

– UNIVERSIDAD DE SEVILLA –
FACULTAD DE MEDICINA

PAPEL DEL TEJIDO ADIPOSO EN
TRASTORNOS DE LA HEMOSTASIA Y EL
ENDOTELIO EN NIÑOS OBESOS
PREPÚBERES Y SU RELACIÓN CON EL
DESCENSO DEL ÍNDICE DE MASA
CORPORAL

ROSARIO M^a MORALES CAMACHO
SEVILLA, 2005

– UNIVERSIDAD DE SEVILLA –

FACULTAD DE MEDICINA

PAPEL DEL TEJIDO ADIPOSO EN TRASTORNOS DE LA
HEMOSTASIA Y EL ENDOTELIO EN NIÑOS OBESOS
PREPÚBERES Y SU RELACIÓN CON EL DESCENSO
DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL

Tesis presentada para optar al grado de Doctor
por Rosario M^a Morales Camacho

Sevilla, Septiembre de 2005

DON JOAQUÍN CARNEADO DE LA FUENTE, PROFESOR
TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA,

INFORMA: Que el trabajo de investigación titulado **“Papel del tejido adiposo en trastornos de la hemostasia y el endotelio en niños obesos prepúberes y su relación con el descenso del índice de masa corporal”**, presentado por la licenciada ROSARIO MARÍA MORALES CAMACHO, para optar al grado de Doctor, ha sido realizado bajo su dirección compartida en el Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente en Sevilla a 12 de Septiembre de 2005.

Fdo: Prof. Dr. Joaquín Carneado De la Fuente

DON MIGUEL VALLE JIMÉNEZ, DOCTOR EN MEDICINA POR LA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA,

DON FÉLIX GASCÓN LUNA, DOCTOR EN MEDICINA POR LA
UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA,

INFORMAN: Que el trabajo de investigación titulado **“Papel del tejido adiposo en trastornos de la hemostasia y el endotelio en niños obesos prepúberes y su relación con el descenso del índice de masa corporal”**, ha sido realizado en todo su desarrollo, bajo su dirección compartida, por la licenciada ROSARIO MARÍA MORALES CAMACHO y consideran que reúne los méritos suficientes para optar al grado de Doctor en Medicina.

Y para que conste a los efectos oportunos, firman el presente en Pozoblanco (Córdoba) a 12 de Septiembre de 2005.

Fdo: Dr. Miguel Valle Jiménez

Fdo: Dr. Félix Gascón Luna

A Rosa y Emilio

A Rosa y Antonio

A Carmen y José Luis, In
Memoriam

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis está estrechamente relacionada con el Hospital Valle de los Pedroches y la ciudad de Pozoblanco (Córdoba). Allí coincidí con un grupo de analistas y pediatras que desde hace años desarrolla una línea de investigación centrada en la obesidad en la infancia, avalada por la concesión de varias becas públicas de primer nivel. El valor humano del grupo es aún mayor, ya que me incorporaron al mismo, sin reservas, en cuanto lo solicité.

Allí trabajé con el Dr. Miguel Valle Jiménez, mi director de tesis, a quien debo la idea original del estudio y la dirección del mismo. Quiero hacer constar su accesibilidad, dedicación, orientación y capacidad de síntesis.

La tesis se desarrolló en el Servicio de Análisis Clínicos y Hematología del referido hospital, que dirige el Dr. Félix Gascón Luna y donde trabaja un excelente grupo de profesionales, que incluye técnicos, médicos y enfermeras, que tuvieron una participación directa, colaborando en todas las determinaciones analíticas.

Es necesario ampliar el agradecimiento a los profesionales de las cinco Zonas Básicas de Salud de Atención Primaria (Centro de Salud de Poniente, Pozoblanco, Hinojosa del Duque, Peñarroya y Palma del Río) que contribuyeron al estudio. Particularmente es justo mencionar a la pediatra y también doctora Rosario Martos Estepa, que fue mi referencia ante cualquier problema clínico surgido con los niños.

Al Profesor Joaquín Carneado, de la Universidad de Sevilla, le debo la diligencia en todas sus actuaciones, incluidas las administrativas, que contaron con el problema adicional de la distancia Pozoblanco-Sevilla, y la corrección científica de esta tesis.

Mi sincero reconocimiento a todos los niños participantes; a sus padres, por la confianza que nos mostraron dándonos el consentimiento, y a los colegios de la zona, que nos abrieron sus puertas.

Este trabajo ha sido financiado con una ayuda del Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social (FIS PI021155).

Publicaciones derivadas de este estudio:

Artículos publicados:

- “Metabolic cardiovascular syndrome in obese prepubertal children: the role of high fasting insulin levels”. M Valle, F Gascón, R Martos, FJ Ruz, F Bermudo, R Morales, R Cañete. *Metabolism* 2002; 51: 423-428.
- “Childhood obesity and hormonal abnormalities associated with cancer risk”. F Gascón, M Valle, R Martos, M Zafra, R Morales, MA Castaño. *Eur J Cancer Prev* 2004; 13: 193-197.
- “Low-grade systemic inflammation, hypoadiponectinemia and a high concentration of leptin are present in very young obese children, and correlate with metabolic syndrome”. M Valle, R Martos, F Gascón, R Cañete, MA Zafra, R Morales. *Diabetes Metab* 2005; 31: 55-62.
- “Hyperhomocysteinemia correlates with insulin resistance and low-grade systemic inflammation in obese prepubertal children”. R Martos, M Valle, R Morales, R Cañete, MI Gavilán, V Sánchez-Margalet. *Metabolism* 2005; en prensa.

- ÍNDICE -

I. INTRODUCCIÓN.....	1
1. Obesidad.....	3
1.1. Concepto y clasificación.....	3
1.2. Prevalencia.....	4
1.3. Etiopatogenia.....	7
1.3.1. Factores genéticos.....	8
1.3.2. Factores ambientales.....	13
1.3.3. Factores psicológicos.....	15
1.3.4. Virus.....	15
1.4. Medición de la grasa.....	16
1.4.1. Las relaciones peso/talla.....	16
1.4.2. Medida de los pliegues cutáneos.....	18
1.4.3. Circunferencias.....	19
2. Resistencia a la insulina.....	21
2.1. Concepto y papel en el desarrollo de la diabetes tipo 2.....	21
2.2. Fisiopatología y patogénesis.....	22
2.2.1. Tejidos diana: músculo, hígado y tejido adiposo.....	22
2.2.2. Patogénesis de la resistencia a la insulina.....	23
2.2.2.1. Base genética.....	23
2.2.2.2. RI relacionada con la inactividad física.....	25
2.2.2.3. Resistencia insulínica en la obesidad.....	26
3. Síndrome metabólico.....	33
3.1. Resultados clínicos del síndrome metabólico.....	34

3.2. Patogénesis del síndrome metabólico.....	35
3.2.1. Obesidad y distribución anormal de la grasa corporal.....	35
3.2.2. Resistencia a la insulina.....	36
3.2.3. Factores independientes que median en los componentes del SM.....	37
3.2.4. Otros factores contribuyentes.....	37
3.3. Criterios para el diagnóstico clínico de síndrome metabólico.....	38
3.4. Obesidad infantil y RI/SM.....	40
4. El tejido adiposo como glándula endocrina.....	47
4.1. Leptina.....	49
4.2. Factor de necrosis tumoral alfa.....	53
4.3. Interleuquina 6.....	56
4.4. Adiponectina.....	58
4.5. PAI-1.....	60
4.6. Resumen.....	60
5. Endotelio.....	61
5.1. El endotelio como órgano endocrino y metabólico.....	61
5.2. Papel del endotelio vascular en la fibrinólisis.....	62
5.3. Exploración de la función endotelial.....	64
5.4. Disfunción endotelial y aterosclerosis.....	65
5.5. Moléculas de adhesión celular.....	66
5.6. Disfunción endotelial y riesgo cardiovascular.....	67
5.7. Disfunción endotelial y obesidad.....	69
5.8. Disfunción endotelial y RI/SM.....	71

5.9. Disfunción endotelial y obesidad infantil.....	74
6. Inflamación.....	77
6.1. Inflamación y obesidad.....	77
6.2. Inflamación y RI/SM.....	79
6.3. Proteína C reactiva.....	83
6.3.1. Estructura.....	83
6.3.2. PCR y aterogénesis.....	83
6.3.3. PCR y riesgo cardiovascular.....	84
6.4. Infamación y obesidad infantil.....	87
6.5. Estrés oxidativo y síndrome metabólico.....	88
7. Hemostasia y fibrinolisis.....	91
7.1. Fibrinógeno.....	91
7.1.1. Estructura y papel fisiopatológico.....	91
7.1.2. Fibrinógeno como factor de riesgo cardiovascular.....	92
7.1.3. Fibrinógeno y obesidad.....	94
7.1.4. Fibrinógeno y SRI.....	95
7.1.5. Fibrinógeno y obesidad infantil.....	96
7.2. Factor von Willebrand.....	96
7.2.1. Estructura del factor vW y su gen.....	96
7.2.2. Funciones del factor vW.....	97
7.2.3. Factor vW y riesgo cardiovascular.....	97
7.2.4. Factor vW y obesidad.....	98
7.2.5. Factor vW y SRI.....	99
7.2.6. Factor vW y obesidad infantil.....	100

7.3. Obesidad y otros factores protrombóticos.....	100
7.4. Sistema fibrinolítico.....	100
7.4.1. Activadores de la fibrinólisis.....	102
7.4.1.1. Activador tisular del plasminógeno (t-PA).....	102
7.4.1.1.1. Estructura y función.....	102
7.4.1.1.2. t-PA y riesgo cardiovascular.....	103
7.4.1.1.3. t-PA y obesidad.....	105
7.4.1.1.4. t-PA y SRI.....	106
7.4.2. Inhibidores de la fibrinólisis.....	107
7.4.2.1. Inhibidores de activadores del plasminógeno.....	107
7.4.2.2. PAI-1.....	107
7.4.2.2.1. Estructura del PAI-1.....	108
7.4.2.2.2. Funciones del PAI-1.....	109
7.4.2.2.3. Papel fisiopatológico del PAI-1.....	109
7.4.2.2.4. PAI-1 y riesgo cardiovascular.....	110
7.4.2.2.5. PAI-1 y obesidad.....	112
7.4.2.2.6. PAI-1 y SRI.....	115
7.4.2.3. TAFI.....	118
7.4.2.3.1. Estructura y funciones.....	118
7.4.2.3.2. TAFI y riesgo cardiovascular.....	119
7.4.2.3.3. TAFI, obesidad y RI.....	122
7.4.3. Hipofibrinólisis y obesidad infantil.....	124
8. Tratamiento de la obesidad infantil.....	125
8.1. Conceptos generales y alimentación.....	125

8.2. Actividad física.....	130
8.3. Aspectos psicoterapéuticos.....	133
8.4. Apoyo familiar y reeducación nutricional.....	134
8.5. Fármacos.....	135
8.6. Tratamiento quirúrgico: cirugía bariátrica.....	136
8.7. Prevención.....	137
9. Pérdida de peso.....	139
9.1. Pérdida de peso y síndrome metabólico.....	139
9.2. Pérdida de peso y disfunción endotelial.....	141
9.3. Pérdida de peso e inflamación subclínica crónica.....	142
9.4. Pérdida de peso y leptina.....	145
9.5. Pérdida de peso y hemostasia.....	145
9.5.1. Pérdida de peso y PAI-1.....	145
9.5.2. Pérdida de peso y t-PA.....	147
9.5.3. Pérdida de peso y fibrinógeno.....	147
9.5.4. Pérdida de peso y factor vW.....	148
9.6. Descenso del IMC en la obesidad infantil.....	148
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	151
1. Planteamiento del problema.....	153
2. Hipótesis.....	154
3. Objetivos.....	154
III. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS.....	155
1. Población de estudio.....	157
2. Selección y tamaño de la muestra.....	157

2.1. Selección.....	157
2.2. Tamaño de la muestra.....	159
3. Recogida de datos.....	159
3.1. Protocolo de estudio.....	159
3.2. Determinaciones analíticas.....	160
3.3. Medidas antropométricas.....	161
3.3.1. Peso.....	161
3.3.2. Talla.....	162
3.3.3. Medida de los perímetros.....	162
3.3.4. Índices derivados de medidas antropométricas.....	162
3.4. Medida de la tensión arterial.....	163
4. Métodos analíticos.....	163
4.1. Muestras.....	163
4.2. Determinaciones analíticas.....	164
4.2.1. Sustancias de activación endotelial.....	164
4.2.1.1. ICAM-1s.....	164
4.2.2. Marcadores de inflamación.....	165
4.2.2.1. PCR ultrasensible.....	165
4.2.2.2. IL-6.....	166
4.2.3. Sistema fibrinolítico y parámetros de coagulación.....	167
4.2.3.1. PAI-1.....	167
4.2.3.2. Fibrinógeno.....	168
4.2.4. Producto del tejido adiposo.....	168
4.2.4.1. Leptina.....	168

4.2.5. Metabolismo hidrocarbonado.....	169
4.2.5.1. Glucosa.....	169
4.2.5.2. Insulina.....	169
4.2.5.3. HOMA.....	170
4.2.6. Metabolismo lipídico.....	170
4.2.6.1. Colesterol total.....	170
4.2.6.2. Triglicéridos.....	171
4.2.6.3. HDLc.....	171
4.2.6.4. LDLc.....	171
4.2.6.5. Apo AI.....	171
4.2.6.6. Apo B.....	172
4.2.6.7. Lp a.....	172
4.2.6.8. Ácidos grasos libres.....	173
4.2.7. Otros.....	173
4.2.7.1. Hematimetría.....	173
4.2.7.2. Perfil bioquímico general.....	173
4.2.7.3. Hormonas tiroideas.....	173
4.2.7.4. Hormonas sexuales.....	174
5. Protocolo de tratamiento.....	174
6. Control de calidad.....	175
7. Análisis estadístico.....	176
IV. RESULTADOS.....	177
1. Proceso de selección y seguimiento.....	179

2. Estudio comparativo entre los dos grupos estudiados, obesos y no obesos	
(control).....	180
2.1. Características antropométricas, bioquímicas y hematimetría de los grupos	
estudiados.....	180
2.1.1. Características antropométricas y descriptivas.....	180
2.1.2. Perfil bioquímico.....	181
2.1.3. Hematimetría.....	181
2.2. Estudio del metabolismo hidrocarbonado.....	182
2.3. Valores de lípidos.....	183
2.3.1. Colesterol y triglicéridos.....	183
2.3.2. Apolipoproteínas y lipoproteína a.....	184
2.3.3. Ácidos grasos libres.....	184
2.3.4. Lipoproteínas.....	185
2.4. Niveles de tensión arterial.....	186
2.5. Hormonas sexuales.....	187
2.6. Hormonas tiroideas.....	187
2.7. Marcadores de disfunción endotelial.....	188
2.7.1. Molécula de adhesión celular: ICAM-1s.....	188
2.8. Marcadores de inflamación.....	189
2.8.1. Proteína C reactiva.....	189
2.8.2. Il-6.....	189
2.9. Parámetros de la coagulación y fibrinólisis.....	190
2.9.1. Valores de fibrinógeno.....	190
2.9.2. PAI-1.....	190

2.10.	Producto del tejido adiposo: leptina.....	191
3.	Análisis bivariante en el grupo de obesos a nivel basal.....	193
3.1.	Asociación entre los trastornos metabólicos relacionados con el SRI y el IMC e índices de RI en el grupo de obesos.....	193
3.1.1.	Análisis de correlación lineal simple entre el ácido úrico y el IMC y niveles basales de insulina y HOMA.....	193
3.1.2.	Análisis de correlación lineal simple entre el IMC y el metabolismo hidrocarbonado.....	194
3.1.3.	Análisis de correlación lineal simple entre los parámetros lipídicos y el IMC y los niveles basales de insulina y el HOMA.....	194
3.1.4.	Análisis de correlación lineal simple entre los ácidos grasos libres y el IMC y los niveles basales de insulina y el HOMA.....	198
3.1.5.	Análisis de correlación lineal simple entre los niveles de tensión arterial e IMC y nivel de insulina y HOMA.....	198
3.2.	Análisis de correlación lineal entre marcadores de disfunción endotelial (ICAMs) y el IMC y la insulina basal/HOMA.....	199
3.3.	Asociación entre marcadores de inflamación y el IMC y la insulinemia basal/HOMA.....	200
3.4.	Análisis de correlación entre los parámetros de la hemostasia seleccionados y el IMC y la concentración basal de insulina/HOMA.....	202
3.5.	Análisis de correlación lineal simple entre el producto del tejido adiposo leptina y el IMC y la insulina/HOMA.....	204
4.	Análisis multivariante en el grupo de obesos a nivel basal.....	205

4.1. Análisis de correlación lineal múltiple para los trastornos metabólicos relacionados con el SRI.....	205
4.2. Análisis de correlación lineal múltiple para las variables de la inflamación...	210
4.3. Análisis de correlación lineal múltiple para las variables de la hemostasia.....	212
4.4. Análisis de correlación lineal múltiple para el producto del tejido adiposo leptina.....	213
5. Modificaciones de los distintos parámetros y su correlación con la variación del IMC a los tres y nueve meses de seguimiento.....	215
5.1. Correlación entre la variación de los trastornos metabólicos relacionados con el SRI y la del IMC a los tres y nueve meses de seguimiento.....	215
5.1.1. Análisis de correlación entre la variación de las variables bioquímicas seleccionadas y la modificación del IMC.....	216
5.1.2. Correlación entre la variación de los parámetros lipídicos y la modificación del IMC.....	216
5.1.3. Correlación entre la variación del metabolismo hidrocarbonado y la modificación del IMC.....	218
5.1.4. Relación entre la variación de la tensión arterial y la del IMC.....	218
5.2. Relación entre la variación de parámetros de endotelio, inflamación y hemostasia y cambio en el IMC.....	219
5.3. Relación entre la variación del producto del tejido adiposo leptina y cambio en el IMC.....	223
6. Modificaciones de los distintos parámetros. Correlación con la variación de la insulina y HOMA a los tres y nueve meses de seguimiento.....	224

6.1. Correlación entre la variación de los trastornos metabólicos relacionados con el SRI y la de la insulina y HOMA a los tres y nueve meses.....	224
6.1.1. Análisis de correlación entre la variación del ácido úrico y la modificación de la insulina y HOMA.....	224
6.1.2. Correlación entre la variación de los parámetros lipídicos y la modificación de la insulina y HOMA.....	225
6.1.3. Relación entre la variación de la tensión arterial y la de la insulina y HOMA.....	227
6.2. Relación entre la variación de parámetros de endotelio, inflamación y hemostasia y cambio en la insulina y HOMA.....	227
6.3. Relación entre la variación del producto del tejido adiposo leptina y cambio en la insulina y HOMA.....	231
7. Análisis multivariable en el grupo de obesos tras el tratamiento.....	233
7.1. Análisis multivariable de los incrementos a los tres meses.....	233
7.1.1. Análisis de correlación lineal múltiple para los incrementos de los trastornos metabólicos relacionados con el SRI.....	233
7.1.2. Análisis de regresión lineal múltiple para los incrementos de las variables de la hemostasia.....	235
7.2. Análisis multivariable de los incrementos a los nueve meses.....	236
7.2.1. Análisis de regresión lineal múltiple para los incrementos de las variables del endotelio.....	236
7.2.2. Análisis de regresión lineal múltiple para los incrementos de las variables de la inflamación.....	237

7.2.3. Análisis de regresión lineal múltiple para los incrementos de las variables de la hemostasia.....	239
7.2.4. Análisis de regresión lineal múltiple para los incrementos del producto del tejido adiposo leptina	240
V. DISCUSIÓN.....	241
1. Población de estudio, edad, sexo y procedencia.....	243
2. Resistencia a la insulina en niños obesos.....	244
3. Obesidad infantil y trastornos lipídicos.....	244
4. Obesidad infantil y diabetes tipo 2.....	246
5. Obesidad infantil y ácido úrico.....	247
6. Obesidad infantil e hipertensión arterial.....	247
7. Disfunción endotelial en obesidad infantil.....	248
8. Obesidad infantil e inflamación.....	250
9. Obesidad infantil y hemostasia.....	252
10. Obesidad infantil y leptina.....	254
VI. CONCLUSIONES.....	257
VII. BIBLIOGRAFÍA.....	261

ABREVIATURAS UTILIZADAS

AGL = ácidos grasos libres

Apo AI = apolipoproteína AI

Apo B = apolipoproteína B

Factor vW = factor von Willebrand

HDLc = colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad

HOMA = del inglés homeostasis model assessment

HTA = hipertensión arterial

ICAM-1s = molécula de adhesión intercelular 1 soluble

IL-6 = interleuquina 6

IMC = índice de masa corporal

LDLc = colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

Lp a = lipoproteína a

PAI-1 = inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1

PCR = proteína C reactiva ultrasensible

RI = resistencia a la insulina

SM = síndrome metabólico

SRI = síndrome de resistencia a la insulina

TA = tensión arterial

TAD = tensión arterial diastólica

TAFI = inhibidor de la fibrinólisis activable por la trombina

TAS = tensión arterial sistólica

TNF- α = factor de necrosis tumoral alfa

VCAMs-1 = molécula de adhesión celular vascular soluble 1

I.- INTRODUCCIÓN

1. OBESIDAD

Es bien conocido que la obesidad se relaciona con problemas de salud importantes. Una revisión de datos epidemiológicos (Solomon et al 1990) permite afirmar que la obesidad, especialmente la obesidad central, es un dato predictivo de mortalidad global (Fontaine et al 2003) y acorta la expectativa de vida (Olshansky et al 2005; Preston et al 2005). El exceso de peso se asocia a la aparición de enfermedades cardiovasculares (hipertensión, accidente cerebrovascular, cardiopatía isquémica), problemas metabólicos (insulinorresistencia y diabetes mellitus tipo 2) y enfermedad neoplásica (sobre todo algunos tipos de cáncer “hormonodependientes” y el cáncer de colon) (Calle et al 2004).

Asimismo, se asocia a otras entidades menos trascendentales, pero también con consecuencias a largo plazo: litiasis biliar, enfermedades pulmonares, enfermedades musculoesqueléticas crónicas, problemas dermatológicos e infertilidad (Bray et al 2004).

La obesidad se ha convertido en la enfermedad metabólica más frecuente en los países desarrollados y su prevalencia aumenta en todo el mundo a una velocidad preocupante. De este modo, es un problema sanitario de primer orden.

En el niño, la obesidad constituye un problema de salud importante, por su frecuencia y aumento de prevalencia, por su asociación con problemas psicosociales, porque muchos niños obesos seguirán siéndolo al convertirse en adultos y por los desórdenes metabólicos que la acompañan.

1.1. CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

La definición de obesidad más ampliamente aceptada es la que la conceptúa como un aumento de la cantidad de grasa corporal, resultado de un balance positivo de energía. Este aumento se traduce en un incremento del peso y, aunque no todo

incremento del peso corporal es debido a un aumento del tejido adiposo, en la práctica médica el concepto de obesidad está relacionado con el peso corporal.

La obesidad infantil es un proceso metabólico en el que se produce una acumulación de grasa en relación con el promedio normal para la edad, peso y talla (Calero et al 2003).

Actualmente el indicador más utilizado para definir obesidad es el Índice de Masa Corporal (IMC) o Índice de Quetelet, que es el resultado de dividir el peso en kilogramos por la talla en metros al cuadrado (Kg/m^2). El cálculo en niños debe hacerse en función de los percentiles del IMC (Vázquez et al 2003). Aunque no hay unanimidad, en general se acepta el percentil (P) 85 como límite para el sobrepeso y el P95 para la obesidad, según el valor de referencia para la edad y sexo (Hernández et al 2001); algunos autores utilizan el P90 y otros el P97 para definir obesidad. En nuestro país se utilizan, a menudo, las tablas elaboradas por Hernández y cols.

Es importante diferenciar aquellos niños que tienen un **“patrón patológico”** (obesidad endógena, mórbida o intrínseca), debido a síndromes somáticos dismórficos, lesiones del SNC o endocrinopatías de otros cuya obesidad está ligada etiopatogénicamente a la ingesta de dietas hipercalóricas y/o a la escasa actividad física y, quizás también a una predisposición genética para conservar y almacenar energía. Esta última, denominada **“obesidad simple”**, nutricional o exógena, abarca el 95% de los casos.

1.2. PREVALENCIA

La obesidad es el trastorno nutricional crónico más frecuente en la infancia. Se ha observado un incremento de su prevalencia en los últimos años, coincidiendo con cambios culturales, sociales y nutricionales de los países desarrollados, donde existe una mayor disponibilidad de nutrientes junto a un creciente sedentarismo y una disminución de la actividad física realizada por los niños y adolescentes.

Es difícil determinar con exactitud la frecuencia de obesidad tanto en niños como en adultos debido a los diferentes criterios utilizados para su diagnóstico, no sólo en relación con el método de valoración utilizado, sino también por los diferentes estándares para discernir entre lo normal y lo patológico.

En el año 1997 la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) realizó un estudio de recopilación de datos sobre prevalencia de obesidad a partir de distintas encuestas nutricionales en cuatro comunidades autónomas: Cataluña, el País Vasco, Madrid y Valencia. Estos trabajos epidemiológicos se realizaron con metodología y controles de calidad similares, en un intervalo de cinco años (1989-1994). Los resultados permitieron estimar una prevalencia de obesidad ($IMC \geq 30$) del 13,4% para la población española entre 25 y 60 años. La sobrecarga ponderal global (sobrepeso + obesidad) ($IMC \geq 25$) se situó en 58,9% para varones y 46,8% para las mujeres (Aranceta et al 1998).

El estudio SEEDO´2000 ha aportado una visión más completa de la realidad de la obesidad en España, sumando a los datos del estudio SEEDO´97 los números ahora recogidos en las comunidades andaluza, balear, canaria y gallega. Las cifras de prevalencia obtenidas ($IMC \geq 30$) fueron del **14,5%** (13,3% varones y 15,7% mujeres) mientras que la cifra global de sobrepeso y obesidad ($IMC \geq 25$) fue del **53,5%** (Aranceta et al 2003).

En el marco mundial, es en EEUU donde las cifras de obesidad alcanzan los valores más elevados. El análisis de los datos de la secuencia de estudios NHANES I, II y III (National Health and Examination Survey) puso de manifiesto un importante aumento de la prevalencia de la obesidad en EEUU. Mientras en el estudio NHANES I (1970-1974) el porcentaje de obesos fue del 14,1%, en el estudio NHANES III (1988-1994) aumentó hasta un 22,5%.

En Europa, es en Inglaterra donde se aprecia un mayor incremento de la prevalencia de obesos, habiendo pasando de un 6% para hombres y un 8% para mujeres en 1980 hasta un 13% y un 15%, respectivamente, en 1991. España se sitúa en un punto

intermedio entre los países del norte de Europa, Francia y Japón, con la prevalencia de obesos más baja, y los EEUU y los países del este de Europa, que presentan las frecuencias más altas (Calero et al 2003).

Más preocupante es el aumento de esta prevalencia. Rodríguez y cols. realizaron dos estudios transversales para ver el cambio en la prevalencia del sobrepeso y la obesidad ($IMC \geq 25$) en la población adulta española (≥ 16 años). Entre 1987 y el 1995/1997 hubo un aumento de 35,6% a 40,9% entre las mujeres y de 47,1% a 56,2% en varones.

En cuanto a la población infantil, el estudio nutricional PAIDOS '84, que utilizó como definición de obesidad el espesor del pliegue tricípital por encima de dos desviaciones estándar, demostró una prevalencia de obesidad en España del **4,9%** en niños de ambos sexos, entre 6 y 15 años. Hubo diferencias geográficas, variando desde 2,9% en Andalucía y 7,2% en norte del país.

En el último estudio a nivel nacional, el estudio ENKID (1998-2000), en un grupo que incluyó 3.534 niños y jóvenes con edades entre 2 y 24 años, la prevalencia de obesidad fue del **13,9%**, según el P97 de las tablas de Orbegozo, mientras la de sobrepeso y obesidad (P85) fue del 26,3%. Por zonas geográficas destacaron Canarias y el Sur (Andalucía), por encima de la media, y el noreste y el Levante, por debajo, mientras que el norte y el centro estuvieron en la media (Serra et al 2001).

Recientemente se ha descrito en un total de 1048 niños españoles, en edad prepúber (6 a 8 años), en un periodo que va de 1998 al 2000, una prevalencia de obesidad y sobrepeso en niños de 9,4% y 15,7%, respectivamente y en niñas de 10,5% y 18%, respectivamente (Garces et al 2005).

El estudio Cuatro Provincias realizado en España, completado en 1999, comparó variables antropométricas y bioquímicas en niños de 6-7 años procedentes de dos provincias con alta mortalidad por cardiopatía isquémica (CI) (Cádiz y Murcia) con los de dos provincias de baja mortalidad por dicha causa (Madrid y Orense). La prevalencia de obesidad infantil en las dos primeras provincias fue significativamente superior a la

de las dos últimas (15,9% y 14,1% en Cádiz y Murcia, respectivamente, frente al 8% y 9,4% en Madrid y Orense) (Garces et al 2002).

Existen estudios en áreas geográficas concretas de España que indican que la prevalencia de obesidad infantil está aumentando. Así, en Pontevedra se observó un incremento de la prevalencia en niños de 6 a 15 años a lo largo de un período de 10 años, de 1985 a 1995. El porcentaje de sobrepeso ($\geq P85$) pasó de 11,7% a 18,1% y el de obesidad ($\geq P95$), de 2,7% a 6,8% (Rios et al 1999). El estudio Pecna, 1987-1993, halló un aumento del 5% de la prevalencia de obesidad ($>P90$) en la población infanto-juvenil de Navarra, que pasó de 9,7% a 14,7% (Reparaz et al 1998). En un trabajo en la provincia de Cuenca (1992-1998), para edades entre 9 y 17 años, el sobrepeso (IMC 25-29,9), se incrementó de 20,9% a 26,6% y la obesidad (IMC ≥ 30) ascendió de 2,8% a 3,9% (Martínez et al 2002). En dos estudios transversales en Zaragoza también pudo comprobarse el incremento de la prevalencia de obesidad en ambos sexos, desde 1980 hasta 1995, particularmente en niños prepúberes (Moreno et al 2000).

Debido a la escasez de estudios de prevalencia de obesidad infantil en la comunidad autónoma andaluza, citamos la de dos poblaciones rurales pertenecientes a la Sierra Norte de la provincia de Sevilla, que usaron como criterio de obesidad un IMC $> P90$ en las tablas de Hernández y cols. La población de estudio estuvo formada por 523 niños con edades de 3-13 años. La prevalencia de obesidad fue del 22,6% en las Navas de la Concepción y del 23,5% en el Pedroso (Barrigüete et al 1999).

1.3. ETIOPATOGENIA

La etiopatogenia de la obesidad no está bien caracterizada, aceptándose que es una situación multifactorial entre la regulación de la energía corporal y el medio ambiente. La teoría predominante hoy en día es que se produce por la interacción de la predisposición genética y el entorno de la sociedad occidental.

1.3.1. FACTORES GENÉTICOS

Los avances en la investigación biomédica en los últimos diez años han demostrado que los factores genéticos predisponen claramente a un individuo dado a desarrollar obesidad (Loos et al 2003).

La magnitud de la contribución genética al desarrollo de la obesidad está bien documentada en múltiples estudios de familias, gemelos y personas en adopción. Una parte sustancial de la variación en la adiposidad humana puede atribuirse a la transmisión genética (Coady et al 2002). Muchos estudios han señalado que aproximadamente el 40-70% de la variación en el IMC puede atribuirse a factores genéticos (Kagawa et al 2002).

De esta manera, se ha podido determinar que el riesgo de obesidad extrema (IMC mayor de 45) es hasta 7-8 veces mayor en miembros de familias con este problema (Lee et al 1997).

Estudios longitudinales en gemelos adolescentes y adultos, tanto monocigóticos como dicigóticos, y en gemelos monocigóticos criados en diferentes familias, han demostrado el más alto índice de heredabilidad (alrededor del 70%), mientras que los estudios en adopción han demostrado índices bajos, de alrededor del 30% (Maes et al 1997; Vogler et al 1995).

Los genes de la obesidad codifican los componentes moleculares del sistema fisiológico que regula el peso corporal. Un elemento clave de este sistema es la hormona leptina, que es producida por el tejido adiposo y actúa en neuronas del cerebro, modulando su función (figura 1). Estos circuitos neuronales también regulan el gasto energético por sus efectos en varias moléculas importantes, como las proteínas desacopladoras (uncoupling protein) y el activador 1 PPAR-gamma 2 (peroxisome proliferator activated receptor gamma 2), regulador clave de los genes que controlan la termogénesis.

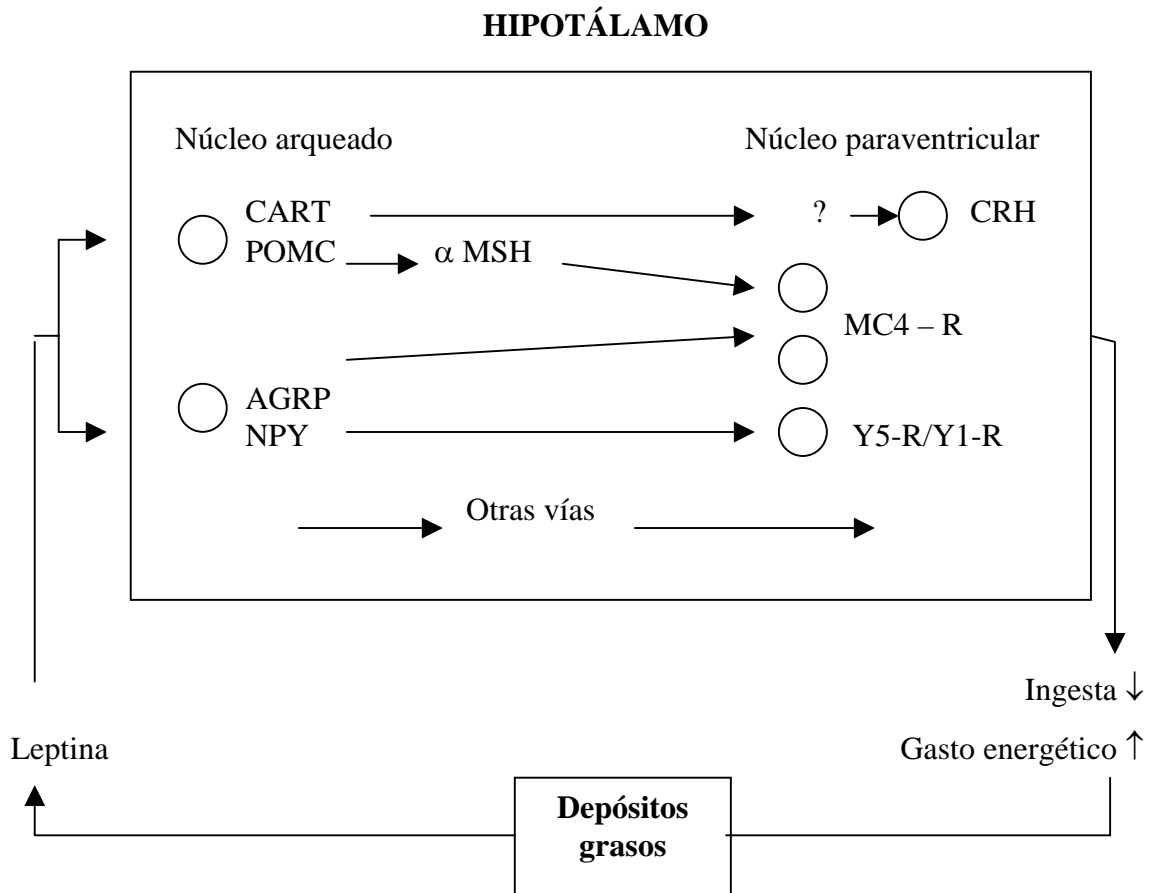


Figura 1. Circuitos neuronales modulados por la leptina. El receptor de leptina se expresa en el núcleo arqueado del hipotálamo en al menos dos tipos diferentes de neuronas. Un tipo expresa *POMC*, precursor de α MSH, y *CART*, dos neuropéptidos que disminuyen la ingesta. Otro tipo expresa *NPY* y *AGRP*, que incrementan la ingesta. La leptina estimula la actividad de las neuronas *POMC/CART* e inhibe la actividad de las neuronas *NPY/AGRP*. Así, en presencia de leptina, las neuronas *POMC/CART* están máximamente activas y se inhibe la ingesta; en ausencia de leptina, las neuronas *NPY/AGRP* están máximamente activas y queda estimulada la ingesta. El receptor de leptina se expresa además en otras neuronas y hay también otras vías implicadas en la regulación de la ingesta y del gasto energético. El *NPY* se une a diferentes tipos de receptores, entre ellos el *Y1-R* y el *Y5-R*. El péptido α MSH es un agonista de los receptores *MC4-R*, mientras que la *AGRP* es un antagonista de estos receptores. No se han identificado los receptores del péptido *CART*, ni su sitio de acción, si bien se sabe que *CART* activa neuronas productoras de *CRH*, lo cual contribuye a su efecto inhibitor de la ingesta. *AGRP*, péptido relacionado con el agouti (agouti-related peptide); *CART*,

tránsito regulado por cocaína y anfetamina (cocaine-and amphetamine-regulated transcript); *CRH*, hormona liberadora de corticotropina (corticotropin-releasing hormone); *MC4-R*, receptor de tipo 4 de las melanocortinas (melanocortin 4 receptor); α *MSH*, hormona estimulante de los melanocitos α (α melanocyte-stimulating hormone); *NPY*, neuropéptido Y; *POMC*, proopiomelanocortina (Serra et al 2001).

En los últimos años, se han clonado los genes responsables de formas monogénicas de obesidad en roedores y se han revelado genes candidatos interesantes para el estudio de las bases genéticas de la obesidad humana (Brockmann et al 2002). Se han identificado genes simples con mutaciones que dan lugar a obesidad en varias cepas de roedores, los cuales se han denominado *ob* (*deficientes en leptina*), *db* (*deficientes en el receptor de leptina*), *agouti*, *fat*, *tubby* y *mahogany*. Todos ellos codifican moléculas proteicas que parecen interactuar en vías fisiológicas, ejerciendo una gran influencia en la homeostasis energética, la regulación del peso corporal y el almacenamiento del tejido adiposo.

Aunque las diferencias de especies, obvias entre el ser humano y otros animales, no permiten una completa analogía comparativa en sus funciones biológicas, no se puede negar que la existencia de una inmensa variedad de modelos animales ha sido determinante para poder entender muchos aspectos de la genética y la fisiología de la obesidad humana (Diament et al 2003). Estos modelos, particularmente los roedores, han sido motivo de profunda investigación para tratar de identificar genes análogos en la especie humana, a través de la manufactura de cepas mutantes de ratones genéticamente modificados en los que se han podido dilucidar varias de las vías metabólicas que intervienen en la regulación del peso corporal (Inui et al 2003).

La obesidad monogénica es muy rara en la población general. Tiene a la obesidad infantil extrema como el cuadro dominante y es independiente de factores del medio ambiente. Los genes responsables se pueden dividir en dos categorías. La primera incluye los genes que codifican la leptina (Farooqi et al 2001), el receptor de leptina (Clement et al 1998) y la POMC (Challis et al 2002). Las mutaciones en estos genes incluyen formas recesivas y muy raras de obesidad asociadas a disfunciones endocrinas

múltiples. A la segunda categoría pertenecen formas no sindrómicas de obesidad relacionadas con mutaciones en el gen del receptor 4 de melanocortina, MC4R.

Investigadores franceses, ingleses, italianos, japoneses y españoles (Marti et al 2003) han descrito más de 30 mutaciones diferentes del receptor MC4R (Tao et al 2005). El fenotipo endocrinológico y metabólico es de obesidad moderada a grave, alteraciones escasas o poco significativas del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal y funciones neuroendocrinas normales respecto al crecimiento, la reproducción y la función tiroidea. Se asocia a una herencia codominante y tiene una mayor semejanza con la obesidad poligénica común que los otros trastornos genéticos monogénicos, pero con una edad de inicio mucho más temprana y una tendencia a la hiperfagia en la infancia, que tiende a desaparecer en la vida adulta.

A diferencia de las mutaciones encontradas en el gen de la leptina, su receptor LepR y POMC, que son muy excepcionales, la frecuencia de las mutaciones del receptor MC4R varían del 1 al 5% en diferentes poblaciones y en sujetos con un IMC mayor de 40 (Jacobson et al 2002).

La realidad nos obliga a aceptar que las formas más comunes de la obesidad son poligénicas. La obesidad es un complejo fenotipo multifactorial cuyas variantes resultan de la interacción de múltiples genes con factores del medio ambiente. El estudio de los genes de la obesidad humana común se engloba en dos amplias categorías que incluyen el enfoque del gen candidato único y el escaneo genómico amplio (Bastarrachea et al 2004).

En el estudio de asociación de gen candidato único tradicional, se investiga la asociación entre una variante genética específica y una variación fenotípica. Los genes candidatos que se han estudiado extensamente incluyen los involucrados en la regulación del gasto energético –proteínas no acopladoras (UCP), el receptor nuclear proliferador de peroxisomas gamma (PPAR γ) y el receptor adrenérgico β_3 -AR-, y los genes de la leptina y su receptor LepR (Macho et al 2000). En la actualidad, se han

descrito asociaciones positivas con fenotipos de obesidad para más de 70 genes (Chagnon et al 2003).

El segundo enfoque se denomina escaneo genómico amplio e intenta detectar regiones cromosómicas como los locus de rasgos cuantitativos (*quantitative trait loci*, QTL por sus siglas en inglés) y, finalmente, genes dentro de esas regiones o QTL, en los que se pueda demostrar vínculos con la obesidad en una colección amplia de núcleos familiares. La identificación de estas regiones en el genoma comienza a demostrar evidencia consistente para vínculos con la diabetes tipo 2 (Duggirala et al 2003) y la obesidad. Es muy notable que tres de estas regiones genómicas (3p, 15p y 20q) demuestran un vínculo consistente y sólido para la diabetes tipo 2 y la obesidad, lo que induce a pensar en una arquitectura genética causal común de fondo, compatible con las observaciones epidemiológicas relacionadas con la constelación de alteraciones metabólicas que ocurren simultáneamente en individuos que padecen estas enfermedades (Walder et al 2003).

Varios genes candidatos potenciales se han identificado en estas tres regiones, que codifican productos de expresión proteica. Los más relevantes son el gen de AMP1, que codifica la adiponectina; el gen del transportador de la glucosa GLUT2; el gen de ApoD, que es parte integral de la lipoproteína de alta densidad en el cromosoma 3; el gen del receptor del factor de crecimiento semejante a la insulina 1, en el cromosoma 15; en el cromosoma 20, los genes *agouti-signalling protein* (ASIP), un potente inhibidor de MC3R MC4R, el gen GNAS1, cuyas variantes se han asociado a la osteodistrofia hereditaria de Albright, y el gen CEBPB (*CAAT/enhancer-binding-protein beta*), que tiene un papel significativo en la diferenciación del adipocito (Loos et al 2003).

Este patrón coherente de hallazgos adquiere un significado con importantes implicaciones de salud pública porque implica la existencia de un número discreto de genes específicos cuyas variaciones ejercen una fuerte influencia en el desarrollo de la obesidad, con efectos comunes en la población general.

Finalmente, la tecnología más avanzada, que integra el uso de perfiles de expresión y la localización genómica, parece dirigirse a la identificación de genes candidatos para el desarrollo de enfermedades complejas, comunes y poligénicas, como la obesidad y la diabetes tipo 2. Un ejemplo es el descubrimiento de los genes *tanis* (Gao et al 2003) y *beacon* (Jowett et al 2004; Collier et al 2000) al combinar datos del transcriptoma y del genoma. Se puede anticipar que la incorporación de datos proteómicos en este modelo incrementará el poder para describir nuevos genes.

1.3.2. FACTORES AMBIENTALES

Aunque avances recientes han resaltado la importante contribución de los factores genéticos a la hora de determinar la susceptibilidad individual para el desarrollo de la obesidad, es obvio que su alta prevalencia no puede atribuirse a un cambio drástico en nuestros genes en las últimas décadas. Parece ser que la epidemia de la obesidad debe considerarse como una respuesta secundaria a un medio ambiente “obesógeno”.

No cabe la menor duda de que esta epidemia se ha ramificado desde las naciones altamente industrializadas, con niveles de ingresos elevados, hacia las naciones en vías de desarrollo, con escaso potencial económico e industrial, que han moldeado sus hábitos, con cambios en su urbanización, con el uso de tecnología sofisticada y con el acceso fácil e inmediato a cantidades abundantes de comida procesada, lo que ha provocado un drástico y constante *cambio en el estilo de vida* en estos países hacia el sedentarismo, la ingesta de dietas con un contenido alto de grasa saturada y de alimentos calóricamente densos (Popkin et al 2002).

Esta pronunciada transición nutricional y de estilo de vida ha alcanzado a Asia, América Latina, Próximo Oriente y el norte de África, dando como resultado que en esta inmensa población se observen tendencias similares a las observadas actualmente en EE.UU.

El curso y la prevalencia de la obesidad también reciben una fuerte influencia secundaria a la *globalización económica*, cuya tendencia es dirigir las oportunidades

laborales hacia actividades que prácticamente demandan un nulo gasto de energía comparadas con las del pasado, cuando las actividades remuneradas demandaban trabajos de intensa labor física como la agricultura. Este estilo de vida sedentario es desafortunadamente apuntalado con actividades recreativas orientadas a entretener a las masas como la televisión (Caballero et al 2001).

Un ambiente favorable es también necesario para la expresión de la obesidad en la infancia. Y qué duda cabe que el nuestro lo es. El estilo de vida occidental, que se caracteriza por sedentarismo, termoneutralidad y excesiva oferta alimentaria, vinculada a una presión publicitaria fortísima, alcanza ya a la edad infantil y juvenil. Las dos primeras características suponen una disminución del gasto diario difícil de cuantificar, pero que puede representar diferencias de hasta 500 Kcal/día entre niños sedentarios (ordenador, TV, vídeo, etc.) y niños deportistas, siendo éste un factor desencadenante de obesidad en los adultos (Vázquez et al 2003).

La influencia que pueden tener diferentes aspectos del medio ambiente sobre la aparición de obesidad en el niño ha sido ampliamente estudiada, aunque sin que se haya llegado a conclusiones definitivas.

El aumento en el nivel socioeconómico conlleva un incremento en la prevalencia de obesidad, como puede comprobarse en los países en vías de desarrollo, así como en la emigración a áreas urbanas, con un cambio en los hábitos nutricionales, con una mayor ingesta de alimentos ricos en grasas.

La ingesta de alimentos de origen animal con un elevado contenido graso, así como los refrescos, se han revelado en el estudio enkid como un factor asociado al exceso ponderal (Serra-Majem et al 2002). El análisis del patrón alimentario del estudio CAENPE muestra que la prevalencia de obesidad es menor en los niños que siguen un patrón de dieta mediterránea. Los alimentos de la llamada comida rápida (*fast food*) incorporan todos los elementos alimentarios nocivos para la prevención de la obesidad: grasa saturada, grasa trans, un elevado índice glucémico, una alta densidad energética, grandes porciones (promociones 2 x 1) y escasez de fibra, micronutrientes y

antioxidantes. Su consumo se eleva en la población infantil y juvenil (French et al 2001).

Otros factores del entorno, como ser hijo único o ser el último de la serie, pertenecer a una familia con un solo progenitor, un exceso de horas de televisión, un aumento en la ingesta de alimentos entre horas y una disminución de las horas de sueño, parecen relacionarse positivamente con el desarrollo de obesidad en la infancia (Vázquez et al 2003).

1.3.3. FACTORES PSICOLÓGICOS

En la etiopatogenia de la obesidad también son importantes *factores psicológicos*. Hay muchas obesidades secundarias a crisis de bulimia. En otras ocasiones, existe una neurosis de ansiedad que es compensada mediante la ingesta de alimentos. La obesidad produce, por otro lado, trastornos psicológicos secundarios en el niño y el joven. Éstos se deben a la falta de autoestima y a la dificultad para la integración en el grupo de amigos, secundaria, entre otras razones, a los problemas para la realización de actividades físicas propias de la edad.

1.3.4. VIRUS

A nivel todavía especulativo se ha postulado que en el incremento de la prevalencia de la obesidad podrían incluirse las *infecciones virales*. Hasta el momento se han identificado varios virus capaces de producir obesidad en animales, como ocurre con la inoculación de adenovirus 5 a modelos de ratones descrito recientemente (So et al 2005). En el hombre, se ha propuesto la asociación de la obesidad y el adenovirus-36, posibilidad especulativa pero apoyada por la aparición de una mayor prevalencia de anticuerpos anti-Ad36 en sujetos obesos frente a adultos delgados (Atkinson et al 2005). De modo adicional se ha señalado la coincidencia temporal del descubrimiento de este subtipo de adenovirus en el año 1980 con el incremento mundial de la enfermedad (Wigand et al 1980). También se ha asociado con el SMAM-1, un adenovirus avian. Aunque se necesita más investigación para definir los mecanismos y el papel de dichos

patógenos en la etiología de la obesidad, éstos deberían incluirse en la larga lista de factores etiológicos potenciales para la misma (Dhurandhar et al 2004).

1.4. MEDICIÓN DE LA GRASA

Desde el punto de vista de la investigación existen diversas técnicas más o menos sofisticadas para determinar de forma más exacta la grasa y la composición corporal pero que por su complejidad técnica o alto coste sólo se utilizan para realizar trabajos clínicos con un número reducido de pacientes: densitometría, técnicas dilucionales, interactancia infrarroja, impedanciometría, activación de neutrones, absorciometría de doble fotón (Dexa) (Sopher et al 2004), ultrasonidos (ecografía), tomografía computarizada y resonancia magnética nuclear.

Por otra parte, desde una perspectiva clínica y con objetivos epidemiológicos, se utilizan fundamentalmente técnicas antropométricas, basadas en la medición del peso, talla, circunferencias y pliegues cutáneos (según edad y sexo), con los que se establecen una serie de índices.

Algunas de las medidas e índices antropométricos más utilizados en la consulta para el diagnóstico del aumento del tejido graso y su distribución corporal, de forma indirecta, se exponen a continuación:

1.4.1. LAS RELACIONES PESO/TALLA

Ampliamente utilizadas debido a su simplicidad, entre ellas las más representativas son:

a.- Relación lineal peso/talla (o peso relativo): compara el peso real del niño con el peso “ideal” de un niño que tuviese su misma talla. Existen gráficas y tablas que señalan los distintos percentiles de peso para diferentes tallas. Se formularía:

peso real / peso “ideal” para la talla del niño x 100

El peso “ideal” es el que corresponde al P50 para la talla y sexo del niño. En general se considera que un niño es obeso cuando su peso real es superior al 120% del peso ideal, estableciéndose distintos grados de obesidad. Igualmente, si el peso del paciente se encuentra por encima del P95 que corresponde a un niño de su misma talla y sexo, se considera obeso.

b.- Índice nutricional de Schuckla: relaciona el cociente del peso y talla del paciente con el cociente del peso y talla media para su edad. Su fórmula es la siguiente:

$$\frac{(\text{Peso actual} / \text{Talla actual})}{(\text{Peso en P50 para la edad} / \text{Talla en P50 para la edad})} \times 100$$

c.- Índice de masa corporal (IMC) o índice de Quetelet. Es el que mejor correlación tiene con el porcentaje de grasa corporal, muy útil para valorar la adiposidad. Se calcula por la fórmula:

$$\text{Peso (Kg)} / \text{Talla}^2 \text{ (metros)}.$$

En los adultos es relativamente constante, de modo que cuando su valor es superior a 30 se habla de obesidad y cuando está entre 25 y 30, de sobrepeso. El IMC en el niño es variable y va cambiando con la edad, dependiendo de los distintos periodos fisiológicos del acúmulo de grasa. Así, se eleva durante el primer año y luego desciende para volver a subir a partir de los seis años, admitiéndose que el niño obeso a esta edad tiene un riesgo elevado de seguir siéndolo en la adolescencia y, a su vez, el adolescente obeso de llegar a ser un adulto obeso. Hernández y cols. han confeccionado unas gráficas donde se señalan los percentiles 3 al 97 de la población española masculina y femenina hasta los 18 años. En general, se considera obesidad si el IMC es superior al P90 y sobrepeso si es superior al P85 para la edad y sexo.

Con frecuencia el índice de masa corporal se expresa como porcentaje del IMC ideal de un niño de su misma edad con peso y talla en el P50:

$$(\text{IMC del niño} / \text{IMC de un niño peso y talla en P50 para la edad}) \times 100.$$

Este porcentaje será 100 en un niño de peso y talla media, 110 en caso de sobrepeso y superior a 120 en caso de obesidad (Figura 2).

Normalidad	90 – 110 %
Sobrepeso	110 – 120 %
Obesidad Leve	120 – 140 %
Obesidad Moderada	140 – 160 %
Obesidad Intensa	160 – 200 %
Obesidad Mórbida	> 200 %

Figura 2. Grado de obesidad según peso ideal/índice nutricional % IMC.

1.4.2. MEDIDA DE LOS PLIEGUES CUTÁNEOS

La valoración de los pliegues grasos exige la utilización de un instrumento (caliper) que requiere práctica y entrenamiento en su manejo ya que la variabilidad en las medidas puede ser muy importante (11-24%) (Bray et al 1978). Conforme aumenta el grado de adiposidad, el error en las mediciones también sube. Incluso los pliegues pueden superar la capacidad de medida de los instrumentos. Por todo ello, en la clínica diaria resulta poco práctica su aplicación.

Se aconseja medir cuatro pliegues: tricipital, bicipital, subescapular y suprailíaco, convencionalmente en el lado izquierdo. El pliegue del tríceps es el más útil para valorar el porcentaje global de grasa y la obesidad periférica, mientras que el pliegue subescapular valora preferentemente la grasa del tronco. Se aconseja medir los cuatro pliegues, aunque en la práctica sólo se suele medir el tricipital, quedando el resto para

trabajos de investigación. Se han propuesto diversas ecuaciones para determinar la cantidad de grasa corporal total a partir de los pliegues cutáneos, pero existe gran imprecisión. En el estudio PAIDOS '84 se han obtenido gráficas sobre los percentiles de pliegues en diversas zonas del cuerpo. En general, se considera que un niño es obeso cuando el espesor del pliegue tricípital es superior al percentil 95 o 2DE de la media.

Posteriormente se ha introducido la medida del pliegue submandibular, que parece tener buenas correlaciones con otros parámetros nutricionales de medición de grasa.

1.4.3. CIRCUNFERENCIAS

Se utilizan para valorar la distribución de la grasa. Son muy útiles en adolescentes, en los que la actuación de las hormonas sexuales determinan el inicio del acúmulo de grasa con patrones similares al adulto. En los niños tiene menos interés puesto que suelen tener una distribución homogénea y generalizada de la grasa. Entre las circunferencias más utilizadas tenemos:

- a- Circunferencia cintura / cadera:** Una relación superior a 1 en el hombre y a 0,9 en la mujer define la obesidad “androide” (central o visceral), también llamada tipo “manzana”, caracterizada por una excesiva acumulación de grasa en la región abdominal. Se relaciona con la existencia de hiperinsulinemia, resistencia periférica a la insulina, trastornos de la tolerancia a la glucosa, predisposición a enfermedad coronaria, aterosclerosis, hipertensión y diabetes mellitus tipo 2. Valores inferiores a 0,85 en hombres y a 0,75 en mujeres define la obesidad “ginecoide” (periférica) o tipo “pera”, con acúmulo de grasa en la región femoral, preferentemente en caderas y muslos, cuyos riesgos fundamentales son las alteraciones venosas y la litiasis biliar.
- b- Circunferencia cintura /muslo:** Parece tener mayor valor como predictor de obesidad en la edad adulta y de riesgo coronario (Van Lenthe et al 1996; Mueller et al 1989). Un índice cintura/muslo inferior a 1,6 en el varón y a 1,4 en la mujer, refuerza el diagnóstico de obesidad glúteo-femoral o de tipo ginecoide.

El principal inconveniente para el uso de estas medidas es su deficiente estandarización en el niño, por lo que es necesario una experiencia más amplia antes de que puedan introducirse en la clínica de manera rutinaria. Moreno y cols. han publicado los valores normales en niños españoles de 6 a 15 años, lo que sin duda contribuirá a su difusión (Moreno et al 1998).

2. RESISTENCIA A LA INSULINA

2.1. CONCEPTO DE RI Y SU PAPEL EN EL DESARROLLO DE LA DIABETES TIPO 2.

La insulinosensibilidad queda definida como el cambio en la desaparición de glucosa plasmática determinado por el cambio por unidad de concentración de insulina. Se habla de insulinoresistencia cuando se observa una respuesta biológica por debajo de lo normal a una concentración dada de insulina. Aunque los efectos de la insulina son pleiotrópicos, el término <<insulinoresistencia>> se refiere típicamente a las acciones de la insulina sobre la homeóstasis de la glucosa.

La mayoría de los individuos que avanzan hacia el desarrollo de diabetes tipo 2 experimentan un deterioro progresivo de la tolerancia a la glucosa a lo largo del tiempo. Normalmente progresan de un estado de normoglucemia a intolerancia a la glucosa y finalmente a una diabetes desarrollada (Caballero et al 2004).

La diabetes mellitus tipo 2 representa el estadio final de un síndrome metabólico progresivo y crónico, de larga evolución, en el que desempeña un papel evidente la resistencia a la insulina, asociada con hiperinsulinemia, obesidad, dislipoproteinemia, hipertensión arterial y aterosclerosis prematura.

La RI está presente normalmente durante años antes del desarrollo de cualquier anomalía en los niveles de glucosa, por lo que no sorprende que los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tengan ya complicaciones macro y microvasculares cuando se hace el diagnóstico inicial.

Los sujetos en estadio I tienen una tolerancia a la glucosa normal debido a la capacidad de sus células β para compensar el estado de insulinoresistencia (hiperinsulinemia); en esta fase, pueden ser ya indicativos de una resistencia a la insulina un aumento de triglicéridos y de la ratio cintura/cadera y una disminución de los niveles de HDLc y se debe iniciar una acción terapéutica. En el estadio II, hay una intolerancia a la glucosa tras una carga de glucosa oral (75 g), debido a una deficiencia

en la secreción de insulina y finalmente, en el estadio III, cuando la demanda de insulina aumenta por el empeoramiento de la resistencia a la insulina y las células beta fallan en incrementar su producción, sobreviene la hiperglucemia (también contribuye a la misma la producción endógena de glucosa, probablemente secundaria a la resistencia hepática a la insulina), instaurándose una diabetes mellitus tipo 2 (Gerich et al 2003; Beck-Nielsen et al 1994). Esta secuencia temporal de RI, intolerancia a la glucosa y diabetes se acompaña de un empeoramiento progresivo de las alteraciones funcionales de la circulación coronaria (vasodilatación dependiente del endotelio) (Prior et al 2005).

2.2. FISIOPATOLOGÍA Y PATOGÉNESIS DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA

El espectro de la resistencia a la insulina es amplio y muy heterogéneo. Es muy probable que sea el resultado de la interacción entre una compleja base genética y diferentes factores medioambientales.

2.2.1. TEJIDOS DIANA: MÚSCULO, HÍGADO Y TEJIDO ADIPOSO

El término “resistencia a la insulina” hace referencia a la incapacidad de la insulina para promover la captación de glucosa en los tejidos periféricos, como músculo esquelético y tejido adiposo (Caballero et al 2004), medida con la técnica del clamp euglucémico hiperinsulinémico (DeFronzo et al 1979). Sin embargo, también son reguladas por la insulina la lipólisis en el tejido adiposo y la producción de glucosa hepática.

La insulina favorece la captación de ácidos grasos libres (AGL) por el adipocito estimulando la lipoproteína lipasa (LPL), que a su vez media la liberación de AGL de los triglicéridos de las lipoproteínas plasmáticas (VLDL y quilomicrones). Éstos entran por difusión pasiva y por transporte transmembrana facilitado. La insulina estimula el transporte de glucosa al interior del adipocito, incrementando la disponibilidad de glicerol-3 fosfato para la síntesis de triglicéridos. También tiene un efecto estimulador de otras enzimas lipogénicas. Por inhibir la lipasa hormono-sensible, reduce la lipólisis

intracelular de los triglicéridos del citosol, por tanto favoreciendo el almacenamiento de triglicéridos en el adipocito.

En el hígado, esta hormona favorece el paso de glucosa al interior celular, la síntesis de glucógeno por activación de la glucógenosintetasa e inactivación simultánea de la fosforilasa y frena la neoglucogénesis hepática, con lo que disminuyen los niveles plasmáticos de glucosa.

2.2.2. PATOGÉNESIS DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA.

2.2.2.1. BASE GENÉTICA

La RI es un buen predictor del riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, siendo especialmente valorable en aquellos individuos que tienen factores de riesgo adicionales para diabetes, como aquéllos con una historia familiar de la enfermedad (Goldfine et al 2003).

Las variaciones en la sensibilidad a la insulina observadas entre diferentes etnias y la evidencia de su transmisión familiar (demostrada por estudios en gemelos y agrupamiento familiar de la diabetes tipo 2), indican que la acción de la insulina se halla genéticamente determinada. Se intentan definir genes candidatos basados en el conocimiento de la cadena de señales de la insulina (Reaven et al 1999).

Esta cadena a nivel celular es mediada por la unión a su receptor específico, que estimula la autofosforilación de la región intracelular de la subunidad β del receptor (Kasuga et al 1982). Una disminución de esta autoactivación en el músculo y en el adipocito de pacientes con diabetes tipo 2 se han descrito por varios pero no todos los investigadores.

La insulina causa activación de su receptor y fosforilación de las proteínas sustratos del receptor de la insulina (IRS) 1, 2, 3 y 4, que da lugar a la activación de la fosfatidilinositol 3 quinasa (PI-3K), que permite la generación de PIP3 (fosfatidilinositol 3, 4, 5 fosfato) y que a través de las vías PKB/AKT (proteín quinasa

B) y PKC (proteín quinasa C) λ/ζ activan al transportador 4 de glucosa (GLUT4) (Häring et al 1999). Mediante la vía AKT, la insulina estimula la producción de óxido nítrico en las células endoteliales y la captación de glucosa en el músculo y el tejido adiposo. Este transporte de glucosa estimulado por la insulina permite, al tener diferentes cascadas de señalización, que se desarrollen mecanismos compensadores si tiene lugar alguna mutación génica en una de las vías.

En contraste, la insulina en el lecho vascular puede tener otros efectos proaterogénicos, como la estimulación de la migración y el crecimiento de las células musculares lisas y la producción de PAI-1, mediante la vía MAPK (mitogen-activated protein kinase) (Hsueh et al 2003). Quizás algunos individuos en riesgo de diabetes tipo 2 tengan defectos compartidos en la vía del PI-3K en músculo esquelético, grasa y células endoteliales, con una vía MAPK intacta, como se describe en las ratas Zucker, un modelo animal bien conocido de RI (Jiang et al 1999).

Entre los genes candidatos que se han estudiado en relación con la resistencia a la insulina y la diabetes 2 tenemos: receptor de la insulina (estas mutaciones no son frecuentes y sólo un número pequeño de individuos pueden tener mutaciones que contribuyan a la RI, probablemente en relación con otros defectos genéticos todavía no identificados), IRS-1 y 2 (la alta prevalencia de estas mutaciones en sujetos sanos no va a favor de un papel importante en el desarrollo de diabetes 2 en el hombre), PI 3-quinasa (algunas mutaciones se asocian con resistencia y otras con mayor sensibilidad a la insulina).

Otros genes candidatos, independientes de esta cadena, son mutaciones del promotor de la glucoquinasa hepática, del GLUT 4, de la glucogenosintetasa y de la proteína fosfatasa-1, entre otras, pero estas mutaciones no se asocian con resistencia a la insulina o diabetes tipo 2, excepto en casos excepcionales (Kahn et al 1996).

Puede concluirse de los estudios actuales que las mutaciones heterocigotas de las moléculas de señalización de la insulina son relativamente frecuentes en humanos. Sin embargo, en la mayoría de los casos no son suficientes para causar RI o diabetes tipo 2.

Sin embargo, si tienen lugar de forma homocigota o se asocian con mutaciones de otras proteínas de dicha cadena, podrían conducir en última instancia a resistencia a la insulina y diabetes tipo 2. Ello iría en consonancia con la patogénesis poligénica postulada para la diabetes 2.

2.2.2.2. RESISTENCIA A LA INSULINA RELACIONADA CON LA INACTIVIDAD FÍSICA

La obesidad y la falta de ejercicio físico son factores que contribuyen de forma importante a la resistencia a la insulina. Se ha demostrado que la sensibilidad a la insulina puede mejorar con el ejercicio, independientemente de la pérdida de peso y de los cambios en la composición corporal (Koopman et al 2005; Carroll et al 2004). En el estudio STRRIDE la realización de ejercicio, en un amplio rango de intensidad, mejoró la resistencia a la insulina en adultos de edad media inactivos y con sobrepeso respecto a un grupo control (Houmard et al 2004).

La mayoría de estos estudios se refieren al efecto del ejercicio en el músculo esquelético. Hay evidencia de que su entrenamiento conduce a un cambio en la expresión de elementos de señalización de la insulina, en particular de los transportadores de glucosa (Ivy et al 2004). En familiares resistentes a la insulina de pacientes con diabetes tipo 2, seis semanas de entrenamiento causó un aumento en la captación de glucosa y síntesis de glucógeno, que condujo a mejorar la sensibilidad a la insulina (Perseghin et al 1996). Además, con el ejercicio aumenta el flujo sanguíneo y la disponibilidad de insulina en los tejidos diana, contribuyendo a la mejoría metabólica (Hespele et al 1995). Otro efecto del ejercicio no insulín-dependiente es la liberación de bradiquinina local, que estimula la captación de glucosa (Kishi et al 1998).

La resistencia a la insulina del hígado también puede mejorar, como se ha visto por una disminución significativa de la producción de glucosa hepática después del ejercicio (DeFronzo et al 1987). Por otra parte, los adipocitos pueden aumentar la captación de glucosa en respuesta a la insulina después de un ejercicio agudo (Koivisto et al 1987). Por tanto, se acepta generalmente que el músculo, el hígado y la grasa contribuyen a mejorar la sensibilidad a la insulina inducida por el ejercicio físico.

2.2.2.3. RESISTENCIA INSULÍNICA EN LA OBESIDAD

Se describe una relación lineal entre IMC y resistencia a la insulina. Al hacer tres grupos de sujetos en relación con el grado de RI, aproximadamente el 70% de aquellos con una menor RI son de masa corporal normal y más del 80% del grupo con mayor RI tienen sobrepeso u obesidad (Abbasi et al 2002). Aunque esto claramente demuestra la relación fuerte que existe entre resistencia a la insulina y obesidad, es importante resaltar que el 18% de los sujetos de este último grupo son de masa corporal normal. Esto sugiere que otros factores adicionales intervienen en la RI.

La resistencia a la insulina asociada a la obesidad puede derivar en una diabetes y propiciar una hiperinsulinemia secundaria, que favorece que el tejido adiposo siga creciendo (cuando la resistencia a los efectos de la insulina es menos acusada en el tejido adiposo que en el músculo) (Serra et al 2001). Ésta, a su vez, se ha relacionado con el inicio de hipertensión, dislipemia y disfunción de la célula β (Vega et al 2004).

La secuencia de eventos en la obesidad puede ser la siguiente. En presencia de un balance de energía neto positivo (favorecido por el aumento de la ingesta calórica y estilo de vida sedentario) hay una acumulación de triglicéridos en varios tejidos, principalmente en el adiposo. Las células adiposas podrían adaptativamente limitar más acúmulo de grasa, defendiéndose contra la sobrecarga calórica, desarrollando resistencia contra los efectos anabólicos de la insulina (que tiene a su vez un componente genético), que conlleva un aumento de la lipólisis en dicho tejido y un gran flujo de AGL hacia tejidos no adiposos, que acumularían triglicéridos, desarrollando las manifestaciones metabólicas que caracterizan a la resistencia a la insulina. El acúmulo de triglicéridos citosólico en los tejidos no adiposos, como músculo e hígado estaría unido con el desarrollo de resistencia a la insulina, ya que estos tejidos también intentan autoprotgerse de la sobrecarga de energía. La resistencia a la insulina impone un estrés crónico en las células β pancreáticas, que pueden fracasar en hipersecretar insulina, y los mismos mecanismos que conducen a la resistencia a la insulina pueden resultar al final en disfunción y daño de la célula β (Raz et al 2005) (figura 3).

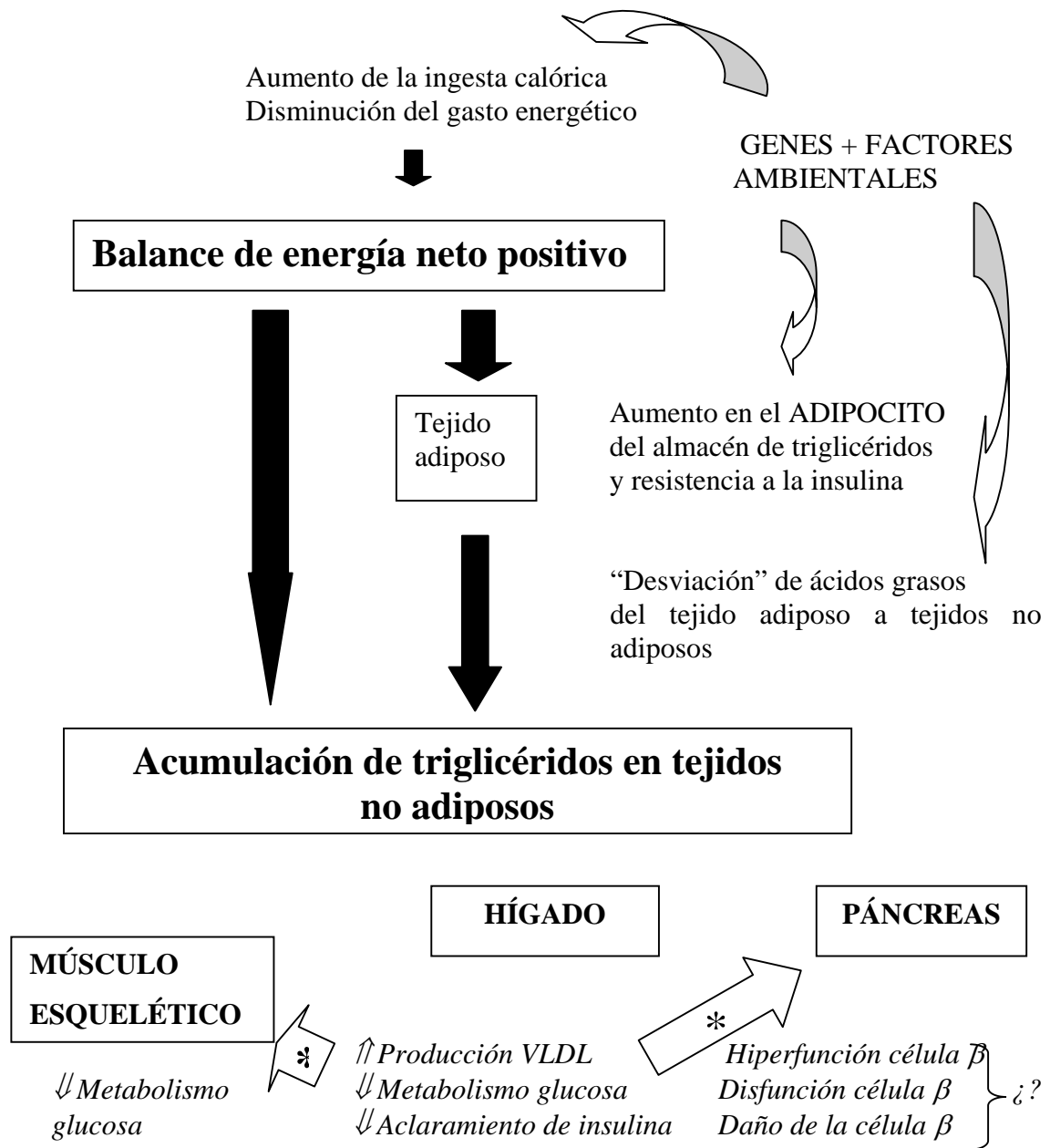


Figura 3. Balance de energía neto positiva excediendo la capacidad de almacenamiento del tejido adiposo, conduciendo a glucolipotoxicidad.

* Llegada de lipoproteínas ricas en triglicéridos desde el hígado a músculo y páncreas.

