA podría diferir entre obesos y sujetos normales²⁵⁰.

²⁵⁰ Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. Science 2013; 341:1241214.

4) La menor expresión del transportador celular LAT 1 en obesos²⁵¹. Este transportador permite tanto a los BCAA como a los AA aromáticos (tirosina, triptófano y fenilalanina) la incorporación celular. Ambos grupos de AA compiten por dicho transportador, por esto, están aumentados en sujetos con OB.

En lo concerniente a la relación entre BCAA y el ayuno, los resultados han reportado datos contradictorios sobre los efectos de la OB asociada a hiperinsulinemia o insulinoresistencia en los niveles de AA plasmáticos en el estado de ayuno y tras la administración de glucosa oral o intravenosa. Se sabe que la insulina es capaz de regular las concentraciones plasmáticas de los AA en una forma dependiente de la dosis, siendo los niveles de BCAA particularmente sensibles a la insulina.

En esta línea y en año 2000, Marchesini et al²⁵² publicaron que existía una hiperinsulinemia fisiológica durante el estado de hiperglicemia, la cual produce una disminución del metabolismo de la glucosa corporal total y una menor supresión de los ácidos grasos libres plasmáticos en pacientes obesos (con tolerancia a la glucosa normal), pero con una desaparición de los AA del plasma similar a los no obesos. En estado basal, la tasa neta de desaparición total de AA del plasma fue de unos 200 - 250 mmol/L por hora y este valor aumentaba a un rango de \pm 550-500 mmol/L por hora en los últimos 20 minutos de la hiperglucemia con hiperinsulinemia. Este hallazgo sugiere que la afectación del metabolismo de la glucosa y lipídico por la RI, la cual es característica de la OB, no se extiende al metabolismo de los AA.

Además de la relación de BCAA en la homeostasis de la glucosa, un incremento de las concentraciones de leucina tiene el potencial de estimular la síntesis de proteínas musculares durante condiciones catabólicas, como la restricción de alimentos o después del ejercicio exhaustivo.

En el estudio de Layman et al, citado anteriormente, se examinaron los cambios en los niveles sanguíneos de glucosa, insulina y AA en condiciones de ayuno y se

²⁵¹ Christensen HN. Role of amino acid transport and countertransport in nutrition and metabolism. *Physiol Rev* 1990; 70:43-77.

²⁵² Marchesini G, Bianchi G, Rossi B, Muggeo M and Bonora E. Effects of hyperglycaemia and hyperinsulinaemia on plasma amino acid levels in obese subjects with normal glucose tolerance. *Int J Obes* 2000; 24:552-558.

compararon con lo que sucedía postprandialmente. Como se expone en la Figura 24, después de 12 horas de ayuno, los niveles plasmáticos de los AA leucina y treonina fueron similares en sujetos que consumieron la dieta, ya sea con proteínas o carbohidratos.

Figura 24. Diferencias en las concentraciones de AA, glucosa e insulina en los grupos de proteínas y carbohidratos. Layman et al.

Plasma value	Protein group	Carbohydrate group
12-h fasted values		
Leucine	101.9 ± 4.6 ^a	99.0 ± 4.1 ^a
Threonine	104.5 ± 7.2 ^a	106.5 ± 11.9 ^a
Alanine	324.0 ± 16.3 ^a	388.0 ± 20.6 ^b
Glutamine	378.0 ± 15.2 ^a	449.0 ± 12.0 ^b
Glucose	4.89 ± 0.11 ^a	4.33 ± 0.10 ^b
Insulin	176 ± 18	178 ± 18
2-h postprandial values ³		
Leucine	180.7 ± 9.1 ^b	93.0 ± 4.0 ^a
Threonine	127.1 ± 10.9 ^b	113.1 ± 11.3 ^{a,b}
Alanine	485.0 ± 28.2 ^c	452.0 ± 24.7 ^c
Glutamine	513.0 ± 24.2 ^b	363.0 ± 19.1 ^a
Glucose	4.34 ± 0.15 ^b	3.77 ± 0.14 ^c
Insulin	251 ± 21	384 ± 27

En el estudio de McCormack de sujetos obesos y de peso normal, ni el estado puberal ni los niveles de IGF-1 se asociaron significativamente con las concentraciones en ayuno de BCAA, sugiriendo que el efecto de sobrealimentación en BCAA puede ser primario en su aumento de niveles.

En nuestra sociedad, la principal característica de la alimentación de los niños prepuberales mayores de 3 años es la presencia de niveles no muy elevados de aporte proteico y sin embargo de mayores de grasas, en especial saturadas, y de hidratos de carbono simples, más marcado en los obesos²⁵³. De esta forma, los niños de 6-7 años de edad en España no muestran buena adherencia a las metas de macronutrientes consideradas como alimentación saludable, siguiendo las directrices de la guía

²⁵³ Rodríguez-Artalejo F, Garcés C, Gorgojo L, López García E, Martín Moreno JM, Benavente M, del Barrio JL, Rubio R, Ortega H, Fernández O, de Oya M: Dietary patterns among children aged 6-7 y in four Spanish cities with widely differing cardiovascular mortality. Eur J Clin Nutr 2002; 56:141-148.

americana. Entre otras recomendaciones, se debería aumentar el consumo de cereales y frutas en la población infantil²⁵⁴.

Cabe señalar que todos los datos apuntan que hay una línea entre OB, hiperinsulinismo, RI y DM2 (disfunción de las células β pancreáticas), pero que aún no se ha establecido dónde comienza exactamente cada etapa. Varias razones podrían explicar que los niños con SP/OB tuvieran niveles menores de BCAA:

- Las demandas de proteína son máximas en la niñez y la adolescencia debido al importante crecimiento y desarrollo que tienen lugar en estas etapas. En cambio, en los adultos no sucede esto porque la formación de estructuras prácticamente no existe, siendo menores las recomendaciones de ingesta proteica.
- Para que se produzca la gluconeogénesis hace falta que las hormonas catabólicas (glucagón, adrenalina o glucocorticoides) predominen sobre la insulina, como ocurre en dietas carentes de hidratos de carbono o en el ayuno.
- El músculo tiene gran cantidad de AA ramificados, que se liberan al producirse la proteólisis correspondiente, debido fundamentalmente a la ausencia de insulina. Los niños con exceso de peso presentaron mayores niveles de insulina; por tanto, es lógico pensar que mostraran menores niveles de BCAA. Es posible que la insulina siguiera realizando su función de síntesis proteica, a pesar de que los marcadores de RI sugirieran lo contrario, y que, a nivel muscular, no hubiera acontecido aún la disfunción mitocondrial relacionada con la β oxidación de los ácidos grasos.
- Cabe la posibilidad de que, a nivel del tejido adiposo, la menor actividad lipolítica basal en los niños con exceso de peso diera lugar a una menor metabolización de dichos AA y, por lo cual, menores concentraciones plasmáticas.

²⁵⁴ Royo-Bordonada MA, Gorgojo L, Martín Moreno JM, Garcés C, Rodríguez-Artalejo F, Benavente M, Mangas A, de Oya M: Spanish children's diet: compliance with nutrient and food intake guidelines. Eur J Clin Nutr 2003; 57:930–939).

- Todavía se desconoce la importancia que pueden suponer variaciones intergeográficas, étnicas y culturales relacionadas con la expresión génica, la microbiota intestinal, el ambiente, el tipo de alimentación y los estilos de vida, las cuales pudieran influir sobre el metabolismo de la insulina y de los BCAA.
- Todos estos datos hacen pensar que el metabolismo del obeso, en lo que se refiere principalmente a los AA, no es tan eficaz como el normopeso. Sería plausible tener la expectativa de que aunque inicialmente estos AA estuvieran descendidos en los niños con exceso de peso, es posible que en un tiempo, cuando empezara a claudicar la insulina en sus funciones metabólicas referentes a los AA, aumentarían las concentraciones plasmáticas de BCAA respecto a los normopesos como señal inicial de RI. Esta idea se vislumbra en base a los altos valores de valina en los sujetos con HOMA > 3 tras un año de seguimiento.

Estos argumentos explicados podrían inferirse a otros AA.

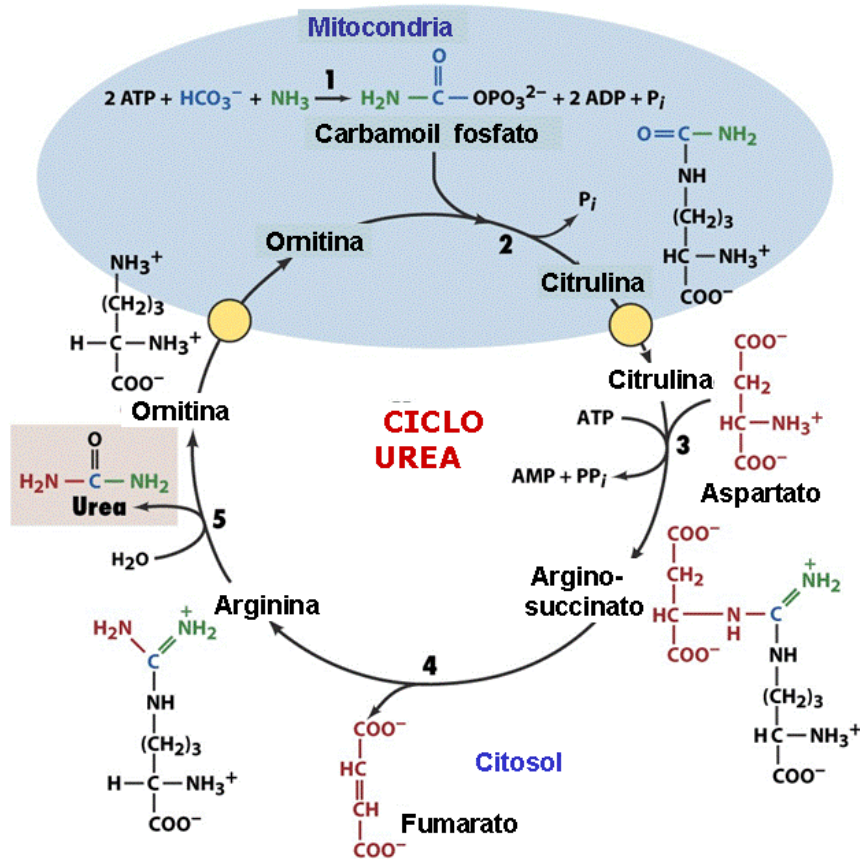
La investigación ha demostrado que la OB está relacionada con alteraciones en las concentraciones de los BCAA en niños y adolescentes, y que estas elevaciones pueden estar independientemente asociadas al futuro estado de RI, estimado por el índice HOMA. Una de las consecuencias de la sobrenutrición en la edad temprana podría ser el aumento del flujo catabólico de los BCAA, publicado en la mayoría de los estudios, el cual puede provocar cambios en la acción insulínica. Sería muy interesante realizar estudios que determinaran los mecanismos que relacionan el metabolismo alterado de los BCAA y la sensibilidad insulínica en niños y adolescentes con exceso de peso y cómo dilucidar la patogénesis de la DM2.

