

TESIS DOCTORAL



VNIVERSITAT  
E VALÈNCIA (Q 大)  
Facultat de Medicina i Odontologia

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología  
Programa de Doctorado 3139 Medicina

LA VARIABILIDAD GLUCÉMICA COMO  
MARCADOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y  
DIABETES EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS.



VNIVERSITAT  
E VALÈNCIA

Natividad Pons Fernández  
2022

TESIS DOCTORAL

Presentada por:  
Natividad Pons Fernández

Dirigida por:  
Dra. D<sup>a</sup>. Pilar Codoñer Franch  
Dr. D. Carlos Morillas Ariño

Valencia, abril 2022





VNIVERSITAT  
E VALÈNCIA (è 人)  
Facultat de Medicina i Odontologia

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología

Programa de Doctorado 3139 Medicina

LA VARIABILIDAD GLUCÉMICA COMO  
MARCADOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y  
DIABETES EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS.

**TESIS DOCTORAL**

Presentada por:

Natividad Pons Fernández

**Licenciada en Medicina y Cirugía**

Dirigida por:

Dra. D<sup>a</sup>. Pilar Codoñer Franch

Dr. D. Carlos Morillas Ariño

Valencia, abril 2022



Dña. Pilar Codoñer Franch, Doctora en Medicina, Catedrática de Universidad Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Universitat de València, jefa del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Dr. Peset,

D. Carlos Morillas Ariño, Doctor en Medicina, Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Valencia, jefe S. Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Dr Peset,

#### CERTIFICAN

Que Natividad Pons Fernández, Licenciada en Medicina y cirugía, ha realizado bajo nuestra dirección la presente tesis doctoral titulada “La variabilidad glucémica como marcador de riesgo cardiovascular y diabetes en niños y adolescentes obesos”.

Dicha tesis está concluida y se considera apta para su lectura y defensa pública.

Valencia, abril de 2022.

Fdo. Pilar Codoñer Franch

Fdo. Carlos Morillas Ariño



## *Agradecimientos*

La presente tesis es el fruto del trabajo y esfuerzo de muchas personas a las que quiero mostrar mi agradecimiento.

A la Dra. Lidia Blasco González, con quien disfruto compartiendo y discutiendo en las reuniones científicas, es una excelente profesional y persona. De una de estas conversaciones surgió la idea de la presente tesis.

Al Dr Fernando Calvo Rigual, que me animó a su realización y con quien he compartido conocimientos y pacientes. Gracias por guiarme en el campo de le Endocrinología Pediátrica y por ser un ejemplo a seguir.

A la Dra Pilar Codoñer Franch y al Dr. Carlos Morillas Ariño porque no dudaron en ofrecerme su apoyo y sus conocimientos. Sin sus ideas y apreciaciones este barco no habría llegado a buen puerto. Gracias por vuestra disponibilidad y ayuda incansable.

Al Dr. Francisco Montes Suay, autor del programa para cálculo de variabilidad glucémica según la dinámica del proceso (DFA y Poincaré), cuya ayuda ha sido inestimable también en el tema estadístico.

A la Dra Ana Moriano Gutiérrez, cardióloga, pediatra y compañera, cuya ayuda ha sido fundamental en la valoración del grosor íntima-media carotídea.

A las enfermeras de la Unidad de Diabetes, Ana Gómez Sanz y Ana Rico Boscá, responsables de las monitorizaciones continuas de glucosa, siempre dispuestas y colaboradoras. Son un pilar fundamental en el tratamiento de la diabetes de nuestro departamento de salud.

A las enfermeras Purificación Solanes Donet y Nieves García Lledó, enfermeras de hospital de Día de Pediatría, responsables de las Monitorizaciones Ambulatorias de Presión Arterial y sobrecargas de glucosa, con las que siempre es un placer trabajar.

A las auxiliares de pediatría, en especial a Francisca Vera Arnau, para quien la bioimpedanciometría ya no tiene misterio. Su colaboración ha sido fundamental.

A Carmen Bonete, de la Unidad de diálisis del Hospital Lluís Alcanyís, gracias por esas bioimpedanciometrías a deshoras.

A mi familia, por su comprensión, colaboración en el terreno personal y por su apoyo incondicional.

A todos los niños y a sus padres, por su colaboración desinteresada y absolutamente necesaria para la realización del presente estudio. La realización de esta tesis en momentos de pandemia por la COVID-19 ha sido un reto para todos, pero los niños y adolescentes han sido y seguirán siendo el motor de nuestro trabajo.

## *Abreviaturas y siglas*

ADA: Asociación Americana Diabetes

ADRR (Average Daily Risk Range): Rango promedio de riesgo diario

AGP (Ambulatory Glucose Profile): Perfil ambulatorio de glucosa de 24 horas

AMPK: Proteínquinasa activada por adenosinmonofosfato

ATM: Masa tejido graso

BIA: Bioimpedanciometría

CONGA (Continuous Overall Net Glycemic Action): Acción glucémica neta de solapamiento continuo

CV: Coeficiente de Variación

DE: Desviaciones Estándar

DFA (Detrended Fluctuation Analysis): Análisis de fluctuaciones sin tendencias

DXA: Absorciometría dual de rayos X

EX: Excentricidad gráfica de Poincaré

FC: Frecuencia Cardíaca

FORM o MUO en inglés: obesos con riesgo metabólico

FOMS o MHO en inglés: obeso metabólicamente sano

FTI: Índice de tejido graso

GIMc: Grosor íntima-media carotídea

GMI: Indicador de gestión de glucosa

GGT: Gamma Glutamyl Transferasa

GOT: Transaminasa Glutámico Oxalacética o aspartato aminotransferasa

GPT: Transaminasa Glutámico-Pirúvica o alanina aminotransferasa

GRADE (Glycemic Risk Assessment Diabetes Equation): Grado de riesgo del perfil glucémico

HbA1c: Hemoglobina glicosilada

HBGI (high blood glucose index): Índice de glucosa alta

HDL: Colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad

HOMA (HOMeostasis Model Assessment): Índice RI en ayunas

HTA: Hipertensión arterial

ICAM-1: Molécula de Adhesión Inter Celular- 1

ICC: Índice Cintura Cadera

IL-6: Interleucina 6

IMC: Índice de Masa Corporal

IMT: Índice de Masa Triponderal

LBGI (low blood glucose index): Índice de glucosa baja

LDL: Colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad

L.I.: Índice de Labilidad

LTI: Índice de tejido magro

LTM: Masa de tejido magro

MAG: Cambio en la media absoluta de glucosa

MAGE (Mean Amplitude of Glycemic Excursions): Amplitud media de las excursiones glucémicas

MAPA: Monitorización Ambulatoria de Presión Arterial

MBG (Mean Blood Glucose): Promedio de glucosa en sangre o cálculo de área bajo la curva de glucosa

MCG: Medición Continua subcutánea de Glucosa

MG: Masa Grasa

MODD: Media de las diferencias diarias de glucosa

NYP/AgRP: Neuropeptido Y/ proteína relacionada con la proteína Agouti

OR: Odds Ratio

PA: Presión Arterial

PAD: Presión Arterial Diastólica

PAM: Presión Arterial Media

PAS: Presión Arterial Sistólica

PC: Perímetro Cintura

PCR: Proteína C Reactiva

PEG: Pequeño para la Edad Gestacional

POMC/CART: Pro-opiomelanocortina/ transcriptor regulado por cocaína y anfetaminas

QUICKI: Índice cuantitativo de control de sensibilidad a la insulina

RI: Resistencia Insulínica

RIC: Rango intercuartílico

SD1: Eje menor elipse gráficos Poincaré

SD2: Eje mayor elipse gráficos Poincaré

SOG: Sobrecarga Oral de Glucosa

TG: Triglicéridos

TIR: Tiempo en rango

VCAM-1: Molécula Adhesión Celular Vascular

VG: Variabilidad Glucémica



## Índice

1.	INTRODUCCIÓN .....	17
1.1.	MEDICIÓN TEJIDO ADIPOSO .....	25
1.2.	MEDICIÓN DE VARIABILIDAD GLUCÉMICA .....	29
1.2.1.	Medidas de tendencia central: .....	30
1.2.2.	Medidas de dispersión .....	32
1.3.	MEDICIÓN DE LA RESISTENCIA A INSULINA (RI) .....	48
1.4.	HORMONAS Y MARCADORES PRO Y ANTIINFLAMATORIOS .....	50
1.5.	MEDICIÓN PRESIÓN ARTERIAL (PA) Y MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE PRESIÓN ARTERIAL (MAPA) .....	54
1.6.	MEDICIÓN GROSOR ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEA .....	56
1.7.	JUSTIFICACIÓN .....	57
2.	HIPÓTESIS .....	61
3.	OBJETIVOS .....	65
	PRINCIPALES: .....	65
	SECUNDARIOS: .....	65
4.	MATERIAL Y MÉTODOS .....	69
4.1.	DISEÑO .....	69
4.2.	ÁMBITO .....	69
4.3.	POBLACIÓN A ESTUDIO .....	69
4.4.	VARIABLES .....	71
4.5.	PROTOCOLO DE ESTUDIO .....	77
4.6.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	79

5.	RESULTADOS .....	85
5.1.	DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.....	85
	ANTECEDENTES FAMILIARES Y PERSONALES .....	85
	CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS.....	87
	PRESIÓN ARTERIAL .....	93
	VARIABLES BIOQUÍMICAS.....	97
	GROSOR INTIMA-MEDIA CAROTÍDEA.....	104
5.2.	RESULTADOS DE VARIABILIDAD GLUCÉMICA.....	106
5.3.	ANÁLISIS DE FACTORES RELACIONADOS CON VG .....	118
	VG SEGÚN ANTECEDENTES, SEXO, EDAD Y PUBERTAD.....	118
	VG Y ADIPOSIDAD .....	122
	VG Y RESISTENCIA A INSULINA .....	127
	VG Y DISLIPEMIA.....	136
	VG Y ALTERACIONES DE PRESIÓN ARTERIAL .....	137
	VG Y ALTERACIÓN ENDOTELIAL.....	142
	VG Y ESTADO PROINFLAMATORIO .....	146
	VG Y SÍNDROME METABÓLICO.....	150
6.	DISCUSIÓN.....	159
7.	CONCLUSIONES .....	215
8.	BIBLIOGRAFÍA .....	221

9. ANEXOS.....	247
ANEXO 1: CUADERNO RECOGIDA DATOS.....	247
ANEXO 2: TABLAS CRECIMIENTO OMS Y ESTUDIO ESPAÑOL 2010.....	249
ANEXO 3: PERÍMETROS Y PLIEGUES .....	253
ANEXO 4: TABLAS PRESIÓN ARTERIAL TASK FORCE FOR BLOOD PRESSURE CHILDREN 2004. REVISION 2018. ....	257
ANEXO 5: ESTADIOS DE TANNER .....	261
ANEXO 6: MEDIDAS DE BIOIMPEDANCIA.....	262
ANEXO 7: MEDICIÓN E ÍNCIDES DE VARIABILIDAD GLUCÉMICA.....	266
ANEXO 8: MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE PRESIÓN ARTERIAL .....	270
ANEXO 9: GROSOR DE ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEA EN NIÑOS .....	275
ANEXO 10: INSTRUCCIONES y CONSENTIMIENTO INFORMADO .....	277
ANEXO 11: INFORME COMITÉ ÉTICO .....	284
ANEXO 12: OTRAS TABLAS Y FIGURAS .....	287



# INTRODUCCIÓN

---



## 1. INTRODUCCIÓN

Asistimos a una pandemia de obesidad infantil, sobre todo en los países desarrollados, pero también en los países de ingresos medios-bajos. Según datos de la OMS, la prevalencia del sobrepeso y la obesidad en niños y adolescentes (de 5 a 19 años) ha aumentado de forma espectacular. El **sobrepeso** infantil ha pasado del 4% en 1975 a más del 18% en 2016. Este aumento ha sido similar en ambos sexos. Mientras que en 1975 había menos de un 1% de niños y adolescentes con **obesidad**, en 2016 eran 124 millones (un 6% de las niñas y un 8% de los niños).<sup>1</sup> Esta tendencia sigue afirmándose en distintos países del mundo actualmente.<sup>2</sup> En España, los datos disponibles de 2012 eran similares a los de la OMS, 9,6% de obesidad y 16,9% de sobrepeso en niñas y 19,5% sobrepeso en niños.<sup>3</sup> Si bien se ha observado un estancamiento en la prevalencia de obesidad y sobrepeso en países del noreste y centro de Europa en los últimos años, en el área mediterránea persiste el incremento.<sup>4</sup> Así, lo indican diferentes estudios en nuestro medio.<sup>5-6</sup> En la Comunidad Valenciana, datos extraídos del programa de Salud Infantil de 2018, estiman exceso de peso (sobrepeso + obesidad) en una cuarta parte de los niños a los 3 años y 6 años, aumentando a los 12 años al 34%, para descender un poco a los 14 años 29%.<sup>7</sup>

Se **define** obesidad como una enfermedad neuroconductual crónica de origen multifactorial y recidivante, en la que el incremento de la grasa corporal determina una disfunción del tejido adiposo e importantes consecuencias metabólicas, biomecánicas y psicosociales en el estado de salud.<sup>8-10</sup> La cuantificación del contenido graso se puede realizar de forma directa mediante técnicas específicas (bioimpedanciometría, densitometría de absorción dual de rayos X o hidrodensitometría) pero debido a su coste y baja disponibilidad se estima de forma indirecta mediante el Índice de Masa Corporal (IMC, peso [kg]/talla [m]<sup>2</sup>).

El IMC varía con la edad y el sexo y no existe un consenso internacional respecto a la definición de los puntos de corte para definir la obesidad en la infancia. La International Obesity Task Force la definía en 2000 como  $IMC > p99$ <sup>11</sup>, el CDC (Center of Disease Control) de USA como  $IMC > p 95$ <sup>12</sup> y la guía de Práctica Clínica para la prevención y tratamiento de la Obesidad infantil del SNS (2009, revisada 2013) como  $IMC > p 97$ <sup>13</sup> de las Tablas de Hernández.

El último estudio español de crecimiento de 2010 tiene en cuenta la aceleración secular del desarrollo y establece comparativas con los estudios previos. Así el estudio de 2007 de la OMS define obesidad como  $IMC > p 97$  que corresponde al percentil 95 del último estudio español.<sup>14</sup>

Además, no existe consenso respecto al punto de corte para definir diferentes grados de obesidad. El valor más empleado es el Z score del IMC (desviación respecto a la media). El Z score no es una medición matemáticamente correcta pues el IMC no sigue una distribución normal, sin embargo, nos permite categorizar el grado de obesidad. Así, hablamos de obesidad clase 1 si Z score de IMC está entre 2 y 2,5 desviaciones estándar (DE), clase 2 entre 2,5-3,5 DE y clase 3  $> 3,5$  DE. También permite evaluar los resultados del tratamiento a corto y largo plazo y permite comparar poblaciones y sexos diferentes. Estudios recientes en nuestro país establecen que el Índice de Masa Triponderal (IMT,  $\text{peso}/\text{talla}^3$ ) estima con mayor precisión el nivel de grasa corporal y lo proponen como sustituto del Z score del IMC<sup>15</sup>. Incluso permite de forma muy sencilla identificar los obesos con riesgo metabólico (punto de corte de IMT de  $18,7 \text{ kg}/\text{m}^3$  en niños y adolescentes)<sup>16</sup>.

La **etiología** de la obesidad es multifactorial con múltiples determinantes biológicos, psicológicos y sociales. La genética, por ejemplo, explicaría un 40-70% de la variabilidad en la obesidad común, según estudios entre hermanos y gemelos. En la actualidad más de 127 locis genéticos se han asociado a obesidad. En niños con obesidad mórbida de inicio precoz solo 7% presentan

mutaciones genéticas (obesidad monogénica por alteración en la leptina y su receptor, proopiomelanocortina, melanocito 4 – receptor, ...) o anomalías cromosómicas (Pardner-Willi, Bardet-Biedl, Cohen, Alstrom, Beckwith-Wiedeman...)<sup>17</sup> Por otro lado, los estímulos prenatales pueden alterar la expresión génica mediante cambios epigenéticos (obesidad o desnutrición materna, diabetes gestacional, tabaco, preeclampsia...). Las causas hormonales (Cushing, tumores adrenales o hipofisarios, déficit de hormona de crecimiento, hipotiroidismo) son raras en la etiología de la obesidad, < 1%.

Respecto a los factores dietéticos que clásicamente se han vinculado con la génesis de obesidad, la evidencia científica disponible en la actualidad es muy limitada. El exceso de aporte calórico en la primera infancia, el exceso de proteínas, la ausencia de desayuno o comidas no caseras... no cuentan con evidencia suficiente. Los estudios sobre lactancia materna como factor protector también muestran resultados no consistentes. El papel protector de la lactancia materna consiste en que el lactante regula su propia ingesta a su apetito y no con horarios y cantidades preestablecidas y por el menor aporte proteico que las fórmulas artificiales. También la introducción temprana de alimentación complementaria se ha relacionado con la obesidad. La menor actividad física, el aumento de actividades sedentarias, la disminución en la cantidad o calidad del sueño, el carácter del niño, el estilo de crianza parental y otros factores ambientales como el nivel social, también se han postulado como factores etiológicos.<sup>17</sup>

La obesidad en la infancia se asocia con elevada **comorbilidad**: cardiovascular, respiratoria, gastrointestinal, ortopédica... Diversos estudios han demostrado que los niños obesos presentan niveles anormales de lípidos, insulina y presión arterial comparados con los de niños con peso normal. Es conocida la asociación con enfermedades cardiovasculares y diabetes en la edad adulta e incremento de la mortalidad.<sup>18-21</sup> Además, otros estudios indican que el desarrollo temprano de obesidad se relaciona con dificultades psicosociales como depresión y pobre rendimiento escolar.<sup>22</sup> Incluso en la

actual pandemia producida por el virus SARS-CoV2, la comorbilidad que con más frecuencia se observa en los niños que precisan ingreso es la obesidad.<sup>23,24</sup>

Y pese a todo lo expuesto, son pocas las intervenciones que han demostrado su eficacia en la prevención del desarrollo de diabetes en niños obesos.<sup>17,25</sup>

En individuos sanos el **metabolismo de la glucosa** está estrechamente controlado por un complejo sistema hormonal, en el que participan múltiples órganos: cerebro, hígado, páncreas y el intestino<sup>26</sup>. Este sistema reacciona rápidamente tras una ingesta alimentaria o el ejercicio físico evitando grandes excursiones glucémicas postprandiales, evitando hipoglucemias y manteniendo estable la glucemia en ayunas. Mantiene la glucemia en un rango de equilibrio fisiológico al que retorna siempre si no hay interferencias. El nivel de equilibrio fisiológico es universal, de ahí que existan unos criterios diagnósticos de diabetes y prediabetes (Tabla 1)<sup>27</sup>. El gold standard para el diagnóstico en niños de prediabetes y diabetes mellitus DM 2 continúa siendo la sobrecarga oral de glucosa (SOG).

Tabla 1: CRITERIOS DM2 ASOCIACIÓN AMERICANA DIABETES (ADA) 2021<sup>27</sup>.

GLUCOSA	NORMAL	INTOLERANCIA	DM 2
Ayunas	< 100	100-125	≥ 126
120 min SOG	< 140	140-199	≥ 200
Casual			≥ 200 + síntomas
HbA1c (%)	< 5,7	5,7-6,4	≥ 6,5

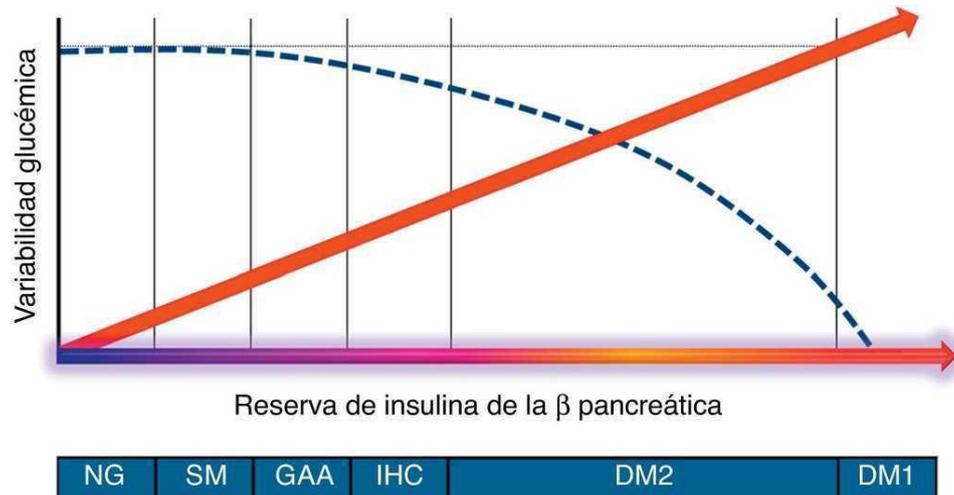
La hemoglobina glicosilada (HbA1c) utilizada para valorar el control metabólico en DM, es un parámetro de laboratorio con escasa sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de prediabetes y DM 2 en niños obesos, según diversos estudios.<sup>28-30</sup> Sin embargo, algunos autores sugieren similar utilidad para el diagnóstico de diabetes que la SOG, en pacientes con obesidad central, probablemente debido al aumento del estrés oxidativo en estos

pacientes<sup>31</sup>. Pero, la HbA1c es un promedio de glucemia que no informa sobre la frecuencia y extensión de las excursiones glucémicas.

Entendemos por **variabilidad glucémica** (VG) la medición de las excursiones en sentido ascendente y descendente de la concentración de glucosa en un periodo de tiempo.<sup>32</sup> Desde el desarrollo de la tecnología de medición continua subcutánea (MCG) de glucosa en líquido intersticial se ha podido determinar la VG con mayor exactitud.<sup>33</sup> Diferentes fórmulas se han propuesto para medir VG. La desviación standard, el coeficiente de variación, la amplitud media de las excursiones glucémicas (MAGE, Mean Amplitude of Glycemic Excursions) y la acción glucémica neta de solapamiento continuo (CONGA, Continuous Overall Net Glycemic Action) son los llamados índices convencionales.<sup>28,32,34-36</sup> Los MCG incorporan un software capaz de realizar algunos de estos cálculos como medias y desviación standard, área bajo curva de glucosa (AUG) e índices de hipo e hiperglucemia (LBGI and HBGI, Low and High Blood Glucose Index).<sup>37</sup> Pero ninguno informa sobre la dinámica del proceso. Para obtener esta información sobre el análisis de datos en el tiempo se ha propuesto el análisis de fluctuaciones sin tendencias (DFA) y los gráficos de dispersión de Poincaré.<sup>32,38</sup> La aplicación del DFA en diabetes puede consultarse en los estudios de Churrua y colaboradores (2008)<sup>39</sup>, Yamamoto (2010)<sup>40</sup> y en niños, Garcia Maset (2015)<sup>41</sup>. El Poincaré plot es un método ampliamente utilizado por cardiólogos, que está siendo también aplicado en el estudio de la diabetes.<sup>42-44</sup>

La VG se encuentra en estrecha relación con la capacidad funcional de la célula beta pancreática en situación postprandial y resulta máxima en situaciones de nula reserva insulínica como la DM 1 (Figura 1).<sup>45</sup>

Figura 1: EVOLUCIÓN DE LA VG EN FUNCIÓN DE LA FUNCIONALIDAD TRAS INGESTA DE LA CÉLULA BETA PANCREÁTICA.



NG: normoglucemia, SM: síndrome metabólico- RI, GAA: glucemia alterada en ayunas, IHC: intolerancia a los hidratos de carbono, DM2: diabetes tipo 2, DM1: diabetes tipo 1.<sup>46</sup>

Diversos estudios han demostrado que en niños DM 1 la VG está incrementada y es un marcador independiente de riesgo cardiovascular, relacionado con complicaciones micro y macrovasculares<sup>47-48</sup> y estrés oxidativo.<sup>49</sup> En adolescentes y adultos con DM 2, la VG también se ha demostrado como marcador de estrés oxidativo.<sup>50-51</sup> Buscemi y colaboradores demostraron en adultos con DM 2 mayor VG que en los obesos sin DM 2, pero en obesos la VG también está incrementada y la correlacionaron positivamente con el IMC, índice de RI, insulina basal, pico y total; y glucemia a las 2 horas tras sobrecarga de glucosa.<sup>52</sup>

Hay autores que defienden que la VG afecta a la función endotelial incluso en personas no diabéticas. En el ADAG Study<sup>53-54</sup> se evidenció que más del 90% de la población general, sin diagnóstico de alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono, pasa una media de 30 min al día en valores de glucemia >140 mg/dl. También, se ha constatado un incremento significativo en VG entre los familiares de primer grado de pacientes con DM 2.<sup>55</sup>

En adultos obesos normoglucémicos se ha encontrado un aumento de la VG respecto a la población sana e incluso se ha correlacionado positivamente con el IMC. También se ha demostrado su relación con el síndrome metabólico y el estrés oxidativo.<sup>56-57</sup>

En niños obesos se aconseja determinar HbA1c y test de tolerancia oral a la glucosa si pertenecen a grupo étnico de riesgo (hispano, afroamericano) y/o existen alteraciones de la glucemia ( $> 100$  mg/dl) o insulinemia basal ( $>15$   $\mu$ U/ml), dislipemia, hipertensión arterial (HTA), antecedentes familiares de DM 2, o acantosis nigricans o síntomas de síndrome de ovario poliquístico. La sobrecarga oral de glucosa se realiza de forma estandarizada con 1,75 gr de glucosa anhidra por kg, máximo de 75 gr<sup>27</sup>.

No hay estudios de VG en niños sanos y los escasos estudios en niños obesos se comparan con parámetros de normalidad en adultos. Así, Kaya y colaboradores publicaron en 2017 en una pequeña muestra de niños obesos que la VG estaba aumentada y era similar en obesos con resistencia insulínica (RI) y aquellos que cumplían criterios de síndrome metabólico. Demostraron asociación de VG con parámetros de RI pero no con otros criterios del síndrome metabólico como hipertensión o dislipemia.<sup>58</sup>

Otros indicadores de **riesgo cardiovascular** (MAPA o monitorización ambulatoria de presión arterial<sup>59-60</sup>, velocidad de la onda pulso y rigidez arterial<sup>61</sup>) han mostrado alteraciones precoces en niños obesos.

La definición del **síndrome metabólico** en la infancia y adolescencia es difícil, varía según la literatura. Los criterios postulados por la International Diabetes Federation son<sup>62</sup>:

- Edad de 6 a 10 años: No puede ser diagnosticado, pero debemos considerar comorbilidades presentes e historia familiar y recomendar una reducción ponderal cuando el perímetro de cintura alcanza o supera el percentil 90.

- Edad de 10 a 16 años:
  - Cintura abdominal  $\geq$  p 90 por grupo étnico
  - Junto dos o más de:
    - Triglicéridos  $\geq$  150 mg/dl.
    - HDL  $<$  40 mg/dl
    - Presión arterial Sistólica (PAS)  $\geq$  130 mmHg o diastólica (PAD)  $\geq$  85 mmHg.
    - Glucemia en ayunas  $\geq$  100 mg/dl o DM 2 diagnosticada.
- Edad igual o mayor de 16 años:
  - Cintura abdominal  $\geq$  94 cm para varones y  $\geq$  80 cm para mujeres caucásicos.
  - Junto dos o más de:
    - Triglicéridos  $\geq$  150 mg/dl o en tratamiento específico.
    - HDL  $<$  40 mg/dl (varones) o  $<$  50 mg/dl (mujeres) o en tratamiento específico.
    - PAS  $\geq$  130 mmHg o PAD  $\geq$  85 mmHg o en tratamiento específico.
    - Glucemia en ayunas  $\geq$  100 mg/dl o DM 2 diagnosticada.

La incidencia de síndrome metabólico en la infancia se estima de 4,2 % y en niños y adolescentes obesos asciende a 26%.<sup>63</sup> La importancia de la obesidad infantil sobre la génesis del síndrome metabólico ha sido demostrada incluso en niños de 0 a 6 años en diversos estudios.<sup>20</sup>

El síndrome metabólico se ha asociado en niños a un incremento de citoquinas proinflamatorias como interleucina 6 (IL-6), proteína C reactiva (PCR), resistina, leptina y disminución de factores antiinflamatorios como la adiponectina.<sup>64-65</sup>

Otros autores defienden la existencia de un perfil metabólico no saludable entre los obesos e incluso en adultos con peso normal que vendría determinado por la presencia de 2 o más de los criterios indicados para el síndrome

metabólico.<sup>66</sup> En los últimos años se ha extendido el concepto de obesos metabólicamente sanos y obesos metabólicamente enfermos.<sup>67</sup> Aunque no existe una definición estandarizada, en adultos se han propuesto, además del diagnóstico de obesidad ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), los siguientes criterios para fenotipo de obeso metabólicamente sano (FOMS o MHO en inglés): triglicéridos séricos en ayunas  $\leq 150 \text{ mg/dl}$ ; c-HDL  $>40 \text{ mg/dl}$  (en hombres) o  $>50 \text{ mg/dl}$  (en mujeres); PAS  $\leq 130 \text{ mmHg}$ ; PAD  $\leq 85 \text{ mmHg}$ ; glucosa en ayunas  $\leq 100 \text{ mg/dl}$ ; no tratamiento para dislipemia, DM o HTA; no otro trastorno cardiovascular. Los individuos con FOMS se caracterizan por menor grasa visceral y hepática, mayor contenido de grasa subcutánea, mayor aptitud cardiorrespiratoria y actividad física, sensibilidad a la insulina, niveles más bajos de marcadores inflamatorios, y normal función del tejido adiposo en comparación con obesos con riesgo metabólico (FORM o MUO en inglés). FOMS es una situación transitoria y debe tratarse con medidas para reducir peso, pues el riesgo cardiometabólico es superior al de los delgados metabólicamente sanos. Los criterios empleados en niños son extrapolados de los anteriores.<sup>68</sup>

### 1.1. MEDICIÓN TEJIDO ADIPOSO

El IMC es un buen predictor de la adiposidad en la población pediátrica. Pero no es una medida directa de adiposidad y puede sobreestimar la adiposidad en niños de menor talla o mayor porcentaje de masa magra. Por ello valoraremos también IMT y otras medidas de composición corporal para su estimación.

El tejido adiposo morfológicamente se divide en tres tipos: marrón, blanco y beige. El marrón en humanos constituye el 2 % del total y se localiza a nivel cervical, axilar y para espinal. Su función fundamental es termorreguladora, pero también se conoce su papel paracrino y autocrino; libera citoquinas, FGF21, VEGF, IL-6. El más abundante, el tejido adiposo blanco, se divide en subcutáneo (80%), visceral (omental, mesentérico, retroperitoneal) y ectópico (hepático, pericárdico, perivascular, muscular). Su función, además de

termorregulación, es el almacenamiento energético (mediante triglicéridos), secreción de hormonas y citoquinas. El tejido adiposo beige o células adiposas beige están distribuidas por todo el organismo y comparten características morfológicas y funcionales entre los anteriores.<sup>69</sup>

La cuantificación del volumen graso corporal mediante la determinación de los pliegues cutáneos constituye un método de análisis de composición corporal de gran valor dada su sencillez metodológica, reducido coste y carácter no invasivo. Teniendo en cuenta que entre el 27 y el 42% de la grasa corporal total se halla confinada a nivel subcutáneo, el grosor de esta es adecuado reflejo de la composición corporal. Pero este método también tiene sus limitaciones: la relación de la grasa subcutánea/grasa total varía mucho en poblaciones de individuos sanos, los depósitos grasos pueden permanecer relativamente normales en individuos con desnutrición moderada, poca sensibilidad ya que se precisan grandes cambios para que estos puedan verse reflejados de forma clara en las medidas, los edemas pueden falsear los resultados, errores de la técnica, etc.

Las mediciones se realizan mediante un plicómetro. Son 6 los pliegues cutáneos principales que valoran la distribución grasa: tricipital, bicipital, subescapular, suprailíaco, pliegue del muslo y de la pantorrilla. El pliegue tricipital aporta información sobre el grado de obesidad generalizada y a nivel periférico, mientras que la determinación del pliegue subescapular y suprailíaco aporta datos sobre el contenido graso corporal a nivel troncular o central. Existe correlación positiva entre los pliegues subescapular y tricipital y las fracciones lipídicas.

La masa grasa (MG) corporal total puede cuantificarse mediante el empleo de diferentes ecuaciones a partir de uno o varios pliegues cutáneos.<sup>70</sup> Las ecuaciones más utilizadas son las de Durning y Womersley en adultos jóvenes, Durning y Rahaman adolescentes, las cuales incluyen la determinación de 4

pliegues cutáneos, y las de Brook en niños, aplicando posteriormente la fórmula de Lohman.

Durnin y Rahaman(1967)<sup>71</sup>: De 12 a 16 años:

chicos:  $D = 1.1533 - 0.0643 \log (\sum \text{pliegues})$

chicas:  $D = 1.1369 - 0.0598 \log (\sum \text{pliegues})$

Brook(1971)<sup>72</sup>: De 1 a 11 años:

niños:  $D = 1.1690 - 0.0788 \log (\sum \text{pliegues})$

niñas:  $D = 1.2063 - 0.0999 \log (\sum \text{pliegues})$

Lohman et al (1981)<sup>73</sup> % G =  $[(5,30/D) - 4,89] \times 100$

A partir del porcentaje de grasa y el peso total se calcula el peso graso y el peso libre de grasa o magro:

Peso compartimento graso =  $\text{Peso total (kg)} \times \% \text{graso} / 100$

Peso compartimento magro =  $\text{Peso total (kg)} - \text{peso graso (kg)}$

Estudios españoles establecen patrones de normalidad en población pediátrica y determinan los percentiles del porcentaje de masa grasa por edad y sexo, según cálculos basados en pliegues corporales.<sup>73-74</sup> Estudios similares se han realizado en otras poblaciones<sup>76</sup>.

Para analizar correctamente la composición corporal en función de sus componentes existen diferentes modelos compartimentales.<sup>76-77</sup>

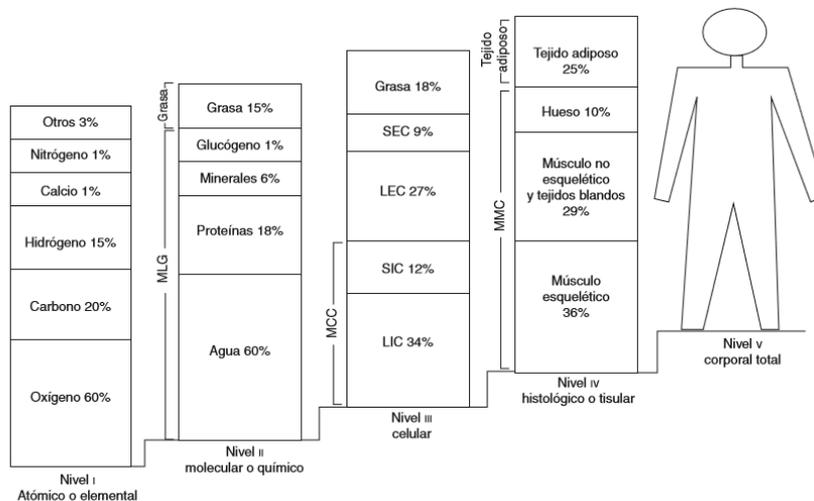
En el modelo bicompartimental se diferencia el compartimento graso del no graso mediante el empleo de bioimpedanciometría (BIA). LTM o masa de tejido magro incluye músculo, órganos, sangre y hueso. ATM o masa de tejido adiposo incluye la masa de lípidos y el agua del tejido adiposo. LTI ( $\text{kg/m}^2$ ) o índice de tejido magro y el FTI ( $\text{kg/m}^2$ ) o índice de tejido graso calculan la masa de tejido magro y graso respectivamente en relación con la altura del sujeto.

La complejidad es mayor en niños dado la variación de la cantidad de tejido adiposo y las variaciones de la hidratación de la masa libre de grasa existentes con la edad. Múltiples estudios correlacionan el cálculo de la composición

corporal por ecuaciones antropométricas con las mediciones por BIA.<sup>79-81</sup> Aunque en general se acepta que existe una correlación adecuada, los resultados obtenidos son contradictorios con estudios donde se defiende BIA sobreestima el % de masa grasa corporal total y otros que defienden lo contrario, que lo subestima. Además, debemos correlacionar los datos obtenidos respecto a estudios realizados con la misma metodología y grupo poblacional, ya que los resultados varían no solo por edad y sexo, sino en distintas poblaciones y razas.<sup>81-82</sup>

En el modelo tricompartimental se diferencia la grasa, el tejido libre de grasa y el tejido óseo mediante el uso de la absorciometría dual de rayos X (DXA). Se han establecido valores de referencia para población infantil usando esta tecnología.<sup>78</sup> El modelo multicompartimental o de los cinco niveles es mucho más preciso y divide el organismo en diferentes componentes atendiendo al nivel atómico, molecular, celular o tisular. Debido a su complejidad se reserva para estudios de investigación (Figura 2).<sup>77</sup>

Figura 2: MODELO COMPARTIMENTAL DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL.



LEC: líquidos extracelulares; LIC: líquidos intra- celulares; MCC: LIC + SIC: masa celular corporal; MLG: masa libre de grasa; MMC: masa magra corporal; SEC: sólidos extracelulares; SIC: sólidos intracelulares. Reproducido con permiso Elsevier. Fuente Gonzalez E.<sup>77</sup>

Otro parámetro ampliamente estudiado para medir la adiposidad es el perímetro de cintura o la ratio cintura cadera. Se han establecido valores de normalidad y percentiles para el perímetro de cintura en población infantil. Así, en nuestro medio disponemos, entre otros, de los estudios de Moreno et al de 1999<sup>84</sup>, Fernández 2004<sup>85</sup> y el más actual de Arriba de 2016.<sup>86</sup> Sin embargo, no se han establecido valores de ratio de cintura-cadera por encima de los cuales esté incrementado el riesgo cardiovascular, a diferencia de los adultos.<sup>87</sup> Un estudio sugiere en adolescentes un punto de corte de perímetro de cadera superior a 111,5 cm en niños y 104,6 cm en niñas como el asociado a síndrome metabólico<sup>88</sup> y otros autores defienden descartarlo si índice cintura-cadera superior a percentil 70<sup>89</sup>. Se han observado correlación entre el perímetro de cintura y la distribución de grasa abdominal, cifra de triglicéridos, c-HDL, PAS o masa del ventrículo izquierdo.<sup>78</sup>

Las alteraciones en la distribución de la grasa corporal (subcutánea y visceral) y su depósito en hígado y músculo contribuyen a la RI. Cuando en el tejido adiposo subcutáneo se supera el umbral de almacenamiento energético se inicia el depósito de grasa visceral. La hipertrofia del tejido graso visceral contribuye al estado proinflamatorio sistémico.<sup>90</sup> Estudios previos muestran como adolescentes con intolerancia a la glucosa muestran mayor % de grasa visceral que aquellos sin alteración en el metabolismo glucídico. Si bien la medición de la grasa visceral puede realizarse mediante diferentes técnicas (impedanciometría, resonancia...), la Asociación Americana de Cardiología y la Federación Internacional de Diabetes recomiendan su estimación mediante la medición del perímetro de cintura también en niños.