La obesidad per se puede alterar el metabolismo de la glucosa, mediante su acción en tres tejidos: músculo esquelético, hígado y células beta pancreáticas.

Entre las moléculas derivadas de los adipocitos, los ácidos grasos libres se han implicado en la patogénesis de la RI. Los AGL son la fuente primaria de energía de

nutrientes en el estado de ayuno. En la obesidad, sin embargo, el flujo de los mismos excede las necesidades tisulares y se desarrollan mecanismos de defensa cuyas consecuencias contribuyen indudablemente a favorecer factores de riesgo metabólicos.

A) OBESIDAD Y RESISTENCIA A LA INSULINA EN EL MÚSCULO

Los sujetos delgados tienen una captación de glucosa fundamentalmente por el tejido muscular, mientras que en los obesos la captación se realiza en los adipocitos. Esta marcada resistencia insulínica en el tejido muscular podría ser un mecanismo importante que contribuyera a la perpetuación de la obesidad, ya que la transferencia de nutrientes al tejido adiposo podría causar hipertrofia e hiperplasia de ese tejido. Existen varias teorías que intentan explicar esta RI del músculo en la obesidad.

En primer lugar, el aumento de la liberación de AGL del tejido adiposo causa aumento de su captación por el músculo. Múltiples hipótesis han intentado explicar cómo este exceso de ácidos grasos causa RI en el músculo. Randle et al postularon hace muchos años el ciclo ácido graso-glucosa. Según esta hipótesis, la oxidación de este exceso de AGL disminuye la de glucosa. Presumiblemente un bloqueo en la acumulación de glucosa reduce su captación celular.

En segundo lugar, se han sugerido otras vías alternativas de RI. La lipólisis parcial de ácidos grasos, que están presentes en exceso, produce más diacilglicerol, que activa la proteína quinasa theta (Shulman et al 2000). Esta última estimula la serín fosforilación de moléculas de señalización de la insulina (receptor de la insulina, IRS-1 e IRS-2), interfiriendo con la tirosín fosforilación normal. A su vez, la presencia de un exceso de citoquinas inflamatorias liberadas del tejido adiposo también puede activar vías que aumenten la serín fosforilación de las moléculas de señalización de la insulina.

Otras vías se han propuesto para explicar los efectos del exceso de ácidos grasos en la RI del músculo (Ruderman et al 1999). Finalmente, la adiponectina liberada del tejido adiposo aumenta la acción de la insulina (Abbasi et al 2004), por lo que una deficiencia de la misma en personas obesas puede acentuar la RI en el músculo.

La obesidad causa resistencia a la insulina en el músculo, que predispone al desarrollo de hiperglucemia, que se evita en un principio con una hiperinsulinemia compensadora, cuyo mecanismo no se conoce bien.

B) OBESIDAD Y RESISTENCIA A LA INSULINA HEPÁTICA

La llegada en exceso de AGL al hígado aumenta su contenido en triglicéridos (hígado graso) (Grundy et al 2000). La acumulación de grasa en el hígado aparentemente produce RI, como ocurre en el músculo. La disminución de la acción de la insulina en el hígado conlleva un aumento de la gluconeogénesis y de la salida de glucosa hepática.

La obesidad por si sola es un estímulo para el aumento de la gluconeogénesis, incluso en personas que no tienen diabetes. Es debido a un aumento de la llegada de AGL y de glicerol, el conductor de la oxidación de ácidos grasos para la síntesis de glucosa. Aunque está aumentada, sin embargo, es más baja en personas obesas que en diabéticas tipo 2. No produce hiperglucemia hasta que los niveles de insulina comienzan a fallar (Paquot et al 2002).

Este acúmulo de grasa también se asocia con un aumento de la síntesis hepática de PAI-1, fibrinógeno y citoquinas inflamatorias, que favorece un estado protrombótico y proinflamatorio en la obesidad (Juhan-Vague et al 2002a).

El hígado graso favorece la existencia de una dislipemia aterogénica. Es un estímulo para un aumento en la formación y secreción de partículas VLDL. El resultado es la elevación de los niveles séricos de triglicéridos, apo B y partículas LDL pequeñas. La hipertrigliceridemia reduce las concentraciones de HDL colesterol mediante el intercambio de triglicéridos VLDL con ésteres de colesterol HDL. La reducción de HDL colesterol es acentuada por el aumento en la síntesis de lipasa hepática que tiene lugar en personas obesas con hígado graso; la lipasa degrada las partículas HDL, transformando HDL grandes en pequeñas (Ginsberg et al 2005).

C) OBESIDAD Y CÉLULAS β PANCREÁTICAS

Todavía es una cuestión sin resolver si la obesidad de larga evolución interfiere con la función de la célula β o incluso la destruye. Lo que está claro es que cuando se desarrolla una hiperglucemia de cualquier grado, parece que hay un defecto subyacente en la secreción de insulina. Esto podría ser el resultado de factores genéticos o de la edad, que hace deficitaria la capacidad de las células β para producir insulina. Según esto, la obesidad induce resistencia a la insulina, que, cuando se combina con un defecto de la célula β que es independiente, produce hiperglucemia (Grundy et al 2004a).

También cabría la posibilidad, aunque es una hipótesis sin confirmación, que el aumento de productos liberados por el tejido adiposo en la obesidad, como ácidos grasos libres, citoquinas inflamatorias, leptina y un descenso de adiponectina pudiera tener un efecto en la célula β . Se desconoce si la resistencia a la insulina de forma prolongada y la hiperglucemia pudieran conducir a cambios patológicos en las células β y aumentar su apoptosis. A pesar de esto la mayoría de los investigadores piensan que se requieren más factores que la obesidad para el fracaso de la célula β . Esta visión se ve apoyada por el hecho de que algunas personas obesas durante mucho tiempo nunca desarrollan diabetes. De todas formas, si la obesidad puede contribuir a la pérdida o disfunción de la célula β sigue siendo una cuestión abierta (Grundy et al 2004a).

D) SIGNIFICADO DE LA DISTRIBUCIÓN DE LA GRASA CORPORAL

En el adulto, la distribución de la grasa (especialmente abdominal), más que el grado de obesidad, es importante en el desarrollo de resistencia a la insulina y de los trastornos metabólicos que la acompañan (NCEP 2002). Una idea es que este tejido adiposo es más resistente a la insulina que el glúteo-femoral y, por tanto, libera más productos metabólicamente activos a la circulación. Otro concepto es que los productos liberados del tejido adiposo visceral entran en la circulación portal llegando directamente al hígado, produciendo respuestas que empeoran el síndrome metabólico (Lebovitz et al 2003).

Aunque hay evidencia para pensar que esto es así, otros investigadores (Abbasi et al 2002), creen que el desarrollo de factores de riesgo metabólicos depende más del contenido total de grasa corporal que de su distribución.

La asociación entre diferentes distribuciones de la grasa corporal y expresión del síndrome metabólico es relativamente fuerte. Lo que no se sabe es si una distribución de la grasa anormal es la causa del síndrome metabólico o el resultado de una anomalía subyacente que produce esta mala distribución de la grasa y los factores de riesgo metabólicos (Grundy et al 2004a).

3. SÍNDROME METABÓLICO

En 1988, Reaven observó que varios factores de riesgo (dislipemia, hipertensión, hiperglucemia) con frecuencia se asociaban. Este cluster lo llamó *síndrome X* y lo reconoció como un factor de riesgo múltiple para enfermedad cardiovascular. Reaven y posteriormente otros autores postularon que la resistencia a la insulina subyacía a dicho síndrome (de ahí el término comúnmente empleado *síndrome de resistencia a la insulina*). Otros investigadores usan el nombre alternativo de *síndrome metabólico* para este grupo, como el ATP III (Adult Treatment Panel III) (2002), evitando así la implicación de que la resistencia a la insulina sea la causa primaria o única de esta asociación.

Reaven no incluyó inicialmente a la obesidad como componente de este síndrome. Zimmet reparó en este detalle, lo mismo que en el dato, descrito en varias publicaciones previas, de las vinculaciones entre obesidad y diabetes mellitus. De esta manera Zimmet incluyó la obesidad central como parte de este síndrome en 1992.

El *síndrome de resistencia a la insulina*, *síndrome metabólico* o *síndrome X*, se define por un agrupamiento de anomalías metabólicas y endocrinas implicadas en la aceleración de la aterotrombosis (Juhan-Vague et al 2002a).

La resistencia a la insulina, trabajando en conjunto con los otros componentes del síndrome, induce cambios deletéreos en el endotelio vascular y perfiles lipídicos que directa e indirectamente promueven la progresión de la aterosclerosis. La RI en los adipocitos, que conlleva una disminución de la supresión de la lipólisis por la insulina, puede ser especialmente importante. Así, en sujetos obesos se asocia con un aumento de los niveles de ácidos grasos, que dañan la pared arterial y promueven la aterosclerosis. El perfil lipídico de los sujetos resistentes a la insulina se caracteriza por hipertrigliceridemia y bajo HDL-c. Además, los adipocitos son órganos endocrinos muy activos y segregan un rango de sustancias que reducen la sensibilidad a la insulina aún más. El resultado neto de estos daños es un círculo vicioso, donde el desarrollo de RI se

asocia fuertemente con perfiles lipídicos aterogénicos y disfunción endotelial los cuales, a su vez, exacerbaban la RI (Eschwège et al 2003).

3.1. RESULTADOS CLÍNICOS DEL SÍNDROME METABÓLICO

La resistencia a la insulina y el síndrome metabólico están muy unidos. De hecho, más del 95% de hombres con el síndrome dismetabólico pueden ser resistentes a la insulina (Laaksonen et al 2002). El síndrome metabólico es importante por varios motivos. En primer lugar, la presencia de este síndrome identifica sujetos con riesgo elevado de *enfermedad cardiovascular* y aterosclerosis, ya que cada uno de sus componentes por sí mismo es un factor de riesgo importante y conjuntamente potencian sus efectos aterogénicos (Prabhakaran et al 2004). En segundo lugar, tanto la resistencia a la insulina como el síndrome se asocian fuertemente con el desarrollo de *diabetes mellitus tipo 2* (Eschwège et al 2003). A su vez la diabetes es un factor de riesgo importante para enfermedad cardiovascular.

Además de la enfermedad cardiovascular y de la diabetes tipo 2, los individuos con síndrome metabólico parecen susceptibles a otras condiciones, como síndrome de ovario poliquístico, hígado graso, litiasis biliar de colesterol, asma, alteraciones del sueño y algunas formas de cáncer (Grundy et al 2004b).

Se espera que la prevalencia del síndrome metabólico se multiplique en los próximas décadas. Con su incremento, la diabetes y la enfermedad cardiovascular tendrán implicaciones sustanciales en la salud pública.

Finalmente, las características de dicho síndrome pueden estar presentes años antes de la detección de la diabetes tipo 2 (Hu et al 2002) y, al menos en sus etapas tempranas, podría ser reversible; por lo que un manejo precoz del síndrome puede tener un impacto significativo en la prevención de la diabetes y la enfermedad cardiovascular (Zimmet et al 1999).

3.2. PATOGÉNESIS DEL SÍNDROME METABÓLICO

El síndrome metabólico parece tener 3 categorías etiológicas potenciales: obesidad y alteraciones del tejido adiposo, resistencia a la insulina y una constelación de factores independientes (moléculas de origen hepático, vascular e inmunológico) que median componentes específicos de este síndrome. Además existen otros factores contribuyentes como la edad, un estado proinflamatorio y cambios hormonales (Grundy et al 2004b).

3.2.1. OBESIDAD Y DISTRIBUCIÓN ANORMAL DE LA GRASA CORPORAL

El ATP III considera la “epidemia de obesidad” como la principal responsable del aumento de la prevalencia del síndrome metabólico. La obesidad contribuye a la hipertensión, hipercolesterolemia, HDL-c bajo e hiperglucemia, y se asocia con un aumento del riesgo cardiovascular.

La obesidad, especialmente la abdominal, se correlaciona con factores de riesgo metabólicos. El exceso de tejido adiposo libera varios productos que aparentemente exacerbaban estos factores de riesgo. Ellos incluyen ácidos grasos no esterificados, citoquinas, PAI-1 y adiponectina, entre otros.

Un nivel plasmático elevado de AGL no esterificados sobrecarga al músculo y al hígado de lípidos, lo cual aumenta la resistencia a la insulina. Los niveles elevados de PCR que acompañan a la obesidad pueden significar un exceso de citoquina y un estado proinflamatorio. Un aumento del PAI-1 contribuye a un estado protrombótico, mientras que un nivel bajo de adiponectina se correlaciona con un empeoramiento de factores de riesgo metabólicos.

La conexión fuerte entre obesidad (especialmente abdominal) y factores de riesgo llevó al ATP III a definir esencialmente el síndrome metabólico como un grupo de complicaciones metabólicas de la obesidad.

3.2.2. RESISTENCIA A LA INSULINA

Una segunda categoría etiológica es la resistencia a la insulina. Para algunos investigadores tiene una prioridad mayor en la patogénesis que la obesidad. Éstos argumentan que la RI, o su “cómplice”, la hiperinsulinemia, causan directamente otros factores de riesgo metabólicos.

Identificar un papel único para la RI es complicado por el hecho de que está unida a la obesidad. La RI aumenta generalmente con el incremento del contenido de grasa corporal, aunque para un nivel dado de la misma existe un rango amplio de sensibilidades a la insulina (Abbasi et al 2002). Aunque las personas obesas ($IMC \geq 30$ Kg/m²) tienen hiperinsulinemia postprandial y relativamente baja sensibilidad a la insulina, ambos datos resultan variables. Las personas con sobrepeso también exhiben un espectro de sensibilidades a la insulina, lo que sugiere un componente hereditario de la RI. En algunas poblaciones (ejemplo, surasiáticos), la RI ocurre con frecuencia incluso con $IMC < 25$ kg/m² y aparentemente contribuye a un aumento de la prevalencia de la diabetes tipo 2 y la enfermedad cardiovascular prematura. Los surasiáticos y otros sujetos que tienen resistencia a la insulina con un sobrepeso únicamente leve a moderado puede decirse que tienen *resistencia a la insulina primaria*. Incluso así, la ganancia de peso parece aumentar la RI y el síndrome metabólico. Por tanto, la disociación de obesidad y RI primaria en pacientes con síndrome metabólico es difícil.

Esto no quiere decir que la RI per se no juegue un papel significativo en la etiología del síndrome metabólico. Cuando el músculo resistente a la insulina está ya sobrecargado de lípidos, el exceso plasmático de AGL no esterificados se deriva al hígado, promoviendo hígado graso y dislipemia aterogénica.

La hiperinsulinemia puede aumentar la salida de VLDL, aumentando los triglicéridos. La RI en el músculo predispone a intolerancia a la glucosa, que a su vez puede empeorar, aumentando la gluconeogénesis en el hígado también la RI. Finalmente, la RI puede aumentar la presión arterial por varios mecanismos.

3.2.3. FACTORES INDEPENDIENTES QUE MEDIAN EN LOS COMPONENTES ESPECÍFICOS DEL SÍNDROME METABÓLICO

Más allá de la obesidad y la resistencia a la insulina, cada factor de riesgo del síndrome metabólico está sujeto a su propia regulación mediante factores genéticos y adquiridos. Esto lleva a una variabilidad en la expresión de dichos factores.

El metabolismo de las lipoproteínas, por ejemplo, está modulado en gran medida por variación genética; a partir de aquí, la expresión de las dislipemias en respuesta a la obesidad y/o resistencia a la insulina varía considerablemente. Lo mismo sucede para la regulación de la TA. Por otra parte, los niveles de glucosa dependen de la capacidad de secretar insulina, además de la sensibilidad a la misma.

Esta variación en la regulación distal no puede ignorarse como un factor importante en la etiología del síndrome metabólico.

3.2.4. OTROS FACTORES CONTRIBUYENTES

La *edad* avanzada probablemente afecte a la patogénesis en todos sus niveles, lo cual probablemente explica por qué la prevalencia del síndrome metabólico aumenta con la edad (Ford et al 2002).

Recientemente, un *estado proinflamatorio* se ha implicado directamente como causa de la resistencia a la insulina, además de participar en la aterogénesis.

Finalmente, varios *factores endocrinos* se han unido a anomalías en la distribución de la grasa corporal y a partir de aquí indirectamente al síndrome metabólico.

Por tanto, la patogénesis del síndrome metabólico es compleja y requiere más investigación.

3.3. CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE SÍNDROME METABÓLICO

Hasta tres grupos de criterios clínicos para el diagnóstico de síndrome metabólico han sido propuestos por diferentes organizaciones (Tabla 1). Los criterios son similares en algunos aspectos, pero también tienen diferencias fundamentales, particularmente relacionadas a aspectos etiológicos.

Los criterios del National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III report (**ATP III**) (2002) se muestran en la tabla 1. Se diagnostica con tres de las cinco características listadas. El resultado clínico primario se identifica como la enfermedad cardiovascular/cardiopatía isquémica. Reflejan una prioridad de la obesidad como contribuyente al síndrome metabólico. Una demostración explícita de resistencia a la insulina no se requiere para el diagnóstico, aunque la mayoría de los que cumplan estos criterios serán resistentes a la insulina.

La OMS, en cambio, considera la resistencia a la insulina como un elemento necesario para el diagnóstico, aumentando el poder predictivo del síndrome para diabetes tipo 2 respecto a los criterios del ATP III. También reconoce la enfermedad cardiovascular como el resultado primario del síndrome.

OMS	EGIR	NCEP/ATP III
<p>• Resistencia a la insulina (captación de glucosa por debajo del cuartil más bajo de una población de fondo bajo investigación)</p> <p>y/o</p> <p>• Regulación de glucosa deficiente ayunas (glucosa plasmática en ayunas ≥ 110 mg/dl y/o glucosa plasmática 2 h post-sobrecarga > 140 mg/dl)</p> <p>Junto con dos o más de:</p> <p>• HTA (sistólica ≥ 140 mm Hg y/o diastólica ≥ 90 mm Hg).</p> <p>• Hipertrigliceridemia, HDL-c baja (triglicéridos plasmáticos > 150 mg/dl y/o HDL-c < 35 mg/dl para hombres o < 39 mg/dl para mujeres).</p> <p>• Obesidad central (ratio cintura/cadera > 0.90 para hombres o > 0.85 para mujeres y/o IMC > 30 kg/m²).</p>	<p>• Hiperinsulinemia (concentración de insulina en ayunas por encima del cuartil superior de la población no diabética).</p> <p>Junto con dos o más de :</p> <p>• Hiperglucemia (glucosa plasmática en ayunas ≥ 110 mg/dl).</p> <p>• Hipertensión (sistólica ≥ 140 mm Hg, y/o diastólica ≥ 90 mm Hg, y/o recibiendo tto para HTA).</p> <p>• Dislipemia (triglicéridos plasmáticos > 180 mg/dl y/o HDL-c < 40 mg/dl y/o tto para dislipemia).</p> <p>• Obesidad central (circunferencia cintura ≥ 94 cm para hombres, ≥ 80 cm para mujeres).</p>	<p>• Glucosa plasmática ≥ 110 mg/dl.</p> <p>• TA $\geq 130/85$ mm Hg.</p> <p>• Triglicéridos ≥ 150 mg/dl</p> <p>• HDL-c < 40 mg/dl en hombres, < 50 mg/dl en mujeres</p> <p>• Obesidad abdominal (circunferencia cintura > 102 cm en hombres, > 88 cm en mujeres; algunos hombres con > 94 cm pueden desarrollar factores de riesgo metabólicos mediante una predisposición genética a RI, y se beneficiarían de intervenciones en el estilo de vida similar a hombres con > 102 cm.</p>

Tabla 1. Definiciones del síndrome metabólico según la OMS (WHO) (Alberti et al 1998), EGIR (the European Group for the Study of Insulin Resistance) (Balkau et al 1999) y el US National Cholesterol Education Program (NCEP) (2001).

Recientemente la American Association of Clinical Endocrinologist (AACE) propuso otros criterios, con una tercera clase de criterios clínicos (historia familiar de diabetes tipo 2, hipertensión o enfermedad cardiovascular, síndrome de ovario poliquístico, vida sedentaria, edad avanzada, grupos étnicos de alto riesgo para diabetes tipo 2 o enfermedad cardiovascular). Parece un híbrido de los criterios del ATP III y la OMS. Sin embargo, no se especifica un número de factores de riesgo necesarios, dejando el diagnóstico a juicio clínico (Einhorn et al 2003).

Progresivamente se han ido añadiendo otros parámetros asociados con este grupo de variables (Miranda et al 2005):

- Estado proinflamatorio, que se reconoce clínicamente por elevaciones de la proteína C reactiva (Lee et al 2005).
- Estado protrombótico, caracterizado por un aumento del PAI-1 y del fibrinógeno plasmáticos (ATP III 2002).
- Disfunción endotelial (Fornoni et al 2005; Schram et al 2005).
- Hiperleptinemia y resistencia a dicha hormona (Wallace et al 2001).

3.4. OBESIDAD INFANTIL Y RESISTENCIA A LA INSULINA/ SÍNDROME METABÓLICO

En el adulto, el síndrome X se acepta como una enfermedad relacionada con la obesidad. En el niño, los distintos aspectos del síndrome metabólico han sido menos extensamente estudiados. La mayoría de los trabajos, analizan de forma aislada algunos de sus componentes, principalmente los referidos al metabolismo lipídico y tensión arterial; otros factores de riesgo han sido menos investigados. A pesar de que no existe una definición uniforme del síndrome metabólico en la edad pediátrica, los datos disponibles sitúan el inicio de este proceso fisiopatológico en la infancia (Cruz et al 2004a).

En el síndrome metabólico en el niño se tiende a usar el IMC, más que la circunferencia de la cintura. El IMC se correlaciona fuertemente, de manera similar o

mejor que la circunferencia de la cintura, con la grasa visceral, con la TA y la dislipemia (Cook et al 2003a).

La prevalencia del síndrome metabólico, aunque muy baja en niños de peso normal (3-4%) (IMC<P85), es alta en aquéllos que tienen sobrepeso (IMC>P95). Aproximadamente el 30% de los niños obesos tienen dicho síndrome; nueve de cada diez tienen al menos una característica del mismo y más de la mitad (56%) tienen dos anomalías (Cook et al 2003b).

La prevalencia aumenta directamente con el grado de obesidad y puede alcanzar hasta un 50% en jóvenes (4 a 20 años) en los que ésta es severa. También se incrementa significativamente con la mayor resistencia a la insulina (Weiss et al 2004).

Los trastornos metabólicos incluidos en este síndrome pueden estar presentes asociados a obesidad ya en la infancia (Sinaiko et al 2001; Young-Hyman et al 2001). Nuestro grupo de trabajo describió distintas variables del síndrome metabólico en niños (Valle et al 2002).

La resistencia a la insulina subyacente a la obesidad parece ser un hecho fisiopatológico importante que contribuye al síndrome y es ya evidente en la infancia (Ten et al 2004). En niños obesos prepúberes (estadio de Tanner 1) se ha descrito resistencia a la insulina e hiperinsulinemia (Gower et al 1999), así como en niños de menos de diez años (estadio de Tanner 1 a 3) (Young-Hyman et al 2001).

El papel de la obesidad y de la resistencia a la insulina en la etiología del síndrome metabólico se ha explorado en niños en estudios transversales y prospectivos.

En el “Cardiovascular Risk in Young Finns Study”, que es de los primeros trabajos que estudiaron factores predictores de síndrome metabólico en la infancia (6-18 años), con un seguimiento evolutivo de seis años, las concentraciones basales de insulina en ayunas fueron más altas en niños que posteriormente desarrollaron el síndrome, concluyendo que la resistencia a la insulina precede al desarrollo del síndrome metabólico en la infancia (Raitakari et al 1995).

En el Bogalusa Heart Study 718 niños con edades comprendidas entre 8 y 17 años fueron seguidos una media de 11,6 años. La obesidad infantil, medida por el IMC, se asoció con el desarrollo de síndrome metabólico en la vida adulta, más incluso que los niveles de insulina en ayunas. Este hallazgo sugiere que la obesidad en la infancia precede el desarrollo del síndrome metabólico en el adulto (Srinivasan et al 2002).

Aunque la obesidad en la infancia parece relacionarse más con el desarrollo del síndrome metabólico que la resistencia a la insulina, una cuestión sin resolver es por qué algunos niños obesos lo desarrollan y otros no. En un estudio reciente de adolescentes con sobrepeso, la sensibilidad a la insulina fue un 62% más baja en jóvenes con sobrepeso que desarrollaron el síndrome respecto a los que no lo hicieron (Cruz et al 2004b).

Al igual que en adultos obesos, la resistencia a la insulina en la obesidad infantil se asocia con un perfil metabólico desfavorable (aumento de triglicéridos y descenso de HDL colesterol) y una TA más elevada, tanto en niños prepúberes (Cruz et al 2002), como en niños y adolescentes (Cruz et al 2004a; Sinaiko et al 2001). Esto sugiere que el efecto de la obesidad en el control de los lípidos y la TA está mediado vía resistencia a la insulina.

En resumen, durante la infancia tanto la obesidad como la resistencia a la insulina contribuyen al desarrollo del síndrome metabólico. Es probable que en niños con sobrepeso la resistencia a la insulina pueda ser más importante que la obesidad global en el desarrollo del mismo.

La resistencia a la insulina y la obesidad también pueden ser las primeras manifestaciones del SRI en niños con una historia parental del síndrome (Pankow et al 2004). Estos niños pueden representar un grupo de alto riesgo ya que la etiología del síndrome es multifactorial, interviniendo factores genéticos, ambientales y sus interacciones, y éstos se comparten dentro de las familias.

El riesgo de muerte por cualquier causa entre adultos con obesidad severa es el doble que cuando es moderada (Calle et al 1999). A su vez existen datos en niños que muestran un efecto adverso significativo del grado de obesidad en cada componente del síndrome metabólico, subrayando el efecto deletéreo del incremento del IMC en este grupo de edad (Weiss et al 2004).

El inicio precoz de este síndrome conllevaría, al igual que en el adulto, un riesgo de desarrollo prematuro de enfermedad cardiovascular y de diabetes tipo 2.

Estudios de autopsias en jóvenes muestran que los factores de riesgo cardiovascular se relacionan con estadios precoces de aterosclerosis coronaria (McGill et al 2002; Berenson et al 1998). La extensión de las lesiones se incrementa marcadamente con la presencia de múltiples factores de riesgo (Berenson et al 1998).

Hasta hace unas décadas la diabetes mellitus tipo 2 era considerada muy rara entre niños y adolescentes; sin embargo, tanto ésta como la intolerancia a la glucosa han emergido recientemente como problemas de salud críticos en adolescentes obesos, coincidiendo con el aumento de prevalencia de la obesidad infantil. El 25% de niños obesos (4 a 10 años) y el 21% de adolescentes obesos (11 a 18 años) tienen intolerancia a la glucosa. La frecuencia de diabetes sería menor, 4%, y restringida a adolescentes. La resistencia a la insulina, inicialmente asociada con hiperinsulinemia, es el factor de riesgo más importante en el desarrollo de intolerancia a la glucosa en niños con obesidad severa (Sinha et al 2002).

Aunque se conoce poco de la fisiopatología de la diabetes 2 en la infancia, el proceso de la enfermedad es probablemente similar al del adulto, siendo la intolerancia

a la glucosa un estadio intermedio en la historia natural de la diabetes, predictor del riesgo de desarrollo de la misma. El tratamiento precoz de estos niños y adolescentes con intolerancia a la glucosa constituye una estrategia para revertir la progresión del fracaso de la célula β y prevenir la diabetes tipo 2 (Tresaco et al 2003).

Estudios preliminares de seguimiento sugieren que el fenotipo del síndrome metabólico persiste en el tiempo y tiende a progresar clínicamente (Weiss et al 2004). Se ha documentado la existencia de diabetes tipo 2 en adolescentes obesos. Sin embargo, el dramático incremento de la incidencia de diabetes tipo 2 puede representar únicamente la punta del iceberg y puede anunciar la emergencia de una epidemia de enfermedad cardiovascular avanzada, debida a los efectos sinérgicos de otros componentes del síndrome metabólico, cuando los adolescentes obesos lleguen a ser adultos jóvenes obesos.

Los niños obesos tienen un riesgo alto, 50% (hasta casi un 80% en algún estudio) de seguir siendo obesos cuando llegan a adultos (Maffeis et al 2002; Freedman et al 2001). La implicación clínica obvia de la persistencia de la obesidad de la infancia en la vida adulta es la exposición prolongada al efecto adverso de factores de riesgo cardiovasculares establecidos asociados con la grasa corporal, tales como perfil lipídico desfavorable, hipertensión, hiperinsulinemia y tolerancia a la glucosa alterada. Además, la duración de la obesidad se ha considerado un predictor independiente de diabetes tipo 2. Por tanto, no sorprende que la persistencia de la obesidad durante la vida se asocie con un aumento de la morbi-mortalidad adulta (Maffeis et al 2001).

Estos efectos acumulativos adversos de la persistencia de la obesidad quedaron enfatizados recientemente en el Bogalusa Heart Study. Así, el grosor íntima-media de la carótida únicamente estuvo aumentado en niños obesos que mantuvieron su obesidad hasta la vida adulta; mientras que los que no la mantuvieron o los adultos obesos que no fueron niños obesos tuvieron un grosor normal carotídeo (Freedman et al 2004). En el mismo estudio, también demostraron que el tener niveles bajos de las variables que componen el SM en la infancia tiene efectos beneficiosos sobre el riesgo cardiovascular en la vida adulta (Chen et al 2005).

En resumen, el sobrepeso en niños y adolescentes puede servir para acelerar el inicio de la diabetes tipo 2 en la infancia, mediante una exposición precoz y crónica de la célula β a resistencia a la insulina crónica, que puede resultar en una disfunción de la secreción de insulina. También parece tener impacto en la enfermedad cardiovascular. Según esto, la obesidad infantil es un factor de riesgo para la morbilidad y mortalidad adultas (figura 4).

Otros aspectos más recientemente descritos asociados con la obesidad, la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico, como disfunción endotelial, inflamación e hipofibrinólisis están pobremente estudiados en la infancia, aunque hay indicios que sugieren que pueden tener un inicio precoz en la vida.

Todos estos datos apoyan la hipótesis de que este síndrome es un proceso largo que puede tener su origen a edades tempranas, a la vez que plantean la necesidad de un mayor número de estudios en la infancia. Por otra parte, un manejo precoz del síndrome puede tener un impacto significativo en la prevención de la diabetes y la enfermedad cardiovascular, por lo que parece necesario adoptar medidas terapéuticas desde las primeras etapas de la vida. El aumento epidémico de la obesidad infantil aún confiere más importancia al problema.

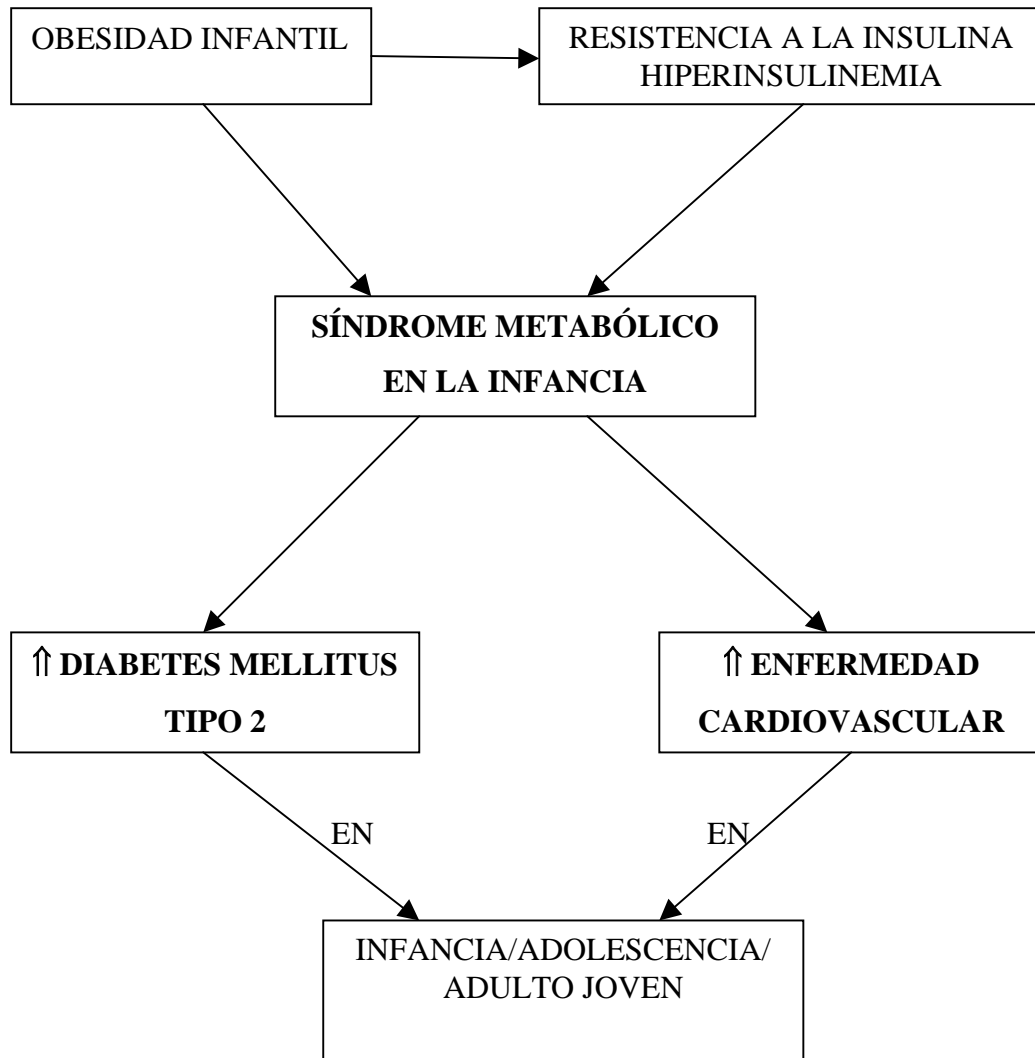


Figura 4. Implicaciones de la obesidad infantil.

4. EL TEJIDO ADIPOSO COMO GLÁNDULA ENDOCRINA

El concepto de que los adipocitos son células secretoras ha surgido hace pocos años. Hoy en día se conoce que el tejido adiposo expresa y segrega una variedad de péptidos bioactivos, conocidos como adipoquinas, que actúan a nivel local (autocrino/paracrino) y sistémico (endocrino) (Tabla 2) (Kershaw et al 2004).

Además de estas señales eferentes, también expresa numerosos receptores, que le permiten responder a las aferencias de sistemas hormonales tradicionales y del sistema nervioso central (SNC) (Tabla 3).

Por tanto, el tejido adiposo, junto al repertorio biológico necesario para el almacenamiento y la liberación de energía, contiene la maquinaria metabólica que le permite la comunicación con órganos a distancia, incluido el SNC. Mediante esta red queda incluido integralmente en la coordinación de una variedad de procesos biológicos que incluyen el metabolismo energético, la función neuroendocrina y la inmune.

Aunque los adipocitos segregan y liberan hormonas endocrinas como la leptina o la adiponectina, algunas proteínas secretadas pueden derivar de la fracción no adipocitaria del tejido adiposo (Fain et al 2004). Sea cual sea el origen, estos componentes funcionan como una unidad integrada y hacen de este tejido un verdadero órgano endocrino (Frayn et al 2003).

La importancia de esta función endocrina queda enfatizada por las consecuencias metabólicas adversas que se derivan tanto de su exceso como de su deficiencia. Su aumento u obesidad, particularmente del compartimento visceral, se asocia con resistencia a la insulina, hiperglucemia, dislipemia, hipertensión y estados proinflamatorio y protrombótico (Grundy et al 2004c).

El conocimiento de la relación entre obesidad y estos factores de riesgo metabólicos está aumentando rápidamente, teniendo su base en el descubrimiento de múltiples productos liberados por los adipocitos. En presencia de obesidad, estos productos se

liberan en cantidades anormales. Cada uno de ellos se ha relacionado con la fisiopatología de algunos de los factores de riesgo metabólicos (Lau et al 2005). A continuación, desarrollaremos algunos de los factores más implicados en el desarrollo del síndrome metabólico.

Tabla 2. Ejemplos de proteínas derivadas de los adipocitos con funciones endocrinas.

Citoquinas y proteínas relacionadas con citoquinas	Leptina TNF α IL-6
Otras proteínas relacionadas con la inmunidad	MCP-1 (proteína quimiotáctica de monocito-1)
Proteínas relacionadas con el sistema fibrinolítico	PAI-1 Factor tisular
Complemento y proteínas relacionadas con el complemento	Adipsina (factor D complemento) Factor B complemento ASP (proteína estimulante de la acilación) Adiponectina
Lípidos y proteínas para el metabolismo o transporte de lípidos	Lipoproteinlipasa (LPL) Proteína que transfiere ésteres de colesterol (CETP) Apolipoproteína E Ácidos grasos no esterificados
Enzimas que intervienen en el metabolismo esteroideo	Aromatasa dependiente- citocromo P450. 17 β HSD 17 β HSD1
Proteínas del RAS (sistema renina angiotensina)	AGT (angiotensinógeno)
Otras proteínas	Resistina

17 β HSD: 17 beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa.

Tabla 3. Ejemplos de receptores expresados en el tejido adiposo.

Receptores de hormonas endocrinas tradicionales	Receptor insulina Receptor glucagón Receptor GH Receptor TSH Receptor gastrina/CCK-B Receptor glucagón like péptido-1 Receptores tipo 1 y 2 de Angiotensina II
Receptores hormonales nucleares	Receptor glucocorticoide Receptor vitamina D Receptor hormona tiroidea Receptor andrógeno Receptor estrógeno Receptor progesterona
Receptores de citoquinas	Receptor leptina Receptor IL-6 Receptor TNF α
Receptores de catecolaminas	Receptores β 1, β 2, β 3 Receptores α 1, α 2

4.1. LEPTINA

Antes de su descubrimiento, la experimentación con ratones sugería la existencia de una hormona endocrina circulante que comunicara información respecto a los depósitos de energía desde la periferia al SNC.

La leptina se expresa principalmente en el tejido adiposo, aunque niveles bajos también se han detectado en la placenta, músculo esquelético, epitelio mamario y gástrico y en el cerebro. Es un polipéptido de 16 kDa, que tiene homología en su estructura con las citoquinas. Los adipocitos la secretan en proporción directa a la masa de tejido adiposo y al estado nutricional. Su concentración es mayor en el compartimento subcutáneo que en el visceral (Fain et al 2004). Tiene un papel central

en la ingesta de los alimentos y en el metabolismo energético. Desde su descubrimiento, en 1994, se le han ido sumando nuevas funciones. La evidencia sugiere que la leptina tiene un papel específico en la cascada intrínseca de eventos cardiovasculares (figura 5), además de sus efectos metabólicos bien establecidos (Ren et al 2004). Media la disminución del apetito y aumenta el gasto energético, incrementa la actividad del sistema nervioso simpático, facilita la utilización de glucosa y mejora la sensibilidad a la insulina (Ren et al 2004). Promueve la oxidación de ácidos grasos y reduce la acumulación de grasa ectópica en tejidos no adiposos, incrementando la sensibilidad a la insulina (Guerre-Millo et al 2004).

Los niveles de leptina están aumentados en la obesidad, suben con la sobrealimentación y se relacionan con la cantidad de grasa corporal. Teniendo en cuenta las acciones de la leptina, para explicar su contribución al riesgo cardiovascular que se observa en la obesidad, es lógico pensar en el concepto de “resistencia a la leptina selectiva”, por la cual la hiperleptinemia contribuiría a aumentar la actividad simpática y la TA, mientras que al mismo tiempo habría resistencia a sus acciones metabólicas (saciedad y reducción de peso) (Rahmouni et al 2005; Correia et al 2004).

También la leptinemia aumenta de forma correlativa con la resistencia a la insulina (HOMA) y otros marcadores del síndrome metabólico, como insulina, hipertensión arterial y ácido úrico (Lyoussi et al 2005). Se asocia con marcadores de hipofibrinólisis y de inflamación, como PCR (Ren et al 2004) y de hemostasia y activación endotelial, como factor vW y factor VIIa (Guagnano et al 2003).

La leptina y los niveles de PCR se asocian independientemente en el hombre sano. Los mecanismos de esta unión no están claros. Una explicación de esta interacción podría explicarse por el tejido adiposo. Éste sería una fuente común de leptina y citoquinas proinflamatorias, entre ellas IL-6, que es la principal reguladora de la síntesis hepática de PCR y TNF α , que también puede contribuir a dicha síntesis. Además, la IL-6 y el TNF α , que contribuyen a incrementar la PCR, pueden actuar directamente en las células grasas para incrementar la secreción de leptina, afianzando al tejido adiposo como una vía común potencial que contribuye a la interacción leptina-

PCR. Sin embargo, esta fuerte relación parece ser independiente de medidas de adiposidad, como IMC y ratio cintura/cadera (Shamsuzzaman et al 2004).

Por tanto, otra posibilidad es que la leptina, bien directa o indirectamente mediante el sistema inmune, pueda alterar los niveles de PCR. Puede inducir la producción de varias citoquinas, entre ellas la IL-6 y ésta inducir PCR. También puede actuar vía receptor de la leptina (que se ha demostrado que tiene capacidad de señalización de receptores de citoquina-tipo IL-6), aumentando la producción de PCR (Shamsuzzaman et al 2004).

Si la leptina induce la producción de PCR, éste puede ser un mecanismo por el que ella incrementaría el riesgo cardiovascular. Sin embargo, cada una actúa directa e independientemente mediante varios mecanismos fisiopatológicos. La leptina estimula la proliferación del músculo liso vascular, acelera la calcificación vascular, induce estrés oxidativo en las células endoteliales, que puede contribuir a la aterogénesis, y promueve la coagulación por incrementar la adhesividad plaquetaria (Considine et al 2005).

Se desconoce si en la obesidad, en la que existe un aumento simultáneo de ambas, puede haber un incremento en el riesgo cardiovascular por efectos aditivos o sinérgicos de leptina y PCR.

En el infarto agudo de miocardio se describe un aumento de la leptinemia (Jose et al 2005). Además, los niveles elevados de leptina se describen como factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad arterial coronaria y accidente vascular cerebral (Soderberg et al 2003). Así, en el gran estudio prospectivo WOSCOPS, aumentos en la leptinemia se asociaron con un incremento del riesgo de cardiopatía isquémica, que se mantuvo después de ajustar para factores de riesgo clásicos (Wallace et al 2001). Finalmente, niveles altos de leptina predicen el desarrollo de obesidad o diabetes tipo 2 en americanos-japoneses (McNeely et al 1999).

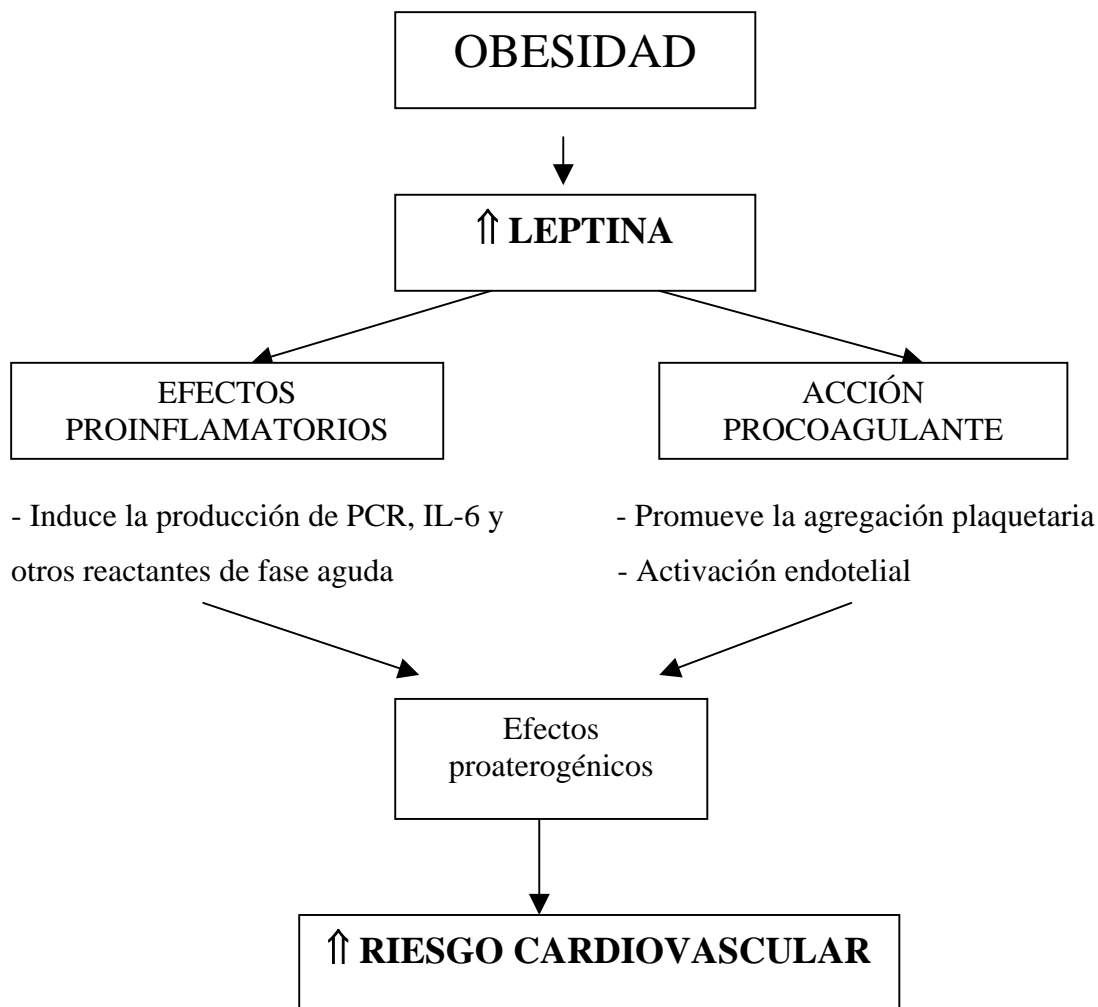


Figura 5. La leptina puede representar una unión entre obesidad e incremento del riesgo cardiovascular.

Esto no sólo ocurre en adultos. En adolescentes se ha descrito una correlación de la leptina plasmática con índices de resistencia a la insulina, distribución central de la grasa y masa grasa y con los triglicéridos plasmáticos (Huang et al 2004a).

En niños obesos se ha observado un aumento de los niveles de leptina que sugiere resistencia a sus acciones. Esta resistencia se correlaciona con el riesgo de síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular (Yang et al 2003).

En adolescentes también se ha encontrado una elevación de la leptina asociada con una alteración de la función vascular, reflejada por una disminución de la distensibilidad arterial (Singhal et al 2002).

Todo ello sugiere la presencia en edades tempranas de factores que predicen el riesgo cardiovascular en adultos. Los niveles séricos de leptina podrían usarse como un indicador de riesgo en el screening de niños obesos.

4.2. FACTOR DE NECROSIS TUMORAL α (TNF α)

Es una citoquina proinflamatoria, producida como una proteína transmembrana de 26 kDa que posteriormente es clivada a una proteína activa biológicamente de 17 kDa, que ejerce sus acciones mediante la unión a los receptores tipo I y tipo II del TNF α (Kershaw et al 2004). Se expresa en los adipocitos y en las células del estroma vascular (Fain et al 2004). Los adipocitos también exhiben sus dos receptores unidos a la membrana y como formas solubles (Ruan et al 2003).

Aunque inicialmente se sospechó que jugaba un papel en la caquexia, el TNF α es un factor autocrino/paracrino que se expresa en gran cantidad en el tejido adiposo de animales y humanos obesos y está implicado en la inducción de resistencia a la insulina observada en la obesidad y la diabetes tipo 2 (Borst et al 2004).

Las concentraciones circulantes son bajas en relación a la tisular local y aunque se ha hipotetizado que esta citoquina podría ejercer su acción en el músculo vía circulación, es poco probable, ya que aunque se describe que puede estar elevada en humanos resistentes a la insulina, su concentración sigue siendo bastante baja e incluso es a veces indetectable en algunos modelos animales de resistencia a la insulina, por lo que se ha sugerido que podría producirse localmente en el hígado y el músculo y actuar de forma paracrina (Borst et al 2004).

Se han descrito varios mecanismos potenciales que explicarían los efectos metabólicos del TNF α .

En primer lugar, influye en la expresión de genes (mediante la activación del factor nuclear kappa B) en tejidos importantes metabólicamente como el adiposo y el hígado (Ruan et al 2002). En el primero, suprime genes que intervienen en la captación y almacenamiento de los ácidos grasos y genes para factores de transcripción que participan en la adipogénesis y lipogénesis y en cambios en la expresión de varias adipoquinas como adiponectina (\Downarrow) e Il-6 (\Uparrow) (Ruan et al 2002). En el hígado, suprime la expresión de genes que participan en la captación de glucosa y en el metabolismo y la oxidación de ácido graso e incrementa la expresión de genes para la síntesis de novo de colesterol y ácidos grasos (Ruan et al 2002).

Segundo, el TNF α inhibe la señalización de la insulina. Este efecto es mediado por la activación de serín-quinazas que incrementan la fosforilación de serina de los sustratos 1 y 2 del receptor de la insulina, haciéndolos ya malos sustratos para las quinazas del receptor de la insulina y aumentando su degradación (Hotamisligil et al 2003). También debilita la acción de la insulina indirectamente, al aumentar los niveles séricos de ácidos grasos, los cuales independientemente inducen resistencia a la insulina en múltiples tejidos (Ruan et al 2003).

En definitiva, mientras que el TNF α claramente afecta a múltiples procesos metabólicos, la contribución relativa de sus efectos endocrinos directos puede ser menos significativa que los indirectos derivados de la modulación autocrina o paracrina de ácidos grasos libres u otras hormonas derivadas del tejido adiposo (figura 6).

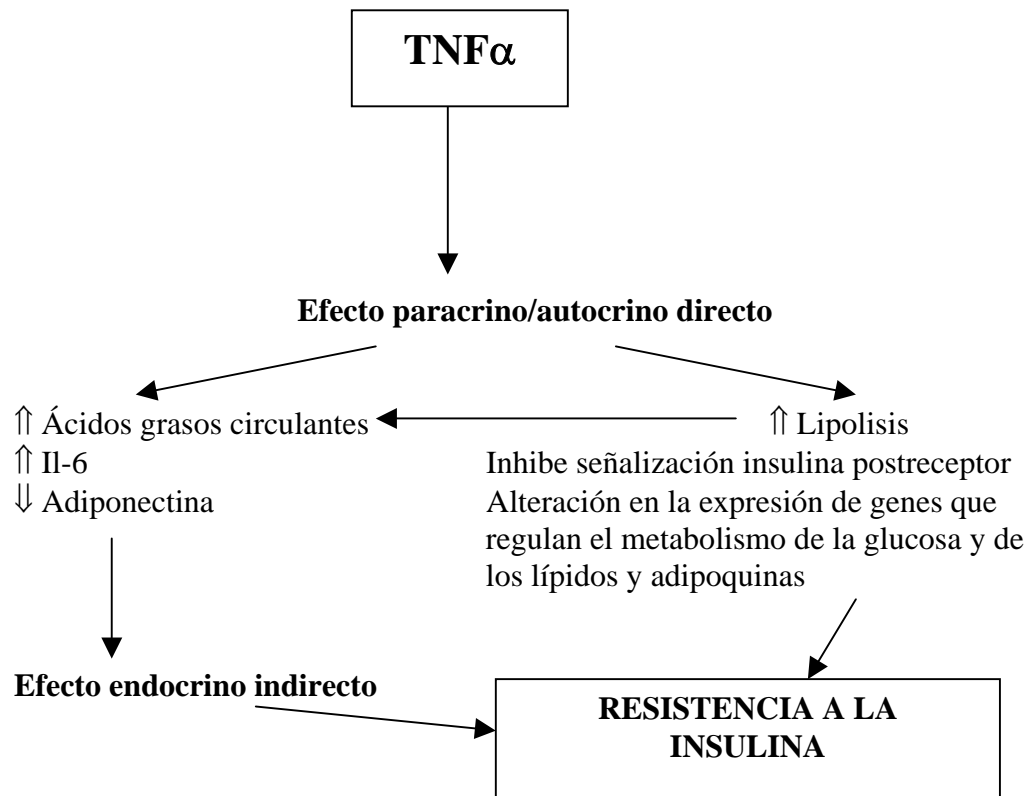


Figura 6. $TNF\alpha$ y resistencia a la insulina.

Además, se ha descrito una inhibición del $TNF\alpha$ en la vasodilatación dependiente del endotelio que es mediada por la insulina, y por tanto, de la producción de óxido nítrico, reflejando resistencia a la misma también en el lecho vascular (Rask-Madsen et al 2003).

Por otra parte, los niveles de ARNm en el tejido adiposo predicen los niveles séricos de PCR (Bulló et al 2003). Como parece que la grasa no parece contribuir a los niveles circulantes de $TNF\alpha$, esta citoquina podría tener un papel autocrino en la producción de otras citoquinas proinflamatorias como la IL-6 o la leptina en el tejido adiposo. También, el $TNF\alpha$ per se o la resistencia a la insulina inducida por el mismo pueden participar en las reacciones de fase aguda.

En definitiva, la síntesis de $TNF\alpha$ por el tejido adiposo podría inducir la producción de IL-6, PCR y otros reactantes de fase aguda, contribuyendo al mantenimiento del estado inflamatorio de bajo grado crónico involucrado en la

progresión de la obesidad y sus comorbilidades, como la diabetes y la enfermedad cardiovascular (Bulló et al 2003).

En niños y adolescentes obesos se describen niveles séricos más altos de TNF α y de sus receptores solubles que en no obesos, correlacionándose con el IMC y principalmente con la circunferencia de la cintura (Moon YS et al 2004; Berberoglu et al 2001). Las concentraciones más altas se asocian con varios componentes del síndrome metabólico.

4.3. INTERLEUQUINA 6 (IL-6)

Es una proteína de 26 kDa producida por varios tipos celulares, que incluyen monocitos activados y macrófagos, células endoteliales y células T-helper (subclase Th-2). Los miocitos del músculo esquelético también la liberan a la circulación durante el ejercicio (Tomas et al 2004). En el tejido graso es expresada por los adipocitos y por su matriz (Fain et al 2004). Su secreción es dos a tres veces mayor en el compartimento visceral en relación al subcutáneo. A diferencia del TNF α , circula en niveles altos en la sangre. Hasta un tercio de la IL-6 sérica puede originarse en el tejido adiposo (Fernández-Real et al 2003).

Su producción por el tejido adiposo y sus concentraciones circulantes se correlacionan positivamente con la obesidad, intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina (Fernández-Real et al 2003). Ambas disminuyen con la pérdida de peso. Para algunos autores, en cambio, los niveles de IL-6 se relacionan con la masa grasa y no con la sensibilidad a la insulina (Park et al 2005; Carey et al 2004).

Además, sus niveles plasmáticos predicen el desarrollo de diabetes tipo 2 y de enfermedad cardiovascular (Vitale et al 2005; Fernández-Real et al 2003).

La IL-6 puede incrementar el riesgo aterogénico por su participación en las tres fases del proceso aterosclerótico (figura 7). Induce una activación de las células

endoteliales -de hecho, sus niveles se asocian a los del t-PA y factor vW- e incrementa la liberación de moléculas de adhesión. En segundo lugar, la IL-6 se considera el regulador mayor de la respuesta de fase aguda hepática. Conlleva un aumento de PCR y fibrinógeno, entre otros, ligando la obesidad a un estado inflamatorio de bajo grado.

Finalmente, promueve la coagulación sin afectar a la fibrinólisis, favoreciendo un estado protrombótico por aumentar la expresión de factor tisular, fibrinógeno, factor VIII y factor vW; por incrementar la producción de plaquetas y disminuir los niveles de inhibidores de la hemostasia como antitrombina y proteína S. Por tanto, la IL-6, al estimular los mecanismos de la hemostasia primaria y secundaria, parece ser un mediador importante del desarrollo de un coágulo estable de fibrina (Kerr et al 2001).

También es importante por sus efectos metabólicos, que claramente la relacionan con la resistencia a la insulina y con componentes de la misma, como la hipertensión y la dislipemia. Además, activa el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, propio del sujeto obeso, el cual a su vez inhibe su secreción (Fernández-Real et al 2003).

En los tejidos periféricos disminuye la acción de la insulina reduciendo la expresión de componentes de la señalización del receptor de la misma e induciendo la expresión de proteínas celulares, como los miembros de la familia de supresores de la señalización de citoquina-3, que es un regulador negativo de la leptina y de la señalización de la insulina, especialmente en los hepatocitos (Senn et al 2003). También inhibe la adipogénesis y disminuye la secreción de adiponectina. Estos efectos son concordantes con su papel causal en la obesidad y la resistencia a la insulina.

Sin embargo, su función a nivel central sugiere un papel más complejo en la homeostasis de energía. Los niveles de IL-6 en el SNC se correlacionan negativamente con la masa grasa en sujetos con sobrepeso, pudiendo existir en la obesidad una deficiencia a nivel central.

En niños y adolescentes con obesidad los niveles de IL-6 se describen ya elevados, correlacionándose ésta con el IMC (Glowinska et al 2003a) y la masa grasa

(Nemet et al 2003). En este grupo de edad hay un aumento significativo de la misma según el grado de obesidad y su valor se correlaciona con los niveles de proteína C reactiva. En cambio, un estudio reciente no ha demostrado relación de esta citoquina con el grado de resistencia a la insulina (Weiss et al 2004).

En definitiva, en niños con factores de riesgo ateroscleróticos, especialmente obesidad, un aumento de los niveles de IL-6 puede confirmar la presencia del proceso inflamatorio propio de fases precoces de la aterosclerosis en edades tempranas de la vida.

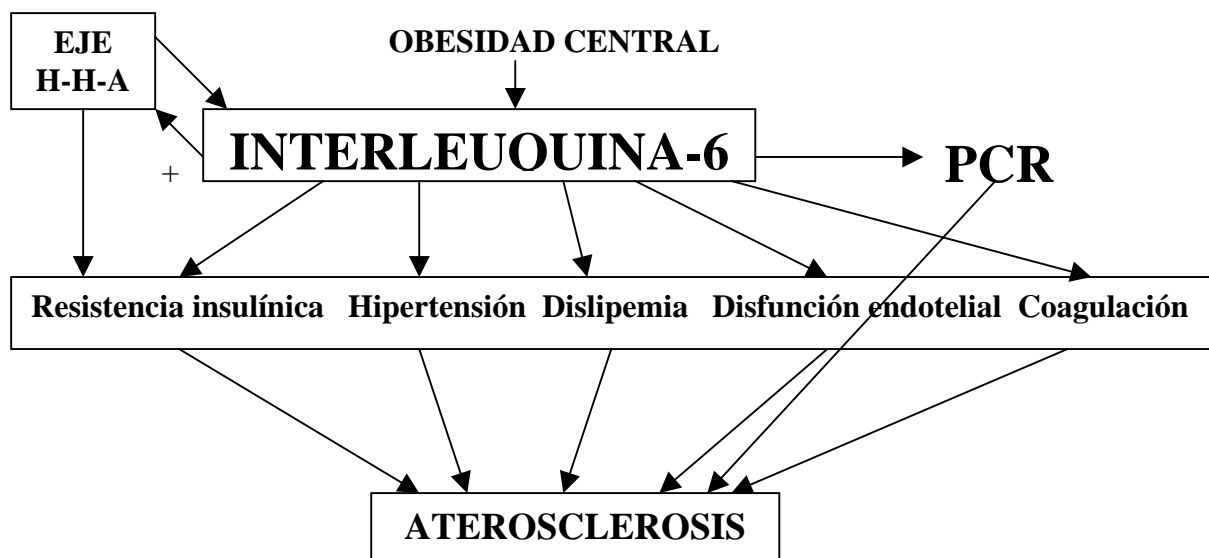


Figura 7. IL-6 y aterosclerosis.

4.4. ADIPONECTINA

La adiponectina, también conocida como proteína adipocitaria de 30 kDa relacionada con el complemento (Acrp30) o adipoQ, es una proteína secretada específicamente por el tejido adiposo.

A diferencia de las otras adipoquinas, sus niveles plasmáticos están disminuidos en sujetos con obesidad, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 y enfermedad

cardiovascular (Choi et al 2004a). Incluso niveles séricos bajos podrían predecir el desarrollo de diabetes tipo 2 y síndrome metabólico (Choi et al 2004b). A la inversa, niveles altos se asocian con una disminución del riesgo de infarto de miocardio (Pischon et al 2004) y diabetes tipo 2 (Spranger et al 2003). Este efecto protector puede estar mediado parcialmente por su efecto en el metabolismo de la HDLc, con la cual se correlaciona fuertemente (Rothenbacher et al 2005).

La adiponectina interviene en la homeostasis de la glucosa y de los lípidos. En el hígado descende la síntesis de lípidos y la producción de glucosa; en sangre disminuye las concentraciones de glucosa y ácidos grasos libres y en el músculo baja la producción de triglicéridos y aumenta la oxidación de ácidos grasos libres y la disipación de energía (Palomer et al 2005). Por tanto, su administración puede mejorar la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa, pudiendo corregir la hiperglucemia asociada a la obesidad (Lihn et al 2005; Meier et al 2004).

Las alteraciones en las concentraciones de adiponectina que se observan en la obesidad pueden también contribuir a la resistencia a la insulina, mediante la falta de inhibición que ésta realiza sobre el TNF α (Ouchi et al 2003).

Esta citoquina además parece ejercer efectos antiinflamatorios, antifibróticos y antiaterogénicos, especialmente en las células endoteliales y en los macrófagos, y juega un papel protector en modelos experimentales de injuria vascular y en eventos precoces del proceso aterosclerótico (Meier et al 2004).

Se describe una asociación entre niveles bajos de adiponectina y más altos de PCR ultrasensible e IL-6, dos mediadores de inflamación y marcadores de aumento del riesgo cardiovascular (Engeli et al 2003).

En niños y adolescentes también se describe una correlación inversa de la adiponectina con índices antropométricos (IMC, masa grasa, circunferencia de la cintura y ratio cintura/cadera), resistencia a la insulina, insulina plasmática y triglicéridos; pero positiva con la HDL-c, similar a la referida en adultos (Huang et al

2004b; Nemet et al 2003). La respuesta a si esta hipoadiponectinemia puede influir en el riesgo futuro de cardiopatía isquémica necesita más investigación.

4.5. PAI-1

Es una glucoproteína sintetizada por los adipocitos, cuyo aumento en la obesidad refleja una hipofibrinólisis, que también puede relacionar a la misma con la enfermedad cardiovascular. Se analizará con detalle en el capítulo de hemostasia y fibrinólisis.

4.6. RESUMEN

En el adulto, el tejido adiposo es una fuente importante de citoquinas que están aumentadas en la obesidad -salvo la adiponectina, que está disminuida-. Éstas pueden mediar en la producción de la resistencia a la insulina y en la aceleración de la aterosclerosis que se objetiva en sujetos obesos, ya que la mayoría participan en la activación endotelial, la inflamación y la coagulación. Favorecen o se asocian a las complicaciones asociadas a la obesidad, principalmente diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular.

Este aumento de adipoquinas circulantes parece iniciarse en edades tempranas, describiéndose incrementadas en niños y adolescentes obesos respecto a los de peso normal, asociándose ya a características del síndrome metabólico. Esto subraya la importancia del tejido adiposo en edades precoces de la vida y la necesidad de prevenir y tratar la obesidad infantil.

5. ENDOTELIO

5.1. EL ENDOTELIO COMO ÓRGANO ENDOCRINO Y METABÓLICO

El endotelio vascular está formado por un monoestrato de células poligonales que forman la capa más interna de la pared arterial. Por un lado, se halla en contacto con la sangre y por el otro con las células musculares lisas de la capa media, de las cuales está separada por la membrana basal y por una fina capa de tejido conjuntivo.

Las células endoteliales tienen un metabolismo muy activo y regulan el tono vascular, la hemostasia, la fibrinólisis, las respuestas inmunitarias e inflamatorias y el paso selectivo de sustancias al interior de la pared arterial (Baumgartner-Parzer et al 2001). Para la regulación de estas funciones el endotelio sintetiza una amplia variedad de moléculas (tabla 4).

Tabla 4. Funciones principales de las moléculas derivadas del endotelio.

Vasodilatación	Vasoconstricción	Factores de crecimiento
EDRF (NO)/EDHF	ET-1	bFGF
Prostaciclina (PGI ₂)	Angiotensina II	IGF-1
Péptido natriurético	Tromboxano	TGF- β
Adrenomedulina	Prostaglandina H ₂	PDGF
ECM moléculas	Moléculas de adhesión	Factores de coagulación
Colágeno	Integrinas	Factor vW
Fibronectina	Selectinas	Trombomodulina
Laminina	Caderinas	PAI
Osteopontina	Superfamilia de las	t-PA
Metaloproteinasas de la matriz	inmunoglobulinas	Factor tisular

EDRF= Factor de relajación derivado del endotelio. NO= óxido nítrico. EDHF= factor hiperpolarizante derivdo del endotelio. ET-1= endotelina 1. TGF- β =factor de crecimiento transformante β . PDGF= factor de crecimiento derivado de las plaquetas. bFGF= factor de crecimiento fibroblástico básico. IGF-1= factor de crecimiento insulín-like 1.

Estos cometidos funcionales conllevan la síntesis de factores vasoactivos, que actúan en gran parte de manera paracrina en las capas de células de músculo liso subintimales o autocrina. Sin embargo, las células endoteliales están también sujetas a control externo por factores endocrinos, que afectan al tono del músculo liso vascular. Así, el endotelio responde a catecolaminas con acción α y β mimética, a bradiquinina, acetilcolina y angiotensina II. Estos compuestos interaccionan con receptores en la célula endotelial (Tabla 5) y algunos de sus efectos están mediados por la disponibilidad de óxido nítrico.

Tabla 5. Receptores de la célula endotelial

Receptores endocrinos	Receptores paracrinos	Receptores de factor de crecimiento/citoquina
Insulina	Endotelina-1	TNF- α
Estrógeno	Bradiquinina	IL-1
Progesterona	Sustancia P	VEGF
Triiodotironina	Tromboxano	Adenosina
Serotonina	Angiotensina II	Histamina
Péptido natriurético		
Vasopresina		
Angiotensina II		

VEGF= factor de crecimiento del endotelio vascular; IL-1= interleuquina 1.

5.2. PAPEL DEL ENDOTELIO VASCULAR EN LA FIBRINOLISIS

El endotelio vascular constituye una superficie tromborresistente porque secreta a la circulación o expone como receptores de membrana una serie de moléculas que promueven la vasodilatación y la antiagregación, evitan la activación a destiempo de la coagulación, facilitan la puesta en marcha de mecanismos anticoagulantes y mantienen un potencial fibrinolítico suficiente para lisar los coágulos de fibrina emergentes (Montes et al 2003).

Hasta hace poco tiempo se creía que la aportación del endotelio al mantenimiento del potencial fibrinolítico basal se limitaba a su capacidad para sintetizar los principales activadores de la fibrinólisis, la urocinasa (u-PA) y especialmente el activador tisular del plasminógeno (t-PA), así como el principal inhibidor de ambos: el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) (Montes et al 2003).

Sin embargo, recientemente se ha descrito una carboxipeptidasa en cuya activación participa necesariamente la célula endotelial: el inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina o TAFI, que posee una capacidad antifibrinolítica notable y cuya actividad debe tenerse en cuenta al examinar el balance coagulación/fibrinólisis en un lecho vascular concreto ante una situación determinada.

La trombomodulina, glucoproteína expresada en la membrana de la célula endotelial, forma un complejo estequiométrico 1:1 con la trombina circulante. Esta interacción modifica la afinidad del centro activo de ésta por sus sustratos, perdiendo su capacidad de transformar el fibrinógeno en fibrina e incrementando su potencial activador de la proteína C (PC) a proteína C activada (PCA). Por este motivo, se considera que la expresión endotelial de trombomodulina es un requisito para que el vaso mantenga un potencial anticoagulante apropiado.

Sin embargo, recientemente se ha comprobado que la trombomodulina está también involucrada en el mecanismo fibrinolítico: el complejo trombina-trombomodulina puede activar al TAFI, procarboxipeptidasa que en su forma activa (TAFIa) es capaz de retrasar la lisis del coágulo de fibrina (Montes et al 2003).

El endotelio también expresa el receptor endotelial para la PC/PCA o EPCR, una glucoproteína expuesta en la membrana que pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas y que es capaz de ligar PC/PCA con muy alta afinidad. Es esperable que la unión del EPCR a la PC facilite el acceso de ésta al centro activo de la trombina ligada a la trombomodulina, lo que dificultaría el acceso y posterior activación del TAFI (Taylor et al 2001). El balance TAFIa/PCA difiere dependiendo del territorio vascular.

5.3. EXPLORACIÓN DE LA FUNCIÓN ENDOTELIAL

Se ha empleado la *arteriografía o angiografía coronaria* realizada antes y después de la inyección de distintas sustancias vasoactivas, como la acetilcolina, y se está evaluando la *ultrasonografía intravascular*, aunque son técnicas demasiado agresivas y costosas para que puedan practicarse de forma repetida en estudios evolutivos.

Otra técnica más accesible y prometedora utiliza la *ultrasonografía de las arterias humerales o femorales*. La ecografía de alta resolución permite medir variaciones mínimas del calibre de las arterias periféricas. Estas variaciones se pueden producir como respuesta a diversos estímulos, mediante mecanismos que requieren la *contribución del endotelio*. Se sabe que en las arterias cubiertas de endotelio sano, un aumento del flujo o sustancias como la acetilcolina causan la dilatación del vaso a través de la liberación del factor de relajación derivado del endotelio (FRDE); por el contrario, algunos fármacos, como la nitroglicerina o el nitroprusiato sódico, producen la dilatación mediante una acción directa sobre la célula muscular lisa, es decir, *independientemente del endotelio*.

También se puede medir el flujo por *pletismografía*, pero los resultados son poco reproducibles (Fathi et al 2001).

Para estudiar el funcionamiento del endotelio de la arteria humeral o femoral se realiza la medición del diámetro del vaso a partir de la imagen ecográfica en condiciones basales y como respuesta al aumento de flujo que produce la hiperemia reactiva de la mano o el pie. Esta hiperemia reactiva se consigue mediante la oclusión del flujo arterial distal a la zona explorada con un manguito de presión. Así pues, cuando el endotelio es disfuncionante, no se producirá dilatación o ésta será defectuosa. Además, para completar el estudio, se efectúan las mismas mediciones tras la administración de nitroglicerina sublingual, para comprobar la existencia de dilatación no dependiente del endotelio (Corretti et al 2002).

Esta técnica se está convirtiendo en la manera estándar de estudiar la función endotelial, dado que no es agresiva, ni tiene riesgos valorables; es reproducible y fiable y además es relativamente económica y aporta información sobre la estructura de la pared arterial. Por otra parte, se ha demostrado que existe una estrecha correlación entre la respuesta vasomotora de las arterias coronarias a la infusión de acetilcolina y la de las arterias periféricas al aumento del flujo. Ello es debido a que la disfunción endotelial es un trastorno que afecta de forma generalizada a todo el sistema arterial. La principal limitación del estudio de la función endotelial en las arterias periféricas es que requieren aparatos de alta resolución y personal bien entrenado, capaz de localizar con exactitud el segmento arterial explorado en el examen inicial y en los controles sucesivos.

Otro modo no invasivo de estudiar la función endotelial es determinar las *concentraciones plasmáticas de distintas moléculas*. Así, la medición de moléculas de adhesión endotelial (VCAM-1s, ICAM-1s, P y E selectinas) es una manera de evaluar la “activación endotelial”.

Los niveles de t-PA, PAI-1 y trombomodulina valoran el balance entre coagulación y fibrinólisis. Otros factores que pueden traducir disfunción endotelial son el factor von Willebrand, la endotelina-1 y la cuantificación del metabolismo del óxido nítrico, entre otros (Caballero et al 2004).

5.4. DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y ATEROSCLEROSIS

Aunque la enfermedad cardiovascular afecta casi exclusivamente a adultos, la aterosclerosis, que es el proceso subyacente, ya se origina en la infancia (Stary et al 1989). La localización coronaria precoz, demostrada por la formación de estrías grasas en la aorta, se ha encontrado en niños incluso de tres años (Stary et al 1989). Sin embargo, la aterosclerosis comenzaría incluso antes, ya que la formación de las placas no representa el primer paso de este proceso (Ross et al 1999).