6.3. CITRULINA

La citrulina es un AA no esencial que se encuentra de forma abundante en plantas curcubitáceas, aunque puede formarse también de la unión de ornitina más carbamyl coA. Al igual que la glutamina y la arginina, está implicada en el ciclo de la

urea (Figura 25) y en el metabolismo intestinal. Hay que reseñar que las enzimas de este ciclo se inducen en general por el ayuno, situación en la que se usan los AA para la gluconeogénesis.

Figura 25. Ciclo de la urea.



La alimentación es la principal fuente de AA para la mucosa intestinal, puesto que el único AA con elevada captación desde la sangre es la glutamina. Hay un gran catabolismo de AA en la mucosa intestinal, siendo muy importante este órgano en la homeostasis de muchos AA. Así, los AA lumbales son imprescindibles para los enterocitos. De hecho, por ejemplo, al cesar este aporte durante la nutrición parenteral total, se produce atrofia de estas células. Este metabolismo intestinal de AA juega un papel predominante en regular la integridad de la mucosa y su función por medio de tres mecanismos:

- En primer lugar, la glutamina, el glutamato y el aspartato de la dieta, así como la glutamina arterial son los principales combustibles para el enterocito, que proveen la energía requerida para los procesos metabólicos ATP dependientes. De hecho, los enterocitos usan hasta un 10% de los AA absorbidos en sintetizar proteínas de secreción, de recambio y de reemplazamiento.
- En segundo lugar, la ornitina es un precursor de la síntesis de poliaminas, que se convierte en esencial para la diferenciación y proliferación de las células epiteliales intestinales.
- En tercer lugar, la arginina es el precursor fisiológico del óxido nítrico (ON), que regula el flujo sanguíneo intestinal, la secreción y la migración celular epitelial (el ON es el resultado del paso de arginina a citrulina).

Estos datos demuestran que los AA, más que la glucosa, son el principal combustible para la mucosa del intestino delgado. Cabe destacar que el metabolismo proteico del enterocito, al contrario que el del hígado y del músculo, no está sujeto a control hormonal. Aparte, se ha averiguado que la serina y la glicina pueden ser catabolizadas por la mucosa intestinal, mediante las rutas que involucran al glutatión y la síntesis de nucleótidos.

Se ha evidenciado también que la citrulina desempeña un papel en el sistema del ON en los seres humanos y, potencialmente, tiene efectos antioxidantes y vasodilatadores; sin embargo, aún no se han esclarecido las relaciones concretas de la citrulina, sus precursores y derivados, sobre la OB y la RI, puesto que la literatura aporta conclusiones controvertidas en los diferentes estudios realizados en este ámbito.

En una investigación de recién nacidos de bajo peso, los cuales está demostrado que presentan más riesgo de una rápida ganancia ponderal y en la edad adulta de OB, HTA, DM2 y cardiopatía isquémica^{255,256,257}, se observó que dichos recién nacidos

²⁵⁵ Godfrey KM, Barker DJ: Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr* 2000, 71(Suppl 5):1344S-1352S.

presentaban concentraciones más altas de citrulina y fenilalanina en el plasma del cordón umbilical que los de peso normal. Es decir, ya desde el nacimiento estos neonatos tenían un perfil metabólico distinto²⁵⁸.

En adolescentes con OB, a diferencia de los neonatos, las concentraciones de citrulina y ON están disminuidas, a la vez que la arginina está aumentada²⁵⁹. Se ha constatado que hay relación entre la aterogénesis y la RI con la disminución de la biodisponibilidad del ON.

En cuanto a los precursores y derivados de la citrulina, en embarazadas, y según estudios de McKnight et al²⁶⁰, la administración de citrulina o arginina podría ser beneficiosa para disminuir el SP. También en personas con OB o DM2²⁶¹ la ingesta de L-arginina parece ser beneficiosa. Una hipótesis plantea que la citrulina y la glutamina pueden jugar un papel clave en la mejora de la sensibilidad a la insulina a través del hígado, como señalaron Yoshitomi et al²⁶² en ratas. No obstante, parece que la suplementación con glutamina origina el efecto opuesto en el tejido adiposo de éstas²⁶³. Por todos estos hechos, la citrulina podría ser un marcador precoz de complicaciones cardiovasculares en la edad adulta²⁶⁴.

Acerca del estado inflamatorio propio de la RI, el descenso en los niveles plasmáticos de AA que acontece en la inflamación se atribuye, en gran medida, al

²⁵⁶ Hales CN, Ozanne SE: The dangerous road of catch-up growth. *J Physiol* 2003; 547(Pt 1):5-10.

²⁵⁷ Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL: Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med* 2008; 359:61-73.

²⁵⁸ Ivorra C, García-Vicent C, Chaves FJ, Monleón D, Morales JM, Lurbe E. Metabolomic profiling in blood from umbilical cords of low birth weight newborns. *Journal of Translational Medicine* 2012, 10:142.

²⁵⁹ Gruber HJ, Mayer C, Mangge H, Fauler G, Grandits N, Wilders-Truschning M. Obesity reduces the bioavailability of nitric oxide in juveniles. *Int J Obes (Lond)*. 2008 May; 32(5):826-31. doi: 10.1038/sj.ijo.0803795. Epub 2008 Jan 15.

²⁶⁰ McKnight JR, Satterfield MC, Li X, Gao H, Wang J, Li D, Wu G. Obesity in pregnancy: problems and potential solutions. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2011 Jan 1; 3:442-52.

²⁶¹ McKnight JR, Satterfield MC, Jobgen WS, Smith SB, Spencer TE, Meininger CJ et al. Beneficial effects of L-arginine on reducing obesity: potential mechanisms and important implications for human health. *Amino Acids* (2010) 39:349-357.

²⁶² Yoshitomi H, Momoo M, Ma X, Huang Y, Suguro S, Yamagishi Y et al. L-Citrulline increases hepatic sensitivity to insulin by reducing the phosphorylation of serine 1101 in insulin receptor substrate-1. *BMC Complementary and Alternative Medicine* (2015) 15:188.

²⁶³ Prada PO, Hirabara SM, de Souza CT, Schenka AA, Zecchin HG, Vassallo J. L-glutamine supplementation induces insulin resistance in adipose tissue and improves insulin signalling in liver and muscle of rats with diet-induced obesity. *Diabetologia* (2007) 50:1949-1959.

²⁶⁴ Assumpção CR, Brunini TM, Pereira NR, Godoy-Matos AF, Siqueira MA, Mann GE et al. Insulin resistance in obesity and metabolic syndrome: is there a connection with platelet l-arginine transport? *Blood Cells Mol Dis*. 2010 Dec 15; 45(4):338-42. doi: 10.1016/j.bcmd.2010.10.003.

aumento del aclaramiento metabólico de los AA liberados a pesar del catabolismo acelerado con incremento de la degradación proteica. Probablemente se lleve a cabo en el hígado con el objetivo de sintetizar proteínas hepáticas y glucosa (gluconeogénesis) y excretar urea.

Todo este hipercatabolismo desencadenado por el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y activación del sistema inmune, generan la liberación de citoquinas proinflamatorias que estimulan e inducen las diversas enzimas de las rutas metabólicas hacia la proteólisis. El equilibrio de este trastorno en la homeostasis se llevará a cabo si el sistema inmune y el síndrome de respuesta antiinflamatoria sistémica (SARS) se ponen en marcha, liberando citoquinas antiinflamatorias que contengan al SIRS, apaciguando la respuesta local y sistémica generada ante una agresión, con resolución del problema hacia la fibrosis y cicatrización de la lesión. De lo contrario, se produce una hiperrespuesta exagerada con una suelta masiva de citoquinas que perpetúan la situación degenerando en SIRS severo que puede conducir finalmente a la disfunción multiorgánica de órganos (SDMO).

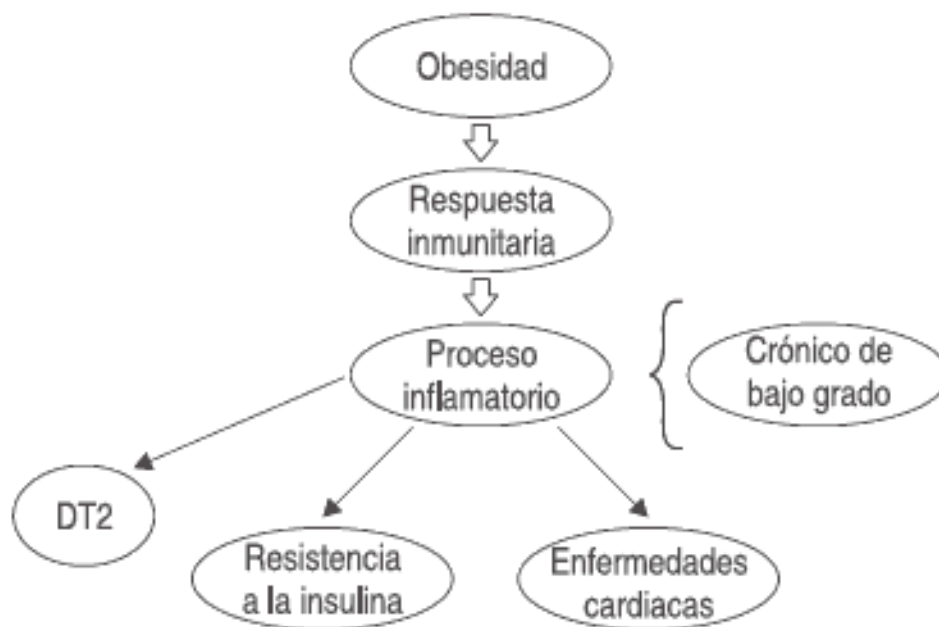
En nuestra serie, los niveles plasmáticos de citrulina descendieron claramente y de forma estadísticamente significativa en los pacientes con SP y en los que tienen RI desarrollada en base al índice HOMA-IR.

Es por todo lo anterior, por lo que la citrulina sería un parámetro de valoración de disfunción intestinal, en pacientes con SP. Una explicación plausible sería el aumento del catabolismo que ocurre en el proceso de SRIS. Los cambios endocrinos, paracrinos y autocrinos del SRIS inducen un espectro de alteraciones metabólicas en el que se ve implicado todo el metabolismo intermediario con hipermetabolismo, hipercatabolismo, incremento de la proteólisis, con incremento de la síntesis de proteínas y reactantes de fase aguda, menor síntesis hepática de proteínas viscerales, con depleción de los AA esenciales y semiesenciales reseñados previamente. También acontece un aumento de la neoglucogénesis, intolerancia al aporte de glucosa y perturbación del metabolismo lipídico con hipocolesterolemia e hipertrigliceridemia.

Estos datos indican que la inflamación está presente en la OB y que induce cambios en el perfil de AA, mediados por citoquinas inflamatorias que se liberan durante la fase de respuesta inflamatoria frente a la agresión o estrés desencadenado en el paciente, y que estos cambios en el metabolismo de citrulina son más profundos y pronunciados cuando la inflamación es más severa.

Con la aparición de la OB se presentan alteraciones en la respuesta inmunitaria ya que se genera un proceso inflamatorio que suele ser crónico y de bajo grado de intensidad, el cual también está presente con otras enfermedades degenerativas asociadas, tales como DM2, HTA, dislipidemias, enfermedades cardíacas, etc²⁶⁵. Esta condición crónica de inflamación se ha relacionado también con la generación de RI²⁶⁶, como se aprecia en la Figura 26.