## **1.2. MEDICIÓN DE VARIABILIDAD GLUCÉMICA**

La glucemia no sigue una distribución normal, si así fuera sería suficiente para caracterizar la dispersión de los valores con la media y la desviación estándar de la media. La desviación de la media en cualquiera de las dos direcciones entraña riesgos. Estos riesgos aumentan con la amplitud de la desviación de forma no lineal o asimétrica.

Las fuentes de datos para el estudio de la VG pueden ser mediciones puntuales de glucemia capilar digital o las procedentes de la MCG. Las mediciones puntuales de glucemia informan sobre las extensiones de las excursiones hiper o hipoglucémicas basándose en la dispersión de los datos. La MCG proporciona gran densidad de datos de glucosa intersticial puntuales espaciados en el tiempo (por ejemplo, cada 5 min) conocidos como series de datos temporales. Esto añade complejidad al análisis, ya que permite obtener las fluctuaciones de glucosa en el tiempo, amplitud de las variaciones, duración de estas, patrón de variabilidad individual intradía y entredías.

#### 1.2.1. Medidas de tendencia central:

1.- Mediana. Dado que la glucemia es una variable que no sigue una distribución normal, desde el punto de vista matemático, es la medida de tendencia central más adecuada.<sup>91</sup> Representa el valor que, una vez ordenadas todas las glucemias de menor a mayor, tiene el 50% de los valores por encima y el 50% por debajo.

2.- Media. Suele ser ligeramente inferior a la real debido a la tendencia de la MCG a presentar mayor porcentaje de errores en los límites bajos de glucosa que en los altos<sup>33</sup> y al aumento en el tiempo de retardo que ocurre cuando existe una hipoglucemia.

3.- HbA1c estimada y GMI. En medidor Dexcom inicialmente se obtenía la HbA1c estimada = glucosa media + 46.7 /28.7. Desde 2018 se obtiene el GMI o indicador de gestión de glucosa=  $3,31 + 0,02392 \times \text{glucosa media (mg/dl)}$ . Suele existir discordancia con la HbA1c de laboratorio hasta en 2-3%, ya que no miden lo mismo. El GMI es un cálculo a partir de las glucosas de la MCG y la HbA1c sanguínea corresponde a la medición de un parámetro biológico, la cantidad de Hb A que ha sufrido glicosilación (reacción enzimática e irreversible del extremo amino de la hemoglobina eritrocitaria).

Limitaciones de la HbA1c como medida de exposición glucémica:

- El cálculo anterior indicado de HbA1c estimada se obtiene a partir de la glucemia media calculada a partir de 2700 datos glucémicos por HbA1c en el estudio ADAG.<sup>92</sup> Posteriormente otros ensayos clínicos con MCG objetivaron que la HbA1c determinada en el laboratorio sobreestimaba o infraestimaba la glucemia media real determinada mediante MCG.<sup>30</sup>
- No sirve para detectar la VG porque no detecta las fluctuaciones glucémicas extremas (hipo e hiperglucemias). Es decir, un sujeto puede tener una HbA1c del 7% porque tenga valores en torno a 145 mg/dl todo el tiempo sensado o porque hayan estado la mitad del tiempo en 300 mg/dl y la otra mitad en 50 mg/dl.<sup>32</sup>
- No representa por igual la glucemia media de los últimos 3 meses (50% del valor corresponde al último mes)
- Existen factores que pueden afectar a la tasa de glicosilación de la hemoglobina y hacer que un mismo valor de HbA1c corresponda con glucemias medias distintas: <sup>28</sup>
  - Edad: Los estudios se han hecho en adultos. Se desconoce si los puntos de corte de HbA1c que representan una determinada glucemia media son iguales en población pediátrica.<sup>29,93</sup>
  - Raza. Existen variantes de hemoglobina más frecuentes en algunas razas (por ejemplo, en afroamericanos la HbS y la variante ligada a X de la glucosa-6- fosfato deshidrogenasa G202A.<sup>94</sup> Los afroamericanos tienen niveles mayores de HbA1c que la población caucásica para el mismo valor de glucemia basal y de glucemia a las dos horas de una sobrecarga oral de glucosa.<sup>95</sup>
  - Condiciones que aumentan el *turnover* de los hematíes:
    - Anemia
    - Hemodiálisis

- Embarazo (2º y 3º trimestre)
  - Pérdida de sangre
  - Trasmisión sanguínea
  - Tratamiento con eritropoyetina
- Hemoglobinopatías.

Por todo ello, actualmente se complementa la información procedente de la HbA1c con las glucométricas obtenidas de la MCG.

4.- Tiempo en rangos (TIRs) % de mediciones en las que el sujeto presenta valores de glucosa intersticial dentro del rango objetivo (por consenso para diabetes mellitus entre 70-180 mg/dl) por unidad de tiempo.

Es preciso obtener también los porcentajes de tiempo que el paciente ha permanecido por encima y por debajo del rango objetivo. De ahí hablar más correctamente de tiempo en rangos (TIRs).

#### 1.2.2. Medidas de dispersión

Parámetros medibles con determinaciones puntuales de glucemia son: DE, CV, MAGE, MAG, LBG1 y HBGI y ADRR. Parámetros medibles con MCG son: DE, CV, LBG1, HBGI, ADRR, MODD, CONGA, AUC.

1.- Desviación estándar (DE o SD). Representa la variación de las fluctuaciones glucémicas alrededor de la media. Esta medida de dispersión, empleada en variables con distribución normal, muy extendida y fácil de obtener, pero infraestima las excursiones hipoglucémicas. Fue empleada por primera vez por Hirsch en 2005.<sup>96</sup>

$$SD \quad \left| \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{k - 1}} \right| \quad \left| \begin{array}{l} x_i = \text{individual observation} \\ \bar{x} = \text{mean of observations} \\ k = \text{number of observations} \end{array} \right.$$

Desde el punto de vista matemático es más apropiado emplear otras medidas de dispersión que asumen que la glucosa no tiene necesariamente una distribución normal. Aun así, se sigue empleando por la familiaridad de esta medición para los clínicos. Si se suma y resta la DE del valor de la media se

obtiene un rango que incluye el 68% de los valores de glucosa determinados. Mayor DE indica peor control glucémico. En general, para un buen control metabólico en DM tipo 1 se recomienda que la DE sea < 33% de la glucemia promedio.<sup>96</sup> Otros autores proponen objetivos de 2 DE en DM 1 y 3 DE en adultos DM 2.<sup>97</sup>

2.- Coeficiente de variación (CV). Asocia matemáticamente la media y la DE.

$$CV = \frac{s}{\bar{x}} \quad \left| \begin{array}{l} s = \text{standard deviation} \\ \bar{x} = \text{mean of observations} \end{array} \right.$$

Es más descriptivo de las excursiones hipoglucémicas que la DE solo. Valores estables de glucosa en diabéticos se definen como un CV < 36% e inestables como un CV ≥ 36%.<sup>98</sup> También se ha descrito aumento de la VG (medida como CV > 20%) en pacientes gravemente enfermos y como constituye un factor de riesgo de mortalidad independiente en pacientes no diabéticos.<sup>99</sup>

Es conocido que los índices empleados para medir VG están altamente correlacionados. Hay autores que establecen el CV como un índice válido en combinación con otros más complejos.<sup>100</sup> De hecho, el consenso de 2013 de monitorización ambulatoria de glucosa abogaba por el uso de la desviación estándar, el CV y el rango intercuartílico para expresar los datos de VG.<sup>101</sup>

3.- Rango intercuartílico (RIC). Es el método más lógico desde el punto de vista matemático para determinar la VG interdía puesto que no asume que la glucemia tiene una distribución normal. Representa el rango en el que se localizan el 50% de los valores de glucosa medidos en un intervalo de tiempo. Es decir, los valores de glucosa que se localizan entre el percentil 25 y el 75. En DM tipo 1 cuando se observa alta VG interdía debemos diferenciar si se debe a diferencias todos los días, diferencias en días puntuales no repetidos o diferencias en días puntuales repetidos (fines de semana, laborables...) siguiendo un patrón. Las causas suelen ser alimentos, actividad física, ciclo menstrual, insulina, ingesta alcohol o enfermedad intercurrente.

#### 4.- Mean Amplitude of large Glycemic Excursion (MAGE)

Es un marcador clásico de la amplitud de las excursiones glucémicas. Mide los cambios de la glucemia tras la ingesta que exceden de 1 DE. Es decir, es la media aritmética de incrementos o decrementos de la glucemia que exceden 1 DE la media, según el método previamente descrito por Service y colaboradores en 1970.<sup>34</sup>

Mide la amplitud del cambio glucémico, pero no con qué velocidad se producen los cambios. Se focaliza en valores máximo y mínimo. Es observador dependiente.

$$\text{MAGE} = \left| \begin{array}{l} \sum \frac{\lambda}{n} \\ \text{if } \lambda > \nu \end{array} \right| \quad \left| \begin{array}{l} \lambda = \text{each blood glucose increase or} \\ \text{decrease (nadir-peak or peak nadir)} \\ n = \text{number of observations} \\ \nu = 1 \text{ SD of mean glucose for 24-hr} \\ \text{period} \end{array} \right|$$

En adultos sanos MAGE = 1,4 ±0,7 mmol/L. Se considera exceso de VG si MAGE > 2,8 mmol/L. En niños diabéticos tipo 1 diferentes estudios han demostrado valores de MAGE: 7,18<sup>102</sup>, de 8,7<sup>103</sup>, 8,97<sup>49</sup> y 11,6<sup>104</sup> con MCG.

5.- M-value. Lo definieron Schichtkrull y colaboradores en 1965 utilizando 6 mediciones puntuales de glucosa cada 24 horas.<sup>105</sup> Se basa en la transformación logarítmica de la desviación de la glucosa respecto a un valor estándar seleccionado arbitrariamente (120 mg/dl) en un periodo de 24 horas más un factor de corrección de amplitud. El valor ideal es de 0, con la VG aumenta. Se empleó para medir la eficacia de los tratamientos para la diabetes. Así en DM tipo 2, M—value 0-18 indica buen control, de 19-31 control bastante bueno y ≥32 mal control. Puede obtenerse para otro valor de referencia por ejemplo de normoglucemia, 95 mg/dl.

adjusted M-value	$M_{GR} + M_W$ <p>where</p> $M_{GR} = \frac{\sum_{t=t_1}^{t_k} \left  10 \log \frac{GR_t}{IGV} \right ^3}{n}$ <p>and</p> $M_W = \frac{G_{\max} - G_{\min}}{20}$	$M_{GR}$ = M-value for glucose readings $M_W$ = correction factor for $n < 24$ $GR_t$ = glucose reading at time $t$ $IGV$ = ideal glucose value $t_i$ = time in minutes after start of observations of the $i^{\text{th}}$ observation $G_{\max}$ = maximum glucose reading $G_{\min}$ = minimum glucose reading
---------------------	---	--

6.- Continuous Overlapping Net Glycemic Action (CONGA)

Mide la VG intradía. Es la DE de la suma de diferencias entre las medidas de glucemia y otras medidas tomadas un nº dado (n) de horas antes. Diferentes intervalos se han considerado (CONGA-1, CONGA-2, CONGA-3...) sin que ninguno muestre superioridad sobre los otros. Fue descrito por primera vez por Mc Donnell y colaboradores en 2005.<sup>106</sup>

En adultos sanos CONGA-1 es de 4,6±0,5 mmol/L. En niños diabéticos se ha observado CONGA-1 con MCG 8,35 empleando un sistema informático similar al nuestro.<sup>102</sup>

CONGA	$\sqrt{\frac{\sum_{t=t_1}^{t_{k^*}} (D_t - \bar{D})^2}{k^* - 1}}$ <p>where</p> $D_t = GR_t - GR_{t-m}$ <p>and</p> $\bar{D} = \frac{\sum_{t=t_1}^{t_{k^*}} D_t}{k^*}$	$k^*$ = number of observations where there is an observation $n \times 60$ minutes ago $m = n \times 60$ $D_t$ = difference between glucose reading at time $t$ and $t$ minus $n$ hours ago
-------	--	---

7.- J-INDEX: Se creó para resaltar la importancia de la media glucémica de distintos perfiles en relación con su variabilidad individual. Se obtiene mediante una fórmula matemática sencilla que combina la media de glucosa y su variabilidad en desviaciones estándar.

J= 0,001 ( $\bar{x}$  + DE)<sup>2</sup> si glucemia en mg/dl.  
 J= 0,324 ( $\bar{x}$  + DE)<sup>2</sup> si glucemia en mmol/L.

En DM 1 se considera adecuado control entre 10-20 (mmol/l)<sup>2</sup>, 21-30 buen control, 31—40 pobre control y ausencia de control >40.

8.- MAG: cambio en la media absoluta de glucosa.

$$\text{MAG} = \frac{\sum_{n=1}^{N-1} (G_n - G_{n+1})}{T}$$

$G$  = glucose measured  
 $N$  = number of glucose measurements  
 $T$  = total time (in h)

Es la suma de diferencias entre glucemias medidas sucesivas en 24 h divididas por el tiempo en horas entre la primera y la última medición de glucemia. Una limitación a MAG es que dos excursiones de idéntica extensión, pero de diferente duración tienen valores diferentes.

9- L.I. (Índice de Labilidad) es la media de cuadrados del cambio de las medidas glucémicas con respecto a las siguientes para un intervalo de tiempo, generalmente 1 semana. Calcula la VG intersemanal <sup>97</sup> En adultos sanos 0,3±3,5, con discretas variaciones raciales.

$$\text{LI} = \sum_{n=1}^{N-1} \frac{(G_n - G_{n+1})^2}{(t_{n+1} - t_n)}$$

$G$  = glucose measured  
 $N$  = total number of readings in a week  
 $t$  = time

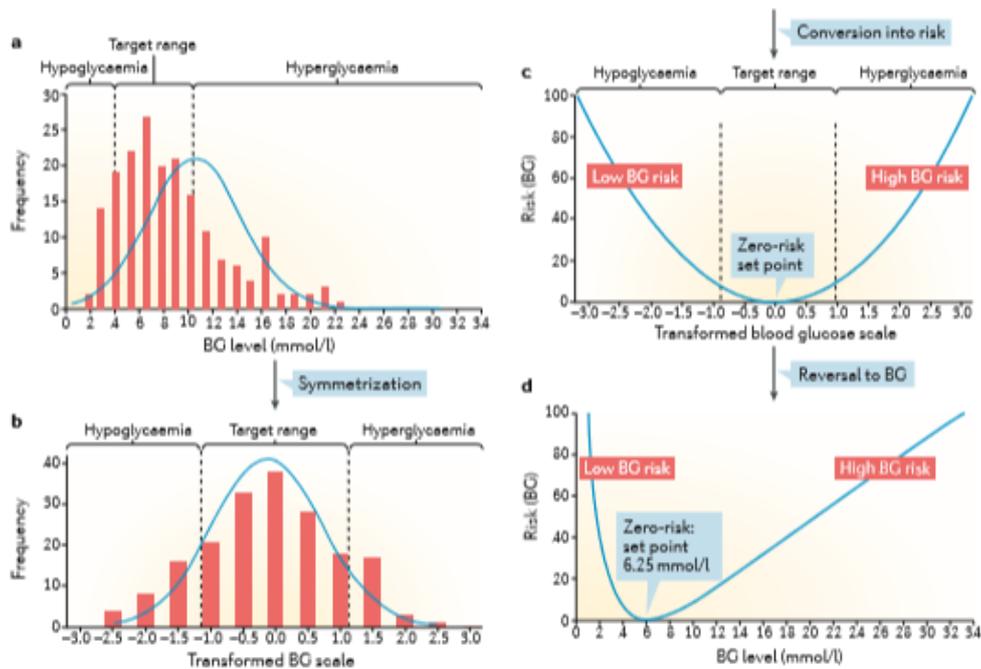
10.- MODD (mean of daily differences) es la media de las diferencias entre valores de distintos días a la misma hora. Es un marcador de la variabilidad interdías. <sup>28</sup> Población adulta caucásica 0,7± 1,4 mmol/l, buen control en diabetes < 3,3 mmol/l.

$$\text{MODD} = \frac{\sum_{t=t_1}^{t_k^*} |GR_t - GR_{t-1440}|}{k^*}$$

La escala de la glucosa en diabéticos es asimétrica (Figura 3.a) y está desviada hacia la hiperglucemia, numéricamente el rango de hipoglucemia es más estrecho que el de hiperglucemia. Así, un incremento de 1 mmol/L de 10 a 11 mmol/L (180 a 198 mg/dl) pesa menos en términos de riesgo clínico que una disminución de 1 mmol en cifras < 3,9 mmol/l (70,27 a 52,25 mg/dl).

Para corregir la asimetría en 1997 Kovatchev y colaboradores validaron una transformación numérica de la curva de glucosa (Figura 3.b) basándose en la asunción clínica de que los objetivos de glucemia en DM son 70,27 a 180 mg/dl. <sup>107</sup> Esta simetrización confiere a la curva una distribución Gaussiana. Posteriormente su transformación con una escala de riesgo cuadrático (Figura 3.c) y de nuevo a una escala de glucosa (Figura 3.d). De forma que se obtiene una gráfica que muestra como el riesgo de la disminución de la glucemia aumenta de forma aguda mientras que el riesgo del incremento de glucemia es más atenuado.

Figura 3: TRANSFORMACIÓN GAUSIANA DE CURVA GLUCEMICA<sup>28</sup>



Reproducido con permiso Springer Nature. Fuente Kovatchev BP <sup>28</sup>

Esta transformación ha servido de base para el cálculo de otros indicadores como LBGI, HBGI y ADRR.<sup>28</sup>

11- LBGI (low blood glucose index) mide el riesgo de presentar valores glucémicos bajos extremos, aumenta con la frecuencia y amplitud de las excursiones glucémicas. Ha demostrado ser predictivo del riesgo de hipoglucemia severa. Valores  $\leq 1.1$  se asocian con mínimo riesgo de complicaciones en DM y valores  $> 5$  con elevado riesgo.

$$LBGI = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N rl(x_i)$$

12.- HBGI (high blood glucose index) es el índice de glucemia elevada, aumenta con la frecuencia y amplitud de las excursiones hiperglucémicas, ignora la hipoglucemia. Se asocia con aumento de la HbA1c. Valores  $\leq 5$  se asocian con mínimo riesgo de complicaciones en DM y valores  $> 15$  con elevado riesgo.

$$HBGI = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N rh(x_i)$$

$N$ =number of readings  
 $rl$ =risk value associated with a low glucose (if  $x < 0$ )  
 $rh$ =risk value associated with a high glucose (if  $x > 0$ )  
 $x$ =nonlinear transformation of glucose measured

Éstos últimos fueron desarrollados por Kovatchev y Cox entre 2005 y 2007.<sup>108,109</sup>

13.-ADRR (Average Daily Risk Range) o Rango promedio de riesgo diario es una medida general de VG, también descrita por Kovatchev en 2006.<sup>110</sup> Es sensible tanto a hipo e hiperglucemias. Es más sensible a hipoglucemias que el índice CONGA o MODD. Hay estudios que determinan que el parámetro ADRR obtenido por MCG es más fiable que a partir de glucemias capilares puntuales y se correlaciona adecuadamente con otros parámetros de VG como MAGE.<sup>103</sup>

$$ADDR = \frac{1}{N} \sum_{t=1}^N [LR + HR]$$

$N$ =total number of readings  
 $LR$ =risk value attributed to low glucose  
 $HR$ =risk value attributed to high glucose

14.- MBG (Mean Blood Glucose) presentado en 2007 por Kilpatrick y colaboradores es un promedio de glucosa en sangre o cálculo de área bajo la curva de glucosa (AUC).<sup>111</sup> Mide la exposición glucémica y se le atribuye valor predictivo de evento cardiovascular.

15.- GRADE (Glycemic Risk Assessment Diabetes Equation) se creó para resumir el grado de riesgo asociado a un perfil de glucosa en 2007 por Hill y colaboradores.<sup>112</sup>

En la determinación de GRADE, los valores de glucosa se transforman para producir una respuesta curvilínea continua con un Nadir de 90 mg/dl y una alta ponderación adversa a la hiperglucemia y la hipoglucemia.

$$\text{GRADE (mmol/l)} = 425x [\log [\log (x)] + 0,16]^2$$

$$\text{GRADE (mg/dl)} = 425x [\log [\log (x \times 18)] + 0,16]^2$$

donde x = glucosa medida en sangre y log es de base 10.

La puntuación GRADE es la media de todos los valores GRADE de un perfil glucémico. En situación de euglucemia la puntuación GRADE es < 5. Puntuaciones más altas puede generarse tanto si existe hiperglucemia como hipoglucemia. En el estudio de Hill se observó puntuación GRADE en adultos no diabéticos de 1,1, adultos DM 1 de 8,09 y DM 2 de 9,97.

Se puede calcular la puntuación GRADE para hipoglucemia (valores < 70 mg/dl), hiperglucemia (valores > 140 mg/dl) y euglucemia (70-140 mg/dl) y expresarlos como porcentajes.

Ni LBGI/HBGI ni GRADE miden directamente las fluctuaciones de glucosa. Algunos autores han propugnado un análisis de componentes principales de la VG en un intento por reducir la información redundante y el escaso valor añadido que aportan algunos parámetros clásicos de medición de VG. Algunos índices tienen similar formulación matemática o miden la misma entidad fisiológica. Así el grupo de Fabris y colaboradores han establecido para la DM

tipo 1 un grupo de 10 índices que explicarían el 83% de la varianza descrita (J index, MAGE, %CV, rango, ADRR, índice de control glucémico, %GRADE euglucemia, LBGI, %hipo y % hiperglucemias).<sup>113</sup> El mismo grupo posteriormente utilizando la herramienta de análisis de componentes principales ha establecido 4 índices (J-index, %GRADE euglucemia, %CV y LBGI) que explican el 63% de la varianza de la VG en DM tipo 2.<sup>100</sup>

Empleando los parámetros anteriores en 2018, Vigersky y colaboradores desarrollan una métrica numérica y visual llamada pentágono integral de glucosa (CGP).<sup>114</sup> Los cinco ejes serían la glucemia media, tiempo en rango, coeficiente de variación, la intensidad de hipoglucemia ( $\sqrt{\text{AUC}^2 + t^2}$  para glucemias < 70 mg/dl) y la intensidad de hiperglucemia ( $\sqrt{\text{AUC}^2 + t^2}$  para glucemias > 160 mg/dl).

#### 16.- Detrended Fluctuation Analysis (DFA)

El método DFA, que podría traducirse como el análisis de fluctuaciones, tras eliminación de tendencias, se emplea en series temporales para cuantificar la autosemejanza de una serie de datos no estacionaria. La autosemejanza o auto similitud significa que si observamos parcialmente la serie su comportamiento es similar al de la serie completa. El grado de auto similitud de la serie se mide mediante el coeficiente de auto similitud.

Una curva de glucemia no es más que una serie temporal y por tanto las herramientas de análisis de las series temporales pueden ser utilizadas para el estudio de aquella<sup>115</sup>. El DFA nos permite medir la complejidad de la curva, en la medida que representa el alcance de la relación entre valores de la serie. Si la serie es compleja, esa relación o influencia se debilita a medida que aumenta la distancia entre puntos, cosa que no sucede, o no con la misma velocidad, para series con menor complejidad.

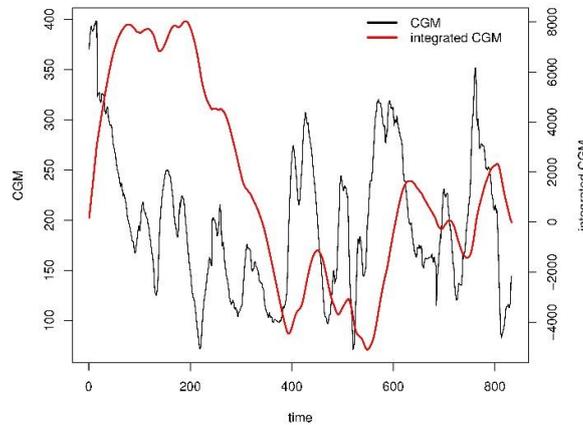
16.1.- Cálculo del coeficiente de autosimilitud.

Si denotamos la MCG mediante  $\{x_1, x_2, \dots, x_n\}$ , el cálculo de DFA requiere obtener la serie integrada,  $y_k = \sum_{i=1}^k (x_i - \bar{x})$ ,  $k = 1, \dots, n$ ,

donde  $\bar{x}$  es la media de la serie original.

En la Figura 4 se han representado ambas series a partir de una de la MCG disponibles. Obsérvese que las escalas son distintas para ambas curvas.

Figura 4: UNA CURVA DE GLUCOSA Y SU CURVA INTEGRADA.

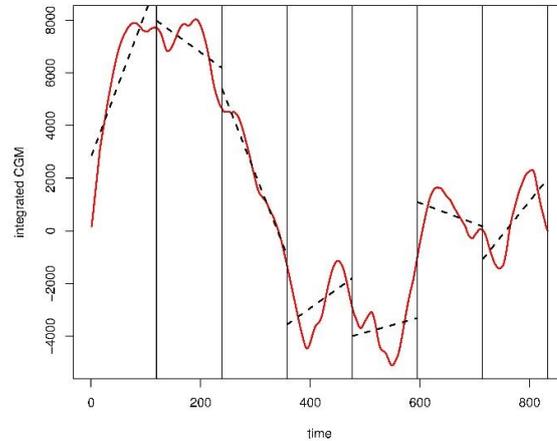


En un segundo paso el intervalo de tiempos se subdivide en intervalos de igual amplitud,  $m$ , y a los valores de la curva integrada en cada uno de estos subintervalos se le ajusta una recta de regresión, tal como se muestra en la Figura 5 para 7 subintervalos de amplitud  $m = \frac{n}{7}$ , siendo  $n$  el número total de observaciones. A continuación, se calcula,

$$F(m) = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{k=1}^n (y_k - \hat{y}_k^{(m)})^2},$$

donde  $\hat{y}_k^{(m)}$  es el valor en  $k$  ajustado mediante la recta de regresión en el intervalo correspondiente.

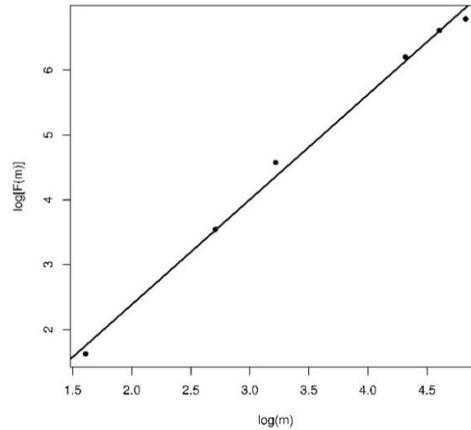
Figura 5: CURVA INTEGRADA Y RECTAS DE REGRESIÓN AJUSTADAS PARA UNA DIVISIÓN DEL TIEMPO TOTAL EN 7 INTERVALOS DE IGUAL AMPLITUD.



A medida que el número de intervalos crece, y por tanto la amplitud  $m$  de los subintervalos es menor, se obtienen mejores ajustes y el valor de  $F(m)$  decrece. Por último, en una escala doble logarítmica se representan los puntos  $(\log m, \log F(m))$ . Una relación lineal entre ellos indica la presencia de autosimilitud, que teniendo en cuenta que estamos en escalas logarítmicas implica que las fluctuaciones en subintervalos pequeños están relacionados exponencialmente con las fluctuaciones en subintervalos más grandes. La pendiente de la recta de regresión ajustada mide la auto similitud del fenómeno.

Como ejemplo, la Figura 6 muestra el gráfico de dispersión y la recta ajustada para los pares  $(\log m, \log F(m))$  correspondientes a la curva integrada de la Figura 5, con  $m \in \{5, 15, 25, 75, 100, 125\}$ . El valor de la pendiente de la recta es  $\alpha = 1,62$

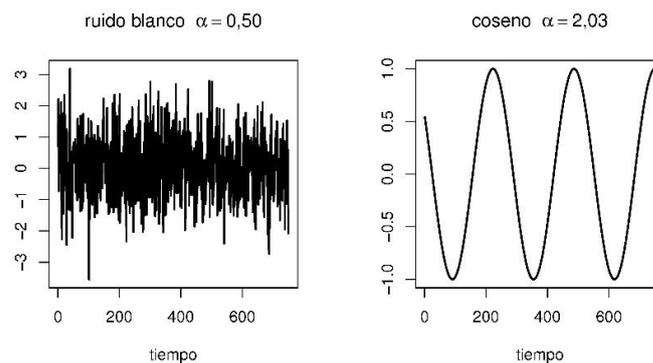
Figura 6: GRÁFICO DE DISPERSIÓN Y RECTA DE REGRESIÓN PARA LA CURVA INTEGRADA ANTERIOR.



DFA es la pendiente de la línea de regresión ( $\alpha$ ).

Queda ahora por interpretar el valor del coeficiente. ¿Qué significa  $\alpha = 1,62$ ? Veamos para ello que valores obtendríamos en dos situaciones que podríamos llamar extremas. La primera, lo que se conoce como *ruido blanco*, es una serie compleja porque sus valores son independientes unos de otros y no hay por tanto correlación alguna entre ellos. La segunda es simplemente la *función coseno* cuyas variaciones a largo plazo son predecibles.

Figura 7: RUIDO BLANCO Y SERIE DEL COSENO.



La Figura 7 muestra ambas series y pone de manifiesto la rugosidad y suavidad de una y otra, respectivamente. En la primera  $\alpha = 0,5$  y para la segunda  $\alpha = 2,03$ . Por lo tanto, a menor coeficiente  $\alpha$  más estable o estricta es la homeostasis glucémica.

Valores de  $\alpha$  superiores a la unidad indican que la serie no es estacionaria, es decir, que su comportamiento cambia a lo largo del tiempo, en particular su media y su varianza varían. Nuestro valor indicaría no estacionariedad y la existencia de fluctuaciones correladas a largo plazo, que como señalan Churruca<sup>39</sup>, Yamamoto<sup>40</sup> y colaboradores son positivas si  $\alpha > 1,5$ .

Si todos los valores son independientes unos de otros, no existe relación entre ellos se habla de ruido blanco, coeficiente  $\alpha = 0,5$ . Si coeficiente  $\alpha$  está entre 0,5 y 1,5 se dice que la serie de datos es de elevada complejidad, autocorrelación negativa o mayor probabilidad de cambio de dirección de la glucemia. Sin embargo, si las variaciones de glucemia son predecibles, autocorrelación temporal positiva, coeficiente  $\alpha > 1,5$  se dice que la serie es de baja complejidad.

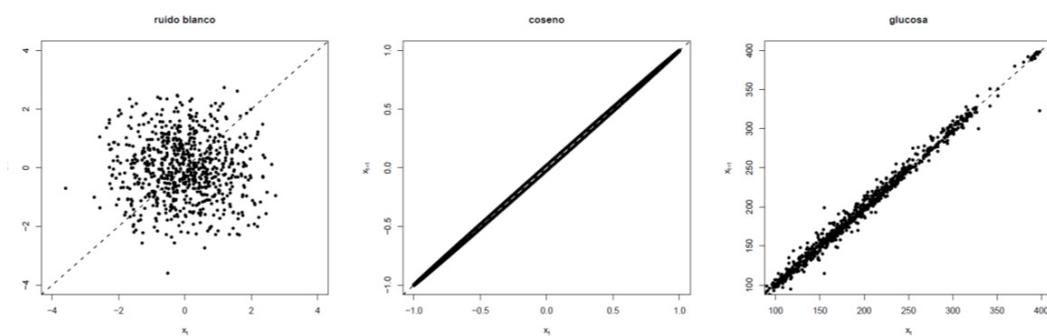
Crenier y colaboradores estudiaron la complejidad de la homeostasis de glucemia midiendo DFA en adultos y adolescentes sanos frente a DM tipo 1.<sup>116</sup> Los parámetros mostraron buena correlación con los índices de RI, una asociación que no detectaban cuando median la VG en parámetros convencionales (CV; MAGE...). Las alteraciones DFA son más precoces que el resto de las medidas de VG.

#### 17.- Gráfico de Poincaré.

Mide la dispersión de los valores de una serie respecto a los que les precedieron en un determinado tiempo. Si por  $\{x_1, x_2, \dots, x_n\}$  representamos los valores observados de la serie, los puntos del gráfico son las parejas  $(x_t, x_{t+1})$ ,  $t = \{1, 2, \dots, n - 1\}$ . La observación del gráfico nos permite conocer la complejidad de la serie. Así, una serie sin cambios bruscos, que evoluciona de forma suave, presentará valores muy parecidos en instantes consecutivos. Los puntos se agruparán a lo largo de la bisectriz del primer cuadrante, recta  $y = x$ . La Figura 8 muestra los gráficos correspondientes a un ruido blanco, la curva del coseno y una de las MCG. La gran dispersión que

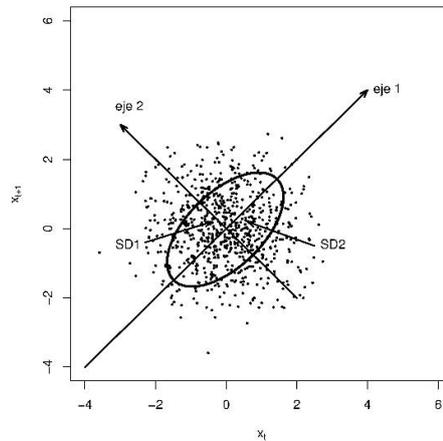
muestran los puntos de la gráfica del ruido blanco indica los cambios bruscos que la serie experimental, consecuencia de la independencia de sus valores. La gráfica para la función coseno se corresponde con una evolución suave sin cambios bruscos. Para la MCG, la evolución es en general suave con algunos cambios bruscos aislados.

Figura 8: GRÁFICOS DE POINCARÉ PARA TRES SERIES CON COMPORTAMIENTOS DISTINTOS.



Para realizar comparaciones entre sujetos o grupos y evitar la subjetividad de valorar un gráfico se estudian parámetros de la elipse generada. Para ello se ajusta una elipse a la nube de puntos tomando como ejes principales las rectas  $y = x$  y su perpendicular por el centro de gravedad del gráfico de dispersión, cuyas coordenadas son  $(\bar{x}_n, \bar{x}_{n+1})$ , siendo  $\bar{x}_n$  la media de los valores de la serie. Los parámetros asociados a esta elipse son las medidas que utilizaremos en el análisis de las curvas MCG.

Figura 9: ELIPSE ASOCIADA AL GRÁFICO DE POINCARÉ.



- Eje menor (em o SD1). Describe la variabilidad a corto plazo y es la desviación típica de las distancias de los puntos al eje 1 de la Figura 9. Se obtiene mediante la expresión,

$$SD1 = \frac{s_{x_n - x_{n+1}}}{\sqrt{2}}, \quad \text{donde } s \text{ es la desviación estándar.}$$

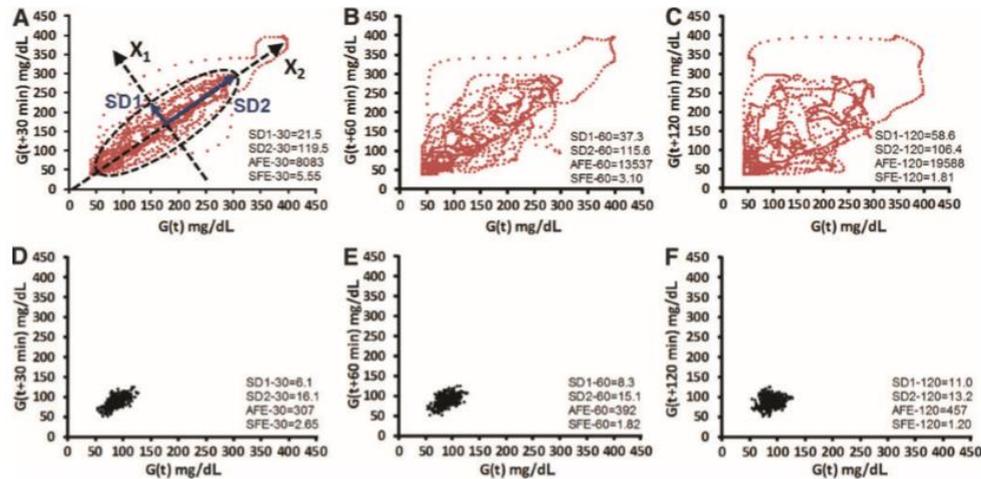
- Eje mayor (EM o SD2). Describe la variabilidad a largo plazo y es la desviación típica de las distancias de los puntos al eje 2 de la Figura 9. Se obtiene mediante la expresión,

$$SD2 = \sqrt{2s_{x_n}^2 - \frac{1}{2}s_{x_n - x_{n+1}}^2} \quad \text{donde } s^2 \text{ es la varianza.}$$

- Área (A).  $A = \pi \times SD1 \times SD2$ .
- Excentricidad (EX). Parámetro de forma que describe qué tipo de variabilidad predomina en la curva. Su expresión  $E = SD2/SD1$ . Así, si  $EX = 1$ , corresponde a ruido blanco, su elipse es prácticamente una curva, la VG es prácticamente similar a corto y largo plazo. Si  $EX=20$ , la variabilidad es mucho mayor a largo plazo.

En 2014 Crenier y colaboradores <sup>38</sup> validaron el uso de dicho gráfico para valorar visualmente la complejidad de las series de datos en pacientes DM tipo1 (Figura 10). Además, observaron que los datos obtenidos de este análisis se correlacionan con los índices clásicos de VG: SD1 y CONGA-1, del SD2 con DE y MAGE y EX relación inversa con hipoglucemias.

Figura 10: GRÁFICOS POINCARÉ ESTUDIO CRENIER.



Monitorización de glucosa continua típica del gráfico de Poincaré de un paciente con diabetes tipo 1 (Figura A-C) y un sujeto sano (D-F). En A y D se muestra una serie de diferencias de glucemias respecto a las glucemias previas de 30 min antes. B y E muestran las series de diferencias de glucemias respecto a previas en los mismos sujetos, pero con una diferencia de tiempo de 60 min y en C y F de 120 min. En A la excentricidad sería de 1 y en D, EX 20,01. Reproducido con permiso Mary Ann Liebert, Inc. Fuente Crenier L. <sup>38</sup>

No existe consenso que establezca qué índice es el más adecuado para valorar la VG. En algunos estudios se obtiene mayor correlación con el rango intercuartílico, la desviación estándar y el MAGE.

Estudios recientes como el de García, L y colaboradores encuentran en niños DM 1 asociación entre el control glucémico (HbA1c) y marcadores de la dinámica del proceso (coeficiente  $\alpha$  y EX del gráfico de Poincaré) y no con otros parámetros de VG y lo justifican por la corta evolución de sus pacientes, adecuado control metabólico y porque el análisis de la dinámica del proceso posiblemente muestre alteraciones de la regulación del metabolismo hidrogenado más precoces que los índices clásicos.<sup>41</sup>

### 1.3. MEDICIÓN DE LA RESISTENCIA A INSULINA (RI)

Se conoce como RI una reducción de la respuesta de los tejidos, a los efectos de la insulina sobre el metabolismo de la glucosa: disminución de la captación de glucosa por el músculo y tejido graso, disminución de la formación de glucógeno en el hígado y aumento de la producción de glucosa hepática. Se ha constatado tanto en adultos como en niños hiperinsulinismo presente años antes de que exista una prediabetes o DM 2<sup>117,118</sup>. Existe controversia sobre si el mecanismo que lleva a la RI es una pérdida periférica de sensibilidad a la hormona (teoría clásica) o a un incremento en la secreción y/o disminución del aclaramiento de la insulina (RI inducida por insulina).<sup>119</sup> En los últimos años se acepta que la disfunción de la célula beta, con disminución de la secreción insulínica, es un factor independiente y más precoz de lo que se pensaba. Gana aceptación la teoría de la hipersecreción de insulina como manifestación de la disfunción de célula beta determinada genética y ambientalmente<sup>120</sup>. A su vez se van conociendo con mayor exactitud los determinantes extrínsecos (lípidos circulantes, aminoácidos, microRNA exosomales) e intrínsecos programados genética y epigenéticamente que determinan la RI.<sup>121</sup>

Para su estudio se han desarrollado pruebas complejas y laboriosas (clamp euglucémico hiperinsulinémico) y otras más sencillas, pero menos exactas como el modelo HOmeostasis Model Assessment <sup>122,123</sup>(HOMA).