La disfunción endotelial, causada por diferentes formas de injuria, está considerada como el estadio más precoz del proceso aterogénico (Suwaidi et al 2000).

Ésta resulta en un aumento de la adhesividad y permeabilidad del endotelio para los leucocitos. Por tanto, las moléculas de adhesión celular, como mediadoras de esta interacción endotelio-leucocito, son determinantes importantes de la aterogénesis.

Prueba de que representa una anomalía muy precoz en el proceso aterosclerótico en la enfermedad cardiovascular es que una elevación de ICAM-1s se describe en sujetos jóvenes sanos con un riesgo hereditario de diabetes tipo 2, comparados a controles (McSorley et al 2004).

Esto subraya la importancia de la cuantificación de moléculas de adhesión como método no agresivo para valorar la activación endotelial y como marcador de riesgo en la enfermedad cardiovascular muy incipiente.

5.5. MOLÉCULAS DE ADHESIÓN CELULAR

Las moléculas de adhesión permiten a las células adherirse a otras o a los componentes de la matriz extracelular. Se han descrito cuatro familias de moléculas de superficie celular que regulan los procesos de interacciones celulares durante la respuesta inmune: la superfamilia de las inmunoglobulinas, entre ellas la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1) y la molécula de adhesión de la célula vascular (VCAM-1); las selectinas, como P, E y L selectinas; las integrinas, como antígeno asociado a la función linfocitaria (LFA-1) y Mac-1, y un grupo de otras moléculas, que no se integran a dichas familias, pero funcionan como moléculas de adhesión.

Junto a las selectinas, ICAM-1 y VCAM-1 unidas a la membrana contribuyen a la adhesión de los leucocitos al endotelio activado en respuesta a las citoquinas inflamatorias. Sus formas solubles se encuentran en plasma, procedentes del clivaje de la membrana y pueden usarse como monitorización de su expresión. Niveles aumentados crónicamente pueden reflejar la formación progresiva de las lesiones ateroscleróticas (De Caterina et al 2000). De este modo, recientemente se ha descrito que los niveles de ICAMs pueden tener valor predictivo de la progresión de la

aterosclerosis carotídea (valorada por ultrasonografía), independiente de otros factores de riesgo tradicionales y de la PCR ultrasensible (Kondo et al 2005).

ICAM-1 es una glicoproteína transmembrana que consta de cinco dominios inmunoglobulínicos en la porción extracitoplasmática, una porción hidrofóbica transmembrana y una cola intracitoplasmática. Su forma soluble (ICAM-1s) está presente en plasma y probablemente proceda del clivaje proteolítico de la membrana y consta de la mayoría de la parte extracelular de ICAM-1 (Van de Stolpe et al 1996).

La interacción entre ICAM-1, presente en las células endoteliales, y LFA-1 (antígeno asociado a la función linfocitaria)/Mac-1, expresado por los leucocitos, facilita la adhesión y la migración de los mismos a través del endotelio (Witkowska et al 2004). ICAM-1 también sirve como receptor para el fibrinógeno soluble. VCAM-1 es el ligando para la β 1-integrina VLA-4 (expresada en linfocitos y monocitos) (Peter et al 1999).

Las citoquinas inflamatorias como TNF α e interleuquina-1, lipoproteína de baja densidad oxidada y un aumento de las fuerzas de estrés pueden contribuir a aumentar la expresión de ICAM-1, que se encuentra con frecuencia en las placas ateroscleróticas. Su inducción en el endotelio puede contribuir al depósito de fibrinógeno y a la unión monocitaria, seguida por la migración al subendotelio, que representa un hecho crucial en el desarrollo de lesiones ateroscleróticas. Otro mecanismo que une ICAM-1 a la aterogénesis es a través de la influencia de determinado polimorfismo de su gen en el nivel de fibrinógeno, en pacientes con diabetes tipo 2 (Yokoyama et al 2005).

5.6. DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Marcadores de activación endotelial pueden ser una alternativa en la predicción de riesgo isquémico. En un estudio observacional, ICAM-1s (y no VCAM-1s) se asoció con cardiopatía isquémica, valorada angiográficamente, y este marcador puede mejorar la valoración del riesgo coronario (Hajilooi et al 2004).

Hay cuatro grandes estudios prospectivos de individuos sanos que muestran una relación entre niveles basales de ICAM-1s e incidencia de cardiopatía isquémica, atenuándose la relación en uno de ellos tras ajustar para factores de riesgo cardiovasculares clásicos y estado socioeconómico (Malik et al 2001). En el estudio ARIC los niveles de ICAMs se asociaron con incidencia de cardiopatía isquémica y con arteriosclerosis carotídea, mientras que los de E-selectina sólo con esta última y los de VCAMs con ninguno de los dos anteriores (Hwang et al 1997). En un subgrupo de varones del Physician's Health Study los niveles basales de ICAMs aumentaron varios años antes de la ocurrencia de infarto de miocardio, apoyando la hipótesis de que la activación endotelial ocurre precozmente en el proceso aterosclerótico. También se objetivó asociación de ICAMs con los niveles de PCR y de fibrinógeno (Ridker et al 1998a). Recientemente se ha realizado otro estudio prospectivo, el Hoorn Study, en el que se halló que niveles de ICAMs mayores de 550 ng/ml (-1) multiplican por dos el riesgo de mortalidad cardiovascular (Becker et al 2002).

No sólo esto, en pacientes estables con cardiopatía isquémica los niveles de ICAMs se asocian con aumento del riesgo de futuros eventos coronarios (Haim et al 2002).

En contraste, no se encuentra relación entre VCAM-1 e incidencia de cardiopatía isquémica en varios de estos estudios (Malik et al 2001; de Lemos et al 2000; Hwang et al 1997). Tampoco hay relación con engrosamiento de la íntima-media de la arteria carótida valorado por ultrasonido (Hwang et al 1997). Sin embargo, Blankenberg et al observaron que en un grupo de pacientes con cardiopatía isquémica VCAMs fue el mejor predictor de muerte de origen coronario después de ajustar para otros factores de riesgo clínicos (Blankenberg et al 2001). En el Hoorn Study prospectivo los niveles de VCAM-1s se asociaron significativa e independientemente con el riesgo de mortalidad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 (Jager et al 2000). También hubo asociación con los niveles de PCR y factor vW.

ICAMs también se relaciona con la enfermedad arterial periférica y con el accidente cerebrovascular. En un estudio prospectivo de 14916 varones de edad media

aparentemente sanos, los niveles basales de ICAM-1s y no los de VCAM-1s se asociaron con el desarrollo futuro de enfermedad arterial periférica. La PCR se correlacionó positivamente con ICAM-1s y un aumento de los dos marcadores parece identificar a los individuos de riesgo mayor (Pradhan et al 2002). Varios estudios han encontrado que las concentraciones de ICAMs aumentan tras un ACVA agudo (Simundic et al 2004; Blann et al 1999; Bitsch et al 1998; Shyu et al 1997). También existe asociación entre niveles de ICAMs elevados y riesgo de incidencia de accidente cerebrovascular en pacientes que tienen cardiopatía isquémica establecida, una manifestación de aterosclerosis sintomática (Tanne et al 2002).

5.7. DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y OBESIDAD

La disfunción del endotelio vascular juega un papel central en la patogénesis de la aterosclerosis y aumenta el riesgo de problemas cardiovasculares en el futuro (Suwaidi et al 2000; Schachinger et al 2000). La presencia de disfunción endotelial se ha demostrado en pacientes con sobrepeso con resistencia a la insulina (Steinberg et al 1996) y obesidad visceral (Arcaro et al 1999; Hashimoto et al 1998), pudiendo representar una conexión importante entre obesidad per se y aumento del riesgo cardiovascular.

La asociación entre obesidad y disfunción endotelial se ha demostrado tanto en las arterias coronarias como en las periféricas (principalmente arteria braquial). En un estudio se demostró que la obesidad se asocia de forma independiente con disfunción endotelial coronaria en pacientes que tienen arterias coronarias normales o mínimamente afectadas y que es un factor de riesgo para la progresión de aterosclerosis coronaria en humanos (Al Suwaidi et al 2001).

Trabajos en arterias periféricas muestran que incluso en la obesidad “no complicada” (no asociada a otros factores como HTA, hiperlipemia o tabaquismo) un aumento de la ratio cintura/cadera es un predictor fuerte de disfunción endotelial (Brook et al 2001). Esto va en consonancia con la idea de que la obesidad abdominal es más significativa como factor de riesgo que la obesidad global.

La obesidad también se asocia a un aumento de las concentraciones plasmáticas de moléculas de adhesión celular y del factor vW, lo que sugiere indirectamente que el endotelio está activado. Así, se describen niveles más altos de ICAM-1, VCAM-1 y E-selectina en varones obesos en comparación con no obesos, independiente de la presencia de hipertensión (Ferri et al 1999). En mujeres obesas premenopáusicas están elevadas las moléculas de adhesión celular (VCAM-1, ICAM-1 y P-selectina) y se correlacionan con los índices de obesidad (IMC), particularmente con la obesidad central (índice cintura/cadera) (Ziccardi et al 2002).

El papel de la obesidad en promover la activación endotelial se demuestra también por las reducciones considerables de los niveles de adhesinas solubles que se observan después de la pérdida de peso (Ito et al 2002; Strackowski et al 2002). Las modificaciones del estilo de vida con la consiguiente reducción de peso mejoran la función endotelial en sujetos obesos con el síndrome de resistencia a la insulina (Hamdy et al 2003).

Los mecanismos que unen obesidad y disfunción endotelial no se comprenden bien. Se postulan varias hipótesis.

Se piensa que el aumento de ICAM-1 que se observa en la obesidad está relacionado con dos factores, la resistencia a la insulina y la actividad del sistema TNF- α . Estos parámetros también disminuyen con la pérdida de peso. Las dos variables están relacionadas, ya que TNF-alfa induce resistencia a la insulina, pero se piensa que actúan al menos parcialmente por mecanismos diferentes (Strackowski et al 2002).

Una posibilidad es que las citoquinas, procedentes en parte del tejido adiposo, principalmente visceral, puedan ser parcialmente responsables de la activación y disfunción endotelial observadas en sujetos obesos, especialmente en aquéllos con obesidad abdominal. Así, se ha descrito una asociación entre niveles de citoquinas (IL-6 y TNF- α) e índices de activación endotelial, que se mantiene con la reducción del peso, con mejoría subsiguiente de ambos parámetros (Ziccardi et al 2002).

En la obesidad, la resistencia a la insulina se relaciona con la disfunción endotelial. En un estudio de 76 sujetos sanos de ambos sexos la sensibilidad a la insulina y la distribución de la grasa central fueron dos predictores interrelacionados de disfunción endotelial. Así, en sujetos obesos la vasodilatación dependiente del endotelio está alterada y el incremento del flujo sanguíneo del antebrazo está inversamente relacionado con el IMC, ratio cintura/cadera, insulina en ayunas y resistencia a la insulina (técnica HOMA) (Perticone et al 2001). En los indios Pima de Arizona, población con alta prevalencia de obesidad, resistencia a la insulina y diabetes tipo 2, pero relativamente baja propensión a la aterosclerosis, se ha descrito un aumento de ICAM-1 y de marcadores de inflamación en relación con la obesidad, mientras que los de activación endotelial (factor von Willebrand y E-selectina, aunque no VCAM-1) se relacionaron con la resistencia a la insulina (Weyer et al 2002).

5.8. DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y RESISTENCIA A LA INSULINA/SÍNDROME METABÓLICO

La disfunción endotelial se ha demostrado en estados de resistencia a la insulina en animales y humanos y puede representar un evento precoz importante en el desarrollo de aterosclerosis (Winters et al 2000). En voluntarios sanos hay una correlación entre sensibilidad a la insulina y producción de óxido nítrico basal (Petrie et al 96). En humanos resistentes a la insulina, por lo demás sanos, hay una vasodilatación dependiente del endotelio deficiente (Laine et al 1998; Steinberg et al 1996). La disfunción endotelial también es detectable en los familiares de primer grado de sujetos con diabetes tipo 2 y puede correlacionarse con la resistencia a la insulina (Balletshofer et al 2000). En sujetos con factores de riesgo cardiovascular, pero con arterias coronarias angiográficamente normales, la presencia de resistencia a la insulina se correlacionó con respuestas anormales de dichas arterias dependientes del endotelio (Inoue et al 2000). La relación entre resistencia a la insulina y disfunción endotelial en estos estudios fue independiente de factores de riesgo tradicionales.

La resistencia a la insulina también se asocia a un aumento de las moléculas de adhesión celular (ICAMs), como se demostró en el Rotterdam Study (Hak et al 2001). Esta asociación se mantuvo en pacientes con diabetes tipo 2, independiente del nivel de

glucosa plasmático. Esto puede explicar al menos parcialmente la predisposición de estos pacientes a la enfermedad vascular aterosclerótica (Matsumoto et al 2001).

Sigue sin aclararse si estos dos estados (resistencia a la insulina y disfunción endotelial) están unidos directamente o representan manifestaciones de una patología común subyacente. Podrían relacionarse por varios mecanismos (Wheatcroft et al 2003), que incluyen alteraciones de las vías de señalización subcelular de la insulina, que son comunes para la captación de la glucosa en el músculo esquelético y la síntesis de óxido nítrico en el endotelio vascular; la hiperinsulinemia; el sistema renina angiotensina; los ácidos grasos libres; el estrés oxidativo y la secreción de hormonas (leptina) y citoquinas por el tejido adiposo.

La insulina tiene efectos en el lecho vascular. A concentraciones fisiológicas actúa como un vasodilatador, un efecto que es en alta medida dependiente del endotelio. Los individuos resistentes a la insulina no tienen respuesta vasodilatadora del endotelio a la misma (Cleland et al 2000). Si la hiperinsulinemia per se contribuye a la disfunción endotelial en estados de resistencia a la insulina, es un tema polémico. En voluntarios sanos niveles fisiopatológicos de hiperinsulinemia, similares a los observados en estados de RI, causan disfunción endotelial (Arcaro et al 2002), aunque el tratamiento con insulina de sujetos con diabetes mejora la función endotelial (Vehkavaara et al 2000).

Las células del endotelio vascular expresan receptores para la leptina. Ésta tiene efectos en los vasos sanguíneos, entre ellos la activación del sistema nervioso simpático, la estimulación de la angiogénesis y la promoción de la producción de peróxido y superóxido por las células endoteliales. Sin embargo, en preparaciones vasculares aisladas, causa vasodilatación dependiente del endotelio mediada por óxido nítrico (Kimura et al 2000; Lembo et al 2000). El grado en que estos efectos están interrelacionados y participan en la patogénesis de la aterosclerosis se desconoce. En modelos animales la ausencia del gen de la leptina causa obesidad y resistencia a la insulina, que se acompaña de disfunción endotelial (Winters et al 2000).

La disfunción endotelial es un hecho patogénico precoz en el SM (Fornoni et al 2005). Se describe en sujetos con HTA, hipertrigliceridemia, bajo HDL-c e intolerancia a la glucosa antes del inicio de manifestaciones clínicas de enfermedad vascular. Ya que estas anomalías se asocian independientemente y son elementos básicos del SM es de esperar que la disfunción endotelial coexista con el SM. Múltiples estudios relacionan la activación endotelial con los diferentes componentes de dicho síndrome (Schram et al 2005) y la incluyen como parte del SRI (Hak et al 2001). A su vez, se piensa que la resistencia a la insulina y la presión arterial sistólica son los principales determinantes de la disfunción endotelial en el SM (Lteif et al 2005).

En varones sanos que participaron en el Physician's Health Study se describió una asociación de ICAM-1s con varios factores de riesgo cardiovascular que acompañan al SM, como triglicéridos, HDL-c, fibrinógeno, t-PA e HTA (Rohde et al 1999).

En relación con el aspecto metabólico de este síndrome un estudio describió una correlación inversa de los niveles de HDL-c con ICAMs y E-selectina en los sujetos con HDL-c bajo, pero no en los que tienen niveles de HDL-c normal o alto. En 20 sujetos con HDL-c bajo un tratamiento farmacológico aumentó sus niveles, produciéndose una reducción significativa de las concentraciones de ambas moléculas de adhesión. Se especula, por tanto, que el aumento en la expresión de moléculas de adhesión celular sea un mecanismo por el cual un HDL-c plasmático bajo promueve la aterogénesis y causa eventos aterotrombóticos agudos (Calabresi et al 2002).

La inflamación, característica central del síndrome metabólico, también se asocia con disfunción endotelial. En un estudio de 391 varones sanos de 58 años, el nivel de ICAMs se asoció con aterosclerosis subclínica (medida en las arterias carótida y femoral) y variables inflamatorias, como TNF-alfa, sus dos receptores solubles, IL-6 y PCR (Hulthe et al 2002). Pasceri et al mostraron que la PCR induce la expresión de moléculas de adhesión en las células del endotelio coronario humano en presencia de suero. Varias citoquinas inflamatorias, incluyendo interleuquina-1 y TNF-alfa, pueden estimular la expresión de genes que codifican dichas moléculas en el endotelio (Collins

et al 1993). También se ha observado que la IL-6 induce la expresión de ICAM-1 en células endoteliales umbilicales humanas (Watson et al 1996). Por tanto, la PCR, además de regular citoquinas y sus receptores, puede ser un modulador importante de ICAMs en humanos.

5.9. DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y OBESIDAD INFANTIL

La obesidad es un factor de riesgo cardiovascular en adultos, pero se conoce mucho menos su efecto en la edad pediátrica. Hay estudios epidemiológicos que sugieren que la aterosclerosis inducida por la obesidad puede comenzar en la infancia. Por tanto, el encontrar marcadores precoces del proceso aterosclerótico sería de gran importancia para el screening y tratamiento precoz de estos niños.

La disfunción endotelial, escalón precoz en la aterosclerosis, está muy escasamente estudiada en esta edad.

La obesidad infantil se asocia con engrosamiento de la arteria carótida común y con disfunción endotelial (medidos por ultrasonidos). Ambos están relacionados con el grado de sobrepeso, la resistencia a la insulina y una distribución androide de la grasa, siendo de considerable interés como posibles hechos precoces en la génesis del ateroma (Aggoun et al 2002; Tounian et al 2001).

En niños normolipémicos de familias con alto riesgo de aterogénesis por predisposición genética, los niveles de ICAMs, como marcadores de disfunción endotelial, a diferencia de los de VCAMs y E-selectina, están significativamente elevados (Wojakowski et al 2001).

Se conoce poco si las moléculas de adhesión celular están elevadas en niños con obesidad, aunque sí se sabe que se correlacionan en esta edad con otros componentes del síndrome metabólico, como HDLc y triglicéridos (Kavazarakis et al 2002). En un grupo de niños caucásicos el perfil lipídico desfavorable se asoció a VCAM-1s y P-selectina (Kavazarakis et al 2002), mientras que en otro de origen japonés fue con

VCAM-1s y ICAM-1s (Ohta et al 1999). Por tanto, las moléculas de adhesión celular podrían considerarse indicadores útiles de la aterosclerosis preclínica, incluso desde la infancia.

Recientemente se ha descrito en niños obesos de edad media aproximada diez años una activación del endotelio vascular y de las plaquetas, con un aumento en los niveles circulantes de moléculas de adhesión solubles tales como ICAM-1 y VCAM-1 respecto a los no obesos (Desideri et al 2005).

6. INFLAMACIÓN

En la actualidad, los avances en la fisiopatología de la aterosclerosis, la definen como una enfermedad crónica inflamatoria en respuesta a una injuria al endotelio vascular. La inflamación juega un papel fundamental en mediar todos los estadios de esta enfermedad, que incluyen su inicio, su progresión y, finalmente, las complicaciones trombóticas de la placa aterosclerótica. En todas estas etapas intervienen citoquinas y células que son características de la inflamación (Libby et al 2002; Ross et al 1999).

6.1. INFLAMACIÓN Y OBESIDAD

Hay evidencia importante que sugiere que la obesidad podría ser una condición inflamatoria (Thorand et al 2005). La proteína C reactiva es un marcador sensible de inflamación sistémica y se produce en el hígado. En adultos se describe un nivel mayor de PCR en obesos respecto a controles (Aronson et al 2004).

La asociación que se observa entre obesidad y niveles de PCR elevados podría explicarse por el hecho de que el tejido adiposo produce cantidades significativas de varias citoquinas, tales como TNF- α e IL-6, las cuales regulan la síntesis hepática de PCR. De hecho, hay correlación entre PCR y concentraciones de las mismas. Además, estudios recientes sugieren que en la obesidad existe un aumento de los macrófagos en el tejido adiposo, que también participan en el proceso inflamatorio mediante la producción de citoquinas (Lee et al 2005).

Otras adipoquinas que contribuyen a un entorno proinflamatorio son la leptina, PAI-1, resistina y angiotensinógeno, entre otras. Los niveles séricos de las mismas están aumentados en humanos y animales con exceso de peso. Algunas de éstas, además de sus acciones proinflamatorias, inducen resistencia a la insulina por acción directa en la cascada de señales de la insulina pudiendo, por tanto, proporcionar una relación causal entre obesidad y RI.

La adiponectina, en cambio, difiere de las otras adipoquinas en que mejora la sensibilidad a la insulina e inhibe la inflamación vascular (Lihn et al 2005). Sus niveles

están bajos en sujetos obesos, aumentando con la pérdida de peso (Yang et al 2001; Arita et al 1999).

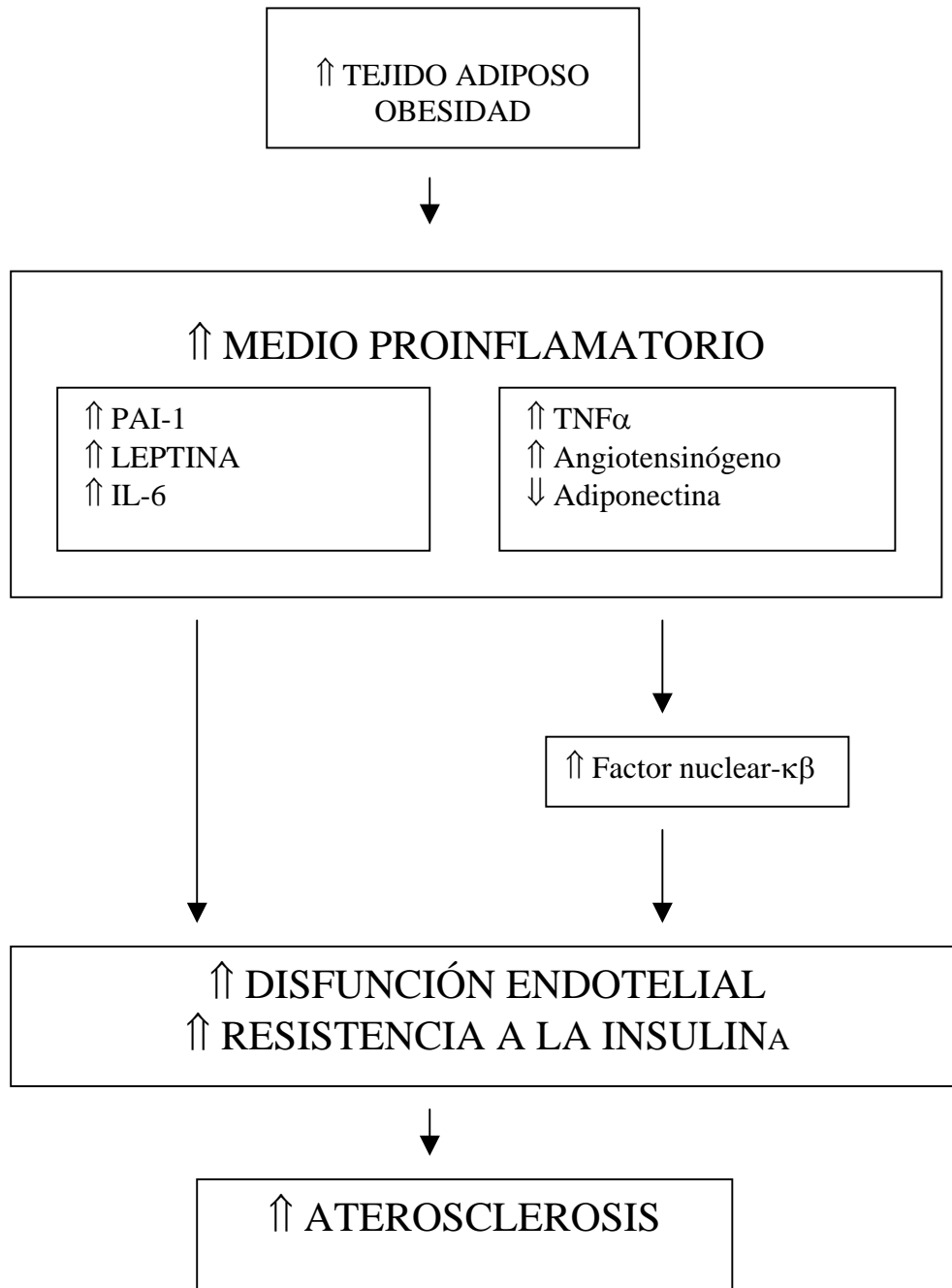


Figura 8. Obesidad, inflamación y aterosclerosis.

6.2. INFLAMACIÓN Y RESISTENCIA A LA INSULINA/SÍNDROME METABÓLICO

Varios estudios revelan que la inflamación crónica y subclínica parece ser otro componente más del síndrome de resistencia a la insulina.

El Cardiovascular Health Study (Tracy et al 1997) muestra una asociación positiva significativa de PCR con IMC, triglicéridos y ácido úrico y negativa con el HDLc. Mendall et al también la describieron con triglicéridos y glucosa y negativa con HDLc. En el estudio MONICA, que incluyó a varones de 45 a 65 años, la PCR aumentó significativamente en paralelo con el IMC y la TA, descendiendo con el incremento del HDLc. Los sujetos con diabetes tuvieron concentraciones más elevadas de PCR (Koenig et al 1999).

En el estudio multicéntrico IRAS (the Insulin Resistance Atherosclerosis Study), en una población no diabética y sin cardiopatía isquémica clínica, los niveles de PCR se relacionaron de forma independiente con la sensibilidad a la insulina, sugiriendo que la inflamación es parte del SRI (Festa et al 2000). También se ha descrito en mujeres no diabéticas una asociación independiente de la PCR con la insulina en ayunas, un marcador de resistencia a la insulina (Pradhan et al 2003).

En un estudio que incluyó a 3692 japoneses varones de 34 a 69 años, se halló una asociación entre aumento de PCR y diferentes componentes del síndrome metabólico (obesidad, hipertrigliceridemia, hipo-HDL-colesterolemia, hiper-LDL-colesterolemia, diabetes, hiperinsulinemia, hiperuricemia e hipertensión) (Tamakoshi et al 2003). Esta asociación ha sido posteriormente corroborada (Aronson et al 2004). Estos hallazgos indican que el síndrome metabólico, especialmente el conjunto de sus componentes, se asocia con un estado de inflamación sistémica de bajo grado que puede inducir la progresión de la aterosclerosis e incluso su inicio.

Los mecanismos que unen inflamación y síndrome metabólico no se comprenden claramente. Hay varias explicaciones que no son necesariamente excluyentes.

En primer lugar, es posible que la respuesta inflamatoria pueda conducir a la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia compensadora. Esto se ha atribuido en gran parte al papel que desempeña el tejido adiposo y, por tanto, la obesidad, en el mantenimiento de un estado inflamatorio crónico, al liberar cantidades aumentadas de citoquinas a la circulación (Greenberg et al 2002).

Ya que la obesidad induce resistencia a la insulina y las citoquinas inflamatorias son secretadas por el tejido adiposo, es difícil excluir la posibilidad de que la relación que existe entre marcadores de inflamación sistémica y medidas de resistencia a la insulina reflejen la confusión residual de la relación más fuerte que existe entre obesidad y RI (Escobar-Morreale et al 2003).

Otra posibilidad es que la RI per se sea la responsable de la producción aumentada de citoquinas (McLaughlin et al 2002). Las anomalías metabólicas que se asocian con resistencia a la insulina, como hiperglucemia, aumento de ácidos grasos libres, dislipemia y disfunción endotelial, pueden inducir activación celular y respuestas inflamatorias (Guha et al 2000; Hayden et al 2000; Inoguchi et al 2000; Yerneni et al 1999).

Apoyando la idea prioritaria de la RI un estudio reciente aporta un hallazgo nuevo. Éste demuestra la presencia de inflamación de bajo grado en sujetos con un IMC normal y sin otras anomalías metabólicas, pero que muestran RI subclínica (Bo et al 2005).

La disminución de la sensibilidad a la insulina puede dar lugar a un aumento de la expresión de PCR por contrarrestar el efecto fisiológico de la insulina en la síntesis hepática de proteínas de fase aguda (Campos et al 1992). Estudios de clamp en sujetos normales han demostrado que la insulina ejerce efectos selectivos en la síntesis de

proteínas hepáticas, incrementando la de albúmina y disminuyendo la de fibrinógeno (Gordon et al 1985). La resistencia a este efecto llevaría a aumento de la síntesis de reactantes de fase aguda, como fibrinógeno y PCR.

Ambas hipótesis nos dirigen hacia la teoría de que una respuesta inmunológica e inflamatoria sistémica puede subyacer al desarrollo del síndrome metabólico, la diabetes mellitus y la aterosclerosis.

La diabetes es un equivalente de riesgo aterosclerótico. Ambas son el resultado de dos vías importantes paralelas (Figura 9): 1) la progresión desde resistencia a la insulina a síndrome metabólico, prediabetes y, por último, diabetes y 2) la progresión de la disfunción endotelial con progresiva inflamación, trombosis, y oxidación en la pared del vaso, formación de estría grasa y, finalmente, desarrollo de placas ateroscleróticas avanzadas.

De hecho, en el estado prediabético (intolerancia a la glucosa), el riesgo aterosclerótico se multiplica por dos y, en la diabetes franca, por tres a cuatro veces (Nesto et al 2001). El síndrome metabólico, por sí mismo, también se asocia con aumento del riesgo cardiovascular (Lakka et al 2002). Precoz en la resistencia a la insulina, en el estado hiperinsulinémico hay también evidencia de disfunción endotelial en la arteria braquial, además de una respuesta vasomotora anormal de la arteria coronaria (Pinkney et al 1997). Por tanto, la resistencia a la insulina, por sí misma, parece ser un equivalente de riesgo de disfunción endotelial. Las dos vías están claramente entremezcladas en la obesidad, en gran parte por el exceso de producción de adipocinas.

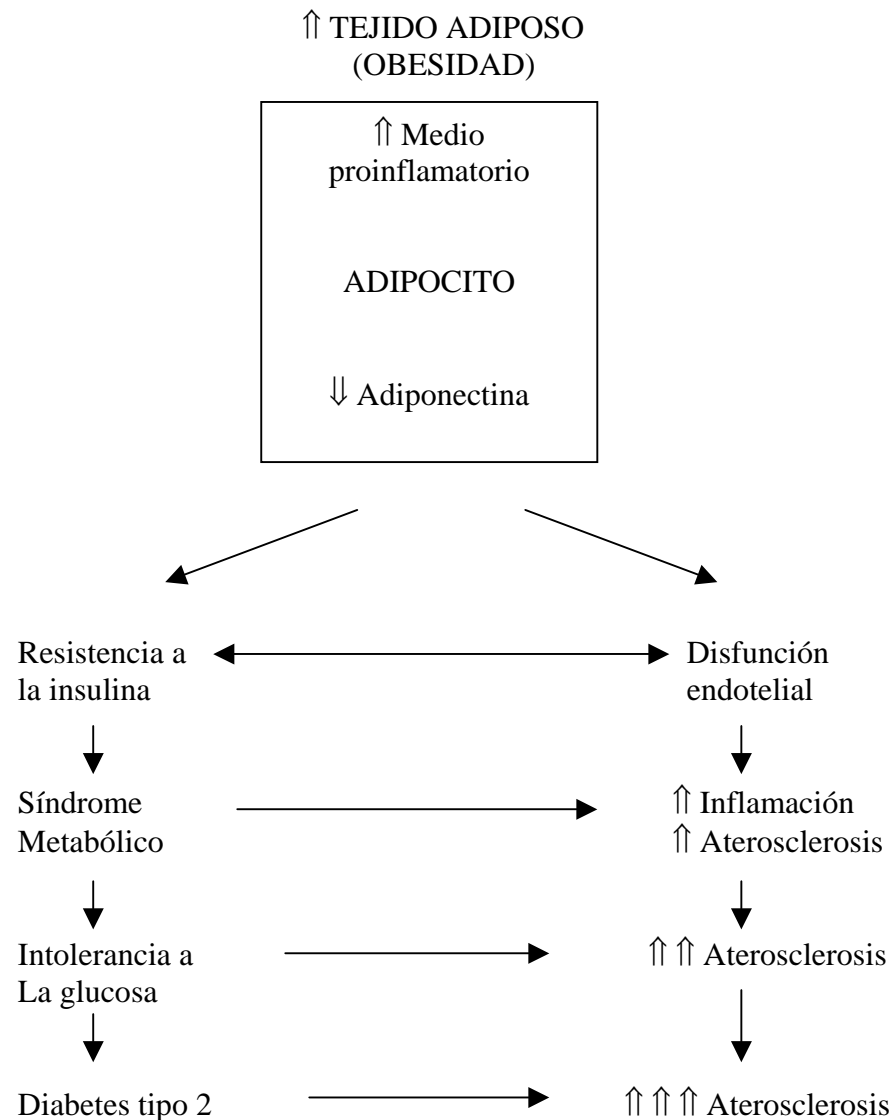


Figura 9. La obesidad promueve la progresión paralela de resistencia a la insulina a diabetes tipo 2 y de disfunción endotelial a aterosclerosis (Lyon et al 2003).

La PCR no sólo está aumentada en pacientes con diabetes (Rodríguez-Moran et al 1999), sino que además puede predecir su desarrollo, como se ha demostrado en estudios prospectivos, en mujeres postmenopáusicas (Pradhan et al 2001) y en ancianos (Barzilay et al 2001). El valor predictivo del desarrollo de diabetes y síndrome metabólico parece ser mayor en mujeres que en hombres (Thorand et al 2003; Han et al 2002). En definitiva, una inflamación sistémica de bajo grado parece asociarse con un aumento del riesgo de diabetes mellitus.

6.3. PROTEÍNA C REACTIVA.

6.3.1. ESTRUCTURA

La PCR es un pentraxin, un péptido de cinco subunidades idénticas que forman un polímero cíclico con un peso molecular de aproximadamente 125000 (Jialal et al 2001). Se sintetiza en el hígado, siendo estimulada por varias citoquinas proinflamatorias derivadas de los monocitos y/o macrófagos o del tejido adiposo (familia de la citoquina IL-6). Datos muy recientes afirman que existe una producción extrahepática de PCR en células diferentes, incluyendo las lesiones ateroscleróticas (Venugopal et al 2005).

6.3.2. PCR Y ATEROGÉNESIS

La PCR, además de ser un marcador de riesgo cardiovascular, promueve la inflamación y aterogénesis a través de sus efectos sobre los monocitos y las células endoteliales (Venugopal et al 2005). En los monocitos induce la producción de citoquinas inflamatorias y promueve su quimiotaxis y la expresión de factor tisular, (Torzewski et al 2000; Cermak et al 1993; Ballou et al 1992), aunque esto último no parece confirmarse recientemente.

En las células endoteliales, incrementa la expresión de moléculas de adhesión celular, quimioquinas y endotelina-1, disminuye la expresión y la actividad de la óxido nítrico sintetasa y aumenta la adhesión a la célula endotelial del monocito (Venugopal et al 2002; Verma et al 2002a; Pasceri et al 2001; Pasceri et al 2000). La PCR media sus efectos biológicos en las células endoteliales mediante la unión e internalización a los receptores Fc gamma de estas células (Devaraj et al 2005).

Se ha demostrado que aumenta la concentración y actividad de PAI-1 por las células endoteliales (Devaraj et al 2003). También se ha publicado que puede desempeñar un papel en la fagocitosis de la LDL por el macrófago para formar células espumosas, a través de la opsonización de la partícula de la lipoproteína (Zwaka et al

2001) y se localiza junto a fragmentos activados del sistema del complemento (Torzewski et al 2000).

6.3.3. PCR DE ALTA SENSIBILIDAD Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Al comparar los diferentes marcadores de inflamación, desde el punto de vista químico y epidemiológico, la PCR de alta sensibilidad es la más útil en la práctica clínica como pronosticador de riesgo cardiovascular en la actualidad.

En sujetos sanos las concentraciones de PCR son normalmente bajas. La PCR ultrasensible permite detectar variaciones dentro del rango normal-bajo. En adultos, niveles elevados dentro del rango normal permiten la predicción de eventos cardiovasculares.

a) USO DE MARCADORES DE LA INFLAMACIÓN EN PREVENCIÓN PRIMARIA: PREDICCIÓN DE INCIDENCIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES.

Múltiples estudios epidemiológicos prospectivos realizados en hombres, mujeres y ancianos, entre ellos MONICA (del inglés MONItoring trends and determinants in Cardiovascular disease) (Koenig et al 1999), Atherosclerosis Risk in Communities Study (Folsom et al 2002), Women's Health Study (Ridker et al 2002), Honolulu Heart Study (Sakkinen et al 2002) y NHANES (del inglés National Health and Nutrition Examination Survey) (Ford et al 2000), han coincidido en que los pacientes cuyo valor de PCR se encuentra en el percentil más alto, presentan más eventos coronarios mayores que los que se encuentran en el más bajo. Recientemente también se ha demostrado para ≥ 65 años tras un seguimiento de diez años (Cushman et al 2005).

Los resultados de los estudios demuestran relación directa entre el nivel de PCR y el riesgo de incidencia de enfermedad coronaria.

Algunos estudios recientes también sugieren relación de niveles altos de PCR con incidencia de enfermedad cerebrovascular, aunque no se recomienda su uso en la evaluación rutinaria del riesgo de ictus (Di Napoli et al 2005); muerte súbita (Albert et al 2002; Harris et al 1999) y enfermedad arterial periférica (Ridker et al 2001).

Aunque la medición de PCR puede pronosticar, de forma independiente, eventos cardiovasculares futuros, también añade información a la que proporcionan otros factores de riesgo cardiovascular (Ridker et al 2001), como perfil lipídico (Ridker et al 1998b), síndrome metabólico (Ridker et al 2003) y puntuación de riesgo de Framingham (Di Napoli et al 2005; Ridker et al 2002). Aunque en éste último la asociación con la PCR, según algunos autores, está parcialmente relacionada con la presencia de obesidad (Rogowski et al 2005).

En este sentido hay un estudio realizado por el Centro de Prevención de Enfermedad Cardiovascular, las Divisiones de Medicina Preventiva y Cardiología, el Centro LeDucq para Investigación Cardiovascular, la Escuela de Medicina de Harvard, Brigham and Women's Hospital y Children's Hospital, sobre el seguimiento durante ocho años a un grupo de 14719 mujeres inicialmente sanas que habían participado en el estudio WHS y que tenían "síndrome metabólico". Este fue definido por tener al menos tres de las siguientes condiciones: obesidad abdominal, triglicéridos elevados, niveles reducidos de HDLc, presión arterial alta y glucosa en ayunas elevada. Cada uno de estos parámetros se correlacionó con la PCR ultrasensible y cuando ésta fue mayor o igual a 3 mg/l hubo un riesgo aumentado para infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, revascularización coronaria o muerte por causas cardiovasculares. La conclusión es que la PCR de alta sensibilidad añade información pronóstica en el síndrome metabólico (Ridker et al 2003).

Si bien la PCR ultrasensible demuestra ser un indicador independiente, su utilidad para prevención primaria, por ejemplo, tiene una recomendación Clase IIa y un nivel de evidencia B, que significa que existen divergencias y que los datos provienen de un solo estudio (Pearson et al 2003).

b) USO DE MARCADORES DE LA INFLAMACIÓN EN PREVENCIÓN SECUNDARIA: PREDICCIÓN DE EVENTOS CARDIO-VASCULARES RECURRENTES Y MUERTE

El uso de marcadores de inflamación como pronosticadores de eventos cardiovasculares recurrentes y muerte a corto y largo plazo, después de procedimientos de revascularización coronaria, incluyendo el riesgo de reestenosis, también ha sido evaluado en varios estudios.

La PCR y el fibrinógeno son los marcadores que han mostrado mayor asociación a dichos eventos; la medición de PCR, en especial, ha mostrado alta correlación con nuevos episodios coronarios en pacientes con angina inestable e infarto de miocardio (Bickel et al 2002; Zebrack et al 2002 a y b; Bazzino et al 2001; Biasucci et al 2001; De Sutter et al 2001; Lindahl et al 2000; Milazzo et al 1999; Ridker et al 1998c; Haverkate et al 1997). La mayoría de estos estudios son a largo plazo, pero también existe asociación en los realizados a corto plazo (Benamer et al 1998; Morrow et al 1998; Rebuzzi et al 1998). En un trabajo se demostró que los pacientes con trasplante cardíaco que tienen PCR más alta son a su vez los que poseen más riesgo de desarrollar enfermedad arterial coronaria en el futuro (Labarrere et al 2002).

En los síndromes coronarios agudos, la PCR ultrasensible predice recurrencia de infarto de miocardio de forma independiente a otras determinaciones como troponina. Datos recientes también sugieren que puede ser un marcador de riesgo de reestenosis tras intervención coronaria percutánea (Chew et al 2001; Walter et al 2001), pero no todos los estudios están de acuerdo con estos resultados (Zhou et al 1999).

Niveles elevados de PCR parecen predecir pronóstico y eventos vasculares recurrentes en pacientes que han sufrido accidentes cerebrovasculares (Di Napoli et al 2005; Di Napoli et al 2001 a y b) y enfermedad arterial periférica (Rossi et al 2002). Estos datos sugieren que la PCR juega un papel importante en la estratificación del riesgo de pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida, aunque se necesitan más

datos que comparen el valor pronóstico de niveles elevados de PCR con otros parámetros en uso y si se derivan opciones terapéuticas del mismo.

6.4. INFLAMACIÓN Y OBESIDAD INFANTIL

La obesidad pediátrica es un buen modelo para estudiar el posible papel del tejido adiposo en la inducción de una inflamación sistémica de bajo grado, debido a que en ella están limitados posibles factores de confusión, como enfermedades relacionadas con inflamación y enfermedad cardiovascular subclínica.

Son muy escasos los estudios al respecto (Chu et al 2003; Gillum et al 2003; Hiura et al 2003; Wu et al 2003; Ford et al 2001; Visser et al 2001; Cook et al 2000), tres de los cuales proceden de “the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994). Todos han hallado que la concentración de PCR está significativamente elevada en niños con sobrepeso y obesidad.

Los niveles de PCR se asociaron positivamente con los índices antropométricos, especialmente el IMC, que fue el más empleado por la mayoría de los autores. Un estudio utilizó el porcentaje de peso relativo (Hiura et al 2003), otro la comparación de quintiles del índice ponderal (Cook et al 2000) y un tercero, la suma de tres pliegues subcutáneos (tríceps, subescapular y suprailíaco) (Visser et al 2001), como referencia de sobrepeso y obesidad, hallándose igualmente una fuerte asociación de los mismos con los niveles de PCR. Un único estudio mostró además una correlación significativamente positiva de PCR con la ratio circunferencia cintura/cadera (Gillum et al 2003).

La PCR se correlaciona además, en estos niños, con varios factores de riesgo cardiovascular, especialmente con el HDLc (inversamente) (Gillum et al 2003; Wu et al 2003; Cook et al 2000) y con el fibrinógeno (Cook et al 2000). En un estudio también se asoció con la TA sistólica (Cook et al 2000), pero en otro desapareció la asociación al ajustar para el IMC (Gillum et al 2003).

Recientemente se ha descrito en niños con hipertensión relacionada con la obesidad una activación endotelial y una inflamación de bajo grado que pueden estar relacionadas con la patogénesis de la misma (Garanty-Bogacka et al 2005).

No existen diferencias por sexo y edad en los niveles de PCR en la mayoría de los estudios, salvo en el de Cook et al, que describieron que la concentración es un 47% más alta en niñas que en niños y que aumenta con la edad, a razón de un 15% por año. La edad de los niños comprendió desde los 6 a los 18 años, lo que no descarta que las hormonas sexuales pudieran haber actuado como factores de confusión.

En vista de lo expuesto, existiría un estado de inflamación sistémica de bajo grado en niños con sobrepeso y obesidad. La fuerte asociación con factores de riesgo cardiovascular puede dar un papel a la inflamación en el desarrollo de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular durante toda la vida, ya desde edades tempranas. La PCR podría ser uno de los índices de obesidad infantil útiles que predijera la progresión a enfermedad aterosclerótica en el futuro.

6.5. ESTRÉS OXIDATIVO Y SÍNDROME METABÓLICO

Estudios recientes sugieren que procesos proinflamatorios y prooxidativos juegan un papel significativo en la progresión de la aterosclerosis (Libby et al 2002; Ross et al 1999). Ambos se encuentran en el síndrome metabólico y pueden participar en su patogénesis (Ridker et al 2003).

El estrés oxidativo también participa en la diabetes, disminuyendo la captación de glucosa en el músculo y la grasa (Maddux et al 2001) y la secreción de insulina de las células β pancreáticas; y en la hipertensión (Nakazono et al 1991), afectando directamente a las células de la pared vascular.

En la obesidad el estrés oxidativo en la grasa acumulada media el desarrollo de síndrome metabólico asociado a la misma mediante dos mecanismos: una disregulación en la producción de adipocitoquinas y su contribución a la elevación del estrés oxidativo

sistémico (Furukawa et al 2004). Apoyando ésto se ha descrito relación entre la grasa y marcadores de estrés oxidativo sistémico y entre éstos e IMC (Keaney et al 2003) e inversa con los niveles de adiponectina.

En adultos con síndrome metabólico parece existir una concentración subóptima de varios antioxidantes (ésteres de retinol, vitaminas C y E, carotenoides) y un consumo menor de frutas y vegetales, que puede parcialmente explicar el aumento del riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular (Ford et al 2003a).

7. HEMOSTASIA Y FIBRINOLISIS

La trombosis coronaria es la causa más frecuente y la manifestación más grave de la aterosclerosis. La erosión o ruptura de una placa aterosclerótica se sigue de la formación de un trombo que es responsable de la oclusión de una arteria coronaria y del correspondiente síndrome coronario agudo. Supone una etapa ya tardía.

En el proceso de la formación del trombo coronario juegan un papel capital mecanismos protrombóticos y antifibrinolíticos. En pacientes con cardiopatía isquémica se observa una actividad fibrinolítica disminuida, tanto local como sistémica.

La obesidad es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (Mertens et al 2002) y también, independiente, para la trombosis venosa profunda (Vayá et al 2002). Este hecho puede explicarse en parte por las alteraciones en los sistemas hemostáticos y fibrinolíticos que la acompañan y su relación con la resistencia a la insulina.

7.1. FIBRINÓGENO

7.1.1. ESTRUCTURA Y PAPEL FISIOPATOLÓGICO

La molécula de fibrinógeno está formada por dos subunidades idénticas (proteína dimérica), cada una de las cuales consta de tres cadenas polipeptídicas (α, β, γ) codificadas en “tándem” por tres genes distintos del brazo largo del cromosoma 4.

El concepto de que el fibrinógeno está relacionado de forma independiente, constante y fuerte con el riesgo cardiovascular está aceptado ampliamente. En cambio, las razones por las que aumenta en la enfermedad cardiovascular y en la aterosclerosis en general, no se comprenden totalmente; pero todas las células involucradas en el proceso aterogénico son capaces de producir citoquinas que inducen una reacción de fase aguda y, por tanto, incrementan los niveles plasmáticos de fibrinógeno.

Los mecanismos fisiopatológicos potenciales por los que la hiperfibrinogenemia media el riesgo cardiovascular son varios: es el precursor de la fibrina (la principal proteína del coágulo sanguíneo), el sustrato de la trombina, y representa el último paso en la cascada de la coagulación; es esencial para la agregación plaquetaria, pues actúa de ligando de los receptores GP IIb/IIIa; modula la función endotelial; promueve la proliferación y migración de la célula muscular lisa; interacciona con la unión de la plasmina a su receptor y, finalmente, es una proteína de fase aguda mayor (Koenig et al 2003).

7.1.2. FIBRINÓGENO COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR

El fibrinógeno representa indudablemente un factor de riesgo fuerte e independiente para enfermedad cardiovascular, basado en numerosos estudios epidemiológicos prospectivos y observaciones clínicas (Rajecki et al 2005; Koenig et al 2003). Danesh et al publicaron en 1998 un meta-análisis de 18 estudios prospectivos, donde al comparar los valores más altos del fibrinógeno con los más bajos, el riesgo relativo para cardiopatía isquémica fue de 1,8.

La incidencia de eventos coronarios y muerte por enfermedad cardiovascular aumenta cuando a la hiperfibrinogenemia se asocia un incremento de otros marcadores de inflamación (orosomucoide, α 1-antitripsina, haptoglobina o ceruloplasmina) (Lind et al 2001). Si además se suman factores de riesgo clásicos, como la hipercolesterolemia o el aumento de lipoproteína a, se incrementa aún más el riesgo, mientras que éstos, en ausencia de elevación de proteínas inflamatorias, sólo implican un riesgo moderado (Cantin et al 2002; Engström et al 2002).

Estos hallazgos son compatibles con la noción de que la inflamación está implicada en la aterotrombosis y sus complicaciones clínicas y parece que la determinación del fibrinógeno (Chambless et al 2003) y otras proteínas de fase aguda ayudarían a mejorar la predicción del riesgo cardiovascular. Sin embargo, para otros autores los factores hemostáticos incluyendo el fibrinógeno, no aportan nada nuevo aunque podrían igualar a los factores de riesgo tradicionales (Cooper et al 2000).

El fibrinógeno es un importante factor de riesgo para mortalidad cardiaca y global en ambos sexos y aunque en los primeros estudios no estaba clara la relación en mujeres, estudios ulteriores han establecido que puede ser un buen marcador predictivo del riesgo vascular en este sexo (Salomaa et al 2002; Woodward et al 1998).

En sujetos con diabetes la hiperfibrinogenemia se asocia con un aumento del 75% del riesgo de incidencia de cardiopatía isquémica (Saito et al 2000). Además, los niveles elevados de fibrinógeno pueden predecir el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, la cual se asocia a su vez con un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular (Festa et al 2002). En el estado de intolerancia a la glucosa también existe un aumento del fibrinógeno, aunque menor que en el diabético (Coban et al 2005).

Los niveles de fibrinógeno también se han asociado con angina estable e inestable y con complicaciones coronarias después de intervenciones, aunque los resultados son menos claros. Resultados similares se han obtenido para la incidencia de enfermedad cerebrovascular, la enfermedad arterial periférica (Smith et al 2000a) y la mortalidad total.

Finalmente, resultados recientes de varios grupos han demostrado que los niveles de fibrinógeno se asocian con la extensión de aterosclerosis subclínica, evaluada como aumento del espesor íntima-media de la arteria carótida (Martínez-Vila et al 2003). Puede ser útil, por tanto, en la identificación de sujetos asintomáticos con riesgo de enfermedad cardiovascular (Paramo et al 2005a).

A pesar de la consistencia de estos resultados, la falta de estandarización del método y la gran variabilidad observada entre series son algunos de los aspectos por los que su empleo, en la evaluación del riesgo vascular, no se ha generalizado.

7.1.3. FIBRINÓGENO Y OBESIDAD

En diferentes trabajos sobre obesidad el fibrinógeno se ha hallado aumentado (Church et al 2002; Polac I et al 2002), alcanzando este incremento hasta un 40% respecto a controles en algún estudio (Rillaerts et al 1989).

El fibrinógeno se ha correlacionado con varias medidas de la grasa corporal (Festa et al 2001), entre ellas los pliegues cutáneos (Carroll et al 2000) y, de forma menos consistente, el IMC (Samocho-Bonet et al 2003, Franz et al 2002).

Los resultados son dispares en la relación entre IMC y fibrinógeno según el sexo. Recientemente, se ha descrito sólo en mujeres pero no en hombres (Bowles et al 2003), aunque previamente en varones aparentemente sanos, no fumadores, se registró una relación directa e independiente entre el IMC y los niveles de fibrinógeno, en la cual, para un mismo nivel de obesidad, el riesgo de elevaciones significativas fue más bajo en los grupos que tuvieron mejor forma física (Church et al 2002).

También se ha investigado el papel de la distribución de la grasa corporal en la elevación de los niveles de fibrinógeno en sujetos obesos usando la ratio cintura/cadera. El fibrinógeno está aumentado en sujetos con un predominio de la grasa abdominal de forma comparativa a obesos con una distribución más periférica. Se ha demostrado una correlación entre circunferencia de la cintura o ratio cintura/cadera y fibrinógeno. Esto mismo se confirmó cuando se usó TAC como medida de la grasa visceral (Cigolini et al 1996a). Sin embargo, ajustando para tabaquismo e insulina plasmática, ni el IMC ni la grasa abdominal visceral contribuyeron significativamente a predecir el fibrinógeno plasmático.

El estudio ARIC investiga el papel del fibrinógeno y otros marcadores de inflamación en la predicción de la ganancia de peso en un periodo de tres años en una cohorte biétnica de adultos de edad media. En modelos ajustados, los sujetos con el fibrinógeno en el cuartil más alto ganaron 0.23 Kg/año más que los sujetos que lo tenían

en el más bajo. Estos hallazgos sugieren que los procesos inflamatorios juegan un papel en el desarrollo del síndrome metabólico y la enfermedad cardiovascular, en parte a través de la estimulación de la ganancia de peso (Duncan et al 2000).

7.1.4. FIBRINÓGENO Y SÍNDROME DE RESISTENCIA A LA INSULINA

En 1998 Imperatore et al propusieron la hiperfibrinogenemia como un componente nuevo del síndrome metabólico, basándose en la asociación entre niveles de fibrinógeno, ajustados por edad, y síntomas clásicos de dicho síndrome. Recientemente, también se han descrito niveles más elevados de fibrinógeno en personas con el síndrome metabólico, como parte de la inflamación de bajo grado acompañante, junto a aumento de PCR y leucocitos (Ford et al 2003b).

La relación entre insulina y fibrinógeno se ha demostrado en diferentes estudios (Festa et al 1999; Imperatore et al 1998). Posteriormente se propuso que esta asociación estaría mediada probablemente por la resistencia a la insulina, más que por la hiperinsulinemia per se (Raynaud et al 2000). El mecanismo que explica esta unión no está claro. Se ha sugerido que los ácidos grasos no esterificados, asociados a la resistencia a la insulina, y las citoquinas (Sakkinen et al 2000), asociadas con la reacción inflamatoria unida a la aterosclerosis, podrían incrementar la síntesis hepática de fibrinógeno. Sin embargo, se necesitan más estudios para valorar si hay una asociación simple o una relación causal entre resistencia a la insulina e hiperfibrinogenemia.

Por otra parte, se ha planteado que el fibrinógeno está más asociado con la reacción inflamatoria que acompaña a la aterosclerosis o a la obesidad que con un potencial procoagulante o con los componentes metabólicos del síndrome de resistencia a la insulina (Sakkinen et al 2000). Así, en algunos estudios la relación es débil (Wannamethee et al 2005) o no encuentran diferencias en los niveles de fibrinógeno entre sujetos con el SRI y sin él, aunque sí existe relación con algunos componentes del mismo, como HDLc y triglicéridos (Marques-Vidal et al 2002).

7.1.5. FIBRINÓGENO Y OBESIDAD INFANTIL

En la obesidad infantil, al igual que en la del adulto, se describe un aumento significativo del fibrinógeno. La mayoría de los estudios incluyen a niños con edad igual o superior a 10 años (Glowinska et al 2003b; Barbeau et al 2002; Stensel et al 2001; Sudi et al 2001) o bien mezclan edad prepúber y púber (Ferguson et al 1998). Aunque puede haber diferencias respecto al sexo, los resultados son dispares.

Nuestro grupo de trabajo ha descrito igualmente un aumento del fibrinógeno en niños obesos prepúberes (6 a 9 años), junto a otras alteraciones en el sistema hemostático similares a las observadas en adultos, que sugiere que ya en esta edad hay un incremento de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular (Valle et al 2000).

7.2. FACTOR VON WILLEBRAND

7.2.1. ESTRUCTURA DEL FACTOR VON WILLEBRAND Y SU GEN

El factor von Willebrand (FvW) es una glicoproteína adhesiva presente normalmente en el plasma, células endoteliales, espacio subendotelial, megacariocitos y plaquetas. Su concentración oscila entre 5 y 10 $\mu\text{g/ml}$, aproximadamente. Sus niveles aumentan con la edad y, de forma similar a lo que ocurre con el factor VIII, son más altos en personas del grupo sanguíneo A que en los del grupo 0.

El gen del FvW se localiza en el brazo corto del cromosoma 12, existiendo un pseudogen parcial, no funcionante, en el cromosoma 22. El gen codifica la producción del monómero pro FvW en las células endoteliales y megacariocitos. Los monómeros pro FvW se unen entre sí a través de puentes disulfuro término-terminales en las zonas carboxiterminales para formar dímeros. Estos dímeros pro FvW se acumulan en los cuerpos de Weibel Palade de las células endoteliales o en los gránulos alfa de los megacariocitos. Los dímeros maduros, cada uno constituido por 2050 aminoácidos, se unen a través de puentes disulfuro para formar una serie lineal de multímeros de distinto tamaño, que llega a alcanzar cifras superiores a los 16 millones de daltons. El FvW

plaquetar o endotelial presenta multímeros de mayor tamaño que los del plasma en circunstancias basales (García-Conde et al 2001).

7.2.2. FUNCIONES DEL FACTOR VON WILLEBRAND

El FvW participa en la hemostasia primaria y colabora en la secundaria. Es un mediador de la adhesión de las plaquetas al subendotelio en el lugar de la lesión vascular. Transporta al factor VIII, al que protege de la degradación proteolítica prematura. La función adhesiva del FvW radica de forma especial en los multímeros de mayor tamaño y es básica en la agregación plaquetar, especialmente en condiciones de alto coeficiente de cizalladura. El FvW interacciona con colágeno, heparina y dos receptores plaquetarios específicos diferentes, ubicados en las glicoproteínas Ib y complejo IIb/IIIa. Para poder desarrollar estas funciones el FvW posee en su molécula una serie de módulos o áreas funcionales concretas, presentes en cada monómero (García-Conde et al 2001).

Defectos del FvW en la enfermedad de von Willebrand motivan hemorragia al impedir la adhesión plaquetar o la coagulación sanguínea. Por el contrario, el aumento del FvW plasmático, que tiene lugar en condiciones de lesión o estrés vascular, como cuando se rompe la placa aterosclerótica, incrementa el riesgo de trombosis.

7.2.3. FACTOR VON WILLEBRAND Y RIESGO CARDIOVASCULAR

El factor vW, tanto antigénico como actividad, se ha asociado con la incidencia de eventos tromboticos arteriales, principalmente cardiopatía isquémica, en estudios prospectivos (Northwick Park Heart Study, ARIC Study, Caerphilly Heart Study, Hoorn Study), en poblaciones sanas y en pacientes con enfermedad previa (Martinelli et al 2005). En algunos estudios, las relaciones son independientes de otros factores de riesgo cardiovascular. Otros, de menor tamaño, como el Edinburgh Artery Study o un estudio sueco, no encuentran asociación entre ambos.

En la enfermedad arterial periférica se describe su aumento junto con otros marcadores de activación de la coagulación y su nivel se correlaciona con la severidad de la misma (Cassar et al 2005).

El factor vW y el factor VIII circulan como complejo y sus valores plasmáticos se correlacionan fuertemente. Por tanto, los niveles de factor VIII/factor vW pueden ser un marcador de aterosclerosis (disfunción endotelial e injuria vascular), incluso subclínica (Paramo et al 2005b) o contribuir directamente a la formación de fibrina (factor VIII) y/o a la adhesión y agregación plaquetaria (Reiner et al 2001).

En resumen, hay evidencia sugestiva aunque inconsistente de que el factor vW es un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular.

7.2.4. FACTOR VON WILLEBRAND Y OBESIDAD

El factor vW parece estar aumentado en la obesidad per se (Rosito et al 2004; De Pergola et al 2002; Mertens et al 2002; Blann et al 1993), describiéndose una asociación directa con el IMC al menos en mujeres, aunque no siempre confirmada.

En cuanto a la distribución de la grasa (medida por la ratio cintura/cadera o circunferencia de la cintura), aunque es posible que los niveles más altos del factor vW se observen en la obesidad abdominal (Rosito et al 2004) y, en concreto, cuando hay una mayor grasa visceral, también los resultados son variables.

El aumento de factor vW observado en la obesidad puede ser un marcador de disfunción endotelial que se describe en la misma. El nexo de unión puede ser de nuevo la resistencia a la insulina, que se asocia a ambas entidades (obesidad y disfunción endotelial). También la inflamación de bajo grado, que se asocia a la obesidad, puede influir en la activación endotelial, describiéndose asociaciones entre factor vW y PCR (Weyer et al 2002).

7.2.5. FACTOR VON WILLEBRAND Y SÍNDROME DE RESISTENCIA A LA INSULINA

Se plantea, en virtud de sus funciones procoagulantes, que un aumento del factor vW plasmático esté relacionado con el incremento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular que se observa en el síndrome de resistencia a la insulina (Wannamethee et al 2005; Ginsberg et al 2000), ya que dicho factor se eleva en varios de sus componentes, como la hipertensión, la diabetes tipo 2 (Seligman et al 2000), la obesidad, la dislipemia y la hiperinsulinemia (Meigs et al 2000). En pacientes con accidente cerebrovascular agudo se ha descrito un aumento del f vW que es altamente dependiente de las características de dicho síndrome (Kain et al 2002). En cambio, no siempre se ha demostrado un aumento del f vW en el síndrome metabólico (Marques-Vidal et al 2002).

En el estado prediabético de intolerancia a la glucosa también se ha observado un aumento del f vW (Leurs et al 2002) y en la diabetes tipo 2 sus niveles se han encontrado correlacionados con el grado de resistencia a la insulina (Aso et al 2001).

Los niveles de factor vW circulantes no parecen estar asociados con una historia parental de diabetes tipo 2. En cambio, la resistencia a la insulina parece relacionarse con un aumento del factor en mujeres (Foss et al 2002).

El aumento de factor vW en el SRI es debido a daño y disfunción endotelial. Una posibilidad es que ésta fuera causada por la hipertensión, por una hiperactividad del sistema nervioso simpático que también se piensa que subyace en este síndrome. La epinefrina libera f vW de las células endoteliales a la circulación mediante sus receptores β_2 (von Känel et al 2000) y en la dos horas siguientes a la ingestión de glucosa desciende la concentración plasmática de f vW, siguiendo un declinar paralelo a la epinefrina. Además, los sujetos con TA sistólica más alta tienen niveles basales más elevados de factor vW y sufren menor descenso del mismo tras test de tolerancia a la glucosa oral (Von Känel et al 2001).

7.2.6. FACTOR VON WILLEBRAND Y OBESIDAD INFANTIL

En niños de familias con alto riesgo de cardiopatía isquémica prematura (madre < 65 años o/y padre < 55 años), sin otros factores de riesgo cardiovascular, se describe un aumento significativo de la concentración de fvW en comparación al grupo control (Wojakowski et al 2001).

En niños y adolescentes obesos el factor vW antigénico está principalmente determinado por la insulina y los triglicéridos plasmáticos, pero parece ser independiente de la composición corporal (masa grasa) (Gallistl et al 2000a). Tampoco se describe correlación de este factor con el colesterol (Gallistl et al 2000b).

Durante un programa de reducción de peso se observó un descenso significativo de este factor, siendo más manifiesto en los niños y adolescentes obesos con los niveles iniciales más altos y correlacionándose con los cambios en la composición corporal (Gallistl et al 2001a).

7.3. OBESIDAD Y OTROS FACTORES PROTROMBÓTICOS

En sujetos obesos, de forma comparativa a los de peso normal, se han descrito niveles elevados de factor VII y un aumento de la viscosidad plasmática (Rosito et al 2004), así como un aumento del factor VIII (De Pergola et al 2002). También se ha observado una resistencia a la proteína C activada asociada a la obesidad (Lowe et al 1999).

7.4. SISTEMA FIBRINOLÍTICO

Aunque la lisis de fibrina es una de las funciones principales del sistema fibrinolítico, sus componentes participan además en algunos procesos biológicos. Los componentes de este sistema se muestran en la figura 10. La enzima proteolítica plasmina deriva de la activación de su precursor, el plasminógeno, por varios activadores. En humanos, hay dos activadores del plasminógeno (APs), tipo-uroquinasa

(uPA) y tipo-tisular (tPA). En las superficies celulares existen receptores para plasminógeno, uPA y tPA, facilitando el ensamblaje del sistema.

Las actividades proteolíticas de la plasmina y los APs se modulan por sus inhibidores respectivos. Los inhibidores de la plasmina incluyen α_2 -antiplasmina y α_2 -macroglobulina. Los inhibidores de PA (PAIs) incluyen tipo 1 (PAI-1), tipo 2 (PAI-2), tipo 3 (PAI-3, idéntico al inhibidor de la proteína C activada) y proteasa nexina. Además, el sistema fibrinolítico puede inhibirse por una proteína que se activa durante la coagulación. Esta proteína se ha descrito recientemente y se llama inhibidor de la fibrinolisis activado por la trombina (TAFI).

PAI-1, PAI-2, PAI-3 (inhibidor de PCA)

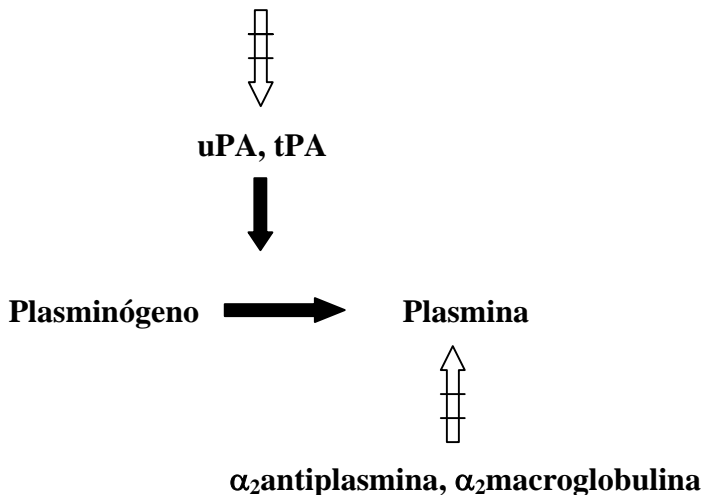


Figura 10. Componentes del sistema fibrinolítico.

Tras una lesión vascular, una hemostasia normal requiere un balance entre la formación de fibrina y su lisis. Si la respuesta fibrinolítica tiene lugar muy precozmente o si existe un exceso de proteasas fibrinolíticas, tiene lugar un sangrado. Inversamente, para conservar un flujo vascular intacto, el nivel de actividad fibrinolítica tiene que estar constantemente en un nivel fisiológico y no puede ser deficiente. Hay enfermedades congénitas y adquiridas que se asocian con una hipofibrinolisis y en ellas el riesgo de trombosis está muy aumentado (Kwaan et al 2003).

Recientemente se ha descrito un papel nuevo del tPA y del PAI-1 en la regulación del tono del vaso sanguíneo, que puede afectar al curso de enfermedades isquémicas (Nassar et al 2004).

7.4.1. ACTIVADORES DE LA FIBRINOLISIS

7.4.1.1 ACTIVADOR TISULAR DEL PLASMINÓGENO (t-PA)

7.4.1.1.1. ESTRUCTURA Y FUNCIÓN

El mecanismo de activación de la fibrinólisis se fundamenta en la transformación de una proenzima (plasminógeno) en una enzima activa (plasmina). Para ello se requiere la producción y liberación de los activadores del plasminógeno, de los que el activador tisular del plasminógeno (t-PA) y los activadores tipo urocinasa (u-PA) son los de mayor interés fisiopatológico (serinproteínas). Bugge et al sugirieron que el u-PA puede ser más importante en la activación del plasminógeno mediada por célula en los tejidos, mientras que el t-PA, que posee una alta afinidad por la fibrina, lo sería en la lisis de coágulos en la circulación.

El t-PA es el principal activador de la fibrinólisis intravascular. Es producido y liberado por las células endoteliales, siendo la única proteasa del sistema hemostático que se segrega continuamente por el endotelio en forma activa. Está formado por una cadena única de 70 kD y la plasmina, la calicreína y el factor Xa pueden clivarlo, dando lugar a una forma de doble cadena. Ésta última incrementa sus actividades frente a sustratos cromogénicos sintéticos e inhibidores y activa el plasminógeno en ausencia de fibrina, pero, en presencia de la misma, las dos formas lo activan en proporciones similares.

En la ausencia de fibrina, el t-PA activa al plasminógeno en una proporción muy baja y la mayoría será inactivado por el PAI-1 antes de que se pueda unir al coágulo de fibrina, por lo que su vida media es de 2-3 minutos. En presencia de fibrina, ambos, tPA

y plasminógeno, se unen a ella formando un complejo ternario que incrementa por 1000 la eficiencia catalítica del t-PA.

La activación de plasminógeno por el t-PA puede estimularse además de por la fibrina por membranas celulares y proteínas de la matriz extracelular, como la trombospondina y el colágeno IV, pero su eficiencia como “cofactores” es significativamente menor (Dobrovolsky et al 2002).

7.4.1.1.2. t-PA Y RIESGO CARDIOVASCULAR

El t-PA antigénico está formado principalmente por complejos t-PA/PAI-1 y en un porcentaje pequeño por t-PA libre, que es el activo. Su aumento refleja una actividad fibrinolítica disminuida.

La evidencia sugiere aunque de forma inconsistente que niveles aumentados de t-PA antigénico puedan ser un marcador de riesgo independiente de eventos aterotrombóticos (Folsom et al 2001a).

Los niveles de t-PA están elevados en familiares varones de primer grado de pacientes con cardiopatía isquémica prematura, independientemente de las características del SRI (Mills et al 2002).

El t-PA antigénico se ha asociado positivamente con la incidencia de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular en estudios epidemiológicos prospectivos. Generalmente estos estudios han demostrado un riesgo mayor para los niveles más altos. La asociación permanece estadísticamente significativa después de ajustar para otros factores de riesgo (Gram et al 2000; Thogersen et al 1998; Smith et al 1997; Ridker et al 1994).

En pacientes que ya tienen angina, el t-PA también parece predecir la ocurrencia de nuevos eventos aterotrombóticos, como se observó en el Edinburgh Artery Study (Smith et al 2000b). De nuevo, puede haber factores de confusión como la resistencia a

la insulina y la reacción de fase aguda. Así, mientras en este estudio el incremento del riesgo es independiente del síndrome de resistencia a la insulina, en el estudio ECAT, uno de los estudios más amplios en angina, el valor predictivo desaparece después de ajustar conjuntamente para una combinación de variables asociadas con RI, inflamación y daño endotelial (Juhan-Vague et al 1996). Se desconoce si el t-PA tiene un efecto directo en el riesgo trombótico o si el aumento de sus niveles es el resultado de una inflamación y disfunción endotelial en respuesta a una aterosclerosis existente o en progresión.

En este sentido, un estudio con un seguimiento de trece años, ha demostrado que los niveles de t-PA antigénico circulante predicen eventos coronarios en pacientes con cardiopatía isquémica estable, con un poder pronóstico comparable a factores de riesgo cardiovasculares clásicos. Este valor predictivo permaneció después de ajustar para inflamación, daño endotelial y extensión de la enfermedad, pero desapareció después de ajustar para los marcadores de resistencia a la insulina (Niessner et al 2003).

En mujeres jóvenes (< 45 años), en el periodo estable tras un evento trombótico agudo, también se demostró un aumento del activador del plasminógeno tras infarto de miocardio y tras trombosis venosa profunda idiopática, asociándose claramente con parámetros del SM (Salobir et al 2003). En cambio, el t-PA actividad se describe disminuido, reflejo de una actividad fibrinolítica baja, tras un primer infarto (Lundblad et al 2005).

Los niveles de t-PA antigénico predijeron en un estudio prospectivo el desarrollo de diabetes en sujetos con una tolerancia a la glucosa normal, independientemente del SM. Se hipotetiza que el t-PA podría reflejar una disfunción endotelial que no esté unida causalmente al síndrome de resistencia a la insulina, sino actuando por un mecanismo paralelo que también conduce a aterotrombosis (Eliasson et al 2003).