Figura 26. Obesidad, inflamación y resistencia insulínica.



²⁶⁵ Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005; 96:939-949.

²⁶⁶ Yudkin JS. Adipose tissue, insulin action and vascular disease: inflammatory signals. *Int J Obes* 2003; 27:S25-S28.

La obesidad induce inflamación local en el tejido adiposo²⁶⁷. La respuesta inflamatoria en la OB es de bajo grado y progresa muy lentamente, pero incrementa el riesgo de dañar múltiples sistemas, incluyendo a aquellos involucrados en la homeostasis de la glucosa.

Las adipoquinas son mediadores inflamatorios producidos por el tejido adiposo debido al efecto de la OB en dicho tejido, las cuales se secretan a la circulación y se transmiten al resto del cuerpo, entre los que se encuentran las células inmunes circulantes²⁶⁸.

En los adultos obesos, la inflamación de bajo grado se caracteriza por niveles más altos de adipoquinas inflamatorias tales como la leptina, que es un importante marcador de riesgo para el desarrollo de DM2. Además, los monocitos en adultos obesos están en un estado pro-inflamatorio. Los monocitos se pueden dividir en tres poblaciones, basándose en sus niveles de CD14 y CD16: clásica (CD14 CD16 ++), intermedio (CD14 ++ CD16 +) y no clásica (CD14 + CD16 ++). Curiosamente, un mayor número de poblaciones de CD14 ++ y la activación de las mismas se asoció con hiperglucemia y aumento de la aterosclerosis en adultos obesos. Tomados en conjunto, circulando mediadores inflamatorios, tales como adipoquinas, y CD14 ++ los monocitos activados parecen actuar como agentes inflamatorios enlazando la OB y sus complicaciones metabólicas y cardiovasculares.

Estudios como el desarrollado por Aguilar y cols.²⁶⁹ y Giordano y cols.²⁷⁰, éste último a partir de una población de 59 niños y adolescentes obesos, han demostrado que elevaciones en los niveles séricos de ciertos factores inflamatorios como la ceruloplasmina, leptina, adiponectina e IL-6, así como de los niveles de lípidos en sangre, se correlacionan estrechamente con el desarrollo temprano de trastornos

²⁶⁷ Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest* 2011;121:2111–2117; Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006;444:860–867.

²⁶⁸ Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011;11:85–97

²⁶⁹ Aguilar Cordero MJ, González Jiménez E, Sánchez Perona J, Álvarez Ferre J, Padilla López CA, Rivas García F, Katarzyna P, Ocete Hita E. Ceruloplasmina y su importancia clínica como factor indicador del riesgo cardiovascular en una población de escolares de Granada. *Nutr Hosp* 2011; 26 (3): 655-658.

²⁷⁰ Giordano P, Carlo del Vecchio G, Cecinati V, Delvecchio M, Altomare M, De Palma F, De Mattia D, Cavallo L, Faienza MF. Metabolic, inflammatory, endothelial and haemostatic markers in a Group of Italiano bese children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2011; 170(7):845-50.

cardiovasculares. Según esto, la determinación de sus niveles séricos en población adolescente supone una herramienta efectiva para predecir el riesgo de padecer accidentes cardiovasculares.

Asimismo, Caballero y cols. (2008), en un estudio desarrollado a partir de una población de adolescentes obesos, demostraron que paralelamente a la elevación de los niveles séricos de dichas citoquinas se producía paralelamente, en obesos, un incremento de la RI.

El metabolismo en el músculo esquelético de las personas con OB e individuos con RI está alterado^{271,272,273}. Pues bien, en 2015, un estudio entre obesos y normopesos que eran expuestos a una dieta rica en grasas apuntó que el contenido reducido de AA en el músculo esquelético (entre ellos la citrulina) y la acumulación de derivados de la acilcarnitina de ácidos grasos de cadena corta en obesos, podría reflejar un aumento de la anaplerosis (formación de sustancias) para los intermedios del ciclo de Krebs, mientras que la acumulación de los derivados de cadena media sugerirían limitaciones en la β oxidación de los ácidos grasos. Por tanto, estos hechos podrían ser importantes marcadores metabólicos o potenciales contribuidores al desorden metabólico observado en el músculo esquelético de personas con OB²⁷⁴.

Mientras que la mayoría de los conocimientos sobre la inflamación inducida por la OB proviene de estudios en adultos, la OB infantil es una excelente oportunidad para estudiar los cambios inflamatorios durante las primeras etapas de la obesidad sin factores de confusión en los hábitos de vida, tales como fumar, y sin enfermedades inflamatorias, como la artritis coexistente.

²⁷¹ Battaglia GM, Zheng D, Hickner RC, Houmard JA. Effect of exercise training on metabolic flexibility in response to a high-fat diet in obese individuals. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 303:E1440-E1445.

²⁷² Anderson EJ, Lustig ME, Boyle KE, et al. Mitochondrial H₂O₂ emission and cellular redox state link excess fat intake to insulin resistance in both rodents and humans. *J Clin Invest* 2009; 119:573-581.

²⁷³ Kelley DE, Simoneau JA. Impaired free fatty acid utilization by skeletal muscle in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1994; 94:2349-2356.

²⁷⁴ Baker PR, Boyle KE, Koves TR, Ilkayeva OR, Muoio DM, Houmard JA. Metabolomic Analysis Reveals Altered Skeletal Muscle Amino Acid and Fatty Acid Handling in Obese Humans. *Obesity* (2015) 23, 981-988.

6.4. OTROS AMINOÁCIDOS

Además de los AA que fueron motivo de la investigación, otros AA merecen ser citados por los resultados obtenidos:

- Los **AA aromáticos** (fenilalanina y tirosina) tuvieron una relación inversa con el IMC y el perímetro abdominal, al igual que los BCAA. Es razonable tal comparación entre estos dos grupos de AA, puesto que muchos estudios lo relacionan con la OB, como por ejemplo los estudios de Butte et al²⁷⁵ y de Perng et al²⁷⁶, entre otros.

- La **arginina** fue el único AA que se relacionó estadísticamente tras un año de seguimiento: los sujetos con HOMA > 3 presentaron niveles disminuidos de arginina. Este AA es proteinógeno y se considera condicionalmente esencial porque la capacidad de síntesis endógena puede no cubrir las demandas en determinadas situaciones. Es capaz de estimular a la insulina, catecolaminas, glucagón y hormona de crecimiento. Estas influencias endocrinas podrían explicar los beneficios de su administración en condiciones catabólicas.

Independientemente del beneficio particular que pueda suponer este estudio para cada paciente de la muestra, existe un beneficio general para la población estudiada de niños prepúberales, ya que nos permite conocer más la situación de prediabetes asociada a la OB y los posibles factores relacionados con la homeostasis que, con la ayuda de estudios posteriores, podrían ser considerados como etiopatogénicos de la RI en esta enfermedad, lo que abriría un camino a nuevas líneas terapéuticas.

²⁷⁵ Butte NF, Liu Y, Zakeri IF, Mohny RP, Mehta N, Voruganti VS et al. Global metabolomic profiling targeting childhood obesity in the Hispanic population. *Am J Clin Nutr* 2015; 102:256–67.

²⁷⁶ Perng W, Gillman MW, Fleisch AF, Michalek RD, Watkins SM, Isganaitis E et al. Metabolomic Profiles and Childhood Obesity. *Obesity* (2014) 22, 2570-2578. doi:10.1002/oby.20901.

7. LIMITACIONES

Las limitaciones del presente estudio vienen explicadas por los siguientes factores:

- **Tamaño muestral**: Aunque lo ideal habría sido realizar un muestreo estratificado por obesidad con asignación fija (50%), obtuvimos una mayor proporción de niños con SP-OB. No obstante, parece que el número de normopesos ha sido suficiente para obtener resultados estadísticamente significativos y no afectar a la calidad del estudio en el momento basal, tras un año de seguimiento y con las pérdidas de niños con normopeso. La relación entre AA y exceso de peso y RI hubiera arrojado más luz a nuestra investigación si el número de normopesos tras un año de seguimiento se hubiera mantenido igual que en el momento basal.
- **RI**: La relativamente baja incidencia de DM2 en este grupo de edad nos obligó a utilizar la RI, una medida aproximada, en lugar de la DM como el resultado primario de interés. Se utilizó HOMA-IR, un índice indirecto de la sensibilidad a la insulina, para analizar su viabilidad y la comparabilidad con otros estudios pediátricos. Por otro lado, en cuanto a las variaciones fisiológicas del HOMA-IR, no tuvimos en cuenta el sexo, la etnia ni la diferencia entre los estadios de Tanner I y II. En un estudio español²⁷⁷ con 372 niños se establecieron los valores del p90 de dicho índice (a partir del cual se consideraría RI). En varones, estadio I: 1,67, estadio II: 2,66; y en mujeres, estadio I: 1,94, y estadio II: 3,72. En nuestra investigación el punto de corte asignado fue 2,8. De este modo, probablemente haya niños con RI que no hayan sido incluidos en tal categoría.

²⁷⁷ García Cuartero B, García Lacalle C, Jiménez Lobo C, González Vergaz A, Calvo Rey C, Alcázar Villar MJ et al. Índice HOMA y QUICKI, insulina y péptido C en niños sanos. Puntos de corte de riesgo cardiovascular. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 66(5):481-90.

- **Encuestas**: Tanto las encuestas de alimentación como las de ejercicio físico no están validadas. Asimismo, se trata de cuestionarios autoinformados, por lo que pueden no reflejar fielmente la ingesta real. Habría sido interesante haber cuantificado con más precisión, entre otros aspectos, la ingesta proteica (además de los lácteos cuantificados, carne, pescado...).

VI. Conclusiones

VI. CONCLUSIONES

Según nuestro trabajo hemos obtenido las siguientes conclusiones:

- 1) Los sujetos con **IMC > p85** presentaron niveles menores de HDL y vitamina B12, y mayores niveles de TG, insulina e índice HOMA; todos ellos con diferencias estadísticamente significativas. No se observó relación entre el exceso de peso y el ácido fólico.

Los factores epidemiológicos más asociados a niños con SP/OB fueron:

- La presencia de sobrepeso en el progenitor “Padre”, debido a la influencia genética y ambiental.
 - El elevado consumo de zumos, refrescos y snacks, que aumentan las calorías de la dieta.
 - La existencia de una mayor distancia del hogar al colegio. En estos casos, el exceso de peso probablemente sea una consecuencia de la disminución de la actividad física diaria desarrollada al realizar los desplazamientos en coche o autobús.
 - El exceso de horas viendo la televisión o jugando a la consola, que contribuyen a un estilo de vida sedentario.
- 2) La **RI** se relacionó, con datos estadísticamente significativos, sólo con la Xleucina (leucina e isoleucina) en el momento basal, puesto que los sujetos con menores niveles de estos AA presentaban un índice HOMA > 3. Aunque la valina y la citrulina no obtuvieron significación estadística, sus datos fueron similares a los de la Xleucina.

La prevalencia de RI fue del 18%, siendo ésta casi 4 veces más probable si había exceso de peso. También se evidenció una relación directa con el IMC y los TG e inversa con el HDL, la vitamina B12 y el ácido fólico.