El clamp euglucémico hiperinsulinémico consiste en administrar una infusión de insulina constante, que crea nuevo nivel de insulina por encima del nivel de ayuno (mejora la captación de glucosa en el músculo esquelético y el tejido adiposo e inhibe la producción de glucosa hepática) y una infusión de dextrosa al 20% y se mide infusión necesaria para mantener normo glucemia. Consume mucho tiempo y es laboriosa, costosa y técnicamente exigente.

El HOMA determina la función de las células  $\beta$  pancreáticas en función de la glucosa basal y los niveles de insulina en ayunas.

HOMA-IR= insulina en ayunas (mU/ml) × glucosa en ayunas (mmol/l) / 22,5

El índice cuantitativo de control de sensibilidad a la insulina (QUICKI) proporciona un índice de sensibilidad a la insulina también fácil, mínimamente invasivo, barato y por ello empleado en estudios de investigación clínica.

QUICKI = 1/ (log insulina ayunas [μU/ml] + log glucosa en ayunas [mg/dl])

Tanto HOMA como QUICKI han sido estudiados en niños sanos españoles estableciendo valores de normalidad en función de la edad, sexo y estadio puberal<sup>124</sup>. La pubertad supone una reducción de sensibilidad a insulina del 30%, con pico en estadio III de Tanner y recuperación en estadio V en ambos sexos. Asimismo, se ha establecido los valores de corte que indican riesgo cardiovascular. Y han sido ampliamente estudiados en niños obesos mostrando correlación con la resistencia insulínica.<sup>125,122,126,127,128</sup>

La sobrecarga oral de glucosa (SOG), empleada para identificar la diabetes mellitus tipo 2 e intolerancia hidrocarbonada, no determina la sensibilidad o la resistencia a la insulina en sí misma. Sin embargo, la hipersecreción de insulina observada durante la misma se ha relacionado con el desarrollo posterior de disglucemia<sup>119,120</sup>. Y estudios iniciales validaron los índices de RI derivados de la SOG (ISIC o Matsuda-DeFronzo) en niños<sup>129</sup>. Estudios actuales indican que la sensibilidad a insulina depende de la ruta de administración de la glucosa, siendo menor si la administración es oral en comparación con la intravenosa<sup>130</sup>. Esto pone en evidencia el papel del intestino en la RI (incretinas, hiperinsulinemia y disminución aclaramiento hepático de insulina) y manifiesta la dificultad de una medición precisa de la RI en la práctica clínica diaria.

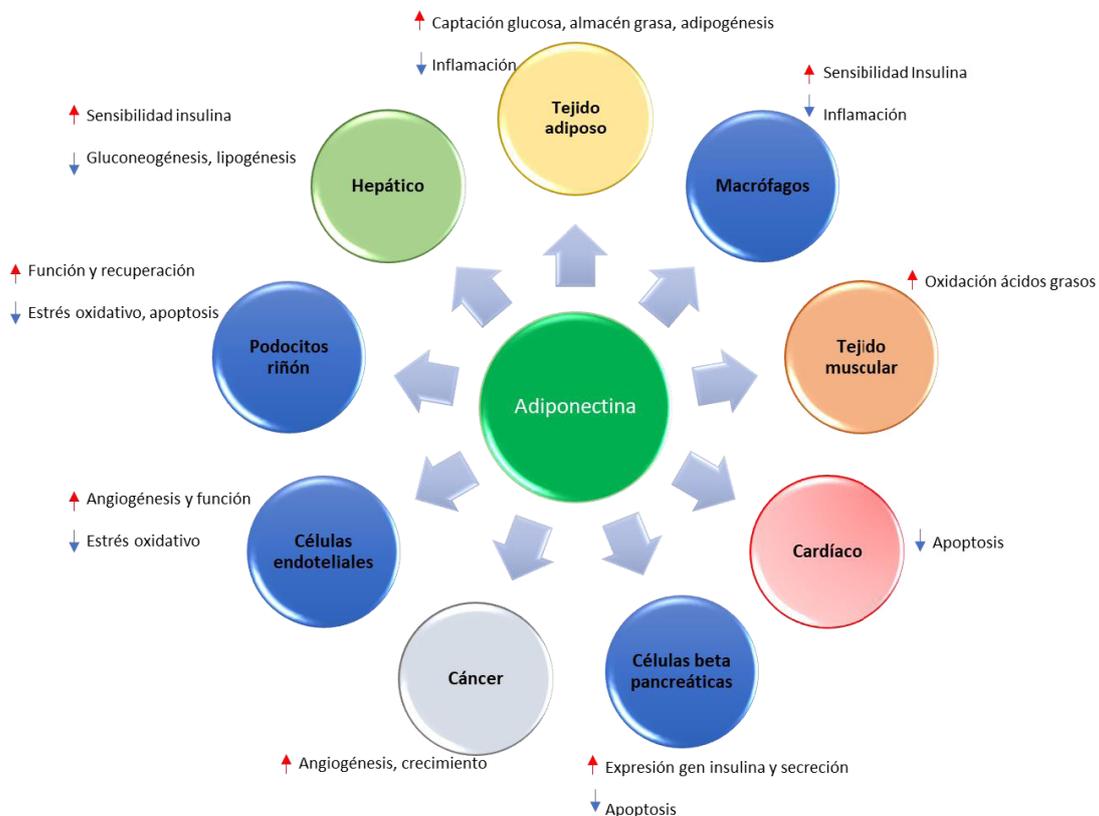
#### 1.4. HORMONAS Y MARCADORES PRO Y ANTIINFLAMATORIOS

La existencia de un estado proinflamatorio de baja intensidad en el tejido adiposo es clave en la génesis de la resistencia insulínica de los obesos. Este tejido interviene en la regulación del metabolismo intermediario y energético, mediante la síntesis de hormonas (adipoquinas) y proteínas de bajo peso molecular o citoquinas que regulan la función de otros tipos celulares<sup>131</sup>.

Así, la **adiponectina**, proteína segregada por los adipocitos, actuaría como una citoquina antiinflamatoria. Niveles disminuidos de adiponectina se han encontrado en adultos y niños obesos. Se correlaciona de forma inversa con el IMC y porcentaje de grasa corporal. También niveles disminuidos se han asociado con RI, diabetes tipo 2, síndrome de ovario poliquístico y enfermedad cardiovascular en múltiples estudios.<sup>132,58,64</sup>

Tiene múltiples funciones: antiinflamatoria, sensibilizante a insulina y antiapoptótica, anti fibrótica y proangiogénica. Actúa a través de la proteinquinasa activada por adenosinmonofosfato (AMPK) y en la vía de los esfingolípidos, disminuyendo el nivel de ceramidas tóxicas e incrementando niveles de esfingosina fosfato.<sup>133</sup> La adiponectina interacciona con receptores de membrana específicos de distribución ubicua en el organismo (músculo esquelético, hígado). La unión adiponectina al receptor activa AMPK activando el metabolismo de glucosa y a la acetilcoA carboxilasa responsable del metabolismo lipídico (disminuye acúmulo de triglicéridos). Además, adiponectina activa la producción citoplasmática de ceramidasa que inhibe el acúmulo de lípidos y aumenta la sensibilidad a insulina a la vez que aumenta la carnitinapalmitoil-transferasa responsable de la beta oxidación de ácidos grasos. Por lo tanto, aumenta el catabolismo de ácidos grasos y disminuye glucemia mediante el aumento de sensibilidad a la insulina y la disminución de la gluconeogénesis. Su acción antiinflamatoria se explica por un mecanismo sinérgico: a través de su efecto antagónico en la liberación de citoquinas inflamatorias por las células macrofágicas hepáticas (Kupffer, dendríticas...) y

por la activación de los receptores nucleares peroxisoma-proliferator activados (PPARs) responsables de la liberación de citoquinas anti-inflamatorias.<sup>134</sup> Niveles elevados de ceramidas se correlacionan con resistencia insulínica, disfunción mitocondrial e inflamación.<sup>135</sup> Incluso se ha demostrado que un aumento en la expresión de receptores hepáticos de adiponectina reduce niveles de ceramidas, mejor sensibilidad a insulina y mejora la esteatosis hepática.<sup>136</sup> Su papel beneficioso se extiende a otros tipos celulares : célula beta pancreática, cardiomiocitos, hepatocitos...<sup>137</sup>



El papel de la **leptina** (hormona peptídica también sintetizada por el adipocito) es fundamentalmente anorexígeno. Insulina, estrógenos y glucocorticoides aumentan su secreción. La leptina informa al hipotálamo sobre el estado nutricional interviniendo en la secreción de neuropéptidos y neurotransmisores que modulan la ingesta alimentaria y el gasto energético. Concretamente estimula el sistema anorexígeno pro-opiomelanocortina/ transcriptor regulado

por cocaína y anfetaminas (POMC/CART) e inhibe sistema orexígeno neuropéptido Y/ proteína relacionada con la proteína Agouti (NYP/AgRP). Presenta un mecanismo de acción inhibitorio de las áreas cerebrales relacionadas con la recompensa. Cuando hay insensibilidad a leptina, como se propone en la obesidad, esta no ejerce sus efectos anorexígenos a nivel hipotalámico, sino que aumenta la conectividad en las áreas implicadas el mecanismo de recompensa.<sup>138</sup> La leptina, además, promueve la secreción de citoquinas proinflamatorias (IL2, FNT $\alpha$ ) e inhibe las antiinflamatorias contribuyendo a mantener el estado inflamatorio crónico.

Los niveles de leptina, proporcionales a la masa grasa total, se han relacionado positivamente con HOMA, triglicéridos y negativamente con c-HDL.<sup>139,140</sup>

Cada vez se conoce mejor el papel de la leptina en la RI. En los adipocitos, inhibe la absorción de glucosa, la síntesis de glucógeno y la lipólisis. En los hepatocitos tiene efectos similares a insulina. Se postula como mediador del estrés oxidativo causante de la alteración en la homeostasis glucídica mediante su efecto en la peroxidación lipídica e incremento de las especies de oxígeno (ROS) en las células endoteliales.<sup>141</sup>

Hay estudios que han correlacionado el **cociente leptina/adiponectina** con otros parámetros del síndrome metabólico: PA, c-HDL y resistencia insulínica.

La **resistina** (péptido derivado del tejido adiposo, monocitos y macrófagos) ejerce una acción paracrina en la génesis de la RI. Los niveles circulantes de resistina se asocian al incremento de masa grasa<sup>142</sup>. Tiene efectos directos en la activación de las células endoteliales, induciendo la expresión de moléculas de adhesión celular como **ICAM-1** (Molécula de Adhesión Inter Celular- 1) y **VCAM-1**(Molécula Adhesión Celular Vascular), aumentando la adhesión de los leucocitos y mediante alteración del metabolismo oxidativo.<sup>141</sup> La resistina en adultos se asocia con resistencia insulínica, hipertensión arterial, niveles elevados de triglicéridos y bajos de c-HDL. Diferentes estudios también encuentran estas correlaciones en niños<sup>64,143-145</sup>

Existen dos familias de hormonas gastrointestinales que regulan el apetito y saciedad: estimuladoras del apetito como la **ghrelina** e inhibidoras como el GLP-1, el péptido tirosina-tirosina (PYY3-36), colecistoquinina (CCK)... La ghrelina (secretada por el tracto gastrointestinal en ausencia de comida) actúa a nivel cerebral sobre la motivación para buscar alimentos, e incrementar la ingesta. Su efecto orexígeno se debe a la estimulación sobre el nervio vago y núcleo del tracto solitario en bulbo raquídeo y en el núcleo arcuato donde segrega NPY/AgRP. Estas dos últimas proteínas inhiben el efecto de la leptina. Hay estudios que determinan que, tras la ingesta, los niveles de ghrelina, en individuos obesos, no disminuyen tanto como en individuos con peso normal. De ahí que persista sensación de apetito. Además, la ghrelina tiene efecto sobre las áreas cerebrales relacionadas con la recompensa (amígdala, córtex fronto orbital y núcleo estriado).

En el tejido adiposo disfuncional, los adipocitos, linfocitos y macrófagos segregan citoquinas proinflamatorias como el activador del plasminógeno (PAI-1), proteína quimio atrayente de monocitos-1 (MCP-1), la **IL-6**, factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (FNT $\alpha$ ), **PCR**. Makin y colaboradores<sup>145</sup> ya establecieron que los niveles de IL-6 eran mayores en niños obesos con síndrome metabólico que con RI solo. Kaya y colaboradores<sup>58</sup> obtuvieron resultados similares respecto a IL-6 y adiponectina en pacientes obesos. Incluso el estudio de Garanty-Bogacka demostró en 2011 como la pérdida ponderal tras dieta hipocalórica se correlacionaba con disminución de los niveles de IL-6 en niños obesos.<sup>146</sup>

Recientemente se han descubierto otros mecanismos implicados en la resistencia insulínica, que exceden al presente estudio, como los lipopolisacáridos circulantes sintetizados por la flora intestinal<sup>147</sup> o los exosomas que permiten el intercambio entre los adipocitos y otras células como la endotelial (contenido esfingolípidos, proteínas, micro RNAs)<sup>148</sup>.

## 1.5. MEDICIÓN PRESIÓN ARTERIAL (PA) Y MONITORIZACIÓN

### AMBULATORIA DE PRESIÓN ARTERIAL (MAPA).

Como casi todos los parámetros en pediatría la presión arterial varía en función de la edad, sexo y composición corporal. Las Tablas más empleadas en la práctica clínica son las del National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP) Working Group on Children and Adolescents de 2004.<sup>149</sup>

Las dos últimas guías de consenso sobre hipertensión arterial americana y europea establecen diferentes clasificaciones. Pero en todas ellas se insiste en la necesidad de emplear dispositivos oscilométricos validados para población pediátrica. La PA clínica debe comprobarse en dos mediciones más, espaciadas en el tiempo, por método auscultatorio u oscilométrico.<sup>150</sup>

Se define HTA:

Tabla 2	PA CLÍNICA	PA ELEVADA	HTA GRADO 1	HTA GRADO 2
Consenso americano	Niños/as <sup>151</sup>	PA $\geq$ P <sub>90</sub> y < P <sub>95</sub>	PA $\geq$ P <sub>95</sub> y < P <sub>95</sub> +12 mmHg	PA $\geq$ P <sub>95</sub> +12 mmHg
	Adolescentes $\geq$ 13 años (Igual adultos) <sup>152</sup>	PAS 120-129 mmHg PAD < 80 mmHg	PAS 130-139 mmHg PAD 80-89 mmHg	PAS $\geq$ 140 mmHg PAD $\geq$ 90 mmHg
Consenso europeo	Niños/as <sup>153</sup>	PA $\geq$ P <sub>90</sub> y < P <sub>95</sub>	PA $\geq$ P <sub>95</sub> y < P <sub>99</sub> +5 mmHg	PA > P <sub>99</sub> +5 mmHg
	Adolescentes $\geq$ 16 años (Igual adultos) <sup>154</sup>	PAS 130-139 mmHg PAD 85-89 mmHg	PAS 140-159 mmHg PAD 90-99 mmHg	PAS 160-179 mmHg PAD 100-109 mmHg

La hipertensión está estrechamente relacionada con el exceso de peso corporal, y la reducción de peso mejora la PA<sup>155,156,157</sup>. En una cuarta parte de niños obesos encontramos PA clínica elevada y solo 3% HTA<sup>157,158</sup>.

Los valores de MAPA difieren sustancialmente de los valores de PA clínica, por lo que se requieren Tablas de referencia específicas. Aún no existe consenso sobre las mismas.<sup>156</sup> Las más empleadas son las del grupo alemán de HTA pediátrica, Wühl y colaboradores<sup>159</sup>, que también recoge el consenso de la asociación americana de cardiología de 2014<sup>156</sup>. Pero otros grupos han

realizado sus determinaciones en niños sanos como el grupo de Lurbe y colaboradores en población española<sup>160</sup>. Para nuestro estudio emplearemos las de referencia del instrumento de medida disponible en nuestro centro, validado para población pediátrica, que corresponden a las de Neuhauser de 2004.<sup>161</sup>

La clasificación americana establece para valores de MAPA, como prehipertensión cifras de PAS y PAD  $<$  a P<sub>95</sub> pero con carga de PAS o PAD  $\geq$  25%, HTA enmascarada si PA clínicas  $<$  P<sub>95</sub> pero con PAS o PAD ambulatoria  $>$  P<sub>95</sub> y HTA ambulatoria o grado 1 cuando la PA clínica también está en  $>$  P<sub>95</sub>. Se considera HTA ambulatoria severa si PAS o PAD  $>$  P<sub>95</sub> y cargas de PAS o PAD  $>$  50%.<sup>151,162</sup> La guía europea establece los criterios de HTA por MAPA en los límites del adulto PAS/PAD de 24 horas  $\geq$  130/80 mmHg, PAS/PAD diurna  $\geq$  135/85 mmHg y PAS/PAD nocturna  $\geq$  120/70 mmHg.<sup>163</sup> La necesidad de establecer criterios uniformes se evidencia tras el estudio comparativo de Lurbe y colaboradores de 2019 donde se observa como siguiendo la guía americana se incrementa el n° de niños y sobre todo de varones adolescentes diagnosticados de PA alta e HTA grado 1, en comparación con la aplicación de los criterios europeos.<sup>164</sup> Lo mismo sucedía respecto a la HT de bata blanca mientras que la HTA enmascarada era superior con los criterios europeos. Las diferencias observadas pueden deberse en parte a que la población estudiada en la guía europea incluía pacientes con sobrepeso y obesidad mientras la americana no y los umbrales de la americana han sido revisado recientemente y la guía europea considera cifras de adulto.

La MAPA puede ser superior a la PA clínica para distinguir pacientes en riesgo de lesión de órgano diana como se ha observado con la hipertrofia ventricular izquierda en múltiples estudios.<sup>156,165</sup> Además permite diferenciar la HTA de bata blanca y la HTA enmascarada que sí tiene consecuencias orgánicas. En niños obesos, tras los primeros estudios publicados por Lurbe y colaboradores<sup>166</sup> en 1998, multitud de grupos han relacionado la obesidad con alteraciones en la MAPA.<sup>167,60</sup> Así, la hipertensión nocturna o la ausencia de caída nocturna de la PAS y PAD (no dippers) es más frecuente en obesos que

en niños con peso normal.<sup>168,60</sup> También es más frecuente en niños y adolescentes obesos la HTA enmascarada.<sup>169</sup> La prevalencia de alteración de PA en adolescentes obesos por MAPA estaría en torno al 50%.<sup>157</sup>

La etiología de estas alteraciones es todavía motivo de investigación. Posibles factores involucrados son la disminución del tono vagal y el aumento de la actividad simpática como demuestran estudios donde se constatan frecuencias cardíacas y variabilidad hemodinámica mayor en obesos que niños con peso normal durante monitorización MAPA.<sup>170</sup> Otros factores implicados serían la resistencia insulínica, reabsorción de sodio y agua o la alteración del sistema renina-angiotensina-aldosterona en obesos.<sup>59,60</sup> Otra teoría es la alteración de la función y estructura microvascular mediada por citoquinas inflamatorias en los niños obesos. Probablemente se trate de un mecanismo sinérgico entre todos estos factores.

#### 1.6. MEDICIÓN GROSOR ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEA

Los últimos estudios sugieren una asociación positiva independiente entre la presión arterial y el grosor de la íntima-media (GIMc) en niños y adolescentes, incluso tras ajustar por otros factores de riesgo cardiovascular.<sup>171</sup>

La alteración del grosor de la pared carotídea y disminución de la función endotelial observada en niños obesos se relaciona con mediciones elevadas del MAPA, pero no con la PA clínica.<sup>172</sup> También se ha descrito que la RI es un factor independiente de alteración del grosor de la íntima-media carotídea apoyando el papel de la misma en la arterioesclerosis en adolescentes obesos.<sup>173</sup> Pero en los últimos años también se ha descrito aumento del grosor de la pared carotídea en niños con sobrepeso y obesos sin alteraciones metabólicas asociadas (FOMS), como demuestra el estudio multicentro internacional publicado en 2019.<sup>174</sup>

La VG (concretamente el coeficiente de variación) se ha visto relacionada con la función endotelial en adultos no diabéticos con o sin síndrome metabólico.

La VG es un factor independiente de riesgo cardiovascular incluso en individuos con glucemia media y HbA1c en rango de normalidad. La VG preexistente podría explicar el riesgo incrementado cardiovascular observado en los diabéticos tipo 2 al debut de la diabetes, constituyendo un continuum en la génesis del daño vascular.<sup>52</sup>

### 1.7.JUSTIFICACIÓN

En nuestro conocimiento no hay datos de normalidad de VG en población infantil sana. Algunos estudios incluyen un pequeño porcentaje de adolescentes obesos encontrando alteración de VG, relación de la misma con la resistencia a la insulina pero no con otros marcadores de síndrome metabólico como la hipertensión arterial o la dislipemia.<sup>58</sup> En ningún trabajo publicado hasta la fecha se ha estudiado la VG en niños y adolescentes obesos atendiendo a la dinámica del proceso.

Nuestro objetivo es valorar si la VG (índices convencionales y análisis DFA y gráficas de Poincaré) está incrementada en niños obesos y conocer los valores de normalidad en niños con normopeso ya que no hay estudios previos. También queremos demostrar que la VG se correlaciona los índices de insulinoresistencia y no solo con el diagnóstico de DM 2 de manera que pudiera ser considerada como un factor precoz de riesgo de diabetes. Como hemos expuesto, indicadores de riesgo cardiovascular han mostrado alteraciones precoces en niños obesos como la monitorización ambulatoria de presión arterial, velocidad de la onda pulso y rigidez arterial... El síndrome metabólico se ha asociado a un incremento de citoquinas proinflamatorias como IL-6 y PCR y disminución de factores antiinflamatorios como la adiponectina. Por ello proponemos elucidar la correlación de la VG con marcadores de riesgo cardiovascular como la grasa visceral, presión arterial, lípidos séricos, marcadores proinflamatorios (IL-6, PCR, leptina, resistina), antiinflamatorios (adiponectina) y de funcionalidad endotelial (sICAM-1, sVCAM-1, E-selectina).



# HIPÓTESIS

---



## **2. HIPÓTESIS**

La VG está incrementada en niños obesos respecto a los niños con peso normal de su misma edad, sexo y desarrollo puberal.

El análisis de datos temporales define la VG con mayor exactitud que los índices clásicos.

La VG se correlaciona con índices de resistencia a la insulina y con la diabetes.

La VG es un factor de riesgo cardiovascular en niños obesos, relacionado con alteraciones precoces de la presión arterial y de la estructura de la pared arterial.

La VG se correlaciona con marcadores proinflamatorios y de funcionalidad endotelial como un factor más para el desarrollo del síndrome metabólico.



# OBJETIVOS

---



### 3. OBJETIVOS

#### PRINCIPALES:

- Conocer valores de normalidad de variabilidad glucémica en niños con normopeso.
- Conocer si la variabilidad glucémica es diferente en niños y adolescentes obesos (diagnóstico CIE-9 278.00) respecto a aquellos con peso normal.
- Valorar la relación de la VG con marcadores de RI, prediabetes o DM tipo 2 en niños y adolescentes obesos.

#### SECUNDARIOS:

- Demostrar que el análisis de datos temporales define la VG con mayor exactitud que los índices clásicos.
- Correlacionar la VG con la composición corporal: % masa grasa según pliegues, masa de tejido graso para la altura y % masa grasa pared abdominal y visceral por bioimpedanciometría.
- Comprobar la correlación entre composición corporal y parámetros de RI.
- Correlacionar la VG con otros factores de riesgo cardiovascular: medición ambulatoria de PA y grosor íntima-media.
- Correlacionar la VG con citoquinas, marcadores proinflamatorios y de disfunción endotelial: adiponectina, resistina, leptina, IL-6s, ICAM-1, sVCAM-1.
- Conocer si la VG es diferente según el sexo en niños y adolescentes.
- Comprobar la diferente sensibilidad a insulina en adolescentes según el sexo.



# MATERIAL Y MÉTODOS

---



## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **4.1. DISEÑO**

Estudio analítico, observacional, transversal.

### **4.2. ÁMBITO**

El estudio se ha realizado en una muestra consecutiva de niños obesos que acuden a las Consultas Externas de Pediatría del Hospital Lluís Alcanyís de Xàtiva y una muestra de controles sanos (voluntarios sanos, hermanos de pacientes, pacientes controlados por otras patologías...).

Los datos han sido recogidos de forma individualizada respetándose la confidencialidad atendiendo al Reglamento (UE) del Parlamento Europeo y del Consejo de 5 de abril de 2018, relativo a la protección de las personas físicas en cuanto al tratamiento de datos personales y la libre circulación de estos datos. A todos los tutores y pacientes se les entrega información verbal y por escrito del estudio y procedimientos a realizar. Se solicita el consentimiento informado (Anexo 10) al tutor y al paciente, si mayor de 12 años, para ser incluido. En caso de que no haya convivencia de los cónyuges con patria potestad compartida, firman padre y madre, en caso contrario el progenitor que la tiene.

El estudio ha sido aprobado por la Comisión de investigación del departamento de Salud Xàtiva-Ontinyent y cuenta con el informe favorable del Comité Ético de investigación con medicamentos del Hospital Arnau de Villanova de Valencia (Anexo 11).

### **4.3. POBLACIÓN A ESTUDIO**

Muestra de niños y adolescentes con obesidad y normopeso del Departamento de Salud número 14 según los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión

- CASOS:

Niño/as entre 3-15 años, ambos inclusive, en seguimiento en Consultas Externas de Pediatría del Hospital Lluís Alcanyís de Xàtiva, con IMC > p97 para su edad y sexo según gráficas del estudio de crecimiento español de 2010, sin obesidad secundaria a síndrome, trastorno genético o endocrinopatía.

- CONTROLES:

Niño/as entre 3-15 años, ambos inclusive, voluntarios remitidos en controles de salud o en seguimiento en Consultas Externas de Pediatría del Hospital de Xàtiva por patologías no asociadas a aumento del riesgo cardiovascular o hermanos sanos, con IMC < p85 y > p15 para su edad y sexo según gráficas del estudio de crecimiento español de 2010.

Criterios exclusión:

- CASOS:

- Obesidad sindrómica
- Enfermedad endocrinológica, excepto hipotiroidismo subclínico no autoinmune frecuentemente asociado y secundario a la obesidad exógena.
- Historia de tratamiento con corticoides orales, antipsicóticos...
- Enfermedad del metabolismo
- Obesidad asociada a complicaciones cardiovasculares, respiratorias o enfermedad hepática.
- Obesos con diagnóstico previo de DM 2.
- No firma del consentimiento informado

- CONTROLES:

- Patologías que asocian aumento del riesgo cardiovascular: DM, HTA, tiroiditis...
- Desnutrición proteico-calórica (relación peso/talla en percentil < 25 para edad y sexo o IMC < percentil 3)
- Niños en tratamiento corticoideo oral, antipsicótico...
- Errores congénitos del metabolismo
- Dislipemia (hipercolesterolemia familiar o poligénica, hipertrigliceridemia)
- Enfermedad renal (Insuficiencia renal aguda o crónica, nefropatías, tubulopatías)

#### 4.4. VARIABLES

##### 1.1.1. De la historia clínica:

- Antecedentes familiares de obesidad (en 1 progenitor, 2 progenitores, otros familiares), HTA (en 1 progenitor, 2 progenitores, 3= otros), enfermedades metabólicas (1= dislipemia, 2= DM 2, 3= SOP, 4= hipotiroidismo 5= otras).
- Antecedentes personales relacionados con la obesidad (diabetes gestacional, no lactancia materna, amigdalectomía-adenoidectomía, patología tumoral, retraso crecimiento intrauterino).

##### 1.1.2. Edad, sexo y variables antropométricas:

- ❖ Peso (kg) y talla (m) mediante báscula Seca con tallímetro Harpender, precisión 10 gr y 1 mm respectivamente. Paciente desnudo con ropa interior, en bipedestación con los pies juntos y piernas estiradas, brazos colgantes a ambos lados y palmas hacia los muslos, de espaldas a tallímetro con pieza horizontal en contacto con cabeza.

- ❖ IMC (índice de masa corporal en Kg/m<sup>2</sup>)  
Todos ellos en valor absoluto, Z score y percentil según datos OMS (aplicación WHO Anthr plus) y del estudio de crecimiento español de 2010. Anexo 2.
- ❖ IMT (índice masa triponderal en Kg/m<sup>3</sup>) Validado para población pediátrica española en el estudio Carrascosa y colaboradores (2017), disponible en <http://www.millennialsgrowth.com>
- ❖ IN (índice nutricional de Waterlow y Shukla) %
- ❖ Perímetro cadera en cm, medido en bipedestación con brazos a ambos lados y pies juntos, a nivel de línea horizontal pasa altura trocánter mayor fémur.
- ❖ Perímetro cintura en cm, medido de forma similar al anterior por la línea equidistante entre última costilla y cresta ilíaca (percentil según las gráficas para edad y sexo del estudio español 1999 Moreno<sup>84</sup> y de 2016 Arriba<sup>86</sup>) Anexo 3.
- ❖ Índice cintura-cadera: cociente entre perímetro cintura y perímetro cadera.
- ❖ Pliegues grasos cutáneos mediante plicómetro tipo Harpenden (bicipital, tricípital, subescapular, ilíaco) en mm, percentil según las gráficas del estudio de español de 1988 (Hernández et al). Método y Tablas Anexo 3.
- ❖ Porcentajes de masa grasa y magra mediante los 4 pliegues y fórmulas de Brook/Durnin&Rahaman (densidad) y Lohman (%G) y percentil español (Sarria y Moreno)<sup>74,75</sup> Fórmula indicada en introducción.
- ❖ Presión arterial (PA) sistólica y diastólica en mmHg (tensiómetro de brazo Omron), percentiles para edad, sexo y talla según las Tablas de Task Force for Blood Pressure in children de 2004<sup>149</sup>. Anexo 4.
- ❖ Estadio puberal según clasificación de Tanner (1 a 5). Anexo 5.

1.1.3. Impedanciometría bioeléctrica: Técnica en Anexo 6.

- ❖ Masa tejido graso (ATM en kg) y magro (LTM en kg), índices de tejido graso (FTI en kg/m<sup>2</sup>) y magro (LTI en kg/ m<sup>2</sup>), porcentaje de tejido graso y magro respecto peso corporal total. Obtenidos mediante BIA: BCM Frensenius Medical Care.
- ❖ Porcentaje de grasa troncular y visceral abdominal mediante analizador grasa abdominal AB-140 Tanita.

1.1.4. Determinaciones analíticas:

- ❖ Glucosa (mg/dl), insulina (uUI/ml), HbA1c (%) (Cobas 8000 Roche®)
- ❖ HOMA= insulinemia (μU/ml) x glucemia (mmol/l)/22,5
- ❖ Perfil lipídico tras ayunas de 12 horas: Colesterol total, c-LDL, c-HDL, Triglicéridos o TG (mg/dl) (Cobas 8000 Roche®)  
Los puntos de corte de hipercolesterolemia se establecen por encima de P<sub>95</sub> para los niveles de colesterol total (200 mg/dl), c-LDL (130 mg/dl) y TG (100 mg/dl en < 10 años y 130 mg/dl en ≥ 10 años) e inferiores a P<sub>5</sub> para c-HDL (35 mg/dl).
- ❖ Urea (mg/dl), creatinina (mg/dl), ácido úrico (mg/dl), transaminasas (UI/L) (Cobas 8000 Roche®) TSH (mU/L), T4 libre (ng/dl), cortisol (μgr/dl) (Cobas 6000 Roche®)
- ❖ IL-6 (pg/ml), PCR (mg/L) (Cobas 8000 Roche®)
- ❖ Adipoquinas: leptina (ng/ml), adiponeptina (μg/l) y e-selectina (ng/ml). MILLIPLEX beads magnetics Merck mediante lector Luminex®100.
- ❖ sICAM-1 (ng/ml), sVCAM-1(g/ml), ghrelina (pg/ml) x ELISA kits

1.1.5. Monitorización glucosa intersticial (Dexcom G6): Metodología y fórmulas se puede consultar en Anexo 7.

- ❖ Índices convencionales (fórmulas, valores de normalidad en introducción):
  - Media (mg/dl), DE (mg/dl), CV (%), RIC (rango intercuartil en mg/dl), HbA1c estimada %, TIR (% tiempo en rango), tiempo en hipoglucemia %, tiempo en hiperglucemia %, obtenidos del propio sistema de MCG.
  - MAGE (mmol/l), M-value (referencia a 120 mg/dl), CONGA-1 (mmol/l) obtendremos para 1 hora, J-INDEX (mmol/l)<sup>2</sup>, MAG (mmol/l/h), L.I. (mmol/l/h), MODD (mmol/l), LBGI (mmol/l), HBGI (mmol/l), ADDR, GRADE (calculados según el programa Easy GV disponible en página web [www.easygv.co-uk](http://www.easygv.co-uk) del Departamento Nuffield de Ciencias de la Salud de la universidad de Oxford, tras solicitud de licencia para su empleo).
- ❖ Coeficiente  $\alpha$  del DFA, SD1 (mg/dl), SD2 (mg/dl) y excentricidad (mg/dl) del gráfico Poincaré calculados con un programa diseñado para este objetivo por el profesor F. Montes del departamento de Estadística e Investigación de la Universidad de Valencia. Fórmulas referidas en introducción.

1.1.6. Sobrecarga oral glucosa (Se realiza con 1,75 gr/kg de peso, dosis máxima de 75 gr):

- ❖ Glucemia en ayunas, glucemia 2 h (mg/dl)
- ❖ Insulina pico, insulina 2 h, insulina total (uUI/ml)
- ❖ QUICKI=  $1/(\log \text{ insulina ayunas } [\mu\text{U/ml}] + \log \text{ glucosa en ayunas } [\text{mg/dl}])$
- ❖ Índice insulinogénico 120 min=  $\text{Insulina } 120 \text{ min-basal}/\text{Glucemia } 120\text{-basal}$ .

1.1.7. Presencia o ausencia de síndrome metabólico definido según criterios IDF 2017<sup>62</sup> referidos en la introducción.

1.1.8. MAPA (Cardioline® blood pressure one OPCB en adolescentes y MOBIL-O-GRAPH® niños). Método y percentiles en anexo 8.

Se considerará registro adecuado si hay una medición horaria al menos durante el día y la noche y un registro mayor o igual al 65% de mediciones posibles (50 mediciones), si es menor se propone su repetición en las semanas próximas.

- ❖ PAS/PAD 24 h en mmHg. Media aritmética de las medidas de PAS y PAD de las 24 horas. Se considera normal si es inferior a percentil 95 para valores de referencia (Neuhauser 2010).
- ❖ PAS/PAD periodos de actividad y descanso, media aritmética en mmHg de estos periodos.
- ❖ % carga indica en % de lecturas por encima de P<sub>95</sub> para los valores de referencia y se indican para 24 horas, actividad y descanso tanto PAS como PAD.
- ❖ PAM en mmHg, media aritmética de la PA media.
- ❖ Presión de pulso, media aritmética en mmHg
- ❖ FC, frecuencia cardíaca media en latidos por minuto para 24 horas, actividad y descanso.
- ❖ Percentiles para edad, sexo y talla según Neuhauser<sup>161</sup>
- ❖ Ritmo circadiano: % de descanso nocturno de la PAS y PAD que ofrece el sistema. Se clasifica a pacientes como dipper si descenso nocturno entre 10-19%, dipper extremo si  $\geq 20\%$ , no dipper si descenso 0-9% y dipper invertido si incremento nocturno.

Según PA clínica y MAPA (criterios clasificación americana referidos en introducción) realizaremos clasificación:

- MAPA normal. Normo tensión por clínica, PAS y PAD de 24 horas, actividad y descanso  $< P_{95}$  y cargas sistólica y diastólica  $< 25\%$ .
- HTA de bata blanca: HTA por clínica ( $\geq P_{95}$ ), pero PAS y PAD de 24 horas, actividad y descanso  $< P_{95}$  y cargas sistólica y diastólica  $< 25\%$ .

- Pre-HTA por MAPA: PA clínica normal-alta (P<sub>90</sub>-P<sub>94</sub>), PAS y PAD de 24 horas, actividad y descanso < P<sub>95</sub> pero carga sistólica y/o diastólica ≥ 25%.
- MAPA inclasificable 1: Normo tensión por clínica, PAS y PAD de 24 horas, actividad y descanso < P<sub>95</sub> pero carga sistólica y/o diastólica de actividad y/o descanso ≥ 25%.
- MAPA inclasificable 2: HTA clínica, PAS y PAD de 24 horas, actividad y descanso < P<sub>95</sub> pero carga sistólica y diastólica de actividad y/o descanso ≥ 25%.
- HTA enmascarada: Si normotenso por clínica, pero PAS y PAD de 24 horas, actividad y descanso ≥ P<sub>95</sub> y carga sistólica y/o diastólica de actividad y/o descanso ≥ 25%.
- HTA por MAPA: HTA clínica y PAS y PAD de 24 horas, actividad y descanso ≥ P<sub>95</sub> y carga sistólica y/o diastólica entre 25-50%.
- HTA grave por MAPA: HTA clínica y PAS y PAD de 24 horas, actividad y descanso ≥ P<sub>95</sub> y carga sistólica y/o diastólica > 50%.

1.1.9. Ecografía carotídea (ecógrafo Affinity 70 Philips, zona lineal y software vascular) Método en anexo 9:

- ❖ Medida de grosor íntima-media (en mm).

Así se considerarán variables principales: peso, talla, IMC, estadio puberal de Tanner, porcentaje de masa grasa y masa magra respecto al peso corporal total por cálculo de pliegues y por bioimpedanciometría, glucosa, insulina, HOMA, insulina tras SOG a las 2 horas, QUICKI, media de variabilidad glucémica y desviación estándar, MAGE, CONGA, VG valor alfa, SD1, SD 2 y excentricidad.

Son variables secundarias: índices nutricionales, perímetros cintura y cadera, e índice cintura-cadera, pliegues medidas y percentiles, presión arterial clínica, masa grasa y masas magra e índices FTI, LTI, HbA1c, Colesterol total, c-

LDL, cHDL, Triglicéridos, urea, creatinina, ácido úrico, transaminasas, TSH, T4 libre, cortisol, IL-6, PCR, adipoquinas (leptina, adiponeptina y resistina), sICAM-1, sVCAM-1, ghrelina, medias y desviaciones estándar de PAS/PAD 24 h, PAS/PAD actividad y descanso, PAM de 24 h, actividad y descanso; media y desviación estándar de presión de pulso, % carga 24horas, actividad y descanso; medidas de grosor íntima-media; CV glucemia intersticial (%), rango intercuartil (mg/dl), LBG1 (mmol/l), HBG1 (mmol/l), TIR.