7.4.1.1.3. t-PA Y OBESIDAD

Se describe un aumento de las concentraciones plasmáticas de t-PA en sujetos obesos respecto a delgados, con una asociación positiva entre sus niveles y el IMC, pudiendo ser la consecuencia del incremento de la masa grasa total o reflejar un aumento de los complejos t-PA/PAI-1 (Bastelica et al 2002a). En cambio, la liberación de t-PA del endotelio está disminuída en adultos con sobrepeso y obesidad, reflejo de una disfunción fibrinolítica importante del mismo (Van Guilder et al 2005).

También se ha descrito relación, pudiendo ser incluso más intensa que con el IMC, con una distribución de la obesidad central y con un aumento de la adiposidad visceral, más que subcutánea, al menos en algunas etnias (Forouhi et al 2003; Juhan-Vague et al 2000).

En cambio, en el propio tejido adiposo parece estar reducido su contenido en sujetos obesos, hallándose una asociación negativa con el IMC (Bastelica et al 2002b).

El mismo Bastelica et al estudió la asociación entre t-PA y citoquinas inflamatorias (IL-6 y TNF- α) en obesos, observando una fuerte relación entre ambos. Así, el TNF y la IL-6 son los principales contribuyentes a la variabilidad del t-PA en el plasma y el tejido adiposo, respectivamente. Ya que el activador del plasminógeno es producido principalmente por las células endoteliales, estos autores sugieren que la inflamación podría estar implicada en la angiogénesis del tejido adiposo.

En la obesidad el aumento del t-PA puede obedecer, en definitiva, a una disfunción endotelial, a un reflejo de la inflamación o a un aumento del PAI-1 que conduce a su elevación para formar complejos t-PA/PAI-1 inactivos. En resumen, a su posible relación con la resistencia a la insulina.

7.4.1.1.4. t-PA Y SÍNDROME DE RESISTENCIA A LA INSULINA

Mientras parece claro que en el SRI hay un aumento del PAI-1, la asociación de los niveles de t-PA antigénico con dicho síndrome está menos establecida.

En un estudio transversal de 749 varones de edad media, de etnia blanca, sin diagnóstico de enfermedad cardiovascular, se concluyó que el t-PA antigénico se asociaba con el SRI; así, los individuos con más componentes del síndrome metabólico tuvieron niveles más altos de t-PA antigénicos. La correlación más fuerte del t-PA fue con el IMC. También sus niveles estuvieron inversamente correlacionados con HDLc (Amowitz et al 2000).

En dos estudios el parámetro que mejor predijo el t-PA fue el nivel de triglicéridos (Niessner et al 2003; Gram et al 2000).

El t-PA se correlacionó positivamente con características del síndrome metabólico en diferentes razas. Se apunta a una elevación mayor de este activador del plasminógeno en etnias como la surasiática, con una prevalencia especialmente alta de cardiopatía isquémica, como un mecanismo que contribuye a incrementar dicho riesgo (Forouhi et al 2003).

Los sujetos con el SM se caracterizan por un aumento del PAI-1 actividad y t-PA antigénico y descenso de t-PA actividad. La sensibilidad a la insulina (técnica del clamp euglucémico hiperinsulinémico) está asociada independiente y reversiblemente con el PAI-1 y directamente con el t-PA actividad (Agewall et al 2000).

La influencia de marcadores de resistencia a la insulina en los niveles de t-PA antigénicos podría explicarse por un aumento del PAI-1 en el SRI (Kohler et al 2000), que conduciría a un aumento del t-PA antigénico. Altos niveles de PAI-1 inhiben el t-PA liberado de las paredes de los vasos sanguíneos y conducirían a niveles bajos de t-PA libre, es decir, baja actividad t-PA y deficiente trombolisis.

Hay alguna evidencia de una interacción de la inflamación con el t-PA. Así, se ha demostrado un aumento de la liberación de t-PA en la inflamación sistémica aguda (Chia et al 2003). Sin embargo, otros autores no han hallado influencia de marcadores de inflamación, como PCR, en los niveles antigénicos de t-PA, ni en su valor predictivo de eventos coronarios (Niessner et al 2003; Gram et al 2000). Juan-Vague et al revelaron que el poder pronóstico del t-PA desaparece cuando se ajusta para inflamación, resistencia a la insulina y daño endotelial en combinación.

Aunque es posible que la concentración de t-PA sea un marcador de inflamación, además de disfunción endotelial, se han encontrado correlaciones bajas entre sus niveles y los de fibrinógeno y PCR ultrasensible (Eliasson et al 2003).

En resumen, estos datos subrayan la relación del t-PA antigénico y su valor pronóstico con vías patogénicas de aterosclerosis, especialmente con resistencia a la insulina además de asociación con un sistema fibrinolítico endógeno deficiente.

7.4.2. INHIBIDORES DE LA FIBRINOLISIS

7.4.2.1. INHIBIDORES DE ACTIVADORES DEL PLASMINÓGENO

Se han identificado cuatro proteínas diferentes que pertenecen a la superfamilia de inhibidores de serinproteasas (serpinas). En sangre normal, el t-PA y el u-PA son inhibidos principalmente por una glicoproteína de 52 kD sintetizada por el endotelio, llamada inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1). El tipo 2 (PAI-2) inactiva en alta proporción el u-PA y se sintetiza en la placenta, monocitos y macrófagos; normalmente no se detecta en sangre, pero puede aparecer en varias enfermedades. Los inhibidores descritos como PAI-3 y PAI-4 fueron identificados más tarde como inhibidor de la proteína C y de la proteasa nexina I, respectivamente.

7.4.2.2. PAI-1

7.4.2.2.1. ESTRUCTURA DEL PAI-1

El PAI-1 es una glucoproteína monocatenaria de 50 kD. La proteína madura consta de 379 aminoácidos. La estructura secundaria del PAI-1 consta de seis hélices que se localizan en la región N-terminal, mientras que la estructura terciaria del PAI-1 se parece a la de otras serpinas, con el centro reactivo (Arg 346-Met 347) localizado en la región carboxiterminal, con forma de lazo. El gen del PAI-1 humano se localiza en el cromosoma 7 (Orbe et al 1999).

Una gran cantidad de PAI-1 (aproximadamente el 90% del contenido total en sangre) se encuentra almacenado en los gránulos α de las plaquetas. Cuando se activan, liberan PAI-1, incrementando significativamente la concentración local de PAI-1 en los lugares de formación de trombos y así las plaquetas aumentan la estabilidad proteolítica de la matriz de fibrina.

En plasma y otros líquidos biológicos, el PAI-1 se presenta en dos formas, activa y latente, que difieren en la estructura tridimensional. En su forma activa, el centro activo se expone en la superficie, mientras que en la latente está inmerso dentro de la proteína. En el plasma la forma activa se transforma espontáneamente en la latente, pudiendo ser reactivada *in vitro* por el tratamiento con agentes desnaturalizantes. El papel y el mecanismo fisiológico de su activación *in vivo* se desconoce. Sin embargo, Lambers et al demostraron su activación por vesículas de fosfolípidos que contienen fosfatidilserina o fosfatidilinositol. Esto indica que en los lugares de lesión vascular las plaquetas o las membranas de células rotas pueden activar el PAI-1 latente e incrementar la estabilidad proteolítica de un trombo (Dobrovolsky et al 2002).

El PAI-1 activo interacciona específicamente con la vitronectina en plasma. La formación del complejo altera ambas proteínas, estabiliza la conformación activa de PAI-1 y descinde la unión de la vitronectina a los receptores celulares.

7.4.2.2.2. FUNCIONES DEL PAI-1

El PAI-1 es el principal inhibidor de los PA, por lo que va a desempeñar un papel fundamental en la regulación de la actividad fibrinolítica en la circulación sistémica. Reacciona con el t-PA mono y bicatérico, así como con los activadores de tipo u-PA. La interacción tiene lugar a través de la formación de un complejo estequiométrico 1:1, siendo la constante de inhibición 10.000 veces mayor que la de los restantes inhibidores del t-PA. Además, el PAI-1 puede unirse al t-PA ligado a la fibrina y a la urocinasa unida al receptor celular.

Otra función fisiológica importante del PAI-1 va a ser estabilizar el tapón hemostático al prevenir la lisis prematura de la fibrina. Además, la unión a la vitronectina convierte al PAI-1 en un agente inhibidor de la trombina, hecho que puede ser relevante desde el punto de vista fisiopatológico si se tiene en cuenta que la vitronectina estabiliza el PAI-1 activo, tanto a nivel plasmático como en la matriz extracelular.

Existen modificaciones de la concentración plasmática del PAI-1 en relación con el ritmo circadiano, con un aumento perceptible en las primeras horas de la mañana que coincide con un descenso de t-PA.

Finalmente, existen evidencias de que el PAI-1 desempeña un papel importante en otros procesos biológicos, incluyendo ovulación, angiogénesis, migración celular y metástasis tumoral (Dellas et al 2005; Orbe et al 1999).

7.4.2.2.3. PAPEL FISIOPATOLÓGICO DEL PAI-1

La importancia fisiopatológica del PAI-1 se ve confirmada por el hecho de que los pacientes con escasa o nula actividad en el plasma presentan tendencia hemorrágica moderada o grave, mientras que en situaciones clínicas asociadas con un elevado riesgo de trombosis, como sepsis, infarto de miocardio, cirugía o hipertrigliceridemia, y en

procesos en los que tiene lugar una reacción de fase aguda, se han observado concentraciones de PAI-1 significativamente aumentadas (Orbe et al 1999).

El PAI-1 tiene una actividad doble en los sistemas cardiovascular y renal, ya que promueve la trombosis y la fibrosis (Lijnen et al 2005). En plasma, favorece la formación del coágulo, jugando un papel central en la patogénesis del infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y otros eventos cardiovasculares. En el tejido, da lugar a la acumulación de matriz extracelular y regula el remodelamiento vascular, la fibrosis cardíaca y la glomerulosclerosis (Lyon et al 2003a) (Figura 11).

Todas estas patologías se incrementan en pacientes con diabetes mellitus, sugiriendo que este inhibidor de la fibrinólisis pueda ser una causa importante de las complicaciones vasculares de la diabetes.

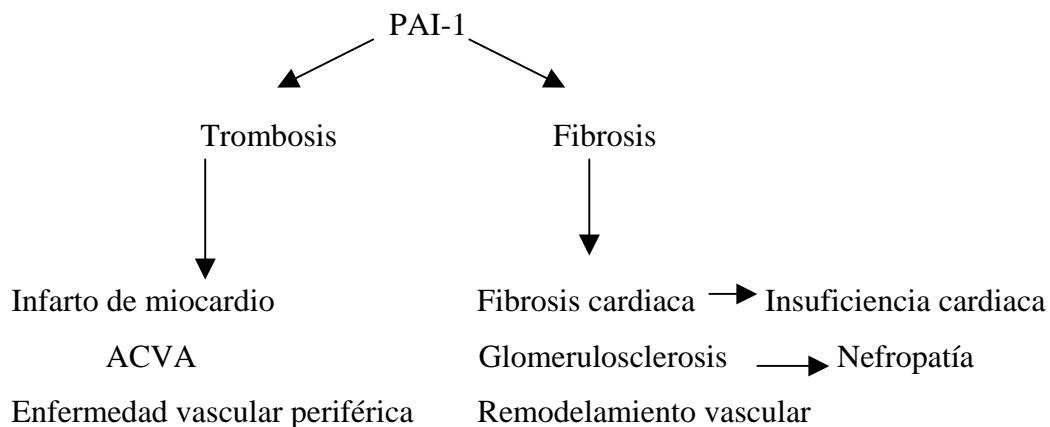


Figura 11. Acciones del PAI-1 en los sistemas cardiovascular y renal

7.4.2.2.4. PAI-1 Y RIESGO CARDIOVASCULAR

En los últimos años diferentes trabajos han mostrado que el PAI-1 es un factor de riesgo cardiovascular importante (Mertens et al 2002).

Hay evidencia epidemiológica de que un exceso de PAI-1 pueda contribuir al desarrollo de enfermedad cardiovascular isquémica (Kohler et al 2000). Esto se ve

apoyado por modelos animales de ratones transgénicos que expresan una forma estable de PAI-1 y que, al estar expuestos de forma crónica a niveles elevados, desarrollan trombosis arterial coronaria de forma dependiente de la edad (Eren et al 2002).

En asociación con el SRI, un aumento del PAI-1 plasmático, que refleja una actividad fibrinolítica disminuida, podría explicar, al menos parcialmente, el aumento de riesgo de complicaciones aterotrombóticas que se observan frecuentemente en sujetos obesos con resistencia a la insulina, con o sin diabetes tipo 2 (Kohler et al 2002).

Los estudios prospectivos de individuos inicialmente sanos son escasos. De ellos, sólo pocos (Folsom et al 2001a; Thogersen et al 1998) han observado una asociación positiva de PAI-1 antigénico o actividad con incidencia de cardiopatía isquémica, en análisis univariante. Sin embargo, incluso en éstos, al ajustar para parámetros del SRI, se eliminan estas asociaciones, sugiriendo que las determinaciones de PAI-1 predicen pobremente la incidencia de cardiopatía isquémica en sujetos sanos (Folsom et al 2001b). Estudios casos-contróles y transversales han observado en pacientes con angor o infarto de miocardio un aumento de sus niveles plasmáticos, que además resultan predictores de nuevos episodios coronarios (Hoekstra et al 2004).

El PAI-1 tampoco se asocia con la incidencia de un primer accidente cerebrovascular, aunque en pacientes con ACVA hay un aumento de sus niveles comparados con controles sanos, tanto en la fase aguda como varios meses después (Hoekstra et al 2004)

En la diabetes mellitus tipo 2 también se describe una hipofibrinólisis por aumento del PAI-1 (tanto en la pared del vaso sanguíneo como en el plasma), que podría explicar parcialmente la susceptibilidad a aterosclerosis primaria y reestenosis después de angioplastia en esta enfermedad (Nordt et al 2000). Interesantemente, en sujetos sanos no diabéticos el PAI-1 predice el desarrollo de diabetes tipo 2, de forma independiente a la RI y otros factores de riesgo conocidos para diabetes (Festa et al 2002).

Todo esto sugiere que el PAI-1 pueda jugar un papel en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (Agirbasli et al 2005) y en la diabetes tipo 2 (Lyon et al 2003a).

7.4.2.2.5. PAI-1 Y OBESIDAD

Desde hace más de diez años se conoce que la obesidad abdominal se asocia con niveles elevados de PAI-1 (Landin et al 1990). Se ha planteado que este aumento, reflejo de una hipofibrinólisis, puede contribuir a la enfermedad cardiovascular observada en sujetos obesos (De Taeye et al 2005).

En pacientes con diabetes tipo 2 el grado de activación de la coagulación es similar en obesos y delgados, mientras que la compensación fibrinolítica es incompleta en los primeros, en parte por aumento del PAI-1 (Aso et al 2002).

El IMC se correlaciona con los niveles de PAI-1 en hombres y mujeres (Bowles et al 2003) y en todas las edades (Von Eyben et al 2003). La distribución de la grasa corporal también es importante en la determinación de sus niveles, siendo cuantificada primero por la ratio cintura/cadera y más recientemente por TAC o RNM. Niveles altos de PAI-1 se asocian a una alta ratio cintura/cadera y a un exceso de grasa visceral (Mertens et al 2002).

Se postulan varias hipótesis de cómo el tejido adiposo puede contribuir al aumento del PAI-1 plasmático:

- 1) El propio tejido adiposo puede ser fuente de PAI-1. Recientemente, se ha propuesto que el tejido adiposo por sí mismo pueda contribuir directamente a este aumento. Apoyando esta hipótesis varios estudios han demostrado una disminución del PAI-1 tras la pérdida de peso, mediante dieta o tras cirugía yeyuno-ileal, estando este descenso relacionado más con el grado de pérdida de peso que con cambios en variables metabólicas como insulina o triglicéridos plasmáticos (Bastard et al 2000a).

En cultivos de línea celular adiposa y en el tejido adiposo de roedores y humanos se ha observado la producción y liberación de PAI-1. Además, también se cree que en la obesidad esté aumentada la expresión génica de PAI-1 y su liberación por dicho tejido (He et al 2003a). Aunque se ha discutido bastante, parece claro que la grasa visceral libere mayores cantidades que la subcutánea en humanos obesos (Fain et al 2004) y que al igual que ocurre para otras adipoquinas (excepto adiponectina y leptina) la producción de PAI-1 sea debida principalmente a células del estroma, que son más numerosas en el depósito visceral que en el subcutáneo (Bastelica et al 2002b). Para algunos autores la grasa visceral es el factor determinante del PAI-1 más importante, incluso más que el IMC o la grasa corporal total (Mertens et al 2001). Como también se sabe que el tamaño del tejido adiposo visceral está muy unido al desarrollo del síndrome metabólico y de enfermedades cardiovasculares, se ha llegado a hipotetizar que la grasa visceral pueda ser el nexo unión entre obesidad, RI y aumento del PAI-1. Aunque un trabajo halló correlación entre el descenso del PAI-1 y la reducción de la masa adiposa visceral (Janand-Delenne et al 1998), otro, en cambio, encontró que el descenso del PAI-1 durante la pérdida de peso en obesos no se relacionó con el cambio en la masa de tejido adiposo visceral, medido por resonancia magnética, sugiriendo que esta relación pueda ser más compleja (Kockx et al 1999).

En resumen, no se ha demostrado todavía la capacidad del tejido adiposo para secretar una gran cantidad de PAI-1 in vivo. Es muy improbable que la grasa subcutánea juegue un papel importante en la regulación de sus niveles circulantes en la obesidad humana. En cambio, ya que la obesidad visceral se asocia con resistencia a la insulina, hipertensión, hipertrigliceridemia, aumento de AGL e hígado graso, el exceso de tejido adiposo visceral podría explicar, al menos en parte, la asociación de niveles de PAI-1 con estos factores. En sujetos obesos el tejido adiposo puede contribuir a aumentar los niveles plasmáticos de PAI-1 por dos razones, su aumento de tamaño y su mayor producción de PAI-1.

2) El tejido adiposo puede contribuir indirectamente, vía alteraciones metabólicas halladas en pacientes con obesidad central y resistencia a la insulina (hiperinsulinemia,

dislipemia) que estimulan la síntesis y liberación de PAI-1 por el endotelio, el hígado y el tejido adiposo (ya comentado anteriormente) (Samad et al 2000).

3) A través de la inflamación crónica de bajo grado que existe en sujetos obesos, ya que recientemente el tejido adiposo se ha descrito como una fuente de citoquinas inflamatorias, pudiendo éstas aumentar la secreción de PAI-1 (Juhan-Vague et al 2003a), actuando bien de una forma paracrina o autocrina, en el propio tejido o a distancia, en otras células como endotelio e hígado. Se comentará la posible relación de PAI-1 con TNF- α , IL-6 y leptina.

Entre las citoquinas, el TNF- α liberado por el propio tejido adiposo podría ser una de las más importantes en la regulación del PAI-1 en la obesidad. Su papel aunque se intuye no está claramente establecido, ya que en algunos estudios no hay relación entre PAI-1 y TNF- α en el tejido adiposo (Alessi et al 2000), ni en el plasma (Bastelica et al 2002a). Tampoco se encuentra más cantidad de TNF- α en el tejido visceral que en el subcutáneo (He et al 2003). En cambio, recientemente se ha demostrado que sí existe una correlación muy fuerte entre PAI-1 y receptores para el TNF- α en dicho tejido. Esto no excluye una contribución del TNF- α a la sobreexpresión de PAI observada en la obesidad, sino que sugiere que la existencia de sus receptores sea un factor limitante de la síntesis de PAI inducida por el TNF- α (Bastelica et al 2002a).

La relación que se observa en plasma entre inflamación y PAI-1 es débil. En humanos obesos con hipertensión leve, la IL-6 se asoció positivamente con complejos t-PA/PAI-1, permaneciendo estable después de corregir para el IMC o la sensibilidad a la insulina (Shurk et al 2002). Esto sugiere que puede haber una interacción independiente del peso entre ambas variables. En otro estudio también se halló esta misma asociación, débil, entre PAI-1 antigénico, que refleja principalmente complejos t-PA/PAI-1, e inflamación (IL-6 y TNF- α), no ocurriendo con el PAI-1 actividad. Sin embargo, esta asociación desaparecía después de ajustar para el t-PA, por lo que sugiere que esta relación en plasma dependa de los complejos t-PA/PAI-1 (Bastelica et al 2002a).

En cambio, en el tejido adiposo se ha demostrado recientemente que la IL-6 puede incrementar la síntesis de PAI-1 (Rega et al 2005), aunque según otros autores, el TNF- α , pero no la IL-6, estimula la producción de PAI-1 en el tejido adiposo subcutáneo humano.

En el mismo grupo descrito por Shurk et al, la leptina presenta una asociación estadísticamente significativa con el PAI-1 antigénico y actividad y t-PA actividad, en análisis univariante, que desapareció tras corregir para IMC, indicando que la grasa corporal es un determinante importante de estas variables. Esta observación contrasta con un estudio que halló en hombres y mujeres postmenopáusicas una asociación independiente entre leptina plasmática e hipofibrinólisis (Söderberg et al 1999).

Aunque el tejido adiposo pudiera representar un órgano diana para el TNF- α y un reservorio de PAI-1, en el SRI algunos hallazgos clínicos y experimentales indican que pudiera no ser su principal fuente. Tanto la RI como la obesidad están muy unidas a la existencia de esteatosis hepática y los niveles de PAI-1 se correlacionan fuertemente con los de enzimas hepáticas (Cigolini et al 1996b; Bruckert et al 1994). Así, recientemente se ha demostrado una asociación muy significativa entre los niveles plasmáticos de PAI-1 y el grado de esteatosis hepática en modelos animales de obesidad, en el daño hepático inducido por alcohol, en humanos obesos y en sujetos con diabetes tipo 2 (Ishii et al 2005). En el hígado graso también existe relación entre el contenido del PAI y el del TNF- α y su receptor II, sugiriendo, en definitiva, que una disregulación de la vía del TNF- α en la esteatosis hepática pudiera intervenir en el incremento del PAI-1 plasmático en la obesidad con resistencia a la insulina (Alessi et al 2003).

7.4.2.2.6. PAI-1 Y SÍNDROME DE RESISTENCIA A LA INSULINA

Hoy en día se acepta que una hipofibrinólisis debida a un aumento del PAI-1 plasmático es una característica central del SRI. Sus niveles están fuertemente asociados con los parámetros de dicho síndrome (IMC, grasa visceral, TA, insulina o proinsulina, triglicéridos, partículas lipoproteicas de baja densidad pequeñas, AGL, HDLc) (Bastard

et al 2000b). Esta conexión podría explicar la predisposición de los pacientes resistentes a la insulina a la aterotrombosis.

Los resultados de los trabajos que investigan la relación entre PAI-1 y resistencia a la insulina, directamente valorada *in vivo* por la técnica del clamp euglicémico hiperinsulinémico o test de tolerancia a la glucosa intravenosa, producen datos contradictorios, unos encontrando relación y otros no. Sin embargo, en ellos, todos los componentes metabólicos que se asocian con aumento del PAI-1 pertenecen al síndrome metabólico y especialmente las anomalías lipídicas van unidas a una hipofibrinólisis. Estudios más recientes vuelven a confirmar la relación entre PAI-1 y RI, incluso independientemente de la obesidad (Nakamura et al 2003).

La expresión génica de PAI-1 es más inducible que constitutiva, por lo que una de las cuestiones principales es identificar inductores del PAI en el SRI. Se ha propuesto que las alteraciones metabólicas observadas durante este síndrome afecten directamente a su síntesis. La mayoría de los cultivos celulares muestran que la insulina (Fain et al 2005; Vulin et al 2002), los glucocorticoides (Udden et al 2002), la lipoproteína de muy baja densidad, el ácido graso libre (Nilsson et al 1998), la glucosa y la angiotensina II (Vaughan et al 2002), incrementan la producción de PAI. Sin embargo, estos hallazgos no siempre se confirman *in vivo*. Así, por ejemplo, la administración aguda *in vivo* de insulina no modifica la concentración plasmática de PAI-1 o incluso la descende (Aljada et al 2002).

En resumen, un aumento de los niveles de PAI-1 está relacionado indudablemente con la resistencia a la insulina y los mecanismos que podrían explicar tal incremento en el síndrome metabólico son multifactoriales y todavía pendientes de aclararse completamente. Una hipótesis es que el aumento de PAI-1 en la RI podría resultar de la liberación de células diferentes bajo la influencia de varios estímulos metabólicos (Figura 12).

Niveles elevados de PAI-1 también se asocian con disfunción endotelial. Así, el óxido nítrico, un vasodilatador, suprime los niveles sistémicos de dicho inhibidor (Bouchie et al 1998).

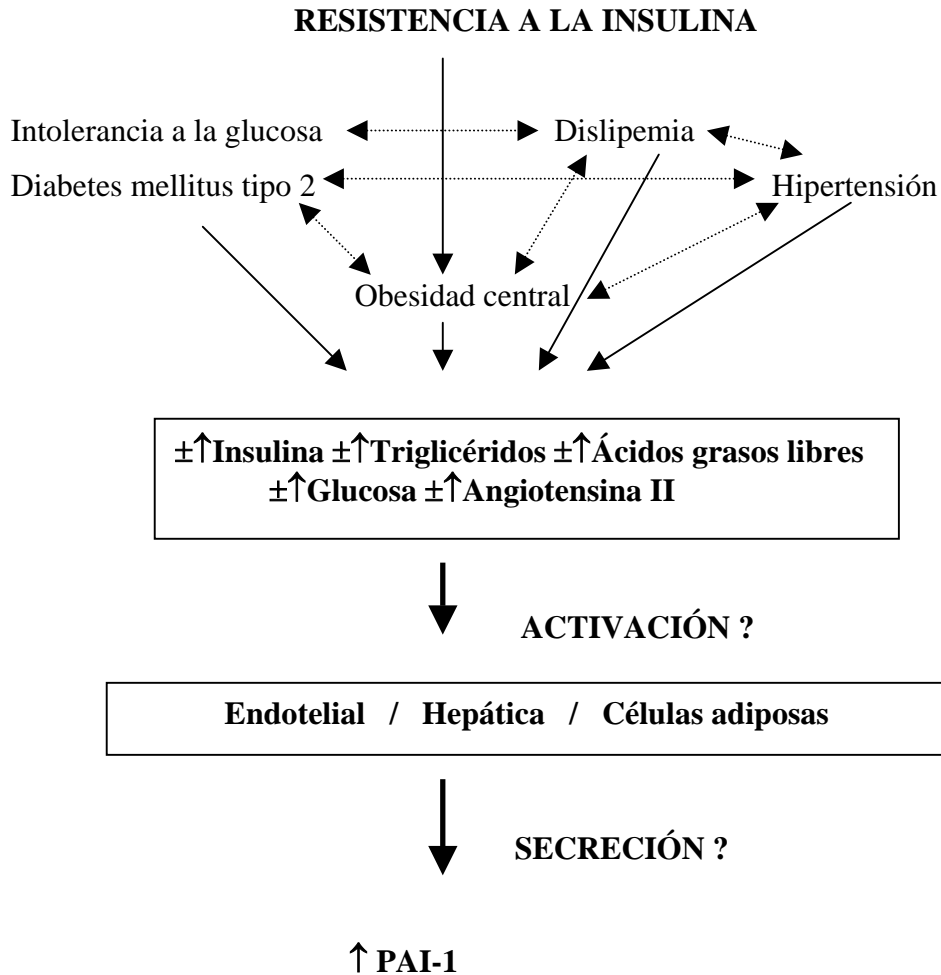


Figura 12. Relación entre PAI-1, resistencia a la insulina y varios componentes del síndrome metabólico (Bastard et al 2000b).

7.4.2.3. TAFI (INHIBIDOR DE LA FIBRINOLISIS ACTIVADO POR LA TROMBINA)

7.4.2.3.1. ESTRUCTURA Y FUNCIONES

La coagulación y la fibrinólisis son frecuentemente consideradas como entidades separadas, a pesar de la conexión existente entre ambos sistemas. El sistema coagulativo produce fibrina, que es el sustrato para el sistema fibrinolítico (Booth et al 2001). Esta conexión se ha visto aún más reforzada por el hecho de que la trombina sea capaz de generar un inhibidor de la fibrinólisis, llamado TAFI.

El TAFI, o procarboxipeptidasa-B plasmática, es una molécula de una sola cadena de 60 kDa de peso molecular. La trombina activa al cimógeno inactivo y lo transforma en TAFIa. El TAFIa inhibe la fibrinólisis mediante una proteólisis de residuos arginina y lisina de la región carboxiterminal de la fibrina. Estos residuos son esenciales para la unión y activación del plasminógeno en la superficie de la fibrina.

La trombina tiene muchas interacciones con otras moléculas y de ellas es muy importante su interacción con la trombomodulina. La unión trombina-trombomodulina activa la proteína C que, como es sabido, es una importante vía anticoagulante. La observación de que la trombomodulina incrementa de forma importante la activación del TAFI sugiere que el complejo trombina-trombomodulina sea el activador fisiológico de esta procarboxipeptidasa. El balance entre estas actividades es esencial para la hemostasia local y la concentración local de trombomodulina desempeña un papel principal (Mosnier et al 2001) (Figura 13). Si es baja, aumenta la concentración de TAFI, mientras que si es alta, aumenta la de proteína C, la cual disminuye la generación de trombina y, por tanto, desciende la activación del TAFI.

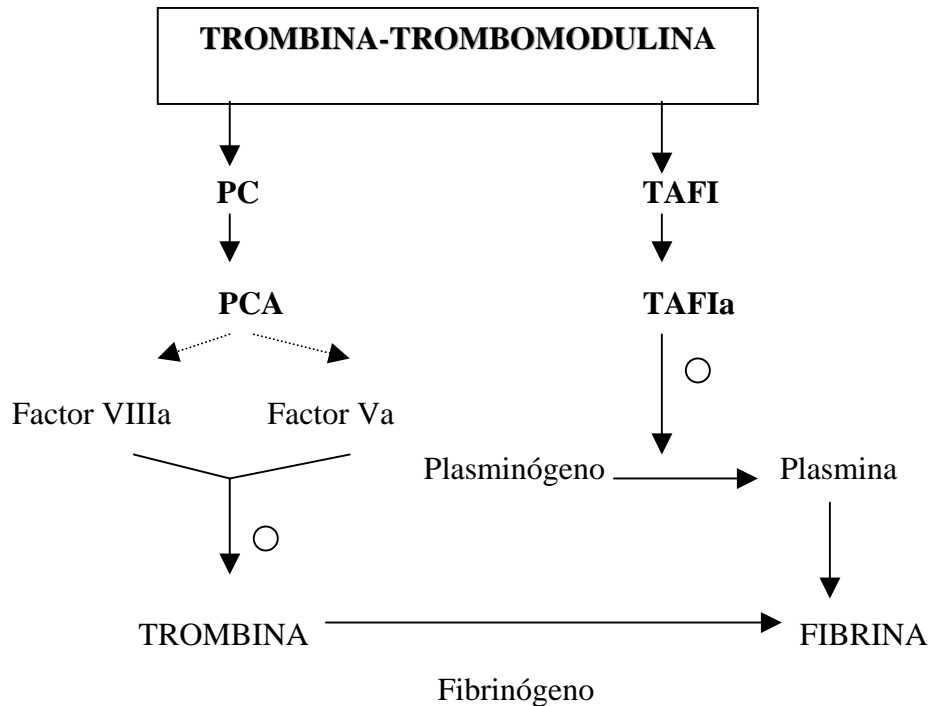


Figura 13. Influencia del sistema trombina-trombomodulina sobre la coagulación y la fibrinólisis.

7.4.2.3.2. TAFI Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Se ha planteado que el TAFI, un inhibidor de la fibrinólisis descrito recientemente, juegue un papel en la aterotrombosis (Bajzar et al 2000). Sin embargo, los trabajos que evalúan su contribución al riesgo vascular ofrecen resultados variables.

En un estudio que incluyó a varones con angina estable y cardiopatía isquémica, verificada angiográficamente, se encontraron niveles plasmáticos de TAFI medidos por un test funcional más altos que en controles de edad similar (Silveira et al 2000). Resultados parecidos se observaron en una población de pacientes con enfermedad coronaria, usando una técnica ELISA (Schroeder et al 2002).

Estos resultados también se confirmaron en un estudio prospectivo reciente, el estudio PRIME (Morange et al 2003), que mostró que en la población francesa un

aumento de los niveles plasmáticos basales de TAFI se asocia con una incidencia más alta de angina.

Por otra parte, en pacientes con angina estable sometidos a intervención coronaria percutánea, unos niveles de TAFI antigénicos elevados preprocedimiento predijeron un aumento del riesgo de reestenosis (Lau et al 2003).

Inesperadamente, sin embargo, un gran estudio multicéntrico caso-control europeo, el estudio HIFMECH, que se proponía evaluar la contribución del TAFI plasmático antigénico en el riesgo de infarto de miocardio, halló que niveles por encima del percentil 90 se asociaban a una disminución del riesgo de infarto de miocardio (Juhan-Vague et al 2002b). Como el resultado pudo deberse al diseño retrospectivo del trabajo, en el estudio PRIME se buscó valorar también el riesgo de infarto de miocardio o muerte de causa cardíaca en función de los niveles de TAFI antigénicos. Así, de los 10.000 varones aparentemente sanos de Francia e Irlanda del Norte (Belfast) incluidos, se determinó el TAFI a 159 participantes que posteriormente desarrollaron infarto de miocardio o muerte y a 317 controles de similar edad, que permanecieron libres de enfermedad durante un seguimiento de cinco años. Como en el primer estudio, no hubo diferencias en la media de niveles antigénicos entre los controles y el grupo con IM o muerte. En Francia, las concentraciones más altas (>181%) se asociaron también con una disminución del riesgo de IM o muerte, mientras que en Irlanda del Norte no se observó ningún efecto. Sin embargo, estos resultados no fueron significativos después de ajustar para factores de riesgo cardiovasculares clásicos (Juhan-Vague et al 2003b).

Los resultados del estudio PRIME prospectivo, por tanto, están de acuerdo con los obtenidos por el estudio HIFMECH. La razón por la que los niveles más altos de TAFI antigénico se asocian con una disminución del riesgo de IM o muerte de causa coronaria deben ser clarificados.

En otro estudio caso-control, se observó que niveles de TAFI funcional en plasma superiores a 120% incrementaban el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico unas seis veces, sin modificarse este dato al incluir factores de riesgo

cardiovasculares clásicos y otros como el factor VIII o el fibrinógeno (Santamaría et al 2003).

Una posible explicación para este aumento de riesgo es la influencia de las plaquetas. Estas pueden adherirse al endotelio en respuesta a su lesión e intervenir en la patogénesis de enfermedades tromboticas e inflamatorias. Las plaquetas contienen TAFI en los gránulos- α , que se segregan durante su activación. La activación y secreción de TAFI dependen de la generación de trombina, de una forma dosis-dependiente (Mosnier et al 2003). Los niveles de TAFI pueden jugar un papel importante en proteger al coágulo de la vía fibrinolítica. Las plaquetas agregadas incrementarían los niveles de TAFI y la fuerza de los coágulos.

Los vasos arteriales pequeños como los de las arterias coronarias o los del cerebro tienen concentraciones más bajas de trombomodulina que las venas (Bouma et al 2001; Mosnier et al 2001; Rosenberg et al 1999). Por tanto, los niveles más altos de TAFI pueden incrementar la inhibición de la fibrinólisis y reducir la capacidad de retirar coágulos de fibrina de la circulación. Esto llevaría a un aumento del riesgo de enfermedades arteriales.

La comprensión del papel del TAFI en estas enfermedades puede tener implicaciones clínicas. Así, estudios experimentales in vivo en animales encuentran que el tratamiento con inhibidores del TAFI añadido al t-PA recombinante aumenta la lisis del coágulo en condiciones fisiológicas. Como consecuencia, el TAFI puede ser una diana importante para aumentar la trombolisis (Bouma et al 2001; Neshein et al 1999).

Niveles elevados de TAFI también constituyen un factor de riesgo leve para trombosis venosa. En este sentido, en un estudio (Van Tilburg et al 2000), se hallaron niveles altos de TAFI en el 9% de controles normales y en el 14% de pacientes con su primer episodio de trombosis venosa.

Por otra parte, en situaciones que cursan con una hiperfibrinólisis, como ocurre en pacientes con leucosis aguda promielocítica, los niveles de su actividad descienden un 60% (Meijers et al 2000).

7.4.2.3.3. TAFI, OBESIDAD Y RESISTENCIA A LA INSULINA

Considerando sujetos sanos los niveles circulantes de TAFI antigénicos están significativamente más elevados en obesos que en delgados (Aubert et al 2003). En pacientes diabéticos también son más altos, tanto antigénico como actividad, que en controles sanos. A su vez, dentro de este grupo, los pacientes obesos tienen niveles de TAFI más altos (Hori et al 2002).

Se ha descrito correlación entre TAFI y marcadores de obesidad, como IMC y área grasa visceral (Hori et al 2002), y también con la ratio cintura/cadera en varones, pero esta última sólo acontece para el 2% de su variabilidad antigénica (Juhan-Vague et al 2000b).

En cuanto a la relación entre TAFI y síndrome de resistencia a la insulina hay varios resultados. En pacientes con diabetes tipo 2 se describe una asociación independiente y significativa entre TAFI e intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina, especialmente en los obesos (Hori et al 2002). Recientemente, se ha demostrado que la insulina puede regular la expresión de TAFI en los adipocitos de pacientes con RI; con la hipótesis, según estos autores, de que el TAFI segregado del tejido adiposo podría ser un factor causal importante de hipofibrinólisis en sujetos con RI (Hori et al 2005).

En cambio, en sujetos obesos sanos, a pesar de que los niveles están aumentados, existe una correlación débil con marcadores de resistencia a la insulina y los niveles antigénicos de TAFI en la obesidad parece que no están asociados directamente con las características clásicas del SRI (Aubert et al 2003). Esto es particularmente evidente cuando se compara con los niveles plasmáticos de PAI-1, que están fuertemente relacionados con la RI.

En torno al SRI existe una inflamación de bajo grado que tampoco parece que se correlacione con el TAFI. Así, en sujetos obesos, no hay asociación entre parámetros de inflamación y niveles de TAFI antigénicos, tan sólo una muy débil con la IL-6 (Aubert et al 2003).

Muy interesante es el hecho de que en sujetos obesos resistentes a la insulina exista una asociación entre niveles de TAFI antigénicos, PAI-1 y fibrinógeno, que no se observa en individuos delgados con ausencia de resistencia a la insulina. Se postula que tanto el aumento de los niveles como esta triple relación pueda deberse a una vía de regulación específicamente asociada con la resistencia a la insulina, pero no con la inflamación, medida por la IL-6 o PCR plasmática (Aubert et al 2003).

Una hipótesis que podría explicar esta asociación de TAFI, fibrinógeno y PAI-1 en la obesidad sería un lugar común de producción de estas tres proteínas. El TAFI se sintetiza en el hígado. Algunos estudios sugieren que otras células podrían producir TAFI, principalmente megacariocitos (Bouma et al 2001), células endoteliales y adipocitos (Hori et al 2002). Por tanto, una síntesis por el tejido adiposo de TAFI y PAI-1 podría explicar la relación entre los niveles de estas dos proteínas. En cambio, todo parece apuntar al origen hepático de los niveles aumentados de TAFI antigénico en la obesidad.

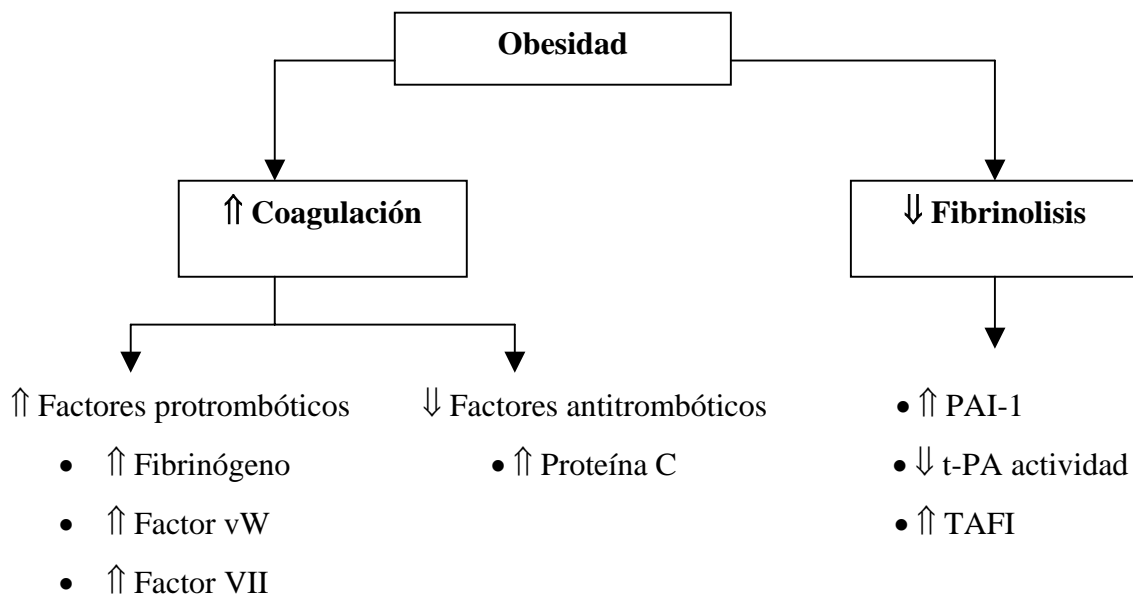


Figura 14. Alteraciones de la hemostasia asociadas a la obesidad.

7.4.3. HIPOFIBRINOLISIS Y OBESIDAD INFANTIL

Nuestro grupo de trabajo describió en niños obesos prepúberes (6 a 9 años) un aumento del t-PA y del PAI-1 respecto a un grupo control, una disfunción hemostática similar a la encontrada en la obesidad adulta (Valle et al 2000). Otros grupos también han descrito un aumento del PAI-1 (Barbeau et al 2002; Ferguson et al 1998) y del t-PA (Glowinska et al 2003b; Gallistl et al 2000a) en niños y adolescentes obesos. Con el descenso del IMC disminuyen los niveles de PAI-1, aunque no los de t-PA (Estelles et al 2001).

Nuestro grupo también halló una correlación entre t-PA e insulina (Valle et al 2000), al igual que la mayoría de autores. En nuestros niños el t-PA no se correlacionó con el IMC, al igual que describe Gallistl et al, aunque existen divergencias (Glowinska et al 2003b).

En la infancia también se describe asociación del PAI con el tejido adiposo visceral (Barbeau et al 2002; Ferguson et al 1998).

También se apunta a que el desarrollo puberal pueda influir en estas alteraciones hemostáticas (Sudi et al 2001).

En adolescentes con diabetes tipo 2 y obesidad se describe un aumento del PAI-1 y un descenso del t-PA actividades, sugestivo de una supresión de la fibrinólisis (Umpaichitra et al 2005).

En conclusión, existen alteraciones hemostáticas en la obesidad infantil similares a las del adulto que suponen un aumento de los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular.

8. TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD INFANTIL

8.1. CONCEPTOS GENERALES Y ALIMENTACIÓN

La obesidad es un problema complejo y, como tal, requiere soluciones complejas. Las opciones terapéuticas incluyen dieta, actividad física, protocolos de modificación de la conducta, tratamiento farmacológico y apoyo familiar, que pueden incluir la pérdida de peso de los padres. En pediatría, el empleo de fármacos y cirugía se plantea sólo en casos excepcionales. Son programas multidisciplinarios, ya que ningún tratamiento por sí sólo ha demostrado ser eficaz (Flodmark et al 2004).

El objetivo del tratamiento en la infancia es conseguir un peso adecuado para la talla y conservar posteriormente el peso dentro de límites normales, al mismo tiempo que se mantiene un crecimiento y desarrollo normal. Teóricamente parece fácil, además, el aumento de prevalencia actual señala la importancia de factores ambientales posiblemente susceptibles de eliminar. También el crecimiento hace que la cuantía de grasa a perder sea menor que en el adulto y una pérdida de peso diaria tan pequeña como 10 ó 20 g, si es continuada, conduciría al fin deseado.

Sin embargo, el tratamiento de la obesidad es uno de los problemas más difíciles y frustrantes, ya que los resultados obtenidos a largo plazo son desalentadores y muestran que el 80-90% de los niños vuelven a sus percentiles de peso previos, unas tasas de recidiva comparables a las observadas en adultos. Ante estos fracasos algunos autores se preguntan si vale la pena tratar la obesidad. Pues sí, la obesidad debe ser tratada después de un minucioso estudio del paciente y de los factores etiopatogénicos implicados en la acumulación adiposa.

Los criterios favorables a la intervención terapéutica de la obesidad se basan en la demostración de que con una pérdida moderada de peso (5-10%) se puede conseguir en obesidades severas una notable mejoría de la comorbilidad asociada y la calidad de vida.

Por otro lado, hay que tener en cuenta que el tratamiento puede tener efectos secundarios: por ejemplo, una dieta excesivamente hipoenérgica reduce el crecimiento estatural o una dieta agresivamente impuesta puede suponer un empeoramiento de la autoestima, depresión o una ruptura familiar. Dietas incontroladas pueden ocasionar hasta en el 80% de los casos diversos trastornos como hambre, debilidad, cefaleas, cansancio, náuseas, estreñimiento y nerviosismo. Una revisión reciente concluye que el uso de la dieta bien empleada tiene riesgos mínimos de precipitar trastornos de la alimentación (anorexia, bulimia) e incluso se observa mejoría en el estado psicológico en varios estudios (Butryn et al 2005).

Partiendo del hecho de que cualquier tratamiento que inicie el paciente exige aceptación y disciplina, en ningún caso deberemos imponer la restricción alimentaria como castigo. Nos vamos a encontrar con problemas debido a que la obesidad es una enfermedad multifactorial, crónica, cuyo tratamiento es multidisciplinar (médicos, dietistas, enfermeras, educadoras, psicólogo) y complejo, ya que si se abandona, se vuelve al punto inicial. Esto requiere un esfuerzo considerable que debe realizarse teniendo unos objetivos (Tabla 6) y siguiendo unas medidas básicas (Tabla 7).

Antes de plantearnos el tratamiento de la obesidad valoraremos si estos niños toman una alimentación correcta.

En la mayoría de los casos es suficiente con estabilizar el peso y no debe pretenderse una reducción ponderal, ya que el incremento de masa muscular asociado al crecimiento permitirá en muchas ocasiones normalizar el peso corporal.

Hay que asegurar una ingesta suficiente de energía y nutrientes con el fin de preservar el crecimiento y el desarrollo físico e intelectual, promoviendo el aumento del consumo de frutas, verduras, hidratos de carbono complejos y disminuyendo la ingesta de bebidas azucaradas y alimentos ricos en grasas (bollería, fritos, aperitivos...).

En esta etapa el tratamiento debe incluir a toda la familia, ya que los padres desempeñan un papel importante en el cambio de hábitos. En algunas personas bastará

con que aprendan a realizar todas las comidas del día (sin saltarse ninguna, pues esto les lleva después a tomar abundantes “extras”), disfrutar comiendo menos cantidad y más despacio, de una forma ligera, sana y equilibrada. Además, se debe intentar sustituir una parte del tiempo dedicado a la televisión o al ordenador por un incremento de la actividad física.

Una vez revisado el plan, si éste cumple las condiciones se debe aconsejar adherirse a una pauta de alimentación.

Realizaremos, en primer lugar, una anamnesis completa para poder adecuar la dieta a cada niño según una serie de variables como edad, sexo, peso, actividad física, horario de estudios, vida social y clima.

Es importante conocer previamente las posibles alteraciones en los hábitos alimentarios del niño: costumbre de picar, importante apetencia por lo dulce o lo salado o hambre vespertina. También deben de valorarse muy cuidadosamente los posibles antecedentes de atracones y de vómitos autoinducidos.

El primer paso es establecer una meta razonable en cuanto a la pérdida de peso. Hoy en día la mayor parte de los especialistas están de acuerdo en recomendar dietas no muy estrictas (unas 500 kcal menos). Un requisito esencial es que la dieta sea variada, manteniéndose el equilibrio en la proporción de nutrientes que la componen: 55% de hidratos de carbono, preferibles los que se encuentran en alimentos que aportan vitaminas, sales y fibras vegetales, evitando los alimentos que únicamente proporcionan “calorías vacías”; 15% de proteínas (de alto valor biológico) y 30% de grasas, que aportan ácidos grasos esenciales y vitaminas liposolubles y producen sensación de saciedad (<10% saturados, >10% monoinsaturados y el resto poliinsaturados). La cantidad de agua ingerida debe ser como mínimo 1,5 litros, que variará en función del ejercicio, la temperatura ambiente y la ingesta de sal.

En cuanto a la forma, se indican unas normas para reducir el peso que se resumen en la tabla 8.

Tabla 6. Objetivos requeridos para corregir la obesidad.

-
- Mejorar los hábitos alimentarios, con una alimentación atractiva.
 - Incrementar la actividad física.
 - Pactar con el niño-adolescente la pérdida de peso.
 - Mantener la pérdida de peso.
 - Preservar el gusto y la satisfacción por la comida.
 - Mejorar la calidad de vida.
-

Tabla 7. Medidas básicas para el tratamiento.

-
- Dieta con restricción energética.
 - Aumento de la actividad física.
 - Apoyo familiar.
 - Aplicación de técnicas sencillas de modificación de la conducta.
 - Reeducación nutricional.
-

Tabla 8. Normas generales para reducir peso.

-
- Corregir, si los hay, errores alimenticios cualitativos y/o cuantitativos que pueden haber conducido a la obesidad.
 - Preparar comidas atractivas y variadas.
 - Reducir la grasa animal y vegetal de las comidas. Es decir, eliminar la parte grasa del cerdo y sus derivados, la leche entera y derivados y los frutos secos en gran cantidad. Es mejor cocinar la carne y el pescado a la plancha, al horno o cocidos que fritos.
 - Eliminar de la alimentación los azúcares refinados dulces y bebidas azucaradas y plantear reducir la ingesta de los alimentos ricos en hidratos de carbono como pan, pastas italianas, patatas.
 - Hacer varias comidas al día, evitando tomar alimentos entre las comidas, excepto los muy hipocalóricos.
 - Eliminar por completo alimentos que tengan alto contenido calórico y que no sean esenciales sustituyéndolos por otros con poco valor energético.
 - Procurar tomar alimentos como ensaladas y verduras, ricos en vitaminas y pobres en calorías.
 - Reducir los tamaños de las porciones de los alimentos y aumentar su frecuencia.
 - Aumentar el contenido en fibra de la dieta.
-

La actitud a seguir ante un niño que acude al médico va a variar en función de su sobrepeso y/u obesidad de la siguiente forma:

- En los casos más leves bastará con revisar los hábitos alimentarios o la actividad física que realiza y controlar evolutivamente el desarrollo pondoestatural. La finalidad del tratamiento debe ser el control del peso, no su reducción.

- En caso de que no exista un sobrepeso importante, pero la ganancia de peso haya sido excesiva en poco tiempo, se debe recomendar una alimentación ligeramente hipocalórica, con un contenido limitado en grasas e incrementar la actividad física; si el resultado es satisfactorio, seguir la evolución. En caso contrario, hacer un seguimiento

más personalizado e intensificado (implicando a enfermería, padres) y volver a evaluar el problema. Si éste no mejora, habrá que pensar en que el paciente sea valorado en atención especializada.

- Si el sobrepeso es más importante, valorar también la existencia de otros factores de riesgo cardiovascular asociados (dislipemias, diabetes, HTA); utilizar medidas dietéticas, aumento de la actividad física y modificación conductual, adecuadas a cada paciente.

- En pacientes con obesidad moderada la primera intervención sería similar al punto anterior y si fracasa se referirá a un centro especializado.

- En situaciones de obesidad mórbida y extrema habrá que remitir al paciente a las unidades hospitalarias específicas, empleando medidas terapéuticas excepcionales (dietas de bajo contenido calórico, fármacos e incluso podría utilizarse la cirugía bariátrica) (Chueca et al 2002).

8.2. ACTIVIDAD FÍSICA

El aumento de la obesidad infantil parece haber coincidido con un descenso en el tiempo dedicado por los niños al ejercicio (Tremblay et al 2003).

La relación entre actividad física y factores de riesgo cardiovascular es bidireccional y recíproca en adultos, es decir, una persona inactiva tendrá un perfil cardiovascular desfavorable y un aumento del riesgo de mortalidad por esta causa. La propia morbilidad CV puede inhibir o reducir el nivel de actividad física habitual. En niños, esto está menos claro. Parece que la realización de actividad física habitual se asocia con un perfil de riesgo cardiovascular más favorable (Einsenmann et al 2004).

Así, los beneficios para la salud derivados de un estilo de vida activo físicamente en niños incluyen control del peso, mejoría de la sensibilidad a la insulina, reducción de

la TA, mejora del bienestar psicológico y una predisposición a realizar actividad física en la vida adulta (Willians et al 2002).

En niños y adolescentes obesos se ha demostrado una disfunción endotelial que puede ser evidente desde la edad de seis años y que claramente mejora con el ejercicio (Watts et al 2004). Ya que es la manifestación más precoz del proceso aterosclerótico y además predice problemas cardiovasculares, su detección y tratamiento puede ser la estrategia de prevención primaria inicial.

El mantenimiento de este estilo de vida ayuda a prevenir el desarrollo de obesidad, HTA, resistencia a la insulina e hipercolesterolemia, los cuales son factores de riesgo cardiovasculares que están presentes ya desde la infancia a la adolescencia (Willians et al 2002).

Es aconsejable estimular la actividad física. Los programas que incluyen dieta y ejercicio físico tienen efectos más duraderos que los que sólo incluyen dieta. El ejercicio parece más eficaz para mantener la pérdida de peso que para conseguirla.

Debe ser individualizado, programado y realizado regularmente; cuanto más obeso es el niño más difícil le resulta hacer ejercicio y se cansa antes, pero debido a que su sobrepeso es mayor el gasto energético también es mayor.

Hay que hacer, en primer lugar, una valoración de la actividad física del niño. Hay que intentar promover actividades lúdico-deportivas en grupo y disminuir las horas dedicadas a ver la televisión, jugar con los ordenadores y videojuegos (no más de una hora al día); se puede incrementar la actividad física con actitudes tan sencillas como subir algún tramo de escaleras a pie, caminar al menos 15 minutos diarios y otros pequeños detalles. Algunos niños obesos padecen trastornos ortopédicos que hacen que algunos tipos de ejercicio no sean aconsejables, en estos casos hay que buscar el tipo de ejercicio adecuado (Chueca et al 2002).

Ejercicio moderado, 3-4 veces por semana. El deporte en la infancia es principalmente un juego, recreativo y de relación social; no debe ser excesivamente competitivo. En muchas ocasiones puede ser muy útil, tras una primera fase de control del exceso de peso, apuntarse a natación o a un club deportivo.

Normas aconsejables sobre el ejercicio físico:

Inicio suave en casos de obesidad media o severa.

Diario o muy frecuente, no esporádico.

Búsqueda con el paciente y su familia del más idóneo.

Escasa dependencia de personas que puedan fallar.

Práctica con dos o tres personas con fines parecidos.

Búsqueda del aspecto lúdico del ejercicio o juego.

Los programas de educación física en las escuelas también pueden ser intervenciones efectivas para combatir la obesidad infantil (Datar et al 2004).

Son sugerencias generales (Willians et al 2002):

- Incorporar el consejo de la actividad física en la práctica médica.
- Aconsejar a los padres incluir actividades programadas en lugar de alimentos como forma de recompensa de logros positivos.
- Aconsejar a los padres limitar el tiempo de actividades sedentarias y animar a dedicar un tiempo diario a la actividad física.
- Enfatizar los beneficios de la actividad física regular: mejora el perfil de factores de riesgo cardiovascular, el control del peso, una sensación general de bienestar físico, mejora las relaciones interpersonales y es un desahogo de la tensión psicológica.
- No incluir o excluir a un niño de actividades por limitaciones físicas o mentales. Adaptar la sugerencia al ejercicio a la habilidad física del niño.
- Animar a la participación en juegos no competitivos y deportes organizados. Enfatizar deportes que puedan ser disfrutados durante la vida, participación en campamento de verano y programas de educación física escolares.
- Hacer sugerencias apropiadas a la edad del niño.

- Si es posible, incorporar el apoyo a la educación física en el papel de sanitario en la escuela. Esto asegura que participen todos los niños.
- Enseñar a los padres la importancia de su papel como modelos de estilos de vida activos y como proporcionadores a los niños de oportunidades para aumentar su actividad física.
- Apoyar la salud física en la comunidad.

8.3. ASPECTOS PSICOTERAPÉUTICOS

Las intervenciones psicológicas han ido dirigidas a facilitar la modificación de comportamientos y actitudes. Los tratamientos conductuales para la obesidad infantil/juvenil han sido desarrollados para modificar los hábitos alimentarios y los patrones de actividad física, a fin de alcanzar un estilo de vida saludable. Obsérvese, pues, cómo el énfasis está puesto en los hábitos y no en el peso (Serra et al 2001).

Para facilitar este cambio de estilo de vida es necesario reestructurar el medio ambiental del niño o adolescente, además de influir en los hábitos de alimentación y actividad física del propio niño y de su familia. Adicionalmente, como resultado de la evaluación psicológica inicial, los tratamientos conductuales también incluyen estrategias dirigidas a la modificación de las emociones negativas, fruto del rechazo y recriminación que pueden sufrir los niños y adolescentes como consecuencia de su condición de obesos (Serra et al 2001).

TÉCNICAS DE MODIFICACIÓN DE CONDUCTA

Los programas de tratamiento cognitivo-conductuales para el abordaje de la obesidad infantil/juvenil están compuestos de un conjunto de estrategias dirigidas a dotar a los niños y adolescentes y a sus padres de las habilidades necesarias para modificar su estilo de vida, de forma lenta, pero permanente (Berkel et al 2005; Serra et al 2001).

Hoy en día se cree que estas técnicas no incrementan el riesgo de desarrollar trastornos del comportamiento alimentario en niños (Braet et al 2003).

8.4. APOYO FAMILIAR Y RE-EDUCACIÓN NUTRICIONAL

En un estudio español se demostró que la obesidad infantil que concurre con padres obesos se asocia de forma previsible a un mayor fracaso del tratamiento de la misma (Bautista-Castano et al 2004).

Toda la familia debe implicarse en el tratamiento del niño obeso, ya que es el marco natural para cualquier tipo de aprendizaje. Las comidas en familia, a horas fijas y sentados a la mesa, la disminución de las horas de televisión, la incorporación de alimentos saludables en la dieta y el incremento de la actividad física contribuyen a mejorar y corregir los hábitos alimentarios y de actividad del niño obeso. La efectividad a largo plazo de los programas de control de peso mejora de forma significativa cuando éstos se dirigen de forma paralela a los niños y a sus padres (Serra et al 2001).

Una implicación activa de los padres mejora los resultados terapéuticos (Golan et al 2004). La colaboración familiar es importante. Son los padres, a veces los abuelos, los que compran, cocinan, dan de comer al niño y pontifican sobre sus necesidades nutricionales, la actividad física deseable y el estado nutricional del niño.

El tratamiento de la obesidad supone cambiar los hábitos dietéticos y la actividad física del niño, el cual aislado, cuando no acosado por un ambiente familiar que favorece la obesidad, es incapaz de llevarlo a cabo sin ayuda. Es bien conocido que se obtienen mejores resultados cuando el niño es traído a la consulta por los padres por la obesidad que cuando lo traen por una complicación de la misma, sin que den la menor importancia a la obesidad del niño, por intensa que ésta sea.

Es necesario que el niño y la familia reciban información suficiente sobre las características de los alimentos (de los que consumen habitualmente y de los que deberían consumir con más frecuencia), sobre lo que supone la obesidad, sus problemas a largo plazo y sobre todo la fórmula de luchar contra ella. Ello requiere tiempo por parte del médico que a veces tiene que luchar contra creencias ancestrales erróneas.

8.5. FÁRMACOS

En adultos el tratamiento con sibutramina u orlistat ha demostrado una reducción de peso significativa, aunque se requiere su combinación con otros enfoques (Padwal et al 2003).

La sibutramina (Reducil®) tiene un potente efecto anorexígeno, inhibiendo la recaptación de serotonina y noradrenalina. Además posee un efecto termogénico evidente, resultando muy eficaz en la pérdida de peso y en el mantenimiento de la misma en los ensayos efectuados.

En niños, la sibutramina se ha dado como un coadyuvante al tratamiento conductual (Berkowitz et al 2003). Esta combinación indujo más pérdida de peso que la suma de tratamiento conductual y placebo.

La tetrahidrolipostatina (u orlistat) (Xenical®), que en adultos se ha confirmado como un magnífico fármaco, inhibe las lipasas intestinales y sobre todo la lipasa pancreática y es capaz de disminuir la absorción de las grasas, con la consiguiente pérdida de peso y con la ventaja adicional de mejorar el metabolismo lipídico e hidrocarbonado.

En EEUU, la FDA (Food and Drug Administration) aprobó en el 2003 el orlistat, para niños de 12 a 18 años, usando una documentación limitada, indicando los mismos efectos secundarios que en adultos (McDuffie et al 2004). Recientemente se ha publicado un ensayo controlado randomizado de orlistat en adolescentes obesos, con efectos superiores en el control del peso a placebo, con efectos secundarios gastrointestinales más frecuentes en el grupo que usó el fármaco (Chanoine et al 2005).

Sin embargo, hasta que se disponga de más datos de seguridad y eficacia, el uso en niños y adolescentes de fármacos para reducir el peso debe reservarse únicamente al ámbito experimental.

8.6. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO: CIRUGÍA BARIÁTRICA

Las técnicas bariátricas se dividen en restrictivas (reducción de la capacidad gástrica), de las cuales la más utilizada es la gastroplastia vertical en banda o anillada, malabsortivas (bypass ileocólico o biliointestinal) y mixtas, más eficaces en la reducción de peso a largo plazo.

En casos excepcionales de obesidad infantil, la cirugía bariátrica podría ser una alternativa válida cuando fracasa el tratamiento conservador. Obesos mórbidos, obesidades con un marcado componente genético, síndromes genéticos con marcada hiperfagia de origen hipotalámico y no respondedores a la medicación anorexígena podrían beneficiarse de alguna técnica menor (Serra et al 2001).

Hay que procurar utilizar técnicas reversibles y poco agresivas metabólicamente, por lo que la banda laparoscópica parece la mejor alternativa. Por otra parte, hay que asegurar un crecimiento pondoestatural correcto, así que un suplemento con calcio, vitamina D y proteínas, además de un complejo polivitamínico, parece indispensable (Serra et al 2001).

En 11 adolescentes con un IMC medio de 46,6 sometidos a cirugía (banda gástrica) con un seguimiento de 23 meses se demostró una caída del IMC a 32,1 con una mejoría marcada en todas las patologías médicas (Abu-Abeid et al 2003).

Indudablemente deberían hacerse estudios controlados randomizados con un seguimiento largo antes de recomendar estos procedimientos quirúrgicos.

Además cabe esperar mucho de los avances en el área de la biología molecular en el tratamiento de enfermedades humanas y entre ellas la obesidad y la terapia génica podrá ofrecer una modalidad de tratamiento alternativa a largo plazo (Zolotukhin et al 2005).

8.7. PREVENCIÓN

Es vital comenzar con la prevención desde la infancia, promoviendo un estilo de vida más saludable. La evidencia muestra que la familia es el principal factor ambiental que influye sobre el peso, mientras que la escuela es una buena oportunidad para desplegar estrategias de prevención (Edmunds et al 2001). La figura 15 muestra los ámbitos en los que es necesario actuar en la prevención de la obesidad infantil.

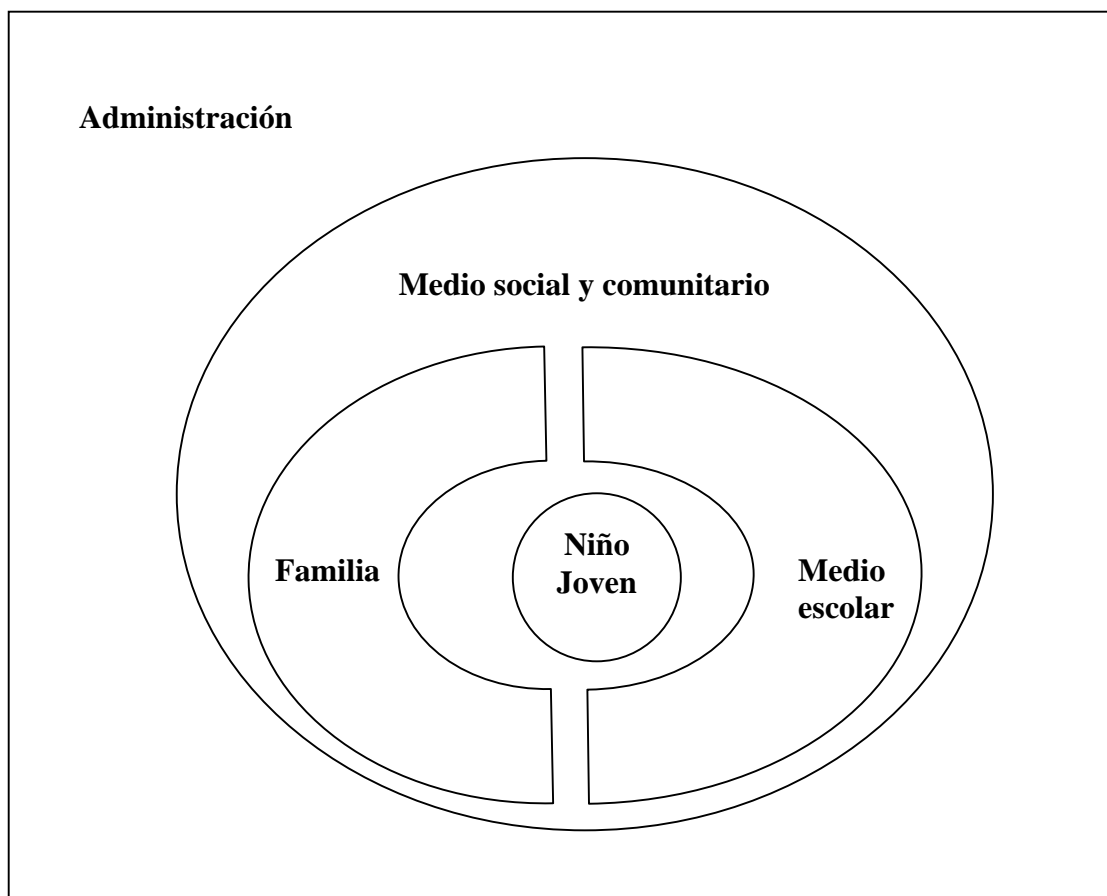


Figura 15. Elementos que deben estar implicados en las estrategias integrales para la prevención de la obesidad infantil y juvenil.

Esto puede desplegarse aún más, en seis niveles de prevención: la familia, la escuela, los sanitarios, el gobierno, la industria y los medios de comunicación. Debe darse una gran prioridad a programas de promoción de la salud basados en la evidencia. El gobierno debe alentar un aumento de la información sobre una nutrición sana y evitar

el marketing de alimentos insanos como, por ejemplo, bebidas dulces en la televisión (Flodmark et al 2004). Un ensayo controlado randomizado con intervención en la escuela para disminuir el consumo de estas bebidas supuso una reducción en el número de niños obesos y con sobrepeso (James et al 2004). Además, los colegios que disponen de programas de nutrición parecen tener menos niños con sobrepeso y obesidad (Veugelers et al 2005).

La prevención de la obesidad debe apoyarse en dos pilares fundamentales: la educación nutricional y la actividad física. Una revisión que evalúa la efectividad de diferentes intervenciones para prevenir la obesidad infantil no encontró suficiente evidencia que probara que un programa en particular pueda evitarla, aunque las estrategias para incrementar la actividad física puedan ayudar y ser valiosas (Campbell et al 2003).

Una revisión en Cochrane encuentra sólo diez proyectos de prevención que cumplen criterios de un nivel científico alto (Campbell et al 2004). Únicamente siete tienen un seguimiento de un año o más, haciendo referencia a que se necesitan más estudios a largo plazo. El estudio KOPS, de un año de seguimiento, evidenció que las acciones en la escuela y en la familia tienen éxito en reducir la prevalencia de obesidad y mejorar los hábitos alimentarios (Muller et al 2001).

9. PÉRDIDA DE PESO

9.1. PÉRDIDA DE PESO Y SÍNDROME METABÓLICO

Aunque el individuo siga siendo obeso, una pérdida de peso moderada ($\leq 10\%$ del peso inicial) resulta en reducciones sustanciales de los factores de riesgo metabólicos relacionados con el síndrome metabólico y, por consiguiente, de la frecuencia de dicho síndrome, que puede disminuir un 40% (Park et al 2004).

Tras la pérdida de peso, los sujetos obesos que tienen síndrome metabólico muestran reducciones mayores de estas variables que los que no lo tienen. Esta mejoría parece ser mediada parcialmente por las reducciones correspondientes de la distribución de la grasa abdominal (Park et al 2004).

Hay un consenso claro respecto a que la pérdida de peso reduzca la resistencia a la insulina.

Los parámetros más sensibles a la reducción de peso parecen ser la hiperinsulinemia (Watkins et al 2003) y la resistencia a la insulina, medida por cualquiera de las técnicas existentes. El ejercicio regular en sujetos obesos añade a la pérdida de peso una mejoría en la sensibilidad a la insulina, que parece relacionarse con cambios en el metabolismo de los ácidos grasos por el músculo esquelético (Goodpaster et al 2003).

También desciende la tensión arterial, tanto sistólica como diastólica. En un metaanálisis de 25 ensayos controlados randomizados con un total de 4874 participantes se evaluó el efecto de la pérdida de peso en la TA. Así, una pérdida de 5,1 kg de peso mediante restricción de energía, actividad física o ambas, redujo la TA sistólica 4,44 mm Hg y la diastólica 3,57 mm Hg. Las reducciones por Kg de peso perdido fueron 1,05 mm Hg para la sistólica y 0,92 mm Hg para la diastólica. Pérdidas de peso superiores a 5 kg se relacionaron con las reducciones más importantes de TA. Este metaanálisis muestra claramente que la pérdida de peso es importante para la prevención y el tratamiento de la hipertensión (Neter et al 2003).

En pacientes con obesidad mórbida una reducción ponderal importante mejora el control glucémico basal, ya sea mediante dieta (un año) (Solá et al 2002); dieta, ejercicio y modificación de la conducta (un año) (Marfella et al 2004; Ziccardi et al 2002) ó cirugía bariátrica. Así, tras ésta última, se ha descrito en sujetos con obesidad mórbida y diabetes tipo 2 una restauración de la euglucemia y de la sensibilidad a la insulina, e incluso, lo que es más importante, una normalización de la respuesta de insulina aguda de la célula beta a la glucosa, con una relación normal de ésta con la sensibilidad a la insulina (Polyzogopoulou et al 2003).

Pérdidas de peso agudas (4-6 semanas) y moderadas también pueden reducir la glucosa en sujetos obesos con el síndrome metabólico (Xydakis et al 2004).

El efecto de la pérdida de peso en el perfil lipídico es más discutido, describiéndose unos resultados variables. Para algunos autores no hay mejoría en los triglicéridos (Watkins et al 2003), mientras para otros hay reducciones que van de un 17 a un 37% (Tuomilehto et al 2001). Puede no mejorar el HDL colesterol (Park et al 2004) e incluso descender (Xydakis et al 2004). En pacientes con obesidad mórbida que logran una reducción ponderal importante sí se objetiva una mejoría en el perfil lipídico aterogénico (triglicéridos, VLDL y HDL colesterol) (Solá et al 2002).

En una revisión reciente (Poobalan et al 2004) se evaluó el efecto de la pérdida de peso sobre el perfil lipídico en obesos o con sobrepeso. Se incluyeron trece estudios, con un seguimiento a largo plazo (≥ 2 años). A largo plazo la reducción de peso se asoció con efectos beneficiosos, especialmente en los niveles de colesterol y LDL. A corto plazo, el descenso del colesterol fue del 10% por cada 10 Kg perdidos. A largo plazo, el descenso esperado fue sólo de la mitad (un 5% por cada 10 kg perdidos), lo que se explica, por un lado, porque es frecuente que los pacientes vuelvan a ganar peso y, por otro, porque los niveles de colesterol aumentan con la edad, especialmente en las mujeres. La respuesta del HDLc a largo plazo es extremadamente variada: pequeños incrementos, ausencia de cambios o descenso. De entre todos los tipos de tratamiento, la intervención quirúrgica, que proporciona una pérdida de peso cuantitativamente mayor, produjo los mayores cambios en los niveles lipídicos.