- 3) El **perímetro abdominal** se asoció, al igual que el IMC, con todos los AA del estudio de forma inversa; es decir, a mayor diámetro de la cintura, menor concentración plasmática de los AA. Dicha medición es un buen marcador de riesgo en la infancia, puesto que se relacionó en aquellos con un perímetro abdominal > p90 con mayor concentración de HbA1c, ácido úrico, TG e índice HOMA, y menor concentración de HDL y vitamina B12.
- 4) La **vitamina B12** demostró una correlación directa, estadísticamente significativa, con el IMC, el HDL-colesterol e inversa con la circunferencia abdominal, la insulina y el índice HOMA.
- 5) El **ácido fólico** no presentó relación directa con el IMC ni con el perímetro abdominal, pero sí de forma inversa con la insulina y el índice HOMA.
- 6) La **Hcy** no se correlacionó con datos antropométricos ni con RI.
- 7) Los tres **BCAA** se relacionaron inversamente con el IMC y el perímetro abdominal, tanto en el momento basal como tras un año de seguimiento. La leucina e isoleucina obtuvieron asociación estadística con la RI, no así la valina (aunque los datos se orientaron en la misma dirección que la Xleucina).

Se constató la ausencia de diferencias, tras un año de evolución, entre los valores medios de los BCAA con respecto al desarrollo de RI. Sólo se apreciaron diferencias estadísticamente significativas para la arginina, siendo menores sus cifras en los que desarrollaron RI. Hay que resaltar que sólo la valina estuvo ligeramente aumentada en niños con índice HOMA > 3, aunque los datos no fueron significativos. Este hecho podría ser el primer indicio de las consecuencias de la RI en el metabolismo de los AA.

- 8) La **citrulina** se relacionó inversamente con el perímetro abdominal y con el IMC. No hubo diferencias estadísticamente significativas con la RI ni con e IMC al año. En base a los estudios citados, podría ser un parámetro de valoración de disfunción intestinal.

- 9) **Otros AA**: a pesar de que no fueron incluidos como motivo de estudio, los AA aromáticos (fenilalanina y tirosina) tuvieron una relación inversa con el IMC y el perímetro abdominal, al igual que los BCAA.

Nuestro trabajo proporciona evidencia de que hay un déficit de arginina ya valorable desde unos meses antes de que se produzca un aumento tensional por encima del percentil 90. Los suplementos orales de L-arginina podrían reducir significativamente la presión arterial sistólica y diastólica en los pacientes con dicho déficit. Pese a que todavía no se recomienda su uso como único agente antihipertensivo, puede utilizarse como ayuda en pacientes hipertensos.

VII. Bibliografía

VII. BIBLIOGRAFÍA

A

- Adams SH. Emerging Perspectives on Essential Amino Acid Metabolism in Obesity and the Insulin-Resistant State. *Adv. Nutr.* 2011; 2: 445-456.
- Adeva MM, Calviño J, Souto G, Donapetry C. Insulin resistance and the metabolism of branched-chain amino acids in humans. *Amino Acids.* 2012 Jul; 43(1):171-81.
- AESAN: Estudio ALADINO (sitio web). Acceso 30 mayo 2015. Disponible en: <http://www.naos.aesan.msssi.gob.es/naos/investigacion/aladino/>.
- Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Estrategia NAOS. Estrategia para la Nutrición, Actividad Física y Prevención de la Obesidad. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005.
- Aguilar Cordero MJ, González Jiménez E, Sánchez Perona J, Álvarez Ferre J, Padilla López CA, Rivas García F, Katarzyna P, Ocete Hita E. Ceruloplasmina y su importancia clínica como factor indicador del riesgo cardiovascular en una población de escolares de Granada. *Nutr Hosp* 2011; 26 (3): 655-658.
- Ahlborg G, Felig P, Hagenfeldt L, Hendler R, Wahren J. Substrate turnover during prolonged exercise in man. Splanchnic and leg metabolism of glucose, free fatty acids, and amino acids. *J Clin Invest.* 1974 Apr; 53(4):1080-90.
- Amiel SA, Caprio S, Sherwin RS, Plewe G, Haymond MW, Tamborlane WV. Insulin resistance of puberty: a defect restricted to peripheral glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 72(2):277-82.

- Anderson EJ, Lustig ME, Boyle KE, et al. Mitochondrial H₂O₂ emission and cellular redox state link excess fat intake to insulin resistance in both rodents and humans. *J Clin Invest* 2009; 119:573-581.
- Arslanian SA, Kalhan SC. Protein turnover during puberty in normal children. *Am J Physiol* 1996; 270(1 Pt 1):E79-84.
- Arslanian S, Suprasongsin C. Insulin sensitivity, lipids, and body composition in childhood: is “syndrome X” present? *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81:1058-1062.
- Assumpção CR, Brunini TM, Pereira NR, Godoy-Matos AF, Siqueira MA, Mann GE et al. Insulin resistance in obesity and metabolic syndrome: is there a connection with platelet l-arginine transport? *Blood Cells Mol Dis.* 2010 Dec 15; 45(4):338-42. doi: 10.1016/j.bcmd.2010.10.003.
- August GP, Caprio S, Fennoy I, Freemark M, Kaufman FR, Lustig RH, et al. Prevention and Treatment of Pediatric Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline Based on Expert Opinion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(12):4576-99.
- Axelsson IE, Ivarsson SA & Raiha NC (1989) Protein intake in early infancy: effects on plasma amino acid concentrations, insulin metabolism, and growth. *Pediatr Res* 26, 614-617.

B

- Baird J, Fisher D, Lucas P, Kkeijnen J, Roberts H, Law C. Being big or growing fast: systematic review of size and growth in infancy and later obesity. *BMJ.* 2005; 331(7522):929.

- Baker PR, Boyle KE, Koves TR, Ilkayeva OR, Muoio DM, Houmard JA. Metabolomic Analysis Reveals Altered Skeletal Muscle Amino Acid and Fatty Acid Handling in Obese Humans. *Obesity* (2015) 23, 981–988.
- Balagopal PB, de Ferranti SD, Cook S, Daniels SR, Gidding SS, Hayman LL, McCrindle BW, Mietus-Snyder ML, Steinberger J; on behalf of the American Heart Association Committee on Atherosclerosis Hypertension and Obesity in Youth of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism; Council on Epidemiology and Prevention. Nontraditional risk factors and biomarkers for cardiovascular disease: mechanistic, research, and clinical considerations for youth: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123:2749-2769.
- Ballabriga A, Carrascosa A. Obesidad en la infancia y adolescencia. In: *Nutrición en la infancia y adolescencia*. 3.ª ed. Majadahonda; Ergon; 2006; p. 667-703.
- Battaglia GM, Zheng D, Hickner RC, Houmard JA. Effect of exercise training on metabolic flexibility in response to a high-fat diet in obese individuals. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 303:E1440-E1445.
- Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman 3rd WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1998; 338:1650-66.
- Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults: the Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1998; 338:1650-1656.

- Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005; 96:939-949.
- Bibbins-Domingo K, Coxson P, Pletcher MJ, Lightwood J, Goldman L. Adolescent overweight and future adult coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2007; 357:2371-9.
- Binder, E. *et al.* Leucine supplementation modulates fuel substrates utilization and glucose metabolism in previously obese mice. *Obesity (Silver Spring)* 22, 713-720 (2014).
- Biro FM, Wien M. Childhood obesity and adult morbidities. *Am J Clin Nutr*. 2010; 91:1499S-505S.
- Blouet, C. & Schwartz, G. J. Brainstem nutrient sensing in the nucleus of the solitary tract inhibits feeding. *Cell Metab*. 16, 579-587 (2012).
- Blouet, C., Jo, Y. H., Li, X. & Schwartz, G. J. Mediobasal hypothalamic leucine sensing regulates food intake through activation of a hypothalamus–brainstem circuit. *J. Neurosci*. 29, 8302-8311 (2009).
- Boushey C, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG: A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 274: 1049-1057, 1995.
- Briones E, Perea E, Ruiz MP, Torro C, Gili M. The Andalusian Nutritional Survey: Comparison of the nutritional status of Andalusian children aged 6-60 months with that of the NCHS/CDC reference population. *Bull WHO*. 1989; 67(4):409-16.

- Burns TL, Moll PP, Lauer RM. The relation between ponderosity and coronary risk factors in children and their relatives: the Muscatine Ponderosity Family Study. *Am J Epidemiol.* 1989; 129:973-987.
- Butte NF, Liu Y, Zakeri IF, Mohny RP, Mehta N, Voruganti VS et al. Global metabolomic profiling targeting childhood obesity in the Hispanic population. *Am J Clin Nutr* 2015; 102:256-67

C

- Cacciari E, Milani S, Balsamo A, Dammacco F, De Luca F, Chiarelli F, et al. Italian cross-sectional growth charts for height, weight and BMI (6-20 y). *Eur J Clin Nutr.* 2002; 56(2):171-80.
- Calañas-Continente A, Arrizabalaga JJ, Caixás A, Cuatrecasas G, Díaz-Fernández MJ, García- Luna PP, et al. Guía para el manejo del sobrepeso y la obesidad en la preadolescencia y la adolescencia: Comorbilidades del exceso ponderal en el adolescente. *Endocrinol Nutr.* 2008; 55(Supl 4):41-59.
- Calcaterra V, Klersy C, Muratori T, Telli S, Caramagna C, Scaglia F, Cisternino M, Larizza D. Prevalence of metabolic syndrome (MS) in children and adolescents with varying degrees of obesity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008; 68:868-872.
- Caprio S. Insulin resistance in childhood obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002; 15 (suppl 1):487-492.
- Carrascosa A, Yeste D. Complicaciones metabólicas de la obesidad infantil. *An Pediatr (Barc).* 2011; 75(2):135.e1-135.e9.

- Carrascosa Lezcano A, Fernández García JM, Fernández Ramos C, Ferrández Longás A, López-Siguero JP, Sánchez González E, et al y Grupo Colaborador Español. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte II: valores de talla, peso e índice de masa corporal desde el nacimiento a la talla adulta. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 68(6):552-69.
- Carrascosa Lezcano A, Ferrández Longás A, Yeste Fernández D, García-Dihinx Villanova J, Romo Montejó A, Copil Copil A, et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte I: valores de peso y longitud en recién nacidos de 26-42 semanas de edad gestacional. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 68(6):544-51.
- Chaussain JL, Georges P, Olive G, Job JC. Effect of 24 hour fast in obese children. *Biomedicine* 1976; 25(8):299-302.
- Chen, H., Simar, D., Ting, J. H., Erkelens, J. R. & Morris, M. J. Leucine improves glucose and lipid status in offspring from obese dams, dependent on diet type, but not caloric intake. *J. Neuroendocrinol.* 24, 1356-1364 (2012).
- Chiarelli F, Marcovecchio ML. Insulin resistance and obesity in childhood. *Eur J Endocrinol.* 2008; 159 Suppl 1:S67-74.
- Christensen HN. Role of amino acid transport and countertransport in nutrition and metabolism. *Physiol Rev* 1990; 70:43-77.
- Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: International survey. *BMJ.* 2000; 320(7244):1240-55.
- Cole TJ, Freeman JV, Preece MA. Body mass index reference curves for the UK, 1990. *Arch Dis Child.* 1995; 73(1):25-9.