#### 4.5. PROTOCOLO DE ESTUDIO

El cuaderno de recogida de datos se recoge en el Anexo 1. Se codifica cada paciente según sistema siglas y últimas cifras de su número SIP. Los datos obtenidos, se transcriben a un formulario de Excel y posteriormente se exportan para el análisis estadístico en SPSS.

Las bases de datos utilizadas estarán custodiadas en el sistema informático del Hospital Lluís Alcanyís, y sólo tendrá acceso la investigadora principal.

1º En la primera visita tanto para casos como para controles se obtendrán los antecedentes familiares y personales y datos personales como edad y sexo. Se procederá a obtener los datos antropométricos (mediciones en ropa interior siempre por investigadora principal), medición perímetros cintura y cadera y pliegues corporales, estadio puberal de Tanner y tensión arterial clínica. Anexos 2-5. Asimismo, se analizará el % de grasa abdominal (en consulta de pediatría) y análisis de composición corporal total (BCM con la colaboración servicio de nefrología-diálisis). Anexo 6.

2º Se realiza la medición continua subcutánea de glucosa mediante los dispositivos Dexcom G6 que suministra, explica su uso y realizar las descargas, la enfermera de la unidad de diabetes de nuestro hospital. El dispositivo registra glucemias durante 7-10 días, se insonorizarán alarmas para no interferir con la actividad habitual y permite la ducha diaria. Las descargas

se almacenamiento en sistema informático del hospital, solo acceso le educadora de diabetes y la investigadora principal. La disponibilidad de 3 lectores Dexcom G6 para el estudio a la semana, tamaño muestral necesario 160 niños/-as, festividades...hizo necesario unos 2 años para la medición de la VG, de ahí el amplio periodo de inclusión y trabajo de campo empleado.

Los cálculos de índices convencionales de VG se realizarán con el recurso obtenido en la web [www.easygv.co-uk](http://www.easygv.co-uk), firmado acuerdo confidencialidad de datos, programa descargado por investigadora principal y no se suben los resultados. El análisis de series temporales (DFA y Poincaré) se trabaja con un programa informático diseñado por la universidad de Valencia al efecto, Dr. Francisco Montes, donde se trabajan datos numéricos sin identificación de los pacientes.

3º El mismo día de la inclusión o tras retirada del dispositivo de MCG, se procede a realizar la ecografía carotídea para estimar grosor de íntima y media, tanto en casos como en controles. Para ello contamos con la colaboración de cardiología pediátrica. Y se iniciará la monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA) que llevarán durante 24 horas casos y controles (datos disponibles de normalidad en mayores de 5 años). Este procedimiento también es habitual en niños obesos y se realizará gracias a la colaboración de la enfermera de la unidad de diabetes y hospital de Día de pediatría.

4º Tras retirar MCG, jueves, se extrae la analítica basal en casos y controles y se realiza la sobrecarga oral de glucosa. Coincidiendo con esta extracción sanguínea se extrajo una muestra adicional que se envió por el servicio de laboratorio de nuestro hospital al laboratorio del Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina de Valencia para la determinación de citoquinas y marcadores inflamatorios. Para todo ello contamos con la colaboración del Servicio de Laboratorio de nuestro hospital, realizando el envío coincidiendo con el envío habitual al hospital Clínico los jueves (cronograma en Tabla 3)

Las muestras en laboratorio del H. Lluís Alcanyís se reservan en la seroteca 24 horas y posteriormente son destruidas. Las muestras enviadas al laboratorio de la facultad de Medicina se mantendrán congeladas hasta su procesamiento en la seroteca del mismo, tras finalizar estudio serán destruidas.

Tabla 3: CRONOGRAMA DEL PROTOCOLO SEGUIDO EN CADA PACIENTE

ACTIVIDAD	Lunes	Lunes a miércoles 10 días	Miércoles	Jueves
Somatometría				
TA, pliegues				
BMC, % grasa abdominal				
Indicación nutricional				
MCG Dexcom G6				
Ecografía carotídea				
MAPA				
Análítica basal (casos y controles)				
Sobrecarga glucosa (casos)				

#### 4.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En niños se desconocen con exactitud las cifras de los parámetros clásicos de VG y no existen estudios sobre el análisis de series temporales en niños sanos ni obesos. Por ello, estimamos el tamaño muestral extrapolando los datos de adultos y utilizando la comparación entre medias, considerando un riesgo  $\alpha$  de 0,05, potencia estadística de 90% y pérdidas de un 20%. El tamaño muestral si consideramos la media de glucemias y su desviación estándar sería 66 pacientes. Si consideramos otro parámetro, indicador de resistencia a la insulina como el QUICKI del que disponemos datos por rangos de edad y estadio puberal para niños sanos y obesos el tamaño sería de 76 niños en cada grupo. De ahí la elección de nuestra muestra de 160 pacientes.

$$n = \frac{2(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \sigma^2}{d^2}$$

Donde:

n = sujetos necesarios en cada una de las muestras

$Z_{\alpha/2}$  = Valor Z correspondiente al nivel de significación deseado

$Z_{\beta}$  = Valor Z correspondiente a la potencia deseada

$\sigma^2$  = Varianza de la variable cuantitativa que tiene el grupo control o de referencia.

d = Valor mínimo de la diferencia que se desea detectar (datos cuantitativos)

Para la descripción de las variables cuantitativas se presentan la media y desviación estándar ( $\bar{x} \pm DE$ ) y para las cualitativas el valor absoluto de la característica recogida y su frecuencia relativa expresada en valores porcentuales.

Para estudiar la relación entre 2 variables cualitativas se ha optado por un test de homogeneidad de frecuencias empleando la prueba exacta de Fisher para 2 variables dicotómicas y Chi-cuadrado para variables con más de 2 categorías.

Para la comparación de medias se han empleado los contrastes paramétricos: t de Student, cuando el factor presenta 2 niveles, y ANOVA, cuando el factor presenta más de 2 niveles. Posteriormente después de la aplicación de la prueba ANOVA, se ha recurrido a la prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni, para responder entre qué poblaciones existen diferencias estadísticas.

En el caso de incumplimiento de los supuestos paramétricos, para contrastar si una variable presenta diferencias o guarda relación con un factor fijo que diferencia entre 2 grupos, se ha empleado la prueba de Mann-Whitney que contrasta si las medianas son estadísticamente diferentes.

El supuesto paramétrico de Normalidad se ha comprobado con el test de Kolmogorov-Smirnov y con el estudio de la distribución de frecuencias empleando la representación gráfica con Boxplot. Mientras que el cumplimiento de la Homogeneidad de las varianzas, se testado mediante la prueba estadística de Levene.

Para estudiar la asociación entre 2 variables se analizó con los coeficientes de correlación de Pearson, cuando se asume que las variables presentan normalidad, o Spearman cuando se desecha que estadísticamente presentan normalidad.

Para todas las pruebas estadísticas se ha tomado un nivel de significación  $=0.05$ .

Los datos han sido analizados con el programa SPSS versión 24 (Statistical Package for the Social Sciences) y el software estadístico de libre distribución R.<sup>175</sup>



# RESULTADOS

---



## 5. RESULTADOS

Hemos incluido 164 niños (96 casos y 68 controles). 3 niños fueron excluidos pues solo disponíamos de datos antropométricos, no realizaron la MCG.

### 5.1 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

La **edad** media de la muestra es de 11,3 años (rango 4,1-15,6). La distribución por **sexos** es 48,2% varones frente 51,8 % mujeres. En la distribución por **estadio puberal** obtenemos mayor número de niños/-as prepúberes (35%) y con pubertad completa (33,5%) que en los estadios intermedios. No se observan diferencias significativas entre casos y controles respecto a estas variables, que quedan reflejadas en la Tabla 4.

Tabla 4: PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE OBESOS Y NORMOPESO.

		Total (164)	Casos (96)	Controles (68)	p-valor
Edad (años)		11,3 ± 2,7	11,4 ± 2,7	11,2 ± 2,7	0,71 (1)
Sexo	Varón	79 (48,2%)	50 (52,1%)	29 (42,6%)	0,27 (2)
	Mujer	85 (51,8%)	46 (47,9%)	39 (57,4%)	
Desarrollo puberal Tanner	I	58 (35%)	35 (36,4%)	23 (33,8%)	0,96 (3)
	II	18 (11%)	10 (10,4%)	8 (11,8%)	
	III	14 (8,5%)	7 (7,3%)	7 (10,3%)	
	IV	19 (11,6%)	11 (11,5%)	8 (11,8%)	
	V	55 (33,5%)	33 (34,4%)	22 (32,4%)	

(1) T Student (2) Test exacto Fisher (3) Chi-cuadrado  
Los % hacen referencia a las columnas.

Se describe las características de la muestra realizando estudio comparativo entre obesos y con normopeso.

### ANTECEDENTES FAMILIARES Y PERSONALES

Los **antecedentes familiares** de obesidad presentan un 44% más de casos en los niños obesos (74%) que en los niños con normopeso (38%), con el incremento de riesgo cardiovascular que supone, observándose a partir de la prueba exacta de Fisher que el grupo y antecedentes familiares de obesidad presentan una relación significativa. Los antecedentes familiares de obesidad son un factor de riesgo de obesidad, OR= 1,9 (1,4-2,7). En la Tabla 5 se

desagrega quién es el familiar que presenta obesidad. Se trata de una variable de respuesta múltiple, pues no son excluyentes las categorías, es decir, que un paciente puede estar contabilizado en dos categorías si tiene antecedentes en ambas, por ejemplo, tener un padre y un abuelo obeso. Así, el 46% de los niños obesos tiene un progenitor obeso frente al 8,8% de los controles y el 30% tiene ambos progenitores obesos frente al 4,4% de los niños con normopeso.

En relación con los antecedentes familiares de HTA, aunque más frecuentes en obesos (70% frente 60%), no muestran diferencias significativas.

Los antecedentes familiares de DM son similares en ambos grupos por la alta prevalencia de DM tipo 2 en la población general (> 50% en nuestra muestra). Tampoco observamos diferencias entre casos y controles respecto a antecedentes familiares de dislipemia (35,4%), hipotiroidismo (21,3%), síndrome de ovario poliquístico (11,6%) u otras enfermedades cardiovasculares (34,1% del total de niños a estudio).

Tabla 5: ANTECEDENTES FAMILIARES

	Total (164)	Casos (96)	Controles (68)	p-valor*
No antecedentes obesidad	67 (40,9%)	25 (26%)	42 (61,7%)	0,001
Antecedentes obesidad				
Obesidad 1 progenitor	51 (31,1%)	<b>45 (46%)</b>	<b>6 (8,8%)</b>	0,001
Obesidad 2 progenitores	32 (19,5%)	<b>29 (30%)</b>	<b>3 (4,4%)</b>	0,001
Obesidad familiares 2º grado	65 (39,6%)	45 (46%)	20 (29,4%)	0,026
No antecedentes HTA	56 (34%)	29 (30,2%)	27 (39,7%)	0,20
Antecedentes HTA				
HTA 1 progenitor	36 (22%)	25	11	0,13
HTA 2 progenitores	10 (6,1%)	8	2	0,15
HTA familiares 2º grado	87 (53%)	50	37	0,76
Dislipemia	58 (35,4%)	30	28	0,19
DM 2	90 (54,9%)	51	39	0,59
Síndrome Ovario Poliquístico	19 (11,6%)	11	8	0,95
Hipotiroidismo	35 (21,3%)	22	13	0,55
Otras enfermedades cardiovasculares	56 (34,1%)	28	28	0,11

Los % hacen referencia a las columnas.

\* Chi- cuadrado

Entre los **antecedentes personales** no observamos diferencias significativas entre casos y controles (ver Tabla 6). La diabetes gestacional la referían el 14% de las madres, el retraso de crecimiento intrauterino solo el 2%, aunque los datos de somatometría neonatal no estaban disponibles en todos los casos. La mayoría recibió lactancia materna 63%, alejado del 80% que recomienda la OMS al alta de maternidad. Los antecedentes de adenoidectomía o amigdalectomía fueron de un 7% similar en ambos grupos y solo un paciente presentó un tumor benigno tibial.

Tabla 6: ANTECEDENTES PERSONALES

	Total (164)	Casos (96)	Controles (68)	p-valor
Diabetes durante gestación	23 (14%)	12	11	0,24
RN pequeño para edad gestacional	3 (1,8%)	2	1	0,78
No lactancia materna	60 (36,6%)	38	22	0,46
Adeno/amigdalectomía	13 (7,9%)	6	7	
Patología tumoral	1 (0,6%)	1	0	

### CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS

Se continúa el análisis de los dos grupos estudiando sus **características antropométricas**. Todos los indicadores son superiores en los casos (ver Tabla 7). El peso medio, la mediana de los IMC y la mediana Z-score del IMC de la OMS son mayores en casos que controles, por la propia definición de caso. Las medias y medianas de los correspondientes percentiles y DE individuales, de peso e IMC, tanto relativos al estudio español de 2010 como al de la OMS, son significativamente mayores en obesos.

La puntuación del Z score de IMC de nuestros niños obesos es de mediana 3,03 con rango de 2 a 6, frente a los controles con Z score de 0,64 (rango de -1,7 a 2,6) dentro de la normalidad poblacional. El 75% de nuestros obesos presentan Z score de IMC entre 2,5 y 3,5, es decir, en obesidad de grado 2. La talla también muestra diferencias entre casos y controles, siendo los niños

obesos más altos. Su talla presenta una mediana de percentil 80 frente a los controles cuya mediana de percentil de talla está sobre el 56.

La superficie corporal y los índices nutricionales también muestran diferencias significativas entre casos y controles como es de esperar. El índice de Waterlow para peso en controles está dentro de la normalidad (90-115) mientras que en casos está en rango de obesidad y el índice de Sulka de > 160 en obesos es compatible con obesidad grave.

Tabla 7: CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS

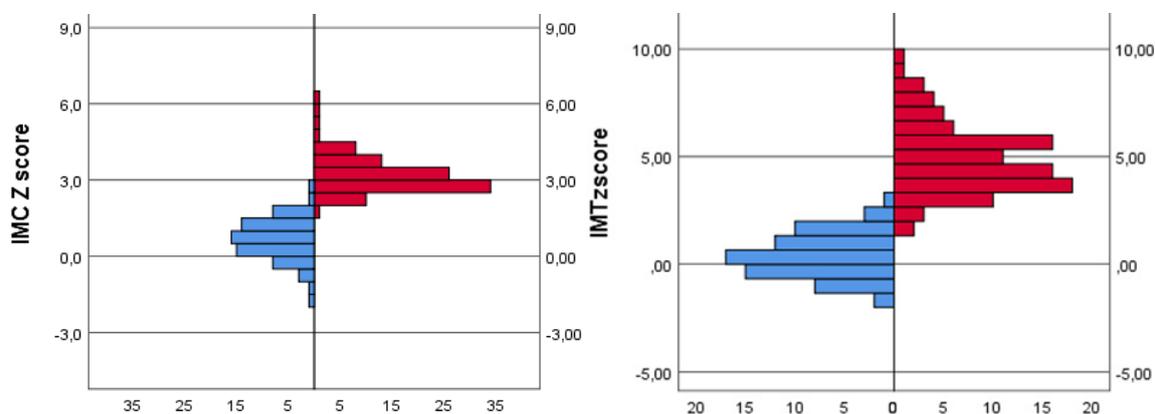
	Casos (96)	Controles (68)	p-valor
<b>Peso (kg)</b>	77,3 (100,7)	44 (50)	0,000
Percentil (E. Español 2010)	100 (16)	56 (80)	0,000
DE (E. Español 2010)	3,3 (5,6)	0,18 (2,7)	0,000
<b>Talla (cm)</b>	156,5 (68,5)	151 (67,4)	0,026
Percentil (E. Español 2010)	80 (90)	56 (99)	0,002
DE (E. Español 2010)	0,86 (9,6)	0,13 (5,1)	0,000
Z score OMS	1,1 ± 1,1	0,35 ± 1,0	0,000*
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	30 (21,8)	19,6 (11,3)	0,000
Percentil (E. Español 2010)	100 (13)	48,5 (89)	0,000
DE (E. Español)	3,2 (4,8)	- 0,045 (3,3)	0,000
Z score OMS	3,03 (4,5)	0,64 (4,4)	0,000
<b>IMT (kg/m<sup>3</sup>)</b>	19,6 (10,2)	13,1 (8,3)	0,000
Z score IMT (E. Carrascosa 2017)	4,5 (7,7)	0,39 (4,8)	0,000
Superficie corporal	1,76 ± 0,3	1,32 ± 0,3	0,000*
<b>Índice Nutricional Waterlow</b>	150,1 (81,6)	99,3 (59)	0,000
Índice Nutricional Shukla	163,3 (85,5)	102,3 (52,5)	0,000
<b>Perímetro cintura (cm)</b>	98 (61)	68 (40)	0,000
Perímetro cintura (percentil, E. 1999)	100 (30)	69,5 (93)	0,000
Perímetro cintura (percentil, E. 2016)	100 (40)	50 (100)	0,000
P. cadera (cm)	107 (57)	84 (53)	0,000
<b>Índice cintura cadera (ICC)</b>	0,93 (0,40)	0,83 (0,35)	0,000

Las variables que no siguen distribución normal se describen mediante mediana y rango, prueba estadística realizada U Mann-Whitney. \*Variables con distribución normal, descritas media y DE, test T-Student.

El índice triponderal en obesos muestra una media de 19,8 (± 2,3) kg/m<sup>3</sup> frente al 13,2 (± 1,5) kg/m<sup>3</sup> de los controles. El Z score de IMT en nuestros niños obesos es de 4,9 (± 1,6), frente a 0,4 (± 1) de los controles.

El Z-score del IMC y el Z-score del IMT muestran correlación fuerte (0,86, p <0,001) como puede intuirse en el histograma de frecuencias (Figura 11).

Figura 11: FRECUENCIA Z SCORE IMC E IMT controles (azul) y casos (rojo)



El perímetro de cintura en los casos está entorno a P<sub>50</sub>, del último estudio de 2016, frente al P<sub>98</sub> de los niños obesos. El índice de cintura cadera es superior significativamente en los niños obesos.

La distribución de los datos antropométricos entre los pacientes y controles con relación al sexo fue estudiada mediante un análisis de la varianza de dos factores (regresión lineal), cuyos resultados se muestra en la Tabla 8. Se obtuvo una edad media en ambos sexos similar y una distribución por sexos similar entre casos y controles respecto al IMC, IMT y sus z-scores.

Tabla 8: DATOS ANTROPOMÉTRICOS- DISTRIBUCIÓN POR SEXO

		Varón (79)	Mujer (85)	R. lineal p-valor de interacción
<b>Edad</b>	Casos	11,7 ± 2,4	10,9 ± 2,9	0,368
	Controles	11,2 ± 2,6	11,2 ± 2,8	
<b>IMC</b>	Casos	30,3 ± 3,6	30,1 ± 4,8	0,435
	Controles	19,5 ± 2,3	19,7 ± 2,6	
IMC Z-score OMS	Casos	3,3 ± 0,8	3,1 ± 0,6	0,473
	Controles	0,67 ± 0,9	0,66 ± 0,8	
<b>IMT</b>	Casos	19,3 ± 2,1	20,4 ± 2,4	0,200
	Controles	13,0 ± 1,6	13,3 ± 1,5	
IMT Z score (E. Carrascosa 2017)	Casos	4,5 ± 1,5	5,3 ± 1,7	0,103
	Controles	0,34 ± 1	0,48 ± 1	

A continuación, se quiere conocer si la distribución de los pacientes y controles por estadio puberal y sexo es semejante. Como observamos en la prueba de Chi-cuadrado sí se observan diferencias. En los pospúberes se obtuvo más niñas que niños siendo esta diferencia más evidente en los controles (Tabla 9). Esto nos obligará a realizar el análisis posterior de la VG teniendo en cuenta las variables sexo y estadio puberal.

Tabla 9: DISTRIBUCIÓN POR SEXO Y ESTADIO PUBERAL

	Tanner	Varón (79)	Mujer (85)	Chi- cuadrado p-valor
Casos	Prepuberal (I) 35	20	15	0,07
	Puberal (II-IV) 28	18	10	
	Postpuberal (V) 33	12	21	
Controles	Prepuberal (I) 23	12	11	0,01
	Puberal (II-IV) 23	13	10	
	Postpuberal (V) 22	4	18	

Se procede a analizar el **grado de adiposidad**. Existe una evidente diferencia en las mediciones de los distintos pliegues corporales entre ambos grupos (Tabla 10). Así, por ejemplo, la mediana del pliegue tricípital es de 22,5 mm (rango 33) en obesos frente a 12 mm (rango 16) en los controles, o la mediana del pliegue subescapular de 33 mm (rango 36) frente 10 mm (rango 16) los controles. Constatamos la diferencia de las medias y medianas de los percentiles y desviaciones estándar de nuestros pacientes según los estudios de referencia.

El porcentaje de masa grasa, calculado por pliegues, muestra valor superior en niños obesos, siendo el P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub> de 29-35 % frente 13,2-22,6% en los normopeso. Del mismo modo por bioimpedanciometría la masa grasa en obesos muestra P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub> de 29-47 kg siendo de 8,7-18 kg en los normopeso. La Tabla 10 muestra un resumen de las mediciones, así como la comparativa. El déficit acuoso es mayor en niños obesos (-1,3 vs -0,3 %, p < 0,001). La masa grasa total y la porcentual respecto al peso es mayor en

niños obesos, pero también la masa magra. El índice de tejido graso por m<sup>2</sup> de superficie corporal (FTI) es significativamente superior en los niños obesos respecto a los de peso normal ( $15,9 \pm 3,9$  vs  $6,1 \pm 2,6$ ). Pero también el índice de tejido magro por m<sup>2</sup> de superficie corporal (LTI) es mayor, aunque las diferencias son menores ( $15,1 \pm 1,4$  vs  $13,4 \pm 1,7$ ).

La grasa de pared abdominal es casi el doble en los niños obesos (41% niños obesos frente 24,6% en normopeso) y el % de grasa visceral es más del doble, 5% frente 15 %.

Tabla 10: VALORACIÓN ADIPOSIDAD

	Casos (96)	Controles (68)	p-valor
<b>Antropometría</b>			
<b>Perímetro bicipital</b>	31,2 (27)	23 (23)	0,000
<b>Pliegue tricpital</b>	22,5 (33)	12 (16)	0,000
Percentil (E. Hernández 1988)	97 (69)	43,5 (94)	0,000
DE (E. Hernández 1988) <sup>a</sup>	$2,2 \pm 1,2$	$-0,09 \pm 0,76$	0,000
<b>Pliegue bicipital</b>	15 (25)	7 (12)	0,000
<b>Pliegue subescapular</b>	33 (36)	10 (21)	0,000
Percentil (E. Hernández 1988)	100 (65)	54 (88)	0,000
DE (E. Hernández 1988)	4,6 (5,2)	0,11 (4,5)	0,000
<b>Pliegue ilíaco</b>	26,5 (38)	8 (16)	0,000
<b>% masa grasa (pliegues)</b>	32,1 (22,7)	18,1 (25,1)	0,000
Percentil (Lohman)	100 (75)	50 (100)	0,000
<b>% masa magra (pliegues)</b>	67,7 (30)	82 (62)	0,000
<b>Bioimpedanciometría</b>			
Sobrecarga hídrica (L)	-1,3 (4,9)	-0,3 (3,4)	0,000
Masa grasa ATM (kg)	39,9 (69,4)	12,9 (27,8)	0,000
Masa magra LTM (kg) <sup>a</sup>	$36,2 \pm 8,5$	$30 \pm 8,4$	0,000
<b>Índice tejido graso FTI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	15,6 (19,3)	6,1 (13,1)	0,000
<b>Índice tejido magro LTI (kg/m<sup>2</sup>)<sup>a</sup></b>	$15,1 \pm 1,4$	$13,4 \pm 1,7$	0,000
<b>Tanita abdominal</b>			
<b>% grasa central</b>	41,8 (27)	24,6 (30,8)	0,000
DE	1,5 (3,3)	-0,75 (3,3)	0,000
<b>% grasa visceral</b>	15 (33)	5 (15,5)	0,000

Las variables que no siguen distribución normal se describen mediante mediana y rango entre paréntesis, prueba estadística realizada U Mann-Whitney. a Variables con distribución normal, descritas mediante media  $\pm$  DE, test T-Student.

Respecto a la relación entre la grasa central y visceral y los parámetros antropométricos, se obtiene correlación positiva fuerte con IMC, IMT,

perímetros y pliegues y % masa grasa por pliegues e inversamente con la masa magra, como era de esperar. En la Tabla 11 se muestra coeficiente correlación de Spearman para el conjunto de casos y controles. Se observa que las correlaciones con el ICC son más débiles.

Tabla 11: CORRELACIÓN ANTROPOMETRÍA CON GRASA CENTRAL Y VISCERAL

Casos-controles N= 160	<b>FTI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>LTI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>% Grasa central</b>	<b>% Grasa visceral</b>
<b>IMC</b>	0,94	0,65	0,81	0,73
<b>IMT</b>	0,88	0,53	0,77	0,63
<b>P. cintura</b>	0,88	0,57	0,74	0,84
<b>P. cadera</b>	0,84	0,63	0,70	0,64
<b>ICC</b>	0,45	NC	0,35	0,62
<b>Pl. tricipital</b>	0,84	0,43	0,72	0,64
<b>Pl. subescapular</b>	0,88	0,50	0,78	0,72
<b>% MG (pliegues)</b>	0,79	0,38	0,73	0,59
<b>% MM (pliegues)</b>	-0,78	-0,35	-0,70	-0,55

El nivel significación < 0,001 en todas las correlaciones. NC= no correlación.

Sin embargo, al analizar por separado casos y controles observamos diferencias. En los controles, las variables antropométricas no se correlacionan con la grasa central ni visceral. Y solo se mantiene la asociación con la masa grasa total. En niños obesos (Tabla 12) la grasa central sí se correlaciona de forma significativa con IMC, IMT, perímetros de cintura y p. cadera y pliegues ( $p < 0,001$ ) pero no con el índice cintura-cadera ( $p=0,36$ ). Esto es diferente a lo observado en adultos.

Tabla 12: CORRELACIÓN ANTROPOMETRÍA-GRASA CENTRAL Y VISCERAL EN NIÑOS OBESOS

Casos (96)	<b>FTI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>LTI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>% Grasa central</b>	<b>% Grasa visceral</b>
<b>IMC</b>	0,88	0,68	0,61	0,46
<b>IMT</b>	0,62	0,37	0,44	NC
<b>P. cintura</b>	0,75	0,41	0,50	0,75
<b>P. cadera</b>	0,77	0,51	0,54	0,46
<b>ICC</b>	NC	NC	NC	0,49
<b>Pl. tricipital</b>	0,60	0,39	0,23	0,25
<b>Pl. subescapular</b>	0,61	0,34	0,45	0,40
<b>% MG (pliegues)</b>	0,32	NC	0,34	NC
<b>% MM (pliegues)</b>	-0,34	NC	-0,30	NC

Nivel significación aceptado < 0,05. NC= no correlación

El % de grasa visceral se correlaciona con perímetro de cintura ( $r=0,75$ ,  $p<0,001$ ) e ICC ( $r= 0,49$ ,  $p<0,001$ ), mejor que con el IMC, como puede observarse en la Tabla 12. La mayor cantidad de masa magra se correlaciona con menor adiposidad central, aunque de forma débil.

Para el estudio analítico posterior consideraremos como variables de adiposidad: IMC y z-score, IMT, Perímetro cintura, ICC, % grasa por pliegues, FTI por bioimpedanciometría, % grasa central y % grasa visceral.

### PRESIÓN ARTERIAL

Con respecto a la **presión arterial**, se obtienen diferencias significativas entre obesos y normopeso (Tabla 13). La media de PAS clínica en obesos es de  $116,5 \pm 11,9$  mmHg frente a  $109,3 \pm 10,7$  mmHg en normopeso ( $p < 0,001$ ). La media de PAD clínica obtenida es  $74 \pm 10,3$  mmHg en los niños obesos frente  $68,4 \pm 9,5$  mmHg en controles ( $p=0,001$ ).

Tabla 13: PRESIÓN ARTERIAL CLÍNICA

Medias de Tensión arterial	Casos (96)	Controles (68)	p-valor
<b>PAS</b>	$116,5 \pm 11,9$	$109,3 \pm 10,7$	0,000*
Percentil (Task Force 2004)	74,7 (99)	70 (92)	0,004
<b>PAD</b>	$74 \pm 10,3$	$68,4 \pm 9,5$	0,001*
Percentil (Task Force 2004)	78 (99)	71 (89)	0,003

\*Variables con distribución normal, descritas media y DE, test T-Student. Resto no normales, test U Mann-Whitney.

Si se emplea como punto de corte las cifras de PA que definen el síndrome metabólico en niños, hallamos mayor porcentaje de PA clínica elevada entre los obesos. Así, en los niños con peso normal solo 4,4% muestra cifras de PAS clínica superiores a 130 mmHg, frente al 15,6% de los niños obesos ( $X^2 = 5,1$ ,  $p= 0,02$ ). Y el 2,9% de los niños sanos presentan cifras de PAD > 85 mmHg frente al 13,5% de los obesos ( $X^2 = 5,4$ ,  $p= 0,02$ ).

Si aplicamos los criterios del grupo europeo para definir la HTA (ver introducción) observamos que 5,9% de los niños con peso normal cumplen criterios de HTA sistólica (grados 1 y 2) frente al 19,8% de los obesos (Tabla

14). El 2,9 % de niños con peso normal frente al 18,9% de los obesos cumpliría criterios de HTA diastólica (grados 1 y 2). La frecuencia de PA elevada también es mayor en obesos que en normopeso. Ningún control presenta HTA clínica de grado 2.

Tabla 14: CLASIFICACIÓN PRESIÓN ARTERIAL CLÍNICA

<b>PAS clínica</b>	Casos (96)	Controles (68)	Chi-cuadrado p-valor
<b>Normal</b>	70 (72,9%)	63 (92,6%)	0,009
<b>PA elevada</b>	7 (7,3%)	1 (1,5%)	
<b>HTA grado1</b>	11 (11,5%)	4 (5,9%)	
<b>HTA grado 2</b>	8 (8,3%)	0 (0%)	
<b>PAD clínica</b>	Casos (96)	Controles (68)	p-valor
<b>Normal</b>	64 (67,4%)	58 (85,3%)	0,01
<b>PA elevada</b>	13 (13,7%)	8 (11,8%)	
<b>HTA grado1</b>	13 (13,7%)	2 (2,9%)	
<b>HTA grado 2</b>	5 (5,2%)	0 (0%)	
<b>PAS y PAD</b>			
<b>Normal</b>	82 (85,4%)	66 (97,1%)	0,01
<b>HTA</b>	14 (14,6%)	2 (2,9%)	

En la Tabla 15 se resumen los valores medios de cada una de las variables exploradas con la MAPA y su desviación estándar. Como podemos observar, los casos presentan cifras más elevadas de PAS y PAD que los controles, las diferencias no son significativas para la PAM y no se objetiva diferencia en la frecuencia cardíaca y PA de pulso.

Atendiendo a la DE según el estudio de Neuhauser, que emplea nuestro dispositivo como referencia, también se objetiva la diferencia en PAS, PAD, PAM, tanto en periodos de actividad como descanso, entre obesos y sanos (Tabla 16).

En la Tabla 17 se muestran las medias de cargas de obesos y niños de peso normal, con diferencias más notables en el periodo de descanso nocturno.

Tabla 15: MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE PRESIÓN ARTERIAL (MAPA)

Medias	Casos (81)	Controles (61)	p-valor
PAS 24 horas	114,39 ± 9,1	110,58 ± 6,8	0,01
PAS actividad	115,75 ± 9,0	112,05 ± 7,1	0,01
PAS descanso	108,96 ± 10,1	103,27 ± 8,2	0,001
PAD 24 horas	69,68 ± 8,2	65,77 ± 5,8	0,01
PAD actividad	71,75 ± 8,1	67,87 ± 7,2	0,005
PAD descanso	60,22 ± 11,1	56,29 ± 6,0	0,01
PAM 24 horas	88,04 ± 7,6	85,91 ± 6,1	0,086
PAM actividad	89,89 ± 7,4	87,62 ± 6,7	0,061
PAM descanso	81,07 ± 10,5	76,64 ± 8,4	0,01
FC 24 horas	81,49 ± 8,6	79,88 ± 9,3	0,30
FC actividad	83,51 ± 8,8	82,26 ± 9,9	0,42
FC descanso	73,03 ± 8,9	68,09 ± 8,6	0,002
P pulso braquial 24 horas	36,97 ± 18,4	38,10 ± 18,4	0,69
P pulso actividad	38,39 ± 16,5	40,24 ± 14	0,45
P pulso descanso	39,22 ± 22,2	39,28 ± 18,4	0,98

Tabla 16: MAPA DESVIACIÓN ESTÁNDAR RESPECTO E. NEUHAUSER 2010.

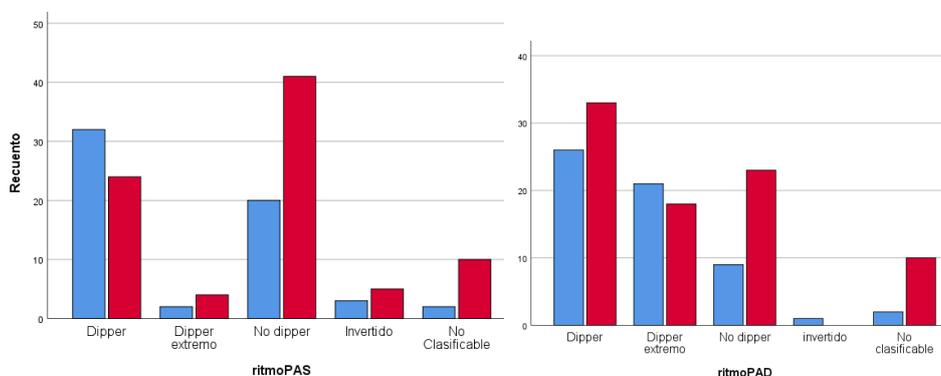
Media de DE	Casos (81)	Controles (61)	p-valor
DE PAS 24 horas	13,2 ± 4,1	11,6 ± 3,5	0,003
DE PAS actividad	14,7 ± 11,7	11,4 ± 3,4	0,001
DE PAS descanso	10,9 ± 4,4	8,9 ± 3,0	0,005
DE PAD 24 horas	13,0 ± 5,0	10,4 ± 3,8	0,000
DE PAD actividad	12,3 ± 4,8	9,6 ± 3,8	0,000
DE PAD descanso	10,9 ± 5,8	7,8 ± 2,8	0,002
DE PAM 24 horas	11,7 ± 4,8	9,5 ± 3,8	0,001
DE PAM actividad	11,2 ± 4,8	8,9 ± 3,7	0,000
DE PAM descanso	9,7 ± 5,2	7,1 ± 2,6	0,002
DE FC 24 horas	11,9 ± 3,2	12,2 ± 3,4	0,73
DE FC actividad	11,2 ± 3,4	11,3 ± 3,4	0,89
DE FC descanso	8,6 ± 4,4	7,6 ± 2,8	0,12

Tabla 17: MAPA CARGAS DE PRESIÓN

Media Cargas de presión	Casos (81)	Controles (61)	p-valor
Carga PAS 24 horas	26,2 ± 20,4	21,4 ± 14,2	0,11
Carga PAS actividad	22,4 ± 19,9	19,1 ± 14,9	0,25
Carga PAS descanso	40,6 ± 33,3	32,2 ± 24,1	0,09
Carga PAD 24 horas	25,5 ± 16,9	19,2 ± 13,8	0,02
Carga PAD actividad	23,6 ± 16,2	20,5 ± 15,6	0,25
Carga PAD descanso	23,9 ± 24,3	13,2 ± 14,3	0,00

Ello nos lleva a valorar el ritmo nictameral en cada grupo (Figura 12 y Tabla 18). El 57,6 % de los niños con peso normal presentan caída nocturna (dipper + dipper extremos) de PAS y el 79,6% de PAD, a diferencia de los obesos donde detectamos ritmo nictameral de PAS solo en un 33,2% de los casos y de PAD en el 60,7%. La pérdida de ritmo de PAS (no dipper + invertido) se detecta en el 54,8% de los obesos, pero también en un 39% de los controles, encontrándose, por tanto, un 16 % más de alteraciones del ritmo entre los sujetos con obesidad. La alteración del ritmo de PAD es menor.

Figura 12: HISTOGRAMA FRECUENCIAS, NIÑOS, SEGÚN RITMO NICTAMERAL.



Se muestran controles en azul y casos en rojo.

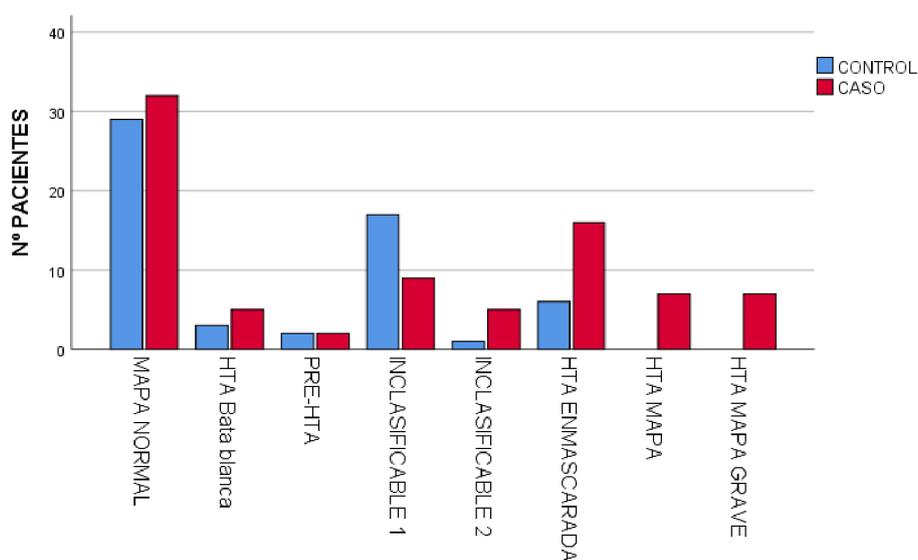
Tabla 18: CLASIFICACIÓN MAPA CARGAS DE PRESIÓN

Ritmo nictameral	Casos (81)	Controles (61)	p-valor
PAS dipper	28,6%	54,2%	0,029
PAS dipper extremo	4,8%	3,4%	
PAS no dipper	48,8%	33,9%	
PAS invertido	6%	5,1%	
PAS inclasificable	11,8%	3,4%	
PAD dipper	39,3%	44%	0,05
PAD dipper extremo	21,4%	35,6%	
PAD no dipper	27,4%	15,3%	
PAD invertido	0%	1,7%	
PAD inclasificable	11,9%	3,4%	

Como podemos observar mayor % de niños con normopeso que presentan caída de ritmo durante la noche para PAS y PAD. De forma inversa mayor % de niños obesos no presentan descenso nocturno de PAS y PAD. Son pocos los niños con ritmo invertido en ambos grupos y cabe destacar el mayor porcentaje de obesos que presentan PAS o PAD inclasificables.

Atendiendo a la clasificación americana de PA según clínica y MAPA, recogida en apartado de variables, se observa que la mayor parte de casos y controles presenta un MAPA normal. Sin embargo, las diferencias sí son significativas ( $p=0,005$ ) entre los grupos. Detectamos mayor número de niños obesos con HTA enmascarada. Ningún control se diagnosticó de HTA por MAPA o HTA grave, como puede observarse en la Figura 13.