Estos datos suministran evidencia de una relación causa-efecto entre la pérdida de peso y la mejoría del perfil lipídico, con un beneficio probable en la reducción del riesgo de enfermedad coronaria cardiovascular.

El efecto de la pérdida de peso en el perfil lipídico y el control glucémico también puede variar según la dieta empleada (Stern et al 2004).

El Finnish Diabetes Study (Tuomilehto et al 2001) y el Diabetes Prevention Program (Knowler et al 2002) demostraron la eficacia de la pérdida de peso, incluso modesta (5-7% del peso inicial), producida por cambios en la dieta y la actividad física, para prevenir la diabetes en pacientes con sobrepeso e intolerancia a la glucosa. Esta intervención en el estilo de vida redujo un 58% la incidencia de progresión de intolerancia a la glucosa a diabetes.

Este retraso en el desarrollo de diabetes parece deberse a una mejoría, asociada a la pérdida de peso, tanto de la sensibilidad a la insulina como de la función de la célula β (Utzschneider et al 2004).

9.2. PÉRDIDA DE PESO Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

La pérdida de peso (dieta y actividad física) mejora la vasodilatación dependiente del endotelio, parcialmente a través de una mejoría en la resistencia a la insulina (Sciacqua et al 2003).

Con grados variables de reducciones se ha descrito un efecto beneficioso en la disfunción endotelial.

En sujetos obesos con el SRI una reducción de 6,6% del peso inicial (un 2,7 del IMC) se asoció a una disminución significativa de los niveles plasmáticos de ICAMs, sin existir cambios significativos en VCAMs. También mejoró la vasodilatación dependiente del endotelio a nivel de la arteria braquial, de un modo correlativo a la magnitud de la pérdida de peso (Hamdy et al 2003).

En mujeres obesas premenopáusicas una reducción de al menos un 10% del peso inicial durante un año, se asoció a una reducción significativa de los niveles de adhesinas (ICAM-1, VCAM-1 y P-selectina) y a una mejor respuesta vascular a L-arginina (Ziccardi et al 2002).

En sujetos con obesidad mórbida una pérdida significativa de peso (cirugía bariátrica) provocó un descenso de los niveles de ICAM-1s. Antes de adelgazar los niveles de esta molécula fueron más altos en obesos con diabetes tipo 2 que en aquéllos con intolerancia a la glucosa y aquéllos con tolerancia normal. Tras la reducción de peso no hubo diferencias entre los tres grupos. Cuando la diferencia de peso fue pequeña (dieta), no se produjo un cambio significativo en ICAM-1s, a pesar de la reducción de la glucemia. En conclusión, la pérdida de peso es más importante que el control de la glucemia en regular los niveles circulantes de ICAM-1s (Pontiroli et al 2004).

Durante la pérdida de peso la mejoría significativa de la activación endotelial se ha correlacionado con el descenso de citoquinas inflamatorias (IL-6 y TNF- α) y de leptina. Ello sugiere que las citoquinas, procedentes en parte del tejido adiposo, principalmente visceral, podrían ser, al menos parcialmente, responsables de la activación y disfunción endotelial observadas en mujeres obesas (Ziccardi et al 2002).

En mujeres obesas, tras un programa de reducción de peso, los niveles de VCAM-1s y trombomodulina solubles descendieron de un modo correlativo a la disminución hallada de los niveles de leptina, lo que sugiere que ésta puede contribuir a la disfunción endotelial en obesos (Porreca et al 2004).

9.3. PÉRDIDA DE PESO E INFLAMACIÓN SUBCLÍNICA CRÓNICA

Considerando los estudios en conjunto, la pérdida de peso da lugar a una disminución de los niveles circulantes de PCR (tabla 9), descendiendo en proporción a su cuantía y en relación a medidas de obesidad como el peso (Heilbronn et al 2001), el IMC (Kopp et al 2003) y la masa grasa corporal total (Tchernof et al 2002).

AUTOR	N	PÉRDIDA DE PESO≈(Kg)	PCR(mg/l)(↓%)
Heilbronn et al 2001	83	7,9	26%
Tchernof et al 2002	25	14,5	32,3%
Laimer et al 2002	20	30	70%
Kopp et al 2003	37	44	83%

Tabla 9. Pérdida de peso y PCR.

El descenso de la PCR se consiguió en estos estudios mediante dieta (Tchernof et al 2002; Heilbronn et al 2001); cirugía (Kopp et al 2003; Laimer et al 2002); dieta y ejercicio (You et al 2004) o programa multidisciplinario (Marfella et al 2004).

Aparentemente hay resultados contradictorios en el efecto de la pérdida de peso sobre los niveles de IL-6 y TNF- α .

Laimer et al describieron 20 mujeres obesas sometidas a cirugía gástrica. Tras un año de seguimiento los niveles de TNF- α no cambiaron y los de IL-6 se incrementaron moderadamente. Por el contrario, en otro grupo de pacientes con obesidad mórbida, empleando el mismo método, la pérdida de peso se asoció, catorce meses después, a un descenso significativo de IL-6. Como en el trabajo anterior, los niveles de TNF- α se mantuvieron sin cambios significativos (Kopp et al 2003).

En otro estudio, se empleó un programa multidisciplinario (dieta, ejercicio y modificaciones conductuales) durante un año en mujeres obesas premenopáusicas. La pérdida de peso, igual o superior a un 10% del peso original, se asoció con un descenso significativo de ambas citoquinas (IL-6 y TNF- α). Los cambios se asociaron a los del IMC y la ratio cintura/cadera (Marfella et al 2004; Ziccardi et al 2002).

En obesas premenopáusicas sometidas a dieta y ejercicio físico durante dos años, una reducción de peso igual o superior a un 10% (equivalente a un descenso de 4,2 del IMC) se asoció con una reducción de marcadores de inflamación (IL-6 y PCR) y de

resistencia a la insulina (TA, triglicéridos HDLc, insulina, glucosa). La IL-6 se asoció a los ácidos grasos libres, en condiciones basales y tras la pérdida de peso (Esposito et al 2003). También en obesas postmenopáusicas, una dieta hipocalórica junto a ejercicio (pérdida de peso de 7,3 Kg), pero no exclusivamente la dieta (pérdida de peso 4,7 kg), produjo un descenso de los niveles plasmáticos de PCR e IL-6, pero no de TNF- α (You et al 2004).

En varones obesos sometidos a dieta durante 24 semanas una pérdida de peso de un 15% (descenso del IMC de 5,7) se asoció a un descenso del 25% en la IL-6 y del 30% del TNF- α . No hubo asociación entre ambas citoquinas tras la pérdida de peso (Bruun et al 2003). En obesas tras tres semanas con una dieta de muy bajas calorías bajó la IL-6 en suero y en el tejido adiposo. Sin embargo, este descenso no se asoció con el de la pérdida de peso o de la masa grasa (Bastard et al 2000c)

El descenso de IL-6 se ha asociado con el de la resistencia a la insulina (Kopp et al 2003) y con descenso de la insulina y aumento de la sensibilidad a la misma (Bruun et al 2003). Las diferencias basales en las poblaciones estudiadas (estado de tolerancia a la glucosa o resistencia a la insulina) podrían explicar los resultados diferentes. Por tanto, una intervención que pueda afectar de modo diferente a la resistencia a la insulina, glucemia o peso corporal puede afectar de forma distinta a los niveles de IL-6 y PCR, respectivamente. También influye la dieta, ya que se ha demostrado que los alimentos estimulan de forma aguda la IL-6 (Bastard et al 2000c). El descenso de esta citoquina, a su vez, puede contribuir a la mejora de la sensibilidad a la insulina que se observa tras la pérdida de peso.

Existen aún más discrepancias sobre el efecto que tiene la pérdida de peso en los niveles séricos y en el tejido adiposo de TNF- α , que pueden ser debidas a los diferentes métodos empleados (dieta o gastroplastia) o al periodo de estudio elegido durante la pérdida (dinámico o de estabilización). Así, durante tres semanas de dieta de muy bajas calorías el TNF- α no se modificó, ni en suero, ni en la grasa (Bastard et al 2000c). En cambio, tras dos años de dieta si se ha descrito un descenso en suero (Dandona et al

1998). También desciende en el tejido adiposo la expresión de RNAm TNF- α tras la estabilización del peso (Kern et al 1995).

9.4. PÉRDIDA DE PESO Y LEPTINA

En trece mujeres obesas sometidas a dieta durante doce semanas para reducir peso, ocho perdieron $14,3 \pm 7,8$ Kg ($\downarrow 12,1 \pm 5,2\%$ del peso inicial), observándose en ellas un descenso de la leptina (67%), del IMC (14%), del f vW (31%) y del f VIIa (20%). Tras la pérdida de peso los cambios en la leptina tendían a correlacionarse con los del f VIIa, independientemente del IMC. En las cinco mujeres restantes que no perdieron peso todos estos niveles permanecieron sin cambios (Guagnano et al 2003).

El efecto beneficioso de la pérdida de peso podría estar relacionado, al menos en parte, con el descenso de los niveles plasmáticos de leptina y la consiguiente reducción de su acción procoagulante. Además, el papel que pueda jugar el receptor soluble de la leptina en este contexto necesita estudiarse. Así, su nivel está disminuido en sujetos con obesidad mórbida y sube después de la pérdida de peso inducida por cirugía, sugiriendo que este receptor pueda ser crucial en la resistencia a la leptina e hiperleptinemia de la obesidad (Van Dielen et al 2002).

En mujeres obesas sometidas durante tres semanas a una dieta muy baja en calorías, con una reducción subsiguiente del IMC de 39,5 a 37,4, se objetivó un descenso de la leptinemia, acompañado de una reducción en la expresión y producción de la misma en el tejido adiposo (Bastard et al 2000).

9.5 PERDIDA DE PESO Y HEMOSTASIA

9.5.1. PÉRDIDA DE PESO Y PAI-1

Todos los estudios que investigan el efecto de la pérdida de peso en los niveles de PAI-1 han hallado un descenso del mismo con la reducción del peso corporal. Si la pérdida es importante ($> 10\%$ del peso inicial), independiente del método empleado

(cirugía, dieta y/o ejercicio), los niveles PAI-1 antigénicos o actividad descienden hasta un 70% de los niveles iniciales; si es más moderada ($\leq 10\%$ del peso inicial), también bajan un 26-54% (Mertens et al 2002; Hamdy et al 2003).

La mayoría de los estudios, pero no todos, demuestran una correlación entre el cambio del peso (Charles et al 1998), IMC o grasa corporal (Mavri et al 1999) y modificaciones en los niveles de PAI-1. El descenso del PAI-1 con la pérdida de peso parece relacionarse más con cambios en el tejido adiposo que con modificaciones en las variables metabólicas, de manera que la mayoría de trabajos no encuentran una asociación con cambios en la insulina o en los triglicéridos (Kockx et al 1999). Aunque también mejoran los parámetros de resistencia a la insulina, al no haber correlación entre cambios en PAI-1 y triglicéridos o insulina, todo indica que la naturaleza exacta de la conexión entre sus niveles y el cluster de variables del SRI no está bien establecida. Excepcionalmente, algún estudio sí encuentra correlación con cambios en la insulina (Rissanen et al 2001) o en los triglicéridos (Marckmann et al 1998).

La relación con la distribución de la grasa corporal no es tan clara. Se ha objetivado un aumento de la expresión de PAI-1 en la grasa subcutánea abdominal en obesos respecto a delgados, que disminuye con la reducción de peso, aunque los cambios absolutos de las dos variables no están relacionados. Sin embargo, en la grasa femoral no hay un aumento de la síntesis de PAI-1, ni modificación con la pérdida de peso (Mavri et al 2001). En otro trabajo, paradójicamente, tras la pérdida de peso los cambios en los niveles de PAI-1 (\downarrow) se asociaron, incluso, con un aumento del RNAm del PAI-1 en el tejido adiposo subcutáneo (Bastard et al 2000a).

En un trabajo los cambios en el PAI-1 se relacionaron con los del tejido adiposo visceral (Janand-Delenne et al 1998). En cambio, aunque se describe una relación entre la grasa visceral y PAI-1 en varones y aunque los niveles de PAI-1 disminuyen sustancialmente ($\approx 52\%$) por la pérdida de peso (≈ 12 kg), esta modificación no se relacionó con la variación en la masa de grasa visceral per se. Por lo tanto, una relación causal directa entre masa grasa visceral por sí misma y niveles plasmáticos de PAI-1 no está probada y es cuestionable (Kockx et al 1999).

Los cambios beneficiosos en la fibrinólisis y la coagulación parecen persistir si se mantiene la pérdida de peso, mientras que incluso una ganancia mínima de peso conduciría a un aumento rebote del PAI-1 (Rissanen et al 2001, Mavri et al 1999).

En pacientes obesos con sobrepeso y angina pectoris una intervención dietética convencional (doce semanas) con una pérdida de peso de un 4%, media 3,5 Kg, y descenso del IMC de 29,3 a 28,1, redujo la frecuencia del dolor y mejoró el colesterol total y la actividad del factor VII, sin existir cambios significativos en PAI actividad, t-PA antigénico, fibrinógeno, triglicéridos, HDLc e insulina (Hankey et al 2002).

9.5.2. PÉRDIDA DE PESO Y t-PA

En obesos con el SRI con una pérdida de $\approx 6,6\%$ del peso inicial no hubo descenso significativo de los niveles plasmáticos de t-PA (Hamdy et al 2003).

9.5.3. PÉRDIDA DE PESO Y FIBRINÓGENO

Los resultados de estudios que investigan el efecto de la pérdida de peso en los niveles de fibrinógeno no son concluyentes, unos hallan tal efecto y otros no. Probablemente se necesite una reducción importante, al menos de un 10% del peso corporal para alcanzar una disminución significativa en los niveles de fibrinógeno (Mertens et al 2002).

La concentración de fibrinógeno no se afecta por una reducción de peso modesta en mujeres obesas sanas (Rissanen et al 2001). Para Mittendorfer et al el efecto de una pérdida de peso modesta en la síntesis de fibrinógeno hepática en mujeres obesas es heterogéneo. La pérdida de peso causa un descenso en la síntesis de fibrinógeno en algunas, pero no todas las mujeres obesas.

En pacientes con obesidad muy severa, el descenso del fibrinógeno se correlaciona con la cantidad de peso perdido. También se observa una asociación fuerte

entre cambios en la circunferencia de la cintura y fibrinógeno, siendo menos prominente con la ratio cintura/cadera (Marckmann et al 1998).

La mayoría de los estudios son a corto plazo, pero parece que cuando existe un efecto beneficioso éste se mantiene en el tiempo (Primrose et al 1992).

9.5.4. PÉRDIDA DE PESO Y FACTOR VON WILLEBRAND

Son muy escasos los estudios en este sentido.

Primrose et al no demuestran reducción del factor tras cirugía de la obesidad a pesar de alcanzar una pérdida importante de peso tras un seguimiento de seis meses y un año.

Tampoco se demostró una reducción significativa en el factor vW en sujetos obesos con el SRI que perdieron $\approx 6,6\%$ de su peso inicial (Hamdy et al 2003).

9.6. DESCENSO DEL IMC EN LA OBESIDAD INFANTIL

A continuación, se describen los escasos trabajos que valoran el descenso del IMC en la obesidad infantil. En general, parece tener un efecto beneficioso en el riesgo cardiovascular, aunque hay muchos aspectos que se desconocen.

Un estudio reciente investigó en niños cambios en el perfil de factores de riesgo aterogénicos (TA, HDL colesterol, LDL colesterol, triglicéridos y resistencia a la insulina) según el grado de pérdida de peso. La edad media fue de 10,7 años y la duración un año. La metodología constó de un programa de ejercicio físico, educación nutricional y tratamiento conductual, incluyendo cuidado psicológico para el niño y su familia. Durante este periodo el incremento del peso en niños obesos (incremento medio del IMC 2,1 puntos) condujo a un aumento de la resistencia a la insulina. En el grupo de niños cuyo IMC descendió una media de 3,2 puntos se evidenció una mejora del perfil aterogénico (descenso significativo de la TA, sistólica y diastólica; el LDL colesterol;

los triglicéridos y la resistencia a la insulina y aumento significativo del HDL colesterol). La ganancia de peso o reducciones menores del IMC (0,5 y 1,1 puntos) no modificaron significativamente estos parámetros, salvo el LDL colesterol que sí bajó en el grupo en el que el IMC disminuyó una media de 1,1 puntos, descenso que pudo explicarse más por la dieta que por la pérdida de peso en sí (Reinehr et al 2004a).

Una reducción significativa de peso (disminución del SDS-IMC ≥ 0.5) condujo a un descenso significativo del cortisol y de la resistencia a la insulina en niños obesos resistentes a la misma (Reinehr et al 2004b).

Tras un programa de reducción de peso de tres meses, mediante dieta y ejercicio, en niños con una edad media de 9,9 años, el IMC descendió 1,2 puntos, objetivándose un incremento en la actividad fibrinolítica, debido a un descenso en los niveles de PAI-1. No hubo diferencias en los niveles de t-PA antigénicos ni en los de fibrinógeno entre el grupo que perdió peso y el que no. Se observó una correlación significativa entre las variaciones en el IMC y en los niveles de PAI-1 e inversa entre sus niveles basales y la variación de PAI-1. Los descensos mayores se observaron en los niños obesos con niveles iniciales más altos. Con este descenso de IMC no hubo diferencias significativas en los niveles de glucosa, insulina, HDL-colesterol, VLDL-colesterol y triglicéridos. Sí se observó un descenso significativo en el colesterol total y LDL y Apo B/A1 (Estellés et al 2001).

Ferguson et al no hallaron cambios significativos en las variables hemostáticas, como fibrinógeno, PAI-1 y dímero D, en cuarenta y tres niños de 7 a 11 años, después de un programa de ejercicio aplicado cuatro meses. La aparente discrepancia respecto a los niveles de PAI-1 puede deberse a que estos autores evalúan niños con y sin reducción del IMC conjuntamente y a que el IMC no cambió significativamente. A pesar de esto, las concentraciones basales de estos parámetros fueron asociadas significativamente con los cambios en estas variables (Ferguson et al 1999).

Otro estudio incluyó a 74 niños con una edad media de 12 años. El entrenamiento físico de ocho meses no tuvo influencia directa en los marcadores

hemostáticos e inflamatorios (fibrinógeno, PAI-1, dímero D y PCR). Los cambios en el PAI-1 se correlacionaron con sus niveles basales y con los cambios del porcentaje de grasa corporal. Los cambios en el Dímero D y en la PCR también se correlacionaron con sus niveles basales (Barbeau et al 2002).

La leptina es un parámetro sensible de la composición corporal y la reducción de peso en esta edad.

En niños obesos de edad media 12,7 años, un programa de reducción de peso durante cinco semanas, consistente en dieta baja en calorías y ejercicio, produjo un descenso del IMC de al menos tres puntos. Las concentraciones de leptina sérica también bajaron significativamente. Los valores se correlacionaron positivamente con el IMC, antes y después de la pérdida de peso. También existió una asociación positiva en niños y negativa en niñas con la ratio cintura/cadera. La leptina muestra por tanto una relación fuerte con la distribución de la grasa (Pilcová et al 2003).

Durante un programa de reducción de peso, descenso del IMC $\approx 1,4$, mediante dieta y actividad física a lo largo de tres semanas, hubo una disminución de los niveles de IL-6 séricos en niños y adolescentes obesos (edad media 12 años). La IL-6 no se correlacionó con índices de obesidad, ni de leptina a nivel basal, pero sí tras la pérdida de peso. Los cambios en las concentraciones de IL-6 se correlacionaron significativamente con las modificaciones en el IMC (Gallistl et al 2001b). Tras esta pérdida de peso también descendió la TA sistólica y diastólica y la leptina, de forma significativa.

***II.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA,
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS***

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La obesidad se ha convertido en la enfermedad metabólica más prevalente en los países desarrollados. Es un factor de riesgo independiente para aterosclerosis y enfermedad cardiovascular y un gran contribuyente a la morbilidad y mortalidad.

En la infancia también debe verse como un problema crónico y no meramente como una variante biológica; constituye un problema de salud importante por su frecuencia y aumento de prevalencia (en España, en la población menor de catorce años, la obesidad se ha duplicado en la última década), por su asociación con problemas psicosociales, porque muchos niños obesos seguirán siéndolo al convertirse en adultos y por los desórdenes metabólicos que la acompañan.

Formando parte o asociada a la obesidad y síndrome de resistencia a la insulina existen alteraciones hemostáticas (activación de la coagulación y disminución de la fibrinólisis), disfunción endotelial y cierto grado de inflamación. Este conjunto favorece un estado protrombótico y aterogénico. La patogénesis que subyace a toda esta interrelación no está clara ni la implicación completa que pudiera tener el tejido adiposo.

Dado que estas alteraciones se inician en la infancia, sería de gran interés conocer la utilidad real de las medidas terapéuticas adoptadas para modificar favorablemente dichos trastornos, así como las variables implicadas en este cambio. En relación a ello, en la infancia existen bastante menos datos disponibles que en el adulto. Otros factores de riesgo cardiovascular como los aquí descritos no se han evaluado.

Así mismo, sería interesante conocer la importancia de determinados productos del tejido adiposo en el desarrollo de estas alteraciones ya desde edades prepúberes, la modificación de dichos productos con el descenso del IMC y si la hay, si estos cambios se asocian a modificaciones favorables del síndrome metabólico, en sus vertientes hemostática, endotelial e inflamación.

El conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos implicados en este síndrome podría abrir nuevas estrategias terapéuticas y permitiría seleccionar subpoblaciones de niños obesos con riesgo elevado para el desarrollo de complicaciones asociadas a la obesidad. Esto puede facilitar la puesta en marcha de estrategias terapéuticas específicamente dirigidas.

2. HIPÓTESIS

El tratamiento habitual de la obesidad infantil mejora de forma efectiva los principales factores de riesgo cardiovascular relacionados con el síndrome metabólico, incluyendo las alteraciones del endotelio, inflamación y hemostasia, en niños obesos prepúberes y en este proceso participan, directa o indirectamente, algunos productos del tejido adiposo.

3. OBJETIVOS

1. Estudiar niños obesos prepúberes comparándolos con no obesos, evaluando parámetros de síndrome metabólico (presión arterial, lípidos, ácido úrico, resistencia a la insulina).
2. Comparar en ambos grupos marcadores de activación endotelial (ICAMs), inflamación (PCR, IL-6), hemostasia (PAI-1, fibrinógeno) y aterogénesis (leptina).
3. Conocer si en niños obesos prepúberes el IMC y los índices de resistencia a la insulina se correlacionan con los parámetros de síndrome metabólico y los marcadores de disfunción endotelial, inflamación, hemostasia y aterogénesis.
4. Valorar si tras el tratamiento de la obesidad infantil, modificaciones en el IMC y/o en la resistencia a la insulina se asocian con cambios en los parámetros de síndrome metabólico, marcadores de disfunción endotelial, inflamación, hemostasia y aterogénesis.

III.- PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Realizamos un estudio observacional, analítico, de seguimiento (o de cohorte) prospectivo en niños obesos de ambos sexos.

Estudiamos 58 niños obesos de edades comprendidas entre 6 y 9 años. Realizamos un seguimiento de nueve meses. Valoramos la respuesta al tratamiento habitual de la obesidad infantil a los 3 y 9 meses. Ésta se valoró correlacionando los cambios (Δ) en el IMC con las variaciones (Δ) de los distintos parámetros estudiados, en los dos periodos seleccionados. Los incrementos (Δ) se expresaron como la diferencia entre el valor después de los tres meses y el nivel basal para cada parámetro e IMC; de igual forma a los nueve meses. También se correlacionaron estos incrementos con los de los índices de resistencia a la insulina.

Además, comparamos en situación basal previa al tratamiento estos niños obesos con un grupo control formado por 61 niños no obesos (estudio observacional, analítico, transversal de casos y controles).

2. SELECCIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

2.1. Selección:

El ámbito de estudio comprendía cinco Zonas Básicas de Salud de Atención Primaria de Córdoba (Centro de Salud de Poniente, Pozoblanco, Hinojosa del Duque, Peñarroya y Palma del Río) y el Hospital comarcal “Valle de los Pedroches” de Pozoblanco.

La muestra fue recogida entre los escolares de los cursos 1º-3º de Primaria cuyas edades estaban comprendidas entre los 6-9 años.

Se convocaron reuniones informativas para los padres. En ellas se solicitaba la participación de sus hijos en el proyecto, tras informarles detalladamente de la finalidad, tipo de estudio, exploraciones y determinaciones a realizar.

A cada uno de los niños, cuyos padres aceptaron su participación, se les citó individualmente en la consulta del centro de salud o del hospital. En ella, se realizó la entrevista y exploración física, según protocolo; al mismo tiempo, los padres cumplimentaban su consentimiento escrito de adhesión al estudio, contando también con la autorización del Comité responsable de investigación en nuestro hospital.

Los *critérios de selección* aplicados fueron los siguientes:

- Criterios de inclusión:

- Niños de edad comprendida entre los 6 y 9 años de ambos sexos obesos (IMC por encima del percentil 90 según las curvas de crecimiento de M. Hernández y cols.), prepúberes en estadio de Tanner I (sin desarrollo de caracteres sexuales secundarios).

- Criterios de exclusión:

- Niños con diabetes.
- Aquéllos con hiperlipemia primaria.
- Niños con hipertensión arterial.
- Niños sometidos a cualquier tratamiento farmacológico, especialmente aquéllos que puedan interferir sobre el estado de sensibilidad a la insulina.
- Pacientes con obesidad secundaria: enfermedades endocrinas, síndromes hipotalámicos, síndromes malformativos, cromosopatías,...

- Criterios de inclusión para el grupo control:

- Niños de edad comprendida entre 6 y 9 años de ambos sexos no obesos (según las curvas de crecimiento de M. Hernández y cols.), prepúberes en estadio I de Tanner (sin desarrollo de caracteres sexuales secundarios).

- Criterios de exclusión para el grupo control:
 - Niños diabéticos.
 - Aquéllos con hiperlipemia primaria.
 - Niños con hipertensión arterial.
 - Niños sometidos a cualquier tratamiento farmacológico, especialmente aquéllos que puedan interferir sobre el estado de sensibilidad a la insulina.

2.2. Tamaño de la muestra:

El tamaño de la muestra se estimó con las siguientes asunciones:

De acuerdo con nuestro estudio previo, asumimos que en niños obesos de 6 a 9 años el porcentaje de trastornos metabólicos es del 25%. En el grupo de niños de estudio se desea detectar un descenso mínimo de un 20% como resultado del tratamiento.

Para un error alfa del 5% y una potencia estadística del 90% (error beta=0,10) el tamaño mínimo requerido es de 52 niños.

Por otra parte, a nivel basal se desea detectar un incremento mínimo de un 25% en el porcentaje de las alteraciones hemostáticas, endoteliales y de inflamación relacionadas con el síndrome de resistencia a la insulina en el grupo de estudio respecto a la población general. Para un error alfa del 5% y un error beta de 0,10, el tamaño de la muestra mínimo requerido se calculó en 57 niños.

3. RECOGIDA DE DATOS

3.1. Protocolo de estudio:

En la primera entrevista individual, con una duración de 20-25 minutos cada una, se realizó una historia clínica con especial énfasis en la anamnesis en los hábitos alimentarios y sedentarismo/actividad física. Se recogieron todos los datos

antropométricos (peso, talla, índices cintura/cadera e IMC) y exploración física completa, incluida toma de tensión arterial. Tras finalizar se entregaba un cuadernillo donde se explicaba de forma sencilla la obesidad, sus complicaciones y nociones básicas sobre su tratamiento; explicando ésto a la familia.

Tras un ayuno de 12 horas, entre las 8 y las 9 de la mañana se les realizaba una extracción de sangre. Igualmente se realizaron todas aquellas exploraciones necesarias para descartar la existencia de obesidad secundaria y/o cualquier tipo de patología que implicase la exclusión del estudio.

Posteriormente se les citaba de forma mensual, recogiendo de nuevo todos los datos antropométricos y la toma de tensión arterial e insistiendo en el tratamiento de la obesidad infantil. Se realizaron extracciones de sangre basales, a los 3 y 9 meses de seguimiento.

3.2. Determinaciones analíticas

De cada una de las tres muestras (0, 3 y 9 meses) se determinaron los siguientes parámetros analíticos:

- **Sustancias de activación endotelial:**

- Molécula de adhesión intercelular-1 soluble (ICAMs-1).

- **Marcadores de inflamación:**

- PCR ultrasensible.
- Interleuquina-6 (IL-6).

- **Sistema fibrinolítico y parámetros de coagulación:**

- Inhibidor del activador del plasminógeno tipo I (PAI-1).

- Fibrinógeno.

- **Producto del tejido adiposo:**

- Leptina.

- **Metabolismo hidrocarbonado:**

- Glucosa basal.
- Insulina basal.
- HOMA.
- Índice insulina/glucosa.

- **Metabolismo lipídico:**

- Colesterol total, triglicéridos, HDLc, LDLc, Apolipoproteína A-I (Apo-AI), Apolipoproteína B (Apo B), Lipoproteína (a) [Lp (a)] y ácidos grasos libres.

- **Otros:**

- Hematimetría.
- Perfil bioquímico general: ácido úrico, urea, creatinina, proteínas totales, GOT y GPT, GGT, albúmina, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, colinesterasa, CPK, LDH, amilasa, sodio, potasio, cloro, calcio y fósforo.
- Hormonas tiroideas: TSH, T4 libre.
- Testosterona, 17 β -estradiol.

3.3. Medidas antropométricas:

3.3.1. Peso (P).

Se determinó con el niño en ropa interior y descalzo en báscula que precisaba fracciones de 100 gramos, de marca Atlántida Año-Sayol.

3.3.2. Talla (T).

Se utilizaron tallímetros de la marca Atlántida Año-Sayol con precisión de 0,1 cm. Los niños se medían en bipedestación, mirando al frente con el vértex tangente al tope móvil, alineando la cabeza siguiendo la línea trago comisural, sin zapatos, con los talones desnudos apoyados sobre la base fija de la báscula, procurando que contactaran con el listón de la misma, el occipucio, hombros, nalgas y talones.

3.3.3. Medida de los perímetros.

Se realizaron con cinta métrica, flexible e inextensible, colocando a los niños en bipedestación, con el abdomen relajado, los miembros superiores colgando junto a los costados y con los pies juntos.

Se tomaron las siguientes medidas:

- Circunferencia de la *cintura*: pasando la cinta métrica por una línea horizontal equidistante de la última costilla y la cresta iliaca, a nivel del ombligo.
- Circunferencia de la *cadera*: con la cinta de forma horizontal, a nivel de las caderas, a la altura de los trocánteres mayores.

3.3.4. Índices derivados de medidas antropométricas.

A partir de las medidas obtenidas se calcularon los siguientes índices:

- *Índice de masa corporal o de Quetelet (IMC)*:

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso (kg)}}{\text{Talla}^2 (\text{m}^2)} = \text{Kg/m}^2$$

Tras el cálculo de este índice, en cada uno de los pacientes y, utilizando las tablas de Hernández y cols. como referencia, los niños eran incluidos en el grupo de obesos si el IMC era superior al P90 para su edad y talla en dichas tablas.

- *Índice cintura/cadera*: cociente entre la circunferencia de la cintura (cm) y el perímetro de la cadera.

3.4. Medida de la tensión arterial.

La determinación se realizó con los niños en decúbito supino tras reposo de al menos 10 minutos, aprovechando la entrevista y recogida de datos a los padres. La estimación se realizó a partir de la media aritmética de dos observaciones diferentes separadas, como mínimo, por cinco minutos de intervalo.

Para la medición se utilizó el método auscultatorio con esfigmomanómetro de mercurio marca Pymah-Trimline con apreciaciones de 5 mm de mercurio y estetoscopio ordinario Littman 2113-R. Las dimensiones del manguito utilizado eran de 11 cm de anchura por 36 cm de longitud, cuyas dimensiones permitió cubrir los 2/3 del brazo del niño en el momento de la toma. Se consideró tensión arterial sistólica (TAS) la audición del primer ruido de Korotkoff y tensión arterial diastólica (TAD) la cuarta fase, que corresponde al cambio de tonalidad de los ruidos con apagamiento súbito de los tonos.

4. MÉTODOS ANALÍTICOS

4.1. Muestras.

La extracción venosa se realizó en la zona antecubital, sin éstasis venoso, entre las 8 y 9 de la mañana tras 12 horas de ayuno y fueron efectuadas por el personal de enfermería del centro de salud correspondiente en cada caso o del hospital. Procuramos seguir las recomendaciones del Lipid Research Clinics 1982 para evitar modificaciones en las muestras por venoestasis y hemólisis.

Se utilizaron jeringas tipo Luer y agujas de 0,9 x 25 mm. (Becton Dickinson, Fabersanitas SA).

Se obtuvo plasma (para la determinación de PAI-1 y fibrinógeno) y suero [en tubos de 5 cc provistos de gel separador y activador del coágulo Venojet R (Terumo Europe N. V.)] para la cuantificación del resto de determinaciones analíticas.

Las muestras con sangre total se recogieron en diferentes tubos para obtener suero y plasma. Tras la formación del coágulo en los tubos de suero, se centrifugaron las muestras y se separó el suero para las determinaciones.

El plasma se obtuvo mezclando 1 parte de solución de citrato de sodio (0,11 mol/L) con 9 partes de sangre venosa y centrifugando a 3000 g durante 15 min. a 4°C. Tras separar el plasma en alícuotas se congeló inmediatamente a -45°C hasta la realización del ensayo, al igual que el suero. Para la determinación de PAI-1 utilizamos en la extracción tubos (Diatube H, Diagnostica Stago) que contienen citrato sódico, ácido cítrico e inhibidores de la agregación plaquetaria.

4.2. Determinaciones analíticas.

4.2.1. Sustancias de activación endotelial:

4.2.1.1. ICAMs-1

La molécula de adhesión intercelular-1 se determinó por un test inmunoenzimático (sICAM-1 ELISA, Inmuno-biological laboratories, Hamburg), en analizador de microplacas (Biokit de Biochem Immunosystems). El límite de detección del método fue 3,3 ng/ml. El coeficiente de variación intraensayo e interensayo fue 4,1% y 7,66%, respectivamente.

Fundamento de la prueba

La técnica se basa en la unión de ICAMs-1 contenida en la muestra con los anticuerpos dirigidos contra ICAMs humano (de tipo monoclonal murino) fijados en la fase sólida (placa con micropocillos), y con los anticuerpos (también monoclonal murino) conjugados con HRP (enzima peroxidasa de rábano) presentes en la solución de incubación, formándose los complejos sandwiches tras una hora de incubación. El contenido de ICAMs-1 en la muestra estará en función de la cantidad de complejos formados.

Tras dicha incubación, hay un paso de lavado retirándose en el proceso el conjugado HRP no ligado, y se incuba con el cromógeno (tetrametil-bencidina y peróxido de hidrógeno en buffer al 0,02%). La actividad enzimática (HRP) que se une a la fase sólida se determina por colorimetría, tras incubar durante diez minutos, la medida se hace frente a la solución de sustrato-cromógeno. La concentración de ICAMs-1 en la muestra será directamente proporcional a la intensidad de color.

Se construye una curva de calibración con diferentes concentraciones de ICAMs-1 conocidas, utilizada como medida de evaluación de la técnica.

4.2.2. Marcadores de inflamación:

4.2.2.1. PCR ultrasensible

La PCR ultrasensible se midió por nefelometría con reactivos (N High Sensitivity CRP, Dade Behring, Marburg GmbH) y nefelómetro (Nephelometer Analyzer II) de Dade Behring. El límite de detección típico para la PCR es de 0,175 mg/l. El coeficiente de variación intraensayo fue de 3,1%, 3,8% y 3,4% para concentraciones de 0,5, 1,1 y 2,1 mg/l. El CV interensayo fue de 2,5%, 3,8% y 2,1% para un contenido de PCR de 0,5, 1,3 y 2,1 mg/l.

Principio del método

Las partículas de poliestireno recubiertas con un anticuerpo monoclonal (ratón) específico contra la PCR humana, al mezclarse con muestras que contienen PCR forman agregados, los cuales van a dispersar el rayo de luz incidente. La intensidad de la luz dispersada depende de la concentración de la correspondiente proteína en la muestra. La valoración se hace por comparación con un estándar de concentración conocida.

4.2.2.2. IL-6

La IL-6 se determinó por un enzimoimmunoensayo (Quantikine human IL-6, RD systems, Wiesbaden-Nordenstat, Germany) en analizador de microplacas (Biokit de Biochem Immunosystems). El límite de detección del método fue menor de 0,70 pg/ml. El coeficiente de variación para concentraciones de 16,8 pg/ml, 97,7 pg/ml y 186 pg/ml fue 4,2%, 1,6% y 2%, respectivamente. El CV interensayo para concentraciones de 17,2 pg/ml, 101 pg/ml y 191 pg/ml fue 6,4%, 3,3% y 3,8%, respectivamente.

Fundamento de la prueba

Esta técnica comienza incubando un anticuerpo dirigido contra IL-6 humano (monoclonal murino) en fase sólida (microplaca) con la IL-6 de la muestra y estándares que se quiere medir. Después de un lavado que retira todas las sustancias no unidas se añade el anticuerpo (policlonal) marcado enzimáticamente (peroxidasa de rábano), incubando durante dos horas.

Tras un nuevo lavado que retira en el proceso el conjugado peroxidasa de rábano no ligado se añade una solución sustrato con el cromógeno (tetrametilbencidina y peróxido de hidrógeno estabilizado), incubándose veinte minutos. La intensidad del color será directamente proporcional a la actividad enzimática que se une a la fase sólida y, por tanto, a la cantidad de IL-6 existente en la muestra.

Se construye una curva de calibración con diferentes concentraciones de IL-6 conocidas, utilizada como medida de evaluación de la técnica.

4.2.3. Sistema fibrinolítico y parámetros de coagulación:

4.2.3.1. PAI-1

La medida del inhibidor del activador tisular del plasminógeno se hizo con un enzimoimmunoensayo por la técnica de sandwich (ELISA) (IMUBIND Plasma PAI-1 ELISA, American Diagnostica Inc), en inmunoanalizador de microplacas (Biokit de Biochem Immunosystems). El límite inferior de detección es 1 ng/ml. El coeficiente de variación intraensayo fue 3,7% y 4% para concentraciones de PAI-1 de 11,3 ng/ml y 40,3 ng/ml, respectivamente. Para dichas concentraciones el CV interensayo fue 4,9% y 4,3%, respectivamente.

Principio del procedimiento

Esta técnica comienza incubando durante una hora un anticuerpo dirigido contra PAI-1 humano (monoclonal de ratón) en fase sólida (microplaca) con el PAI-1 de la muestra y estándares que se quiere medir. Después se añade el anticuerpo anti-PAI-1 humano (policlonal) marcado enzimáticamente (peroxidasa), incubando durante otra hora.

Tras un lavado que retira en el proceso el conjugado peroxidasa no ligado se añade una solución sustrato con el cromógeno (ortofenilenediamina), incubándose doce minutos. La intensidad del color será directamente proporcional a la actividad enzimática que se une a la fase sólida y, por tanto, a la cantidad de PAI-1 existente en la muestra.

Se construye una curva de calibración con diferentes concentraciones de PAI-1 conocidas, utilizada como medida de evaluación de la técnica.

4.2.3.2.- Fibrinógeno

El fibrinógeno se determinó por el método coagulativo de Clauss (fibrinogen-C, HemosIL™, Milano, Italy) en un coagulómetro automático (ACL Futura Plus, Instrumentation Laboratories). El coeficiente de variación fue de 4,9%.

Principio de la prueba

El logaritmo del tiempo de coagulación es inversamente proporcional al logaritmo del nivel de fibrinógeno cuando se añade una elevada concentración de trombina al plasma citratado, diluido en solución tamponada.

El coagulómetro permite una lectura automática de la prueba mediante una recta de calibración previamente realizada y conservada en su memoria.

4.2.4. Producto del tejido adiposo:

4.2.4.1. Leptina

La leptina se realizó por enzimoimmunoensayo (Quantikine human leptin, RD systems, Wiesbaden-Nordenstadt, Germany) en analizador de microplacas (Biokit de Biochem Immunosystems). El límite de detección del método fue menor de 7,8 pg/ml. El coeficiente de variación intraensayo para concentraciones de 64,5, 146 y 621 pg/ml fue 3,3, 3 y 3,2%, respectivamente. El CV interensayo para concentraciones 65,7, 146 y 581 pg/ml fue 5,4, 4,2 y 3,5 %, respectivamente.

Fundamento de la prueba

Es un análisis inmunoenzimométrico de dos fases (análisis en “sandwich” para antígenos). En una primera incubación (dos horas), la leptina de la muestra se une a un anticuerpo dirigido contra leptina humana (monoclonal de ratón) en fase sólida (microplaca). Después de lavar cualquier sustancia no unida, se añade el anticuerpo

(monoclonal) conjugado con enzima (peroxidasa de rábano) (incubación de una hora). El contenido de leptina en la muestra estará en función de la cantidad de complejos sandwiches formados.

Tras dicha incubación, se retira el conjugado no ligado y se incuba con la solución sustrato que contiene el cromógeno (tetrametilbencidina y peróxido de hidrógeno estabilizado). La actividad enzimática que se une a la fase sólida se determina por colorimetría, tras incubar durante treinta minutos, la medida se hace frente a la solución de sustrato cromógeno. La concentración de leptina en la muestra será directamente proporcional a la intensidad del color.

Se construye una curva de calibración con diferentes concentraciones de leptina conocidas, utilizadas como medida de evaluación de la técnica.

4.2.5. Metabolismo hidrocarbonado:

4.2.5.1. Glucosa

La glucosa se midió por el método enzimático de la glucosa oxidasa (Keston 1956) en autoanalizador Olympus de Cormédica.

4.2.5.2. Insulina

La insulina se cuantificó por un inmunoensayo de quimioluminiscencia de partículas paramagnéticas (Access Ultrasensitive Insulin, Beckman Coulter) en autoanalizador Access (Beckman Coulter). El mínimo nivel detectable de insulina distinguible de cero es 0,03 $\mu\text{UI/ml}$ (0,21 pmol/l). Este análisis muestra un coeficiente de variación total inferior al 10% en el rango del ensayo.

Principios del procedimiento

Es un ensayo inmunoenzimático de un paso simultáneo (“sandwich”). Se añade una muestra a un vaso de reacción junto con conjugado de anticuerpo monoclonal de ratón anti-insulina con fosfatasa alcalina y partículas paramagnéticas recubiertas con anticuerpo monoclonal de ratón anti-insulina. La insulina en suero se une al anticuerpo en la fase sólida, mientras que el conjugado reacciona con un lugar antigénico diferente en la molécula de insulina.

Tras la incubación en un vaso de reacción, separación en un campo magnético y lavado, retirar los materiales no unidos a la fase sólida. Se añade al vaso de reacción un sustrato quimioluminiscente, Lumi-Phos* 530, y se mide la luz generada por la reacción utilizando un luminómetro. La producción de luz es directamente proporcional a la concentración de insulina en la muestra.

La cantidad de analito en la muestra se determina a partir de una curva de calibración de puntos múltiples almacenada.

4.2.5.3. HOMA

Del inglés homeostasis model assessment. Se calculó mediante la siguiente fórmula: $[\text{insulina (mU/L)} \times \text{glucosa (mmol/L)}] / 22,5$.

4.2.6. Metabolismo lipídico:

4.2.6.1. Colesterol total

Método colorimétrico enzimático (CHOD-PAD) automatizado en Olympus de Cormédica.

4.2.6.2. Triglicéridos

Se realizaron igualmente en autoanalizador Olympus por un método colorimétrico enzimático (GPO-PAP).

4.2.6.3. Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDLc)

Se determinó el colesterol tras bloquear las reacciones enzimáticas de las lipoproteínas diferentes de las lipoproteínas de alta densidad mediante el anticuerpo de la lipoproteína β antihumano (Olympus Diagnostica GmbH), con igual método que el colesterol total.

4.2.6.4. Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDLc)

El LDLc se calculó utilizando la fórmula de Friedewald.

4.2.6.5. Apolipoproteína A-I (Apo A-I)

Las Apo A-I fueron medidas por nefelometría con reactivos (N Antisuero contra Apolipoproteína A-I humana, Marburg GMBH) y nefelómetro (Nephelometer Analyzer II) de Dade Behring. El coeficiente de variación intraensayo fue 2,2% para una concentración de Apo-AI de 1,58 g/l. El CV interensayo fue de 5,7% para un contenido de Apo A-I de 1,45 g/l.

Principio del método

Las proteínas Apo A-I contenidas en el suero humano forman en una reacción inmunoquímica con anticuerpos específicos (conejo), inmunocomplejos los cuales pueden dispersar un rayo de luz incidente. La intensidad de la luz dispersada depende de la concentración de la correspondiente proteína en la muestra. La valoración se hace por comparación con un estándar de concentración conocida.

4.2.6.6. Apolipoproteína B (Apo B)

Se determinaron igualmente de forma automatizada (Nephelometer Analyzer II) por nefelometría (N Antisuero contra Apolipoprotein B humana, Marburg GmbH), ambos de Dade Behring. El coeficiente de variación intraensayo fue 1,9% para una concentración de Apo B de 1,04 g/l. El CV interensayo fue 2,4% para un contenido de Apo B de 1,08 g/l.

Fundamento de la prueba

Es igual al anterior. Las proteínas Apo B contenidas en el suero humano forman en una reacción inmunoquímica con anticuerpos específicos (conejo), inmunocomplejos los cuales pueden dispersar un rayo de luz incidente. La intensidad de la luz dispersada depende de la concentración de la correspondiente proteína en la muestra. La valoración se hace por comparación con un estándar de concentración conocida.

4.2.6.7. Lipoproteína (a) [Lp (a)]

Se midió de forma similar a las Apo A-I y B (Reactivo N Látex Lp (a), Dade Behring, Marburg GmbH) en Nephelometer Analyzer II de Dade Behring. La sensibilidad analítica del ensayo es de 0,002 g/l. El coeficiente de variación intraensayo fue 4,1% e interensayo 3,1% para una concentración de 0,43 g/l.

Principio del método

Las partículas de poliestireno recubiertas con anticuerpos (conejo) específicos contra la Lp (a) humana al mezclarse con las muestras que contienen Lp (a) forman agregados, en los cuales se va a dispersar el rayo de luz incidente. La intensidad de la luz dispersada depende de la concentración de la correspondiente proteína en la muestra. La valoración se hace por comparación con un estándar de concentración conocida.

4.2.6.8. Ácidos grasos libres (AGL)

Los AGL se cuantificaron con un test colorimétrico enzimático (NEFA C ACS-ACOD Method, Wako Chemicals GmbH), por un procedimiento no automatizado.

4.2.7. Otros

4.2.7.1. Hematimetría

Las determinaciones hematológicas se realizaron automáticamente en el contador ADVIA-120 de Bayer Diagnóstico.

Se analizaron: número de hematíes, hematocrito, hemoglobina, volumen corpuscular medio, concentración media de hemoglobina, concentración corpuscular media de hemoglobina, número de plaquetas y su volumen medio, número de leucocitos y porcentaje de neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos.

4.2.7.2. Perfil bioquímico general

Las determinaciones de Urea, Creatinina, Proteínas totales, Albúmina, Fosfatasa alcalina, bilirrubina total, ALT, AST, γ GT, Colinesterasa, CPK, LDH, Amilasa, Sodio, Potasio, Cloro, Calcio y Fósforo se realizaron, utilizando los procedimientos estandarizados que de forma rutinaria se emplean en laboratorio, con autoanalizador Olympus de Cormédica, con reactivos igualmente de Olympus Diagnostica GmbH.

4.2.7.3. Hormonas tiroideas

Tanto para la determinación de TSH como de T4 libre, utilizamos un inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas. Este procedimiento emplea micropartículas paramagnéticas recubiertas de una molécula de captura específica para la sustancia a analizar cuya concentración se va a medir. El procedimiento se realizó de

forma automática en autoanalizador Architect i 2000 SR de Abbott Laboratories, con reactivos igualmente de Abbott.

4.2.7.4. Hormonas sexuales

La cuantificación de 17 β -estradiol y testosterona se realizó con reactivos y autoanalizador (Architect) de Abbott Laboratories, empleando un inmunoensayo competitivo y medida por una reacción luminiscente.

5. PROTOCOLO DE TRATAMIENTO

1. Dieta:

Debe aportar menos energía que la requerida para mantener el peso corporal, ser nutricionalmente adecuada para mantener la masa magra y el crecimiento lineal, y ser aceptable por el paciente.

La restricción calórica en función del grado de obesidad:

1.1 Obesidad moderada (IMC entre percentil 90 y 97, sin alteraciones bioquímicas): dieta de 1200-1500 calorías, según edad. Esto supone una dieta equilibrada con una reducción del 25-30% de la ingesta calórica habitual. Suele ser útil indicar que coman lo mismo que los demás miembros de la familia pero en plato de postre, con lo que se evitan problemas psicológicos derivados de las dietas estrictas.

1.2 Obesidad grave (IMC superior al p97): aporte calórico suficiente para cubrir las necesidades de un sujeto con peso relativo del 120% del peso ideal para la talla. La dieta de 1500 calorías diarias supone una reducción con respecto a la ingesta calórica habitual de hasta un 40% en este grupo.

Cuando se instaura un régimen hipocalórico con respecto al que venía recibiendo el paciente, se produce en 48 horas cetosis, que suele ser bien tolerada clínicamente, y conlleva un cierto grado de anorexia que ayuda a mantener la dieta. No se deben

recomendar a largo plazo dietas de calorías por lo que una vez conseguida una reducción de peso a los tres meses, se puede aconsejar una distribución de los alimentos en las diferentes comidas.

2 Ejercicio físico:

Cualquier actividad física que suponga evitar sedentarismo, realice cierto gasto energético y aumente la movilidad debe recomendarse. Se puede empezar por andar y subir escaleras sistemáticamente, y cada vez más rápido. Después practicar ejercicio programado; 3-5 veces por semana, elegir actividades que diviertan, y debe estar incluido dentro del tratamiento global de cambio de vida, por lo que tiene que poder ser compaginado con las actividades escolares.

3 Modificación de la conducta:

Automatización de ingesta y actividad física, cambio de patrones de alimentación... encaminados a conseguir un autocontrol frente a las comidas y a la mejora de la autoestima.

Entregaremos a los pacientes y su familia unas recomendaciones por escrito que faciliten la reducción de peso. También se dará a cada familia un dossier explicativo (características de los distintos alimentos, alimentos recomendados, prácticas para una alimentación saludable... realizado básicamente con esquemas, imágenes, gráficos.. que faciliten su lectura y comprensión) sobre los principios prácticos de una alimentación saludable, incluyendo además información acerca de la obesidad y sus complicaciones.

6. CONTROL DE CALIDAD

El laboratorio utilizado para la realización de todas las determinaciones analíticas dispone de un Plan de Evaluación y Mejora Continua de la Calidad para asegurar la fiabilidad de los resultados analíticos. Trabajando con objetivos de calidad basados en la Variabilidad Biológica, lo que permite marcar objetivos tanto para la imprecisión como para la inexactitud, tomando como base del cálculo la variación biológica aleatoria que presentan todas las magnitudes analíticas. Para los parámetros

donde no se dispone de datos de Variabilidad Biológica, se han utilizados las Normas de Calidad CLIA, vigentes en Estados Unidos para la acreditación de Laboratorios Clínicos.

El cumplimiento de los objetivos se valoraron con controles tanto internos como externos, participando en los programas de calidad de la Sociedad Española de Química Clínica, la Asociación Española de Biopatología Médica y la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia.

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la comparación de medias comenzaremos por ensayar la homogeneidad de las varianzas con el test F de Snedecor y el ajuste a la normalidad con la prueba de X². En el caso de distribución normal utilizaremos la t de Student. Si la distribución no es normal utilizaremos pruebas no paramétricas, recurriendo al test de Wilcoxon para evaluar la diferencia estadística entre grupos.

La dependencia entre variables cuantitativas se estudiará con el coeficiente de correlación de Pearson. Para el estudio de la asociación entre variables con distribución diferente a la normal, se utilizó el coeficiente de concordancia de Kendall.

Para establecer si el grado de asociación entre dos variables era independiente o estaba influido por la acción de otras variables dependientes se usaron técnicas de regresión múltiple.

Los valores anormales fueron excluidos por el método de Reed. Los resultados se expresan como la media \pm el error estándar de la media, y en su caso como el intervalo de confianza del 95% (I.C. 95%).

En todos los casos, la significación estadística se considera a partir de $p < 0,05$.

IV.- RESULTADOS

1. PROCESO DE SELECCIÓN Y SEGUIMIENTO

El total de niños estudiados se dividieron en dos grupos, obesos y no obesos (control), en función de su IMC. El estudio en el primer grupo se realizó en tres tiempos, a nivel basal y tras tratamiento, a los tres y nueve meses de seguimiento, respectivamente. Con objeto de valorar si la variación en el IMC o en la insulinemia basal e índice HOMA después de ambos periodos de tratamiento influía en el cambio de todos los parámetros estudiados se estudió la correlación entre cada par de variables. Las modificaciones se expresan como la diferencia entre los niveles después de los tres meses y los basales y de igual forma a los nueve meses (Figura 1).

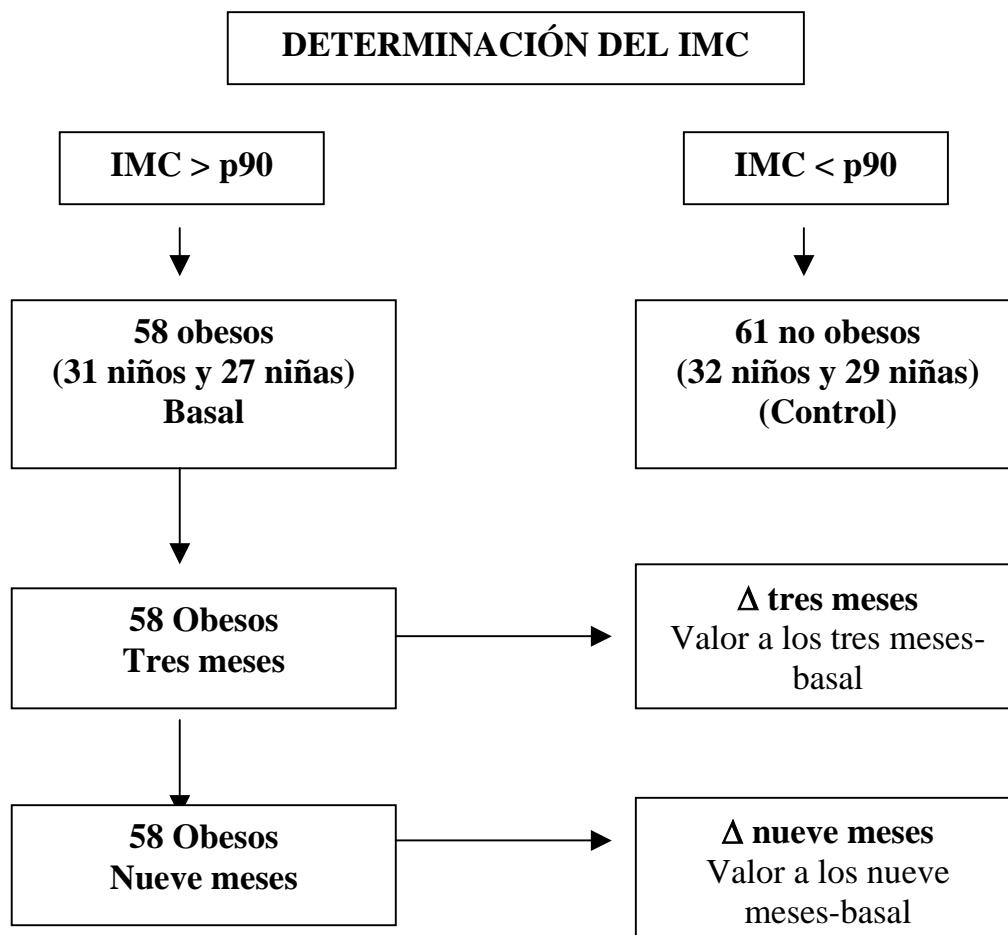


Figura 1. Esquema del proceso de selección seguido.

2. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LOS DOS GRUPOS ESTUDIADOS, OBESOS Y NO OBESOS (CONTROL).

2.1. Características antropométricas, bioquímicas y hematimetría de los grupos estudiados.

2.1.1. Características antropométricas y descriptivas.

Las principales características que describen los dos grupos estudiados se recogen en la Tabla 1.

Tabla 1. Comparación de las características descriptivas de los grupos estudiados.

	Obesos (n = 58)	Control (n = 61)	p =
Niño/Niña	31/ 27	32/ 29	NS
Edad (años)	7,99 ± 0,150	7,74 ± 0,110	0,178
Peso (kg)	41,24 ± 0,846	27,28 ± 0,630	< 0,001
Talla (cm)	133,04 ± 1,130	127,21 ± 1,021	< 0,001
Índice Ct/Cd	0,911 ± 0,010	0,836 ± 0,005	< 0,001
Índice Ct/MI	1,473 ± 0,016	1,460 ± 0,012	0,514
IMC (kg/m²)	23,44 ± 0,290	16,73 ± 0,178	< 0,001

Los resultados se expresan como la media ± el error estándar de la media. NS= no significativo; Índice Ct/Cd= índice cintura/cadera; Índice Ct/MI= índice cintura/muslo. IMC= índice de masa corporal.

2.1.2. Perfil bioquímico.

De las variables analizadas es interesante señalar el aumento significativo de ácido úrico en los niños obesos (Tabla 2).

Tabla 2. Comparación de los niveles de ácido úrico en obesos vs control.

	Obesos (n = 58)	Control (n = 61)	p =
Ácido úrico (mg/dl)	3,93 ± 0,12	3,62 ± 0,07	0,025

Los resultados se expresan como la media ± el error estándar de la media.

2.1.3. Hematimetría

La hematimetría no presentó datos de interés, no encontrando diferencias significativas en ninguna de las determinaciones realizadas, de igual forma tampoco observamos valores patológicos en ninguna de las mismas. En la tabla 3 se reflejan los parámetros más relacionados con nuestro tema de estudio.

Tabla 3. Comparación de los valores hematimétricos.

	Obesos (n = 58)	Control (n = 61)	p =
Leucocitos (x 10³/μl)	7,45 ± 0,158	7,15 ± 0,237	0,299
Hematocrito (%)	40,99 ± 0,298	40,40 ± 0,326	0,185
Plaquetas (x 10³/μl)	289,86 ± 9,825	281,35 ± 8,315	0,508

Los resultados se expresan como la media ± el error estándar de la media.

2.2. Estudio del metabolismo hidrocarbonado.

Tanto los niveles de glucosa como los de insulina (Figura 2) y la medida de resistencia a la insulina HOMA fueron significativamente superiores en los niños obesos (Tabla 4). Por el contrario, el índice insulina/glucosa fue similar en ambos grupos.

Tabla 4. Comparación de las variables relacionadas con el metabolismo hidrocarbonado.

	Obesos (n = 58)	Control (n = 61)	p =
Glucosa (mg/dl)	90,54 ± 1,10	85,97 ± 0,71	< 0,001
Índice insulina/glucosa	0,069 ± 0,004	0,073 ± 0,009	0,895
HOMA	1,484 ± 0,108	1,165 ± 0,058	0,009

Los resultados se expresan como la media ± el error estándar de la media.

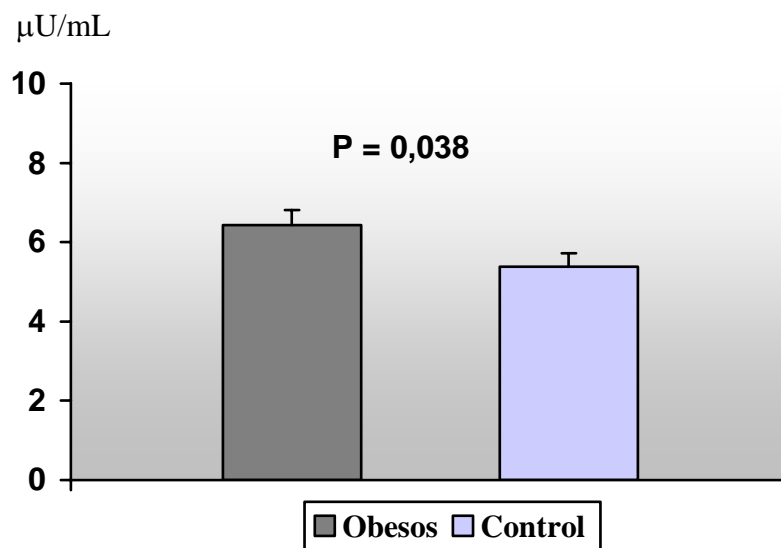


Figura 2.- Comparación de los niveles basales de insulina.

Se representa la media ± el error estándar de la media.

2.3. Valores de lípidos

2.3.1. Colesterol y triglicéridos

Los niveles de colesterol total [(media \pm EEM) 175,93 mg/dL \pm 3,4 obesos vs 171,65 mg/dL \pm 3,21 control] fueron similares en ambos grupos, no encontrando diferencias significativas entre ellos (Figura 3). Por el contrario, la concentración de triglicéridos (intervalo de confianza del 95% 63,52 – 78,03 mg/dL obesos vs 49,14 – 56,04 mg/dL no obesos) fue significativamente superior en los niños obesos (Figura 3) respecto del grupo control.

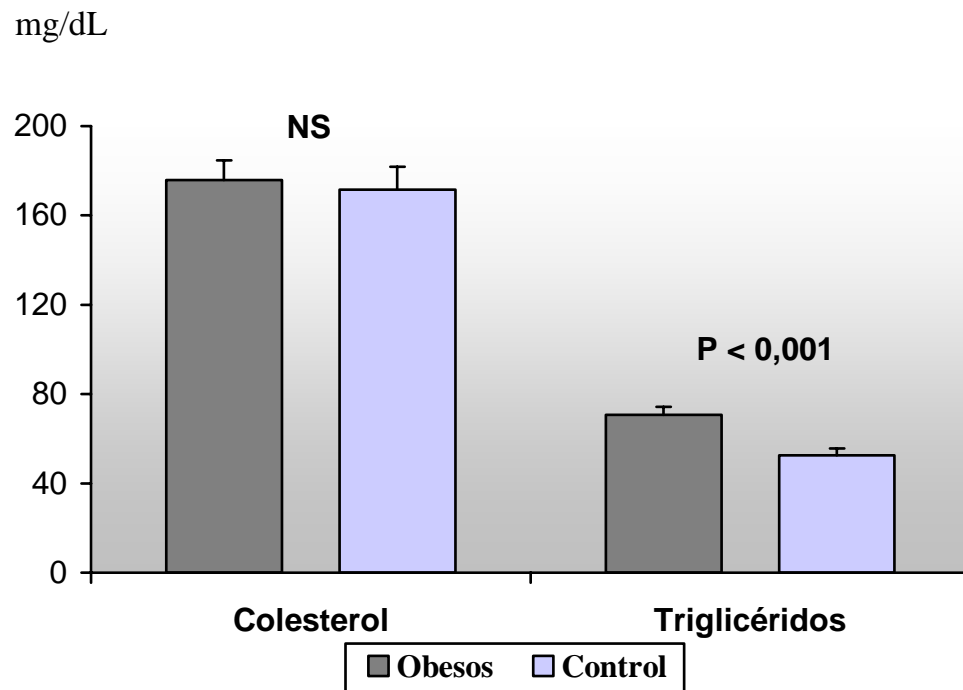


Figura 3. Comparación de los niveles de colesterol y triglicéridos.

Se representa la media \pm el error estándar de la media.

2.3.2. Apolipoproteínas y Lipoproteína (a)

Los niños obesos tenían concentraciones mayores de Lp (a), aunque no significativas (I.C. 95% 14,28 – 27,90 mg/dL obesos vs 11,39 – 21,39 mg/dL control). Sí fueron significativamente superiores los niveles de Apo B e inferiores los de Apo-AI en el grupo de obesos respecto al control (Tabla 5).

Tabla 5. Comparación de las concentraciones de apolipoproteínas y lipoproteína (a).

	Obesos (n = 58)	Control (n = 61)	p =
Apo- AI (mg/dL)	146,39 ± 2,71	160,90 ± 2,74	< 0,001
Apo B (mg/dL)	75,53 ± 2,10	69,76 ± 1,45	0,024
Lp (a) (mg/dl)	21,09 ± 3,12	16,39 ± 2,55	0,243

Los resultados se expresan como la media ± el error estándar de la media.

2.3.3. Ácidos grasos libres

La concentración de ácidos grasos libres [(media ± error estándar de la media) 0,547 ± 0,027 mmol/L obesos vs 0,505 ± 0,021 mmol/L control] no mostró diferencias significativas entre ambos grupos.

2.3.4. Lipoproteínas

El colesterol de las LDL no mostró diferencias significativas entre ambos grupos [(media \pm error estándar de la media) $110,8 \pm 3,1$ mg/dL obesos vs $104,7 \pm 2,8$ mg/dL control) (Figura 4).

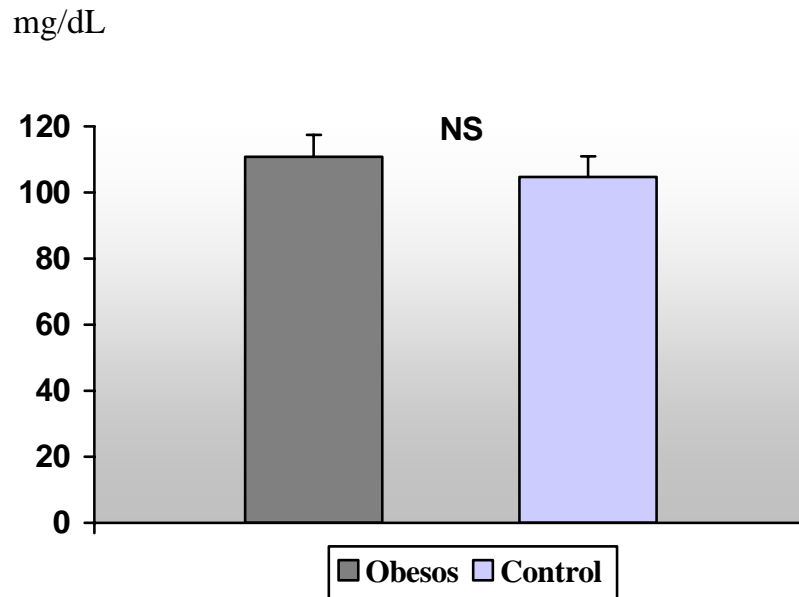


Figura 4. Concentración de colesterol de las LDL.

Se representa la media \pm el error estándar de la media. NS= no significativo.

Sí se encontraron diferencias significativas en los niveles de colesterol de las HDL [(media \pm error estándar de la media) $50,91 \pm 1,37$ mg/dL obesos vs $56,46 \pm 1,34$ mg/dL control), siendo significativamente inferior en los niños obesos (Figura 5).

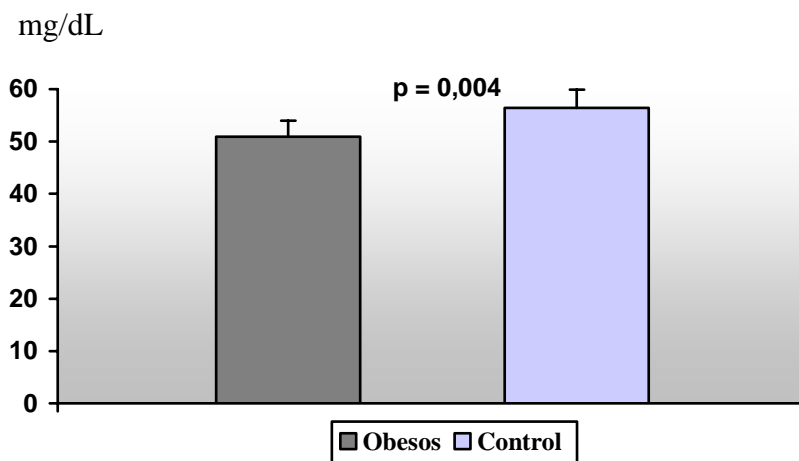


Figura 5. Concentración de colesterol de las HDL.

Se representa la media \pm el error estándar de la media.

2.4. Niveles de tensión arterial

Tanto las cifras de tensión arterial sistólica [(media \pm error estándar de la media) $101,83 \pm 1,55$ mmHg obesos vs $88,85 \pm 1,2$ mmHg control) como de diastólica ($62,64 \pm 1,14$ mmHg obesos vs $52,21 \pm 1,06$ mmHg control) fueron significativamente superiores en el grupo de obesos (Figura 6), sin llegar en ningún caso a ser patológicos.

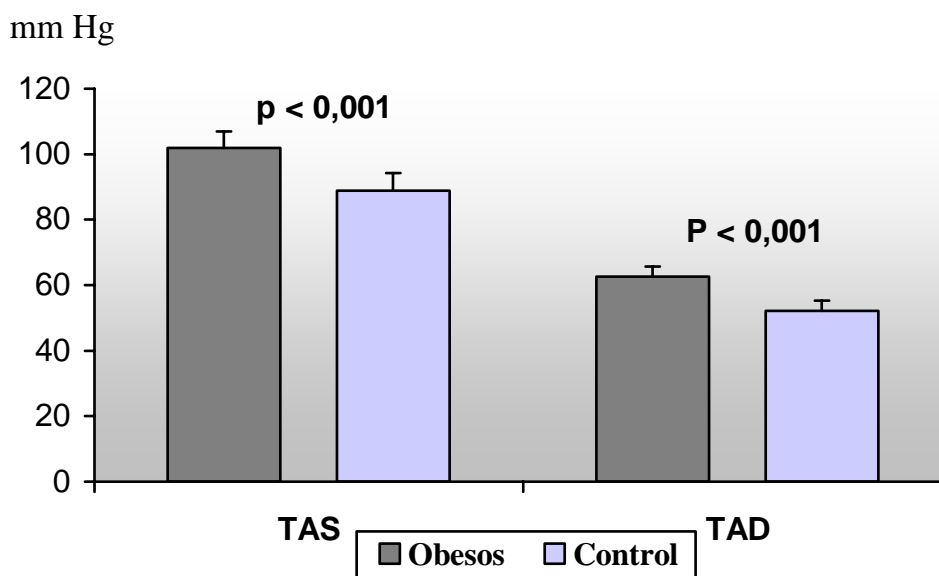


Figura 6. Cifras de tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD).

Se representa la media \pm el error estándar de la media.

2.5. Hormonas sexuales

La concentración de 17β -estradiol fue similar en ambos grupos (Tabla 6). Los niños obesos tenían niveles significativamente inferiores de testosterona, no obstante, el índice androgénico libre no presentó diferencias entre obesos y no obesos (Tabla 6).

Tabla 6. Comparación de los valores de hormonas sexuales.

	Obesos (n = 58)	Control (n = 61)	p =
<i>17β-estradiol (nmol/L)</i>	36,83 \pm 1,371	37,12 \pm 2,062	0,908
<i>Testosterona (nmol/L)</i>	0,562 \pm 0,032	0,657 \pm 0,033	0,041
<i>FAI</i>	1,31 \pm 0,123	1,28 \pm 0,102	0,850

Los resultados se expresan como la media \pm el error estándar de la media. FAI: Índice androgénico libre.

2.6. Hormonas tiroideas

Los valores de hormonas tiroideas no marcaron diferencias entre grupo de estudio y control.

Tabla 7. Comparación de los niveles de hormonas tiroideas.

	Obesos (n = 58)	Control (n = 61)	p =
<i>TSH (μU/mL)</i>	2,636 \pm 0,152	2,798 \pm 0,136	0,428
<i>T4 libre (ng/dL)</i>	1,182 \pm 0,024	1,207 \pm 0,025	0,565

Los resultados se expresan como la media \pm el error estándar de la media.

2.7. Marcadores de disfunción endotelial

2.7.1. Molécula de adhesión celular: ICAMs.

El grupo de niños obesos (Figura 7) presentó incrementos significativos de ICAMs [(media \pm error estándar de la media) $281,44 \pm 9,77$ ng/mL obesos vs $248,93 \pm 5,29$ ng/mL control) respecto de los niños no obesos.