- Connelly JB, Duaso MJ, Butler G. A systematic review of controlled trials of interventions to prevent childhood obesity and overweight: a realistic synthesis of the evidence. *Public Health*. 2007; 121(7):510-7.
- Consejería de Salud de la Junta de Andalucía [sitio web]. Plan Integral de Obesidad Infantil de Andalucía 2007-2012 [citado 30 enero 2015]. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/salud/contenidos/planobesidadinfantil/PIOBIN%20BAJA.pdf>.
- Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, Carey IM, Ballam L, Morris JE, Miller GJ, Strachan DP. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*. 2000; 149:139-150.
- Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003; 157:821-827.
- Cota, D. *et al.* Hypothalamic mTOR signaling regulates food intake. *Science* 312, 927–930 (2006).
- Crowley DI, Khoury PR, Urbina EM, Ippisch HM, Kimball TR. Cardiovascular impact of the pediatric obesity epidemic: higher left ventricular mass is related to higher body mass index. *J Pediatr*. 2011; 158:709-714.e1.

D

- Dalmau J, Moráis A, Martínez V, Peña-Quintana L, Varea V, Martínez MJ et al. Evaluación de la alimentación y consumo de nutrientes en menores de 3 años. Estudio piloto ALSALMA. *An Pediatr*.2014; 81:22-31.

- Davison KK, Birch LL. Weight status, parent reaction, and self-concept in five-year-old girls. *Pediatrics*. 2001; 107(1):46-53.
- De Farias AA, Camêlo A, Almeida GM, Da Silva MO, Teixeira A, Campos C et al. Homocysteine: cardiovascular risk factor in children and adolescents? *Rev Assoc Med Bras*. 2013; 59(6):622-628.
- De la Puente M, Canela J, Álvarez J, Salleras L, Vicens-Calvet E. Cross-sectional growth study of the child and adolescent population of Catalonia (Spain). *Ann Hum Biol*. 1997; 24(5):435-52.
- De Onis M, Garza C, Onyango AW, Borghi E. Comparison of the WHO child growth standards and the CDC 2000 growth charts. *J Nutr*. 2007; 137:144-8.
- De Onis M, Garza C, Onyango AW, Borghi E. Comparison of the WHO child growth standards and the CDC 2000 growth charts. *J Nutr*. 2007; 137:144-8.
- Deshmukh PR, Dongre AR, Gupta SS, Garg BS. Newly developed WHO growth standards: implications for demographic surveys and child health programs. *Indian J Pediatr*. 2007; 74(11): 987-90.
- Díaz JJ, Málaga I, Argüelles J, Diéguez MA, Vijande M, Málaga S. Agrupamiento de factores de riesgo cardiovascular en hijos obesos de padres con hipertensión esencial. *Anal Pediatr (Barc)*. 2005; 63(3): 238-43.
- Dietz WH. Overweight in childhood and adolescence. *N Engl J Med*. 2004; 350:855-7.
- Dong, Jia-Yi et al. Effect of oral l-arginine supplementation on blood pressure: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Am Heart J* 2011; 162(6):959-965.

E

- Ebbeling CB, Pawlak DB, Ludwig DS. Childhood obesity: publichealth crisis, common sense cure. *Lancet*. 2002; 3620:473-82.
- Elshorbagy AK, Kozich V, Smith AD, Refsum H. Cysteine and obesity: consistency of the evidence across epidemiologic, animal and cellular studies. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012; 15:49-57.
- Elshorbagy AK, Valdivia-Garcia M, Refsum H, Butte N. The Association of Cysteine with Obesity, Inflammatory Cytokines and Insulin Resistance in Hispanic Children and Adolescents. *PLoS ONE* 2012 7(9): e44166. doi:10.1371/journal.pone.0044166.
- Espin Ríos MI, Pérez Flores D, Sánchez Ruiz JF, Salmerón Martínez D. Prevalencia de obesidad infantil en la Región de Murcia, valorando distintas referencias para el índice de masa corporal. *An Pediatr (Barc)*. 2013; 78:374-81.

F

- Fike CD, Summar M, Aschner JL. L-citrulline provides a novel strategy for treating chronic pulmonary hypertension in newborn infants. *Acta Paediatr*. 2014 Oct; 103(10):1019-26. doi: 10.1111/apa.12707. Epub 2014 Jun 20.
- Finer S, Saravanan P, Hitman G, Yajnik. C. The role of the one-carbon cycle in the developmental origins of Type 2 diabetes and obesity. *Diabet. Med* 2014; 31, 263-272.
- Freedman DS. et al. Height and adiposity among children. *Obes. Res*. 2004; 12,846-853.

- Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Interrelationships among childhood BMI, childhood height, and adult obesity: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004; 28(1):10-6
- Freedman DS, Mei Z, Srinivasan SR, Berenson GS, Dietz WH. Cardiovascular risk factors and excess adiposity among overweight children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *J Pediatr*. 2007; 150:12-17.e2.
- Friedemann C, Heneghan C, Mahtani K, Thompson M, Perera R, Ward AM et al. Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 345:e4759.

G

- Ganji V, Kafai M. Demographic, health, lifestyle, and blood vitamin determinants of serum total homocysteine concentrations in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 826-33.
- García Cuartero B, García Lacalle C, Jiménez Lobo C, González Vergaz A, Calvo Rey C, Alcázar Villar MJ et al. Índice HOMA y QUICKI, insulina y péptido C en niños sanos. Puntos de corte de riesgo cardiovascular. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 66(5):481-90.
- García García E, Vázquez López MA, Galera Martínez R, Alias E, Martín González M, Bonillo Perales A. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes de 2 a 16 años. *Endocrinol Nutric*. 2013; 60:121-6.
- Gibson LJ, Peto J, Warren J M, dos Santos Silva I. Lack of evidence on diets for obesity for children: a systematic review. *Int J Epidemiol*. 2006; 35(6):1544-52.

- Gidding SS, Nehgme R, Heise C, Muscar C, Linton A, Hassink S. Severe obesity associated with cardiovascular deconditioning, high prevalence of cardiovascular risk factors, diabetes mellitus/hyperinsulinemia, and respiratory compromise. *J Pediatr*. 2004; 144:766-769.
- Giordano P, Carlo del Vecchio G, Cecinati V, Delvecchio M, Altomare M, De Palma F, De Mattia D, Cavallo L, Faienza MF. Metabolic, inflammatory, endotelial and haemostatic markers in a Group of Italiano bese children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2011; 170(7):845-50.
- Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL: Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med* 2008; 359:61-73.
- Godfrey KM, Barker DJ: Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr* 2000, 71(Suppl 5):1344S-1352S.
- González de Dios. La importancia de la nutrición en los primeros 1.000 días. *Pediatría Basada en Pruebas* [Blog de Internet]. 9 de marzo de 2015 [citado 30 de mayo de 2015]. Disponible en:
<http://www.pediatriabasadaenpruebas.com/2015/03/la-importancia-de-la-nutricion-en-los.html>.
- Goran MI. Measurement issues related to studies of childhood obesity: assessment of body composition, body fat distribution, physical activity, and food intake. *Pediatrics* 1998; 101:505-518.
- Gruber HJ, Mayer C, Mangge H, Fauler G, Grandits N, Wilders-Truschnig M. Obesity reduces the bioavailability of nitric oxide in juveniles. *Int J Obes (Lond)*. 2008 May; 32(5):826-31. doi: 10.1038/sj.ijo.0803795. Epub 2008 Jan 15.

- Guo, K., Yu, Y. H., Hou, J. & Zhang, Y. Chronic leucine supplementation improves glycemic control in etiologically distinct mouse models of obesity and diabetes mellitus. *Nutr. Metab. (Lond.)* 7, 57 (2010).
- Guo SS, Wu W, Chumlea WC, Roche AF. Predicting overweight and obesity in adulthood from body mass index values in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr.* 2002; 76(3):653-8.

H

- Hales CN, Ozanne SE: The dangerous road of catch-up growth. *J Physiol* 2003; 547(Pt 1):5-10.
- Hall DM, Cole TJ. What use is the BMI? *Arch. Dis. Child* 2006; 91: 283-286.
- Hampl SE, Carroll CA, Stephen D. Simon SD, Sharma V. Resource Utilization and Expenditures for Overweight and Obese Children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007; 161(1): 11-4.
- Hayman LL, Meininger JC, Coates PM, Gallagher PR. Nongenetic influences of obesity on risk factors for cardiovascular disease during two phases of development. *Nurs Res.* 1995; 44:277-283.
- Heinig MJ, Nommsen LA, Peerson JM, et al. (1993) Energy and protein intakes of breast-fed and formula-fed infants during the first year of life and their association with growth velocity: The DARLING Study. *Am J Clin Nutr* 58, 152-161.
- Hernández AM, Tebar FJ, Serrano S, Álvarez I, Illan F, Valdés M. Estudio antropométrico de la población escolar de la Comunidad Autónoma de Murcia. *Med Clin (Barc).* 1992; 98(17):651-5.

- Hernández M, Castellet J, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruiz I, Sánchez E, et al. Curvas y tablas de crecimiento. Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo, Fundación Faustino Orbegozo. Madrid: Editorial Garsi; 1988.
- Houston M. The role of nutrition and nutraceutical supplements in the treatment of hypertension. *World Journal of Cardiology*. 2014; 6(2).
- Hulver MW, Berggren JR, Carper MJ, et al. Elevated stearyl-CoA desaturase-1 expression in skeletal muscle contributes to abnormal fatty acid partitioning in obese humans. *Cell Metab* 2005; 2:251-261.

I

- Ice CL, Murphy E, Cottrell L, Neal WA. Morbidly obese diagnosis as an indicator of cardiovascular disease risk in children: results from the CARDIAC Project. *Int J Pediatr Obes*. 2011; 6:113-119.
- International Obesity Task Force [sitio web]. International Obesity Task Force, European Association for the Study of Obesity. Obesity in Europe. The Case for Action [citado 7 enero 2015]. Disponible en: <http://www.ietf.org/media/euobesity.pdf>
- Invitti C, Guzzaloni G, Gilardini L, Morabito F, Viberti G. Prevalence and concomitants of glucose intolerance in European obese children and adolescents. *Diabetes Care*. 2003; 26:118-124.
- Ivorra C, García-Vicent C, Chaves FJ, Monleón D, Morales JM, Lurbe E. Metabolomic profiling in blood from umbilical cords of low birth weight newborns. *Journal of Translational Medicine* 2012, 10:142.

J

- Janz KF, Dawson JD, Mahoney LT. Predicting heart growth during puberty: the Muscatine Study. *Pediatrics*. 2000; 105:E63.

- Jungas RL, Halperin ML, Brosnan JT. Quantitative analysis of amino acid oxidation and related gluconeogenesis in humans. *Physiol Rev.* 1992 Apr; 72(2):419-48.