Figura 13: FRECUENCIA PATRONES PA POR MAPA



## VARIABLES BIOQUÍMICAS

Los resultados de las **pruebas analíticas** figuran en la Tabla 19, se muestran medias, DE y p-valor de las pruebas estadísticas empleadas según la normalidad o no de las variables. Se observan diferencias entre obesos y normopeso en el metabolismo glucídico, lipídico, hepático, ácido úrico y perfil tiroideo. No así en la función renal y cifra media de cortisol plasmático.

La media de glucemia en ayunas muestra diferencias significativas entre ambos grupos, sin embargo, ambas están dentro de la normalidad.

Según las indicaciones de la federación internacional de diabetes se considera normal un valor de glucemia inferior a 100 mg/dl. Solo 2 controles y 6 casos mostraban valores superiores a 100 mg/dl ( $p 0,35$ ). Si

consideramos el dintel en 110 mg/dl, solo un control mostró una basal de 115. Se trataba de un niño de 7 años primo de otro paciente de reciente debut diabético lo que nos obligó a repetir analítica con insulina, péptido C y autoinmunidad pancreática que fueron negativas. Por tanto, se confirma ausencia de hiperglucemia en ayunas en ambos grupos.

Tabla 19: VARIABLES ANALÍTICAS

	Casos (96)	Controles (68)	p-valor
Glucosa en ayunas (mg/dl) <sup>a</sup>	90,37 ± 6,59	87,92 ± 7,20	0,029
Insulina en ayunas (uUI/ml)	11,5 (78)	6,6 (18,8)	0,000**
<b>HOMA</b> = (glucosa x insulina) /405	2,7 (17,5)	1,4 (4,4)	0,000**
HbA1c (%)	5,3 (1,2)	5,1 (0,9)	0,042
Colesterol total (mg/dl) <sup>a</sup>	149,67 ± 26,77	151,97 ± 26,01	0,6
c-LDL (mg/dl) <sup>a</sup>	83,45 ± 23,62	80,25 ± 20,98	0,38
c-HDL (mg/dl)	46,4 (50,5)	57,6 (81,1)	0,000**
TG (mg/dl)	92 (177)	57 (105)	0,000**
TG/c-HDL	1,9 (7,4)	0,9 (3,3)	0,000**
GOT (UI/l)	21 (61)	22 (36)	0,56
GPT (UI/l)	16 (85)	13 (5)	0,000**
GGT (UI/l)	14 (44)	11 (10)	0,000**
UREA (mg/dl) <sup>a</sup>	27,29 ± 6,12	28,40 ± 5,07	0,23
Creatinina	0,50 (0,6)	0,55 (0,6)	0,64
Ácido úrico (mg/dl) <sup>a</sup>	5,29 ± 1,14	4,13 ± 1,00	0,000**
TSH (mU/L)	2,5 (7,1)	2,0 (5)	0,01*
Cortisol	9,4 (22,6)	9,6 (23)	0,96

a. Variables normales, medias y DE (T Student). Resto de variables no normalidad, mediana y rango (U-Mann Whitney)

\* Significación ≤0,01, \*\* significación ≤0,001

La mediana de insulinemia basal fue de 11,5 uUI/ml en obesos frente a 6,6 uUI/ml de los normopeso. También el índice HOMA muestra valores superiores en obesos, ambos de forma significativa. Considerando normal HOMA < 3, encontramos que solo 4 controles mostraban HOMA elevado frente a 42 casos (46,2% de los obesos, siendo p<0,001).

La HbA1c aun siendo normal en ambos grupos muestra diferencias en el límite de la significación estadística.

El colesterol total y c-LDL no muestra diferencias significativas entre obesos y normopeso. Muy pocos niños muestran valores de colesterol total >200

mg/dl o c-LDL >130 mg/dl, por lo que las diferencias no son significativas. No ocurre así con el c-HDL, significativamente inferior en obesos (46,4 vs 57,6 mg/dl), ni con los triglicéridos, significativamente superiores (92 vs 57 mg/dl). El 23% de los niños obesos presentan c-HDL menor de 40 mg/dl frente a 4,7 % de los sanos ( $p= 0,001$ ). El 43% de los obesos presentan TG de más de 100 mg/dl y 10% de ellos de más de 150 mg/dl, frente a ningún control ( $p<0,005$ ).

Las transaminasas son normales en ambos grupos, aunque las medianas de GPT y GGT muestran diferencias significativas entre obesos y normopeso (16 vs 13 y 14 vs 11,  $p <0,001$ , respectivamente). No hemos valorado la prevalencia de esteatosis hepática en nuestro estudio.

La función renal es normal en ambos grupos. El ácido úrico, aunque normal, también es más elevado en obesos. No observamos diferencias significativas por sexo ni en casos ni en controles ( $p > 0,05$ ). Solo 4 niños obesos (4%) presentan ácido úrico >7 mg/dl llegando hasta el 30% si consideramos un punto de corte > 5,5 mg/dl.

El perfil tiroideo muestra diferencias significativas dado la frecuencia de hipotiroidismo subclínico en los niños obesos. 10 niños obesos (10%) frente a 2 sanos mostraban TSH >5 mU/L. Una de las niñas del grupo control mostró TSH >10 mU/L siendo en el estudio posterior diagnosticada de hipotiroidismo autoinmune y por ello excluida del análisis (según criterios exclusión). Los niños con hipotiroidismo subclínico presentaron mayor IMC y p. cintura que el resto, pero las diferencias no fueron significativas estadísticamente, posiblemente por los pocos casos afectos.

La determinación de cortisol se realizó para descartar enfermedad de Cushing que pudiera pasar desapercibida por la clínica y el resultado es normal en casos y controles.

Teniendo en cuenta los criterios de IFD para síndrome metabólico en los mayores de 10 años, encontramos 25 niños obesos que los cumplen frente a ningún control ( $p < 0,001$ ). Esto supone una prevalencia (25/69) en los obesos mayores de 10 años del 36,2%.

Los valores de **parámetros inflamatorios** (IL-6, PCR) y **adipocinas** (adiponectina, resistina, Ghrelina y leptina) se muestran en la Tabla 20 (mediana y rango). En todos ellos se obtienen diferencias significativas entre niños obesos y normopeso. También se objetivaron cifras más elevadas en los niños y adolescentes obesos respecto a las **moléculas de adhesión** y funcionalidad endotelial (ICAM-1, VCAM-1)

Tabla 20: MARCADORES PROINFLAMATORIOS Y CITOQUINAS

Medianas (rango)	Casos (96)	Controles (68)	U Mann-Whitney p-valor
IL-6 (pg/ml)	3 (7)	2 (11,2)	0,000**
PCR (mg/L)	1,6 (57)	0,35 (37,5)	0,000**
Adiponectina ( $\mu$ g/ml)	23,1 (195)	38,97 (146,7)	0,000**
Resistina (ng/ml)	88,1 (373,9)	61,14 (185,5)	0,000**
Ghrelina (pg/ml)	7,6 (23,4)	12,15 (63,9)	0,000**
Ghrelina (pmol/L)	25,83 (77,2)	40,96 (215,6)	0,000**
Leptina ( $\mu$ g/L)	16,39 (54,6)	2,65 (13)	0,000**
ICAM-1 (ng/ml)	405,6 (7696,9)	92,96 (856,2)	0,000**
VCAM-1 (ng/ml)	720,7 (1785,8)	617,3 (774)	0,001**

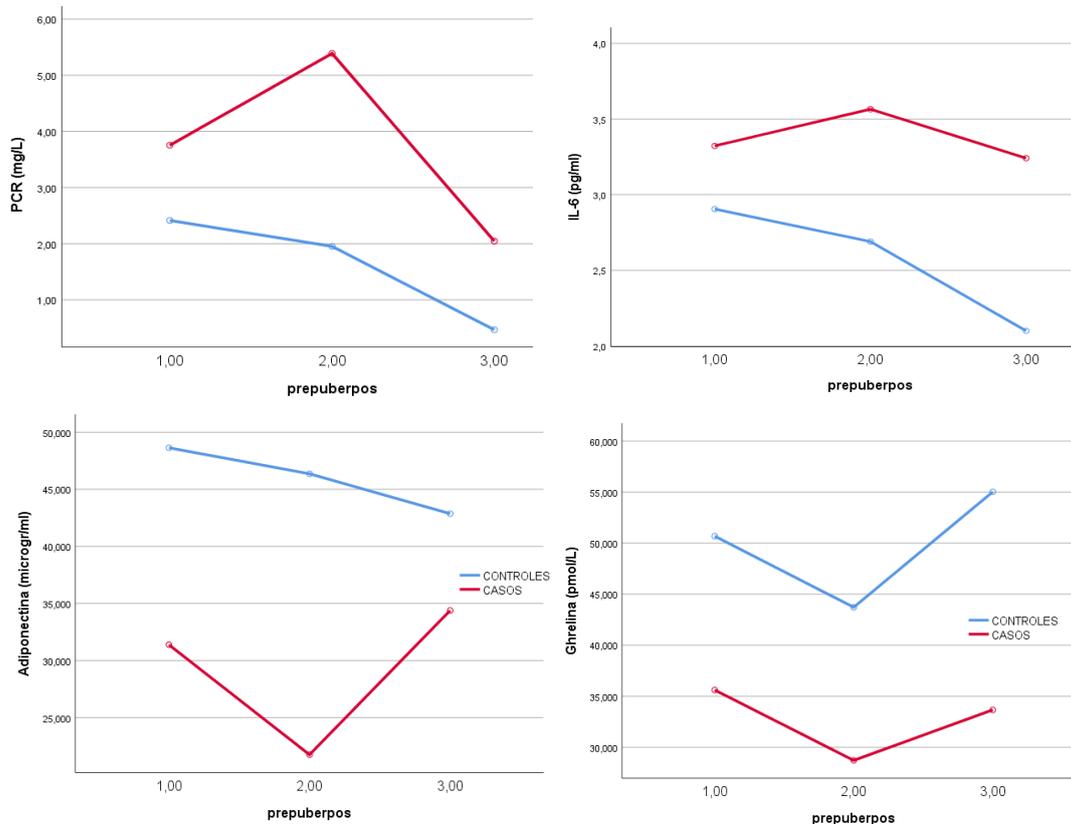
\*\* significación  $\leq 0,001$

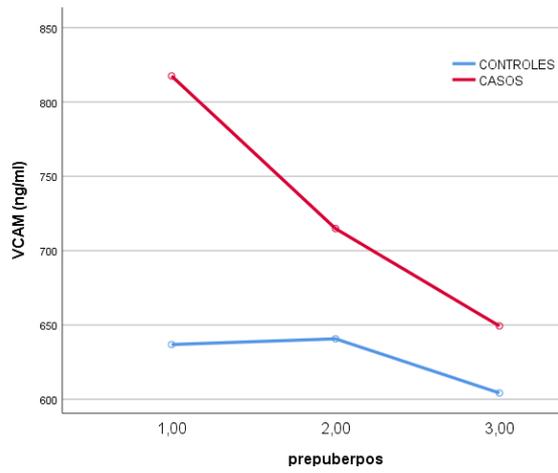
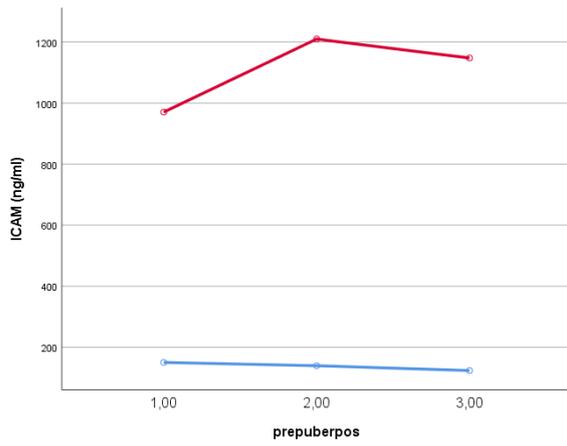
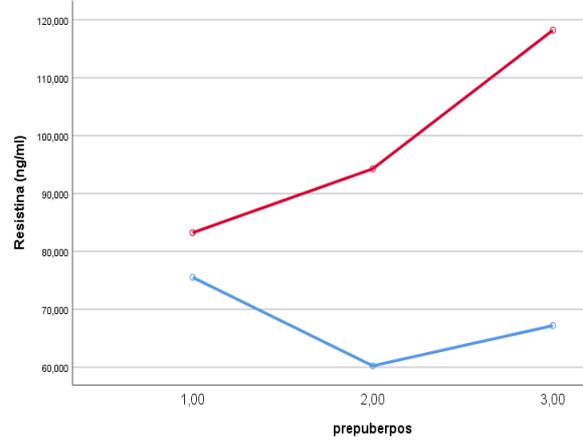
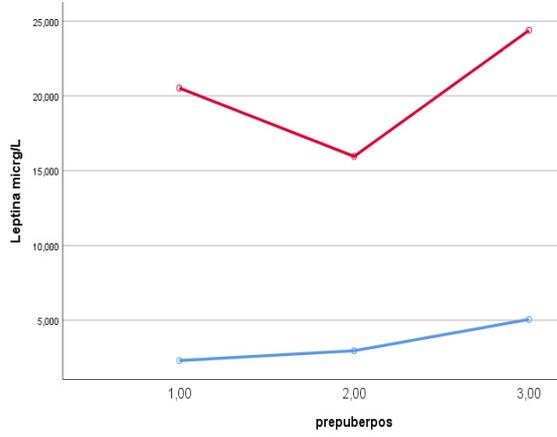
Las adipocinas presentan cierta dismorfia sexual. Así, leptina y adiponectina muestran cifras mayores en mujeres en relación con los estrógenos. Al estudiar adipocinas en nuestra muestra no se obtiene diferencias respecto al sexo ni en casos y ni en controles (ver Tabla 54, Anexo 12), a excepción de la leptina que sí muestra cifras mayores en niñas. Tampoco se objetiva diferencia respecto al sexo en los marcadores inflamatorios ni en las moléculas de adhesión (Tabla 54, Anexo 12).

Al ser analizados estos parámetros analíticos según el grupo y el estadio puberal, se manifiestan las diferencias comentadas previamente entre obesos

y controles y se puede observar otras peculiaridades (véase Figura 14). Por ejemplo, los marcadores inflamatorios (IL-6, PCR) disminuyen levemente al finalizar pubertad. La adiponectina es menor en niños controles pospúberes, no observando esta tendencia en los obesos. La Ghrelina muestra disminución, tanto en casos como controles, durante la pubertad para volver a aumentar al finalizar ésta. Las diferencias no son significativas entre pre y pospúberes (ver Tabla 55, Anexo 12). Leptina y resistina aumentan claramente en obesos al finalizar pubertad. Sin embargo, los cambios son menores en los controles. La molécula de adhesión ICAM-1 no presenta diferencias según el estadio puberal ni en obesos ni en normopeso. Pero VCAM-1 sí muestra valores menores en estadios puberales avanzados en los obesos.

Figura 14: MARCADORES PROINFLAMATORIOS Y CITOQUINAS SEGÚN ESTADIO PUBERAL





Para valorar la existencia de prediabetes y diabetes en ambos grupos se llevó a cabo una SOG en cada niño/adolescente, prueba diagnóstica más adecuada para ello. Obtuvimos datos en 89 casos y 63 controles. Las medianas y rangos se muestran en la Tabla 21. No todos los casos y controles realizaron la SOG, alguno se desestimó por aparición de vómitos, otros no la concluyeron y algunos padres la rechazaron. No la realizaron los controles 20, 26, 36, 45 y 64 y los casos 71, 96, 99, 133, 143, 147 y 149.

Como se observa en Tabla 21 los valores de glucemia a las 2 horas de la SOG, así como insulina basal, pico y total fueron significativamente superiores en obesos. No se obtuvieron diferencias respecto al índice insulínogénico.

Tabla 21: RESULTADO DE LA SOBRECARGA ORAL DE GLUCOSA

Medias y DE	Casos (89)	Controles (63)	P valor
Glucemia basal ayunas	90,6 ± 6,3	87,7 ± 7	0,029
Glucemia a 2 horas	117,4 ± 30,5	104,0 ± 18,0	0,001**
Insulina basal	14,2 ± 10,9	7,2 ± 3,9	0,000**
Insulina pico	156,3 ± 173,4	72,9 ± 56,6	0,000**
Insulina a 2 horas	121,7 ± 144,1	53,5 ± 42,9	0,000**
Insulina total	271,1 ± 293,2	127,4 ± 94,6	0,000**
Quicki	0,34 ± 0,06	0,37 ± 0,07	0,013
Índice insulínogénico 120 min <sup>a</sup>	4,20 ± 8,5	4,32 ± 10,5	0,93

a. Variable con distribución normal, aplicamos t-Student. Resto variables grupos no balanceados, se muestra test de Welch. \*\*Significación  $\leq 0,001$

El índice Quicki, indicador de RI, muestra diferencias significativas entre obesos y controles (0,32 vs 0,36) como ya se observaba en el HOMA. En ambos indicadores al calcular las medias por estadio puberal observamos diferencias, aumenta HOMA y disminuye Quicki. Como ya recogía García Cuartero <sup>124</sup>, los niños normopeso de nuestra muestra presentan un incremento en el índice HOMA hasta el estadio IV de Tanner, con leve reducción en estadio V. Esto no se observa en obesos donde persiste aumento del HOMA.

Se obtuvieron cifras en rango de intolerancia hidrocarbonada en 3 controles frente a 15 casos. Para conocer si se presentan relación estadística, se recurre a la prueba chi-cuadrado, a partir de su resultado ( $X^2= 5,1$ ,  $p <0,05$ ) se concluye que así es. Uno de los controles con intolerancia hidrocarbonada (cifra de glucemia en el límite, 141 mg/dl), precisó ampliar el estudio. La prueba se realizó durante un proceso gripal intercurrente con toma de mucolítico (aporte extra de glucosa), por lo que se repitió SOG, realizó test glucagón y estudio autoinmunidad de DM tipo 1 con resultados dentro de la normalidad. El HOMA era menor de 3 y no presentaba ningún otro criterio diagnóstico de síndrome metabólico para ser considerado como metabólicamente no saludable. Otra niña era hermana sana de una paciente afecta de síndrome de Turner, y el otro, un niño con talla baja no sindrómica en el que se había descartado déficit de GH. En ambos casos nos vimos obligados a repetir la SOG, con el consecuente perjuicio que supuso para los niños y ansiedad en las familias.

Solo una niña de 12 años en el grupo de los obesos fue diagnosticada de DM 2. Presentaba hiperinsulinismo y RI, además de hígado graso no alcohólico. Iniciamos tratamiento dietético intensivo con mejoría ponderal y de la SOG a cifras de intolerancia hidrocarbonada por lo que no hemos iniciado tratamiento farmacológico por el momento.

#### GROSOR INTIMA-MEDIA CAROTÍDEA

En la Tabla 22 se muestra la media del **grosor íntima-media carotídea** de casos y controles. Los niños obesos presentan mayor GIMc que los normopeso, siendo las diferencias significativas.

Tabla 22: GROSOR INTIMA MEDIA CAROTÍDEA

	Casos (76)	Controles (57)	p-valor
<b>GIM carotídea</b> (cm)	0,43 (0,15)	0,33 (0,15)	0,000**

Analizando por estadio puberal las diferencias se mantienen entre los grupos: GIMc en prepúberes obesos 0,41 mm vs normopeso 0,337 mm,  $p < 0,001$ ; GIMc en púberes obesos 0,42 vs 0,327,  $p < 0,001$  y GIMc en pospúberes obesos 0,43 vs 0,336. Los niños obesos prepúberes presentan menor GIMc que los púberes y pospúberes siendo entre ellos las diferencias significativas ( $p = 0,03$ ).

Al estudiar la influencia del sexo en el GIMc, no se haya diferencias en el conjunto de casos y controles (GIMc en niños  $0,39 \pm 0,05$  vs niñas  $0,37 \pm 0,05$  cm,  $p = 0,23$ ). Tampoco de forma independiente en ambos grupos.

Valorando la influencia de los antecedentes familiares se observa que los niños sin antecedentes de HTA muestran menor GIMc que aquellos con un padre afecto (GIMc  $0,37 \pm 0,05$  vs  $0,40 \pm 0,04$  cm,  $p = 0,001$ ) y ambos padres afectados (GIMc  $0,37 \pm 0,05$  vs  $0,41 \pm 0,05$  cm,  $p = 0,001$ ). No se encontró diferencias significativas en el GIM carotídea según los antecedentes familiares de obesidad, dislipemia, DM 2, SOP u otras enfermedades cardiovasculares. Tampoco respecto a los antecedentes personales de diabetes gestacional, tipo de lactancia o ser PEG (aunque incluimos muy pocos casos con este antecedente).

## 5.2. RESULTADOS DE VARIABILIDAD GLUCÉMICA

Respecto al estudio de la **variabilidad glucémica** mediante MCG los parámetros clásicos se resumen en la Tabla 23. En un niño control se tuvo que repetir la monitorización de glucosa por fallo en el sensor y en dos casos se repitió por caída del sensor antes de 4-5 días de registro.

Tabla 23: VARIABILIDAD GLUCÉMICA SEGÚN LOS PARÁMETROS CLÁSICOS.

	Casos (96)	Controles (67)	t-Student p-valor
Media glucemias $\bar{x}$ (mg/dl)	110,7 ± 9,9	110,75 ± 7,8	0,99
DE calcula sistema (mg/dl)	16,1 ± 3,8	16,1 ± 2,6	0,94
Coefficiente Variación %	14,6 ± 3,2	14,6 ± 2,6	0,93
GMI	5,48 ± 0,3	5,49 ± 0,3	0,84
RIC (mg/dl)	17,8 ± 4,5	17,7 ± 3,7	0,88
MAGE (mmol/L) <sup>a</sup>	0,9 ± 0,47	1,0 ± 0,18	0,002*
CONGA (mmol/L)	5,54 ± 0,7	5,52 ± 0,44	0,79
GRADE (mmol/L)	0,52 ± 0,19	0,52 ± 0,26	0,91
TIR % (70-180)	98,3 ± 2,2	98,8 ± 1,6	0,90
TIR % (70-140)	91,99 ± 6,8	93,10 ± 3,7	0,18
T. HIPOGLUCEMIA (<70)	1,28 ± 2,0	1,02 ± 1,7	0,39
T. HIPERGLUCEMIA (>140)	6,7 ± 6,8	5,8 ± 3,9	0,32
LBGi (mmol/L)	1,3 ± 1,5	1,0 ± 1	0,20
HBGI (mmol/L)	0,85 ± 0,7	0,74 ± 0,2	0,19
LI (mmol/L/h) <sup>a</sup>	0,91 ± 0,5	0,98 ± 0,2	0,002*
J.I. (mmol/L) <sup>2</sup>	16,1 ± 3,7	16,2 ± 2,1	0,99
MODD (mmol/L) <sup>a</sup>	0,83 ± 0,3	0,83 ± 0,1	0,04
M-VALUE (referido a 120 mg/dl)	1,5 ± 1,6	1,2 ± 1,5	0,24
ADRR (mmol/L)	4,2 ± 2,8	4,7 ± 1,9	0,23
MAG (mmol/L/h) <sup>a</sup>	1,9 ± 0,4	2,3 ± 0,4	0,001**

<sup>a</sup> No distribución normal, U-Mann Whitney. Resto T- Student

\* Significación ≤0,01, \*\* Significación ≤0,001

Como se observa en la Tabla 23 no se observan diferencias significativas en la VG entre niños obesos y normopeso: en ambos grupos la glucemia media es de 110,7 mg/dl, la DE media calculada por el sistema de 16,1 mg/dl y el CV similar de 14,6 %. El GMI (indicador de gestión glucosa) es de 5,48 ± 0,3 en casos y 5,49 ± 0,3% en controles.

La media de glucemia obtenida por MCG en niños es superior a la descrita en adultos sanos (95-104 mg/dl según grupo étnico)<sup>36,176</sup>.

La DE en adultos sanos según estudios previos es 13 mg/dl y en DM el objetivo < 33 mg/dl. El único estudio que incluye 20 niños sanos realizado en 2010<sup>177</sup> refería una DE en niños de 16,4 mg/dl, similar a la obtenida en el presente estudio y levemente superior a la de adultos. La DE se asocia de forma muy fuerte con el RIC ( $r=0,83$ ,  $p<0,001$ ) y de forma inversa al tiempo en normoglucemia, TIR 70-140 ( $r=-0,61$ ,  $p<0,001$ ).

El CV en adultos sanos es < 20 y en DM el objetivo de tratamiento es mantenerlo < 36%. El estudio previamente referido, preliminar con 20 niños, mostraba valores de normalidad del CV de 16% y en adultos de 14 %, similar a lo obtenido en nuestro estudio.

Rango intercuartílico revisado día a día permite diferenciar VG entre días en un individuo. Los valores reflejados en la Tabla 23 corresponden a la media de los RIC de cada niño para el periodo monitorizado y que, como vemos, son similares en obesos y sanos.

El parámetro CONGA refleja variabilidad intradía, que también está dentro de la normalidad según la literatura. Pero a diferencia de los adultos donde se considera adecuado CONGA-1  $4,6\pm 0,5$  mmol/L, los niños de nuestra muestra presentan valores discretamente más elevados ( $5,5\pm 0,6$  mmol/L). Sin embargo, este valor es inferior al observado en niños diabéticos ( $8,35$  mmol/L) empleando un sistema informático similar al nuestro.

El GRADE obtenido en niños es  $0,5\pm 0,2$  mmol/L, por tanto, no asociado a riesgo metabólico, pero es algo superior al descrito en adultos hispanos y caucásicos ( $0,2\pm 2$  mmol/L).

El tiempo en rango, en el programa del MCG Dexcom por defecto 70-180 mg/dl, muestra resultados similares ( $98,3-98,8\%$  en casos y controles respectivamente).

Acotando el TIR a las cifras consideradas normales en no diabéticos (70-140 mg/dl) tampoco se obtienen diferencias significativas. TIR 70-140 ha sido estudiado en población adulta con valores similares a los obtenidos en el presente estudio,  $93 \pm 7\%$ <sup>176</sup>. Tanto el porcentaje de tiempo que los niños pasan en hipoglucemia ( $< 70$  mg/dl) como en hiperglucemia ( $> 140$  mg/dl) es superior ligeramente en obesos, pero sin llegar a ser significativa la diferencia. De forma similar no hay diferencias entre las variables LBG1 y HBGI.

El J-Índice, que relaciona la glucosa con su variabilidad, no muestra diferencias significativas (16,17 de media en ambos grupos) y está dentro de lo que se considera buen control metabólico (10-20 (mmol/L)<sup>2</sup>).

M-value calculado para glucemia de 120 mg/dl, ideal sería de 0, como se observa es algo superior en obesos, pero sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas ( $1,5 \pm 1,6$  vs  $1,2 \pm 1,5$ ,  $p=0,24$ ). Si se calcula para una glucemia normal de 95 mg/dl, se obtiene un M-value de 5,56, también en consonancia con los valores de normalidad descritos en adultos<sup>36</sup>.

El rango promedio de riesgo diario o ADRR ( $4,2 \pm 2,8$  en normopeso vs  $4,7 \pm 1,9$  mmol/L en obesos) es similar en ambos grupos y superior al descrito en adultos (0,4-0,6 mmol/L).

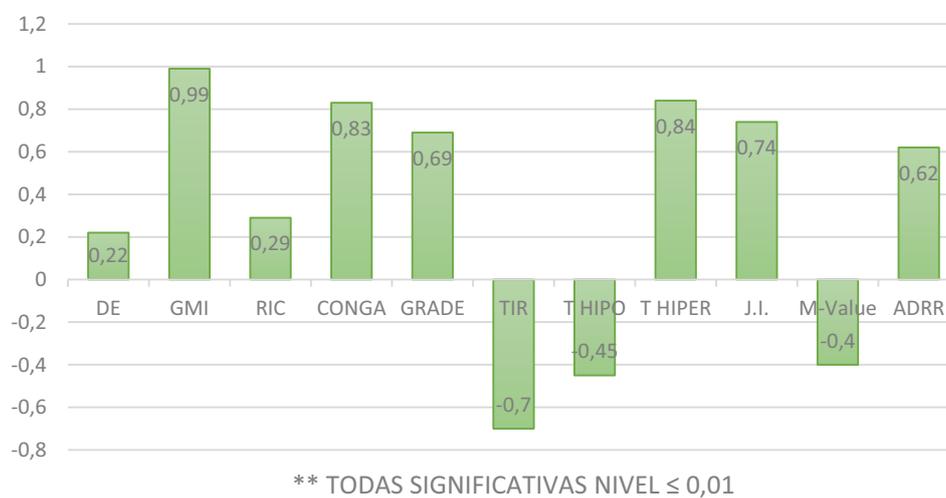
Los parámetros MAGE, LI, MODD y MAG no siguen una distribución normal por lo que si empleamos test no paramétricos (U Mann-Whitney) para valorar la existencia de diferencias y sí obtenemos algunas. El MAGE, media de incrementos o decrementos de la glucemia que exceden 1 DE la media, en los obesos oscila entre 0,50-1,37 y en controles 0,92-1,18 ( $p 0,002$ ). Pero en ambos grupos los rangos son más estrechos que en adultos sanos 0,7-2,1 mmol/L. Como ya indicamos se considera exceso de VG si MAGE  $> 2,2$  mmol/L = 40 mg/dl, que no se observa en la muestra de niños analizada.

La variabilidad intersemanal, valorada por el LI, la variabilidad entre días, valorada por MODD, y el MAG que tiene en cuenta la duración de las excursiones glucémicas, también son mayores en nuestros niños que en los adultos.

Las correlaciones entre los diferentes índices clásicos de VG se muestran en la Tabla 56 del Anexo 12. El interés de analizar estas correlaciones es establecer qué variables explicativas de la VG se van a emplear para estudiar la relación de ésta con la resistencia insulínica, prediabetes, marcadores inflamatorios y el resto de los factores de riesgo cardiovascular. No existe un consenso internacional sobre qué parámetros son los más adecuados y cada estudio valora algunos de ellos.

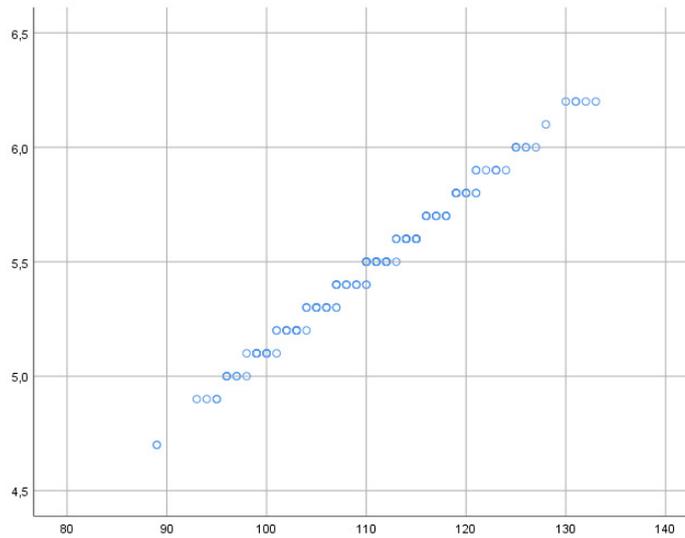
La glucemia media en el presente estudio se correlaciona con la mayoría de los parámetros de VG determinados (ver Figura 15), a excepción del L.I., MODD, MAG (miden variabilidad entre días).

Figura 15: CORRELACIONES GLUCEMIA MEDIA Y OTROS PARÁMETROS DE VG



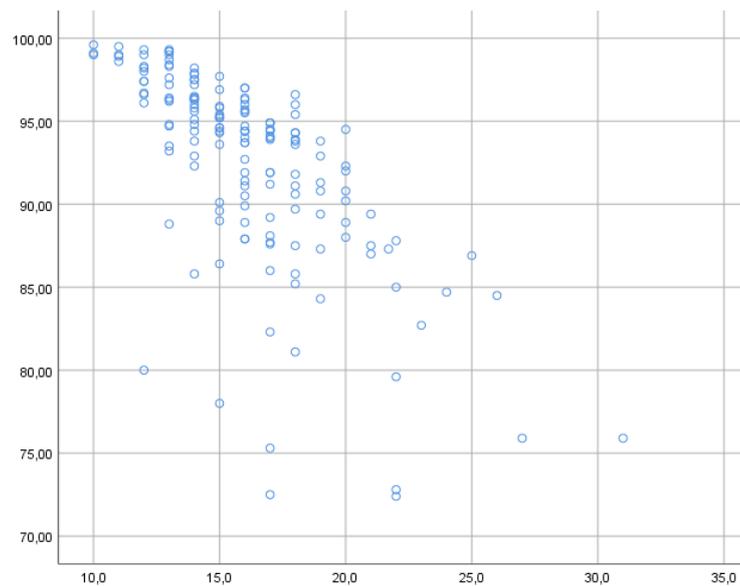
El GMI se calcula a partir de las glucemias medidas en la MCG, de ahí la correlación fuerte observada entre GMI y glucemia media (Figura 16).

Figura 16: CORRELACIÓN GMI Y GLUCEMIA MEDIA



La DE se asocia fuertemente con las medidas de tendencia central como el CV y RIC (Tabla 56 del Anexo 12) y se asocia positivamente con la mayoría de los parámetros de VG y de forma inversa con el TIR (Figura 17) como cabría esperar.

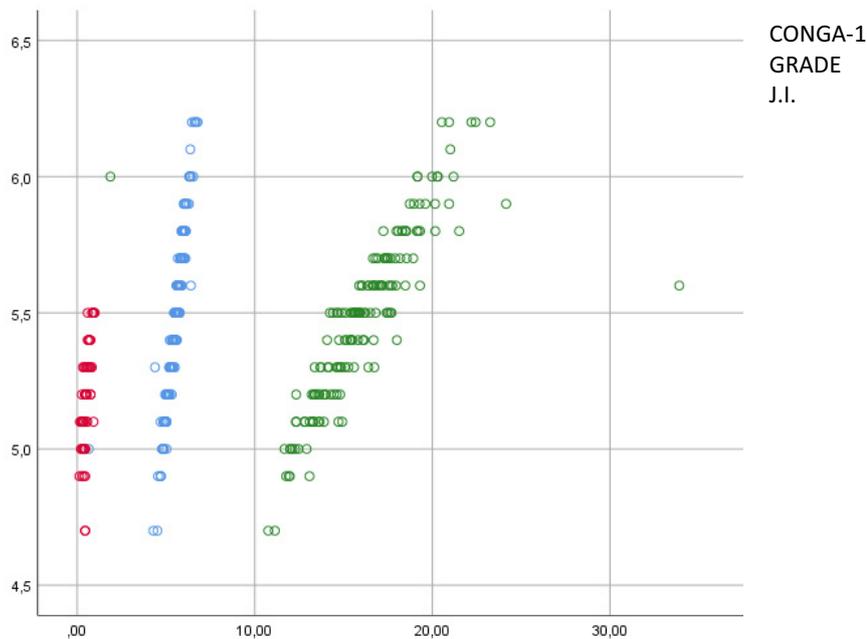
Figura 17: CORRELACIÓN DESVIACIÓN ESTÁNDAR Y TIEMPO EN RANGO



El GMI se correlaciona positivamente con todos los parámetros de VG: generales (ADRR), intradía (CONGA), indicador de riesgo metabólico (GRADE)... (ver Figura 18) y se correlaciona negativamente con tiempo en hipoglucemia y LBGI. El resto de las medidas centrales: coeficiente de variación y RIC se relacionan positivamente con la mayoría de los valores de VG, e inversamente con el TIR. A mayor tiempo en hipo e hiperglucemia (o sus correlatos LBGI y HBGI) menor TIR tanto si limitamos a normalidad 70-140 como ampliado 70-180 mg/dl.

Figura 18: CORRELACIÓN GMI Y VARIABILIDAD GLUCÉMICA INTRADÍA

GMI



La HbA1c, determinada en analítica sanguínea, nos informa de la exposición glucémica y es mayor cuanto mayor es la VG del paciente. También se obtuvo correlación positiva entre la HbA1c y la media de glucosa medida por MCG ( $r=0,28$ ,  $p$  0,001), la estimación a HbA1c que calcula el dispositivo ( $R= 0,27$ ,  $p$  0,001), el tiempo en hiperglucemia ( $r=0,20$ ,  $p$  0,013) e inversa con el TIR 70-140 ( $r= -0,17$ ,  $p$  0,03). Por todo ello, incluiremos este parámetro en el análisis posterior.

Nowicka y colaboradores establecieron que el punto de corte de HbA1c definitorio de DM 2 en los pacientes obesos infraestimaba su incidencia.<sup>29</sup> Y establecieron un grupo de riesgo con HbA1c 5,7-6,4 % que mostraba mayor riesgo de alteración glucémica en la SOG. De forma similar, en el presente estudio solo 10 niños obesos mostraban HbA1c en analítica > 5.5 %, presentan media de glucemia en MCG de 10 días, claramente superior al resto (119±7,4 vs 110,3 ±8,9, p=0,005) y un TIR inferior (88,2±8,7 vs 92,7 ±5,4., p=0,014), pero no prediabetes en la SOG. Analizaremos este subgrupo en el siguiente apartado con mayor profundidad.

Las medidas de variabilidad según Poincaré y DFA para 67 controles y 95 casos, medias y desviaciones típicas, se muestran en la Tabla 24. Esta tabla muestra también el resultado de la prueba de la t de Student para comparar las medias en ambos grupos. A la luz de los resultados se puede observar que las variables Em, área y excentricidad, muestran diferencias significativas entre ambos grupos (sus p-valores son claramente inferiores al nivel de significación  $\alpha = 0, 05$ ). SD1 y el área de la elipse superiores en controles sanos, los casos muestran mayor excentricidad. Los valores obtenidos para SD1 en ambos grupos son menores que los descritos en adultos sanos (3,1-3,7 vs 6,1) y los SD2 mayores (22 vs 16,1), indicativos de menor variabilidad a corto plazo y mayor a largo plazo en niños que en adultos.

Tabla 24: RESULTADOS VARIABILIDAD GLUCÉMICA POR DFA Y POINCARÉ

	Casos (95)	Controles (67)	p-valor
Em= SD1	3,08 ± 0,826	3,67 ± 0,732	4,37E-06**
EM=SD2	22,51 ± 5,402	22,56 ± 3,75	0,6990
Área	221,001 ± 85,35	263,77 ± 83,97	0,0011*
EX	7,527± 1,756	6,286 ± 1,161	7,24E-07**
DAF	1,013 ± 0,0522	1,003 ± 0,132	0,5580

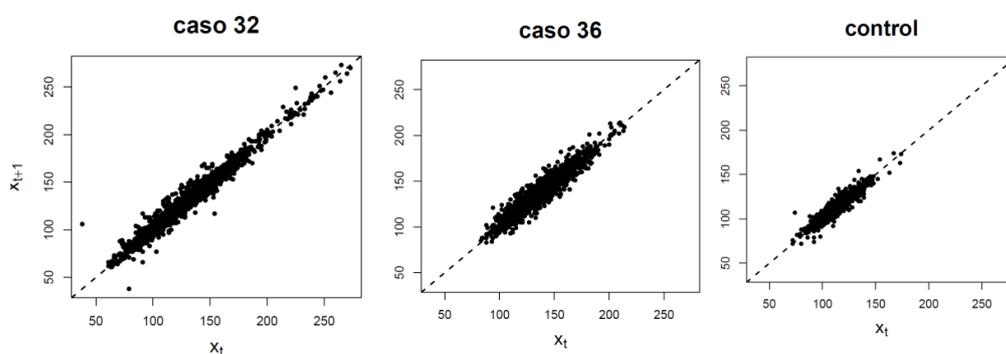
\* p < 0,01, \*\* p < 0,001

En el análisis de fluctuaciones sin tendencias (DFA) se obtiene un coeficiente  $\alpha$  en ambos grupos, sin diferencias, entorno a la unidad lo que significa que las series de datos son de elevada complejidad, muestran

autocorrelación negativa o gran probabilidad de cambio glucémico. Todo ello como corresponde a población no diabética. Estudios en adultos sanos obtienen valores de coeficiente  $\alpha$  de 1,2, frente a cifras  $> 1,5$  en DM 1 y 2.