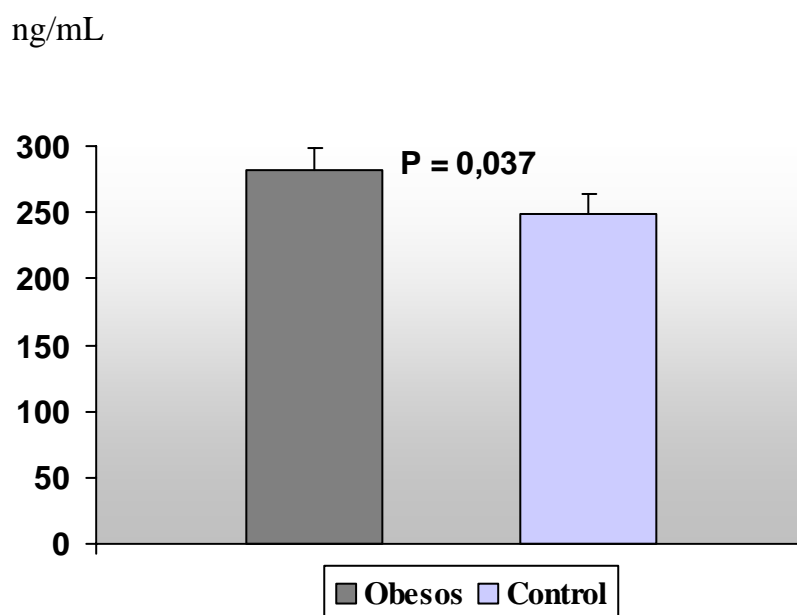


Figura 7. Concentración de ICAMs.

Se representa la media \pm el error estándar de la media.

2.8. Marcadores de inflamación.

2.8.1. Proteína C reactiva (PCR).

La concentración de PCR fue significativamente superior en los niños obesos (Figura 8) respecto del grupo control [(media \pm el error estándar de la media) $2,21 \pm 0,26$ mg/L obesos vs $0,92 \pm 0,22$ mg/L control).

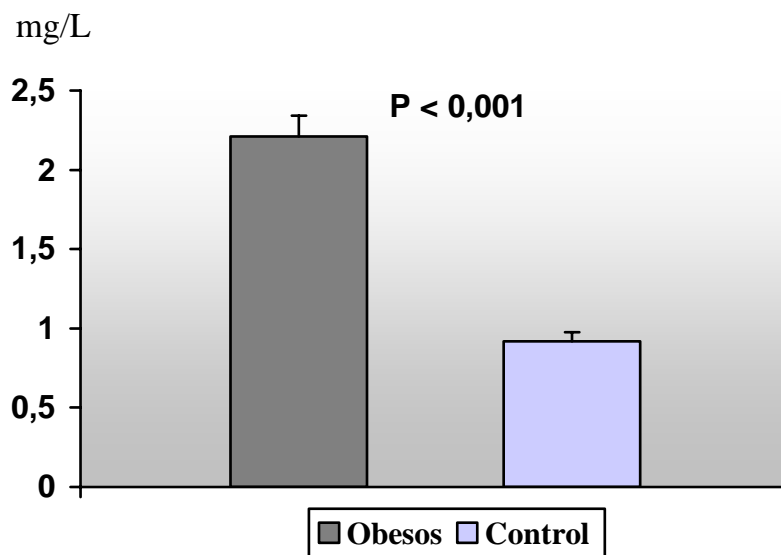


Figura 8. Comparación de los niveles de PCR..

Se representa la media \pm el error estándar de la media.

2.8.2. Interleuquina 6 (IL-6).

La IL-6, aunque superior en el grupo de obesos, no llegó a alcanzar diferencia significativa entre los dos grupos (Tabla 8).

Tabla 8. Niveles de IL-6 en obesos vs control.

	Obesos (n = 58)	Control (n = 61)	p =
IL-6 (pg/mL)	1,87 \pm 0,19	1,71 \pm 0,24	0,604

Los resultados se expresan como la media \pm el error estándar de la media.

2.9. Parámetros de la coagulación y fibrinólisis.

2.9.1. Valores de fibrinógeno.

El grupo de niños obesos (Figura 9) presentó incrementos significativos de fibrinógeno [(media \pm el error estándar de la media) $2,83 \pm 0,08$ g/L obesos vs $2,25 \pm 0,06$ g/L control) respecto de los niños no obesos.

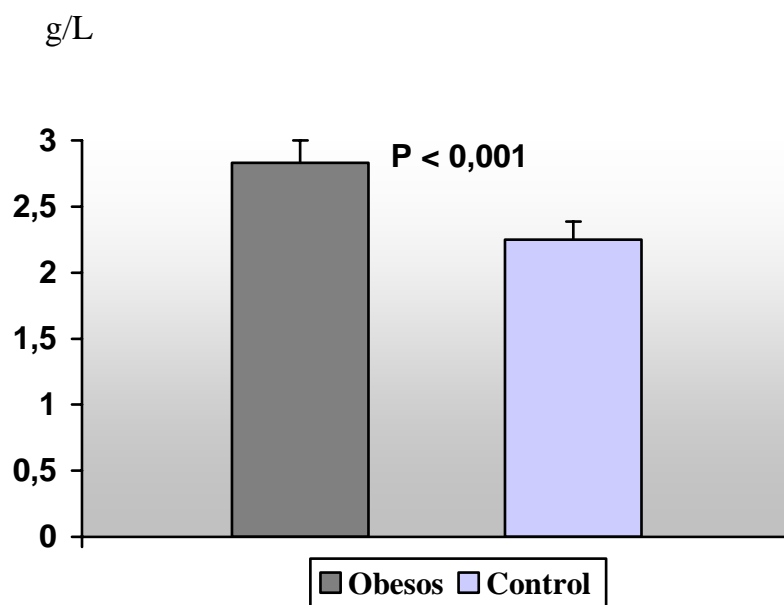


Figura 9. Concentración de fibrinógeno.

Se representa la media \pm el error estándar de la media.

2.9.2. Inhibidor del activador tisular del plasminógeno tipo 1 (PAI-1).

Destaca especialmente esta variable por el aumento importante que encontramos en los niños obesos (Figura 10) con relación a los no obesos [(media \pm el error estándar de la media) $32,18 \pm 2,79$ ng/mL obesos vs $20,51 \pm 1,9$ ng/mL control).

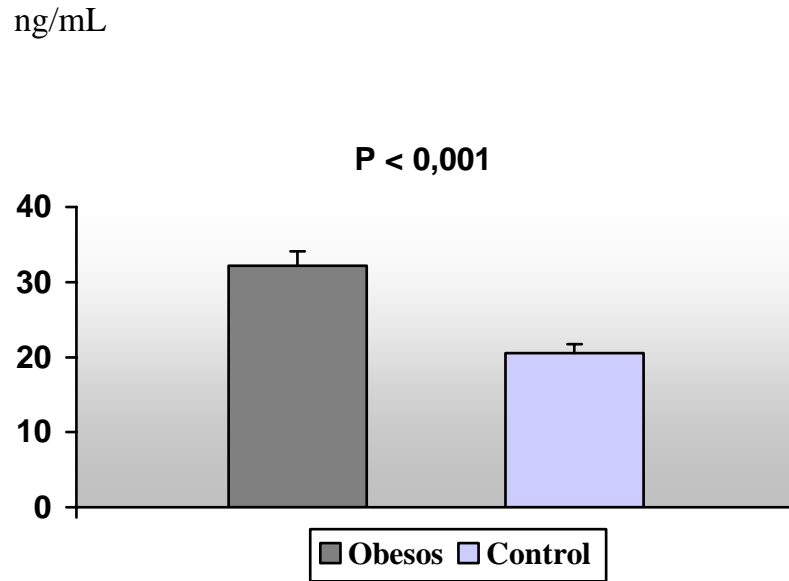


Figura 10. Comparación de la concentración de PAI-1.

Se representa la media \pm el error estándar de la media.

2.10. Producto del tejido adiposo: leptina.

Al igual que el PAI-1, destaca por la elevación importante que encontramos en los niños obesos (Figura 11) respecto a los no obesos [(media \pm el error estándar de la media) $19,36 \pm 1,39$ ng/mL obesos vs $4,68 \pm 0,62$ ng/mL).

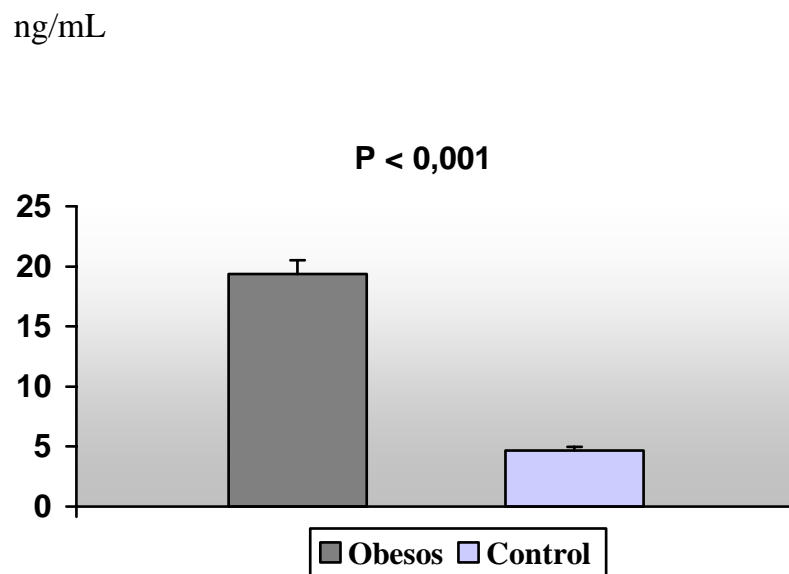


Figura 11. Comparación de los niveles de leptina.

Se representa la media \pm el error estándar de la media.

3. ANÁLISIS BIVARIABLE EN EL GRUPO DE OBESOS A NIVEL BASAL

3.1. Asociación entre los trastornos metabólicos relacionados con el síndrome de resistencia a la insulina y el IMC e índices de resistencia a la insulina en el grupo de obesos.

Para cada uno de los distintos aspectos metabólicos estudiados (perfil bioquímico, metabolismo hidrocarbonado, perfil lipídico y tensión arterial), en los parámetros considerados de interés, se estudió su correlación, tanto con el IMC como con los niveles de insulina y el HOMA.

3.1.1. Análisis de correlación lineal simple entre el ácido úrico y el IMC y niveles basales de insulina y HOMA.

El ácido úrico se correlacionó de forma positiva y significativa con los tres parámetros (IMC, concentración de insulina y HOMA) (Tabla 9).

Tabla 9. Coeficientes de correlación simple (r) entre el ácido úrico y el IMC e insulina/HOMA, en el grupo de obesos.

		IMC	Insulina	HOMA
Ácido úrico	r =	0,437	0,317	0,280
	p =	0,001	0,023	0,045

p = grado de significación estadística.

3.1.2. Análisis de correlación lineal simple entre el IMC y el metabolismo hidrocarbonado en los sujetos obesos.

La concentración de insulina basal y el HOMA (Tabla 10) parecen depender del grado de obesidad (correlación significativa con el IMC).

Tabla 10. Coeficientes de correlación lineal simple (r) entre IMC y metabolismo hidrocarbonado, en el grupo de obesos.

		IMC
Insulina	r =	0,409
	p =	0,002
HOMA	r =	0,391
	p =	0,004

p = grado de significación estadística.

3.1.3. Análisis de correlación lineal simple entre los parámetros lipídicos y el IMC y los niveles basales de insulina y el HOMA.

Hubo correlación positiva entre la concentración de triglicéridos y el IMC, así como negativa entre el mismo y el colesterol de las HDL (Tabla 11), ambas significativas (Figura 12).

La Apo-AI también se asoció, al igual que la HDL, de forma negativa con el IMC. Ésta y el resto de lípidos se ilustra en la Tabla 11.

Por otra parte, las concentraciones de triglicéridos, HDLc y Apo-AI, en este grupo basal de obesos, se asociaron de forma significativa tanto con el nivel de insulina basal (Figura 13) como con el HOMA (Tabla 11). El colesterol total y el LDLc no se correlacionaron con la insulina ni con esta medida de resistencia a la misma.

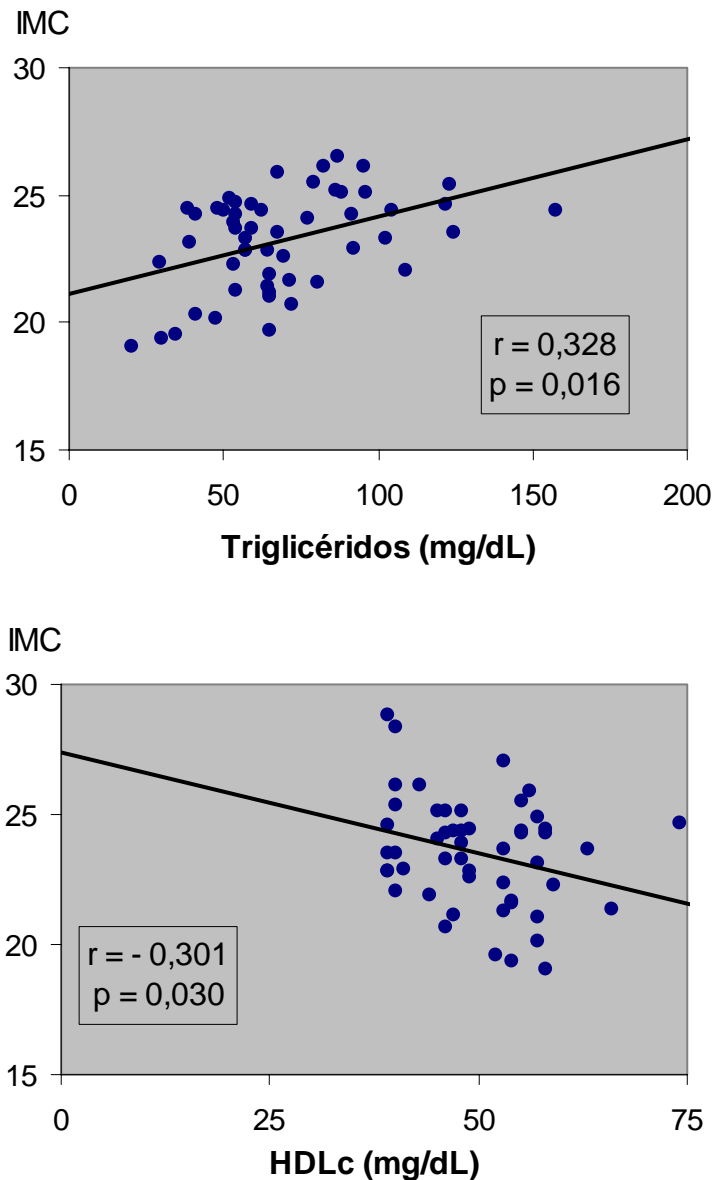


Figura 12. Correlación entre la concentración de triglicéridos y el índice de masa corporal y entre HDLc e IMC en los niños obesos.

r = coeficiente de correlación de Pearson; p = grado de significación estadística.

Tabla 11. Coeficientes de correlación simple (r) entre los parámetros lipídicos y el IMC y los niveles basales de insulina y HOMA.

		IMC	Insulina	HOMA
Colesterol	r =	0,104	0,060	0,053
	p =	0,456	0,666	0,704
Triglicéridos	r =	0,328	0,480	0,430
	p =	0,016	< 0,001	0,001
HDL-c	r =	-0,301	-0,333	-0,274
	p =	0,030	0,015	0,046
LDL-c	r =	0,073	0,085	0,066
	p =	0,589	0,543	0,638
Apo-AI	r =	-0,290	-0,351	-0,295
	p =	0,037	0,010	0,032
Apo-B	r =	0,180	0,137	0,105
	p =	0,206	0,332	0,458
Apo B/Apo A	r =	0,293	0,428	0,376
	p =	0,035	0,001	0,005
Lp a	r =	0,018	0,077	0,072
	p =	0,900	0,589	0,615

p = grado de significación estadística.

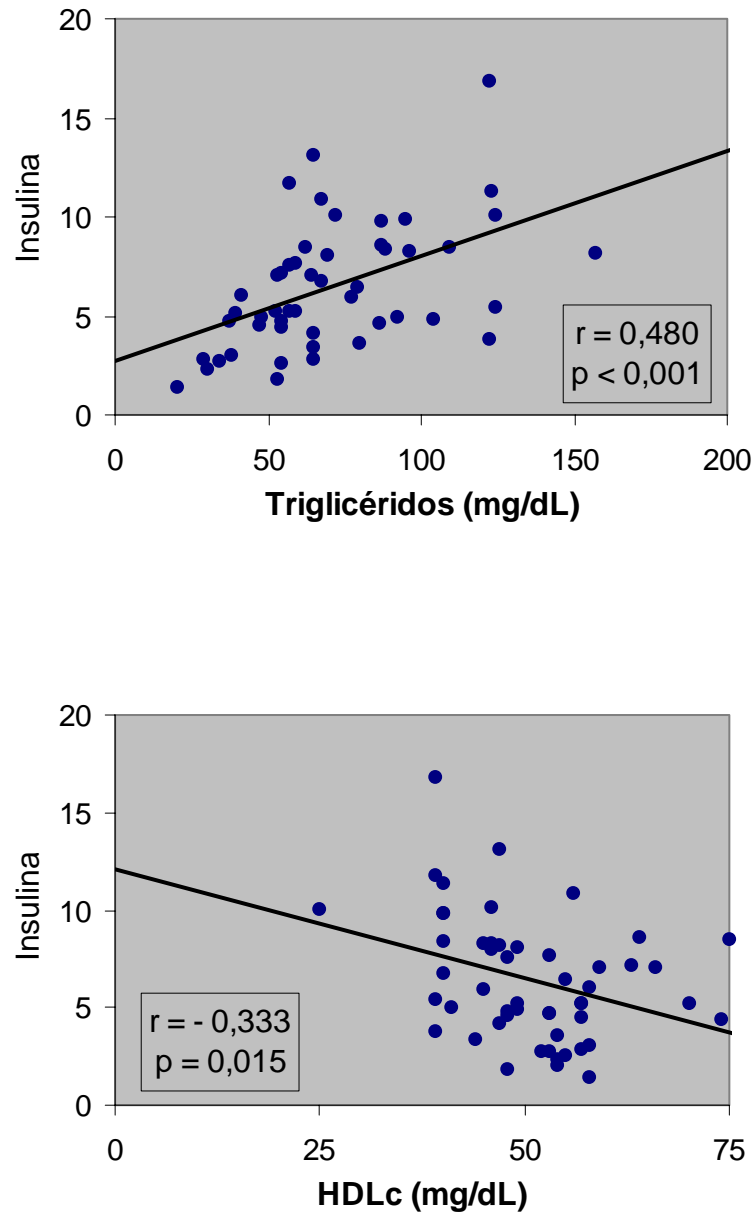


Figura 13. *Correlación entre la concentración de triglicéridos y la insulinemia basal y entre HDLc e insulinemia en los niños obesos. La insulina se expresa en $\mu\text{U/mL}$.*

r = coeficiente de correlación de Pearson; p = grado de significación estadística.

3.1.4. Análisis de correlación lineal simple entre los ácidos grasos libres y el IMC y los niveles basales de insulina y el HOMA.

Los ácidos grasos libres se correlacionaron de forma positiva y significativa con el IMC, en cambio, no parecen depender ni de la insulina ni de la resistencia a la misma (HOMA) (Tabla 12).

Tabla 12. Coeficiente de correlación simple (r) entre los ácidos grasos libres y el IMC y la insulina/HOMA.

		IMC	Insulina	HOMA
Ácidos grasos libres	r =	0,402	0,105	0,091
	p =	0,003	0,471	0,533

p = grado de significación estadística.

3.1.5. Análisis de correlación lineal simple entre los niveles de tensión arterial e IMC y nivel de insulina y HOMA.

Los niveles de tensión arterial no fueron dependientes de ninguno de los tres parámetros (IMC, insulina y HOMA) (Tabla 13).

Tabla 13. Coeficientes de correlación lineal simple (r) entre los niveles de tensión arterial y el IMC y la insulina/HOMA.

		IMC	Insulina	HOMA
TA sistólica	r =	0,166	-0,129	-0,052
	p =	0,234	0,377	0,720
TA diastólica	r =	0,133	-0,072	0,024
	p =	0,340	0,620	0,868

p = grado de significación estadística.

3.2. Análisis de correlación lineal entre marcadores de disfunción endotelial (ICAMs) y el IMC y la insulina basal/HOMA.

La molécula de adhesión celular ICAMs se correlacionó, en el grupo de obesos, de forma positiva y significativa con el IMC (Figura 14), pero no lo hizo con la insulina ni con HOMA (Tabla 14).

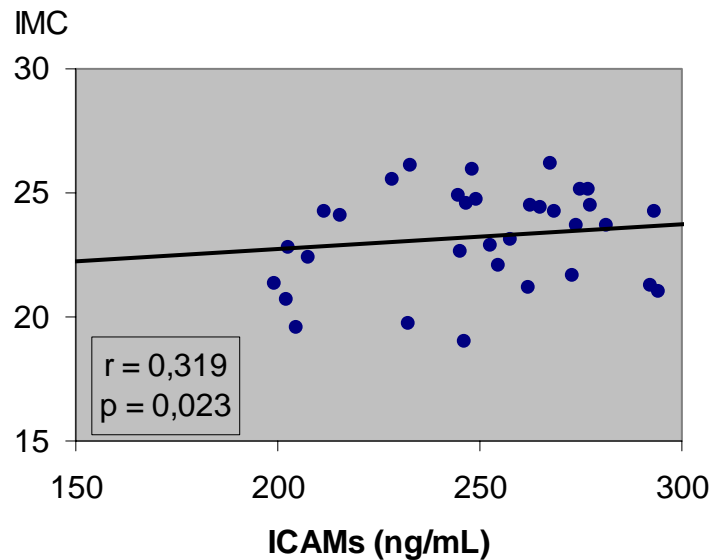


Figura 14. Correlación entre ICAMs e IMC.

r = coeficiente de correlación de Pearson; p = grado de significación estadística.

Tabla 14. Coeficientes de correlación simple (r) entre ICAMs e IMC y la insulina/HOMA.

		IMC	Insulina	HOMA
ICAMs	r =	0,319	-0,090	-0,089
	p =	0,023	0,532	0,537

p = grado de significación estadística.

3.3. Asociación entre marcadores de inflamación y el IMC y la insulinemia basal/HOMA.

La PCR ultrasensible parece depender del grado de obesidad, correlacionándose de forma significativa con el IMC y de la insulina/HOMA (Figura 15). Lo mismo ocurre para la IL-6 (Figura 16).

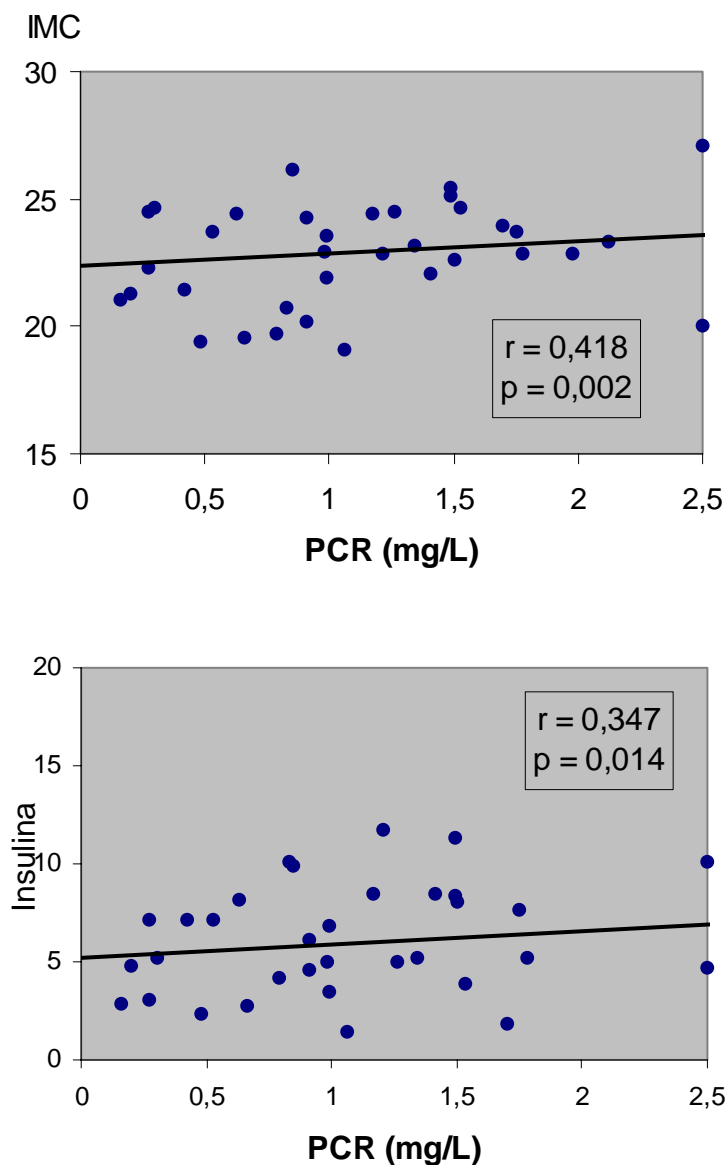


Figura 15. Correlación de la PCR con el IMC y la insulina. La insulina se expresa en $\mu\text{U/mL}$.

r = coeficiente de correlación de Pearson; p = grado de significación estadística.

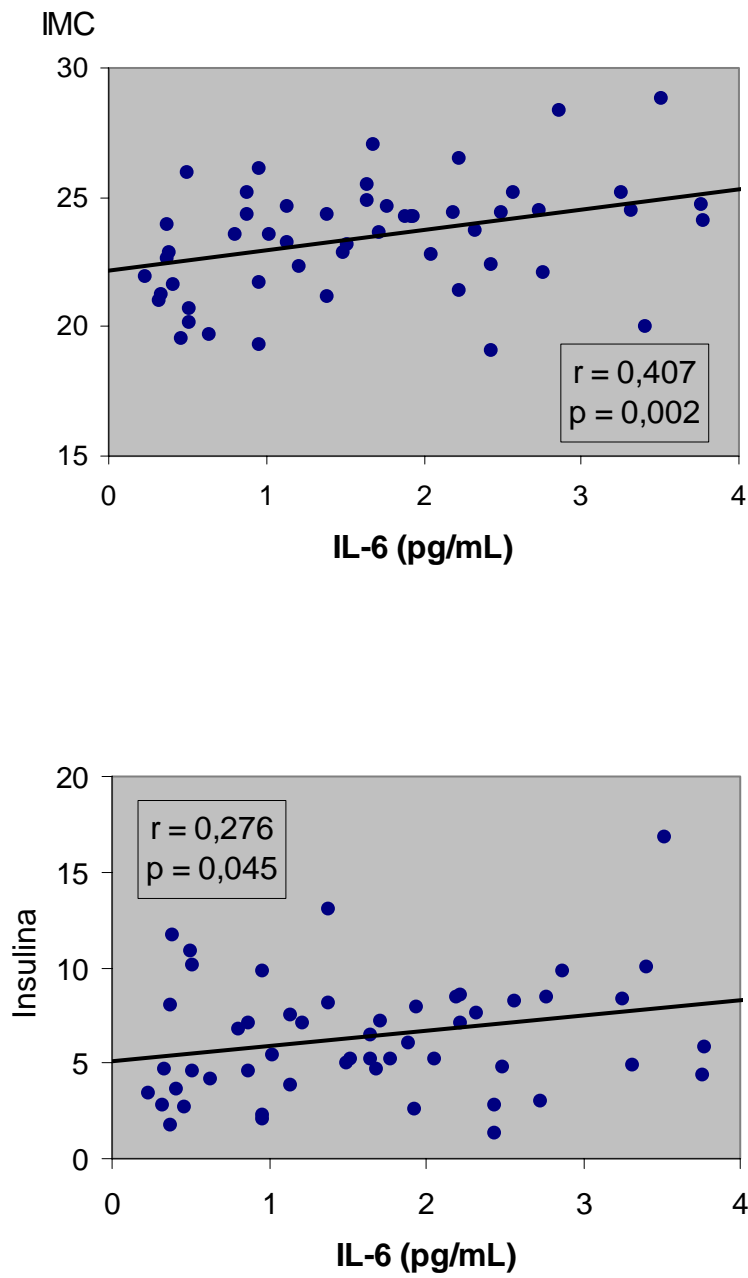


Figura 16. Correlación de IL-6 con el IMC y con la insulina. La insulina se expresa en $\mu\text{U/mL}$.

r = coeficiente de correlación de Pearson; p = grado de significación estadística.

3.4. Análisis de correlación entre los parámetros de la hemostasia seleccionados y el IMC y la concentración basal de insulina/HOMA.

El fibrinógeno no parece depender del grado de obesidad (IMC) ni de la insulina/HOMA (Tabla 15).

En cambio, el PAI-1 se correlacionó con el IMC, la insulina (Figura 17) y el HOMA (Tabla 15).

Tabla 15. Coeficientes de correlación simple (r) entre los parámetros de la hemostasia seleccionados y el IMC y la insulina/HOMA.

		IMC	Insulina	HOMA
Fibrinógeno	r =	-0,090	0,169	0,186
	p =	0,570	0,282	0,237
PAI-1	r =	0,340	0,408	0,423
	p =	0,015	0,002	0,001

p = grado de significación estadística.

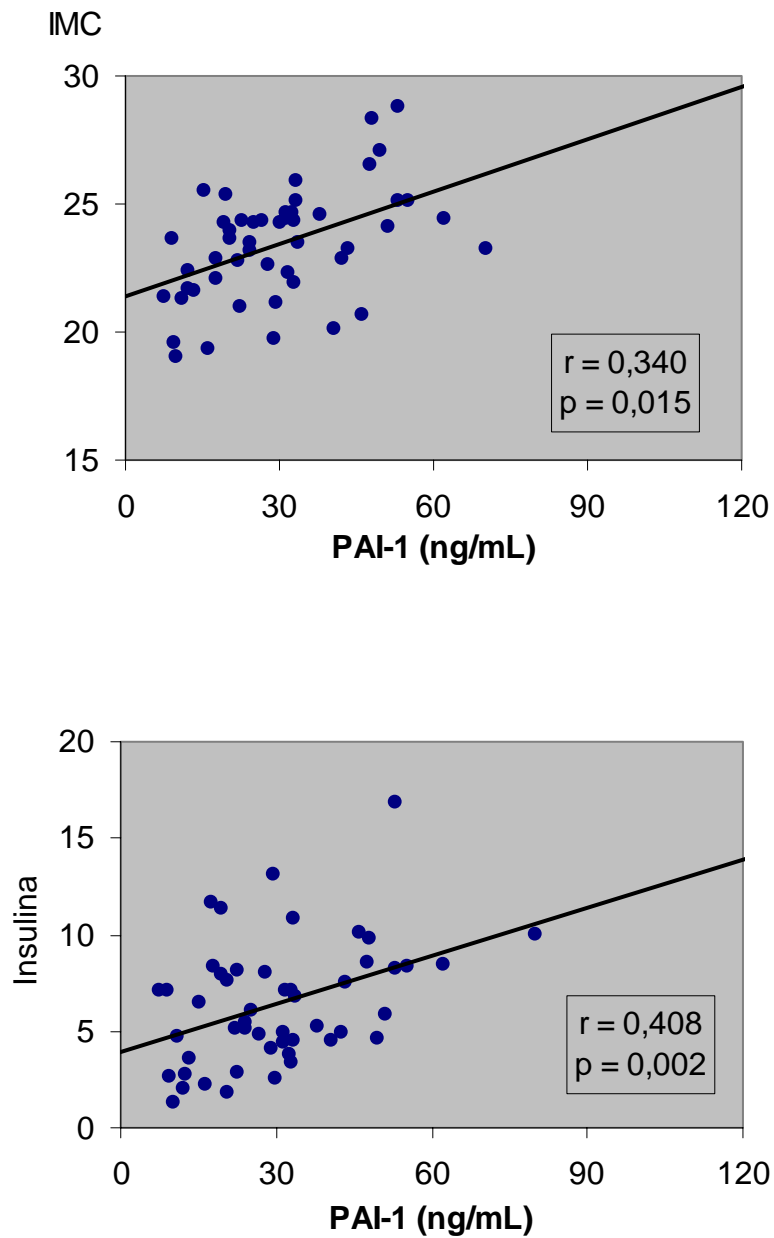


Figura 17. Correlación entre PAI-1 y el IMC y la insulina, en el grupo de obesos. La insulina se expresa en $\mu\text{U/mL}$.

R = coeficiente de correlación de Pearson; p = grado de significación estadística.

3.5. Análisis de correlación lineal simple entre el producto del tejido adiposo leptina y el IMC y la insulina/HOMA.

En el grupo de obesos, los niveles de leptina parecen depender tanto de la obesidad (correlación significativa y positiva con el IMC), como de los niveles de insulina (Figura 18) y de la resistencia a la insulina (HOMA) (para ésta última $r = 0,597$ y $p < 0,001$).

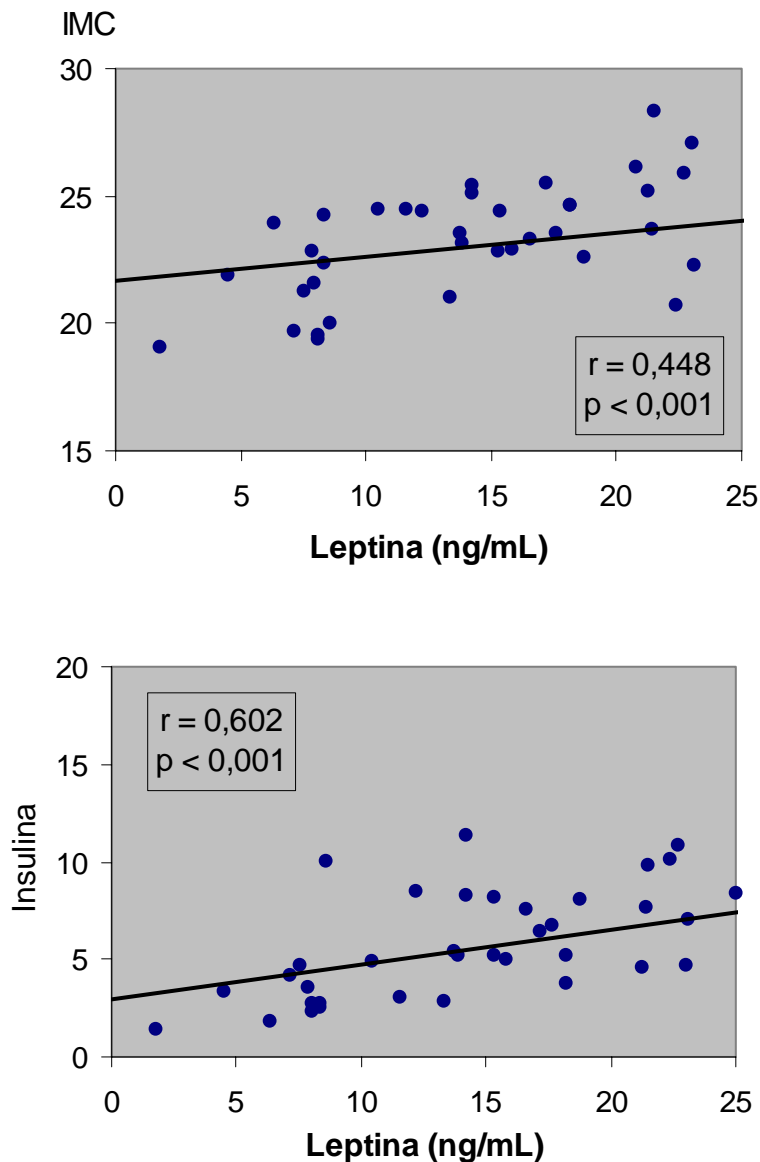


Figura 18. Correlación de la leptina con el IMC y la insulina. La insulina se expresa en $\mu\text{U/mL}$.

r = coeficiente de correlación de Pearson; p = grado de significación estadística.

4. ANÁLISIS MULTIVARIABLE EN EL GRUPO DE OBESOS A NIVEL BASAL.

Para aquellos parámetros en los que se encontró asociación con más de una variable, realizamos un estudio de regresión múltiple global, con objeto de determinar las variables que pueden ser consideradas como factores independientes de predicción.

4.1. Análisis de correlación lineal múltiple para los trastornos metabólicos relacionados con el SRI.

Tabla 16 . Análisis de regresión lineal múltiple para la concentración de ácido úrico.

Variable	B	EE (B)	p
IMC	0,1113	0,0546	0,047
Insulina	0,2248	0,1717	0,196
HOMA	-0,7189	0,6801	0,295
Constante	0,8242	1,1984	0,495

B: Coeficiente de regresión. EE (B): Error estándar del coeficiente de regresión.

R cuadrada ajustada: 0,143

Significación global: 0,016

Sólo el IMC es factor de predicción independiente para el ácido úrico.

Tabla 17. Análisis de regresión lineal múltiple para la concentración de triglicéridos.

Variable	B	EE (B)	p
IMC	4,5017	1,9469	0,025
Insulina	13,3741	5,5175	0,019
HOMA	-43,8649	21,8514	0,050
Constante	-55,8110	43,1781	0,202

B: Coeficiente de regresión. EE (B): Error estándar del coeficiente de regresión.

R cuadrado ajustada: 0,2501

Significación global 0,001

Las tres variables analizadas (IMC, insulina y HOMA) son factores de predicción independientes para los triglicéridos.

Tabla 18. Análisis de regresión lineal múltiple para la concentración de HDLc.

Variable	B	EE (B)	p
IMC	-0,8523	0,4778	0,082
Insulina	-3,5674	1,7543	0,048
HOMA	12,6465	7,2006	0,086
Constante	74,7245	10,4196	0,000

B: Coeficiente de regresión. EE (B): Error estándar del coeficiente de regresión.

R cuadrado ajustada: 0,2190

Significación global 0,004

La concentración de insulina, corregido para el IMC y HOMA, fue factor de predicción independiente para el HDLc.

Tabla 19. Análisis de correlación lineal múltiple para la concentración de Apo-AI.

Variable	B	EE (B)	p
IMC	-1,0574	1,0363	0,313
Insulina	-7,7368	3,9394	0,050
HOMA	26,9836	16,1421	0,102
Constante	183,7073	22,3891	1,000

B: Coeficiente de regresión. EE (B): Error estándar del coeficiente de regresión.

R cuadrado ajustada: 0,1492

Significación global 0,020

Sólo la concentración de insulina es factor de predicción independiente para la Apo-AI.

Tabla 20. Análisis de regresión lineal múltiple para el cociente Apo B/A.

Variable	B	EE (B)	p
IMC	-0,0046	0,0085	0,592
Insulina	0,0598	0,0326	0,049
HOMA	-0,1557	0,1337	0,251
Constante	0,4644	0,1855	0,016

B: coeficiente de regresión. EE (B): Error estándar del coeficiente de regresión.

R cuadrada ajustada: 0,2423

Significación global 0,002

Para el cociente Apo B/A sólo la insulina fue factor de predicción independiente.

4.2. Análisis de correlación lineal múltiple para las variables de la inflamación.

Tabla 21. Análisis de regresión lineal múltiple para la concentración de PCR.

Variable	B	EE (B)	p
IMC	0,3450	0,1264	0,008
Insulina	0,0898	0,4111	0,828
HOMA	0,1282	1,6288	0,937
Constante	-6,6687	2,7871	0,020

B: Coeficiente de regresión. EE (B): Error estándar del coeficiente de regresión.

R cuadrado ajustada: 0,1937

Significación global 0,004

El IMC, corregido para la insulina y HOMA, fue factor de predicción independiente para la PCR.

Tabla 22. Análisis de regresión lineal múltiple para la concentración de IL-6.

Variable	B	EE (B)	p
IMC	0,1661	0,0709	0,023
Insulina	-0,0238	0,2323	0,918
HOMA	0,2942	0,9224	0,751
Constante	-2,4877	1,5650	0,118

B: Coeficiente de regresión. EE (B): Error estándar del coeficiente de regresión.

R cuadrado ajustada: 0,119

Significación global 0,026

Sólo el IMC es factor de predicción independiente para la IL-6.

4.3. Análisis de correlación lineal múltiple para las variables de la hemostasia.

Tabla 23. Análisis de regresión lineal múltiple para la concentración de PAI-1.

Variable	B	EE (B)	p
IMC	2,8289	0,9083	0,003
Insulina	-0,8926	2,7865	0,750
HOMA	6,8036	11,1074	0,543
Constante	-41,3621	19,7996	0,042

B: coeficiente de regresión. EE (B): Error estándar del coeficiente de regresión.

R cuadrado ajustada: 0,2530

Significación global 0,001

Para el PAI-1 sólo el IMC fue factor de predicción independiente.

4.4. Análisis de correlación lineal múltiple para el producto del tejido adiposo leptina.

Tabla 24. Análisis de regresión lineal múltiple para la concentración de leptina.

Variable	B	EE (B)	p
IMC	1,2025	0,5779	0,042
Insulina	0,8322	1,8937	0,662
HOMA	3,4634	7,5188	0,647
Constante	-19,1472	12,7564	0,139

B: Coeficiente de regresión. EE (B): Error estándar del coeficiente de regresión.

R cuadrado ajustada: 0,3799

Significación global < 0,001

El IMC, corregido para la insulina y HOMA, fue factor de predicción independiente para la leptina.

5. MODIFICACIONES DE LOS DISTINTOS PARÁMETROS Y SU CORRELACIÓN CON LA VARIACIÓN DEL IMC A LOS 3 Y 9 MESES DE SEGUIMIENTO.

Para valorar si la variación en el IMC después de un periodo de 3 y 9 meses de intervención influía en el cambio de los distintos parámetros estudiados se estudió la correlación entre la modificación de ambas variables en estos dos periodos. La variación del IMC y de los distintos parámetros estudiados se expresó como la diferencia entre los niveles después de los tres o nueve meses y los niveles basales, respectivamente.

El número de niños que descendieron su IMC a los tres y nueve meses de tratamiento se ilustra en la tabla 25.

Tabla 25. Número de niños y porcentaje que descendieron su IMC a los 3 y 9 meses de seguimiento.

	3 meses Δ IMC	9 meses Δ IMC
Descenso del IMC 0,5 - 1	10/58 (17,24%)	9/58 (15,51%)
Descenso del IMC >1	21/58 (36,20%)	16/58 (27,58%)

5.1. Correlación entre la variación de los trastornos metabólicos relacionados con el síndrome de resistencia a la insulina y la del IMC a los 3 y 9 meses de seguimiento.

Para cada uno de los distintos aspectos metabólicos estudiados (perfil bioquímico, metabolismo hidrocarbonado, perfil lipídico y tensión arterial), en

los parámetros considerados de interés, se estudió la correlación entre la modificación de cada variable y la variación del IMC, a los tres y nueve meses de seguimiento.

5.1.1. Análisis de correlación entre la variación de las variables bioquímicas seleccionadas y la modificación del IMC.

A los tres meses, se observa una correlación significativa entre las variaciones del IMC y las del ácido úrico. Dicha asociación se mantiene a los nueve meses (Tabla 26).

Tabla 26. Relación entre los cambios (Δ) en las variables bioquímicas y las variaciones (Δ) en el IMC, a los tres y nueve meses de seguimiento.

		3 meses Δ IMC	9 meses Δ IMC
Δ Ácido úrico	r =	0,310	0,278
	p =	0,027	0,045

r = coeficiente de correlación de Pearson; p = grado de significación estadística.

5.1.2. Correlación entre la variación de los parámetros lipídicos y la modificación del IMC.

No se objetiva una correlación significativa entre variación del IMC y variación del colesterol, triglicéridos, LDLc y del cociente Apo B/A, ni a los tres ni a los nueve meses. Existe una asociación entre las variaciones del IMC y del HDLc y Apo-AI a los tres meses, que no se mantiene a los nueve y es próxima a la significación para la Apo B, Lp a y ácidos grasos libres a los tres meses, que tampoco persiste a los nueve (Tabla 27).

Tabla 27. Relación entre las variaciones (Δ) de los parámetros lipídicos y los cambios (Δ) del IMC.

		3 meses Δ IMC	9 meses Δ IMC
Δ Colesterol	r =	0,058	0,038
	p =	0,664	0,784
Δ Triglicéridos	r =	-0,016	0,011
	p =	0,901	0,934
Δ HDL-c	r =	0,295	-0,046
	p =	0,032	0,738
Δ LDL-c	r =	-0,024	-0,017
	p =	0,858	0,899
Δ Apo-AI	r =	0,308	0,239
	p =	0,024	0,118
Δ Apo-B	r =	0,242	0,054
	p =	0,077	0,709
Δ Apo B/AI	r =	0,057	-0,014
	p =	0,679	0,923
Δ Lp a	r =	0,260	-0,005
	p =	0,059	0,971
Δ Ácidos grasos libres	r =	0,266	0,245
	p =	0,053	0,117

r = coeficiente de correlación de Pearson, p = grado de significación estadística.

5.1.3. Correlación entre la variación del metabolismo hidrocarbonado y la modificación del IMC.

A los tres meses hay una relación entre modificaciones de la insulina e IMC, que está próxima a la significación a los nueve meses. Con el HOMA el comportamiento es similar en el tiempo, pero la relación es inferior. La glucosa, en cambio, no se modificó por variaciones en el IMC (Tabla 28).

Tabla 28. Relación entre los cambios (Δ) del metabolismo hidrocarbonado y las variaciones (Δ) en el IMC, a los 3 y 9 meses.

		3 meses Δ IMC	9 meses Δ IMC
Δ Insulina	r =	0,309	0,233
	p =	0,024	0,090
Δ HOMA	r =	0,272	0,173
	p =	0,050	0,206
Δ Glucosa	r =	-0,205	-0,187
	p =	0,129	0,182

5.1.4. Relación entre la variación de la TA y la del IMC.

A los nueve meses, el cambio de la TAS se relaciona con el del IMC. Con la TAD no existe asociación (Tabla 29).

Tabla 29. Relación entre los cambios (Δ) de la TAS y TAD y las variaciones (Δ) en el IMC, a los tres y nueve meses de seguimiento.

		3 meses Δ IMC	9 meses Δ IMC
Δ TAS	r =	-0,249	0,289
	p =	0,072	0,037
Δ TAD	r =	-0,219	0,233
	p =	0,158	0,132

5.2. Relación entre la variación de parámetros de endotelio, inflamación y hemostasia y cambio en el IMC.

La variación de ICAMs, como marcadora de disfunción endotelial, se correlacionó con la del IMC a los nueve meses (Tabla 30).

Al igual que ICAMs, los incrementos de los dos marcadores de inflamación, PCR ultrasensible e IL-6, también se relacionaron con el cambio en el IMC a los nueve meses (Figura 19).

En lo que respecta a los parámetros de hemostasia, la variación del fibrinógeno se relacionó con la del IMC igual que en los apartados anteriores a los nueve meses (Tabla 30). La modificación del PAI-1 es la que muestra la más clara relación con el cambio del IMC, tanto a los tres como a los nueve meses (Figura 20).

Tabla 30. Relación entre los cambios (Δ) de parámetros de endotelio, inflamación y hemostasia y las variaciones (Δ) en el IMC, a los tres y nueve meses de seguimiento.

		3 meses Δ IMC	9 meses Δ IMC
Δ ICAMs	r =	-0,024	0,275
	p =	0,865	0,046
Δ PCR	r =	0,083	0,319
	p =	0,561	0,023
Δ IL-6	r =	-0,062	0,305
	p =	0,665	0,029
Δ Fibrinógeno	r =	-0,160	0,336
	p =	0,323	0,015
Δ PAI-1	r =	0,357	0,290
	p =	0,009	0,037

r = coeficiente de correlación de Pearson; p = grado de significación estadística.

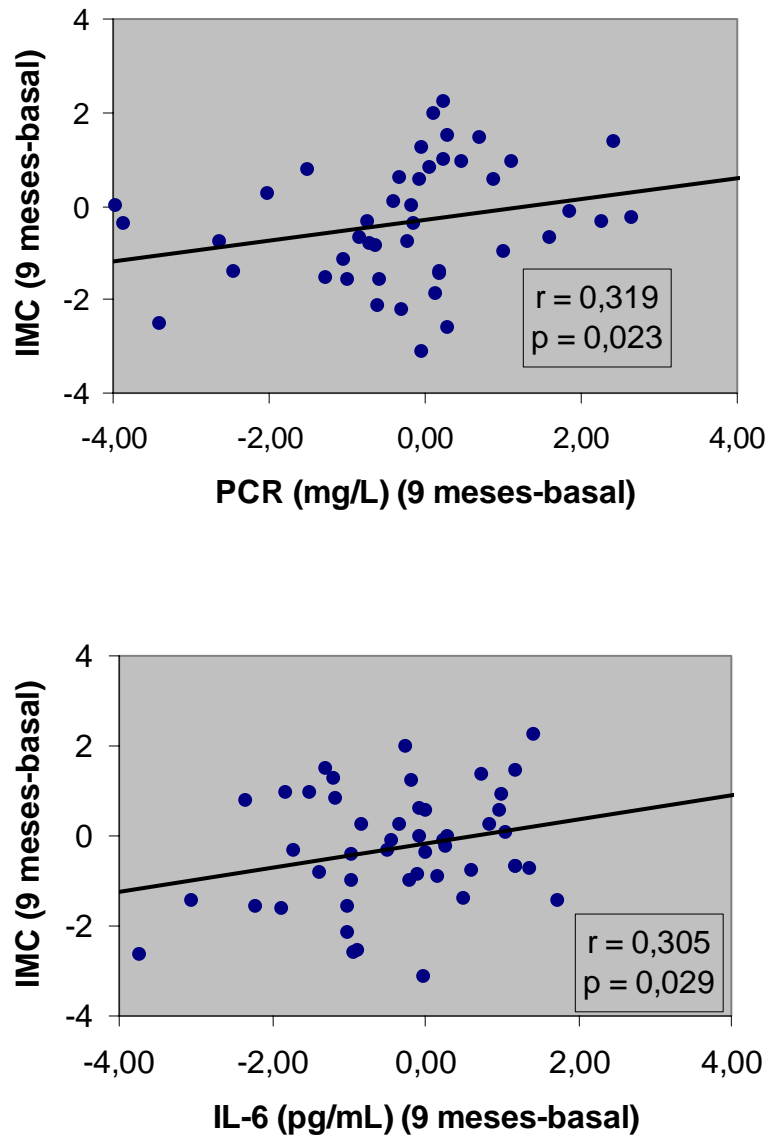


Figura 19. Correlación entre la variación en el IMC y la variación en los niveles de PCR (arriba) e IL-6 (abajo) tras nueve meses de seguimiento. El cambio en el IMC o en los niveles de PCR e IL-6 se expresan como la diferencia entre el valor a los nueve meses menos el basal.

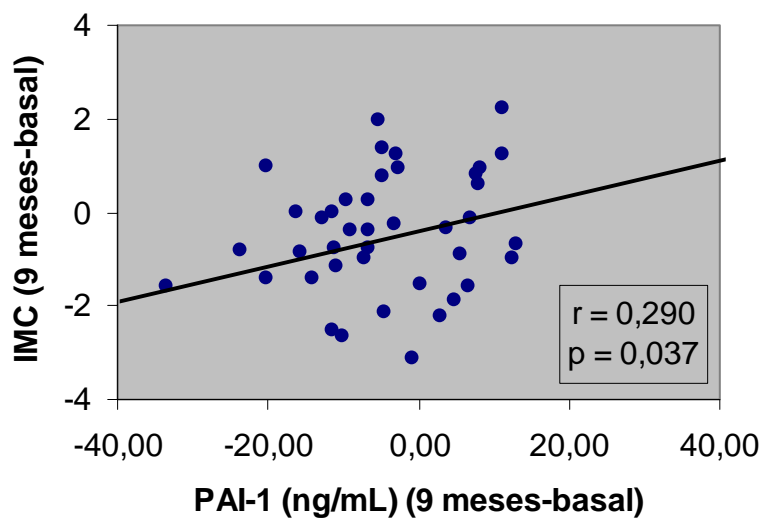
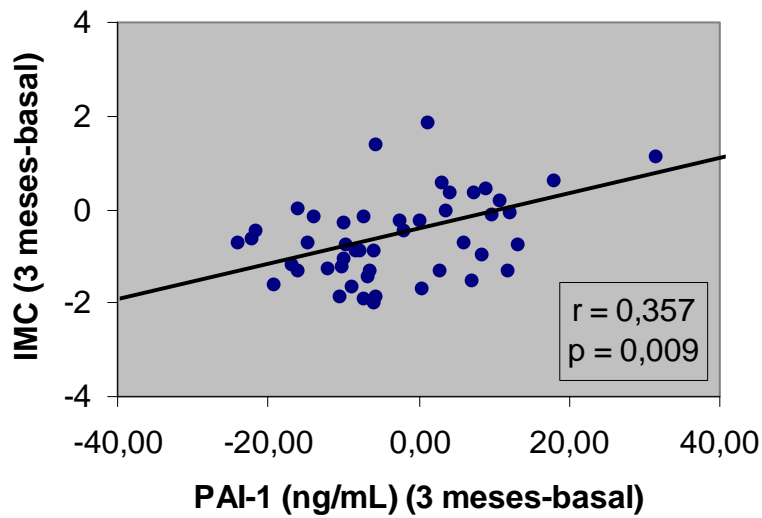


Figura 20. Correlación entre la variación en el IMC y la variación en los niveles de PAI-1 tras tres (arriba) y nueve (abajo) meses de seguimiento. El cambio en el IMC o en los niveles de PAI-1 se expresa como la diferencia entre el valor final menos el basal.

5.3. Relación entre la variación del producto del tejido adiposo leptina y cambio en el IMC.

La variación de la leptina es el parámetro que mejor se correlaciona con la modificación del IMC, tanto a los tres como a los nueve meses (Figura 21).

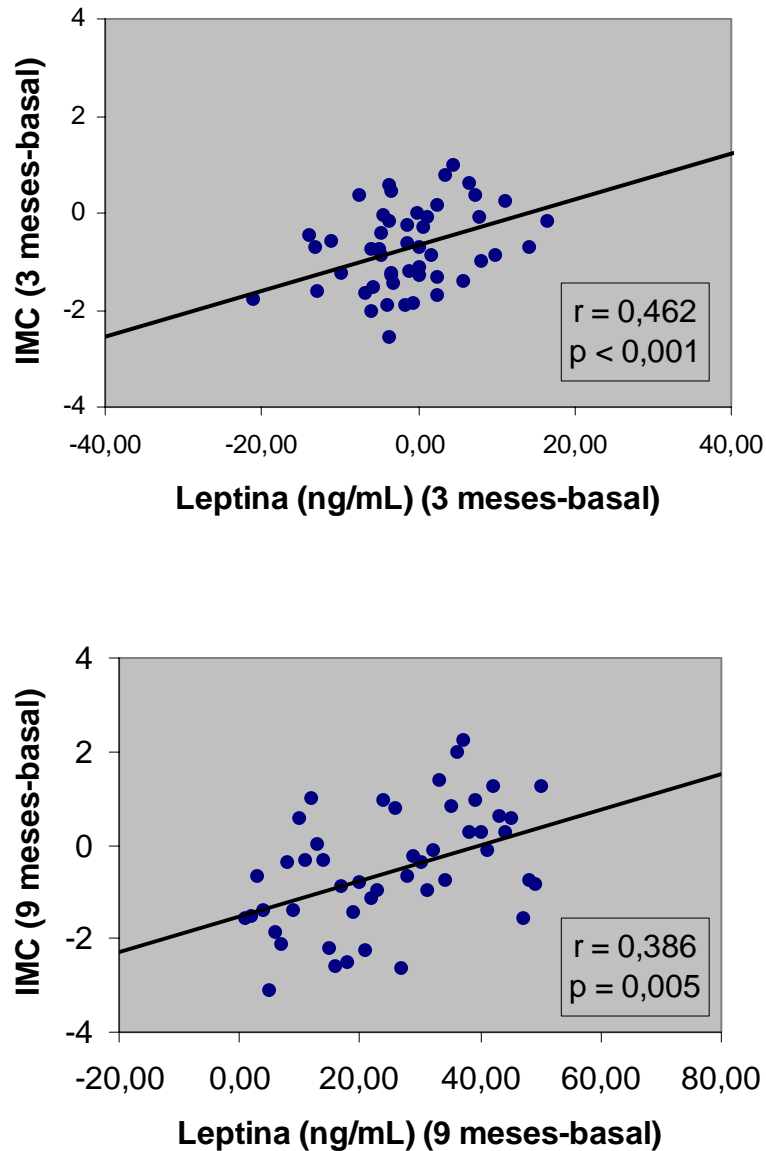


Figura 21. Correlación entre la variación en el IMC y la variación en los niveles de leptina tras tres (arriba) y nueve (abajo) meses de seguimiento. El cambio en el IMC o en la leptina se expresa como la diferencia entre el valor final menos el basal.

6. MODIFICACIONES DE LOS DISTINTOS PARÁMETROS. CORRELACIÓN CON LA VARIACIÓN DE LA INSULINA Y HOMA A LOS TRES Y NUEVE MESES DE SEGUIMIENTO.

Para valorar si la variación en la insulina y HOMA después de un periodo de tres y nueve meses de intervención influye en el cambio de los distintos parámetros estudiados se estudia la correlación entre la modificación de dichas variables en estos dos periodos. La variación de la insulina/HOMA y de los distintos parámetros estudiados se expresa como la diferencia entre los niveles después de los tres o nueve meses y los niveles basales, respectivamente.

6.1. Correlación entre la variación de los trastornos metabólicos relacionados con el síndrome de resistencia a la insulina y la de la insulina y HOMA a los tres y nueve meses de seguimiento.

Para cada uno de los distintos aspectos metabólicos estudiados (perfil bioquímico, metabolismo hidrocarbonado, perfil lipídico y tensión arterial), en los parámetros considerados de interés, se estudió la correlación entre la modificación de cada variable y la variación de la insulina y HOMA, a los tres y nueve meses de seguimiento.

6.1.1. Análisis de correlación entre la variación del ácido úrico y la modificación de la insulina y HOMA.

A los tres y nueve meses, no se observa correlación significativa entre las variaciones de la insulina y las del ácido úrico. Igual ocurre para los cambios en el HOMA (Tabla 31).

Tabla 31. Relación entre los cambios (Δ) en el ácido úrico y las variaciones (Δ) en la insulina y HOMA, a los tres y nueve meses de seguimiento.

		Δ Insulina		Δ HOMA	
		3 meses	9 meses	3 meses	9 meses
Δ Ácido úrico	r =	-0,129	-0,218	-0,122	-0,192
	p =	0,356	0,120	0,382	0,171

r = coeficiente de correlación de Pearson; p = grado de significación estadística.

6.1.2. Correlación entre la variación de los parámetros lipídicos y la modificación de la insulina y HOMA.

Existe una relación entre variación de la insulina y HOMA y cambio en los triglicéridos a los tres y nueve meses. El cambio en el HDLc tiene una correlación a los tres meses con ambos parámetros que se torna de tipo inverso a los nueve meses. La apo A se comporta similar al anterior, aunque a los nueve meses está próxima a la significación (también correlación de tipo inverso). La variación de la lp a y los ácidos grasos libres tiene un curso similar, estando los dos correlacionados (inversa) con el cambio en la insulina y HOMA a los tres y nueve meses (Tabla 32).

Tabla 32. Relación entre los cambios (Δ) de la insulina y HOMA y las variaciones (Δ) de los parámetros lipídicos.

		Δ Insulina		Δ HOMA	
		3 meses	9 meses	3 meses	9 meses
Δ Colesterol	r =	-0,071	0,026	-0,091	0,002
	p =	0,611	0,852	0,515	0,987
Δ Triglicéridos	r =	0,369	0,464	0,378	0,398
	p =	0,007	0,001	0,005	0,003
Δ HDL-c	r =	0,314	-0,295	0,269	-0,295
	p =	0,024	0,032	0,050	0,032
Δ LDL-c	r =	-0,182	-0,104	-0,193	-0,107
	p =	0,192	0,461	0,166	0,448
Δ Apo-AI	r =	0,309	-0,229	0,254	-0,254
	p =	0,024	0,144	0,064	0,064
Δ Apo-B	r =	-0,046	-0,057	-0,049	-0,107
	p =	0,742	0,693	0,725	0,458
Δ Apo B/AI	r =	-0,029	-0,103	0,013	-0,107
	p =	0,833	0,475	0,926	0,458
Δ Lp a	r =	-0,301	-0,328	-0,311	-0,363
	p =	0,037	0,016	0,023	0,008
Δ Ácidos grasos	r =	-0,294	-0,294	-0,315	-0,345
	p =	0,033	0,033	0,023	0,014

r = coeficiente de correlación de Pearson; p = grado de significación estadística.

6.1.3 Relación entre la variación de la TA y la de la insulina y HOMA.

La correlación entre la variación de la TAS y TAD y el cambio en la insulina y HOMA está próxima a la significación en los dos periodos estudiados (Tabla 33).

Tabla 33. Relación entre los cambios (Δ) de la TAS y TAD y las variaciones (Δ) en la insulina y HOMA, a los tres y nueve meses de seguimiento.

		Δ Insulina		Δ HOMA	
		3 meses	9 meses	3 meses	9 meses
Δ TAS	r =	0,233	0,231	0,239	0,233
	p =	0,09	0,10	0,08	0,09
Δ TAD	r =	0,231	0,229	0,233	0,229
	p =	0,10	0,14	0,09	0,14

r= coeficiente de correlación de Pearson; p = grado de significación estadística.

6.2. Relación entre la variación de parámetros de endotelio, inflamación y hemostasia y cambio en la insulina y HOMA.

La variación de ICAMs, como marcadora de disfunción endotelial, se correlacionó con la de la insulina y HOMA a los nueve meses (Figura 22).

En relación a marcadores de inflamación también es más evidente el efecto a los nueve meses. Así las variaciones en la PCR (Figura 23) y en la IL-6 (Tabla 34) se relacionaron con las de la insulina y HOMA en este tiempo, siendo más marcada en la primera .

En la hemostasia, la variación del fibrinógeno no se relacionó con la de la insulina y HOMA (Tabla 34). En cambio, la modificación del PAI-1 es la que muestra la más clara relación con el cambio de la insulina y HOMA, tanto a los tres como a los nueve meses (Figura 24).

Tabla 34. Relación entre los cambios (Δ) de los parámetros de endotelio, inflamación y hemostasia y las variaciones (Δ) en la insulina y HOMA, a los tres y nueve meses de seguimiento.

		Δ Insulina		Δ HOMA	
		3 meses	9 meses	3 meses	9 meses
Δ ICAMs	r =	-0,006	0,366	0,018	0,342
	p =	0,963	0,007	0,902	0,014
Δ PCR	r =	0,176	0,326	0,138	0,351
	p =	0,231	0,018	0,347	0,010
Δ IL-6	r =	-0,017	0,267	-0,058	0,267
	p =	0,907	0,050	0,685	0,050
Δ Fibrinógeno	r =	-0,102	-0,098	-0,076	-0,106
	p =	0,526	0,541	0,636	0,508
Δ PAI-1	r =	0,373	0,329	0,381	0,325
	p =	0,006	0,016	0,005	0,018

r = coeficiente de correlación de Pearson; p = grado de significación estadística.

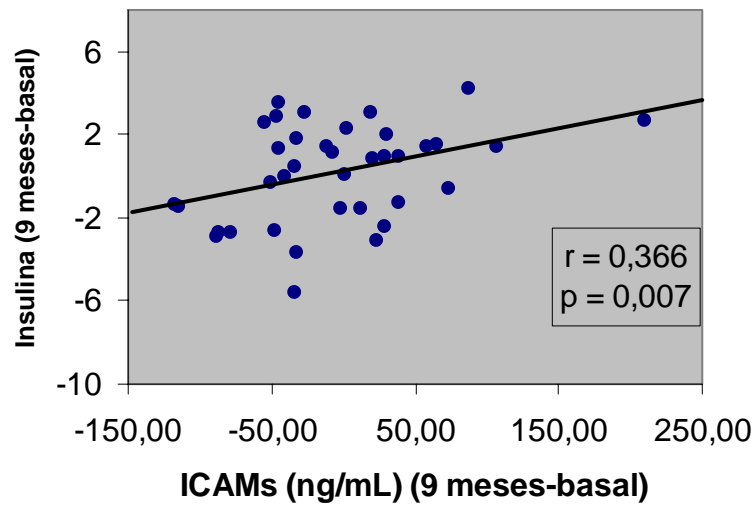


Figura 22. Correlación entre la variación de la insulina y de los niveles de ICAMs tras nueve meses de seguimiento. El cambio en la insulina o ICAMs se expresa como la diferencia entre el valor a los nueve meses menos el basal.

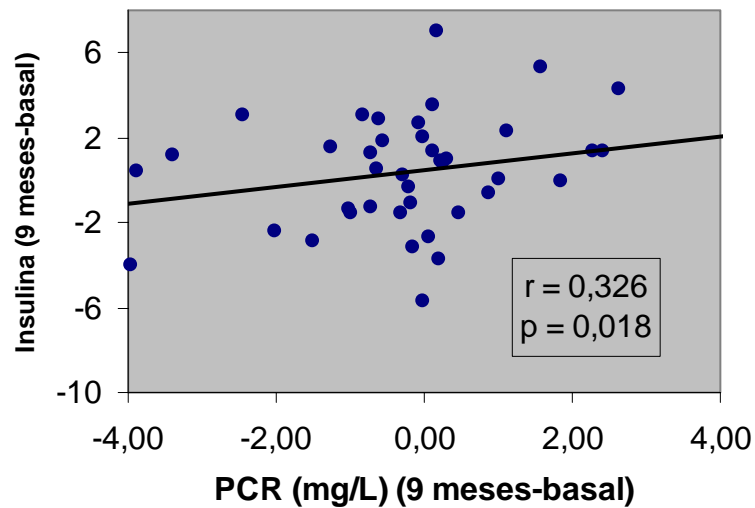


Figura 23. Correlación entre la variación de la insulina y de los niveles de PCR tras nueve meses de seguimiento. El cambio en la insulina o PCR se expresa como la diferencia entre el valor a los nueve meses menos el basal.

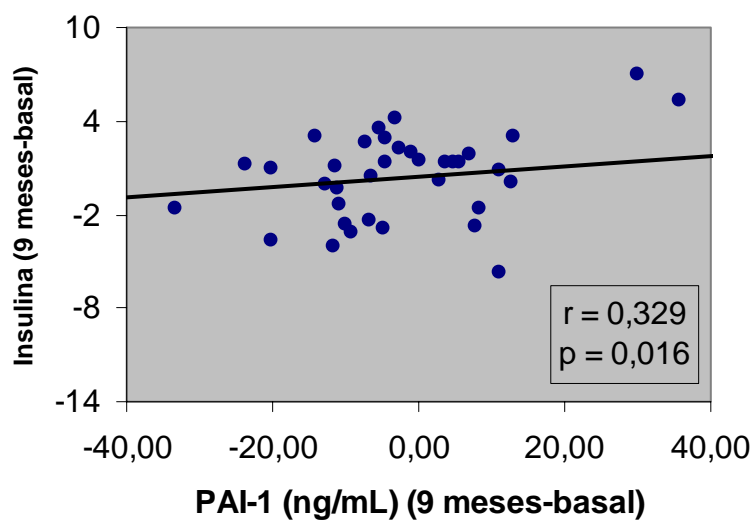
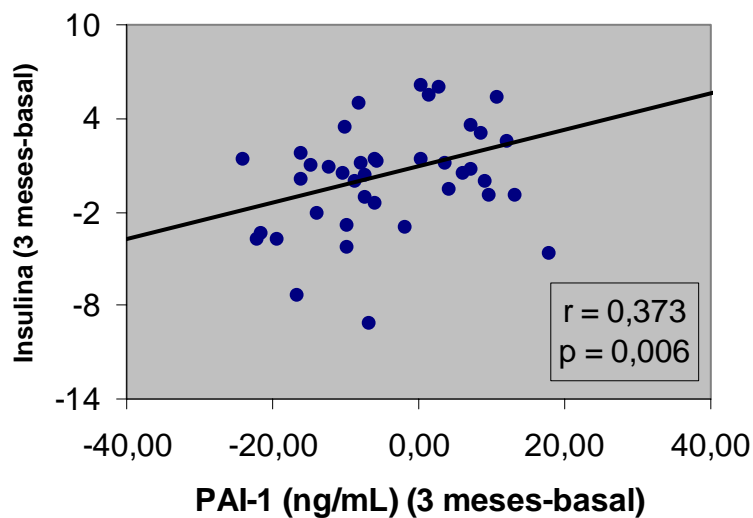


Figura 24. *Correlación entre la variación de la insulina y la variación en los niveles de PAI-1 tras tres (arriba) y nueve (abajo) meses de seguimiento. El cambio en la insulina o en los niveles de PAI-1 se expresa como la diferencia entre el valor final menos el basal.*

6.3. Relación entre la variación del producto del tejido adiposo leptina y cambio en la insulina y HOMA.

La correlación entre la variación de la leptina y de la insulina y HOMA está próxima a la significación a los tres meses (Tabla 35) y es significativa a los nueve (Figura 25).

Tabla 35. Relación entre los cambios (Δ) en la leptina y las variaciones (Δ) en la insulina y HOMA, a los tres y nueve meses de seguimiento.

		Δ Insulina		Δ HOMA	
		3 meses	9 meses	3 meses	9 meses
Δ Leptina	r =	0,251	0,291	0,198	0,292
	p =	0,070	0,037	0,155	0,036

r = coeficiente de correlación de Pearson; p = grado de significación estadística.

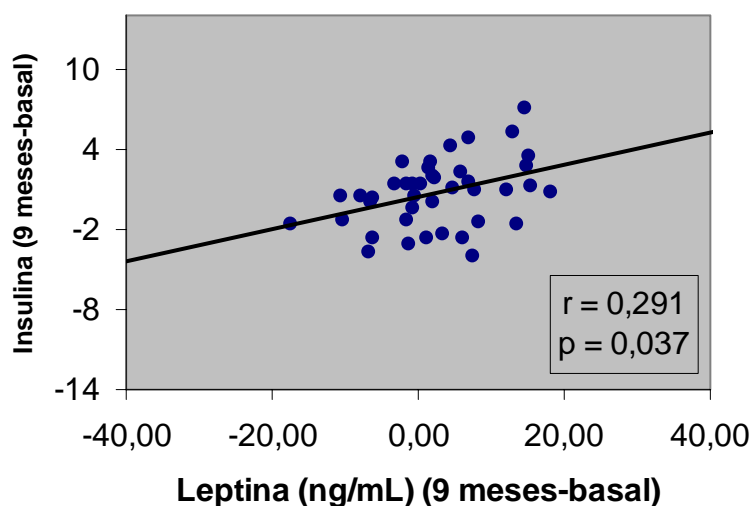


Figura 25. Correlación entre la variación en la insulina y la variación en los niveles de leptina a los nueve meses de seguimiento. El cambio en la insulina o en la leptina se expresa como el valor a los nueve meses menos el basal.

7. ANÁLISIS MULTIVARIABLE EN EL GRUPO DE OBESOS TRAS EL TRATAMIENTO.

Para aquellos incrementos en los que se encontró asociación con más de la modificación de una variable realizamos un estudio de regresión múltiple global, con objeto de determinar cuál de las variaciones (IMC, insulina o HOMA) pueden ser consideradas como factores independientes de predicción.

7.1. Análisis multivariable de los incrementos a los tres meses.

7.1.1. Análisis de correlación lineal múltiple para los incrementos de los trastornos metabólicos relacionados con el SRI a los tres meses.

Tabla 36. Análisis de regresión lineal múltiple para los incrementos de HDLc a los tres meses .

Variable	B	EE (B)	p
Δ IMC	3,3267	1,2578	0,011
Δ Insulina	1,7829	1,8523	0,341
Δ HOMA	-4,0168	7,5475	0,597
Constante	0,7009	1,4716	0,636

B: Coeficiente de regresión. EE (B): Error estándar del coeficiente de regresión.

R cuadrado ajustada: 0,2012

Significación global 0,007

Sólo los incrementos del IMC son factor de predicción independiente para los incrementos del HDLc.

Tabla 37. Análisis de regresión lineal múltiple para los incrementos de Apo-AI a los tres meses.

Variable	B	EE (B)	p
Δ IMC	7,8057	3,1428	0,017
Δ Insulina	5,5839	6,0720	0,362
Δ HOMA	-14,8305	25,6787	0,566
Constante	-0,3304	3,5482	0,926

B: Coeficiente de regresión. EE (B): Error estándar del coeficiente de regresión.

Rcuadrado ajustada: 0,1965

Significación global 0,006

Para los incrementos de Apo-AI sólo los incrementos del IMC fueron factor de predicción independiente.