K

- Kapiotis S, Holzer G, Schaller G, Haumer M, Widhalm H, Weghuber D, Jilma B, Röggl G, Wolzt M, Widhalm K, Wagner OF. A proinflammatory state is detectable in obese children and is accompanied by functional and morphological vascular changes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006; 26:2541-2546.
- Kapiotis S, Holzer G, Schaller G, Haumer M, Widhalm H, Weghuber D, Jilma B, Röggl G, Wolzt M, Widhalm K, Wagner OF. A proinflammatory state is detectable in obese children and is accompanied by functional and morphological vascular changes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006; 26:2541-2546.
- Kelley DE, Simoneau JA. Impaired free fatty acid utilization by skeletal muscle in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1994; 94:2349-2356.
- Kelly AS, Barlow SE, Rao G, Inge TH, Hayman LL, Steinberger J et al. Severe obesity in children and adolescents: identification, associated health risks, and treatment approaches: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2013; 128:1689-1712.
- Kelly AS, Hebbel RP, Solovey AN, Schwarzenberg SJ, Metzigg AM, Moran A, Sinaiko AR, Jacobs DR Jr, Steinberger J. Circulating activated endothelial cells in pediatric obesity. *J Pediatr.* 2010; 157:547-551.
- Kelly AS, Metzigg AM, Schwarzenberg SJ, Norris AL, Fox CK, Steinberger J. Hyperleptinemia and hypoadiponectinemia in extreme pediatric obesity. *Metab Syndr Relat Disord.* 2012; 10:123-127.

- Kelley DE, Simoneau JA. Impaired free fatty acid utilization by skeletal muscle in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1994; 94:2349-2356.
- Kien CL, Everingham KI, Stevens RD, Fukagawa NK, Muoio DM. Short-term effects of dietary fatty acids on muscle lipid composition and serum acylcarnitine profile in human subjects. *Obesity* 2011; 19:305-311.
- Kikuchi DA, Srinivasan SR, Harsha DW, Webber LS, Sellers TA, Berenson GS. Relation of serum lipoprotein lipids and apolipoproteins to obesity in children: the Bogalusa Heart Study. *Prev Med.* 1992; 21:177-190.
- Kirchberg FF¹, Harder U, Weber M, Grote V, Demmelmair H, Peissner W et al. Dietary protein intake affects amino acid and acylcarnitine metabolism in infants aged 6 months. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Jan; 100(1):149-58.
- Kovalskys I, Rausch Herscovici C, De Gregorio MJ. Nutritional status of school-aged children of Buenos Aires, Argentina: Datausing three references. *J Public Health (Oxf).* 2011; 33:403-11.
- Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiss HC, Hesse V, et al. Perzentile für den Body-mass-Index für das Kinder und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr Kinderheilkd.* 2001; 149:807-18.
- Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Guo SS, Wei R, et al. CDC growth charts: United States. *Adv Data.* 2000; (314):1-27.
- Kumanyika SK, Obarzanek E, Stettler N, Bell R, Field AE, Fortmann SP, et al. Population-based prevention of obesity: the need for comprehensive promotion of healthful eating, physical activity, and energy balance: a scientific statement from American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, Interdisciplinary Committee for Prevention (Formerly the Expert Panel on

Population and Prevention Science). *Circulation*. 2008; 118(4):428-64.

- Kursawe R, Caprio S, Giannini C, et al. Decreased transcription of ChREBP- α/β isoforms in abdominal subcutaneous adipose tissue of obese adolescents with prediabetes or early type 2 diabetes: associations with insulin resistance and hyperglycemia. *Diabetes* 2013; 62:837-844.

L

- L'Allemand-Jander D (2010) Clinical diagnosis of metabolic and cardiovascular risks in overweight children: early development of chronic diseases in the obese child. *Int J Obes (Lond)* 34, S32-S36.
- Laeger, T. *et al.* Leucine acts in the brain to suppress food intake but does not function as a physiological signal of low dietary protein. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 307, R310–R320 (2014).
- Lafortuna CL, Adorni F, Agosti F, De Col A, Sievert K, Siegfried W, Sartorio A. Prevalence of the metabolic syndrome among extremely obese adolescents in Italy and Germany. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010; 88:14-21.
- Landgraf K, Rockstroh D, Wagner IV, Weise S, Tauscher R, Schwartze JT et al. Evidence of early alterations in adipose tissue biology and function and its association with obesity-related inflammation and insulin resistance in children. *Diabetes* 2015 Apr;64(4):1249-61.
- Lasarte-Velillas JJ, Hernández-Aguilar MT, Martínez-Boyero T, Soria-Cabeza G, Soria-Ruiz D, Bastarós-García JC et al. Estimación de la prevalencia de sobrepeso y obesidad infantil en un sector sanitario de Zaragoza utilizando diferentes estándares de crecimiento. *An Pediatr (Barc)*. 2015; 82(3):152-158.

- Lawson ML, Kirk S, Mitchell T, Chen MK, Loux TJ, Daniels SR, Harmon CM, Clements RH, Garcia VF, Inge TH; Pediatric Bariatric Study Group. One-year outcomes of Roux-en-Y gastric bypass for morbidly obese adolescents: a multicenter study from the Pediatric Bariatric Study Group. *J Pediatr Surg.* 2006; 41:137-143.
- Layman, DK. The role of leucine in weight loss diets and glucose homeostasis. *J. Nutr.* 2003; 133:261S-267S.
- Lee YH, Mottillo EP, Granneman JG. Adipose tissue plasticity from WAT to BAT and in between. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842:358-369.
- Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, Sinaiko A, Druet C, Marcovecchio ML et al. Insulin Resistance in Children: Consensus, Perspective, and Future Directions. *J Clin Endocrinol Metab*, December 2010, 95(12):5189-5198.
- Li, H., Xu, M., Lee, J., He, C. & Xie, Z. Leucine supplementation increases SIRT1 expression and prevents mitochondrial dysfunction and metabolic disorders in high-fat diet-induced obese mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 303, E1234-E1244 (2012).
- Li, Z. & Heber, D. Sarcopenic obesity in the elderly and strategies for weight management. *Nutr. Rev.* 70, 57-64 (2012).
- Lynch CJ, Adams SH. Branched-chain amino acids in metabolic signalling and insulin resistance. *Nat. Rev. Endocrinol* 2014; 10, 723-736.
- Lindgren G, Strandell A, Cole T, Healy M, Tanner J. Swedish population reference standards for height, weight and body mass index attained at 6 to 16 years (girls) or 19 years (boys). *Acta Paediatr.* 1995; 84(9):1019-28.

- Lobstein T, Baur L, Uauy R, for the IASO International Obesity TaskForce Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obesity Reviews* 2004; May 4; 1:4-85.
- Longas AF, Baguer L, Labarta JI, Labena C, Mayayo E, Puga B, et al. Longitudinal study of normal Spanish children from birth to adulthood anthropometric, puberty, radiological and intellectual data. *Pediatr Endocr Rev.* 2005; 2 Suppl 2:425.
- López-Siguero JP, Fernández García JM, De Luna Castillo JD. Estudio transversal de talla y peso de la población de Andalucía desde los 3 años a la edad adulta. *BMC Endocrine Disorders*, 2008 Jul 18; 8 Suppl 1:S1.
- Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest* 2011; 121:2111-2117; Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444:860-867.
- Lynch CJ, Adams SH. Branched-chain amino acids in metabolic signalling and insulin resistance. *Nat. Rev. Endocrinol* 2014; 10, 723-736.

M

- Maalouf-Manasseh Z, Metallinos-Katsaras E, Dewey KG. Obesity in preschool children is more prevalent and identified at a younger age when WHO growth charts are used compared with CDC charts. *J Nutr.* 2011; 141:1154-8.
- Magnussen CG, Koskinen J, Chen W, Thomson R, Schmidt MD, Srinivasan SR, et al. Pediatric metabolic syndrome predicts adulthood metabolic syndrome, subclinical atherosclerosis, and type 2 diabetes mellitus but is no better than body mass index alone: the Bogalusa Heart Study and the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation.* 2010; 122:1604-11.

- Marchesini G, Bianchi G, Rossi B, Muggeo M and Bonora E. Effects of hyperglycaemia and hyperinsulinaemia on plasma amino acid levels in obese subjects with normal glucose tolerance. *Int J Obes* 2000; 24:552-558.
- Martínez Rubio A, Grupo de trabajo para la elaboración del Plan Integral Andaluz de Obesidad Infantil. Plan Integral Andaluz de Obesidad Infantil. Sevilla: 2006. (El texto completo es accesible en la red en <http://www.juntadeandalucia.es/salud/library/plantillas/externa.asp?pag=\salud\contenidos\planobesidadinfantil\PIOBIN%20BAJA.pdf>)
- Mataix Verdú J, Sánchez de Medina Contreras F. Proteínas y aminoácidos. I. Proteínas. En: Mataix Verdú J, editor. *Nutrición y alimentación humana*. Tomo I. 2ª ed. Madrid: Ergon; 2009. p 119-136.
- Mataix Verdú J, Sánchez de Medina Contreras F. Proteínas y aminoácidos. En: Mataix Verdú J, editor. *Nutrición y alimentación humana*. Tomo I. 2ª ed. Madrid: Ergon; 2009; p 119-151.
- Mataix Verdú J, Sánchez de Medina Contreras F. Proteínas y aminoácidos. II. Aminoácidos y otros componentes nitrogenados considerados nutrientes condicionalmente esenciales. En: Mataix Verdú J, editor. *Nutrición y alimentación humana*. Tomo I. 2ª ed. Madrid: Ergon; 2009. p 137-51.
- McCormack SE, Shaham O, McCarthy MA, Deik AA, Wang TJ, Gerszten RE et al. Circulating branched-chain amino acid concentrations are associated with obesity and future insulin resistance in children and adolescents. *Pediatric Obesity* 2012; 8: 52-61.
- McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP; Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation*. 2002; 105:2712-2718.

- McGill HC Jr, McMahan CA, Zieske AW, Sloop GD, Walcott JV, Troxclair DA, Malcom GT, Tracy RE, Oalman MC, Strong JP; Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Associations of coronary heart disease risk factors with the intermediate lesion of atherosclerosis in youth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20:1998-2004.
- McGill HC Jr, McMahan CA, Zieske AW, Tracy RE, Malcom GT, Herderick EE, Strong JP. Association of coronary heart disease risk factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth. *Circulation.* 2000; 102:374-379.
- McKnight JR, Satterfield MC, Jobgen WS, Smith SB, Spencer TE, Meininger CJ et al. Beneficial effects of L-arginine on reducing obesity: potential mechanisms and important implications for human health. *Amino Acids* (2010) 39:349-357.
- McKnight JR, Satterfield MC, Li X, Gao H, Wang J, Li D, Wu G. Obesity in pregnancy: problems and potential solutions. *Front Biosci (Elite Ed).* 2011 Jan 1; 3:442-52.
- Messiah SE, Carrillo-Iregui A, Garibay-Nieto G, Lopez-Mitnik G, Cossio S, Arheart KL. Inter- and intra-ethnic group comparison of metabolic syndrome components among morbidly obese adolescents. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2010; 12:645-652.
- Meyer AA, Kundt G, Steiner M, Schuff-Werner P, Kienast W. Impaired flow-mediated vasodilation, carotid artery intima-media thickening, and elevated endothelial plasma markers in obese children: the impact of cardiovascular risk factors. *Pediatrics.* 2006; 117:1560-1567.