Las Tablas 57 y 58 del Anexo 12 recogen las medidas de variabilidad glucémica de las MCG para los 67 controles y 95 casos. En la Figura 19 exponemos los ejemplos de las gráficas de Poincaré correspondientes a tres de los pacientes estudiados.

Figura 19: GRÁFICOS POINCARÉ NIÑOS A ESTUDIO.



Las dos primeras corresponden a dos niños obesos: la primera niña con criterios de DM tipo 2 tras la SOG y el segundo con hiperinsulinismo y normoglucemia. El tercer gráfico pertenece a un control sano con menor SD1 o eje menor de la elipse y SD2 o eje mayor, y por tanto, menor área y VG.

Al analizar las correlaciones de los parámetros clásicos de VG con DFA y Poincaré (Tabla 59 Anexo 12), se observa al igual que otros autores en adultos, correlación fuertemente positiva entre SD2 y la DE, CV y RIC. Es decir, la variabilidad a largo plazo es mayor cuanto mayor es la dispersión de los datos en torno a la media (Figura 20). Del mismo modo cuanto mayor es el % de tiempo que el niño está entre 70 y 140 mg/dl menor es la variabilidad a largo plazo, menor el área de dispersión del gráfico de Poincaré (Figura 21), y menor DFA.

Figura 20: RELACIÓN POINCARÉ SD2 CON VG PARÁMETROS CLÁSICOS  
SD2

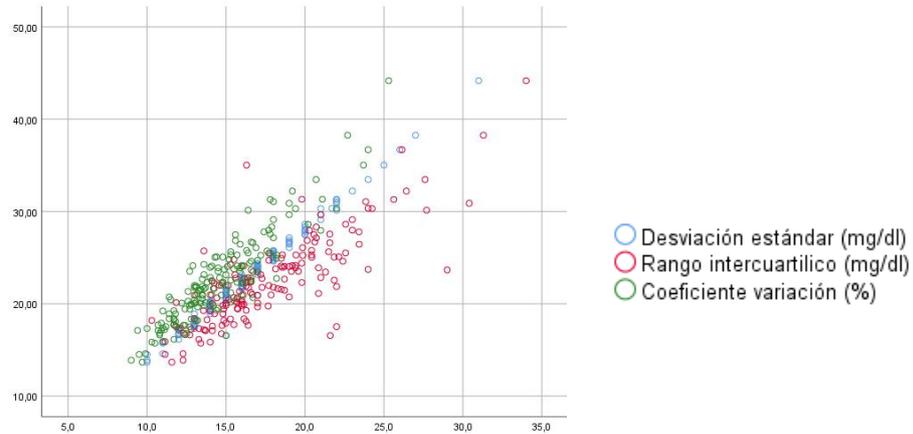
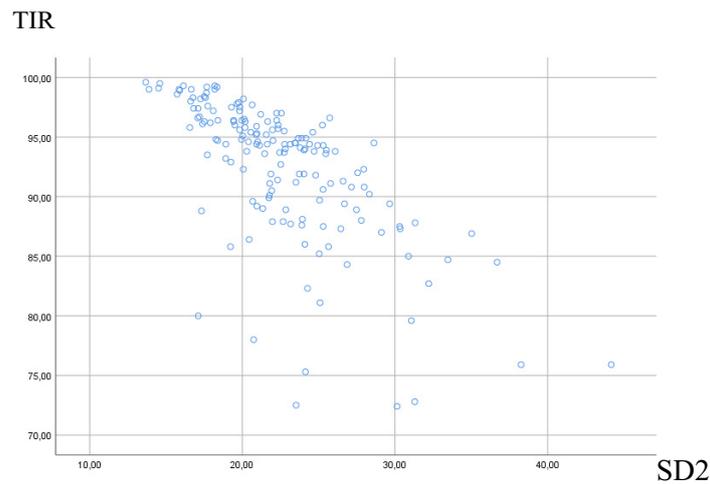
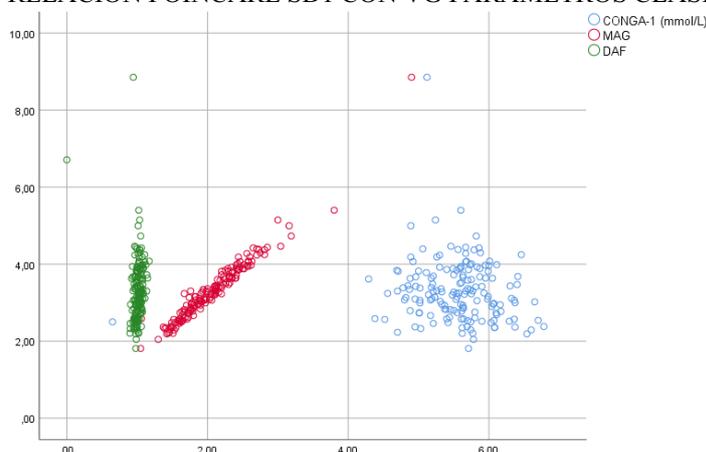


Figura 21: RELACIÓN TIR (70-140) CON POINCARÉ SD2



A diferencia de otros autores que obtenían en diabéticos correlación entre SD1 y CONGA, en el presente estudio se obtienen escasas correlaciones con este parámetro, posiblemente por la escasa variabilidad de las glucemias en la primera hora tras una determinación a diferencia de lo que ocurre en diabéticos. Sin embargo, sí se observa relación entre la variabilidad a corto plazo (SD1) y la variabilidad intradía que determina MAG, que tiene en cuenta la duración de los cambios (Figura 22).

Figura 22: RELACIÓN POINCARÉ SD1 CON VG PARÁMETROS CLÁSICOS



El área del gráfico de Poincaré, al ser un producto de SD1 y SD2, se correlaciona fuertemente con los mismos parámetros que ambos.

La variable GRADE no muestra correlaciones pues son muy pocos los niños en los que hemos podido determinarla.

Rodbard y colaboradores<sup>178</sup> observaron en pacientes DM 1 y DM 2 fuerte correlación entre TIR con GRADE o J-Índice, tiempo en hipoglucemia con LBG1 y tiempo en hiperglucemia con HBGI, TIR y J-Índice. Las correlaciones obtenidas en este trabajo están en consonancia con estas observaciones (ver Tabla 56 del Anexo 12).

La variabilidad a corto plazo tiene dos componentes fundamentales la intradía y la entre días. La intradía se determina con la DE y CV de cada día. En nuestro caso al determinarse la DE y CV medias para el periodo de monitorización, de 7-10 días, se infraestimarán la variabilidad sobre todo en los patrones con gran variabilidad de unos días a otros. Estos parámetros muestran alta correlación con la HbA1c, son empleados por la mayoría de los autores<sup>35,179,180</sup> y, aunque no muestren diferencias significativas entre nuestros grupos, sí se correlacionan con el resto de parámetros de VG como hemos analizado, por todo ello serán incluidos

en nuestro análisis. Se obvia el J-índice pues relaciona media y DE, y muestra menor correlación con otros parámetros que éstos.

El parámetro M-value se descarta para el análisis posterior por su escasa relevancia en personas sanas, ya que se ha calculado para valorar las lecturas alejadas de 120 mg/dl. Para valorar la amplitud del cambio glucémico emplearemos el clásico parámetro MAGE, previamente analizado en múltiples estudios e incluso en un pequeño grupo de adolescentes sanos y obesos por Dasari en su relación con marcadores inflamatorios<sup>50</sup>. Sin embargo, tanto M-value como MAGE están descentrados hacia la hiperglucemia por ello se cuestiona su utilidad en individuos sanos.

Dentro de la VG intradía también se valorará la variable MAG, pues tiene en cuenta la duración de las excursiones<sup>181</sup>, muestra diferencias significativas entre sanos y obesos en nuestro estudio y tiene escasa correlación con el resto de los parámetros de VG, a diferencia del CONGA-1.

El TIR 70-140 es una medida de la calidad del control glucémico, como también lo es el parámetro GRADE, y tiene en cuenta el tiempo. El GRADE no se va a emplear dado el escaso número de pacientes en los que se obtuvo y posiblemente por ello la escasa correlación con otros parámetros de VG (Tablas 58 y 61 de Anexo 12). Se empleará el TIR 70-140 dado su correlación negativa con el resto de las variables de VG y extrapolando la importancia que del TIR ha adquirido en los consensos internacionales para valorar el control metabólico en diabéticos. Para simplificar análisis se excluirá también el RIC, con fuerte correlación negativa con el TIR.

Como marcador de VG entre días se estudiará MODD pues también tiene en cuenta amplitud y duración de los cambios y se correlaciona fuertemente con el índice de labilidad glucémica. Y dado que la hipoglucemia es, por sí misma, un factor de riesgo cardiovascular, consideraremos también la variable LBGI<sup>35,182</sup>. Como variables de los gráficos de Poincaré se evaluará SD1 y SD2, pues EX y área derivan de estos. SD1 no muestra diferencias entre normopeso y obesos y escasa correlación con otros parámetros a diferencia de SD2 que se correlaciona fuertemente con muchos de ellos. Y como marcador de la complejidad de la serie se revisará el coeficiente del DFA.

En resumen, para los siguientes análisis se empleará los resultados de HbA1c, glucemia media, DE, CV, TIR 70-140, MAGE, MAG, MODD, LBGI, SD1, SD2 y DFA.

### 5.3. ANALISIS DE FACTORES RELACIONADOS CON VG

#### VG SEGÚN ANTECEDENTES, SEXO, EDAD Y PUBERTAD

En el conjunto de la muestra no se observan grandes diferencias en la **VG respecto al sexo**, como puede observarse en la Tabla 25. Las niñas presentan mayor VG intradía sin que las diferencias sean significativas.

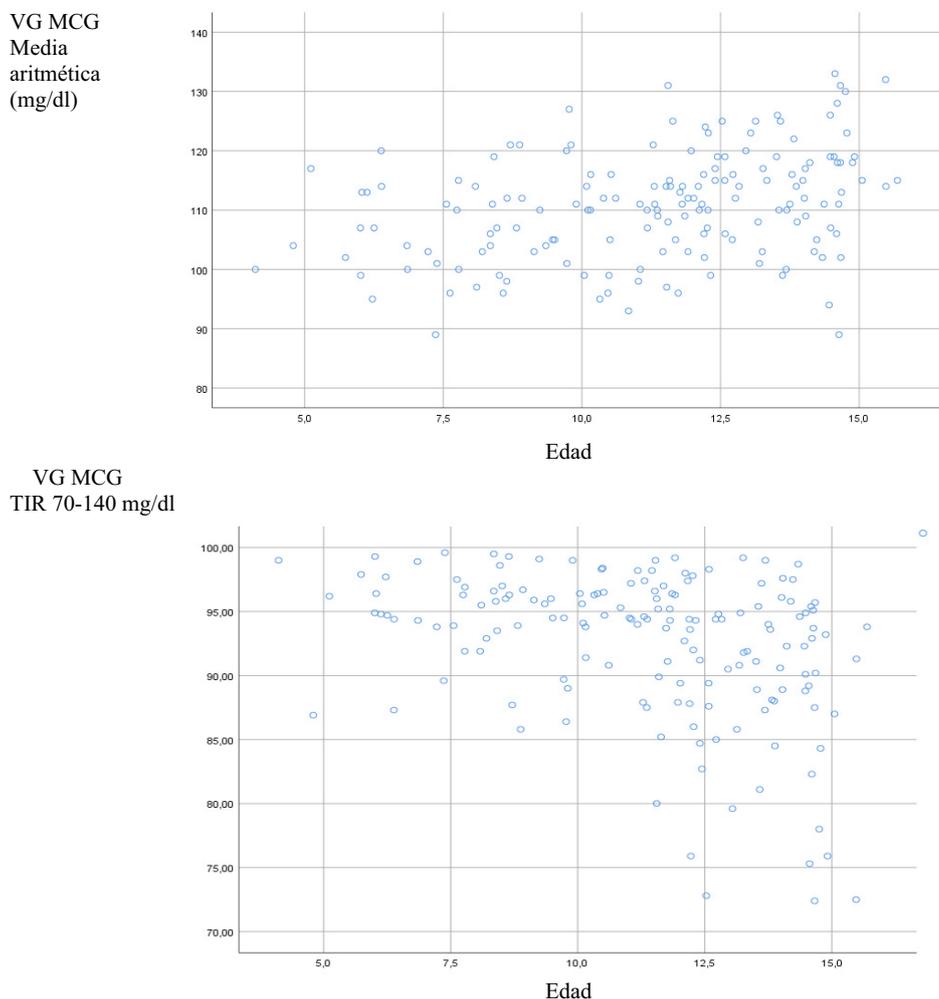
Tabla 25: PRINCIPALES PARÁMETROS DE VG SEGÚN EL SEXO.

MCG	Niños (78)	Niñas (85)	T Student p-valor
Media glucemias $\bar{x}$ (mg/dl)	110,9 ± 9,7	110,5 ± 8,5	0,78
DE (mg/dl)	16,3 ± 3,4	15,9 ± 3,2	0,51
Coefficiente Variación %	14,7 ± 3	14,5 ± 2,9	0,64
TIR % (70-140)	92,0 ± 6,5	92,8 ± 4,9	0,38
MAGE (mmol/L)	0,93 ± 0,17	1,03 ± 0,49	0,09
MODD (mmol/L)	0,82 ± 0,17	0,84 ± 0,31	0,74
MAG (mmol/L/h)	2 ± 0,5	2 ± 0,5	0,48
LBGI (mmol/L)	1,3 ± 1,5	1,1 ± 1,1	0,37
SD1=eM	3,27 ± 0,8	3,36 ± 0,8	0,48
SD2=EM	22,8 ± 4,8	22,3 ± 4,7	0,48
DFA	0,99 ± 1,2	1,01 ± 0,05	0,15
<b>HbA1c</b>	5,2 ± 0,26	5,2 ± 0,24	0,97

Sin embargo, analizando de forma separada el grupo pospúber sí se objetivan diferencias según el sexo. En varones pospúberes la glucemia media es superior que en mujeres (119,4±10 vs 112±8 mg/dl, p=0,015) y el TIR 70-140 es menor (84,8±8 vs 91,2±5, p=0,001).

Analizando la **VG según la edad** de los niños a estudio, se obtiene una correlación muy débil positiva con la glucemia media ( $r= 0,35$ ,  $p<0,001$ ) como puede observarse en la Figura 23. También existe correlación entre la edad y DE ( $r= 0,21$ ,  $p 0,007$ ), MODD ( $r= 0,18$ ,  $p 0,02$ ) y SD2 ( $r= 0,21$ ,  $p 0,006$ ). La relación es negativa con TIR 70-140 ( $r=-0,37$ ,  $p<0,001$ ) (véase Figura 23). Es decir, con la edad aumenta la glucemia media, variabilidad entre días y a largo plazo, disminuyendo el TIR. Y no se observa correlación con el resto de las variables: CV, MAGE, MAG, LBGI, SD1, DFA; ni con HbA1c.

Figura 23: INFLUENCIA DE LA EDAD EN GLUCEMIA MEDIA Y TIR POR MCG.



Para conocer si los indicadores de VG más relevantes guardan relación con el **estadio puberal** se recurre a la prueba ANOVA de 1 factor fijo (Tabla 26 y 60 del Anexo 12) después de comprobar el cumplimiento de los supuestos de Normalidad y Homogeneidad de las varianzas.

En la Tabla 60 del anexo se ha analizado la VG por cada estadio de Tanner mientras que en la Tabla 26 se han agrupado los niños en 3 grupos (prepuberes, púberes y pospúberes). El ANOVA muestra diferencias significativas en la media glucémica, DE, CV, TIR, RIC, ADRR, HBGI, LI, MODD, SD2, DAF entre los diferentes estadios de Tanner. No se observan

diferencias significativas en HbA1c sanguínea, MAGE, LBGi ni MAG. Realizando comparaciones múltiples, tanto la prueba de Dunnett, como las de Tukey y Scheffe, muestran que los niños prepúberes presentan medias significativamente menores que los pospúberes (como puede apreciarse en la Figura 44, Anexo 12). Por lo tanto, sí se detectan diferencias en la VG según el estadio puberal.

Tabla 26: VARIABILIDAD GLUCÉMICA SEGÚN ESTADIO PUBERAL

MCG	Estadio puberal (Tanner)			ANOVA p-valor
	I (58)	II-IV (50)	V (55)	
Glucemia media	107,3	111,1	114,1	0,000**
DE (mg/dl)	15,5	15,4	17,5	0,001**
CV %	14,4	14,4	15,4	0,029
TIR % (70-140)	94,4	93,5	89,4	0,000**
MAGE (mmol/L)	0,9	0,98	1,04	0,33
ADRR (mmol/L)	3,8	4,01	5,4	0,001**
MODD (mmol/L)	0,7	0,80	0,91	0,009*
MAG (mmol/L/h)	2	2	2,1	0,28
LBGI (mmol/L)	1,4	0,95	1,2	0,19
SD1=eM	3,3	3,2	3,4	0,48
SD2=EM	21,5	21,6	24,4	0,001**
DFA	0,9	0,98	1,03	0,012
<b>HbA1c</b>	5,19	5,2	5,2	0,93

\*\* Significación a nivel < 0,001 \* Significación nivel ≤ 0,01

Al valorar la influencia de los **antecedentes familiares** de los niños estudiados en la VG, no se objetivan diferencias en función de la existencia de antecedentes familiares de obesidad, HTA o dislipemia. Se han realizado los correspondientes contrastes de medias entre grupos mediante la prueba de t- Student según consta en Tabla 61 del Anexo 12.

Sin embargo, sí se demuestra relación de la VG con los antecedentes familiares de DM 2 (Tabla 27). Los niños con familiares diabéticos presentan mayor VG: mayor DE, CV, MAGE, MODD, ADRR y mayor dispersión en gráficos de Poincaré; así como menor TIR 70-140 mg/dl. Pero no muestran diferencias en la glucemia media ni HbA1c, y no cumplen

criterios de diabetes. No hay diferencias en la complejidad de las series (DFA).

Tabla 27: ANTECEDENTES FAMILIARES DE DIABETES Y VARIABILIDAD GLUCÉMICA

<b>MCG</b>	Antecedentes DM2 (90)	No familiares DM2 (74)	T Student p-valor
Glucemia media (mg/dl)	110,8 ± 9,6	110,6 ± 8,5	0,89
DE (mg/dl)	16,7 ± 3,4	15,3 ± 3	0,006*
Coefficiente Variación %	15,2 ± 2,9	13,9 ± 2,8	0,006*
TIR % (70-140)	91,5 ± 6	93,5 ± 5	0,03
MAGE (mmol/L)	1,05 ± 0,5	0,9 ± 0,2	0,02
MODD (mmol/L)	0,88 ± 0,31	0,77 ± 0,15	0,008*
ADRR (mmol/L)	4,8 ± 2,8	3,9 ± 1,9	0,03
MAG (mmol/L/h)	2,1 ± 0,4	1,9 ± 0,5	0,07
LBG1 (mmol/L)	1,2 ± 1,1	1,1 ± 1,5	0,53
SD1=eM	3,4 ± 0,7	3,2 ± 0,9	0,05
SD2=EM	23,5 ± 4,8	21,3 ± 4,4	0,004*
DFA	1,01 ± 0,11	1,00 ± 0,05	0,42
<b>HbA1c</b>	5,2 ± 0,25	5,2 ± 0,24	0,37

\* significación < 0,01

Otro de los factores que se ha implicado en el riesgo de diabetes es la diabetes gestacional materna. En los niños y adolescentes estudiados no se obtuvieron diferencias, en ningún parámetro de VG, entre aquellos cuyas madres presentaron diabetes gestacional durante su gestación y los que no la presentaron (Tabla 62 del Anexo 12).

## VG Y ADIPOSIDAD

Estudiando la **VG según el grado de adiposidad** no se obtiene correlación en los niños sanos, respecto a ningún parámetro (Tabla 63 del Anexo 12).

Sin embargo, en los obesos sí se encuentra correlación. El IMC guarda relación moderadamente débil y positiva con Media, DE, CV, MAGE, MODD, ADRR, SD2 y DFA, mientras que es inversa con TIR. El índice de tejido graso medido por bioimpedanciometría (FTI) muestra las mismas asociaciones. No se observa correlación del índice cintura cadera con ningún parámetro de VG. El % grasa central y visceral se correlacionan de forma débil y solo con algunos parámetros de VG (ver Tabla 28). No objetivamos diferencias respecto al riesgo de hipoglucemia ni en la HbA1c según el grado de adiposidad.

Tabla 28: CORRELACIÓN VARIABILIDAD GLUCÉMICA Y ADIPOSIDAD EN NIÑOS OBESOS.

R/ p-valor	Media	DE	CV	MAGE	MODD	ADRR	SD1	SD2	DFA	TIR
IMC	0,30 *	0,38 **	0,27 *	0,27 *	0,44 **	0,27 *	0,06 0,53	0,35 **	0,31 *	-0,42 **
IMT	0,08 0,45	0,15 0,14	0,14 0,16	0,15 0,13	0,19 0,07	0,09 0,36	0,11 0,26	0,12 0,24	0,05 0,58	-0,11 0,28
PC	0,30 *	0,28 *	0,15 0,13	0,07 0,49	0,31 *	0,19 0,06	-0,19 0,06	0,28 *	0,25 0,015	-0,34 **
ICC	-0,09 0,39	-0,016 0,89	0,015 0,89	-0,21 0,04	-0,21 0,04	-0,14 0,18	-0,12 0,22	0,01 0,95	-0,08 0,41	0,09 0,34
% grasa pliegue	-0,09 0,35	-0,09 0,35	-0,029 0,78	-0,07 0,51	-0,09 0,35	-0,12 0,25	-0,04 0,68	-0,10 0,32	-0,12 0,22	0,14 0,16
FTI	0,25 0,02	0,26 0,012	0,19 0,07	0,26 0,013	0,40 **	0,21 0,05	-0,04 0,70	0,24 0,02	0,26 0,011	-0,29 *
% grasa central	0,26 *	0,16 0,11	0,07 0,52	0,17 0,09	0,21 0,04	0,24 0,02	0,07 0,51	0,14 0,17	0,18 0,08	-0,22 0,03
% grasa visceral	0,13 0,20	0,14 0,18	0,09 0,34	-0,05 0,61	0,10 0,33	0,02 0,85	-0,22 0,03	0,16 0,13	0,06 0,56	-0,19 0,06

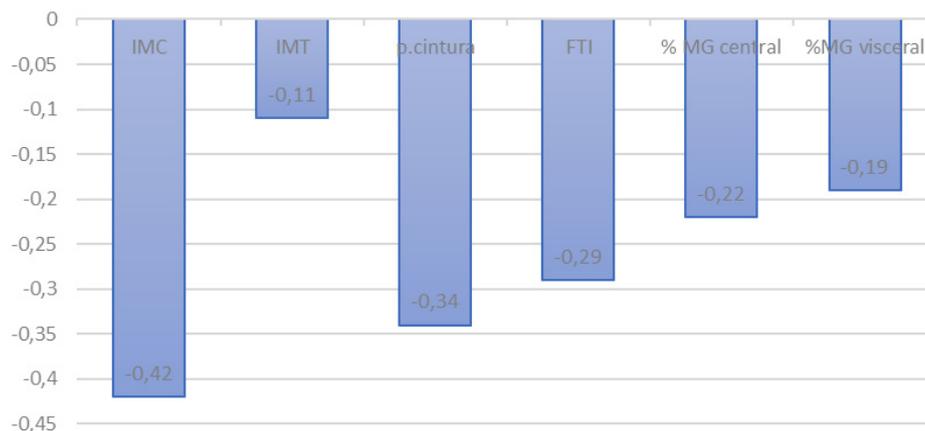
Correlación Spearman dado variables antropométricas no siguen distribución normal

\*\* Correlación significativa nivel < 0,001 (bilateral)

\* Correlación significativa nivel ≤ 0,01 (bilateral)

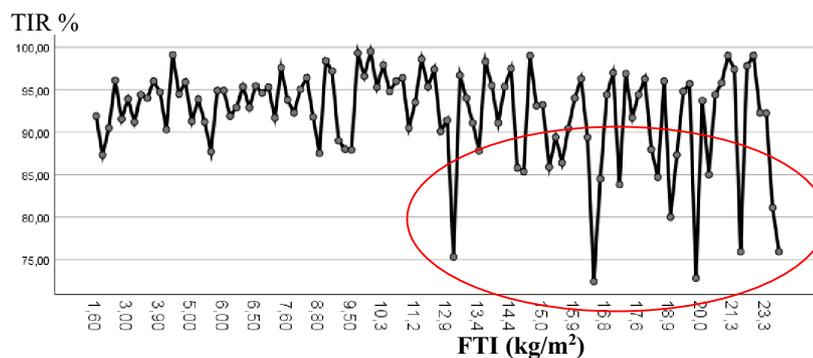
De nuevo se observa que el TIR 70-140 es buen representante de la VG relacionándose tanto con el grado de adiposidad como con la grasa central y visceral (véase también Figura 24).

Figura 24: CORRELACIÓN ENTRE TIR 70-140 Y ADIPOSIDAD



En la Figura 25 puede observarse como algunos obesos con mayor cantidad de tejido adiposo por m<sup>2</sup> presentan menor TIR.

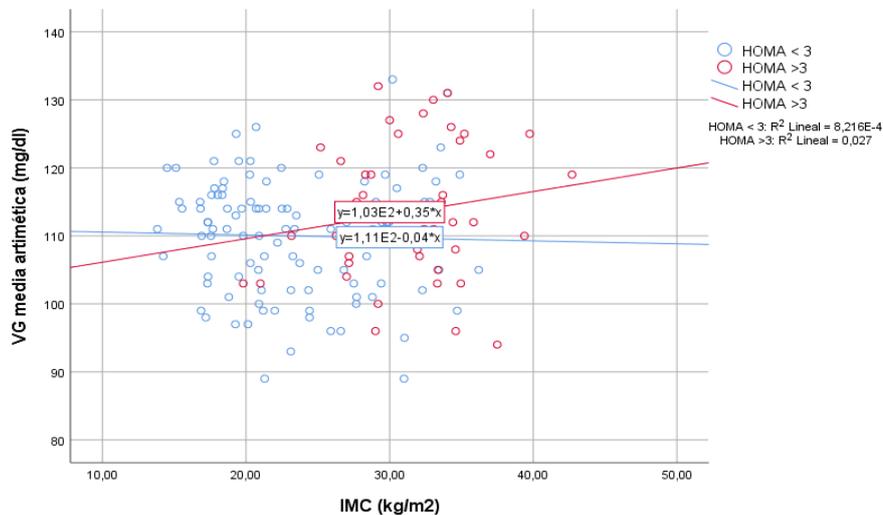
Figura 25: TIR 70-140 SEGÚN EL TEJIDO GRASO POR BIA.



Pero estas correlaciones débiles podrían deberse a que las personas obesas presentan mayor RI y como consecuencia mayor VG. De este modo, se decide estudiar si el aumento de IMC produce cambios de VG diferentes en los 2 grupos de obesos, con y sin RI ( $HOMA < 3$  o  $\geq 3$ ). Se presenta la relación entre las 3 variables estudiadas en las Figuras 26 y 27.

En la Figura 26 se puede observar que en el grupo HOMA <3 el cambio de IMC no produce cambio sobre la glucemia media de la MCG al mantenerse constante en torno a 110 unidades, mientras que dentro del grupo HOMA>3, se ha encontrado que el aumento del IMC produce un incremento mayor del VG respecto al grupo HOMA <3. Y se puede observar mayor incremento a partir de un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>.

FIGURA 26: INTERACCIÓN RI-IMC EN MEDIA ARITMÉTICA.



Para valorar la interacción de estos dos factores en la VG (glucemia media) se procedió a realizar un análisis ANCOVA, que permite explicar si la VG es diferente en los grupos de HOMA aislando el efecto de IMC. Esta prueba no se puede utilizar si la covariable IMC y HOMA presentan interacción, es decir, si las pendientes de ambos grupos no son paralelas. El análisis ANCOVA o la regresión lineal múltiple permiten responder si la relación de la VG y la covariable son iguales estadísticamente en ambos grupos. Previamente se ha comprobado el cumplimiento del supuesto de homocedasticidad mediante el test de Levene. El resultado de la prueba ANCOVA se presenta en la Tabla 29.

Al inicio de la tabla se indica que el efecto interacción entre la covariable y el factor presenta un p-valor=0.231, por tanto, se puede concluir que estadísticamente el incremento del IMC no produce un cambio estadísticamente diferente en los 2 grupos de HOMA de estudio. Es decir, el efecto que observamos en la figura 26 no es estadísticamente significativo p =0,231.

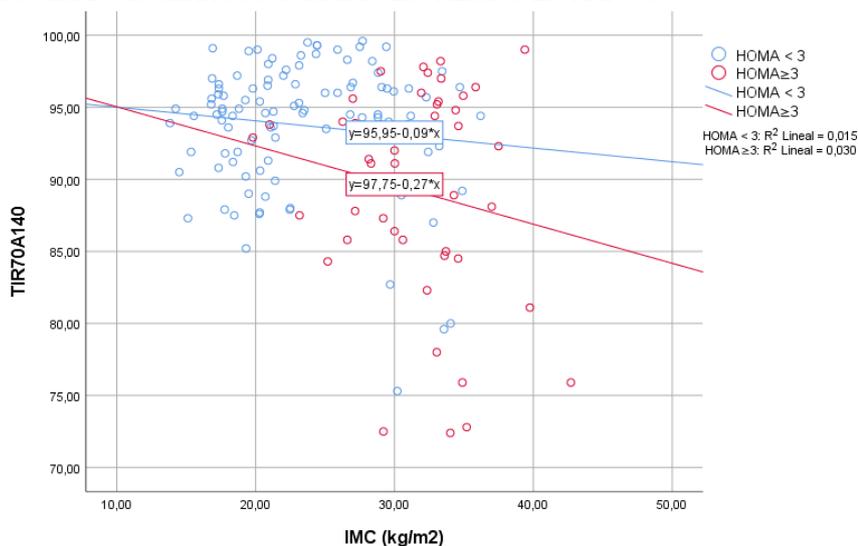
Tabla 29: RESULTADO ANCOVA GLUCEMIA MEDIA

Residuals	Min	1Q	Median	3Q	Max
	-21.6450	-6.4653	0.7393	5.8015	23.3135
Coefficients	Estimate	Std Error	t value	Pr(> t )	
Intercept	110.98173	3.67998	30.158	<2e-16 **	
HOMA>3	-8.31608	9.79377	-0.849	0.397	
IMCkgm2	-0.04289	0.15202	-0.282	0.778	
HOMA>3: IMC	0.38910	0.32322	1.204	<b>0.231</b>	
Residual standard error: 8.932 on 150 degrees of freedom (10 observations deleted due to missingness)					
Multiple R-squared: 0.0432			Adjusted R-squared: 0.02407		
F-statistic: 2.258 on 3 and 150 DF			p-value: 0.08405		

\*\* 0.001

Para la variable TIR 70-140 mg/dl también se observa en la Figura 27 cómo el TIR decrece más en niños con RI, HOMA >3, respecto a aquellos con HOMA<3, cuando crece el IMC.

FIGURA 27: INTERACCIÓN RI-IMC EN TIEMPO EN RANGO.



Sin embargo, esta diferencia tampoco es significativa como vemos en la Tabla 30 (información aportada por la prueba ANCOVA).

Tabla 30: RESULTADO ANCOVA TIR 70-140

Residuals	Min	1Q	Median	3Q	Max
	-17.7978	-3.3672	0.8504	3.3703	11.9442
Coefficients	Estimate	Std Error	t value	Pr(> t )	
Intercept	95.95388	2.24735	42.696	<2e-16 **	
HOMA>3	1.79374	5.98103	0.300	0.765	
IMCkgm2	-0.09457	0.09284	-1.019	0.310	
HOMA>3: IMC	-0.17693	0.19739	-0.896	<b>0.372</b>	
Residual standard error: 5.455 on 150 degrees of freedom (10 observations deleted due to missingness)					
Multiple R-squared: 0.1463			Adjusted R-squared: 0.1292		
F-statistic: 8.565 on 3 and 150 DF			p-value: 2.756e-05		

\*\* 0.001

Por todo lo anterior, podemos afirmar que la cantidad de varianza del TIR explicada por el índice HOMA y el IMC es del 13% (R ajustado 0,1292), mientras que estos factores solo explican el 2,4% de la varianza de la media glucémica (R ajustada ANCOVA, Tabla 29: 0.02407).

## VG Y RESISTENCIA A INSULINA

Para valorar la **relación entre VG y marcadores de resistencia a insulina** se procede a realizar una primera aproximación mediante estudio de correlaciones. Las correlaciones, Pearson para las variables que cumplen Normalidad y Spearman cuando se detecta su ausencia, de la muestra completa se presentan en la Tabla 64 del Anexo 12. Las correlaciones en los niños obesos se muestran en la Tabla 31. Destaca una relación positiva débil de la glucemia media determinada por MCG y todos los parámetros: glucemia e insulina en ayunas, índices de RI como HOMA y glucemia-insulinemia tras la SOG. La correlación es negativa con QUICKI, es decir, a mayor RI, mayor índice HOMA y menor QUICKI, mayor glucemia media en la MCG de 7 y 10 días. También destaca la ausencia de correlación entre el índice insulinogénico con el resto de los parámetros de VG, excepto la glucemia media.

Tabla 31: CORRELACIÓN VG Y RESISTENCIA A INSULINA EN NIÑOS OBESOS.

	MCG media	DE	CV	MAGE <sup>a</sup>	MODD <sup>a</sup>	ADRR	MAG <sup>a</sup>	SD1	SD2	DAF	TIR
Glucosa Ayunas	0,27 *	-0,02 0,87	-0,13 0,22	-0,07 0,51	0,05 0,62	0,08 0,45	-0,20 0,05	-0,26 *	0,01 0,95	0,02 0,84	-0,14 0,17
Insulina ayuno (uUI/ml) <sup>a</sup>	0,25 *	0,36 **	0,25 *	0,19 0,07	0,40 **	0,17 0,10	0,17 0,24	0,07 0,5	0,36 **	0,33 *	-0,40 **
HOMA <sup>a</sup>	0,21 0,05	0,31 *	0,23 0,02	0,19 0,07	0,40 **	0,29 *	0,12 0,24	0,07 0,5	0,34 *	0,32 *	-0,39 **
QUICKI <sup>a</sup>	-0,21 0,04	-0,31 *	-0,22 0,04	-0,19 0,07	-0,39 **	-0,17 0,10	-0,12 0,25	-0,07 0,52	-0,31 *	-0,27 *	0,29 *
SOG Glucemia 2h <sup>a</sup>	0,30 *	0,43 **	0,17 0,11	0,08 0,49	0,36 **	0,27 *	-0,03 0,78	-0,07 0,49	0,44 **	0,45 **	-0,33 *
SOG insulina total <sup>a</sup>	0,32 *	0,31 *	0,19 0,06	0,15 0,15	0,32 *	0,28 *	0,05 0,60	0,00 0,99	0,32 *	0,35 **	-0,36 **
I. insulinog. 120 min	0,22 0,03	-0,02 0,86	-0,11 0,29	-0,01 0,91	0,03 0,74	0,14 0,17	-0,05 0,62	-0,02 0,84	-0,03 0,77	-0,01 0,98	-0,13 0,19

\*\* Correlación significativa nivel < 0,001 (bilateral)

\* Correlación significativa nivel < 0,01 (bilateral)

a. Correlación Spearman, el resto Pearson.

La RI hepática o en ayunas determinada por insulina basal, HOMA y QUICKI vemos se correlaciona de forma débil con los parámetros de VG, excepto con MAGE, MAG y SD1. La RI se puede observar se relaciona de forma positiva con la variabilidad a largo plazo de los gráficos de Poincaré (SD2) y con la pérdida de complejidad de la curva glucémica (DFA).

Respecto a la hiperinsulinemia y cifras de glucemia tras la SOG también se relacionan de forma positiva con la VG: media, DE, MODD, ADRR, SD2, DFA y TIR.

El TIR 70-140, fácil de obtener en MCG, también se correlaciona de forma negativa con la RI, hiperinsulinemia y glucemia a las 2 horas de la SOG.

Ante los resultados anteriores se realiza el análisis de VG (comparación de medias mediante T-Student o U-Mann Whitney en función de las variables) entre los grupos de niños obesos con y sin resistencia a insulina, definida por  $HOMA > 3$  (ver Tabla 32). 42 niños obesos cumplían el criterio de  $HOMA > 3$ , aproximadamente la mitad.

Tabla 32: RESISTENCIA INSULÍNICA Y VARIABILIDAD GLUCÉMICA

MCG	HOMA > 3 (42)	HOMA < 3 (49)	P valor
Glucemia media (mg/dl)	113,9 ± 9,9	108,8 ± 9,3	<b>0,012</b>
DE (mg/dl) <sup>a</sup>	16,5 (13)	14 (13)	<b>0,001**</b>
Coefficiente Variación %	15,6 ± 3,6	13,8 ± 2,7	<b>0,01*</b>
TIR % (70-140) <sup>a</sup>	91,1 (26)	94,8 (24)	<b>0,001**</b>
MAGE (mmol/L)	1,0 ± 0,3	0,95 ± 0,6	0,61
MODD (mmol/L) <sup>a</sup>	0,82 (2,6)	0,75 (0,5)	<b>0,001**</b>
ADRR (mmol/L)	5,3 ± 3,5	3,5 ± 1,9	<b>0,005*</b>
MAG (mmol/L/h)	2,0 ± 0,6	1,8 ± 0,3	<b>0,03</b>
LBGI (mmol/L)	1,4 ± 1,5	1,3 ± 1,6	0,79
SD1=eM	3,2 ± 1,1	2,9 ± 0,5	0,10
SD2=EM <sup>a</sup>	24,7 ± 6	20,9 ± 4,2	<b>0,002*</b>
DFA <sup>a</sup>	1,03 ± 0,05	0,9 ± 0,04	<b>0,002*</b>
<b>HbA1c</b>	5,24 ± 0,23	5,25 ± 0,28	0,79

Diferencias significativas \*\* ≤ 0,001, \* ≤ 0,01

a. U Mann Whitney, resto T - Student.

Tanto la glucemia media, como la dispersión de los datos en torno a la media son mayores en los niños con criterios de RI. En TIR es menor en ellos de forma significativa. MODD, ADRR, variabilidad a largo plazo en gráfico Poincaré y DFA son significativamente superiores en obesos con RI.

El mismo análisis fue repetido considerando QUICKI menor 0,3 (aunque solo 11 obesos lo cumplían) y las mismas diferencias fueron halladas. Los niños con Quicki patológico mostraban mayor glucemia media en MCG, menor TIR y mayor MODD, SD2, DAF.