7.1.2. Análisis de regresión lineal múltiple para los incrementos de las variables de la hemostasia a los tres meses.

Tabla 38. Análisis de correlación lineal múltiple para los incrementos del PAI-1 a los tres meses.

Variable	B	EE (B)	p
Δ IMC	6,8779	1,8798	< 0,001
Δ Insulina	-2,2744	2,7648	0,415
Δ HOMA	14,6546	11,2518	0,199
Constante	1,6550	2,0690	0,428

B: Coeficiente de regresión. EE (B): Error estándar del coeficiente de regresión.

R cuadrado ajustada: 0,3059

Significación global < 0,001

Los incrementos del IMC, corregido para los incrementos de la insulina y HOMA, fueron factor de predicción independiente para los cambios del PAI-1.

7.2. Análisis multivariable de los incrementos a los nueve meses.

7.2.1. Análisis de regresión lineal múltiple para los incrementos de las variables del endotelio a los nueve meses.

Tabla 39. Análisis de regresión lineal múltiple para los incrementos de ICAMs a los nueve meses.

Variable	B	EE (B)	p
Δ IMC	8,1127	6,2544	0,203
Δ Insulina	0,9881	18,7272	0,958
Δ HOMA	6,3925	77,0615	0,934
Constante	-3,9954	8,1552	0,627

B: coeficiente de regresión. EE (B): Error estándar del coeficiente de regresión.

Significación global 0,494

De los incrementos de las variables analizadas, ninguno fue factor de predicción independiente para los incrementos de ICAMs.

7.2.2. Análisis de regresión lineal múltiple para los incrementos de las variables de la inflamación a los nueve meses.

Tabla 40. Análisis de regresión lineal múltiple para los incrementos de PCR a los nueve meses.

Variable	B	EE (B)	p
Δ IMC	0,4644	0,1691	0,009
Δ Insulina	-0,2263	0,3470	0,517
Δ HOMA	1,8537	1,4103	0,196
Constante	-0,1256	0,2240	0,578

B: coeficiente de regresión. EE (B): Error estándar del coeficiente de regresión.

R cuadrado ajustada: 0,1839

Significación global 0,0109

Sólo los incrementos del IMC son factor de predicción independiente para los incrementos de la PCR.

Tabla 41. Análisis de regresión lineal múltiple para los incrementos de IL-6 a los nueve meses.

Variable	B	EE (B)	p
Δ IMC	0,3059	0,1456	0,042
Δ Insulina	-0,1314	0,3071	0,671
Δ HOMA	0,9988	1,2178	0,417
Constante	-0,2700	0,1974	0,179

B: Coeficiente de regresión. EE (B): Error estándar del coeficiente de regresión.

R cuadrado ajustada: 0,119

Significación global 0,026

Para los incrementos de IL-6 sólo los incrementos del IMC fueron factor de predicción independiente.

7.2.3. Análisis de regresión lineal múltiple para los incrementos de las variables de la hemostasia a los nueve meses.

Tabla 42. Análisis de regresión lineal múltiple para los incrementos de PAI-1 a los nueve meses.

<i>Variable</i>	<i>B</i>	<i>EE (B)</i>	<i>p</i>
Δ <i>IMC</i>	3,0920	1,4131	0,034
Δ <i>Insulina</i>	-1,9338	3,1499	0,542
Δ <i>HOMA</i>	10,5610	12,5654	0,405
<i>Constante</i>	-2,0799	1,8174	0,259

B: coeficiente de regresión. EE (B): Error estándar del coeficiente de regresión.

R cuadrado ajustada: 0,1492

Significación global 0,020

Los incrementos del IMC, corregido para los incrementos de insulina y HOMA, fueron factor de predicción independiente para los incrementos del PAI-1.

7.2.4. Análisis de regresión lineal múltiple para los incrementos del producto del tejido adiposo leptina a los nueve meses.

Tabla 43. Análisis de regresión lineal múltiple para los incrementos de leptina a los nueve meses.

Variable	B	EE (B)	p
Δ IMC	1,7709	0,8343	0,039
Δ Insulina	4,4158	1,7609	0,016
Δ HOMA	-12,9589	7,2901	0,082
Constante	1,9933	1,1169	0,081

B: Coeficiente de regresión. EE (B): Error estándar del coeficiente de regresión.

R cuadrado ajustada: 0,2920

Significación global < 0,001

Tanto los incrementos del IMC como los de la insulina, son factores de predicción independientes para los incrementos de la leptina.

V.- DISCUSIÓN

1. POBLACIÓN DE ESTUDIO, EDAD, SEXO Y PROCEDENCIA

Analizamos una población infantil prepúber. No hubo diferencias significativas respecto a la edad entre el grupo con sobrepeso y el grupo control. En nuestro trabajo elegimos el intervalo entre 6 y 9 años porque coincide con la segunda fase de incremento en el desarrollo del tejido adiposo, siendo la obesidad aquí altamente predictiva de sobrepeso en la adolescencia (Bhargava et al 2004) y esta edad, a su vez, de obesidad adulta (Maffeis et al 2002; Freedman et al 2001). Tampoco hubo diferencias significativas respecto al sexo entre los obesos y el grupo control.

Por otra parte, trabajos que incluyen técnicas de clamp euglucémico han demostrado que tras el desarrollo puberal hay un descenso de la sensibilidad a la insulina (Aycan et al 2005; Moran et al 1999), que puede inducir riesgo aterogénico, con descenso de HDLc, aumento de triglicéridos y tensión arterial elevada (Sinaiko et al 2001). La pubertad también puede marcar o acentuar diferencias por sexo en la distribución de la grasa corporal y en algunos productos del tejido adiposo, como la leptina, que son sensibles a la acción de hormonas sexuales. Al trabajar con niños entre 6 y 9 años, prepúberes, evitamos todas estas variables fisiológicas.

El ámbito del estudio comprendió cinco Zonas Básicas de Salud de Atención Primaria de Córdoba (Centro de Salud de Poniente, Pozoblanco, Hinojosa del Duque, Peñarroya y Palma del Río) y el Hospital comarcal “Valle de los Pedroches”, de Pozoblanco; con una población para el grupo de edad incluida en el estudio lo suficientemente amplia, que permitiera obtener con facilidad el tamaño muestral requerido. De cada zona el número de niños obesos recogido fue similar al control, por lo que las diferencias obtenidas entre ambos grupos no pueden ser atribuidas a una hipotética procedencia sesgada.

2. RESISTENCIA A LA INSULINA EN NIÑOS OBESOS

Los niños obesos respecto a los no obesos tuvieron valores significativamente altos de insulina, triglicéridos, tensión arterial sistólica y diastólica y ácido úrico. Todos estos parámetros están relacionados con el síndrome de resistencia a la insulina (Juhavague et al 2002a) y, a excepción de la tensión arterial, se correlacionaron a nivel basal, tanto con el IMC como con la insulina.

La hiperinsulinemia y/o resistencia a la insulina se han presentado como el punto común de este conjunto de trastornos metabólicos denominados síndrome de Reaven, metabólico, cardiovascular metabólico o de resistencia a la insulina (Reaven et al 1988). En nuestra experiencia tanto la insulina como el índice de resistencia a la insulina HOMA están elevados en niños obesos prepúberes.

La disminución de la sensibilidad a la acción de la insulina es una de las primeras alteraciones descritas en el sujeto obeso (Moussa et al 1998) y, en consonancia con otros autores (Cruz et al 2004a; Cook et al 2003b), nuestros resultados sitúan el inicio de este proceso fisiopatológico, asociado a la obesidad, ya en la infancia, al menos a edades tan precoces como el intervalo comprendido entre 6 y 9 años. El dato tiene importancia epidemiológica, ya que es conocido que la prolongación de este síndrome en el tiempo conlleva mayor repercusión cardiovascular (Freedman et al 2004).

3. OBESIDAD INFANTIL Y TRASTORNOS LIPÍDICOS

La insulina regula el metabolismo lipídico a varios niveles (Haffner et al 1992; Mitchell et al 1992; Pollare et al 1991; Golay et al 1987). Los niños obesos que estudiamos presentaron cifras significativamente elevadas de triglicéridos, positivamente correlacionadas con IMC, HOMA y niveles de insulina, comprobándose en el análisis multivariable la triple asociación, y cifras significativamente bajas de HDLc, negativamente correlacionadas con las mismas variables, siendo sólo factor de predicción independiente para esta lipoproteína en el análisis multivariable la insulina.

La Apo-AI se comportó de forma similar al HDLc. No encontramos diferencias significativas en la concentración de colesterol total y LDLc entre obesos y no obesos. De hecho, niveles de colesterol total o de LDLc no se consideran constituyentes del síndrome de resistencia a la insulina. Aunque los valores de Lp (a) fueron superiores en el grupo de obesos, no existieron diferencias significativas, posiblemente debido a la gran variabilidad interindividual de este parámetro. La concentración de ácidos grasos libres no mostró diferencias significativas entre ambos grupos, correlacionándose en los obesos positivamente con el IMC y no con la insulina.

La modificación de la insulina parece tener mayor influencia en el cambio de los lípidos que la del IMC. Ello refleja la importancia de esta hormona en la regulación del metabolismo lipídico. Así, en relación con las variaciones del IMC, a los tres meses, sólo se evidenciaron cambios beneficiosos con modificaciones en Apo-B, Lp (a) y ácidos grasos libres, próximas a la significación. Sin embargo, ninguna de las modificaciones lipídicas en relación a cambios en el IMC se confirmaron a los nueve meses, con lo cual la correlación inicial pudo ser debida al azar o a que el porcentaje de niños que descendieron su IMC fuera menor a los nueve que a los tres meses. En este periodo inicial, también ocurrió un efecto negativo, ya que se produjo una modificación directa del HDLc y Apo-AI con el cambio en IMC, insulina y HOMA, que en análisis multivariante sólo la variación del IMC parece ser factor de predicción independiente. Este efecto, paradójico, ha sido hallado en otros estudios (Park et al 2004; Xydakys et al 2004) .

En cambio, la mayoría de los lípidos cambiaron en relación a la modificación de la insulina. A los nueve meses, con la excepción de los triglicéridos, para los que la correlación fue directa, el resto de parámetros (HDLc, Apo-AI, Lp (a) y ácidos grasos libres) variaron en relación inversa a los cambios de la insulina. En el caso de HDLc y Apo-AI estas correlaciones inversas tendrían un efecto claramente beneficioso, ya que el aumento de ambos parámetros implica descenso del riesgo aterogénico. Respecto a los ácidos grasos libres, su descenso en relación al aumento de la insulina podría explicarse por la existencia de un tejido adiposo todavía sensible a la misma en este

grupo de edad, que condicionaría dicha disminución y un aumento de la lipogénesis, favoreciendo a su vez la obesidad.

Así pues, los niños obesos presentan un perfil lipídico similar al descrito en el síndrome metabólico del adulto. Los cambios en las variables lipídicas parecen depender más de la concentración de insulina que del grado de obesidad.

4. OBESIDAD INFANTIL Y DIABETES TIPO 2

Aunque excluimos del estudio a los niños diabéticos, objetivamos que el metabolismo hidrocabonado está más alterado en los obesos, hallando en éstos niveles más altos de glucosa, al igual que se ha descrito recientemente (Reinehr et al 2004c). No obstante, en ningún caso los valores de glucosa fueron patológicos a nivel basal, ni durante el seguimiento y aunque las diferencias no fueron grandes respecto a controles, al ser la dispersión de los valores pequeña, la diferencia resultó significativa.

Métodos de fácil aplicación para medir la resistencia a la insulina, tales como la insulinemia basal y el modelo homeostático HOMA, proporcionaron resultados significativamente superiores en el grupo de obesos, lo cual contrasta con el índice insulina/glucosa, que no mostró diferencias significativas, hecho explicable por la sensibilidad de las distintas pruebas; de este modo, estudios recientes demuestran que el modelo HOMA es más fiable que el índice insulina/glucosa para valorar la RI en niños y adolescentes obesos (Keskin et al 2005).

Durante el tratamiento de la obesidad infantil, encontramos precozmente, a los tres meses, correlaciones entre la variación del IMC y la insulinemia y entre los cambios de éste y los del índice HOMA, que sin embargo no se observan a los nueve meses. Este resultado aparentemente contradictorio se podría explicar teniendo en cuenta que lo que más influye para que haya una correlación entre ambos cambios son descensos importantes del IMC (Reinehr et al 2004c). En nuestro trabajo el porcentaje de niños que descendió su IMC $\geq 0,5$ fue más alto a los tres que a los nueve meses.

Durante el periodo de seguimiento los cambios en el IMC no influyeron en modificaciones de la glucemia, tal y como se ha descrito por otros autores en niños y adolescentes obesos (Reinehr et al 2004c). Recordemos que en ningún caso los valores de glucosa fueron patológicos.

En definitiva, la obesidad infantil se asocia a un descenso de la sensibilidad a la insulina. Se sabe que este mecanismo fisiopatológico mantenido en el tiempo favorece la aparición de diabetes tipo 2. La presentación más precoz de resistencia a la insulina puede explicar una aparición a edades más jóvenes en la población de diabetes tipo 2. La posibilidad de tratar el sobrepeso a edades tempranas podría convertir este proceso en reversible, con la consiguiente reducción de enfermedades cardiovasculares.

5. OBESIDAD INFANTIL Y ÁCIDO ÚRICO

El grupo de niños obesos tuvo niveles significativamente elevados de ácido úrico respecto a los no obesos. A nivel basal, el ácido úrico se correlacionó con el IMC y la insulina y HOMA, siendo en el análisis de regresión lineal múltiple el IMC factor de predicción independiente. Además, sólo la modificación del IMC, y no la de la insulina y HOMA, se asoció con los cambios registrados en el ácido úrico. Este resultado es similar al obtenido en un trabajo con población joven (Bonora et al 1996). Todo ello afianza la idea de que la obesidad pueda ser más importante que la insulina a la hora de modular los niveles de ácido úrico (Islam et al 1995). De hecho, la relación entre hiperuricemia y factores de riesgo cardiovascular parece estar mediada por la obesidad.

6. OBESIDAD INFANTIL E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Diversos trabajos han mostrado hiperinsulinemia/insulinorresistencia en un porcentaje importante de pacientes con hipertensión arterial (Sánchez-Margalet et al 1995; Jiang et al 1993; Manicardi et al 1986). Se describe asociación entre presión arterial y concentración de insulina en plasma. El grupo de niños obesos presentó

incrementos significativos de TAS y TAD respecto a los no obesos, aunque sin correlación con los niveles de esta hormona. Tampoco hubo relación con el IMC.

La modificación del IMC tuvo un efecto positivo sobre las cifras de presión arterial sistólica a los nueve meses. La variación de la insulina e índice HOMA en relación con los cambios en TAS y TAD, está próxima a la significación.

En el seguimiento de estos niños no se descarta que una modificación del IMC mantenida en el tiempo se asocie a cambios favorables en la cifra de tensión arterial. Recordemos que en el presente trabajo analizamos los datos correspondientes a un periodo de seguimiento de nueve meses.

7. DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN OBESIDAD INFANTIL

En la determinación basal el grupo de niños obesos presentó un cifra significativamente más alta de ICAMs respecto al grupo control. La elevación de esta molécula es indicativa de disfunción endotelial e implica que la adhesividad del endotelio para los leucocitos está aumentada (Witkowska et al 2004), hecho que resulta fisiopatológicamente determinante en la aterogénesis (De Caterina et al 2000).

En adultos obesos está bien descrito un aumento de la frecuencia de hipertensión, hiperinsulinismo, diabetes y dislipemia. Esta situación genera un riesgo aterogénico elevado, con la consiguiente repercusión cardiovascular, y fue denominada por Reaven síndrome de resistencia a la insulina o síndrome X (Reaven et al 1988). Un dato de conocimiento más reciente es la importancia de la disfunción del endotelio en este síndrome (Fornoni et al 2005; Schram et al 2005; Hak et al 2001), que podría explicar algunos de los aspectos relacionados fisiopatológicamente con un aumento del riesgo cardiovascular en el sujeto obeso.

La disfunción del endotelio vascular, está considerada como el estadio más precoz del proceso aterogénico (McSorley et al 2004; Suwaidi et al 2000). Entre las moléculas que actúan a nivel endotelial figura la ICAMs, cuya función es facilitar la adhesión de los leucocitos al endotelio (Witkowska et al 2004). En el sujeto obeso la

ICAMs está aumentando (Ziccardi et al 2002; Ferri et al 1999) y de ello se deriva un incremento patológico de la adhesividad y de la permeabilidad del mismo, que favorece la aterogénesis. Esta molécula se ha asociado a un aumento del riesgo de cardiopatía isquémica (Hajilooi et al 2004; Becker et al 2002; Haim et al 2002; Malik et al 2001; Ridker et al 1998a; Hwang et al 1997), enfermedad arterial periférica (Pradhan et al 2002) y accidente cerebrovascular (Tanne et al 2002).

En el niño obeso, si bien se ha descrito una mayor frecuencia de hipertensión y dislipemia, hay pocos estudios sobre disfunción endotelial y emplean ultrasonidos para su valoración (Aggoun et al 2002; Tounian et al 2001). Nosotros hemos obtenido niveles elevados de ICAMs en el niño obeso y hemos encontrado correlación positiva de los mismos con el IMC, al igual que se ha descrito en adultos (Ziccardi et al 2002; Ferri et al 1999). Por tanto, las moléculas de adhesión celular, en especial ICAMs, podrían considerarse indicadores útiles de aterosclerosis preclínica, incluso desde la infancia

Tras el tratamiento de la obesidad en los niños, a los nueve meses, los cambios registrados en la ICAMs se correlacionaron con las modificaciones en IMC, insulina y HOMA. Una correlación entre descenso de ICAMs y reducción de peso ha sido hallada en trabajos con adultos (Pontiroli et al 2004; Hamdy et al 2003; Ziccardi et al 2002). En análisis multivariante ninguno fue factor de predicción independiente, posiblemente porque se requieran mayores variaciones en los parámetros referidos para modificar la ICAMs o porque éste último dependa de otros factores, como la inflamación. De hecho, la mejoría en los parámetros de disfunción endotelial con la pérdida de peso en adultos se ha correlacionado con el descenso de citoquinas inflamatorias (IL-6 y TNF- α) (Ziccardi et al 2002). La inflamación, en general, se asocia con disfunción endotelial, ya que la PCR, cuya síntesis aumenta en el hígado a su vez por acción de la IL-6, también parece ser un regulador importante de ICAMs (Hulthe et al 2002; Pasceri et al 2000). Posteriormente analizaremos cómo la PCR se encuentra elevada en los niños obesos estudiados por nosotros.

Otra posibilidad, alternativa o complementaria a la de las citoquinas, es que otros componentes del síndrome metabólico, ya presentes en este grupo de edad, como un HDL colesterol bajo, induzcan la expresión de moléculas de adhesión celular, promoviendo la aterogénesis e incluso facilitando eventos aterotrombóticos agudos (Calabresi et al 2002).

8. OBESIDAD INFANTIL E INFLAMACIÓN

Hay evidencia que sugiere que la obesidad podría ser una condición inflamatoria. Niveles elevados de proteínas de fase aguda, indicando una inflamación crónica subclínica, se han asociado con enfermedad cardiovascular y con el síndrome metabólico (Lee et al 2005; Yudkin et al 2004; Tamakoshi et al 2003).

En el niño obeso, la inflamación secundaria a la obesidad ha sido menos estudiada (Glowinska et al 2003a; Nemet et al 2003) y aún es más desconocido el papel que pueda tener la modificación del IMC sobre los parámetros inflamatorios. En nuestro trabajo hallamos una inflamación subclínica crónica en niños obesos prepúberes, respecto al grupo control, similar a la descrita en la obesidad del adulto y considerada favorecedora tanto del desarrollo de diabetes tipo 2 (Thorand et al 2003; Han et al 2002; Pradhan et al 2001; Barzilay et al 2001) como de aterosclerosis (Lyon et al 2003b). A su vez, observamos correlación positiva de algunos de estos parámetros con la insulina y con el IMC.

La proteína C reactiva se considera en la práctica clínica el marcador de inflamación más útil en el pronóstico de riesgo cardiovascular en la actualidad (Folsom et al 2002; Ridker et al 2002; Sakkinen et al 2002; Ford et al 2000; Koenig et al 1999), aunque datos recientes indican que es un predictor relativamente moderado de cardiopatía isquémica (Danesh et al 2004). Se encuentra aumentada en el sujeto obeso y es una promotora de inflamación y de aterogénesis (Devaraj et al 2003; Verma et al 2002b).

Nosotros hemos obtenido niveles elevados de PCR en el grupo de niños obesos, a nivel basal, al igual que se ha descrito en adultos (Aronson et al 2004). Los valores de PCR estuvieron correlacionados positivamente con el IMC, con la insulinemia basal y HOMA, medidas indirectas de resistencia a la insulina; aunque en análisis multivariante, sólo el IMC fue factor de predicción independiente para la PCR.

En el origen de este aumento de PCR en los niños obesos posiblemente estén implicados, por un lado, la expresión de la citoquina IL-6 en el tejido adiposo y su liberación a la circulación. Ésta es una citoquina proinflamatoria, expresada en el tejido adiposo (Crichton et al 1996), que se libera a la circulación (Fried et al 1998) y termina estimulando la producción de PCR en el hígado (Papanicolau et al 1998).

En definitiva, en la obesidad, el aumento de tejido adiposo conduce a un medio proinflamatorio, ya que los adipocitos producen cantidades significativas de varias adipoquinas (Greenberg et al 2002), con aumento de IL-6, PAI-1, leptina, TNF- α y angiotensinógeno, disminuyendo la adiponectina. Algunas de estas adipoquinas, además de sus acciones proinflamatorias, inducen resistencia a la insulina (Lyon et al 2003b), lo que proporciona una relación causal entre obesidad y resistencia a la insulina. Apoyando esta relación nosotros hemos descrito correlaciones positivas de PCR con IL-6 y PAI-1 (Valle et al 2005).

En nuestro grupo de obesos, a los 9 meses, los cambios en el IMC, insulina y HOMA se asociaron con la modificación en la concentración de PCR. De manera similar al estudio basal, al realizar el análisis multivariante sólo los cambios del IMC fueron factor de predicción independiente.

Ya que la IL-6 se considera el regulador mayor de la respuesta de fase aguda hepática, conllevando un aumento de PCR, parece lógico que nosotros hallamos encontrado en nuestro grupo de obesos un comportamiento de esta citoquina similar al descrito para la PCR. Así, describimos niveles superiores de IL-6 en el grupo de obesos respecto al control. A nivel basal, los valores de IL-6 se correlacionaron con el IMC, con la insulina y HOMA, coincidiendo con lo que se describe en la mayoría de trabajos

con adultos (Carey et al 2004; Fernández-Real et al 2003). La modificación del IMC se asoció con cambio de la IL-6 a los nueve meses, de manera similar a las modificaciones de insulina y HOMA. Al igual que ocurre para la PCR, en nuestro análisis multivariante sólo el IMC es factor de predicción independiente para esta interleuquina y sólo su modificación lo es para el cambio de IL-6.

9. OBESIDAD INFANTIL Y HEMOSTASIA

La obesidad es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (Mertens et al 2002). Este hecho puede explicarse en parte por las alteraciones en los sistemas hemostáticos y fibrinolíticos que la acompañan y su relación con la resistencia a la insulina.

En el niño obeso alteraciones hemostáticas, particularmente relacionadas con el sistema fibrinolítico, descritas en el adulto, han sido escasamente estudiadas (Glowinska et al 2003b; Barbeau et al 2002; Valle et al 2000). En nuestro trabajo, hallamos trastornos hemostáticos similares a los descritos en la obesidad adulta y considerados como favorecedores del desarrollo de aterotrombosis. A su vez, observamos correlación positiva de algunos de estos parámetros con la insulina y el IMC.

Se sabe que el PAI-1, el mayor inhibidor fisiológico de la fibrinólisis endógena, se encuentra aumentado en el sujeto obeso (Landin et al 1990), pudiendo ser este aumento el responsable del deterioro progresivo de la actividad fibrinolítica que se produce con el incremento de peso. Nosotros hemos obtenido niveles elevados de PAI-1 en el grupo de niños obesos, al igual que se ha descrito en adultos. Además, los niveles de PAI-1 se correlacionaron positivamente con el IMC y con los valores de insulina y el HOMA, de manera similar a lo que se describe principalmente en adultos (Bowles et al 2003; Von Eyben et al 2003) y también en algún trabajo con niños (Estelles et al 2001; Ferguson et al 1998). En análisis multivariante sólo el IMC fue factor de predicción independiente para la concentración de PAI.

En el origen de este aumento del PAI-1 en la obesidad infantil posiblemente estén implicados, por un lado, el tejido adiposo y, por otro, los niveles elevados de insulina o la resistencia a la misma.

El tejido adiposo podría contribuir al aumento del PAI-1 plasmático de varias formas. Por una parte, el propio tejido adiposo puede ser una fuente de PAI-1, según se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* (Fain et al 2004; He et al 2003; Bastelica et al 2002b). Por otra parte, el tejido adiposo puede contribuir indirectamente a través de las alteraciones metabólicas encontradas en pacientes con obesidad y resistencia a la insulina (hiperinsulinemia, dislipemia), que estimulan la síntesis y liberación de PAI-1 por el endotelio, el hígado y el tejido adiposo (Samad et al 2000). Por último, los adipocitos producen citoquinas inflamatorias y éstas pueden aumentar la secreción de PAI-1, actuando de una forma paracrina o autocrina, en el propio tejido adiposo, o a distancia, sobre células endoteliales o hepáticas (Juhan-Vague et al 2003a).

En algunos trabajos el aumento de los niveles de PAI-1 se correlacionan de manera clara con la resistencia a la insulina (Nakamura et al 2003). Los mecanismos que podrían explicar tal incremento son multifactoriales y están todavía pendientes de aclararse por completo. Una hipótesis es que el aumento del PAI-1 en la RI podría resultar de su liberación a partir de diferentes células, bajo la influencia de varios estímulos metabólicos (Bastard et al 2000b). El papel directo de la hiperinsulinemia es cuestionable. Así, cultivos celulares muestran que la insulina incrementa la producción de PAI-1 (Vulin et al 2002), pero, en cambio, la administración aguda *in vivo* de insulina no modifica la concentración plasmática de PAI-1 o incluso la disminuye (Aljada et al 2002).

En adultos además se hipotetiza que una disregulación de la vía del TNF- α secundaria a esteatosis hepática podría intervenir en el incremento del PAI-1 plasmático (Alessi et al 2003). Esta teoría se sustenta en que tanto la resistencia a la insulina como la obesidad están muy unidas a la presencia de esteatosis hepática y en la fuerte correlación entre los niveles de PAI-1 y los de enzimas hepáticas (Cigolini et al 1996b; Bruckert et al 1994).

En nuestro trabajo, a los tres y a los nueve meses, la modificación del IMC se correlacionó positivamente con los cambios registrados en el PAI-1, tal y como se ha descrito en la mayoría de estudios realizados en adultos (Hamdy et al 2003; Mertens et al 2002) y en algún trabajo aislado en niños (Estellés et al 2001). También hubo asociación positiva con las variaciones en la insulina o en el HOMA, índices de resistencia a la misma, si bien en el análisis multivariante las mismas no resultaron predictivas, en consonancia con lo que se describe en adultos (Rissanen et al 2001).

El fibrinógeno, que es un factor de riesgo fuerte e independiente para enfermedad cardiovascular (Koenig et al 2003), presentó valores significativamente elevados en los niños obesos, de manera similar a lo que se ha descrito previamente en adultos (Church et al 2002; Polac et al 2002). A nivel basal, no hubo correlación con IMC, insulina o resistencia a la misma de forma similar a lo hallado por otros autores (Cigolini et al 1996a). El papel del fibrinógeno parece estar más en relación con la reacción inflamatoria que acompaña a la aterosclerosis que con los componentes metabólicos del síndrome de resistencia a la insulina (Ford et al 2003; Sakkinen et al 2000). De hecho, las variaciones del fibrinógeno sólo se correlacionaron con los cambios en el IMC a los nueve meses, al igual que ocurrió con otros marcadores de inflamación.

10. OBESIDAD INFANTIL Y LEPTINA

El síndrome metabólico o de resistencia a la insulina se asocia a concentraciones elevadas de leptina y/o resistencia a la leptina (Wallace et al 2001). Los niveles elevados de leptina se describen como factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad arterial coronaria y accidente vascular cerebral (Soderberg et al 2003). También predicen el desarrollo de obesidad y diabetes tipo 2 (McNeely et al 1999).

En el niño obeso, la leptina y su posible relación con el IMC y la insulina no han sido suficientemente estudiados. La edad más adecuada para hacerlo es la prepúber, ya que con la progresión de la pubertad las concentraciones de leptina varían según el sexo,

siendo menor en los varones debido al efecto de los andrógenos (Pilcová et al 2003). En nuestro trabajo, hallamos que los obesos prepúberes de ambos sexos tienen concentraciones elevadas de leptina plasmática, de forma similar a lo que se ha descrito en adultos y adolescentes obesos (Huang et al 2004a; Singhal et al 2002). Estos niveles de leptina altos se correlacionaron con la concentración de insulina, HOMA e IMC, aunque sólo el último fue factor de predicción independiente para la leptina, al aplicar análisis de regresión múltiple.

La correlación leptina-IMC ha sido previamente descrita (Pilcová et al 2003; Reiterer et al 1999) y se explica porque la leptina se expresa principalmente en el tejido adiposo, secretándola los adipocitos en proporción directa a la masa de tejido adiposo y al estado nutricional, siendo de mayor cuantía en el compartimento subcutáneo que en el visceral (Fain et al 2004), detalle que puede explicar niveles mayores de leptina en la pubertad en el sexo femenino, ya que las niñas empiezan a acumular más masa grasa y los niños más masa muscular.

En la obesidad se describe una asociación entre hiperinsulinemia e hiperleptinemia (Zimmet et al 1996) y entre resistencia a la insulina y niveles aumentados de leptina (Ren et al 2004), sugiriendo que niveles persistentemente elevados de insulina podrían estimular la producción de leptina. Teniendo en cuenta las acciones de la leptina, es lógico pensar en el concepto de “resistencia selectiva a la leptina”, por la cual la hiperleptinemia contribuiría a aumentar la actividad simpática y la TA, mientras que al mismo tiempo habría resistencia a sus acciones metabólicas. Esta resistencia a la leptina, a su vez, cerraría el círculo, aumentando y perpetuando la resistencia a la insulina. La correlación leptina-insulina puede comenzar, según nuestros resultados, antes de la pubertad y puede estar conectada con el inicio del síndrome metabólico. Recientemente se ha descrito una falta de correlación entre leptina e insulina en niños obesos (Aycan et al 2005), en un estudio en el que clasificaron a los niños en hiperinsulinémicos y normoinsulinémicos. Al ser los primeros más frecuentemente púberes, el efecto de la insulina pudo haberse contrarrestado al menos parcialmente por el efecto de las hormonas sexuales, teniendo en cuenta que en el trabajo hubo más niños que niñas.

Tras el tratamiento de la obesidad infantil observamos en el grupo de niños obesos una correlación entre las variaciones de la leptina y los cambios en el IMC y las variaciones de la insulina y HOMA, a los nueve meses. Igual ocurrió a los tres meses, salvo que para los índices de RI estuvo próximo a la significación. En análisis de regresión múltiple tanto los cambios del IMC como los de insulina fueron factores de predicción de las modificaciones de leptina. La variación en relación con el IMC había sido previamente descrita en niños, pero en seguimientos cortos (5 semanas) (Pilcová et al 2003), y en adultos, en éstos últimos acompañándose de una reducción en la expresión y producción de la misma en el tejido adiposo (Bastard et al 2000a).

En conclusión, junto a los factores de riesgo cardiovascular clásicamente relacionados con el SRI, nosotros describimos en este trabajo nuevos aspectos, principalmente referidos a trastornos del endotelio, inflamación y hemostasia. Los desórdenes definidos actualmente como síndrome metabólico están presentes en la infancia, particularmente en el niño obeso, respondiendo de forma favorable a cambios en el IMC y en la insulinoresistencia.

No obstante, estos datos inciden en la necesidad de adoptar medidas preventivas desde edades tempranas, más aún conociendo que pueden ser modificables al menos precozmente en la vida.

VI.- CONCLUSIONES

1. Los niños obesos prepúberes, respecto a no obesos, tienen significativamente altos la presión arterial, sistólica y diastólica; los triglicéridos; el ácido úrico; la insulina basal y el índice HOMA y significativamente bajos el HDL-c y la Apo-AI. Estos datos indican que el síndrome metabólico está ya presente en edades precoces de la vida, asociado a obesidad.
2. La ICAMs, parámetro de activación endotelial; la PCR y la IL-6, marcadores inflamatorios; el PAI-1 y el fibrinógeno, factores protrombóticos, y la leptina, factor proaterogénico, también están significativamente aumentados en niños obesos prepúberes respecto a no obesos, indicando que ya en edades precoces la obesidad se asocia a disfunción endotelial, inflamación y alteraciones hemostáticas, constituyendo un riesgo para el futuro desarrollo de aterogénesis.
3. A nivel basal, previo al tratamiento, en niños obesos prepúberes el IMC y los índices de resistencia a la insulina se correlacionan de forma positiva con los triglicéridos, ácido úrico, ICAMs, PCR, IL-6, PAI-1 y leptina y negativa con el HDLc y apo-AI. En análisis multivariante los índices de resistencia a la insulina son factor de predicción independiente para los lípidos mientras que el IMC lo es para el resto de variables. Todo apoya que también a esta edad alteraciones metabólicas, endoteliales, inflamatorias, hemostáticas y aterogénicas estén fisiopatológicamente relacionadas con el grado de obesidad y la resistencia a la insulina, formando parte del amplio espectro de manifestaciones del síndrome metabólico.
4. Tras el tratamiento de la obesidad infantil, los cambios en el IMC y en la sensibilidad a la insulina se modifican de forma correlativa a las variaciones alcanzadas en ICAMs, PCR, IL-6, PAI-1, leptina y variables metabólicas. También los incrementos del fibrinógeno se asocian con los del IMC. En análisis multivariante los cambios en la resistencia a la insulina son factor de predicción independiente de las modificaciones de los lípidos y los del IMC del resto de variables. Las variaciones de ambos parámetros, IMC y RI, también se correlacionan con las modificaciones de la leptina. Todo ello indica que

diferentes manifestaciones del síndrome metabólico pueden revertir en fases precoces de la vida, tras tratamiento.

5. En conclusión, junto a los factores de riesgo cardiovascular clásicamente relacionados con el SRI, nosotros describimos en este trabajo nuevos aspectos, principalmente referidos a trastornos del endotelio, inflamación y hemostasia. Los desórdenes definidos actualmente como síndrome metabólico, están presentes en la infancia, particularmente en el niño obeso, respondiendo de forma favorable a cambios en el IMC y en la insulinoresistencia. No obstante, estos datos inciden en la necesidad de adoptar medidas preventivas desde edades tempranas, más aún conociendo que pueden ser modificables al menos precozmente en la vida.

VI.- BIBLIOGRAFÍA

- Abbasi F, Brown BW, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM. Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(5): 937-43.
- Abbasi F, Chu JW, Lamendola C, McLaughlin T, Hayden J, Reaven GM, Reaven PD. Discrimination between obesity and insulin resistance in the relationship with adiponectin. *Diabetes* 2004; 53(3): 585-90.
- Abu-Abeid S, Gavert N, Klausner JM, Szold A. Bariatric surgery in adolescence. *J Pediatr Surg* 2003; 38(9): 1379-82.
- Agewall S, Bokemark L, Wikstrand J, Lindahl A, Fagerberg B. Insulin sensitivity and hemostatic factors in clinically healthy 58-year-old men. *Thromb Haemost* 2000; 84(4): 571-5.
- Aggoun Y, Tounian P, Dabbas-Tyan M, Massih TA, Girardet JP, Ricour C, Sidi D, Bonnet D. Arterial rigidity and endothelial dysfunction in obese children. *Arch Mal Coeurs Vaiss* 2002; 95(7-8): 631-5.
- Agirbasli M. Pivotal role of plasminogen-activator inhibitor 1 in vascular disease. *Int J Clin Pract* 2005; 59(1): 102-6.
- Al Suwaidi J, Higano ST, Holmes DR, Lennon R, Lerman A. Obesity is independently associated with coronary endothelial dysfunction in patients with normal or mildly diseased coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(6): 1523-8.
- Albert CM, Ma J, Rifai N, Stampfer MJ, Ridker PM. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation* 2002; 105(22): 2595-9.
- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15(7): 539-53.
- Alessi MC, Bastelica D, Morange P, Berthet B, Leduc I, Verdier M, Geel O, Juhan-Vague I. Plasminogen activator inhibitor 1, transforming growth factor-beta 1 and BMI are closely associated in human adipose tissue during morbid obesity. *Diabetes* 2000; 49(8): 1374-80.

- Alessi MC, Bastelica D, Mavri A, Morange P, Berthet B, Grino M, Juhan-Vague I. Plasma PAI-1 levels are more strongly related to liver steatosis than to adipose tissue accumulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003 ; 23(7): 1262-8.
- Aljada A, Ghanim H, Mohanty P, Kapur N, Dandona P. Insulin inhibits the pro-inflammatory transcription factor early growth response gene-1 (Egr)-1 expression in mononuclear cells (MNC) and reduces plasma tissue factor (TF) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(3): 1419-22.
- Amowitz LL, Manson JE, Ridker PM. Association of endogenous tissue plasminogen activator (t-PA) with clinical characteristics of the insulin resistance syndrome. *J Thromb Thrombolysis* 2000; 10(3): 227-31.
- Aranceta J, Perez C, Serra L, Ribas L, Quiles J, Vioque J, Foz M. Prevalence of obesity in Spain: the SEEDO'97 study. Spanish Collaborative Group for the Study of Obesity. *Med Clin (Barc)* 1998; 111(12): 441-5.
- Aranceta J, Perez C, Serra L, Ribas L, Quiles J, Vioque J, Tur J, Mataix J, Llopis J, Tojo R, Foz M; Grupo colaborativo para el Estudio de la Obesidad en España. Prevalence of obesity in Spain: results of the SEEDO'2000 study. *Med Clin (Barc)* 2003; 120(16): 608-12.
- Arcaro G, Zamboni M, Rossi L, Turcato E, Covi G, Armellini F, Bosello O, Lechi A. Body fat distribution predicts the degree of endothelial dysfunction in uncomplicated obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23(9): 936-42.
- Arcaro G, Cretti A, Balzano S, Lechi A, Muggeo M, Bonora E, Bonadonna RC. Insulin causes endothelial dysfunction in humans: sites and mechanisms. *Circulation* 2002; 105(5): 576-82.
- Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257(1): 79-83.
- Aronson D, Bartha P, Zinder O, Kerner A, Markiewicz W, Avizohar O, Brook GJ, Levy Y. Obesity is the major determinant of elevated C-reactive protein in

- subjects with the metabolic syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28(5): 674-9.
- Aso Y, Fujiwara Y, Tamaya K, Takanashi K, Inukai T, Takemura Y. Relationship between plasma soluble thrombomodulin levels and insulin resistance syndrome in type 2 diabetes: a comparison with von Willebrand factor. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109(4): 210-6.
 - Aso Y, Matsumoto S, Fujiwara Y, Tayama K, Inukai T, Takemura Y. Impaired fibrinolytic compensation for hypercoagulability in obese patients with type 2 diabetes: association with increased plasminogen activator inhibitor-1. *Metabolism* 2002; 51(4): 471-6.
 - Atkinson RL, Dhurandhar NV, Allison DB, Bowen RL, Israel BA, Albu JB, Augustus AS. Human adenovirus-36 is associated with increased body weight and paradoxical reduction of serum lipids. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2005; 29(3): 281-6.
 - Aubert H, Frère C, Aillaud MF, Morange PE, Juhan-Vague I, Alessi MC. Weak and non-independent association between plasma TAFI antigen levels and the insulin resistance syndrome. *J Thromb Haemost* 2003; 1(4): 791-7.
 - Aycan Z, Berberoglu M, Ocal G, Evliyaoglu O, Adiyaman P, Deda G, Caksen H, Akar N, Karahan C, Cinas P, Bideci A. Relationship between plasma leptin, insulin and tumor necrosis factor alpha in obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18(3): 275-84.
 - Bajzar L. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and an antifibrinolytic pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(12): 2511-8.
 - Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation: European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999; 16(5): 442-3.
 - Balletshofer BM, Rittig K, Enderle MD, Volk A, Maerker E, Jacob S, Matthaei S, Rett K, Haring HU. Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. *Circulation* 2000; 101(15): 1780-4.
 - Ballou SP, Lozanski G. Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein. *Cytokine* 1992; 4(5): 361-8.

- Barbeau P, Litaker MS, Woods KF, Lemmon CR, Humphries MC, Owens S, Gutin B. Hemostatic and inflammatory markers in obese youths: effects of exercise and adiposity. *J Pediatr* 2002; 141(3): 415-20.
- Barrigüete MI, Ceballos M, Díaz MD, Pérez-Calderón L, García L, Pérez A. Prevalence of childhood obesity in two villages, anthropometric investigation. *Estudio antropométrico. Aten Primaria* 1999; 24(10): 584-8.
- Barzilay JI, Abraham L, Heckbert SR, Cushman M, Kuller LH, Resnick HE, Tracy RP. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes* 2001; 50(10): 2384-9.
- Bastard JP, Vidal H, Jardel C, Bruckert E, Robin D, Vallier P, Blondy P, Turpin G, Forest C, Hainque B. Subcutaneous adipose tissue expression of plasminogen activator inhibitor-1 gene during very low calorie diet in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000a; 24(1): 70-4.
- Bastard JP, Piéroni L, Hainque B. Relationship between plasma plasminogen activator inhibitor 1 and insulin resistance. *Diabetes Metab Res Rev* 2000b; 16(3): 192-201.
- Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, Vidal H, Hainque B. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2000c; 85(9): 3338-42.
- Bastarrachea RA, Cole SA, Comuzzie AG. Genomics of body weight regulation: unraveling the molecular mechanisms predisposing to obesity. *Med Clin (Barc)* 2004; 123(3): 104-17.
- Bastelica D, Mavri A, Verdierl M, Berthet B, Juhan-Vague I, Alessi MC. Relationships between fibrinolytic and inflammatory parameters in human adipose tissue: strong contribution of TNFalpha receptors to PAI-1 levels. *Thromb Haemost* 2002a; 88(3): 481-7.
- Bastelica D, Morange P, Berthet B, Borghi H, Lacroix O, Grino M, Juhan-Vague I, Alessi MC. Stromal cells are the main plasminogen activator inhibitor-1 producing cells in human fat: evidence of differences between visceral and subcutaneous deposits. *Arteriocler Thromb Vasc Biol* 2002b; 22(1): 173-8.

- Baumgartner-Parzer SM, Waldhausl WK. The endothelium as a metabolic and endocrine organ: its relation with insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109 (Suppl 2): S166-79.
- Bautista-Castano I, Molina-Cabrillana J, Montoya-Alonso JA, Serra-Majem L. Variables predictive of adherence to diet and physical activity recommendations in the treatment of obesity and overweight, in a group of Spanish subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28(5): 697-705.
- Bazzino O, Ferreiros ER, Pizarro R, Corrado G. C-reactive protein and the stress tests for the risk stratification of patients recovering from unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2001; 87(11): 1235-9.
- Becker A, van Hinsbergh VW, Jager A, Kostense PJ, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD. Why is soluble intercellular adhesion molecule-1 related to cardiovascular mortality? *Eur J Clin Invest* 2002; 32(1): 1-8.
- Beck-Nielsen H, Groop LC. Metabolic and genetic characterization of prediabetic states. Sequence of events leading to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1994; 94(5): 1714-21.
- Benamer H, Steg PG, Benessiano J, Vicaut E, Gaultier CJ, Boccara A, Aubry P, Nicaise P, Brochet E, Juliard JM, Himbert D, Assayag P. Comparison of the prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998; 82(7): 845-50.
- Berberoglu M. Evaluation of the correlation between serum tumor necrosis factor-alpha and relative body mass index (RBMI) in childhood. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14(5): 543-7.
- Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998; 338(23): 1650-6.
- Berkel LA, Poston WS, Reeves RS, Foreyt JP. Behavioral interventions for obesity. *J Am Diet Assoc* 2005; 105(5 Suppl 1): S35-43.

- Berkowitz RI, Wadden TA, Tershakovec AM, Cronquist JL. Behavior therapy and sibutramine for the treatment of adolescent obesity: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289(14): 1805-12.
- Bhargava SK, Sachdev HS, Fall CH, Osmond C, Lakshmy R, Barker DJ, Biswas SK, Ramji S, Prabhakaran D, Reddy KS. Relation of serial changes in childhood body mass index to impaired glucose tolerance in young adulthood. *N Engl J Med* 2004; 350(9): 865-75.
- Biasucci LM. C-reactive protein and secondary prevention of coronary events. *Clin Chim Acta* 2001; 311(1): 49-52.
- Bickel C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, Espinola-Klein C, Schlitt A, Rippin G, Hafner G, Treude R, Othman H, Hofmann KP, Meyer J; AtheroGene Investigators. Relation of markers of inflammation (C-reactive protein, fibrinogen, von Willebrand factor, and leukocyte count) and statin therapy to long-term mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002; 89(8): 901-8.
- Bitsch A, Klene W, Murtada L, Prange H, Rieckmann P. A longitudinal prospective study of soluble adhesion molecules in acute stroke. *Stroke* 1998; 29(10): 2129-35.
- Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, Peetz D, Hafner G, Tiret L, Meyer J. Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104(12): 1336-42.
- Blann A, Kumar P, Krupinski J, McCollum C, Beevers DG, Lip GY. Soluble intercellular adhesion molecule-1, E-selectin, vascular cell adhesion molecule-1 and von Willebrand factor in stroke. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999; 10(5): 277-84.
- Blann AD, Bushell D, Davies A, Faragher EB, Miller JP, McCollum CN. Von Willebrand factor, the endothelium and obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993; 17(12): 723-5.
- Bo S, Gambino R, Uberti B, Mangiameli MP, Colosso G, Repetti E, Gentile L, Cassader M, Pagano GF. Does C-reactive protein identify a subclinical metabolic disease in healthy subjects?. *Eur J Clin Invest* 2005; 35(4): 265-70.

- Bonora E, Targher G, Zenere MB, Saggiani F, Cacciatoni V, Tosi F, Travia D, Zenti MG, Branzi P, Santi L, Muggeo M. Relationship of uric acid concentration to cardiovascular risk factors in young men. Role of obesity and central fat distribution. The Verona Young Men Atherosclerosis Risk Factors Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20(11): 975-80.
- Booth NA. TAFI meets the sticky ends. *Thromb Haemost* 2001; 85(1): 1-2.
- Borst SE. The role of TNF-alpha in insulin resistance. *Endocrine* 2004; 23 (2-3): 177-82.
- Bouchie JL, Hansen H, Feener EP. Natriuretic factors and nitric oxide suppress plasminogen activator inhibitor-1 expression in vascular smooth muscle cells. Role of cGMP in the regulation of the plasminogen system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18(11): 1771-9.
- Bouma BN, Marx PF, Mosnier LO, Meijers JC. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI, plasma procarboxypeptidase B, procarboxypeptidase R, procarboxypeptidase U). *Thromb Res* 2001; 101(5): 329-54.
- Bowles LK, Cooper JA, Howarth DJ, Miller GJ, MacCallum PK. Associations of haemostatic variables with body mass index: a community-based study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14(6): 569-73.
- Braet C, Tanghe A, Bode PD, Franckx H, Winckel MV. Inpatient treatment of obese children: a multicomponent programme without stringent calorie restriction. *Eur J Pediatr* 2003; 162(6): 391-6.
- Bray GA. Definition, measurement, and classification of the syndromes of obesity. *Int J Obes* 1978; 2(2): 99-112.
- Bray GA. Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2583-9.
- Brockmann GA, Bevova MR. Using mouse models to dissect the genetics of obesity. *Trends Genet* 2002; 18(7): 367-76.
- Brook RD, Bard RL, Rubenfire M, Ridker PM, Rajagopalan S. Usefulness of visceral obesity (waist/hip ratio) in predicting vascular endothelial function in healthy overweight adults. *Am J Cardiol* 2001; 88(11): 1264-9.

- Bruckert E, Ankri A, Giral P, Turpin G. Relationship between plasminogen activator inhibitor-1 and hepatic enzyme concentrations in hyperlipidemic patients. *Thromb Haemost* 1994; 72(3): 434-7.
- Bruun JM, Verdich C, Toubro S, Astrup A, Richelsen B. Association between measures of insulin sensitivity and circulating levels of interleukin-8, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha. Effect of weight loss in obese men. *Eur J Endocrinol* 2003; 148(5): 535-42.
- Bugge TH, Flick MJ, Danton MJ, Daugherty CC, Romer J, Dano K, Carmeliet P, Collen D, Degen JL. Urokinase-type plasminogen activator is effective in fibrin clearance in the absence of its receptor or tissue-type plasminogen activator. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93(12): 5899-904.
- Bullo M, Garcia-Lorda P, Megias I, Salas-Salvado J. Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. *Obes Res* 2003; 11(4): 525-31.
- Butryn ML, Wadden TA. Treatment of overweight in children and adolescents: does dieting increase the risk of eating disorders?. *Int J Eat Disord* 2005; 37(4): 285-93.
- Caballero AE. Endothelial dysfunction, inflammation, and insulin resistance: a focus on subjects at risk for type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* 2004; 4(4): 237-46.
- Caballero B. Introduction. Symposium: Obesity in developing countries: biological and ecological factors. *J Nutr* 2001; 131(3): 866S-870S.
- Calabresi L, Gomaschi M, Villa B, Omoboni L, Dmitrieff C, Franceschini G. Elevated soluble cellular adhesion molecules in subjects with low HDL-cholesterol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22(4): 656-61.
- Calero F. 2003. Atención sanitaria integral de la obesidad. Alcalá La Real, Jaén: Formación Alcalá.
- Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U. S. adults. *N Engl J Med* 1999; 341(15): 1097-105.
- Calle EE, Thun MJ. Obesity and cancer. *Oncogene* 2004; 23(38): 6365-78.

- Campbell K, Waters E, O'Meara S, Kelly S, Summerbell C. Interventions for preventing obesity in children (Cochrane Review). In: The cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
- Campbell K, Waters E, O'Meara S, Kelly S, Summerbell C. Interventions for preventing obesity in children (Cochrane Review). In: The Cochrane library, issue 1. Wiley J & Sons, Ltd: Chicester, UK; 2004.
- Campos SP, Baumann H. Insulin is a prominent modulator of the cytokine-stimulated expression of acute-phase plasma protein genes. *Mol Cell Biol* 1992; 12(4): 1789-97.
- Cantin B, Despres JP, Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ, Bogaty P, Bergeron J, Dagenais GR. Association of fibrinogen and lipoprotein (a) as a coronary heart disease risk factor in men (The Quebec Cardiovascular Study). *Am J Cardiol* 2002; 89(6): 662-6.
- Carey AL, Bruce CR, Sacchetti M, Anderson MJ, Olsen DB, Saltin B, Hawley JA, Febbraio MA. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha are not increased in patients with type 2 diabetes: evidence that plasma interleukin-6 is related to fat mass and not insulin responsiveness. *Diabetologia* 2004; 47(6): 1029-37.
- Carroll S, Cooke CB, Butterly RJ. Plasma viscosity, fibrinogen and the metabolic syndrome: effect of obesity and cardiorespiratory fitness. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11(1): 71-8.
- Carroll S, Dudfield M. What is the relationship between exercise and metabolic abnormalities? A review of the metabolic syndrome. *Sports Med* 2004; 34(6): 371-418.
- Cassar K, Bachoo P, Ford I, Greaves M, Brittenden J. Markers of coagulation activation, endothelial stimulation and inflammation in patients with peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 29(2): 171-6.
- Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercellotti GM. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 1993; 82(2): 513-20.
- Chagnon YC, Rankinen T, Snyder EE, Weisnagel SJ, Perusse L, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2002 update. *Obes Res* 2003; 11(3): 313-67.

- Challis BG, Pritchard LE, Creemers JW, Delplanque J, Keogh JM, Luan J, Wareham NJ, Yeo GS, Bhattacharyya S, Froguel P, White A, Farooqi IS, O'Rahilly S. A missense mutation disrupting a dibasic prohormone processing site in pro-opiomelanocortin (POMC) increases susceptibility to early-onset obesity through a novel molecular mechanism. *Hum Mol Genet* 2002; 11(17): 1997-2004.
- Chambless LE, Folsom AR, Sharrett AR, Sorlie P, Couper D, Szklo M, Nieto FJ. Coronary heart disease risk prediction in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Clin Epidemiol* 2003; 56(9): 880-90.
- Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, Boldrin M, Hauptman J. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents : a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293(23): 2873-83.
- Charles MA, Morange P, Eschwège E, André P, Vague P, Juhan-Vague I. Effect of weight change and metformin on fibrinolysis and the von Willebrand factor in obese nondiabetic subjects: the BIGPRO1 Study. *Biguanides and the Prevention of the Risk of Obesity. Diabetes Care* 1998; 21(11): 1967-72.
- Chen W, Srinivasan SR, Li S, Xu J, Berenson GS. Metabolic syndrome variables at low levels in childhood are beneficially associated with adulthood cardiovascular risk: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes Care* 2005; 28(1): 126-31.
- Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA, Penn MS, Schneider JP, Lauer MS, Topol EJ, Ellis SG. Incremental prognostic value of elevated baseline C-reactive protein among established markers of risk in percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2001; 104(9): 992-7.
- Chia S, Ludlam CA, Fox KA, Newby DE. Acute systemic inflammation enhances endothelium-dependent tissue plasminogen activator release in men. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(2): 333-9.
- Choi KM, Lee J, Lee KW, Seo JA, Oh JH, Kim SG, Kim NH, Choi DS, Baik SH. The associations between plasma adiponectin, ghrelin levels and cardiovascular risk factors. *Eur J Endocrinol* 2004a; 150(5): 715-8.
- Choi KM, Lee J, Lee KW, Seo JA, Oh JH, Kim SG, Kim NH, Choi DS, Baik SH. Serum adiponectin concentrations predict the developments of type 2

- diabetes and the metabolic syndrome in elderly Koreans. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004b; 61(1): 75-80.
- Chu NF, Chang JB, Shieh SM; Taipei Children Heart Study. Plasma C-reactive protein concentrations in relation to 5-year body weight change among children: the Taipei Children Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27(6): 735-9.
 - Chueca M, Azcona C, Oyarzábal M. Childhood obesity. *An Sist Sanit Navar* 2002; 25(Suppl 1): 127-41.
 - Church TS, Finley CE, Earnest CP, Kampert JB, Gibbons LW, Blair SN. Relative associations of fitness and fatness to fibrinogen, white blood cell count, uric acid and metabolic syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26(6): 805-13.
 - Cigolini M, Targher G, Bergamo Andreis IA, Tonoli M, Agostino G, De Sandre G. Visceral fat accumulation and its relation to plasma hemostatic factors in healthy men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996a; 16(3): 368-74.
 - Cigolini M, Targher G, Agostino G, Tonoli M, Muggeo M, De Sandre G. Liver steatosis and its relation to plasma haemostatic factors in apparently healthy men-role of the metabolic syndrome. *Thromb Haemost* 1996b; 76(1): 69-73.
 - Cleland SJ, Petrie JR, Small M, Elliott HL, Connell JM. Insulin action is associated with endothelial function in hypertension and type 2 diabetes. *Hypertension* 2000; 35(1 Pt 2): 507-11.
 - Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, Gormelen M, Dina C, Chambaz J, Lacorte JM, Basdevant A, Bougneres P, Lebouc Y, Froguel P, Guy-Grand B. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; 392(6674): 398-401.
 - Coady SA, Jaquish CE, Fabsitz RR, Larson MG, Cupples LA, Myers RH. Genetic variability of adult body mass index : a longitudinal assessment in framingham families. *Obes Res* 2002; 10(7): 675-81.
 - Coban E, Sari R, Ozdogan M, Akcıt F. Levels of plasma fibrinogen and d-dimer in patients with impaired fasting glucose. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005; 113(1): 35-7.

- Collier GR, McMillan JS, Windmill K, Walder K, Tenne-Brown J, de Silva A, Trevaskis J, Jones S, Morton GJ, Lee S, Augert G, Civitarese A, Zimmet PZ. Beacon: a novel gene involved in the regulation of energy balance. *Diabetes* 2000; 49(11): 1766-71.
- Collins T. Endothelial nuclear factor-kappa B and the initiation of the atherosclerotic lesion. *Lab Invest* 1993; 68(5): 499-508.
- Considine RV. Human leptin: an adipocyte hormone with weight-regulatory and endocrine functions. *Semin Vasc Med* 2005; 5(1): 15-24.
- 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(1): 139-50.
- Cook S, Auinger P, Daniels S. What best predicts medical complications of obesity? BMI, waist circumference or both. *Obes Res* 2003a; 11: Suppl: A27-A28. abstract.
- 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* 2003b; 157(8): 821-7.
- Cooper JA, Miller GJ, Bauer KA, Morrissey JH, Meade TW, Howarth DJ, Barzegar S, Mitchell JP, Rosenberg RD. Comparison of novel hemostatic factors and conventional risk factors for prediction of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 102(23): 2816-22.
- Correia ML, Haynes WG. Leptin, obesity and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13(2): 215-23.
- Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R; International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(2): 257-65.

- Crichton MB, Nichols JE, Zhao Y, Bulun SE, Simpson ER. Expression of transcripts of interleukin-6 and related cytokines by human breast tumors, breast cancer cells, and adipose stromal cells. *Mol Cell Endocrinol* 1996; 118(1-2): 215-20.
- Cruz ML, Huang TT, Johnson MS, Gower BA, Goran MI. Insulin sensitivity and blood pressure in black and white children. *Hypertension* 2002; 40(1): 18-22.
- Cruz ML, Goran MI. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Curr Diab Rep* 2004a; 4(1): 53-62.
- Cruz ML, Weigensberg MJ, Huang TT, Ball G, Shaibi GQ, Goran MI. The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004b; 89(1): 108-13.
- Cushman M, Arnold AM, Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Burke GL, Polak JF, Tracy RP. C-reactive protein and the 10-year incidence of coronary heart disease in older men and women: the cardiovascular health study. *Circulation* 2005; 112(1): 25-31.
- Dandona P, Weinstock R, Thusu K, Abdel-Rahman E, Aljada A, Wadden T. Tumor necrosis factor-alpha in sera of obese patients: fall with weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(8): 2907-10.
- Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998; 279(18): 1477-82.
- Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, Lowe GD, Pepys MB, Gudnason V. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350(14): 1387-97.
- Datar A, Sturm R. Physical education in elementary school and body mass index: evidence from the early childhood longitudinal study. *Am J Public Health* 2004; 94(9): 1501-6.
- De Caterina R. Endothelial dysfunctions: common denominators in vascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11(1): 9-23.

- De Lemos JA, Hennekens CH, Ridker PM. Plasma concentration of soluble vascular cell adhesion molecule-1 and subsequent cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(2): 423-6.
- De Pergola G, Pannacciulli N. Coagulation and fibrinolysis abnormalities in obesity. *J Endocrinol Invest* 2002; 25(10): 899-904.
- De Sutter J, De Buyzere M, Gheeraert P, Van de Wiele C, Voet J, De Pauw M, Dierckx R, De Backer G, Taeymans Y. Fibrinogen and C-reactive protein on admission as markers of final infarct size after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2001; 157(1): 189-96.
- De Taeye B, Smith LH, Vaughan DE. Plasminogen activator inhibitor-1: a common denominator in obesity, diabetes and cardiovascular disease. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5(2): 149-54.
- DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237(3): E214-23.
- DeFronzo RA, Sherwin RS, Kraemer N. Effect of physical training on insulin action in obesity. *Diabetes* 1987; 36(12): 1379-85.
- Dellas C, Loskutoff DJ. Historical analysis of PAI-1 from its discovery to its potential role in cell motility and disease. *Thromb Haemost* 2005; 93(4): 631-40.
- Desideri G, De Simone M, Iughetti L, Rosato T, Iezzi ML, Marinucci MC; Cofini V, Groce G, Passacuale G, Necozone S, Ferri C. Early activation of vascular endothelial cells and platelets in obese children. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(6): 3145-52.
- Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation* 2003; 107(3): 398-404.
- Devaraj S, Du Clos TW, Jialal I. Binding and internalization of C-reactive protein by Fcγ receptors on human aortic endothelial cells mediates biological effects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(7): 1359-63.
- Dhurandhar NV. Contribution of pathogens in human obesity. *Drug News Perspect* 2004; 17(5): 307-13.

- Di Napoli M, Papa F, Bocola V. C-reactive protein in ischemic stroke: an independent prognostic factor. *Stroke* 2001a; 32(4): 917-24.
- Di Napoli M, Papa F, Bocola V. Prognostic influence of increased C-reactive protein and fibrinogen levels in ischemic stroke. *Stroke* 2001b; 32(1): 133-8.
- Di Napoli M, Schwaninger M, Capelli R, Ceccarelli E, Di Gianfilippo G, Donati C, Emsley HC, Forconi S, Hopkins SJ, Masotti L, Muir KW, Paciucci A, Papa F, Roncacci S, Sander D, Sander K, Smith CJ, Stefanini A, Weber D. Evaluation of C-reactive protein measurement for assessing the risk and prognosis in ischemic stroke: a statement for health care professionals from the CRP Pooling Project members. *Stroke* 2005; 36(6): 1316-29.
- Diamant AL, Fisler JS, Warden CH. Studies of natural allele effects in mice can be used to identify genes causing common human obesity. *Obes Rev* 2003; 4(4): 249-55.
- Dobrovolsky AB, Titaeva EV. The fibrinolysis system: regulation of activity and physiologic functions of its main components. *Biochemistry (Mosc)* 2002; 67(1): 99-108.
- Duggirala R, Almasy L, Blangero J, Jenkinson CP, Arya R, DeFronzo RA, Stern MP, O'Connell P; American Diabetes Association GENNID Study Group. Further evidence for a type 2 diabetes susceptibility locus on chromosome 11q. *Genet Epidemiol* 2003; 24(3): 240-2.
- Duncan BB, Schmidt MI, Chambless LE, Folsom AR, Carpenter M, Heiss G. Fibrinogen, other putative markers of inflammation, and weight gain in middle-aged adults- the ARIC study. *Obes Res* 2000; 8(4): 279-86.
- Edmunds L, Waters E, Elliott EJ. Evidence based paediatrics: Evidence based management of childhood obesity. *BMJ* 2001; 323(7318): 916-9.
- Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, Hellman R, Jellinger PS, Kendall D, Krauss RM, Neufeld ND, Petak SM, Rodbard HW, Seibel JA, Smith DA, Wilson PW. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003; 9(3): 237-52.
- Eisenmann JC. Physical activity and cardiovascular disease risk factors in children and adolescents: an overview. *Can J Cardiol* 2004; 20(3): 295-301.

- Eliasson MC, Jansson JH, Lindahl B, Stegmayr B. High levels of tissue plasminogen activator (tPA) antigen precede the development of type 2 diabetes in a longitudinal population study. The Northern Sweden MONICA Study. *Cardiovasc Diabetol* 2003; 2(1): 19.
- Engeli S, Feldpausch M, Gorzelniak K, Hartwig F, Heintze U, Janke J, Molig M, Pfeiffer AF, Luft FC, Sharma AM. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes* 2003; 52(4): 942-7.
- Engström G, Lind P, Hedblad B, Stavenow L, Janzon L, Lindgärde F. Effects of cholesterol and inflammation-sensitive plasma proteins on incidence of myocardial infarction and stroke in men. *Circulation* 2002; 105(22): 2632-7.
- Eren M, Painter CA, Atkinson JB, Declerck PJ, Vaughan DE. Age-dependent spontaneous coronary arterial thrombosis in transgenic mice that express a stable form of human plasminogen activator inhibitor-1. *Circulation* 2002; 106(4): 491-6.
- Eschwège E. The dysmetabolic syndrome, insulin resistance and increased cardiovascular (CV) morbidity and mortality in type 2 diabetes: aetiological factors in the development of CV complications. *Diabetes Metab* 2003; 29(4 Pt 2): 6S19-27.
- Escobar-Morreale HF, Villuendas G, Botella-Carretero JJ, Sancho J, San Millan JL. Obesity, and not insulin resistance, is the major determinant of serum inflammatory cardiovascular risk markers in pre-menopausal women. *Diabetologia* 2003; 46(5): 625-33.
- Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, Giugliano D. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289(14): 1799-804.
- Estellés A, Dalmau J, Falcó C, Berbel O, Castelló R, España F, Aznar J. Plasma PAI-1 levels in obese children-effect of weight loss and influence of PAI-1 promoter 4G/5G genotype. *Thromb Haemost* 2001; 86(2): 647-52.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation

- and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285(19): 2486-97.
- Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004; 145(5): 2273-82.
 - Fain JN, Madan AK. Insulin enhances vascular endothelial growth factor, interleukin-8, and plasminogen activator inhibitor 1 but not interleukin-6 release by human adipocytes. *Metabolism* 2005; 54(2): 220-6.
 - Farooqi IS, Keogh JM, Kamath S, Jones S, Gibson WT, Trussell R, Jebb SA, Lip GY, O'Rahilly S. Partial leptin deficiency and human adiposity. *Nature* 2001; 414(6859): 34-5.
 - Fathi R, Marwick TH. Noninvasive tests of vascular function and structure: why and how to perform them. *Am Heart J* 2001; 141(5): 694-703.
 - Ferguson MA, Gutin B, Owens S, Litaker M, Tracy RP, Allison J. Fat distribution and hemostatic measures in obese children. *Am J Clin Nutr* 1998; 67(6): 1136-40.
 - Ferguson MA, Gutin B, Owens S, Barbeau P, Tracy RP, Litaker M. Effects of physical training and its cessation on the hemostatic system of obese children. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(6): 1130-4.
 - Fernández-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev* 2003; 24(3): 278-301.
 - Ferri C, Desideri G, Valenti M, Bellini C, Pasin M, Santucci A, De Mattia G. Early upregulation of endothelial adhesion molecules in obese hypertensive men. *Hypertension* 1999; 34(4 Pt 1): 568-73.
 - Festa A, D'Agostino R, Mykkanen L, Tracy RP, Zaccaro DJ, Hales CN, Haffner SM. Relative contribution of insulin and its precursors to fibrinogen and PAI-1 in a large population with different states of glucose tolerance. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19(3): 562-8.
 - Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the

- Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102(1): 42-7.
- Festa A, D'Agostino R, Williams K, Karter AJ, Mayer-Davis EJ, Tracy RP, Haffner SM. The relation of body fat mass and distribution to markers of chronic inflammation. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25(10): 1407-15.
 - Festa A, D'Agostino R, Tracy RP, Haffner SM; Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2002; 51(4): 1131-7.
 - Flodmark CE, Lissau I, Moreno LA, Pietrobelli A, Widhalm K. New insights into the field of children and adolescents' obesity: the European perspective. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28(10): 1189-96.
 - Folsom AR, Aleksic N, Park E, Salomaa V, Juneja H, Wu KK. Prospective study of fibrinolytic factors and incident coronary heart disease: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001a; 21(4): 611-7.
 - Folsom AR. Hemostatic risk factors for atherothrombotic disease: an epidemiologic view. *Thromb Haemost* 2001b; 86(1): 366-73.
 - Folsom AR, Aleksic N, Catellier D, Juneja HS, Wu KK. C-reactive protein and incident coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2002; 144(2): 233-8.
 - Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. *JAMA* 2003; 289(2): 187-93.
 - Ford ES, Giles WH. Serum C-reactive protein and fibrinogen concentrations and self-reported angina pectoris and myocardial infarction: findings from National Health and Nutrition Examination Survey III. *J Clin Epidemiol* 2000; 53(1): 95-102.
 - Ford ES, Galuska DA, Gillespie C, Will JC, Giles WH, Dietz WH. C-reactive protein and body mass index in children: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Pediatr* 2001; 138(4): 486-92.

- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287(3): 356-9.
- Ford ES, Mokdad AH, Giles WH, Brown DW. The metabolic syndrome and antioxidant concentrations. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes* 2003a; 52(9): 2346-52.
- Ford ES. The metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen, and leukocyte count: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2003b; 168(2): 351-8.
- Fornoni A, Raij L. Metabolic syndrome and endothelial dysfunction. *Curr Hypertens Rep* 2005, 7(2): 88-95.
- Forouhi NG, Rumley A, Lowe GD, McKeigue P, Sattar N. Specific elevation in plasma tissue plasminogen activator antigen concentrations in South Asians relative to Europeans. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14(8): 755-60.
- Foss CH, Vestbo E, Froland A, Ingerslev J, Gjessing HJ, Mogensen CE, Damsgaard EM. Insulin resistance is accompanied by increased von Willebrand factor levels in nondiabetic women: a study of offspring of type 2 diabetic subjects compared to offspring of nondiabetic subjects. *J Intern Med* 2002; 252(2): 155-63.
- Franz IW, Van Der Meyden J, Tonnesmann U, Muller JF, Rocker L, Hopfenmuller W. Blood coagulation in normotensives and hypertensives in relation to their body mass index. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127(45): 2374-8.
- Frayn KN, Karpe F, Fielding BA, Macdonald IA, Coppack SW. Integrative physiology of human adipose tissue. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27(8): 875-88.
- Freedman DS, Khan LK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 2001; 108(3): 712-8.
- Freedman DS, Dietz WH, Tang R, Mensah GA, Bond MG, Urbina EM, Srinivasan S, Berenson GS. The relation of obesity throughout life to carotid

- intima-media thickness in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28(1): 159-66.
- French SA, Story M, Neumark-Szteiner D, Fulkerson JA, Hannan P. Fast food restaurant use among adolescents: associations with nutrient intake, food choices and behavioral and psychosocial variables. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25(12): 1823-33.
 - Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(3): 847-50.
 - Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Yamada Y, Makishima M, Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114(12): 1752-61.
 - Gallistl S, Sudi KM, Borkenstein M, Troebinger M, Weinhandl G, Muntean W. Determinants of haemostatic risk factors for coronary heart disease in obese children and adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000a; 24(11): 1459-64.
 - Gallistl S, Sudi KM, Borkenstein M, Weinhandl G, Zotter H, Muntean W. Correlation between cholesterol, soluble P-selectin, and D-dimer in obese children and adolescents. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000b; 11(8): 755-60.
 - Gallistl S, Sudi KM, Cvirn G, Muntean W, Borkenstein M. Effects of short-term energy restriction and physical training on haemostatic risk factors for coronary heart disease in obese children and adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001a; 25(4): 529-32.
 - Gallistl S, Sudi KM, Aigner R, Borkenstein M. Changes in serum interleukin-6 concentrations in obese children and adolescents during a weight reduction program. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001b; 25(11): 1640-3.
 - Gao Y, Walder K, Sunderland T, Kantham L, Feng HC, Quick M, Bishara N, de Silva A, Augert G, Tenne-Brown J, Collier GR. Elevation in Tanis expression alters glucose metabolism and insulin sensitivity in H4IIE cells. *Diabetes* 2003; 52(4): 929-34.

- Garanty-Bogacka B, Syrenicz M, Syrenicz A, Gebala A, Lulka D, Walczak M. Serum markers of inflammation and endothelial activation in children with obesity-related hypertension. *Neuro Endocrinol Lett* 2005; 26(3): 242-6.
- Garces C, Lasuncion MA, Ortega H, Lopez L, Benavente M, Rubio R, Del Barrio JL, Rodriguez F, Gomez D, Oya M. Metabolic factors in school children population associated with adult cardiovascular mortality. Four provinces' study. *Medic Clin (Barc)* 2002; 118(20): 767-70.
- Garces C, Gutiérrez-Guisado J, Benavente M, Cano B, Viturro E, Ortega H, de Oya M. Obesity in spanish schoolchildren: relationship with lipid profile and insulin resistance. *Obes Res* 2005; 13(6): 959-63.
- García-Conde J. 2001. Hematología, citocinas, inmunoterapia y terapia celular. Madrid: Arán.
- Gerich JE. Contributions of insulin-resistance and insulin-secretory defects to the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 2003; 78(4): 447-56.
- Gillum RF. Association of serum C-reactive protein and indices of body fat distribution and overweight in Mexican American children. *J Natl Med Assoc* 2003; 95(7): 545-52.
- Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000; 106(4): 453-8.
- Ginsberg HN, Zhang YL, Hernandez-Ono A. Regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes. *Arch Med Res* 2005; 36(3): 232-40.
- Glowinska B, Urban M. Selected cytokines (IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1, TNF-alpha) in children and adolescents with atherosclerosis risk factors: obesity, hypertension, diabetes. *Wiad Lek* 2003a; 56(3-4): 109-16.
- Glowinska B, Urban M, Koput A, Galar M. New atherosclerosis risk factors in obese, hypertensive and diabetic children and adolescents. *Atherosclerosis* 2003b; 167(2): 275-86.
- Golan M, Crow S. Targeting parents exclusively in the treatment of childhood obesity: long-term results. *Obes Res* 2004; 12(2): 357-61.