- Michaliszyn SF, Sjaarda LA, Mihalik SJ, Lee S, Bacha F et al. Metabolomic Profiling of Amino Acids and β -Cell Function Relative to Insulin Sensitivity in Youth. *J Clin Endocrinol Metab*, November 2012; 97(11):E2119-E2124.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. 1ª Conferencia de prevención y promoción de la salud en la práctica clínica en España. Prevención de la obesidad infantil y juvenil. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007.
- Molnar D, Soltesz G. Metabolic and hormonal effects of fasting in obese children. *Acta Paediatr Acad Sci Hung*. 1982; 23(1):45-50.
- Moreno B, Monereo S, Moreno J, Desco M. Curvas de crecimiento de la Comunidad Autónoma de Madrid. En: Moreno B, editor. Retrasos del crecimiento. Madrid: Jarpio; 1988; p. 7-22.
- Morris MC, Evans DA, Bienías JL, Tangney CC, Herbert LE, Schern PA et al. Dietary folate and vitamin B12 intake and cognitive decline. *Arch Neurol* 2005; 62 (4):641-5.
- Morrison JA, Barton BA, Biro FM, Daniels SR, Sprecher DL. Overweight, fat patterning, and cardiovascular disease risk factors in black and white boys. *J Pediatr*. 1999; 135:451-457.
- Morrison JA, Friedman LA & Gray-McGuire C (2007) Metabolic syndrome in childhood predicts adult cardiovascular disease 25 years later: the Princeton Lipid Research Clinics Follow-up Study. *Pediatrics* 120, 340-345.
- Morrison JA, Friedman LA, Wang P, et al. (2008) Metabolic syndrome in childhood predicts adult metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus 25 to 30 years later. *J Pediatr* 152, 201-206.

- Morrison JA, Sprecher DL, Barton BA, Wlaclawiw MA, Daniels SR. Overweight, fat patterning, and cardiovascular disease risk factors in black and white boys. *J Pediatr.* 1999; 135(4): 458-64.
- Morrison JA, Sprecher DL, Barton BA, Waclawiw MA, Daniels SR. Overweight, fat patterning, and cardiovascular disease risk factors in black and white girls: the National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study. *J Pediatr.* 1999; 135:458-464.
- Mudd SH. Hypermethioninemias of genetic and non-genetic origin: a review. *Am J Med Genet* 2011; 157:3-32.
- Muoio DM, Newgard CB. Mechanisms of disease: molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and beta-cell failure in type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008; 9:193-205.
- Muntner P, He J, Cutler JA, Wildman RP, Whelton PK. Trends in blood pressure among children and adolescents. *JAMA.* 2004; 291:2107-2113.
- Muoio DM, Newgard CB. Mechanisms of disease: molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and beta-cell failure in type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008; 9:193-205.
- Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med.* 1992; 327(19):1350-5.

N

- National Institute for Health and Clinical Excellence. Obesity. Guidance on the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children. NICE clinical guideline 43. December 2006.

- Newgard CB, An J, Bain JR, *et al.* A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance. *Cell Metab* 2009; 9: 311-326.
- Newgard CB. Interplay between lipids and branched chain amino acids in development of insulin resistance. *Cell Metab* 2012; 15: 606 -614.
- Norris AL, Steinberger J, Steffen LM, Metzger AM, Schwarzenberg SJ, Kelly AS. Circulating oxidized LDL and inflammation in extreme pediatric obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2011; 19:1415-1419.

O

- Obarzanek, E. Obesity in children, adolescents, and families. En: Fletcher GF, Grundy SM, Hayman LL, editors. *Obesity: impact on Cardiovascular Disease*. Armonk, NY: Futura Publishing Co, Inc; 1999. p. 31-53.
- Obert P, Gueugnon C, Nottin S, Vinet A, Gayraud S, Rupp T, Dumoulin G, Tordi N, Mougin F. Two-dimensional strain and twist by vector velocity imaging in adolescents with severe obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2012; 20:2397-2405.
- Ogden CL, Kuczmarski RJ, Flegal KM, Mei Z, Guo S, Wei R, *et al.* Centers for Disease Control and Prevention 2000 Growth Charts for the United States: Improvements to the 1977 National Center for Health Statistics Version. *Pediatrics*. 2002; 109(1):45-60.
- Ortega FB, Ruiz JR, Castillo MJ, Moreno LA, González-Gross M, Wärnberg J, *et al.* Bajo nivel de forma física en los adolescentes españoles. Importancia para la salud cardiovascular futura (estudio AVENA). *Rev Esp Cardiol*. 2005; 58; 898-909.

- Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11:85-97.

P

- Pedersen O. Genetics of insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1999; 107(2):113-8.
- Perng W, Gillman MW, Fleisch AF, Michalek RD, Watkins SM, Isganaitis E et al. Metabolomic Profiles and Childhood Obesity. *Obesity* (2014) 22, 2570-2578. doi:10.1002/oby.20901.
- Pietrobelli A. et al. Body mass index as a measure of adiposity among children and adolescents: a validation study. *J. Pediatr* 1998; 132:204-210.
- Pinhas-Hamiel O, Dolan LM, Daniels SR, Standiford D, Khoury PR, Zeitler P. Increased incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus among adolescents. *J Pediatr*. 1996; 128(5): 608-15.
- Prada PO, Hirabara SM, de Souza CT, Schenka AA, Zecchin HG, Vassallo J. L-glutamine supplementation induces insulin resistance in adipose tissue and improves insulin signalling in liver and muscle of rats with diet-induced obesity. *Diabetologia* (2007) 50:1949-1959.
- Prader A, Largo RH, Molinari L, Issler C. Physical growth of Swiss children from birth to 20y of age. *Helv Paediatr Acta*. 1989; 52(Suppl):S1-S125.

R

- Rebholz CM, Friedman EE, Powers LJ, et al. (2012) Dietary protein intake and blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Epidemiol* 176, S27-S43.

- Reilly JJ, Wilson ML, Summerbell CD, Wilson DC. Obesity: diagnosis, prevention, and treatment; evidence based answers to common questions. *Arch Dis Child* 2002; 86:392-394.
- Reinehr T, Wabitsch M, Kleber M, de Sousa G, Denzer C, Toschke AM. Parental diabetes, pubertal stage, and extreme obesity are the main risk factors for prediabetes in children and adolescents: a simple risk score to identify children at risk for prediabetes. *Pediatr Diabetes*. 2009; 10:395-400.
- Richards GE, Cavallo A, Meyer WJ III, Prince MJ, Peters EJ, Stuart CA, et al. Obesity, acanthosis nigricans, insulin resistance, and hyperandrogenemia: pediatric perspective and natural history. *J Pediatr*. 1985; 107(6):893-7.
- Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* 2013; 341:1241214.
- Rimando AM, Perkins-Veazie PM. Determination of citrulline in watermelon rind. *J Chromatogr A*. 2005; 17; 1078 (1-2):196-200.
- Rodríguez-Artalejo F, Garcés C, Gorgojo L, López García E, Martín Moreno JM, Benavente M, del Barrio JL, Rubio R, Ortega H, Fernández O, de Oya M: Dietary patterns among children aged 6-7 y in four Spanish cities with widely differing cardiovascular mortality. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56:141-148.
- Rolland-Cachera MF, Cole TJ, Sempé M, Tichet J, Rossignol C, Charraud A. Body mass index variations: centiles from birth to 87 years. *Eur J Clin Nutr*. 1991; 45(1):13-21.
- Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Akrou M, et al. (1995) Influence of macronutrients on adiposity development: a follow up study of nutrition and growth from 10 months to 8 years of age. *Int J Obes* 19, 573-578.

- Roman Viñas B, Serra Majem L, Ribas Barba L, Pérez Rodrigo C, Aranceta Bartrina J. Crecimiento y desarrollo: actividad física. Estimación del nivel de actividad física mediante el test corto Krece Plus, resultados en la población española. En: Serra Majem L, Aranceta J, editores. Crecimiento y desarrollo. Estudio enKid, Krece Plus. Vol.4, Barcelona: Masson; 2003; p. 57-98.
- Royo-Bordonada MA, Gorgojo L, Martín Moreno JM, Garcés C, Rodríguez-Artalejo F, Benavente M, Mangas A, de Oya M: Spanish children's diet: compliance with nutrient and food intake guidelines. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57:930-939).
- Rush EC, Katre P, Yajnik CS. Vitamin B12: one carbon metabolism, fetal growth and programming for chronic disease. *Eur J Clin Nutr*. 2014 Jan; 68(1):2-7. doi: 10.1038/ejcn.2013.232. Epub 2013 Nov 13.

S

- Sailer M, Dahlhoff C, Giesbertz P, Eidens MK, Wit N, Rubio-Aliaga I et al. (2013). Increased Plasma Citrulline in Mice Marks Diet-Induced Obesity and May Predict the Development of the Metabolic Syndrome. *PLoS ONE* 8(5): e63950. doi:10.1371/journal.pone.0063950.
- Saland JM. Update on the metabolic syndrome in children. *Curr Opin Pediatr*. 2007; 19:183-91.
- Sampey BP, Freerman AJ, Zhang J, et al. Metabolomic profiling reveals mitochondrial-derived lipid biomarkers that drive obesity-associated inflammation. Águila MB (ed.). *PLoS ONE* 2012; 7:e38812.
- Sandin M, Fraile R, Pérez M, González A, López P, García L. Curvas de crecimiento de niños de la Comunidad de Madrid. Madrid: Ediciones de la Universidad Autónoma de Madrid; 1993.

- Santesso N, Akl EA, Bianchi M, et al. (2012) Effects of higher versus lower-protein diets on health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 66, 780-788.
- Sardinha LB, Going SB, Teixeira PJ, Lohman TG. Receiver operating characteristic analysis of body mass index, triceps skinfold thickness, and arm girth for obesity screening in children and adolescents. *Am. J. Clin Nutr* 1999; 70:1090-1095.
- Scaglioni S, Agostoni C, De Notaris R, et al. (2000) Early macronutrient intake and overweight at five years of age. *Int J Obes* 24, 777-781.
- Schaeffer F, Georgi M, Wühl E, Schärer K. Body mass index and porcentaje fat mass in healthy German schoolchildren and adolescents. *Int J Obes (Lond)*. 1998; 22(5):461-9.
- Scherdel P, Salaun JF, Robberecht-Riquet MN, Reali L, Pall G, Jager-Roman E, et al. Growth monitoring: A survey of current practices of primary care paediatricians in Europe. *PLoS One*. 2013; 8:e70871.
- Schlager O, Willfort-Ehringer A, Hammer A, Steiner S, Fritsch M, Giurgea A, Margeta C, Lilaj I, Zehetmayer S, Widhalm K, Koppensteiner R, Gschwandtner ME. Microvascular function is impaired in children with morbid obesity. *Vasc Med*. 2011; 16:97-102.
- Schwartz, G. J. Central leucine sensing in the control of energy homeostasis. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 42, 81-87 (2013).
- Serra Majem L, Aranceta Bartrina J, Ribas Barba L, Sangil Monroy M, Pérez Rodrigo C. Crecimiento y desarrollo: dimensión alimentaria y nutricional. En: Serra Majem L, Aranceta J, editores. Crecimiento y desarrollo. Estudio enKid, Krece Plus. Vol.4, Barcelona: Masson; 2003. p. 45-54.