Para valorar la interacción del HOMA y estadio puberal en la VG (TIR y glucemia media) realizamos un ANCOVA cuyos resultados se muestran en las Tablas 65 y 66 del Anexo 12. No se objetiva efecto de interacción  $p < 0,01$ , tampoco con estadio de Tanner. Además, podemos decir que el 22,7% de la varianza del TIR (R ajustada 0,2277) y el 10,3% de la varianza de la glucemia media (R ajustada 0,103) se pueden explicar por RI (HOMA) y estadio Tanner.

Como se observaba en la Tabla 31, se obtenía correlación positiva entre los índices de VG y la SOG: insulina total, insulina a las 2 horas y glucemia a las 2 horas. Se procedió por tanto a analizar cuántos niños cumplían los criterios de prediabetes y diabetes según la SOG. Se detectaron 15 niños obesos con intolerancia hidrocarbonada y una niña fue diagnosticada de DM 2. En este caso se inició tratamiento dietético y actualmente recibe también tratamiento farmacológico con un análogo de GLP-1. En la Tabla 33 se muestran resultados de los niños con intolerancia hidrocarbonada comparándolos con el resto de obesos.

Tabla 33: INTOLERANCIA HIDROCARBONADA Y RI.

Niños obesos	Intolerancia hidrocarbonada (15)	Normoglucemia (74)	p-valor
<b>Insulina basal</b>	18,3 (33)	10,5 (78)	0,001**
<b>HOMA</b>	3,9 (7,9)	2,3 (17,5)	0,001**
<b>Insulina total SOG</b>	400,1 (1109)	146,4 (1507)	0,001**
<b>QUICKI</b>	0,31 (0,09)	0,33 (0,54)	0,001**
<b>I. insulinogénico 120 min<sup>a</sup></b>	3,3 ± 2,1	4,5 ± 9,4	0,64

a. T Student, el resto no distribución normal U-Mann Whitney.

Diferencias significativas \*\* ≤ 0,001, \* ≤ 0,01

Este grupo con alteración ya patente del metabolismo glucémico, muestra mayor insulinemia tras la SOG, pero también mayor RI en ayunas. Sin embargo, no se observan diferencias en el índice insulinogénico a 120 min. Es decir, mantienen glucemia en rango no diabético por el incremento de secreción insulínica, aunque ya es menor que en el resto de obesos. La única paciente ya diabética sí presentaba índice insulinogénico disminuido, de 1,2.

La VG de este grupo se muestra en la Tabla 34. En ellos se obtiene mayor glucemia media y DE, menor TIR y variabilidad a largo plazo en los gráficos de Poincaré, pero la HbA1c es normal, no cumplen criterios de diabetes.

Tabla 34: VG EN NIÑOS CON INTOLERANCIA HIDROCARBONADA EN SOG

MCG	Intolerancia HdC (15)	Obesos sin intolerancia HdC (74)	p-valor
Glucemia media (mg/dl)	113,5 ± 10	110,8 ± 10	0,34
DE (mg/dl)	18,5 ± 4,9	15,7 ± 3,5	0,01*
Coefficiente Variación %	16,3 ± 3,5	14,3 ± 3,1	0,03
TIR % (70-140)	88,9 ± 9,4	92,1 ± 6,2	0,09
MAGE (mmol/L)	1,0 ± 0,25	0,98 ± 0,5	0,81
MODD (mmol/L)	0,97 ± 0,3	0,81 ± 0,3	0,07
ADRR (mmol/L)	5,1 ± 2,7	4,3 ± 0,9	0,33
MAG (mmol/L/h)	1,9 ± 0,3	1,9 ± 0,5	0,86
LBG1 (mmol/L)	1,1 ± 0,8	1,4 ± 1,7	0,54
SD1=eM	2,98 ± 0,5	3,1 ± 0,9	0,58
SD2=EM <sup>a</sup>	26,1 ± 7	22 ± 4,9	0,02
DFA <sup>a</sup>	1,1 ± 0,05	1 ± 0,05	0,01*
HbA1c	5,3 ± 0,2	5,2 ± 0,2	0,64

a. U-Mann Whitney. Resto t student. Diferencias significativas \* ≤ 0,01

Para profundizar en los **factores determinantes de la RI** valoraremos la influencia del sexo, estadio puberal, grado de adiposidad o si se asocia o no a otras alteraciones metabólicas. Respecto al **sexo** no se objetivan grandes diferencias en la RI del total de la muestra, ni analizando de forma separada a los niños obesos (Tabla 35). Observamos un índice insulínico superior en niñas, siendo la diferencia significativa en el grupo de niños obesos.

Tabla 35: RESISTENCIA INSULÍNICA Y SEXO

RI controles	Niños (27)	Niñas (36)	T Student p-valor
Insulina basal	7,3 ± 3,8	7,2 ± 4,1	0,89
HOMA	1,6 ± 0,9	1,5 ± 0,9	0,73
Glucemia 2 h tras SOG	106,5 ± 14,8	102,2 ± 20	0,36
Insulina total SOG	105,5 ± 64	143,1 ± 109,6	0,12
QUICKI	0,37 ± 0,09	0,36 ± 0,04	0,49
I. insulínico 120 min	2,8 ± 6,3	5,3 ± 12,6	0,37
RI obesos	Niños (48)	Niñas (43)	P valor
Insulina basal	14,5 ± 12,7	13,9 ± 8,8	0,79
HOMA	3,2 ± 2,8	3,1 ± 2	0,76
Glucemia 2 h tras SOG	117,5 ± 28	117,2 ± 33	0,97
Insulina total SOG	271,2 ± 309	270,9 ± 278	0,99
QUICKI	0,34 ± 0,05	0,34 ± 0,08	0,61
I. insulínico 120 min	2,3 ± 5,6	6,3 ± 10,6	0,02

La RI sí difiere según el **estadio puberal**. Como se puede apreciar en la Tabla 36, los niños sanos presentan mayor RI durante la pubertad para reducirse en estadio V de Tanner (ver Figura 45, Anexo 12).

Tabla 36: RESISTENCIA INSULÍNICA Y ESTADIO PUBERAL.

	Estadio puberal (Tanner)			Kruskal Wallis p-valor
	I (22)	II-IV (21)	V (20)	
<b>RI controles</b>				
HOMA	1,1 (4)	1,9 (3)	1,7 (4)	0,017
Insulina basal	5,6 (15)	8,9 (14)	7,4 (19)	0,014
Insulina total SOG	68 (113)	127 (373)	117 (449)	0,001**
Glucemia 2 h tras SOG	104 (63)	109 (99)	95 (55)	0,13
QUICKI	0,37 (0,16)	0,34 (0,15)	0,35 (0,5)	0,002
I. insulínogénico 120 min	0,8 (12)	2,1 (10)	4,1 (82)	0,001**
<b>RI obesos</b>				
HOMA	2,6 (9)	2,7 (8)	3,3 (17)	0,05
Insulina basal	11,7 (37)	11,5 (36)	14,8 (78)	0,03
Insulina total SOG	120 (933)	163 (1314)	201 (1483)	0,01*
Glucemia 2 h tras SOG	110,5 (91)	110,5 (112)	121 (180)	0,39
QUICKI	0,34 (0,3)	0,33 (0,2)	0,34 (0,5)	0,05
I. insulínogénico 120 min	1,8 (62)	2,9 (37)	2,9 (44)	0,20

Diferencias significativas \*\*  $\leq 0,001$ , \*  $\leq 0,01$

Las cifras de insulina basal y total tras SOG, HOMA y QUICKI, muestran diferencias significativas según el grupo puberal. La glucemia a las 2 h de la SOG también es acorde a esta mayor RI durante la pubertad, aunque las diferencias no sean significativas. El índice insulínogénico a los 120 min, sin embargo, empeora tras la pubertad.

En los niños obesos esta mejoría de RI pospuberal se pierde y los obesos pospúberes muestran claro empeoramiento de la RI respecto a los prepuberales (ver Figura 45, Anexo 12).

La RI es mayor según el grado de obesidad como puede deducirse de los resultados de la Tabla 37. Aunque no se observa alto grado de correlación (pues ninguna R es  $> 0,70$ ), todos los parámetros generales de **adiposidad** (IMC, IMC z-score, IMT, % masa grasa por pliegues) se relacionan de forma positiva con la RI en ayunas, hiperinsulinismo e incluso la glucemia a

las 2 horas de la SOG (Figura 46 Anexo 12). También se observa correlación fuerte positiva con la obesidad central (perímetro cintura, ICC, % masa grasa central por bioimpedanciometría) y con la obesidad visceral. El índice insulinogénico muestra menor relación con la adiposidad (ver Tabla 37). Hemos representado las correlaciones para el total de la muestra, pero éstas se mantienen en los niños obesos analizados de forma independiente.

Tabla 37: RESISTENCIA INSULÍNICA Y ADIPOSIDAD.

	IMC	IMC z-score	IMT	P. cintura	ICC	% G pliegues	FTI	% G. central	% G. visceral
Insulina (uUI/ml)	0,54 **	0,39 **	0,45 **	0,52 **	0,20 *	0,39 **	0,56 **	0,46 **	0,41 **
Insulina total SOG	0,50 **	0,29 **	0,34 **	0,48 *	0,14 0,08	0,37 **	0,45 **	0,45 **	0,32 **
HOMA	0,55 **	0,40 **	0,46 **	0,52 **	0,21 *	0,41 **	0,56 **	0,46 **	0,41 **
QUICKI	-0,52 **	-0,37 **	-0,43 **	-0,50 **	-0,18 0,02	-0,39 **	-0,54 **	-0,45 **	-0,39 **
Glucemia 2h SOG	0,29 *	0,21 *	0,27 *	0,29 *	0,20 *	0,19 0,02	0,26 *	0,27 *	0,37 **
I. insulinog. 120 min	0,26 *	0,09 0,25	0,11 0,17	0,24 *	-0,06 0,42	0,18 0,02	0,20 0,016	0,17 0,04	0,06 0,47

Correlación Spearman

\*\* Significativa nivel  $\leq 0,001$  (bilateral)

\* Significativa nivel  $\leq 0,01$  (bilateral)

La insulina disminuye los TG circulantes, promueve su almacenamiento en el tejido adiposo, estimula la lipogénesis e inhibe la lipólisis. De ahí que en situaciones de RI aumenten los TG en sangre y empeore el hígado graso.

En el presente estudio (ver Tabla 38) se obtuvo correlación positiva entre HOMA y las cifras de TG, GGT y GPT y negativa con c-HDL. También el cociente TG/c-HDL muestra asociación con resistencia a insulina.

Del mismo modo, el índice QUICKI se correlaciona negativamente con las cifras de TG, GGT y GPT y positivamente con c-HDL.

No obtenemos correlación del índice insulinogénico con otros parámetros metabólicos.

Revisando asimismo otras **alteraciones metabólicas** también se observa correlación con hiperuricemia y no con alteraciones tiroideas o cifras de cortisol plasmático.

Tabla 38: RESISTENCIA INSULÍNICA, PERFIL LIPÍDICO Y HEPÁTICO.

R p-valor	cHDL	TG	TG/cHDL	GOT	GPT	GGT	Ácido úrico	TSH
Insulina (uUI/ml)	-0,31 **	0,41 **	0,43 **	-0,31 **	0,25 **	0,55 **	0,42 **	0,12 0,12
Insulina total SOG	-0,30 **	0,43 **	0,44 **	-0,29 **	0,10 0,22	0,36**	0,47 **	0,03 0,74
HOMA	-0,30 **	0,41 **	0,43 **	-0,31 **	0,25 **	0,55 **	0,43 **	0,12 0,12
QUICKI	0,27 **	-0,39 **	-0,41 **	0,32 **	-0,25 **	-0,52 **	-0,42 **	-0,13 0,09
Glucemia 2h SOG	-0,30 **	0,33 **	0,38 **	0,10 0,22	0,21 *	0,31 **	0,47 **	0,03 0,66
I. insulinog. 120 min	-0,15 0,05	0,23 **	0,25 **	-0,19 *	0,05 0,57	0,05 0,53	0,31 **	-0,05 0,87

Correlación Spearman

\*\* Significativa nivel  $\leq 0,001$  (bilateral)

\* Significativa nivel  $\leq 0,01$  (bilateral)

Al valorar los resultados de la VG, concretamente la HbA1c, se diferenciaba un subgrupo de obesos (10 niños) con HbA1c  $> 5,5$  %, y por tanto mayor exposición hiperglucémica. En un análisis pormenorizado de este grupo de niños obesos (Tabla 67

del Anexo 12) se objetiva mayor VG en la MCG que en el resto de obesos siendo mayor glucemia media ( $119 \pm 7,4$  vs  $109,9 \pm 9,7$  mg/dl,  $p= 0,004$ ), menor TIR 70-140 ( $88,2 \pm 8,7$  vs  $92 \pm 5,4$ ,  $p=0,07$ ), mayor tiempo en hiperglucemia ( $11,4 \pm 8,5$  vs  $6,1 \pm 5,4$  mg/dl,  $p= 0,02$ ) y CONGA-1, ( $6$  vs  $5,5$  mmol/L,  $p= 0,03$ ), con menor tiempo en hipoglucemia ( $0,4$  vs  $1,4\%$ ,  $p 0,004$ ).

No presentan prediabetes tras la SOG, pero sí se observa en ellos incremento en la secreción de insulina tras la SOG; siendo la insulina total 214 (1090) vs 149 (871) en resto de obesos,  $p= 0,06$ . Es decir, el hiperinsulinismo secundario a la hiperglucemia conseguiría mantener las cifras de glucosa

dentro de rango no diabético tras la SOG. En ellos, si bien existe RI, ésta no muestra diferencias significativas, al resto de obesos, al comparar HOMA o Quíckí: 3,2 vs 3,1 y 0,33 vs 0,34 respectivamente.

El grado de obesidad (IMC, IMT, % grasa subcutánea, central y visceral) es mayor en estos pacientes que en el resto de los niños obesos pero las diferencias no son significativas.

Del mismo modo, presentan diferencias en los marcadores inflamatorios, citoquinas y moléculas de adhesión respecto al resto de obesos, siendo solo algunas de ellas significativas: IL-6 mayor ( $4,6 \pm 2$  vs  $3,2 \pm 1,5$ ,  $p= 0,01$ ), menor adiponectina ( $22 \pm 12$  vs  $30 \pm 28$ ,  $p 0,33$ ), mayor leptina (mediana 18 (25) vs 16 (54),  $p 0,47$ ) e ICAM ( $1609 \pm 2676$  vs  $974 \pm 1438$ ,  $p 0,26$ ).

## VG Y DISLIPEMIA

En niños diabéticos se ha relacionado **VG con el perfil lipídico**, mayor VG con menor cHDL. Como se ha comentado previamente la resistencia a insulina sí muestra relación positiva con la VG y con la dislipemia, por ello se postula que actuaría como variable de interacción entre ambas.

Al valorar la relación entre el perfil lipídico y la VG en nuestra muestra de 96 niños obesos objetivamos algunas correlaciones débiles y contradictorias (Tabla 39). Así el cLDL muestra relación inversa débil con glucemia media, MODD, ADRR, MAG, SD1, SD2 y positiva TIR. Pero al controlar por la existencia de RI (HOMA como factor de confusión), no se observa ninguna correlación entre VG y perfil lipídico, son pues variables independientes.

Tabla 39: VARIABILIDAD GLUCÉMICA Y PERFIL LIPÍDICO NIÑOS OBESOS

R p-valor	MCG media	DE	CV	MAGE	MODD	ADRR	MAG	SD1	SD2	DAF	TIR
cLDL	-0,15 0,06	-0,18 0,02	-0,11 0,17	-0,05 0,55	-0,17 0,04	-0,14 0,08	-0,15 0,06	-0,15 0,06	-0,18 0,03	-0,12 0,14	0,18 0,02
cHDL	-0,13 0,09	-0,09 0,28	-0,03 0,69	0,11 0,16	-0,02 0,83	-0,02 0,81	0,34 **	0,39 **	-0,06 0,48	-0,06 0,46	0,20 0,013
TG	0,07 0,37	0,12 0,13	0,06 0,42	-0,07 0,38	0,03 0,72	-0,02 0,78	-0,30 **	-0,33 **	0,09 0,23	0,01 0,92	-0,14 0,08
TG/ cHDL	0,09 0,22	0,12 0,13	0,06 0,48	-0,09 0,23	0,02 0,80	-0,01 0,86	-0,36 **	-0,39 **	0,09 0,23	0,02 0,77	-0,17 0,02
GGT	0,09 0,25	-0,03 0,72	-0,08 0,32	-0,15 0,06	-0,04 0,59	-0,04 0,62	-0,21 *	-0,25 *	-0,03 0,72	-0,04 0,63	-0,04 0,65

Correlación Spearman

\*\* Significativa nivel  $\leq 0,001$  (bilateral)

\* Significativa nivel  $\leq 0,01$  (bilateral)

## VG Y ALTERACIONES DE PRESIÓN ARTERIAL

Estudios en niños y adultos con diabetes mellitus 1 muestran cómo el mal control glucémico y mayor VG se asocian a incremento de la PA tanto clínica como por MAPA. Los resultados son más controvertidos respecto a la relación entre VG y PA en los DM 2. Y pocos son los estudios que valoran VG y PA en individuos sin alteraciones diagnosticadas del metabolismo glucídico. A priori, como no se han obtenido grandes diferencias en la VG entre niños obesos y normopeso, se podría pensar que tampoco se hallaran respecto a las alteraciones de PA observadas en obesos.

Se realiza una primera aproximación mediante estudio de correlación lineal entre los parámetros de **VG y la PA** clínica y por MAPA (disponible Tabla 68 de Anexo 12). Solo existe una correlación débil negativa entre el tiempo en rango (70-140) y PAS clínica ( $r = -0,26$ ,  $p 0,001$ ) y por MAPA: con mPAS 24 horas  $r = -0,25$ ,  $p 0,003$ ; con mPAS actividad  $r = -0,2$ ,  $p 0,015$ ; con mPAS descanso  $r = -0,17$ ,  $p 0,046$ . No se observa relación con PAD ni con el resto de los parámetros de VG. Esto se observa tanto en conjunto poblacional como estudiando solo a los obesos.

Posteriormente se analizan las diferencias según las alteraciones encontradas en la PA en niños de la muestra. En la Tabla 40 se expresan las medias de VG agrupando a los pacientes según la clasificación de la PA: HTA de bata blanca con MAPA normal, preHTA, grupo inclasificable y los que ya muestran HTA clínica y por MAPA. No se obtienen diferencias entre los grupos. Aunque en la tabla se muestra el resultado del ANOVA, el análisis post hoc de comparaciones múltiples (Bonferroni) nos muestra solo diferencias entre MAG y SD1 entre los niños con MAPA inclasificable y con HTA. No existen diferencias en la VG entre los niños con MAPA normal o de bata blanca y los niños con HTA respecto a ningún parámetro.

Tabla 40: ALTERACIÓN PA Y VARIABILIDAD GLUCÉMICA.

<b>MCG</b>	MAPA normal o HTA bata blanca (69)	Pre-HTA (4)	MAPA Inclasificable (32)	HTA (36)	ANOVA p-valor
Glucemia media	110,03± 8,6	111,25± 4,8	111,06±9,8	112,3±10	0,69
DE (mg/dl)	15,9 ± 2,7	17,0 ± 4,7	16,7 ± 4,5	15,9± 3,2	0,63
CV %	14,6 ± 2,6	15,2± 3,7	15,0 ± 3,5	14,2± 2,8	0,69
TIR % (70-140)	92,6± 7,7	91,7± 7,1	92,3± 5,5	92,2± 6,2	0,87
MAGE (mmol/L)	0,97± 0,24	1,03± 0,18	1,01± 0,25	1,02± 0,7	0,94
MODD (mmol/L)	0,83±0,3	0,81±0,2	0,88±0,2	0,81±0,1	0,75
ADRR (mmol/L)	4,5±2,7	4,3±2,7	4,9±2,7	4,1±2,7	0,61
MAG (mmol/L/h)	2,11±0,5	2,13±0,4	2,27±0,4	1,8±0,4	0,01
LBI (mmol/L)	1,1±1,1	0,99±0,4	1,0±0,8	1,2±1,2	0,81
SD1=eM	3,4±0,9	3,4±0,7	3,6±0,6	2,9±0,6	0,011
SD2=EM	22,2±3,9	23,8±6,6	23,4±6,5	22,2±4,5	0,62
DFA	1,01±0,04	1,04±0,08	1,02±0,06	1,01±0,05	0,30
<b>HbA1c</b>	5,2±0,3	5,1±0,3	5,1±0,2	5,3±0,2	0,12

\* Significación nivel  $\leq 0,01$

Se analiza mediante ANOVA similar al anterior la influencia de la presencia o no de ritmo nictameral. Y se objetiva que la pérdida de ritmo nictameral de PAS y PAD tampoco se relaciona con los parámetros de VG.

Por todo lo anterior, podemos afirmar que no se objetiva relación entre la VG actual de niños y adolescentes, tanto sanos como obesos, y su PA clínica o por MAPA.

De forma secundaria se procede a estudiar la influencia del resto de indicadores en la PA. Como se indicaba en la introducción, la PA varía en función del sexo, estadio puberal y composición corporal. Está influenciada por la presencia de antecedentes familiares y aumenta con la resistencia insulínica y el estado proinflamatorio en los obesos.

En la Tabla 41 y 42 se muestran las medias de PA clínica y por MAPA en función del sexo y estadio puberal para el conjunto de la muestra. También se incluye el resultado de la prueba t de Student empleada para responder si los indicadores seleccionados para PA presentan diferencias entre ambos géneros.

Como puede observarse no se objetivan diferencias respecto al sexo en las medias de PA clínica, PAS, PAD ni PAM para 24 horas ni en periodo de actividad o descanso. Sí se observa mayor frecuencia cardíaca en niñas que en niños, siendo las diferencias más significativas en periodo de descanso. No hay diferencias en la presión de pulso braquial (ver Tabla 43). Tampoco se obtuvieron diferencias significativas en la PA en función del sexo analizando por separado normopeso y obesos.

Tabla 41: TENSIÓN ARTERIAL Y MAPA POR SEXO

Medias	Niños (79)	Niñas (85)	T Student p-valor
PAS Clínica	114,9 ± 12	112,2 ± 11,5	0,14
PAD Clínica	70,8 ± 9	72,5 ± 11	0,29
PAS 24 horas	113,7 ± 8	111,9 ± 8,5	0,23
PAS actividad	115,4 ± 8	113 ± 8,5	0,09
PAS descanso	107,1 ± 10	105,9 ± 9	0,49
PAD 24 horas	68,9 ± 6,5	67,20 ± 8	0,20
PAD actividad	71,0 ± 7,5	69,2 ± 8,3	0,18
PAD descanso	58,5 ± 10	58,5 ± 8	0,99
PAM 24 horas	87,8 ± 6,2	86,6 ± 7,7	0,33
PAM actividad	89,8 ± 6,5	88,1 ± 7,6	0,15
PAM descanso	79,36 ± 11	78,9 ± 8,6	0,83
FC 24 horas	79 ± 8,5	82 ± 9,5	0,03
FC actividad	81,7 ± 9,6	84 ± 8,8	0,12
FC descanso	68,5 ± 8,2	72,9 ± 9,4	0,006*
P pulso braquial 24 horas	36 ± 19	38 ± 16	0,32
P pulso actividad	38 ± 17	40 ± 14	0,42
P pulso descanso	39 ± 22	39,4 ± 19	0,89

\* Significación nivel  $\leq 0,01$

Como la mayoría de los parámetros estudiados sí se observan diferencias respecto al estadio puberal. A mayor estadio puberal mayor PA clínica y por MAPA, mayor presión de pulso braquial y menor FC (datos disponibles en Tabla 42 para casos y controles en conjunto). No se observan diferencias significativas respecto al porcentaje de cargas, ya que estas están calculadas para el correspondiente rango de edad (estudio Neuhauser 2010) y por ello estadio puberal similar.

Tabla 42: PA CLÍNICA, MAPA Y ESTADIO PUBERAL.

PA Clínica	Estadio puberal (Tanner)			ANOVA
	I (58)	II-IV (51)	V (55)	p-valor
PAS media ± DE	108,4±12,6	114,5±10,2	118,1±10,7	<b>0,000**</b>
PAD media ± DE	68,8±12,7	72,8±9,2	73,7± 7,6	<b>0,03</b>
MAPA				
PAS 24 horas	108,5± 9	114,5± 6,5	115,1± 7,7	<b>0,000**</b>
PAS actividad	109,8± 9	115,8±7,3	116,6±7,5	<b>0,000**</b>
PAS descanso	103,4±10,7	107,1±7,6	108,8± 9,5	<b>0,02</b>
PAD 24 horas	66,7± 9,9	68,2±6,2	69 ± 5,7	0,337
PAD actividad	68,7± 9,9	70,3±7,1	71,1± 6,4	0,288
PAD descanso	56,9±11,9	57,3±6,4	60,7± 8,4	<b>0,05</b>
PAM 24 horas	84,3± 8,4	88,1± 5,2	88,8± 6,5	<b>0,005*</b>
PAM actividad	85,9± 8,2	89,9± 6	90,7± 6,3	<b>0,002*</b>
PAM descanso	77,9± 11	77,7± 9,1	81,3± 9,2	0,134
FC 24 horas	83,2± 8,5	81,9± 7,8	77,8± 9,5	<b>0,008*</b>
FC actividad	85,5± 8,5	84,1± 8,3	79,8± 9,9	<b>0,005*</b>
FC descanso	72,3± 9,6	70,9± 7,6	69,6± 9,7	0,370
P pulso braquial 24 h	32,9± 17,9	36,9± 20	42,7± 13,7	<b>0,000**</b>
P pulso actividad	33,1± 17,3	40,2±16,5	44,5± 9,3	<b>0,000**</b>
P pulso descanso	36,5± 22,9	36,5±23	44,5± 14	0,07
Carga PAS 24 horas	27,9± 20,5	23,7±16,1	21,2± 17	0,19
Carga PAS actividad	22,8± 20,5	21,6±17,1	18,9± 17	0,55
Carga PAS descanso	40,6± 31,6	36,6±29,8	33,9± 28,5	0,56
Carga PAD 24 horas	23,7± 16,9	23,7±16,3	21,2± 14,9	0,69
Carga PAD actividad	22,7± 16,2	23,6±16,7	20,7± 15,3	0,67
Carga PAD descanso	21,4± 24	16,6±18,6	19,2± 20,4	0,60

\*\* Significativa nivel  $\leq 0,001$ , \* Significativa nivel  $\leq 0,01$

En relación con la composición corporal, el estudio de correlaciones se presenta en Tabla 69 del Anexo 12. La PA clínica y por MAPA se correlaciona positivamente de forma significativa con todos los parámetros de adiposidad (IMC, IMC z-score, IMT, p. cintura, % grasa por pliegues, FTI, % grasa central y % grasa visceral) excepto con el ICC. La FC y presión de pulso braquial no se correlacionan con la adiposidad (Tabla 69).

Del mismo modo, la PA clínica y por MAPA sí se correlaciona de forma significativa con los parámetros de resistencia insulínica (HOMA, insulina en ayunas y tras SOG, QUICKI). No se obtuvo relación significativa con la glucemia a las 2 horas de la SOG ni con el índice insulinogénico.

Estas correlaciones (disponibles en Tabla 70 del Anexo 12) son más fuertes tanto para PAS, PAD y PAM en periodo de descanso. La FC y presión de pulso braquial no se correlacionan con la RI.

## VG Y ALTERACIÓN ENDOTELIAL

De forma similar a la PA, los estudios en adultos son controvertidos respecto a la relación entre VG y alteración vascular. Múltiples estudios encuentran relación entre DM 1 y 2 y aumento de la rigidez arterial o aumento del GIMc. Sin embargo, los resultados son dispares respecto a individuos con prediabetes y sobre todo en individuos con normal metabolismo glucídico como son la mayoría de los niños estudiados.

Estudiando la relación entre el **grosor íntima-media carotídea y la VG** (ver Tabla 43) no se obtiene correlación con los parámetros clásicos medidos en MCG (media, DE, CV) ni con Poincaré ni DFA. La escasa alteración de la VG de la población estudiada, así como su corta edad puede que sean la explicación de esta ausencia de relación.

Tabla 43: GIMc Y VG (correlación Pearson)

	MCG	Media	DE	CV	MAGE	T hipo	MODD
GIMc	R	-0,01	0,12	0,12	0,05	0,24	0,12
	p-valor	0,92	0,16	0,15	0,58	0,006*	0,18

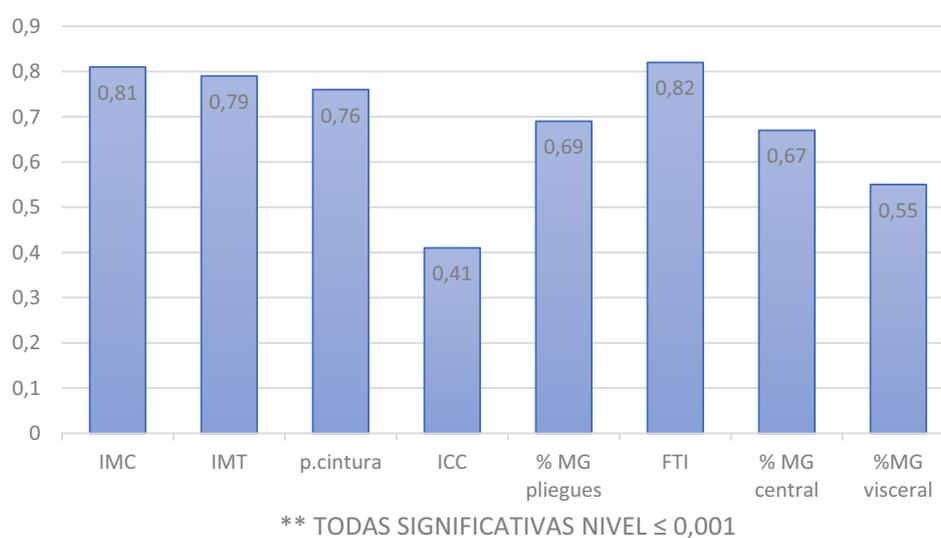
	MCG	ADRR	MAG	SD1	SD2	DAF	TIR
GIMc	R	-0,04	-0,41	-0,39	0,13	0,08	-0,20
	p-valor	0,67	0,001**	0,001**	0,14	0,37	0,02

Se obtiene correlación negativa con el TIR 70-140, a menor TIR mayor GIMc ( $r = -0,20$ ,  $p = 0,02$ ) y con el riesgo de hipoglucemia LBG1 ( $r = 0,24$ ,  $p = 0,006$ ).

El GIM carotídea está incrementado en niños y adultos obesos según estudios previos y los factores que contribuyen a ello son la HTA, RI, dislipemia... existentes en la obesidad. En la Figura 28 se pueden observar

las correlaciones obtenidas entre adiposidad y GIMc. Todas ellas muestran asociación positiva fuerte con GIMc: IMC ( $r= 0,81$ ,  $p<0,001$ ), IMC z-score ( $r= 0,71$ ,  $p<0,001$ ), IMT ( $r= 0,79$ ,  $p<0,001$ ), perímetro de cintura ( $r= 0,76$ ,  $p<0,001$ ), % masa grasa por pliegues ( $r= 0,69$ ,  $p<0,001$ ), FTI por bioimpedanciometría ( $r= 0,82$ ,  $p<0,001$ ), % grasa central ( $r= 0,67$ ,  $p<0,001$ ) y % grasa visceral ( $r= 0,55$ ,  $p<0,001$ ). El ICC se asocia de forma más débil.

Figura 28: CORRELACIONES GIM c Y OBESIDAD



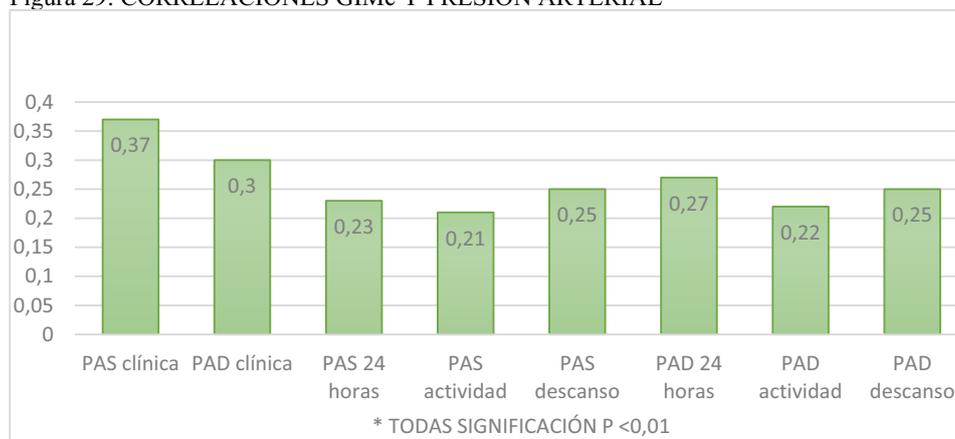
Del mismo modo se demostró asociación entre GIMc y RI, siendo la correlación positiva con HOMA ( $r= 0,44$ ,  $p<0,001$ ) y negativa con QUICKI ( $r= -0,28$ ,  $p=0,002$ ). El GIM carotídea es mayor en niños con mayor insulina basal ( $r= 0,43$ ,  $p<0,001$ ), insulina total tras SOG ( $r= 0,33$ ,  $p<0,001$ ) y mayor cifra de glucemia a las 2 horas de la sobrecarga ( $r= 0,31$ ,  $p<0,001$ ). No observamos correlación con el índice insulinogénico a 120 minutos. Agrupando los niños con y sin RI, definida por HOMA  $>3$  o  $\leq 3$ , se observan diferencias importantes en el GIM carotídea:  $0,43\pm 0,03$  vs  $0,36\pm 0,05$  cm,  $p<0,001$ .

También se obtuvieron correlaciones positivas entre GIMc y la cifra de TG ( $r= 0,40$ ,  $p<0,001$ ) y negativa con el c-HDL ( $r= -0,35$ ,  $p<0,001$ ), sin obtener

relación con la cifra de colesterol total. También se objetivó correlación débil entre el GIMc y transaminasas, GPT ( $r= 0,26$ ,  $p=0,002$ ) y GGT ( $r= 0,36$ ,  $p<0,001$ ) y ácido úrico ( $r= 0,49$ ,  $p<0,001$ ).

Respecto a la influencia del efecto de la PA en el GIM carotídea, se procedió a realizar el correspondiente estudio de correlaciones, cuyos resultados se resumen en la Figura 29. Se observa relación positiva tanto con la PA clínica, sistólica ( $r= 0,37$ ,  $p<0,001$ ) y diastólica ( $r= 0,30$ ,  $p<0,001$ ), como con la MAPA: media de PAS de 24 horas ( $r= 0,23$ ,  $p 0,01$ ), PAS de actividad ( $r= 0,21$ ,  $p 0,01$ ), PAS de descanso ( $r= 0,25$ ,  $p 0,008$ ), PAD de 24 horas ( $r= 0,27$ ,  $p 0,003$ ), PAD de actividad ( $r= 0,22$ ,  $p 0,04$ ) y PAD de descanso ( $r= 0,25$ ,  $p 0,008$ ). No observamos relación con la frecuencia cardíaca, presión pulso braquial ni con las cargas.

Figura 29: CORRELACIONES GIMc Y PRESIÓN ARTERIAL



Atendiendo a la clasificación del MAPA (Tabla 44), se observa que los niños con MAPA normal o HTA de bata blanca presentan menor GIM carotídea que aquellos con HTA (incluyendo HTA enmascarada y grave). Del mismo modo los niños con pre-HTA presentan menor GIMc que aquellos con HTA. El grupo con MAPA inclasificable debido al escaso número se excluye del análisis comparativo.

Tabla 44: GROSOR ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEA E HTA POR MAPA

	n	GIM (media $\pm$ DE)	p-valor
MAPA normal o HTA bata blanca	62	0,37 (0,10)	0,003**
Pre-HTA	28	0,37 (0,10)	
MAPA Inclasificable	3	0,40 (0,10)	
HTA	27	0,42 (0,10)	

## VG Y ESTADO PROINFLAMATORIO

Para estudiar la relación entre los **marcadores inflamatorios, adipocinas y moléculas de adhesión** endotelial y la **VG** realizamos inicialmente correlación bivariada de Spearman, dado que la distribución de los valores de estas moléculas no sigue la normalidad. Apenas se observan correlaciones, solo ADRR se asocia de forma negativa con marcadores inflamatorios y leptina y de forma positiva con adiponectina (ver Tabla 71 del Anexo 12).

Como vimos anteriormente, el perfil de adipocinas y marcadores inflamatorios era diferente entre casos y controles. Por ello se obtiene clara correlación entre éstos y el grado de adiposidad. Todos los parámetros indicativos de adiposidad (IMC, IMC z-score, IMT, perímetro cintura, y % masa grasa tanto estimada por pliegues como por bioimpedanciometría) se correlacionan con los inflamatorios, adipocinas y moléculas de adhesión. La correlación entre el grado de adiposidad y la leptina es fuerte siendo débiles o moderadas para el resto (Tabla 45). La relaciones son negativas con adiponectina.

Tabla 45: MARCADORES INFLAMATORIOS-ADIPOCINAS Y ADIPOSIDAD

R/p	IMC	IMC zscore	IMT	p. cintura	ICC	% MG	FTI	% central	% viscera l
IL 6	0,418 **	0,382 **	0,434 **	0,423 **	0,328 **	0,329 **	0,407 **	0,402 **	0,378 **
PCR	0,549 **	0,554 **	0,570 **	0,562 **	0,456 **	0,574 **	0,572 **	0,473 **	0,475 **
Adiponectina	-0,481 **	-0,427 **	-0,431 **	-0,439 **	-0,170 0,03	-0,390 **	-0,419 **	-0,396 **	-0,333 **
Resistina	0,285 **	0,283 **	0,295 **	0,183 0,02	0,020 0,798	0,229 *	0,233 *	0,174 0,04	0,035 0,672
Ghrelin	-0,209 *	-0,174 0,03	-0,162 0,04	-0,209 *	-0,076 0,342	-0,132 0,098	-0,126 0,127	-0,120 0,155	-0,093 0,263
Leptina	0,824 **	0,738 **	0,790 **	0,745 **	0,386 **	0,754 **	0,827 **	0,787 **	0,625 **
ICAM-1	0,410 **	0,464 **	0,436 **	0,371 **	0,333 **	0,414 **	0,376 **	0,343 **	0,321 **
VCAM-1	0,198 *	0,311 **	0,234 *	0,173 0,03	0,231 *	0,227 *	0,169 0,04	0,113 0,178	0,160 0,053

Correlación Spearman

\*\* Significativa nivel  $\leq 0,001$  (bilateral)

\* Significativa nivel  $\leq 0,01$  (bilateral)

Sin embargo, al repetir el análisis en el grupo de niños obesos no observamos correlación entre el grado de adiposidad y moléculas inflamatorias. Sí persiste clara correlación positiva con la leptina, pero tampoco se detecta asociación con el resto de las adipocinas ni con las moléculas de adhesión.

Los parámetros inflamatorios se correlacionan positivamente con resistina y leptina y negativamente con adiponectina y Ghrelina (ver tabla 72 del Anexo 12). Los niveles de citoquinas se correlacionan entre sí de forma estadísticamente significativa. Así como las moléculas de adhesión con los niveles de citoquinas (tabla 72 del Anexo 12).