- Golay A, Zech L, Shi MZ, Jeng CY, Chiou YA, Reaven GM, Chen YD. Role of insulin in regulation of high density lipoprotein metabolism. *J Lipid Res* 1987; 28(1): 10-8.
- Goldfine AB, Bouche C, Parker RA, Kim C, Kerivan A, Soeldner JS, Martin BC, Warram JH, Kahn CR. Insulin resistance is a poor predictor of type 2 diabetes in individuals with no family history of disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(5): 2724-9.
- Goodpaster BH, Katsiaras A, Kelley DE. Enhanced fat oxidation through physical activity is associated with improvements in insulin sensitivity in obesity. *Diabetes* 2003; 52(9): 2191-7.
- Gordon AH, Koj A. *The Acute Phase Response to Injury and Infection*. Amsterdam, Netherlands: Elsevier; 1985:10. *Research Monographs in Cell and Tissue Physiology*.
- Gower BA, Nagy TR, Goran MI. Visceral fat, insulin sensitivity, and lipids in prepubertal children. *Diabetes* 1999; 48(8): 1515-21.
- Gram J, Bladbjerg EM, Moller L, Sjol A, Jespersen J. Tissue-type plasminogen activator and C-reactive protein in acute coronary heart disease. A nested case-control study. *J Int Med* 2000; 247(2): 205-12.
- Greenberg AS, McDaniel ML. Identifying the links between obesity, insulin resistance and beta-cell function: potential role of adipocyte-derived cytokines in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest* 2002; 32(Suppl 3): 24-34.
- Grundy SM. Metabolic complications of obesity. *Endocrine* 2000; 13(2): 155-65.
- Grundy SM. What is the contribution of obesity to the metabolic syndrome? *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004a; 33(2): 267-82.
- Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C; for the conference participants. NHLBI/AHA Conference Proceedings. Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to definition. *Circulation* 2004b; 109: 433-438.
- Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004c; 89(6): 2595-600.

- Guagnano MT, Romano M, Falco A, Nutini M, Marinopiccoli M, Manigrasso MR, Basili S, Davi G. Leptin increase is associated with markers of the hemostatic system in obese healthy women. *J Thromb Haemost* 2003; 1(11): 2330-4.
- Guerre-Millo M. Adipose tissue and adipokines: for better or worse. *Diabetes Metab* 2004; 30(1): 13-9.
- Guha M, Bai W, Nadler JL, Natarajan R. Molecular mechanisms of tumor necrosis factor alpha gene expression in monocytic cells via hyperglycemia-induced oxidant stress-dependent and -independent pathways. *J Biol Chem* 2000; 275(23): 17728-39.
- Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992; 41(6): 715-22.
- Haim M, Tanne D, Boyko V, Reshef T, Goldbourt U, Leor J, Mekori YA, Behar S. Soluble intercellular adhesion molecule-1 and long-term risk of acute coronary events in patients with chronic coronary heart disease. Data from the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(7): 1133-8.
- Hajilooi M, Sanati A, Ahmadiéh A, Ghofraniha A, Massoud A. Circulating ICAM-1, VCAM-1, E-selectin, P-selectin, and TNFRII in patients with coronary artery disease. *Immunol Invest* 2004; 33(3): 263-75.
- Hak AE, Pols HA, Stehouwer CD, Meijer J, Kiliaan AJ, Hofman A, Breteler MM, Witteman JC. Markers of inflammation and cellular adhesion molecules in relation to insulin resistance in nondiabetic elderly: The Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(9): 4398-405.
- Hamdy O, Ledbury S, Mullooly C, Jarema C, Porter S, Ovalle K, Moussa A, Caselli A, Caballero AE, Economides PA, Veves A, Horton ES. Lifestyle modification improves endothelial function in obese subjects with the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 2003; 26(7): 2119-25.
- Han TS, Sattar NS, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Lean ME, Haffner SM. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of

- diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 2002; 25(11): 2016-21.
- Hankey CR, Lean MEJ, Lowe GD, Rumley A, Woodward M. Effects of moderate weight loss on anginal symptoms and indices of coagulation and fibrinolysis in overweight patients with angina pectoris. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56(10): 1039-45.
 - Häring HU. Pathogenesis of type II diabetes: are there common causes for insulin resistance and secretion failure?. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107(Suppl.2): S17-S23.
 - Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, Corti MC, Wacholder S, Ettinger WH, Heimovitz H, Cohen HJ, Wallace R. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med* 1999; 106(5): 506-12.
 - Hashimoto M, Akishita M, Eto M, Kozaki K, Ako J, Sugimoto N, Yoshizumi M, Toba K, Ouchi Y. The impairment of flow-mediated vasodilatation in obese men with visceral fat accumulation. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22(5): 477-84.
 - Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997; 349(9050): 462-6.
 - Hayden JM, Reaven PD. Cardiovascular disease in diabetes mellitus type 2: a potential role for novel cardiovascular risk factors. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11(5): 519-28.
 - He G, Pedersen SB, Bruun JM, Lihn AS, Jensen PF, Richelsen B. Differences in plasminogen activator inhibitor 1 in subcutaneous versus omental adipose tissue in non-obese and obese subjects. *Horm Metab Res* 2003; 35(3): 178-82.
 - Heilbronn LK, Noakes M, Clifton PM. Energy restriction and weight loss on very-low-fat diets reduce C-reactive protein concentrations in obese, healthy women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(6): 968-70.

- Hernández M, Castellet J, Narvaíza JL, Rincón JM, Ruiz I, Sánchez E. 1988. Curvas y tablas de crecimiento. Bilbao: Fundación F. Orbegozo, Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo.
- Hernández M. 2001. Prevención y tratamiento de la obesidad. En: Hernández M. Alimentación infantil. 3ª. Ed. Madrid: Díaz de Santos, 203-215.
- Hespel P, Vergauwen L, Vandenberghe K, Richter EA. Important role of insulin and flow in stimulating glucose uptake in contracting skeletal muscle. *Diabetes* 1995; 44(2): 210-5.
- Hiura M, Kikuchi T, Nagasaki K, Uchiyama M. Elevation of serum C-reactive protein levels is associated with obesity in boys. *Hypertens Res* 2003; 26(7):541-6.
- Hoekstra T, Geleijnse JM, Schouten EG, Kluft C. Plasminogen activator inhibitor-type I: its plasma determinants and relation with cardiovascular risk. *Thromb Haemost* 2004; 91(5): 861-72.
- Hori Y, Gabazza EC, Yano Y, Katsuki A, Suzuki K, Adachi Y, Sumida Y. Insulin resistance is associated with increased circulating level of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(2): 660-5.
- Hori Y, Nakatani K, Morioka K, Katsuki A, Gabazza EC, Yano Y, Nobori T, Adachi Y, Sumida Y. Insulin enhanced thrombin-activable fibrinolysis inhibitor expression through PI3 kinase/akt pathway. *Int J Mol Med* 2005; 15(2): 265-8.
- Hotamisligil GS. Inflammatory pathways and insulin action. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27(Suppl 3): S53-55.
- Houmard JA, Tanner CJ, Slentz CA, Duscha BD, McCartney JS, Kraus WE. Effect of the volume and intensity of exercise training on insulin sensitivity. *J Appl Physiol* 2004; 96(1): 101-6.
- Hsueh WA, Quinones MJ. Role of endothelial dysfunction in insulin resistance. *Am J Cardiol* 2003; 92 (4A): 10J-17J.
- Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM, Solomon CG, Willett WC, Manson JE. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(7): 1129-34.

- Huang KC, Lin RCY, Kormas N, Lee LT, Chen CY, Gill TP, Caterson ID. Plasma leptin is associated with insulin resistance independent of age, body mass index, fat mass, lipids, and pubertal development in nondiabetic adolescents. *Int J Obes Relat Metab* 2004a; 28(4): 470-5.
- Huang KC, Lue BH, Yen RF, Shen CG, Ho SR, Tai TY, Yang WS. Plasma adiponectin levels and metabolic factors in nondiabetic adolescents. *Obes Res* 2004b; 12(1): 119-24.
- Hulthe J, Wikstrand J, Mattsson-Hultén L, Fagerberg B. Circulating ICAM-1 (intercellular cell-adhesion molecule 1) is associated with early stages of atherosclerosis development and with inflammatory cytokines in healthy 58-year-old men: the Atherosclerosis and Insulin Resistance (AIR) study. *Clin Sci (Lond)* 2002; 103(2): 123-9.
- Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, Smith LC, Davis CE, Gotto AM, Boerwinkle E. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: The Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. *Circulation* 1997; 96(12): 4219-25.
- Imperatore G, Riccardi G, Iovine C, Rivellesse AA, Vaccaro O. Plasma fibrinogen: a new factor of the metabolic syndrome. A population-based study. *Diabetes Care* 1998; 21(4): 649-54.
- Inoguchi T, Li P, Umeda F, Yu HY, Kakimoto M, Imamura M, Aoki T, Etoh T, Hashimoto T, Naruse M, Sano H, Utsumi H, Nawata H. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes* 2000; 49(11): 1939-45.
- Inoue T, Matsunaga R, Sakai Y, Yaguchi I, Takayanagi K, Morooka S. Insulin resistance affects endothelium-dependent acetylcholine-induced coronary artery response. *Eur Heart J* 2000; 21(11): 895-900.
- Inui A. Obesity-a chronic health problem in cloned mice? *Trends Pharmacol Sci* 2003; 24(2): 77-80.
- Ishii M, Yoshioka Y, Ishida W, Kaneko Y, Fujiwara F, Taneichi H, Miura M, Toshihiro M, Takebe N, Iwai M, Suzuki K, Satoh J. Liver fat content measured

- by magnetic resonance spectroscopy at 3.0 tesla independently correlates with plasminogen activator inhibitor-1 and body mass index in type 2 diabetic subjects. *Tohoku J Exp Med* 2005; 206(1): 23-30.
- Islam AH, Yamashita S, Kotani K, Nakamura T, Tokunaga K, Arai T, Nishida M, Kameda-Takemura K, Matsuzawa Y. Fasting plasma insulin is an important risk factor for the development of complications in Japanese obese children. Results from a cross-sectional and longitudinal study. *Metabolism* 1995; 44(4): 478-85.
 - Ito H, Ohshima A, Inoue M, Ohto N, Nakasuga K, Kaji Y, Maruyama T, Nishioka K. Weight reduction decreases soluble cellular adhesion molecules in obese women. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002; 29(5-6): 399-404.
 - Ivy JL. Muscle insulin resistance amended with exercise training : role of GLUT4 expression. *Med Sci Sports Exerc* 2004 ; 36(7) : 1207-11.
 - Jacobson P, Ukkola O, Rankinen T, Snyder EE, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Lonn L, Cowan GS, Sjostrom L, Bouchard C. Melanocortin 4 receptor sequence variations are seldom a cause of human obesity: the Swedish Obese Subjects, the HERITAGE Family Study, and a Memphis cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(10): 4442-6.
 - Jager A, van Hinsbergh VW, Kostense PJ, Emeis JJ, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD. Increased levels of soluble vascular cell adhesion molecule 1 are associated with risk of cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Hoorn study. *Diabetes* 2000; 49(3): 485-91.
 - James J, Thomas P, Cavan D, Kerr D. Preventing childhood obesity by reducing consumption of carbonated drinks: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2004; 328(7450): 1237-9.
 - Janand-Delenne B, Chagnaud C, Raccach D, Alessi MC, Juan-Vague I, Vague P. Visceral fat as a main determinant of plasminogen activator inhibitor-1 level in women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22(4): 312-7.
 - Jialal I, Devaraj S. Inflammation and atherosclerosis: the value of the high-sensitivity C-reactive protein assay as a risk marker. *Am J Clin Pathol* 2001; 116 (Suppl): S108-15.

- Jiang X, Srinivasan SR, Bao W, Berenson GS. Association of fasting insulin with longitudinal changes in blood pressure in children and adolescents. The Bogalusa Heart Study. *Am J Hypertens* 1993; 6(7 Pt 1): 564-9.
- Jiang ZY, Lin YW, Clemont A, Feener EP, Hein KD, Igarashi M, Yamauchi T, White MF, King GL. Characterization of selective resistance to insulin signaling in the vasculature of obese Zucker (fa/fa) rats. *J Clin Invest* 1999; 104(4): 447-57.
- Jose VJ, Mariappan P, George PV, Selvakumar D. Serum leptin level in acute myocardial infarction. *Indian Heart J* 2005; 57(1): 39-43.
- Jowett JB, Elliott KS, Curran JE, Hunt N, Walder KR, Collier GR, Zimmet PZ, Blangero J. Genetic variation in BEACON influences quantitative variation in metabolic syndrome-related phenotypes. *Diabetes* 2004; 53(9): 2467-72.
- Juhan-Vague I, Pyke SD, Alessi MC, Jespersen J, Haverkate F, Thompson SG. Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. ECAT Study Group. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities. *Circulation* 1996; 94(9): 2057-63.
- Juhan-Vague I, Alessi MC, Morange PE. Hypofibrinolysis and increased PAI-1 are linked to atherothrombosis via insulin resistance and obesity. *Ann Med* 2000a; 32(Suppl 1): 78-84.
- Juhan-Vague I, Renucci JF, Grimaux M, Morange PE, Gouvernet J, Gourmelin Y, Alessi MC. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor antigen levels and cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000b; 20(9): 2156-61.
- Juhan-Vague I, Morange PE, Alessi MC. The insulin resistance syndrome : implications for thrombosis and cardiovascular disease. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002a; 32(5-6): 269-73.
- Juhan-Vague I, Morange PE, Aubert H, Henry M, Aillaud MF, Alessi MC, Samnegard A, Hawe E, Yudkin J, Margaglione M, Di Minno G, Hamsten A, Humphries SE; HIFMECH Study Group. Plasma thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor antigen concentration and genotype in relation to myocardial infarction in the north and south of Europe. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002b; 22(5): 867-73.

- Juhan-Vague I, Alessi MC, Mavri A, Morange PE. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. *J Thromb Haemost* 2003a; 1(7): 1575-9.
- Juhan-Vague I, Morange PE; PRIME Study Group. Very high TAFI antigen levels are associated with a lower risk of hard coronary events: the PRIME Study. *J Thromb Haemost* 2003b; 1(10): 2243-4.
- Kagawa Y, Yanagisawa Y, Hasegawa K, Suzuki H, Yasuda K, Kudo H, Abe M, Matsuda S, Ishikawa Y, Tsuchiya N, Sato A, Umetsu K, Kagawa Y. Single nucleotide polymorphisms of thrifty genes for energy metabolism: evolutionary origins and prospects for intervention to prevent obesity-related diseases. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 295(2): 207-22.
- Kahn CR, Vicent D, Doria A. Genetics of non-insulin-dependent (type-II) diabetes mellitus. *Annu Rev Med* 1996; 47: 509-31.
- Kain K, Catto AJ, Young J, Bamford J, Bavington J, Grant PJ. Increased fibrinogen, von Willebrand factor and tissue plasminogen activator levels in insulin resistant South Asian patients with ischaemic stroke. *Atherosclerosis* 2002; 163(2): 371-6.
- Kasuga M, Karlsson FA, Kahn CR. Insulin stimulates the phosphorylation of the 95,000-dalton subunit of its own receptor. *Science* 1982; 215(4529): 185-7.
- Kavazarakis E, Moustaki M, Gourgiotis D, Zeis PM, Bossios A, Mavri A, Chronopoulou A, Karpathios T. The impact of serum lipid levels on circulating soluble adhesion molecules in childhood. *Pediatr Res* 2002; 52(3): 454-8.
- Keaney JF, Larson MG, Vasan RS, Wilson PW, Lipinska I, Corey D, Massaro JM, Sutherland P, Vita JA, Benjamin EJ; Framingham Study. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23(3): 434-9.
- Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 1995; 95(5): 2111-9.
- Kerr R, Stirling D, Ludlam CA. Interleukin 6 and haemostasis. *Br J Haematol* 2001; 115(1): 3-12.

- Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2548-56.
- Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005; 115(4): e500-3.
- Kimura K, Tsuda K, Baba A, Kawabe T, Boh-oka S, Ibata M, Moriwaki C, Hano T, Nishio I. Involvement of nitric oxide in endothelium-dependent arterial relaxation by leptin. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 273(2): 745-9.
- Kishi K, Muromoto N, Nakaya Y, Miyata I, Hagi A, Hayashi H, Ebina Y. Bradykinin directly triggers GLUT4 translocation via an insulin-independent pathway. *Diabetes* 1998; 47(4): 550-8.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346(6): 393-403.
- Kockx M, Leenen R, Seidell J, Princen HM, Kooistra T. Relationship between visceral fat and PAI-1 in overweight men and women before and after weight loss. *Thromb Haemost* 1999; 82(5):1490-6.
- Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, Hutchinson WL, Pepys MB. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999; 99(2): 237-42.
- Koenig W. Fibrinogen in cardiovascular disease: an update. *Thromb Haemost* 2003; 89(4): 601-9.
- Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 342(24): 1792-801.
- Kohler HP. Insulin resistance syndrome: interaction with coagulation and fibrinolysis. *Swiss Med Wkly* 2002; 132(19-20): 241-52.

- Koivisto VA, Yki-Jarvinen H. Effect of exercise on insulin binding and glucose transport in adipocytes of normal humans. *J Appl Physiol* 1987; 63(4): 1319-23.
- Kondo K, Kitagawa K, Nagai Y, Yamagami H, Hashimoto H, Hougaku H, Hori M. Associations of soluble intercellular adhesion molecule-1 with carotid atherosclerosis progression. *Atherosclerosis* 2005; 179(1): 155-60.
- Koopman R, Manders RJ, Zorenc AH, Hul GB, Kuipers H, Keizer HA, van Loon LJ. A single session of resistance exercise enhances insulin sensitivity for at least 24 h in healthy men. *Eur J Appl Physiol* 2005; 94(1-2): 180-7.
- Kopp HP, Kopp CW, Festa A, Krzyzanowska K, Kriwanek S, Minar E, Roka R, Schernthaner G. Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23(6): 1042-7.
- Kwaan HC, Nabhan C. Hereditary and acquired defects in the fibrinolytic system associated with thrombosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17(1): 103-14.
- Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2002; 156(11): 1070-7.
- Labarrere CA, Lee JB, Nelson DR, Al-Hassani M, Miller SJ, Pitts DE. C-reactive protein, arterial endothelial activation, and development of transplant coronary artery disease: a prospective study. *Lancet* 2002; 360(9344): 1462-7.
- Laimer M, Ebenbichler CF, Kaser S, Sandhofer A, Weiss H, Nehoda H, Aigner F, Patsch JR. Markers of chronic inflammation and obesity: a prospective study on the reversibility of this association in middle-aged women undergoing weight loss by surgical intervention. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26(5): 659-62.
- Laine H, Yki-Jarvinen H, Kirvela O, Tolvanen T, Raitakari M, Solin O, Haaparanta M, Knuuti J, Nuutila P. Insulin resistance of glucose uptake in skeletal muscle cannot be ameliorated by enhancing endothelium-dependent blood flow in obesity. *J Clin Invest* 1998; 101(5): 1156-62.

- Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288(21): 2709-16.
- Lambers JW, Cammenga M, Konig BW, Mertens K, Pannekoek H, van Mourik JA. Activation of human endothelial cell-type plasminogen activator inhibitor (PAI-1) by negatively charged phospholipids. *J Biol Chem* 1987; 262(36): 17492-6.
- Landin K, Stigendal L, Eriksson E, Krotkiewski M, Risberg B, Tengborn L, Smith U. Abdominal obesity is associated with an impaired fibrinolytic activity and elevated plasminogen activator inhibitor-1. *Metabolism* 1990; 39(10): 1044-8.
- Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmítko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288(5): H2031-41.
- Lau HK, Segev A, Hegele RA, Sparkes JD, Teitel JM, Chisholm RJ, Strauss BH. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI): a novel predictor of angiographic coronary restenosis. *Thromb Haemost* 2003; 90(6): 1187-91.
- Lebovitz HE. The relationship of obesity to the metabolic syndrome. *Int J Clin Pract Suppl* 2003; 134: 18-27.
- Lee JH, Reed DR, Price RA. Familial risk ratios for extreme obesity: implications for mapping human obesity genes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21(10): 935-40.
- Lee YH, Pratley RE. The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep* 2005; 5(1): 70-5.
- Lembo G, Vecchione C, Fratta L, Marino G, Trimarco V, d'Amati G, Trimarco B. Leptin induces direct vasodilation through distinct endothelial mechanisms. *Diabetes* 2000; 49(2): 293-7.
- Leurs PB, Stolk RP, Hamulyak K, Van Oerle R, Grobbee DE, Wolffenbittel BH. Tissue factor pathway inhibitor and other endothelium-dependent hemostatic factors in elderly individuals with normal or impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(8): 1340-5.

- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105(9): 1135-43.
- Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity. *Obes Rev* 2005; 6(1): 13-21.
- Lijnen HR. Pleiotropic functions of plasminogen activator inhibitor-1. *J Thromb Haemost* 2005; 3(1): 35-45.
- Lind P, Hedblad B, Stavenow L, Janzon L, Eriksson KF, Lindgärde F. Influence of plasma fibrinogen levels on the incidence of myocardial infarction and death is modified by other inflammation-sensitive proteins: a long-term cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(3): 452-8.
- Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000; 343(16): 1139-47.
- Loos RJ, Bouchard C. Obesity- is it a genetic disorder?. *J Intern Med* 2003; 254(5): 401-25.
- Lowe GD, Rumley A, Woodward M, Reid E, Rumley J. Activated protein C resistance and the FV:R506Q mutation in a random population sample: associations with cardiovascular risk factors and coagulation variables. *Thromb Haemost* 1999; 81(6): 918-24.
- Lteif AA, Han K, Mather KJ. Obesity, insulin resistance, and the metabolic syndrome: determinants of endothelial dysfunction in whites and blacks. *Circulation* 2005; 112(1): 32-8.
- Lundblad D, Dinesen B, Rautio A, Roder ME, Eliasson M. Low level of tissue plasminogen activator activity in non-diabetic patients with a first myocardial infarction. *J Intern Med* 2005; 258(1): 13-20.
- Lyon CJ, Hsueh WA. Effect of plasminogen activator inhibitor-1 in diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Am J Med* 2003a; 115(Suppl 8A): 62S-68S.
- Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology* 2003b; 144(6): 2195-200.

- Lyoussi B, Ragala MA, Mguil M, Chraibi A, Israili ZH. Gender-specific leptinemia and its relationship with some components of the metabolic syndrome in Moroccans. *Clin Exp Hypertens* 2005; 27(4): 277-94.
- Macho T, Marti A, Martinez JA. Genetic studies of obesity in humans. *Med Clin (Barc)* 2000; 115(3): 103-10.
- Maddux BA, See W, Lawrence JC, Goldfine AL, Goldfine ID, Evans JL. Protection against oxidative stress-induced insulin resistance in rat L6 muscle cells by micromolar concentrations of α -lipoic acid. *Diabetes* 2001; 50(2): 404-10.
- Maes HH, Neale MC, Eaves LJ. Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. *Behav Genet* 1997; 27(4): 325-51.
- Maffeis C, Tato L. Long-term effects of childhood obesity on morbidity and mortality. *Horm Res* 2001; 55(Suppl 1): 42-5.
- Maffeis C, Moghetti P, Grezzani A, Clementi M, Gaudino R, Tato L. Insulin resistance and the persistence of obesity from childhood into adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(1): 71-6.
- Malik I, Danesh J, Whincup P, Bhatia V, Papacosta O, Walker M, Lennon L, Thomson A, Haskard D. Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Lancet* 2001; 358(9286): 971-6.
- Manicardi V, Camellini L, Bellodi G, Coscelli C, Ferrannini E. Evidence for an association of high blood pressure and hyperinsulinemia in obese man. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62(6): 1302-4.
- Marckmann P, Toubro S, Astrup A. Sustained improvement in blood lipids, coagulation, and fibrinolysis after major weight loss in obese subjects. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52(5): 329-33.
- Marfella R, Esposito K, Siniscalchi M, Cacciapuoti F, Giugliano F, Labriola D, Ciotola M, Di Palo C, Misso L, Giugliano D. Effect of weight loss on cardiac synchronization and proinflammatory cytokines in premenopausal obese women. *Diabetes Care* 2004 ; 27(1): 47-52.
- Marques-Vidal P, Mazoyer E, Bongard V, Gourdy P, Ruidavets JB, Drouet L, Ferrieres J. Prevalence of insulin resistance syndrome in southwestern France

- and its relationship with inflammatory and hemostatic markers. *Diabetes Care* 2002; 25(8): 1371-7.
- Marti A, Corbalan MS, Forga L, Martinez JA, Hinney A, Hebebrand J. A novel nonsense mutation in the melanocortin-4 receptor associated with obesity in a Spanish population. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27(3): 385-8.
 - Martinelli I. Von Willebrand factor and factor VIII as risk factors for arterial and venous thrombosis. *Semin Hematol* 2005; 42(1): 49-55.
 - Martinez F, Salcedo F, Rodriguez F, Martinez V, Dominguez ML, Torrijos R. Obesity prevalence and tracking of body mass index after a 6 years follow up study in children and adolescents: the Cuenca Study, Spain. *Med Clin (Barc)* 2002; 119(9): 327-30.
 - Martínez-Vila E, Paramo JA, Beloqui O, Orbe J, Irimia P, Colina I, Monreal I, Benito A, Barba J, Zubieta JL, Diez J. Independent association of fibrinogen with carotid intima-media thickness in asymptomatic subjects. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16(4): 356-62.
 - Matsumoto K, Sera Y, Abe Y, Ueki Y, Miyake S. Serum concentrations of soluble vascular cell adhesion molecule-1 and E-selectin are elevated in insulin-resistant patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24(9): 1697-8.
 - Mavri A, Stegnar M, Krebs M, Sentocnik JT, Geiger M, Binder BR. Impact of adipose tissue on plasma plasminogen activator inhibitor-1 in dieting obese women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19(16): 1582-7.
 - Mavri A, Alessi MC, Bastelica D, Geel-Georgelin O, Fina F, Sentocnik JT, Stegnar M, Juhan-Vague I. Subcutaneous abdominal, but not femoral fat expression of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) is related to plasma PAI-1 levels and insulin resistance and decreases after weight loss. *Diabetologia* 2001; 44(11): 2025-31.
 - McDuffie JR, Calis KA, Uwaifo GI, Sebring NG, Fallon EM, Frazer TE, Van Hubbard S, Yanovski JA, Booth SL, Hubbard VS. Efficacy of orlistat as an adjunct to behavioral treatment in overweight African American and Caucasian adolescents with obesity-related co-morbid conditions. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17(3): 307-19.

- McGill HC, 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(23): 2712-8.
- McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Liang L, Reaven G, Schaaf P, Reaven P. Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-reactive protein. *Circulation* 2002; 106(23): 2908-12.
- McNeely MJ, Boyko EJ, Weigle DS, Shofer JB, Chessler SD, Leonnetti DL, Fujimoto WY. Association between baseline plasma leptin levels and subsequent development of diabetes in Japanese Americans. *Diabetes Care* 1999; 22(1): 65-70.
- McSorley PT, Young IS, McEneny J, Fee H, McCance DR. Susceptibility of low-density lipoprotein to oxidation and circulating cell adhesion molecules in young healthy adult offspring of parents with type 2 diabetes. *Metabolism* 2004; 53(6): 755-9.
- Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem* 2004; 50(9): 1511-25.
- Meigs JB, Mittleman MA, Nathan DM, Tofler GH, Singer DE, Murphy-Sheehy PM, Lipinska I, D'Agostino RB, Wilson PW. Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired hemostasis: The Framingham Offspring Study. *JAMA* 2000; 283(2): 221-8.
- Meijers JC, Oudijk EJ, Mosnier LO, Bos R, Bouma BN, Nieuwenhuis HK, Fijnheer R. Reduced activity of TAFI (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor) in acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2000; 108(3): 518-23.
- Mertens I, van der Planken M, Corthouts B, Wauters M, Peiffer F, de Leeuw I, van Gaal L. Visceral fat is a determinant of PAI-1 activity in diabetic and non-diabetic overweight and obese women. *Horm Metab Res* 2001; 33(10): 602-7.
- Mertens I, Van Gaal LF. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system. *Obes Rev* 2002; 3(2): 85-101.

- Milazzo D, Biasucci LM, Luciani N, Martinelli L, Canosa C, Schiavello R, Maseri A, Possati G. Elevated levels of C-reactive protein before coronary artery bypass grafting predict recurrence of ischemic events. *Am J Cardiol* 1999; 84(4): 459-61, A9.
- Mills JD, Mansfield MW, Grant PJ. Tissue plasminogen activator, fibrin D-dimer, and insulin resistance in the relatives of patients with premature coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22(4): 704-9.
- Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms. *Am Heart J* 2005; 149(1): 33-45.
- Mitchell BD, Haffner SM, Hazuda HP, Valdez R, Stern MP. The relation between serum insulin levels and 8-year changes in lipid, lipoprotein, and blood pressure levels. *Am J Epidemiol* 1992; 136(1): 12-22.
- Montes R, Rodríguez-Wilhelmi P, Pérez-Ruiz A, Hurtado V, Rocha E. Papel del endotelio vascular en la fibrinólisis. *Haematologica (ed. esp.)* 2003; 88(Supl 6): 320-5.
- Moon YS, Kim DH, Song DK. Serum tumor necrosis factor-alpha levels and components of the metabolic syndrome in obese adolescents. *Metabolism* 2004; 53(7): 863-7.
- Moran A, Jacobs DR, Steinberger J, Hong CP, Prineas R, Luepker R, Sinaiko AR. Insulin resistance during puberty. Results from clamp studies in 357 children. *Diabetes* 1999; 48(10): 2039-44.
- Morange PE, Juhan-Vague I, Scarabin PY, Alessi MC, Luc G, Arveiler D, Ferrieres J, Amounyel P, Evans A, Ducimetiere P; PRIME Study group. Association between TAFI antigen and Ala147Thr polymorphism of the TAFI gene and the angina pectoris incidence. The PRIME Study (Prospective Epidemiological Study of MI). *Thromb Haemost* 2003; 89(3): 554-60.
- Moreno LA, Fleta J, Mur L, Feja C, Rodríguez G, Sarría A, Bueno M. Fat distribution in children and adolescents of both sexes. *An Esp Pediatr* 1998; 49(2): 135-9.
- Moreno LA, Sarria A, Fleta J, Rodriguez G, Bueno M. Trends in body mass index and overweight prevalence among children and adolescents in the region

- of Aragon (Spain) from 1985 to 1995. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24 (7): 925-31.
- Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol* 1998; 31(7): 1460-5.
 - Mosnier LA, Meijers J, Bouma BN. Regulation of fibrinolysis in plasma by TAFI and protein C is dependent on the concentration of thrombomodulin. *Thromb Haemost* 2001; 85: 5-11.
 - Mosnier LO, Buijtenhuijs P, Marx PF, Meijers JC, Bouma BN. Identification of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) in human platelets. *Blood* 2003; 101(12): 4844-6.
 - Moussa MA, Shaltout AA, Nkansa-Dwamena D, Mourad M, Al-Sheikh N, Agha N, Galal DO. Association of fasting insulin with serum lipids and blood pressure in Kuwaiti children. *Metabolism* 1998; 47(4): 420-4.
 - Mueller WH, Marbella A, Harrist RB, Kaplowitz HJ, Grunbaum JA, Labarthe DR. Body circumferences as alternatives to skinfold measures of body fat distribution in children. *Ann Hum Biol* 1989; 16(6): 495-506.
 - Muller MJ, Asbeck I, Mast M, Langnase K, Grund A. Prevention of obesity-more than an intention. Concept and first results of the Kiel Obesity Prevention Study (KOPS). *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25(Suppl 1): S66-74.
 - Nakamura T, Adachi H, Hirai Y, Satoh A, Ohuchida M, Imaizumi T. Association of plasminogen activator inhibitor-1 with insulin resistance in Japan where obesity is rare. *Metabolism* 2003; 52(2): 226-9.
 - Nakazono K, Watanabe N, Matsuno K, Sasaki J, Sato T, Inoue M. Does superoxide underlie the pathogenesis of hypertension? *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 1991; 88(22): 10045-8.
 - Nassar T, Akkawi S, Shina A, Haj-Yehia A, Bdeir K, Tarshis M, Heyman SN, Higazi AA. In vitro and in vivo effects of tPA and PAI-1 on blood vessel tone. *Blood* 2004; 103(3): 897-902.

- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation* 2002; 106(25): 3143-421.
- Nemet D, Wang P, Funahashi T, Matsuzawa Y, Tanaka S, Engelman L, Cooper DM. Adipocytokines, body composition, and fitness in children. *Pediatr Res* 2003; 53(1): 148-52.
- Nesheim ME. TAFI. *Fibrinolysis Proteolysis* 1999; 13: 72-77.
- Nesto R. CHD: a major burden in type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2001; 38 (Suppl 1): S3-8.
- Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003; 42(5): 878-84.
- Niessner A, Graf S, Nikfardjam M, Speidl WS, Huber-Beckmann R, Zorn G, Wojta J, Huber K. Circulating t-PA antigen predicts major adverse coronary events in patients with stable coronary artery disease- a 13-year follow-up. *Thromb Haemost* 2003; 90(2): 344-50.
- Nilsson L, Banfi C, Diczfalusy U, Tremoli E, Hamsten A, Eriksson P. Unsaturated fatty acids increase plasminogen activator inhibitor-1 expression in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18(11): 1679-85.
- Nordt TK, Bode C. Impaired endogenous fibrinolysis in diabetes mellitus: mechanisms and therapeutic approaches. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26(5): 495-501.
- Ohta T, Saku K, Takata K, Adachi N. Soluble vascular cell-adhesion molecule-1 and soluble intercellular adhesion molecule-1 correlate with lipid and apolipoprotein risk factors for coronary artery disease in children. *Eur J Pediatr* 1999; 158(7): 592-8.
- Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, Layden J, Carnes BA, Brody J, Hayflick L, Butler RN, Allison DB, Ludwig DS. A potential decline in life

- expectancy in the United States in the 21st century. *N Engl J Med* 2005; 352(11): 1138-45.
- Orbe J, Montes R, Páramo JA. The role of PAI-1 in thrombotic events. *Med Clin (Barc)* 1999; 113(2): 63-9.
 - Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14(6): 561-6.
 - Padwal R, Li S, Lau D. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD004094.
 - PAIDOS´84. 1985. Estudio epidemiológico sobre nutrición y obesidad infantil. Paidos´84. Madrid: Gráficas Jomagar.
 - Palomer X, Perez A, Blanco-Vaca F. Adiponectin: a new link between obesity, insulin resistance and cardiovascular disease. *Med Clin (Barc)* 2005; 124(10): 388-95.
 - Pankow JS, Jacobs DR, Steinberger J, Moran A, Sinaiko AR. Insulin resistance and cardiovascular disease risk factors in children of parents with the insulin resistance (metabolic) syndrome. *Diabetes Care* 2004; 27(3): 775-80.
 - Papanicolaou DA, Wilder RI, Manolagas SC, Chrousos GP. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med* 1998; 128(2): 127-37.
 - Paquot N, Scheen AJ, Dirlwanger M, Lefebvre PJ, Tappy L. Hepatic insulin resistance in obese non-diabetic subjects and in type 2 diabetic patients. *Obes Res* 2002; 10(3): 129-34.
 - Paramo JA, Rodriguez JA, Orbe J. Fibrinogen. An old hemostatic protein with a new function: non-invasive marker of subclinical atherosclerosis. *Med Clin (Barc)* 2005a; 124(20): 790-4.
 - Paramo JA, Beloqui O, colina I, Diez J, Orbe J. Independent association of von Willebrand factor with surrogate markers of atherosclerosis in middle-aged asymptomatic subjects. *J Thromb Haemost* 2005b; 3(4): 662-4.
 - Park HS, Sim SJ, Park JY. Effect of weight reduction on metabolic syndrome in Korean obese patients. *J Korean Med Sci* 2004; 19(2): 202-8.

- Park HS, Park JY, Yu R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 69(1): 29-35.
- Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102(18): 2165-8.
- Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, Yeh ET. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation* 2001; 103(21): 2531-4.
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F; Centres for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107(3): 499-511.
- Perseghin G, Price TB, Petersen KF, Roden M, Cline GW, Gerow K, Rothman DL, Shulman GI. Increased glucose transport-phosphorylation and muscle glycogen synthesis after exercise training in insulin-resistant subjects. *N Engl J Med* 1996; 335(18): 1357-62.
- Perticone F, Ceravolo R, Candigliota M, Ventura G, Iacopino S, Sinopoli F, Mattioli PL. Obesity and body fat distribution induce endothelial dysfunction by oxidative stress: protective effect of vitamin C. *Diabetes* 2001; 50(1): 159-65.
- Peter K, Weirich U, Nordt TK, Ruef J, Bode C. Soluble vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) as potential marker of atherosclerosis. *Thromb Haemost* 1999; 82 (Suppl 1): 38-43.
- Petrie JR, Ueda S, Webb DJ, Elliott HL, Connell JM. Endothelial nitric oxide production and insulin sensitivity. A physiological link with implications for pathogenesis of cardiovascular disease. *Circulation* 1996; 93(7): 1331-3.
- Pilcová R, Sulcová J, Hill M, Bláha P, Lisá L. Leptin levels in obese children: effects of gender, weight reduction and androgens. *Physiol Res* 2003; 52(1): 53-60.

- Pinkney JH, Stehouwer CD, Coppack SW, Yudkin JS. Endothelial dysfunction: cause of the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 1997; 46(Suppl 2): S9-13.
- Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; 291(14): 1730-7.
- Plomgaard P, Keller P, Keller C, Pedersen BK. TNF-alpha, but not IL-6, stimulates plasminogen activator inhibitor-1 expression in human subcutaneous adipose tissue. *J Appl Physiol* 2005; 98(6): 2019-23.
- Polac I, Stetkiewicz T, Stachowiak G, Jedrzejczyk S, Pertynski T, Pakalski A, Kowalska E. Evaluation of the effect of obesity on selected haemostatic and fibrinolytic parameters in peri- and postmenopausal women. *Pol Merkuriusz Lek* 2002; 13(75): 182-4.
- Pollare T, Vessby B, Lithell H. Lipoprotein lipase activity in skeletal muscle is related to insulin sensitivity. *Arterioscler Thromb* 1991; 11(5): 1192-1203.
- Polyzogopoulou EV, Kalfarentzos F, Vagenakis AG, Alexandrides TK. Restoration of euglycemia and normal acute insulin response to glucose in obese subjects with type 2 diabetes following bariatric surgery. *Diabetes* 2003; 52(5): 1098-103.
- Pontiroli AE, Pizzocri P, Koprivec D, Vedani P, Marchi M, Arcelloni C, Paroni R, Esposito K, Giugliano D. Body weight and glucose metabolism have a different effect on circulating levels of ICAM-1, E-selectin, and endothelin-1 in humans. *Eur J Endocrinol* 2004; 150(2): 195-200.
- Poobalan A, Aucott L, Smith WC, Avenell A, Jung R, Broom J, Grant AM. Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term lipid outcomes-a systematic review. *Obes Rev* 2004; 5(1): 43-50.
- Popkin BM, Lu B, Zhai F. Understanding the nutrition transition: measuring rapid dietary changes in transitional countries. *Public Health Nutr* 2002; 5(6A): 947-53.
- Porreca E, Di Febbo C, Fusco L, Moretta V, Di Nisio M, Cuccurullo F. Soluble thrombomodulin and vascular adhesion molecule-1 are associated to leptin plasma levels in obese women. *Atherosclerosis* 2004; 172(1): 175-80.

- Prabhakaran D, Anand SS. The metabolic syndrome: an emerging risk state for cardiovascular disease. *Vasc Med* 2004; 9(1): 55-68.
- Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286(3): 327-34.
- Pradhan AD, Rifai N, Ridker PM. Soluble intercellular adhesion molecule-1, soluble vascular adhesion molecule-1, and the development of symptomatic peripheral arterial disease in men. *Circulation* 2002; 106(7): 820-5.
- Pradhan AD, Cook NR, Buring JE, Manson JE, Ridker PM. C-reactive protein is independently associated with fasting insulin in nondiabetic women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23(4): 650-5.
- Preston SH. Deadweight? – The influence of obesity on longevity. *N Engl J Med* 2005; 352(11): 1135-7.
- Primrose JN, Davies JA, Prentice CR, Hughes R, Johnston D. Reduction in factor VII, fibrinogen and plasminogen activator inhibitor-1 activity after surgical treatment of morbid obesity. *Thromb Haemost* 1992; 68(4): 396-9.
- Prior JO, Quinones MJ, Hernandez-Pampaloni M, Facta AD, Schindler TH, Sayre JW, Hsueh WA, Schelbert HR. Coronary circulatory dysfunction in insulin resistance, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005; 111(18): 2291-8.
- Rahmouni K, Morgan DA, Morgan GM, Mark AL, Haynes WG. Role of selective leptin resistance in diet-induced obesity hypertension. *Diabetes* 2005; 54(7): 2012-8.
- Raitakari OT, Porkka KV, Ronnema T, Knip M, Uhari M, Akerblom HK, Viikari JS. The role of insulin in clustering of serum lipids and blood pressure in children and adolescents. *The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. Diabetologia* 1995; 38(9): 1042-50.
- Rajcecki M, Pajunen P, Jousilahti P, Rasi V, Vahtera E, Salomaa V. Hemostatic factors as predictors of stroke and cardiovascular diseases: the FINRISK´ 92 Hemostasis Study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005; 16(2): 119-24.

- Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963, 1: 785-9.
- Rask-Madsen C, Dominguez H, Ihlemann N, Hermann T, Kober L, Torp-Pedersen C. Tumor necrosis factor-alpha inhibits insulin's stimulating effect on glucose uptake and endothelium-dependent vasodilation in humans. *Circulation* 2003; 108(15): 1815-21.
- Raynaud E, Pérez-Martín A, Brun J, Aissa-Benhaddad A, Fédou C, Mercier J. Relationships between fibrinogen and insulin resistance. *Atherosclerosis* 2000; 150(2): 365-70.
- Raz I, Eldor R, Cernea S, Shafrir E. Diabetes: insulin resistance and derangements in lipid metabolism. Cure through intervention in fat transport and storage. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21(1): 3-14.
- Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37(12): 1595-607.
- Reaven GM, Laws A. 1999. *Insulin Resistance: The Metabolic Syndrome X*. Totowa, New Jersey: Humana Press.
- Rebuzzi AG, Quaranta G, Liuzzo G, Caligiuri G, Lanza GA, Gallimore JR, Grillo RL, Cianflone D, Biasucci LM, Maseri A. Incremental prognostic value of serum levels of troponin T and C-reactive protein on admission in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998; 82(6): 715-9.
- Reed AH, Henry RJ, Mason WB. Influence of statistical method used on the resulting estimate of normal range. *Clin Chem* 1971; 17: 275-84.
- Rega G, Kaun C, Weiss TM, Demyanets S, Zorn G, Kastl SP, Steiner S, Seidinger D, Kopp CW, Frey M, Roehle R, Maurer G, Huber K, Wojta J. Inflammatory cytokines interleukin-6 and oncostatin m induce plasminogen activator inhibitor-1 in human adipose tissue. *Circulation* 2005; 111(15): 1938-45.
- Reinehr T, Andler W. Changes in the atherogenic risk factor profile according to degree of weight loss. *Arch Dis Child* 2004a; 89(5): 419-22.
- Reinehr T, Andler W. Cortisol and its relation to insulin resistance before and after weight loss in obese children. *Horm Res* 2004b; 62(3): 107-12.

- Reinehr T, Kiess W, Kapellen T, Andler W. Insulin sensitivity among obese children and adolescents, according to degree of weight loss. *Pediatrics* 2004c; 114(6): 1569-73.
- Reiner AP, Siscovick DS, Rosendaal FR. Hemostatic risk factors and arterial thrombotic disease. *Thromb Haemost* 2001; 85(4): 584-95.
- Reiterer EE, Sudi KM, Mayer A, Limbert-Zinterl C, Stalzer-Brunner C, Fuger G, Borkenstein M. Changes in leptin, insulin and body composition in obese children during a weight reduction program. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999; 12(6): 853-62.
- Ren J. Leptin and hyperleptinemia-from friend to foe for cardiovascular function. *J Endocrinol* 2004; 181(1): 1-10.
- Repáraz F, Chueca R, Elcarte R, Iñigo J, Oyarzábal M, Villa I. Child obesity in Navarra: evolution, tendency and relation between child and adult obesity. Pecna study. *An Sist Sanit Navar* 1998; 21(3): 293-300.
- Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ, Manson JE, Vaughan DE. Prospective study of endogenous tissue plasminogen activator and risk of stroke. *Lancet* 1994; 343(8903): 940-3.
- Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998a; 351(9096): 88-92.
- Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998b; 97(20): 2007-11.
- Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, Flaker GC, Braunwald E. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998c; 98(9): 839-44.
- Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103(13): 1813-8.

- Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347(20): 1557-65.
- Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107(3): 391-7.
- Rillaerts E, van Gaal L, Xiang DZ, Vansant G, De Leeuw I. Blood viscosity in human obesity: relation to glucose tolerance and insulin status. *Int J Obes* 1989; 13(6): 739-45.
- Rios M, Fluiters E, Perez LF, Garcia-Mayor EG, Garcia-Mayor RV. Prevalence of childhood overweight in Northwestern Spain: a comparative study of two periods with a ten year interval. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23(10): 1095-8.
- Rissanen P, Vahtera E, Krusius T, Uusitupa M, Rissanen A. Weight change and blood coagulability and fibrinolysis in healthy obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25(2): 212-8.
- Rodriguez F, Lopez E, Gutierrez JL, Banegas JR, Lafuente PJ, Dominguez V. Changes in the prevalence of overweight and obesity and their risk factors in Spain, 1987-1997. *Prev Med* 2002; 34(1): 72-81.
- Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. Increased levels of C-reactive protein in noncontrolled type II diabetic subjects. *J Diabetes Complications* 1999; 13(4): 211-5.
- Rogowski O, Shapira I, Toker S, Melamed S, Shirom A, Berliner S, Zeltser D. Obesity-related correlation between C-reactive protein and the calculated 10-y Framingham Coronary Heart Disease Risk Score. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2005; 29(7): 772-7.
- Rohde LE, Hennekens CH, Ridker PM. Cross-sectional study of soluble intercellular adhesion molecule-1 and cardiovascular risk factors in apparently healthy men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19(7): 1595-9.
- Rosenberg RD, Aird WC. Vascular-bed-specific hemostasis and hypercoagulable states. *N Engl J Med* 1999; 340(20): 1555-64.

- Rosito GA, D'Agostino RB, Massaro J, Lipinska I, Mittleman MA, Sutherland P, Wilson PW, Levy D, Muller JE, Tofler GH. Association between obesity and a prothrombotic state: the Framingham Offspring Study. *Thromb Haemost* 2004; 91(4): 683-9.
- Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340(2): 115-26.
- Rossi E, Biasucci LM, Citterio F, Pelliccioni S, Monaco C, Ginnetti F, Angiolillo DJ, Grieco G, Liuzzo G, Maseri A. Risk of myocardial infarction and angina in patients with severe peripheral vascular disease: predictive role of C-reactive protein. *Circulation* 2002; 105(7): 800-3.
- Rothenbacher D, Brenner H, Marz W, Koenig W. Adiponectin, risk of coronary heart disease and correlations with cardiovascular risk markers. *Eur Heart J* 2005; 26(16): 1640-6.
- Ruan H, Miles PD, Ladd CM, Ross K, Golub TR, Olefsky JM, Lodish HF. Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor-alpha: implications for insulin resistance. *Diabetes* 2002; 51(11): 3176-88.
- Ruan H, Lodish HF. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor-alpha. *Cytokine Growth Factor Rev* 2003; 14(5): 447-55.
- Ruderman NB, Saha AK, Vavvas D, Witters LA. Malonyl-CoA, fuel sensing, and insulin resistance. *Am J Physiol* 1999; 276(1 Pt 1): E1-E18.
- Saito I, Folsom AR, Brancati FL, Duncan BB, Chambless LE, McGovern PG. Nontraditional risk factors for coronary heart disease incidence among persons with diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Intern Med* 2000; 133(2): 81-91.
- Sakkinen P, Abbott RD, Curb JD, Rodriguez BL, Yano K, Tracy RP. C-reactive protein and myocardial infarction. *J Clin Epidemiol* 2002; 55(5): 445-51.
- Sakkinen PA, Wahl P, Cushman M, Lewis MR, Tracy RP. Clustering of procoagulation, inflammation, and fibrinolysis variables with metabolic factors in insulin resistance syndrome. *Am J Epidemiol* 2000; 152(10): 897-907.

- Salobir B, Sabovic M, Peternel P, Stegnar M. Vascular bed specific alterations in coagulation and fibrinolytic parameters in young women following myocardial infarction, lacunar cerebral infarction and deep vein thrombosis. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003; 33(2): 96-101.
- Salomaa V, Rasi V, Kulathinal S, Vahtera E, Jauhiainen M, Ehnholm C, Pekkanen J. Hemostatic factors as predictors of coronary events and total mortality: The FINRISK'92 Hemostasis Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22(2): 353-8.
- Samad F, Pandey M, Bell PA, Loskutoff DJ. Insulin continues to induce plasminogen activator inhibitor 1 gene expression in insulin-resistant mice and adipocytes. *Mol Med* 2000; 6(8): 680-92.
- Samocha-Bonet D, Lichtenberg D, Tomer A, Deutsch V, Mardi T, Goldin Y, Abu-Abeid S, Shenkerman G, Patshornik H, Shapira I, Berliner S. Enhanced erythrocyte adhesiveness/aggregation in obesity corresponds to low-grade inflammation. *Obes Res* 2003; 11(3): 403-7.
- Sánchez-Margalet V, Valle M, Lobón JA, Maldonado A, Escobar-Jimenez F, Oliván J, Perez-Cano R, Goberna R. Increased plasma pancreastatin-like immunoreactivity levels in non-obese patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1995; 13(2): 251-8.
- Santamaría A, Oliver A, Borrell M, Mateo J, Belvis R, Martí-Fábregas J, Ortín R, Tirado I, Souto JC, Fontcuberta J. Risk of ischemic stroke associated with functional thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor plasma levels. *Stroke* 2003; 34(10): 2387-91.
- Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101(16): 1899-906.
- Schram MT, Stehouwer CD. Endothelial dysfunction, cellular adhesion molecules and the metabolic syndrome. *Horm Metab Res* 2005; 37(Suppl 1): 49-55.
- Schroeder V, Chatterjee T, Mehta H, Windecker S, Pham T, Devantay N, Meier B, Kohler HP. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) levels in

- patients with coronary artery disease investigated by angiography. *Thromb Haemost* 2002; 88(6): 1020-5.
- Sciacqua A, Candigliota M, Ceravolo R, Scozzafava A, Sinopoli F, Corsonello A, Sesti G, Perticone F. Weight loss in combination with physical activity improves endothelial dysfunction in human obesity. *Diabetes Care* 2003; 26(6): 1673-8.
 - Seligman BG, Biolo A, Polanczyk CA, Gross JL, Clausell N. Increased plasma levels of endothelin 1 and von Willebrand factor in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2000; 23(9): 1395-400.
 - Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, Zimmers TA, Koniaris LG, Furlanetto RW, Mooney RA. Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-6-dependent insulin resistance in hepatocytes. *J Biol Chem* 2003; 278(16): 13740-6.
 - Serra LI, Aranceta J. 2001. *Obesidad infantil y juvenil: Estudio enkid*. Barcelona: Masson.
 - Serra-Majem L, Ribas L, Pérez-Rodrigo C, García-Closas R, Pena-Quintana L, Aranceta J. Determinants of nutrient intake among children and adolescents: results from the enkid Study. *Ann Nutr Metab* 2002; 46(Suppl 1): 31-8.
 - Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Wolk R, Svatikova A, Phillips BG, Davison DE, Berger PB, Somers VK. Independent association between plasma leptin and C-reactive protein in healthy humans. *Circulation* 2004; 109(18): 2181-5.
 - Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106(2): 171-6.
 - Shyu KG, Chang H, Lin CC. Serum levels of intercellular adhesion molecule-1 and E-selectin in patients with acute ischaemic stroke. *J Neurol* 1997; 244(2): 90-3.
 - Silveira A, Schatteman K, Goossens F, Moor E, Scharpe S, Stromqvist M, Hendriks D, Hamsten A. Plasma procarboxypeptidase U in men with symptomatic coronary artery disease. *Thromb Haemost* 2000; 84(3): 364-8.
 - Simundic AM, Basic V, Topic E, Demarin V, Vrkic N, Kunovic B, Stefanovic M, Begonja A. Soluble adhesion molecules in acute ischemic stroke. *Clin Invest Med* 2004; 27(2): 86-92.

- Sinaiko AR, Jacobs DR, Steinberg J, Moran A, Luepker R, Rocchini AP, Prineas RJ. Insulin resistance syndrome in childhood: associations of the euglycemic insulin clamp and fasting insulin with fatness and other risk factors. *J Pediatr* 2001; 139(5): 700-7.
- Singhal A, Farooqi IS, Cole TJ, O'Rahilly S, Fewtrell M, Kattenhorn M, Lucas A, Deanfield J. Influence of leptin on arterial distensibility: a novel link between obesity and cardiovascular disease? *Circulation* 2002; 106(15): 1919-24.
- 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. *N Engl J Med* 2002; 346(11): 802-10.
- Skurk T, van Harmelen V, Lee YM, Wirth A, Hauner H. Relationship between IL-6, leptin and adiponectin and variables of fibrinolysis in overweight and obese hypertensive patients. *Horm Metab Res* 2002; 34(11-12): 659-63.
- Smith FB, Lee AJ, Fowkes FG, Price JF, Rumley A, Lowe GD. Hemostatic factors as predictors of ischemic heart disease and stroke in the Edinburgh Artery Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17(11): 3321-5.
- Smith FB, Lee AJ, Hau CM, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. Plasma fibrinogen, haemostatic factors and prediction of peripheral arterial disease in the Edinburgh Artery Study. *Bood Coagul Fibrinolysis* 2000a; 11(1): 43-50.
- Smith FB, Fowkes FG, Rumley A, Lee AJ, Lowe GD, Hau CM. Tissue plasminogen activator and leucocyte elastase as predictors of cardiovascular events in subjects with angina pectoris: Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J* 2000b; 21(19): 1607-13.
- So PW, Herlihy AH, Bell JD. Adiposity induced by adenovirus 5 inoculation. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2005; 29(6): 603-6.
- Söderberg S, Olsson T, Eliasson M, Johnson O, Ahren B. Plasma leptin levels are associated with abnormal fibrinolysis in men and postmenopausal women. *J Int Med* 1999; 245(5): 533-43.
- Soderberg S, Stegmayr B, Ahlbeck-Glader C, Slunga-Birgander L, Ahren B, Olsson T. High leptin levels are associated with stroke. *Cerebrovasc Dis* 2003; 15(1-2): 63-9.

- Solá E, Morillas C, Garzón S, Royo R, Núñez A, Bautista D, Hernández A. Cardiovascular risk factors in patients with morbid obesity: weight loss influence. *Med Clin (Barc)* 2002; 119(13): 485-8.
- Solomon CG, Manson JE. Obesity and mortality: a review of the epidemiologic data. *Am J Clin Nutr* 1990; 66 (Supl 1): 1044-50.
- Sopher AB, Thornton JC, Wang J, Pierson RN, Heymsfield SB, Horlick M. Measurement of percentage of body fat in 411 children and adolescents: a comparison of dual-energy X-ray absorptiometry with a four-compartment model. *Pediatrics* 2004; 113(5): 1285-90.
- Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, Pfeiffer AF. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003; 361(9353): 226-8.
- Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS. Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome (syndrome X) in young adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes* 2002; 51(1): 204-9.
- Strydom HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis* 1989; 9(1 Suppl 1): I19-32.
- Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 1996; 97(11): 2601-10.
- Stensel DJ, Lin FP, Ho TF, Aw TC. Serum lipids, serum insulin, plasma fibrinogen and aerobic capacity in obese and non-obese Singaporean boys. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25(7): 984-9.
- Stern L, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, Williams M, Gracely EJ, Samaha FF. The effects of low-carbohydrate versus conventional weight loss diets in severely obese adults: one-year follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004; 140(10): 778-85.
- Straczkowski M, Lewczuk P, Dzienis-Straczkowska S, Kowalska I, Stepień A, Kinalska I. Elevated soluble intercellular adhesion molecule-1 levels in obesity:

- relationship to insulin resistance and tumor necrosis factor-alpha system activity. *Metabolism* 2002; 51(1): 75-8.
- Sudi K, Gallistl S, Payerl D, Aigner R, Moller R, Tafeit E, Borkenstein MH. Interrelationship between estimates of adiposity and body fat distribution with metabolic and hemostatic parameters in obese children. *Metabolism* 2001; 50(6): 681-7.
 - Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; 101(9): 948-54.
 - Tamakoshi K, Yatsuya H, Kondo T, Hori Y, Ishikawa M, Zhang H, Murata C, Otsuka R, Zhu S, Toyoshima H. The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003 ; 27(4): 443-9.
 - Tanne D, Haim M, Boyko V, Goldbourt U, Reshef T, Matetzky S, Adler Y, Mekori YA, Bear S. Soluble intercellular adhesion molecule-1 and risk of future ischemic stroke: a nested case-control study from the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study cohort. *Stroke* 2002; 33(9): 2182-6.
 - Tao YX. Molecular mechanisms of the neural melanocortin receptor dysfunction in severe early onset obesity. *Mol Cell Endocrinol* 2005; 239(1-2): 1-14.
 - Taylor FB, Peer GT, Lockhart MS, Ferrell G, Esmon CT. Endothelial cell protein C receptor plays an important role in protein C activation in vivo. *Blood* 2001; 97(6): 1685-8.
 - Tchernof A, Nolan A, Sites CK, Ades PA, Poehlman ET. Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation* 2002; 105(5): 564-9.
 - Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2526-39.
 - Thögersen AM, Jansson JH, Boman K, Nilsson TK, Weinehall L, Huhtasaari F, Hallmans G. High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men

- and women: evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor. *Circulation* 1998; 98(21): 2241-7.
- Thorand B, Löwel H, Schneider A, Kolb H, Meisinger C, Fröhlich M, Koenig W. C-reactive protein as a predictor for incident diabetes mellitus among middle-aged men. Results from the MONICA Augsburg Cohort Study, 1984-1998. *Arch Intern Med* 2003; 163(1): 93-9.
 - Thorand B, Baumert J, Doring A, Herder C, Kolb H, Rathmann W, Giani G, Koenig W; for the KORA Group. Sex differences in the relation of body composition to markers of inflammation. *Atherosclerosis* 2005; Jun 30.
 - Tomas E, Kelly M, Xiang X, Tsao TS, Keller C, Keller P, Luo Z, Lodish H, Saha AK, Unger R, Ruderman NB. Metabolic and hormonal interactions between muscle and adipose tissue. *Proc Nutr Soc* 2004; 63(2): 381-5.
 - Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, Zwaka TP, Bienek M, Waltenberger J, Koenig W, Schmitz G, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(9): 2094-9.
 - 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(9291): 1400-4.
 - Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, Ives DG, Evans RW, Cushman M, Meilahn EN, Kuller LH. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17(6): 1121-7.
 - Tremblay MS, Willms JD. Is the Canadian childhood obesity epidemic related to physical inactivity?. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27(9): 1100-5.
 - Tresaco B, Bueno G, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents. *J Physiol Biochem* 2003; 59(3): 217-23.

- Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344(18): 1343-50.
- Udden J, Eriksson P, Hoffstedt J. Glucocorticoid-regulated adipose tissue secretion of PAI-1, but not IL-6, TNF alpha or leptin in vivo. *Horm Metab Res* 2002; 34(11-12): 698-702.
- Umpaichitra V, Hussain MM, Castells S. Plasminogen activator inhibitor-1 and tissue-plasminogen activator in minority adolescents with type 2 diabetes and obesity. *Pediatr Res* 2005; Mayo 18.
- Utzschneider KM, Carr DB, Barsness SM, Kahn SE, Schwartz RS. Diet-induced weight loss is associated with an improvement in beta-cell function in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2704-10.
- Valle M, Gascón F, Martos R, Ruz FJ, Bermudo F, Ríos R, Cañete R. Infantile obesity: a situation of atherothrombotic risk?. *Metabolism* 2000; 49(5): 672-5.
- Valle M, Gascón F, Martos R, Ruz FJ, Bermudo F, Morales R, Cañete R. Metabolic cardiovascular syndrome in obese prepubertal children: the role of high fasting insulin levels. *Metabolism* 2002; 51(4): 423-8.
- Valle M, Martos R, Gascón F, Cañete R, Zafra MA, Morales R. Low-grade systemic inflammation, hypoadiponectinemia and a high concentration of leptin are present in very young obese children, and correlate with metabolic syndrome. *Diabetes Metab* 2005; 31(1): 55-62.
- Van de Stolpe A, van der Saag PT. Intercellular adhesion molecule-1. *J Mol Med* 1996; 74(1): 13-33.
- Van Dielen FM, van't Veer C, Buurman WA, Greve JW. Leptin and soluble leptin receptor levels in obese and weight-losing individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(4): 1708-16.
- Van Guilder GP, Smith DT, Hoetzer GL, Irmiger HM, Greiner JJ, Stauffer BL, Desouza CA. Endothelial t-PA release is impaired in overweight and obese adults but can be improved with regular aerobic exercise. *Am J Physiol endocrinol Metab* 2005; jun 28.

- Van Lenthe FJ, Kemper HC, van Mechelen W, Post GB, Twisk JW, Welten DC, Snel J. Biological maturation and the distribution of subcutaneous fat from adolescence into adulthood: the Amsterdam Growth and Health Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20(2): 121-9.
- Van Tilburg NH, Rosendaal FR, Bertina RM. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and the risk for deep vein thrombosis. *Blood* 2000; 95(9): 2855-9.
- Vaughan D. Angiotensin and vascular fibrinolytic balance. *Am J Hypertens* 2002; 15(1 Pt 2): 3S-8S.
- Vayá A, Mira Y, Ferrando F, Contreras M, Estelles A, España F, Corella D, Aznar J. Hyperlipidaemia and venous thromboembolism in patients lacking thrombophilic risk factors. *Br J Hematol* 2002; 118(1): 255-9.
- Vázquez C. Fat as a risk factor for obesity in the pediatric population. *Endocrinol Nutr* 2003; 50(6): 198-209.
- Vega GL. Obesity and the metabolic syndrome. *Minerva Endocrinol* 2004; 29(2): 47-54.
- Vehkavaara S, Makimattila S, Schlenzka A, Vakkilainen J, Westerbacka J, Yki-Jarvinen H. Insulin therapy improves endothelial function in type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(2): 545-50.
- Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, Shaul P, Jialal I. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002; 106(12): 1439-41.
- Venugopal SK, Devaraj S, Jialal I. Effect of C-reactive protein on vascular cells: evidence for a proinflammatory, proatherogenic role. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14(1): 33-7.
- Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, Dhillon B, Weisel RD, Li RK, Mickle DA, Stewart DJ. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002a; 106(8): 913-9.
- Verma S, Li SH, Badiwala MW, Weisel RD, Fedak PW, Li RK, Dhillon B, Mickle DA. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002b; 105(16): 1890-6.

- Veugeliers PJ, Fitzgerald AL. Effectiveness of schools programs in preventing childhood obesity : a multilevel comparison. *Am J Public Health* 2005; 95(3): 432-5.
- Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics* 2001; 107(1): 1-6.
- Vitale C, Gebara O, Mercurio G, Wajngarten M, Silvestri A, Rossini P, Ramires JA, Fini M, Rosano GM. Value of C-reactive protein levels and IL-6 in predicting events levels in women at increased cardiovascular risk. *Maturitas* 2005; 50(4): 239-46.
- Vogler GP, Sorensen TI, Stunkard AJ, Srinivasan MR, Rao DC. Influences of genes and shared family environment on adult body mass index assessed in an adoption study by a comprehensive path model. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19(1): 40-5.
- Von Eyben FE, Mouritsen E, Holm J, Montvilas P, Dimcevski G, Suciú G, Helleberg I, Kristensen L, Von Eyben R. Intra-abdominal obesity and metabolic risk factors: a study of young adults. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27(8): 941-9.
- Von Känel R, Dimsdale JE. Effects of sympathetic activation by adrenergic infusions on hemostasis in vivo. *Eur J Haematol* 2000; 65(6): 357-69.
- Von Känel R, Nelesen RA, Le DT, Ziegler MG, Dimsdale JE. Decrease in the plasma von Willebrand factor concentration following glucose ingestion : the role of insulin sensitivity. *Metabolism* 2001; 50(12): 1452-6.
- Vulin AI, Stanley FM. A Forkhead/winged helix-related transcription factor mediates insulin-increased plasminogen activator inhibitor-1 gene transcription. *J Biol Chem* 2002; 277(23): 20169-76.
- Walder K, Segal D, Jowett J, Blangero J, Collier GR. Obesity and diabetes gene discovery approaches. *Curr Pharm Des* 2003; 9(17): 1357-72.
- Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, Kelly A, Shepherd J, Gaw A, Sattar N. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation* 2001; 104(25): 3052-6.
- Walter DH, Fichtlscherer S, Britten MB, Rosin P, Auch-Schwelk W, Schachinger V, Zeiher AM. Statin therapy, inflammation and recurrent coronary

- events in patients following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(7): 2006-12.
- Wannamethee SG, Lowe GD, Shaper AG, Rumley A, Lennon L, Whincup PH. The metabolic syndrome and insulin resistance: relationship to haemostatic and inflammatory markers in older non-diabetic men. *Atherosclerosis* 2005; 181(1): 101-8.
 - Watkins LL, Sherwood A, Feinglos M, Hinderliter A, Babyak M, Gullette E, Waugh R, Blumenthal JA. Effects of exercise and weight loss on cardiac risk factors associated with syndrome X. *Arch Intern Med* 2003; 163(16): 1889-95.
 - Watson C, Whittaker S, Smith N, Vora AJ, Dumonde DC, Brown KA. IL-6 acts on endothelial cells to preferentially increase their adherence for lymphocytes. *Clin Exp Immunol* 1996; 105(1): 112-9.
 - Watts K, Beye P, Siafarikas A, O'Driscoll G, Jones TW, Davis EA, Green DJ. Effects of exercise training on vascular function in obese children. *J Pediatr* 2004; 144(5): 620-5.
 - 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(23): 2362-74.
 - Weyer C, Yudkin JS, Stehouwer CD, Schalkwijk CG, Pratley RE, Tataranni PA. Humoral markers of inflammation and endothelial dysfunction in relation to adiposity and in vivo insulin action in Pima Indians. *Atherosclerosis* 2002; 161(1): 233-42.
 - Wheatcroft SB, Williams IL, Shah AM, Kearney MT. Pathophysiological implications of insulin resistance on vascular endothelial function. *Diabet Med* 2003; 20(4): 255-68.
 - Wigand R, Gelderblom H, Wadell G. New human adenovirus (candidate adenovirus 36), a novel member of subgroup D. *Arch Virol* 1980; 64(3): 225-33.
 - Williams CL, Hayman LL, Daniels SR, Robinson TN, Steinberger J, Paridon S, Bazzarre T. Cardiovascular health in childhood. A statement for health professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and

- Obesity in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2002; 106(1): 143-60.
- Winters B, Mo Z, Brooks-Asplund E, Kim S, Shoukas A, Li D, Nyhan D, Berkowitz DE. Reduction of obesity, as induced by leptin, reverses endothelial dysfunction in obese [Lep(ob)] mice. *J Appl Physiol* 2000; 89(6): 2382-90.
 - Witkowska AM, Borawska MH. Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1): an overview. *Eur Cytokine Netw* 2004; 15(2): 91-8.
 - Wojakowski W, Gminski J. Plasma levels of von willebrand factor, endothelin-1, prostacyclin and thromboxane in children from families with high risk of premature coronary artery disease. *Scand J Clin Lab Invest* 2001; 61(4): 317-23.
 - Woodward M, Lowe GD, Rumley A, Tunstall-Pedoe H. Fibrinogen as a risk factor for coronary heart disease and mortality in middle-aged men and women. The Scottish Heart Health Study. *Eur Heart J* 1998; 19(1): 55-62.
 - Wu DM, Chu NF, Shen MH, Chang JB. Plasma C-reactive protein levels and their relationship to anthropometric and lipid characteristics among children. *J Clin Epidemiol* 2003; 56(1): 94-100.
 - Xydakis AM, Case CC, Jones PH, Hoogeveen RC, Liu MY, Smith EO, Nelson KW, Ballantyne CM. Adiponectin, inflammation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: the impact of rapid weight loss through caloric restriction. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2697-703.
 - Yang NH, Zhou YZ, Mao LM, Huang Y, Qi ZY. Relationship between serum levels of leptin and glucose, lipids in simple obese children. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 2003; 37(3): 186-8.
 - Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CL, Tai TY, Chuang LM. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(8): 3815-9.
 - Yerneni KK, Bai W, Khan BV, Medford RM, Natarajan R. Hyperglycemia-induced activation of nuclear transcription factor kappaB in vascular smooth muscle cells. *Diabetes* 1999; 48(4): 855-64.
 - Yokoyama H, Tahara H, Emoto M, Fujiwara S, Araki T, Shinohara K, Hatsuda S, Maeno T, Shoji T, Koyama H, Shoji T, Nishizawa Y. The K469E

- polymorphism of the intercellular adhesion molecule-1 gene is associated with plasma fibrinogen level in type 2 diabetes. *Metabolism* 2005; 54(3): 381-6.
- You T, Berman DM, Ryan AS, Nicklas BJ. Effects of hypocaloric diet and exercise training on inflammation and adipocyte lipolysis in obese postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(4): 1739-46.
 - Young-Hyman D, Schlundt DG, Herman L, De Luca F, Counts D. Evaluation of the insulin resistance syndrome in 5- to 10-year-old overweight/obese African-American children. *Diabetes Care* 2001; 24(8): 1359-64.
 - Yudkin JS, Juhan-Vague I, Hawe E, Humphries SE, Di Minno G, Margaglione M, Tremoli E, Kooistra T, Morange PE, Lundman P, Mohamed-Ali V, Hamsten A. Low-grade inflammation may play a role in the etiology of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease: The HIFMECH Study. *Metabolism* 2004; 53(7): 852-7.
 - Zebrack JS, Anderson JL, Maycock CA, Horne BD, Bair TL, Muhlestein JB; Intermountain Heart Collaborative (IHC) Study Group. Usefulness of high-sensitivity C-reactive protein in predicting long-term risk of death or acute myocardial infarction in patients with unstable or stable angina pectoris or acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002a; 89(2): 145-9.
 - Zebrack JS, Muhlestein JB, Horne BD, Anderson JL; Intermountain Heart Collaboration Study Group. C-reactive protein and angiographic coronary artery disease: independent and additive predictors of risk in subjects with angina. *J Am Coll Cardiol* 2002b; 39(4): 632-7.
 - Zhou YF, Csako G, Grayston JT, Wang SP, Yu ZX, Shou M, Leon M, Epstein SE. Lack of association of restenosis following coronary angioplasty with elevated C-reactive protein levels or seropositivity to *Chlamydia pneumoniae*. *Am J Cardiol* 1999; 84(5): 595-8, A8.
 - Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, D'Andrea F, Molinari AM, Giugliano D. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation* 2002; 105(7): 804-9.
 - Zimmet P, Hodge A, Nicolson M, Staten M, de Courten M, Moore J, Morawiecki A, Lubina J, Collier G, Alberti G, Dowse G. Serum leptin

concentration, obesity, and insulin resistance in Western Samoans: cross sectional study. *Br Med J* 1996; 313(7063): 965-9.

- Zimmet PZ. Diabetes epidemiology as a tool to trigger diabetes research and care. *Diabetologia* 1999; 42(5): 499-518.
- Zimmet PZ. Kelly West Lecture 1991. Challenges in diabetes epidemiology- from West to the rest. *Diabetes Care* 1992; 15(2): 232-52.
- Zolotukhin S. Gene therapy for obesity. *Expert Opin Biol Ther* 2005, 5(3): 347-57.
- Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001; 103(9): 1194-7.