- Shah SH. Branched-chain amino acid levels are associated with improvement in insulin resistance with weight loss. *Diabetología*. 2012 February; 55(2): 321-330. doi:10.1007/s00125-011-2356-5.
- Shinha R, Fisch G, Teague B, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med*. 2002; 346(11):802-10.
- Sinaiko AR, Steinberger J, Moran A, Prineas RJ, Vessby B, Basu S, Tracy R, Jacobs DR Jr. Relation of body mass index and insulin resistance to cardiovascular risk factors, inflammatory factors, and oxidative stress during adolescence. *Circulation*. 2005; 111:1985-1991.
- Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, Savoye M, Rieger V, Taksali S, Barbetta G, Sherwin RS, Caprio S. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity [published correction appears in *N Engl J Med*. 2002; 346:1756. Dosage error in published abstract; MEDLINE/PubMed abstract corrected; dosage error in article text]. *N Engl J Med*. 2002; 346:802-810.
- Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1023-1033.
- Slyper AH. The pediatric obesity epidemic: causes and controversies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:2504-47.
- Sobradillo B, Aguirre A, Aresti U, Bilbao A, Fernández-Ramos C, Lizárraga A, et al. Curvas y tablas de crecimiento (Estudios Longitudinal y Transversal). Bilbao: Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo, Fundación Faustino Orbegozo Eizaguirre; 2004.

- Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). Consenso SEEDO'2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Rev Esp Obes.* 2007; 5(3):135-7.
- Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). Consenso SEEDO'2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Revista Especial Obesidad;* 2007; 5(3):135-7.
- Speiser PW, Rudolf MC, Anhalt H, Camacho-Hubner C, Chiarelli F, Eliakim A, *et al.* Obesity Consensus Working Group. Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:1871-87.
- Steinberger J, Daniels SR, Eckel RH, Hayman L, Lustig RH, McCrindle B, Mietus-Snyder ML. Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation.* 2009; 119:628-647.
- Steinberger J, Daniels SR. Obesity, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk in children: an American Heart Association scientific statement from the Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation.* 2009; 119:628-647.
- Steinberger J, Moran A, Hong CP, Jacobs DR Jr, Sinaiko AR. Adiposity in childhood predicts obesity and insulin resistance in young adulthood. *J Pediatr.* 2001; 138(4): 469-73.

- Stevanovic, D. *et al.* Intracerebroventricular administration of metformin inhibits ghrelin-induced hypothalamic AMP-kinase signalling and food intake. *Neuroendocrinology* 96, 24-31 (2012).
- Strauss RS. Childhood obesity and self-esteem. *Pediatrics* [serie en Internet]. 2000; 105 (1) [citado 26 diciembre 2014]. Disponible en: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/105/1/e15>
- Suárez RG, Trujillo R, Díaz-Klamas MD, Toledo F, Alguacil P, Sierra A. Estudio del crecimiento de la población pediátrica de la Comunidad Canaria. Madrid: Ediciones Ergón; 1994.
- Summerbell CD, Ashton V, Campbell KJ, Edmunds L, Kelly S, Waters E. Interventions for treating obesity in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. Art. No.: CD001872. DOI: 10.1002/14651858.CD001872.
- Summerbell CD, Waters E, Edmunds LD, Kelly S, Brown T, Campbell KJ. Interventions for preventing obesity in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD001871. DOI: 10.1002/14651858.CD001871.pub2.
- Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. *J Clin Invest* 2011;121:2094–2101.

T

- Tielemans SM, Altorf-van der Kuil W, Engberink MF, et al. (2013) Intake of total protein, plant protein and animal protein in relation to blood pressure: a meta-analysis of observational and intervention studies. *J Hum Hypertens* 27, 564-571.

- Tischler ME, Goldberg AL. Leucine Degradation and Release of Glutamine and Alanine by Adipose Tissue. *J Biol Chem* 1980;255:8074–8081; Rosenthal J, Angel A, Farkas J. Metabolic fate of leucine: a significant sterol precursor in adipose tissue and muscle. *Am J Physiol* 1974; 226:411-418.
- Torres-Leal, F. L. *et al.* Leucine supplementation improves adiponectin and total cholesterol concentrations despite the lack of changes in adiposity or glucose homeostasis in rats previously exposed to a high-fat diet. *Nutr. Metab. (Lond.)* 8, 62 (2011).
- Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D, Girardet JP, Bonnet D. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet.* 2001; 358:1400-1404.
- Tresaco B, Bueno G, Pineda I, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M. Homeostatic model assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children. *J Physiol Biochem.* 2005 Jun;61(2):381-8.

U

- Urbina EM, Gidding SS, Bao W, Pickoff AS, Berdusis K, Berenson GS. Effect of body size, ponderosity, and blood pressure on left ventricular growth in children and young adults in the Bogalusa Heart Study. *Circulation.* 1995; 91:2400-2406.
- Urbina EM, Kimball TR, Khoury PR, Daniels SR, Dolan LM. Increased arterial stiffness is found in adolescents with obesity or obesity-related type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens.* 2010; 28:1692-1698.

- Urbina EM, Kimball TR, McCoy CE, Khoury PR, Daniels SR, Dolan LM. Youth with obesity and obesity-related type 2 diabetes mellitus demonstrate abnormalities in carotid structure and function. *Circulation*. 2009; 119:2913-2919.

V

- Vidal E, Carlin E, Driul D, Tomat M, Tenore A. A comparison study of the prevalence of overweight and obese Italian preschool children using different reference standards. *Eur J Pediatr*. 2006; 165:696-700.
- Voortman T, Vitezova A, Bramer WM, Ars CL, Bautista PK, Buitrago-Lopez A et al. Effects of protein intake on blood pressure, insulin sensitivity and blood lipids in children: a systematic review. *British Journal of Nutrition* (2015), 113, 383-402.

W

- Wang G, Dietz WH. Economic burden of obesity in youths aged 6 to 17 years: 1979-1999. *Pediatrics*. 2002; 109(5):e81.
- Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes*. 2006; 1:11-25.
- Weber M, Grote V, Closa-Monasterolo R, et al. (2014) Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 99, 1041-1051.
- Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin RS, Caprio S. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2004; 350:2362-2374.

- Weiss R, Kaufman FR. Metabolic complications of childhood obesity: identifying and mitigating the risk. *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 2:S310-316.
- Weiss R, Taksali SE, Tamborlane WV, Burgert TS, Savoye M, Caprio S. Predictors of changes in glucose tolerance status in obese youth. *Diabetes Care*. 2005; 28:902-909.
- Westerterp-Plantenga MS, Lemmens SG & Westerterp KR (2012) Dietary protein – its role in satiety, energetics, weight loss and health. *Br J Nutr* 108, Suppl. 2, S105-S112.
- WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr*. 2006; Suppl; 450:76-85.
- WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Breastfeeding in the WHO Multicentre Reference Study. *Acta Paediatr*. 2006; Suppl 450:16-26.
- WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Enrolment and baseline characteristics in the WHO Multicentre Reference Study. *Acta Paediatr*. 2006; Suppl 450:7-15.
- WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Reliability in the WHO Multicentre Reference Study. *Acta Paediatr*. 2006; Suppl 450:38-46.
- WHO. Overweight and obesity. (sitio web). Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2006. (citado 5 agosto 2014). Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>.
- WHO: WHO mega country health promotion network: behavioural risk factor surveillance guide. Geneva: WHO; 2002.

- Wilfley DE, Tibbs TL, Van Buren DJ, Reach KP, Walker MS, Epstein LH. Lifestyle Interventions in the Treatment of Childhood Overweight: A Meta-Analytic Review of Randomized Controlled Trials. *Health Psychol.* 2007; 26(5):521-32.
- Wolters M, Hermann S, Hahn A. B vitamin status and concentrations of homocysteine and methyl-malonic acid in elderly German woman. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 765-72.
- World Health Organization. The WHO Child Growth Standards; 2014 [consultado 01 Nov 2014]. Disponible en: <http://www.who.int/childgrowth/en/>.
- Wright CM, Booth IW, Buckler JMH, Cameron N, Cole TJ, Healy MJR, et al. Growth reference charts for use in the United Kingdom. *Arch Dis Child.* 2002; 86(1):11-4.

X

- Xiong Y, Fru MF, Yu Y, Montani J-P, Ming X-F, Yang Z. Long term exposure to L-arginine accelerates endothelial cell senescence through arginase-II and S6K1 signaling. *Aging (Albany NY)* 2014; 6(5):369-379).

Y

- Yakub M, Schulze KJ, Khattry SK, Stewart CP, Christian P and West KP. High Plasma Homocysteine Increases Risk of Metabolic Syndrome in 6 to 8 Year Old Children in Rural Nepal. *Nutrients* 2014, 6, 1649-1661.
- Yamada C, Kondo M, Kishimoto N, Shibata T, Nagai Y, Imanishi T et al. Association between insulin resistance and plasma amino acid profile in non-diabetic Japanese subjects. *J Diabetes Invest* 2015; 6: 408-415.

- Yoshitomi H, Momoo M, Ma X, Huang Y, Suguro S, Yamagishi Y. L-Citrulline increases hepatic sensitivity to insulin by reducing the phosphorylation of serine 1101 in insulin receptor substrate-1. *BMC Complementary and Alternative Medicine* (2015) 15:188.
- Yudkin JS. Adipose tissue, insulin action and vascular disease: inflammatory signals. *Int J Obes* 2003; 27:S25-S28.
- Yui S, Sasaki T, Miyazaki A, Horiuchi S, Yamazaki M. Induction of murine macrophage growth by modified LDLs. *Arterioscler Thromb*. 1993; 13:331-337.

Z

- Zhou Y, Qiu L, Xiao Q, Wang Y, Meng X, Xu R. Obesity and diabetes related plasma amino acid alterations. *Clinical Biochemistry* 46 (2013) 1447-1452.

VIII. Publicaciones

VIII. PUBLICACIONES

Las publicaciones derivadas de este trabajo hasta el momento del depósito de la tesis doctoral han sido:

Congresos:

1. Comunicación oral Nacional. XXII Congreso de la SEGHP (Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica), celebrado en Murcia en 2015: “Correlación entre estado vitamínico/nutricional, obesidad y resistencia insulínica en niños prepúberes”. J. Blasco-Alonso, R. López, J. Serrano, S. Gallego, S. Luque, V.M. Navas, C. Sierra.

2. Comunicación oral Nacional. XLIII Reunión Anual de la SPAO (Sociedad de Pediatría de Andalucía Oriental), celebrado en Granada en 2015: “Estilos de vida y hábitos alimenticios de la población pediátrica en niños prepúberes y su implicación en la obesidad”. J. Blasco-Alonso, R. López, Melinda Moriczi, B. Rodríguez, J. Serrano, V.M. Navas, C. Sierra, A. L. Urda.

Y ha sido objeto del siguiente premio:

Premio Profesor D. Antonio Martínez Valverde 2015 al mejor trabajo presentado; otorgado por la SPAO en noviembre de 2015, dotado de 3.000 euros.