Tanto adipocinas como marcadores inflamatorios se correlacionaron con el perfil lipídico, c-HDL, TG y cociente entre ambos, pero no con las cifras de transaminasas (ver Tabla 73 del Anexo 12). Tampoco observamos correlación con función renal, TSH o cortisol. Destaca la ausencia de correlación con las moléculas de adhesión endotelial con el perfil lipídico y hepático.

Se procede a estudiar la relación entre RI y adipocinas (ver Tabla 46). Se obtienen correlaciones positivas débiles entre los marcadores inflamatorios y cifras de insulina en ayunas, HOMA, Quicki y tras SOG.

Respecto a las adipocinas, adiponectina y Ghrelina se relacionan con glucemia e insulinemia tras la SOG, pero no con RI en ayunas. La leptina sí muestra correlaciones con todos los parámetros de RI, siendo fuertes con insulina en ayunas, HOMA, Quicki y tras la SOG, y más débiles con la glucemia en ayunas. El índice insulinogénico no se relaciona con ninguno de los marcadores inflamatorios ni adipocinas.

En relación con las moléculas de adhesión no se observa correlación de VCAM con los parámetros de RI y débil de ICAM con inulina en ayunas y HOMA, no con glucemia en ayunas (Tabla 46).

Tabla 46: MARCADORES INFLAMATORIOS-ADIPOCINAS Y RI

	Glucosa ayunas	Insulina ayunas	HOMA	Glucemia 2h SOG	Insulina total SOG	QUICKI	I. insulinogénico a 120 min <sup>a</sup>
IL 6	0,084 0,316	0,212 0,011	0,204 0,015	0,262 *	0,191 0,023	-0,190 0,023	-0,079 0,349
PCR	0,191 0,019	0,353 **	0,370 **	0,167 0,043	0,237 *	-0,355 **	-0,091 0,268
Adiponectina	-0,015 0,848	-0,147 0,068	-0,138 0,089	-0,192 0,018	-0,218 *	0,147 0,069	-0,033 0,686
Resistina	-0,017 0,838	0,065 0,421	0,065 0,420	-0,024 0,765	0,039 0,634	-0,059 0,471	-0,019 0,817
Ghrelina	-0,071 0,381	-0,030 0,715	-0,034 0,674	-0,175 0,032	-0,159 0,052	0,045 0,580	0,107 0,191
Leptina	0,245 *	0,541 **	0,546 **	0,262 **	0,512 **	-0,547 **	0,132 0,104
ICAM-1	0,013 0,868	0,170 0,035	0,173 0,032	0,075 0,355	0,160 0,049	-0,154 0,058	-0,190* 0,019
VCAM-1	-0,004 0,963	0,086 0,286	0,101 0,210	0,068 0,403	-0,001 0,993	-0,080 0,327	-,053 ,515

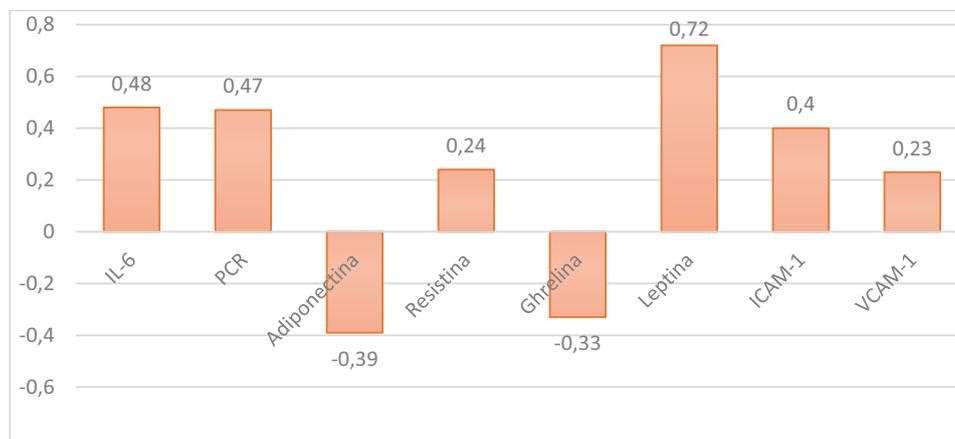
a. Correlación Pearson, resto Tabla correlaciones Spearman

\*\* Significativa nivel  $\leq 0,001$  (bilateral)

\* Significativa nivel  $\leq 0,01$  (bilateral)

La relación entre moléculas proinflamatorias y adipocinas y GIM carotídea se estudió mediante correlación Spearman y se representa en la Figura 30. De nuevo se objetiva fuerte asociación del GIMc con leptina y moderada-débil con el resto. Mientras que se observa una relación positiva con el resto de los indicadores, con adiponectina y Ghrelina guarda una relación inversa.

Figura 30: MARCADORES INFLAMATORIOS-ADIPOCINAS Y GIMc



Y respecto a la PA, de nuevo destacan las correlaciones positivas de leptina tanto con PA clínica como por MAPA (PAS, PAD, PAM), muy débiles y negativas entre adiponectina y PAS y ausencia de correlación para el resto de las adipocinas (ver Tabla 74 de Anexo 12). IL 6 y PCR se correlacionan positivamente de forma débil con PAD. Y no se obtiene correlación entre los marcadores de disfunción endotelial y la PA.

## VG Y SÍNDROME METABÓLICO

En la actualidad se propone la existencia de un umbral graso individual a partir del cual se excede la capacidad de almacenamiento de TG, se incrementa el tejido adiposo ectópico y se desarrollan complicaciones metabólicas. Por ello se procedió a analizar el grupo de niños que ya habían superado este umbral. Procedemos a revisar si los 25 niños obesos, mayores de 10 años, que actualmente ya **cumplen criterios de síndrome metabólico** (IFD recogidos en la introducción), muestran diferente VG. Los criterios son similares a los que definen a los obesos con **fenotipo de riesgo metabólico** (FORM o MUO) frente a los obesos metabólicamente sanos (FOMS o MHO), a excepción del perímetro de cintura. Algunos autores proponen que esta definición tiene mayor capacidad discriminativa para identificar pacientes con RI y perímetro cintura inferior a P<sub>90</sub>.<sup>183</sup>

Los niños del presente estudio con síndrome metabólico (25) respecto a los que no lo tienen (67), no muestran diferencias significativas en cuanto a distribución por sexo ( $X^2 = 1,93$ ,  $p = 0,38$ ) ni estadio puberal ( $X^2 = 0,93$ ,  $p = 0,63$ ), véase Tabla 47. Tampoco muestran diferencias respecto a los antecedentes familiares de obesidad ( $X^2 = 1,7$ ,  $p = 0,41$ ), HTA ( $X^2 = 0,8$ ,  $p = 0,67$ ), DM 2 ( $X^2 = 0,1$ ,  $p = 0,94$ ), SOP ( $X^2 = 1,6$ ,  $p = 0,44$ ) o dislipemia ( $X^2 = 5,1$ ,  $p = 0,08$ ).

Los niños con síndrome metabólico muestran mayor adiposidad general y visceral que aquellos sin síndrome metabólico (ver Tabla 48)

Tabla 47: OBESOS CON Y SIN SÍNDROME METABÓLICO

		NO	SI	
SEXO	1	32	16	48
	2	35	9	44
	Total	67	25	92
PUBERTAD	Tanner 1	26	7	33
	Tanner 2-4	18	8	26
	Tanner 5	23	10	33
	Total	67	25	92
OBESIDAD 1 progenitor	NO	35	15	50
	SÍ	32	10	42
	Total	67	25	92
NO FAMILIARES. HTA ≥ 1 FAMILIAR HTA		47	18	65
		20	7	27
	Total	67	25	92
A. FAM. DM 2	NO	32	11	43
	SÍ	35	14	49
	Total	67	25	92
A. FAM. SOP	NO	61	21	85
	SÍ	6	4	11
	Total	67	25	96
A. FAM. DISLIPEMIA	NO	45	20	66
	SÍ	22	5	30
	Total	67	25	96

Tabla 48: SÍNDROME METABÓLICO Y ADIPOSIDAD

	Síndrome metabólico (25)	Obesos sin Sdre. Metabólico (67)	U-Mann Whitney p-valor
IMC	33,1 (16)	29,5 (18)	0,002*
IMT	20,2 (8,4)	19,6 (10)	0,100
Perímetro cintura	104 (54)	93,4 (53)	0,000**
Índice Cintura Cadera	0,95 (0,2)	0,9 (0,36)	0,043
% MG pliegues	32,3 (19)	31,8 (22)	0,58
FTI	16,7 (16)	15,4 (16)	0,065
% MG central	42,8 (20)	41,2 (27)	0,168
% grasa visceral	21,5 (32)	14,9 (29)	0,003*

Variables que no siguen distribución normal, descritas mediante mediana y rango.

\*\* Significativa nivel  $\leq 0,001$  (bilateral)

\* Significativa nivel  $\leq 0,01$  (bilateral)

Las alteraciones metabólicas (perfil lipídico, hepático, hiperuricemia) y RI son mayores en niños obesos con síndrome metabólico (ver Tabla 49).

Tabla 49: SÍNDROME METABÓLICO, PARÁMETROS ANALÍTICOS Y RI.

	Síndrome metabólico (25)	Obesos sin Sdre. Metabólico (67)	P-valor
Glucosa en ayunas	92,6 ± 7,8	89,7 ± 5,7	0,10
Colesterol total	140,6 ± 26,3	152,9 ± 26,5	0,05
c-HDL	42,3 ± 8,5	48,5 ± 9,9	0,009*
TG <sup>a</sup>	108 (163)	85 (164)	0,001**
c-HDL/TG <sup>a</sup>	2,5 (7)	1,7 (4)	0,000**
GOT	22,8 ± 7,8	23,4 ± 9,7	0,80
GPT	23,7 ± 13,9	18,5 ± 11	0,10
GGT	19,3 ± 8,8	14,2 ± 4,9	0,01*
Ácido úrico <sup>a</sup>	6,1 (3,9)	5,1 (6,8)	0,001**
TSH	3,4 ± 1,8	2,8 ± 1,5	0,11
Cortisol	12,7 ± 5,6	10,2 ± 4,1	0,07
Insulina en ayunas <sup>a</sup>	16 (75)	10,1 (38)	0,002*
HOMA <sup>a</sup>	3,7 (17)	2,2 (9)	0,002*
Insulina total tras SOG <sup>a</sup>	299 (1432)	137,5 (1326)	0,000**
Glucemia tras SOG <sup>a</sup>	128 (123)	108 (186)	0,000**
QUICKI <sup>a</sup>	0,31 (0,1)	0,34 (0,5)	0,002*
I. insulinogénico	4,8 ± 6,6	3,9 ± 9,2	0,70

a. Variables que no siguen distribución normal, descritas mediante mediana y rango, prueba estadística realizada U Man-Whitney. El resto de variables presentan distribución normal, descritas media y DE, test T-Student.

La variabilidad glucémica es mayor en niños obesos con síndrome metabólico que obesos sin síndrome metabólico (ver Tabla 50). Los datos que obtenemos de la descarga del MCG (conocido como informe AGP, por siglas en inglés, ambulatory glucose profile de 24 horas), como glucemia media, DE y TIR 70-140, serían suficiente para detectar aquellos niños con mayor riesgo.

Las cifras de PA clínica y por MAPA son superiores en niños con síndrome metabólico, pero las diferencias solo son significativas para la PAS clínica (124±12,5 vs 114,4±10,5, p<0,001) y media de PAD durante el descanso (65,4±13,4 vs 58,3±9,9, p=0,017). 70% de los niños obesos con y sin síndrome metabólico presentan HTA en MAPA.

Tabla 50: SÍNDROME METABÓLICO Y VARIABILIDAD GLUCÉMICA

MCG	Síndrome metabólico (25)	Obesos sin Sdre. Metabólico (67)	p-valor
Glucemia media (mg/dl)	117,1 ± 10,2	109 ± 8,7	0,000**
DE (mg/dl)	17,5 ± 3,9	15,7 ± 3,7	0,04
Coefficiente Variación %	15,0 ± 3,5	14,5 ± 3,2	0,49
TIR % (70-140)	87,2 ± 8,5	93,5 ± 5,3	0,002*
MAGE (mmol/L)	0,9 ± 0,2	1,0 ± 0,5	0,29
MODD (mmol/L)	0,86 ± 0,2	0,82 ± 0,3	0,61
ADRR (mmol/L)	4,8 ± 2,1	4,1 ± 3,1	0,36
MAG (mmol/L/h)	1,8 ± 0,3	1,9 ± 0,5	0,26
LBGI (mmol/L)	1,4 ± 1,6	1,3 ± 1,5	0,59
SD1=eM	2,8 ± 0,5	3,1 ± 0,9	0,14
SD2=EM	24,5 ± 5,6	21,9 ± 5,3	0,04
DFA	1,02 ± 0,05	1,0 ± 0,05	0,18
HbA1c	5,3 ± 0,3	5,2 ± 0,2	0,15

El grosor íntima-media carotídea sí muestra diferencias significativas entre niños obesos con y sin síndrome metabólico ( $0,44 \pm 0,02$  vs  $0,41 \pm 0,03$ ,  $p=0,003$ ).

También encontramos diferencias significativas, a partir del test de Mann-Whitney, en los marcadores inflamatorios y moléculas de adhesión celular, pero no en el perfil de adipocinas (ver Tabla 51). Los niños con síndrome metabólico muestran cifras mayores de IL6 y PCR y menores de ICAM-1 y VCAM-1. La leptina es mayor en niños con síndrome metabólico, pero no de forma significativa respecto a los obesos que no cumplen todos los criterios.

Tabla 51: SÍNDROME METABÓLICO Y MARCADORES INFLAMATORIOS-ADIPOCINAS Y MOLÉCULAS ADHESIÓN

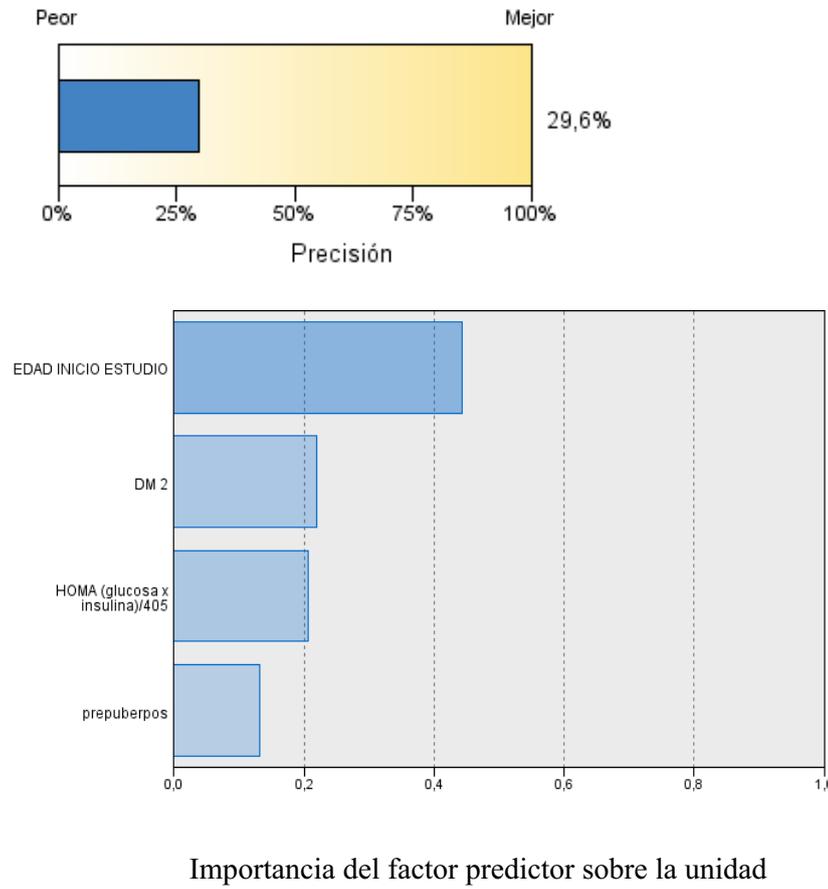
Mediana(rango)	Síndrome metabólico (25)	Obesos sin Sdre. Metabólico (67)	P-valor
IL 6	3,5 (7)	3 (7)	0,024
PCR	2,4 (16,6)	1,4 (57)	0,043
Adiponectina	20,6 (104)	22,9 (195)	0,447
Resistina	73,6 (352)	94,6 (264)	0,112
Ghrelina	27,5 (54)	25,8 (76)	0,626
Leptina	20,8 (44)	14,8 (55)	0,065
ICAM-1	136,7 (5487)	437 (7696)	0,041
VCAM-1	624,4 (628)	737 (1785)	0,006

Empleando el punto de corte de IMC de 30,4 que han propuesto algunos autores, para identificar pacientes obesos con riesgo metabólico obtenemos 45 pacientes y si empleamos  $IMT > 18,7$ , obtenemos 33 pacientes.

Al igual que hemos comprobado en los niños obesos metabólicamente enfermos o afectados de síndrome metabólico aquellos con  $IMC > 30,4$  o  $IMT > 18,7$  muestran mayor adiposidad central y visceral, aumento de alteraciones lipídicas y hepáticas, ácido úrico más elevado y similares alteraciones en la VG que las ya descritas. Sin embargo,  $IMC > 30,4$  es más discriminativo que  $IMT > 18,7$ . Todos estos resultados se muestran en las Tablas 75 y 76 del Anexo 12.

A lo largo de los resultados hemos ido observando variables que se correlacionaban de forma más intensa con la VG. Tomando como ejemplo de ésta el TIR 70-140, realizamos una regresión lineal múltiple, mediante método inclusión de variables hacia adelante, tomando como factores: los antecedentes familiares de DM 2, edad, estadio puberal, IMC, FTI, grasa visceral, HOMA e insulina total tras la SOG. Previamente hemos conseguido la homogeneidad de la varianza y normalidad con la transformación de la variable a  $TIR^{9,5}$  (Figura 31). Así obtuvimos un modelo que explica solo el 29,6% de la VG en obesos ( $R^2$  ajustado 0,296) e incluye la edad, los antecedentes de DM 2, HOMA y estadio puberal. Siendo solo significativo para edad (a mayor edad menor TIR,  $p=0,007$ ), existencia de antecedentes familiares de DM 2 ( $p=0,05$ ) y HOMA ( $p=0,06$ ).

Figura 31: REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE TIR<sup>9,5</sup>





# DISCUSIÓN

---



## 6. DISCUSIÓN

El concepto de **variabilidad glucémica** (VG) se ha estudiado en relación siempre a procesos patológicos por lo que adquiere una connotación negativa. Sin embargo, la variabilidad es fundamental en el control de nuestros sistemas corporales. Los cambios en la glucemia son consecuencias fisiológicas del ritmo circadiano e influencia de otras hormonas en el metabolismo de la glucosa o de la ingesta. Cierta grado de variabilidad glucémica es normal en sujetos sanos, pero está incrementado en pacientes con alteración del metabolismo glucídico, presentando su máxima expresión en la DM de mal control.

En nuestro estudio hemos analizado un amplio número de variables de VG para detectar diferencias que suponíamos previamente iban a ser mínimas entre niños obesos y de peso normal, todos ellos sin diabetes previamente diagnosticada. Es el estudio de VG más amplio realizado hasta la fecha en niños no diabéticos. En la actualidad con la MCG el estudio de la VG de los niños DM 1 y 2 se ha simplificado. El informe AGP permite comparar pacientes con similar control de HbA1c mediante la valoración del GMI, la DE y el CV, TIR y tiempos en hipo e hiperglucemia. Los avances tecnológicos han permitido disponer de medidores continuos de glucemia más fiables, sobre los que se toman decisiones terapéuticas sin necesidad de realizar, en todos los casos, glucemias capilares. Así, la MARD, o media absoluta de las diferencias relativas de glucosa, de los diferentes dispositivos es  $< 10\%$ , siendo mucho menor en aquellos dispositivos que permiten calibraciones<sup>184,185</sup>. Por ello se emplean en los sistemas integrados de infusión de insulina o páncreas artificial de primera generación. Su empleo se ha generalizado en DM 1 y 2 desde su inclusión como terapia financiada por la sanidad pública. Estos avances y el abaratamiento de esta herramienta diagnóstica nos han permitido realizar la presente investigación.

La principal dificultad que hemos encontrado ha sido la inclusión de los pacientes y, sobre todo, los controles sanos durante la actual pandemia por coronavirus (SARS-CoV2) y periodos de confinamiento. Posiblemente por ello el número de controles no es tan elevado como hubiéramos deseado.

Hemos incluido 164 niños (96 obesos y 68 controles) con una **edad** media de 11,32 años (rango 4,1-15,6). Aunque la inclusión era a partir de 3 años ningún niño sano de esta edad fue remitido para participar voluntariamente en el estudio y los tutores de los pocos obesos de 3 años que controlamos reusaron su participación. La edad es menor en nuestros pacientes que en la mayoría de los estudios publicados, pues analizan VG en adolescentes obesos.<sup>50,58,116</sup> La distribución por **sexos** es 48,2% varones frente 51,8 % mujeres. En la distribución por **estadio puberal** obtenemos mayor número de niños/-as prepúberes (35%) y con pubertad completa (33,5%) que en los estadios intermedios. Sin embargo, tanto casos como controles son semejantes respecto a esta distribución.

Los **antecedentes familiares** de obesidad son más frecuentes en los niños obesos que en los normopeso, con el incremento de riesgo cardiovascular que supone (74% tenía algún familiar obeso frente 38% de los niños control). El 46% de los niños obesos tiene un progenitor obeso frente al 8,8% de los controles y el 30% tiene ambos progenitores obesos frente al 4,4% de los niños con normopeso. No hemos hecho distinción por el sexo del progenitor. Aunque las diferencias son notables, las tasas obtenidas deben tomarse con precaución pues son derivadas de la anamnesis y valoración clínica por el entrevistador, no se ha realizado una medición exhaustiva del IMC de los familiares, ni se discierne entre sobrepeso u obesidad. Al preguntar a los adultos por su situación ponderal y estatura suelen sobreestimar la talla e infraestimar el peso. Aun así, como refleja el estudio Aladino, suele haber concordancia aceptable entre los datos referidos y los reales. La importancia del IMC de los progenitores debe entenderse

desde la perspectiva etiológica. Por un lado, los polimorfismos genéticos que conllevan a un determinado riesgo metabólico se heredan. Y por otro, el estilo de vida menos saludable tanto respecto a la alimentación como al ejercicio físico se mantiene en la familia. Además, se ha visto que esta relación lineal positiva entre el peso de los padres y los hijos aumenta con la edad de éstos; mayor adiposidad e IMC en la adolescencia.<sup>186</sup>

Sin embargo, los antecedentes familiares de HTA, aunque más frecuentes en obesos (70% frente 60%), no muestran diferencias significativas entre los grupos. Los antecedentes hacen referencia sobre todo a los abuelos, presentando solo el 20% de los padres HTA conocida, porcentaje inferior al 42% que se estima padece la población adulta española.<sup>187</sup>

Los antecedentes familiares de DM son similares en ambos grupos, por la alta prevalencia de DM tipo 2 en la población general (> 50% en nuestra muestra tiene un progenitor o abuelo afecto). No hemos hecho distinción por grado parentesco. Tampoco obtuvimos diferencias entre casos y controles respecto a antecedentes familiares de dislipemia (35,4%) acordes a las tasas españolas (30-50%), hipotiroidismo (21,3%), síndrome de ovario poliquístico (11,6%) u otras enfermedades cardiovasculares (34,1% del total de niños a estudio).

Entre los **antecedentes personales** no obtuvimos diferencias significativas entre casos y controles. Si embargo, la mayoría de los antecedentes están presentes en escaso número y no podemos establecer conclusiones. La diabetes gestacional la referían el 14% de las madres, sin diferencias entre ambos grupos. Dicho porcentaje es superior al referido en algunos estudios en embarazos en nuestro medio (< 10%).<sup>188,189</sup> Posiblemente el mayor porcentaje de niños obesos con madres obesas influya en este hecho. El efecto de la diabetes gestacional sobre la obesidad y adiposidad abdominal en la descendencia se explica en parte por la teoría de la programación genética durante el embarazo, alteración del balance energético y función de

adipocinas. Por otro lado, los datos de somatometría neonatal no estaban disponibles en todos los casos y el retraso de crecimiento intrauterino solo se constató en un 2% de los niños. Se ha demostrado que el peso al nacimiento tiene una asociación positiva con el riesgo posterior de obesidad.<sup>190</sup>

La mayoría recibió lactancia materna 63%, porcentaje alejado del 80% que recomienda la OMS al alta de maternidad. El porcentaje de niños que no recibió nada de LM es mayor entre los obesos (39% vs 31%) pero sin resultar la diferencia significativa. La lactancia materna se ha descrito como un factor de protección, y cuanto más se amamanta exclusivamente a los niños, mayor es su protección contra la obesidad.

Todos los **parámetros antropométricos** son mayores en niños obesos que normopeso.

Como ya hemos indicado, el IMC es el indicador de adiposidad más empleado en los estudios y en la práctica clínica, pero la disparidad de los puntos de corte en la población pediátrica hace difícil establecer comparaciones entre estudios. Siguiendo las indicaciones del Grupo Europeo de Obesidad Infantil hemos incluido aquellos pacientes que cumplían criterios de obesidad según dos clasificaciones distintas: la correspondiente al estudio de crecimiento español de 2010 (más reciente y amplia de nuestro medio) y la de la OMS (para permitir comparaciones con estudios a nivel internacional). El resultado de la clasificación de Cole (International Obesity Task Force) obtiene menor prevalencia de obesidad, pero mayor de sobrepeso que la clasificación del estudio español de 2010 que hemos empleado. Y ésta también menor prevalencia de obesidad en niños de 5-18 años que la de la OMS. El empleo de este estándar internacional, con sus limitaciones, se aconseja en algunas guías de consenso de obesidad infantil como al italiana de 2018.<sup>191</sup> La mayoría de nuestros obesos presentan un Z-score de IMC de la OMS entre 2,5 y 3,5 DE, es decir obesidad grado 2, no mórbida. Este hecho no es de extrañar dado que somos un hospital comarcal

y no un hospital terciario de referencia donde se remiten enfermos más graves, y también por la baja prevalencia de obesidad mórbida en la infancia. Un estudio reciente en EE.UU. estima su incidencia en 1,8%.<sup>192</sup>

La talla mayor en obesos que en normopeso es habitual en la obesidad exógena. Es independiente a la secreción de hormona de crecimiento y se cree secundaria al aumento de leptina, andrógenos adrenales, proteína transportadora de GH, aumento de los niveles circulantes de IGF-1 a nivel prepuberal y disminución de Ghrelina.

La diferencia de superficie corporal e índices nutricionales son evidentes por la definición de casos y controles.

En los últimos años se ha propuesto el índice de masa triponderal (IMT) para valorar la grasa corporal como sustituto del Z score del IMC en niños y adolescentes. Se han publicado los valores de referencia para población española<sup>15</sup>, por ello hemos incluido esta valoración en nuestro estudio. Estudios posteriores del grupo catalán han establecido el mejor punto de corte asociado con síndrome metabólico en ambos sexos en 18,7 kg/m<sup>3</sup>, así como para IMC en 30,4.<sup>16</sup> Estos puntos de corte son corroborados en nuestro estudio, al encontrar en niños obesos que cumplen estos criterios mayor adiposidad central y visceral, aumento de alteraciones lipídicas y hepáticas, ácido úrico más elevado y alteraciones en la VG. Clasificar el grado de obesidad para orientar las exploraciones complementarias y establecer una terapia más intensiva está en los objetivos de eficiencia del sistema sanitario. Sin embargo, también hay autores que se relevan contra esta corriente actual de hablar de fenotipo metabólicamente enfermo o sano dentro de la obesidad. Hablar de niño obeso metabólicamente sano conduce a minimizar el riesgo cardiovascular, que también está incrementado en estos pacientes. Estudios recientemente publicados en población adulta revelan que los FOMS presentan mayor incidencia de diabetes, enfermedad arterioesclerótica, fallo cardíaco, enfermedades pulmonares e incremento

global de mortalidad por todas las causas, en comparación con individuos normopeso metabólicamente sanos<sup>193</sup>.

Respecto a la valoración del **grado de adiposidad**, las diferencias son notables entre casos y controles tanto en medidas de pliegues corporales y % de masa grasa calculado por pliegues como por bioimpedanciometría. Si bien la media del perímetro de cintura de los casos está P<sub>98</sub> y el de los controles en P<sub>53</sub>, del estudio de 2016, vemos que el ICC en ambos casos está por encima de 0,5. Como ya nos ocurría con el IMC, existen diferentes tablas de referencia poblacionales y diferentes puntos de corte para valorar el grado de obesidad en función del perímetro de cintura y del ICC. Este punto de corte de ICC de 0,5 se había propuesto en múltiples estudios previamente como marcador de riesgo cardio metabólico en niños.<sup>194,195</sup> Según los últimos meta análisis<sup>196,197</sup>, que evalúan la validez del ICC en población pediátrica, en relación con las diferentes alteraciones cardio vasculares, se confirma la cifra de 0,5, aunque en concreto para el síndrome metabólico sería superior a 0,8. También se concluye que no aporta mayor información al propio IMC. En el análisis posterior de toda la muestra sí objetivamos correlación del p. cintura e ICC con la masa grasa corporal total, el porcentaje de grasa central y visceral. Pero si nos centramos en los niños obesos los resultados del ICC son contradictorios, no obtenemos asociación con la obesidad central pero sí con la visceral (ambas estimadas por bioimpedanciometría). El hecho de que no encontremos correlación entre el ICC en el análisis posterior con la VG, la PA y el GIM carotídea, puede estar influenciado por el ICC elevado que muestran nuestros controles. Sin embargo, sí obtuvimos correlación del p. cintura y otros factores de riesgo cardiovascular. Nuestros hallazgos apoyarían la afirmación de que el ICC no es muy marcador de riesgo en niños a diferencia de los adultos.

La medición del grado de adiposidad por pliegues, muy empleada en la práctica clínica por su sencillez, mide la grasa subcutánea que, obviamente,

se correlaciona con la grasa corporal total, grasa abdominal y visceral, como hemos comprobado. Pero no mide exactamente éstas, de ahí la importancia de disponer de bioimpedanciometría (BIA) corporal y abdominal en la consulta clínica. Algunos estudios, sin embargo, han puesto en entredicho la utilidad de la BIA pues no predice mejor que el propio IMC el riesgo cardiovascular en adolescentes obesos.<sup>198</sup> En los últimos años se han desarrollado métodos más precisos como el DXA, la tomografía computerizada abdominal o la resonancia magnética<sup>78,199</sup>, pero aún se reservan para investigación. En la infancia y adolescencia se producen cambios en la distribución de la grasa corporal periférica y central, abdominal y visceral en función del sexo<sup>200</sup>, desarrollo puberal y crecimiento<sup>201</sup> y etnia<sup>202</sup>. En nuestro estudio hemos conseguido una distribución homogénea de los casos y controles respecto a la edad por sexos, IMC e IMT por sexos, pero no así con el estadio puberal. Las evidencias más notables las vemos (Tabla 9) en el número de casos y controles pospúberes incluidos (controles varones 4 frente a 18 mujeres y casos varones 12 frente a 21 mujeres). Por ello el análisis posterior hemos tenido en cuenta la distribución por estadio puberal y sexo. No incluimos la etnia como variable y aunque la mayoría eran caucásicos europeos, se incluyó algún niño latinoamericano e hindú. Lo cual puede ser una limitación de nuestro estudio.

La comorbilidad más frecuentemente asociada a la obesidad en niños es la HTA<sup>203</sup>, siendo la prevalencia en población norte europea del 5% en niños normopeso, 20% en sobrepeso, 26% en obesos y del 39% en los obesos severos. La clasificación más empleada es la que hemos utilizado en el estudio (Task Force for Blood Pressure in children) y la categorización la del grupo europeo. Nuestros resultados ( 2,9% HTA clínica en niños normopeso versus 14,6% en obesos, Tabla 14) coinciden con los publicados por otros grupos.<sup>204-206</sup> Como indicábamos en la introducción, respecto a la MAPA, hemos detectado alteraciones en más de la mitad de los niños con

obesidad<sup>157</sup>, siendo la pérdida de ritmo nictameral de PAS y PAD la más frecuente. Esto ya se demostró en los estudios iniciales de Lurbe y colaboradores<sup>167</sup> y en múltiples estudios posteriores<sup>59,60,165</sup>. La HTA de bata blanca y la preHTA son inferiores al 5% tanto en obesos como en normopeso. Aunque la prevalencia real de la preHTA ambulatoria se desconoce, nuestros hallazgos son acordes a los descritos por el grupo de Obrycki<sup>207</sup>. La HTA enmascarada es la alteración que con más frecuencia diagnosticamos en niños obesos, seguida de la HTA por MAPA e HTA severa por MAPA. Sin embargo, en los niños normopeso, aunque también es frecuente hallar alteraciones en MAPA, éstas suelen ser MAPA inclasificable, preHTA e HTA enmascarada y no detectamos ningún control con HTA por MAPA (Figura 13). Debemos considerar el sesgo que puede suponer clasificar a los pacientes según un solo registro de MAPA, dada la baja reproductividad del ritmo circadiano<sup>208</sup> y que en la mayoría de los casos era la primera vez que se les realizaba la prueba.

No observamos diferencias significativas de FC en el periodo total de 24 horas, pero me llama la atención que las cifras son superiores en obesos que en normopeso, y significativas durante la noche. Esto podría estar en relación con la activación simpática que de forma crónica incrementa la RI y la resistencia vascular periférica contribuyendo a la HTA.<sup>170,209,210</sup>

La segunda comorbilidad en frecuencia encontrada en niños obesos es la **dislipemia**, siendo el patrón más frecuente la combinación de elevación de TG, disminución del c-HDL y elevación de c-LDL. Las alteraciones indicadas se encuentran, en este orden de frecuencia, en niños y adolescentes obesos. La prevalencia de dislipemia en conjunto oscila según los estudios entre el 30-50%.<sup>191,203,211</sup> Se han propuesto como criterios diagnósticos los del panel de expertos para reducir el riesgo cardiovascular<sup>212</sup>, que establecen como elevado un colesterol total  $\geq 200$  mg/dl, c-LDL  $\geq 130$  mg/dl, c-HDL  $< 40$  y TG  $\geq 100$  de 0 a 9 años y  $\geq 130$  mg/dl en  $> 10$  años. La cifra de TG y un

cociente TG/c-HDL > 2,2 es un marcador aterogénico y de riesgo metabólico. Así, la alteración más frecuente que encontramos en nuestros niños obesos es la elevación de TG (43% de los casos), hallándose en el 10% > 150 mg/dl, es decir, cumpliendo criterio de síndrome metabólico. El 23 % presenta c-HDL disminuido y el cociente TG/c-HDL es normal en controles y en cifras de riesgo en el grupo de obesos (2,2).

Respecto a la **prediabetes y diabetes**, los expertos recomiendan su screening mediante la glucosa en ayunas a partir de los seis años<sup>191</sup>. En nuestro estudio partimos de niños obesos y sanos sin diabetes previa, por ello encontramos cifras de glucemia en ayunas dentro de la normalidad. Pero con el criterio de la American Diabetes Association<sup>27</sup> para prediabetes si obtuvimos 6% de prediabetes en los obesos frente 1,4 % en normopeso. No hay ningún niño diabético, según las cifras de glucemia en ayunas. Estas tasas concuerdan con estudios previos, así el grupo italiano encontró < 5% prediabetes por glucemia en ayunas en niños obesos.<sup>213</sup> Pero tras la SOG, hallamos que el 15% de los obesos muestran intolerancia hidrocarbonada frente al 4,4% de los normopeso y solo una niña obesa mostró cifras de glucemia diagnósticas de DM 2 (1%). Otros estudios reportan tasas similares con mayor prevalencia de intolerancia en adolescentes que en niños menores de 10 años (14,8% versus 4,1%) y DM silente en 0,4%<sup>214</sup> o algo superiores<sup>206</sup>. De ahí la realización actual de SOG en los > 10 años o con anterioridad si se asocian alteraciones en la analítica basal (elevación transaminasas, glucemia ayuna > 86 mg/dl o TG > 100 con glucemia ayunas > 80 mg/dl o con TG/c-HDL > 2,2).<sup>215-217</sup>

Ya hemos comentado en la introducción la controversia existente en el empleo de la HbA1c como marcador de riesgo diabético, proponiéndose por algunos autores valores de corte inferiores para niños.<sup>216</sup> Nuestros obesos muestran mayor cifra de HbA1c que los controles, de forma significativa, pero ambas dentro de criterios de normalidad. Obtuvimos 10 niños obesos mostraban HbA1c en analítica > 5.5 % y también presentan media de

glucemia en MCG de 10 días, claramente superior al resto ( $119 \pm 7,4$  vs  $109,9 \pm 9,7$  mg/dl,  $p= 0,004$ ) y menor TIR 70-140 ( $88,2 \pm 8,7$  vs  $92 \pm 5,4$ ,  $p=0,07$ ). Sin embargo, no cumplían criterios de prediabetes en la SOG. Este subgrupo de niños sí muestra alteración de la VG y debería seguirse en el tiempo para valorar desarrollo posterior de prediabetes o diabetes.

La prevalencia de alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono aumenta si introducimos los índices de **RI**. Así, observamos que nuestros obesos muestran insulina en ayunas, HOMA, insulina tras la SOG (pico, a las 2 horas y total) elevadas respecto a los controles, así como QUICKI disminuido. La frecuencia de RI definida por  $HOMA > 3$  es del 46,2% entre los obesos, concordante con el 45% referido en los estudios previos españoles.<sup>218</sup> Estos índices obtenidos tras la SOG han sido validados en estudios recientes para la predicción de prediabetes y DM 2 tras 7 años de evolución.<sup>219</sup>

Respecto a la cifra de **transaminasas** hallamos diferencias entre casos y controles en GPT y GGT, no así en GOT, aunque en ambos grupos están dentro de la normalidad. En la actualidad se realiza el screening de hígado graso no alcohólico en niños obesos  $>$  de 6 años mediante ecografía, independientemente de la cifra de GOT ( $> 26$  U/L en niños y 22 U/L en niñas).<sup>191</sup> La prevalencia del hígado graso no alcohólico en niños varía según las guías empleadas para su diagnóstico entre el 26% al 58%.<sup>220</sup> En nuestro estudio no hemos recogido los resultados ecográficos, por lo que no puedo indicar su incidencia.

El **ácido úrico** es otro factor de riesgo cardiovascular y de estrés oxidativo, en relación con el síndrome metabólico. Suele estar más elevado en niños obesos que en normopeso<sup>221</sup>, como observamos en nuestro estudio. Aunque algunos autores solo encuentran esta asociación en varones<sup>222,223</sup>, nosotros no vemos diferencias significativas por sexo. La hiperuricemia en adultos se define por niveles  $> 7$  mg/dl, pero en niños las cifras cambian con la edad,

sexo y etnia. Kubota y colaboradores revisan los estudios publicados hasta la fecha en niños y observan, como es obvio, mayor prevalencia de hiperuricemia cuanto menor es el punto de corte.<sup>224</sup> En nuestra muestra, empleando el dintel adulto, solo 4 niños obesos mostraron hiperuricemia (frecuencia 4%), llegando hasta el 30% si consideramos un punto de corte > 5,5 mg/dl.

Respecto al **hipotiroidismo subclínico** o hipertirotropinemia de los obesos, los resultados en la literatura son variables. Según los estudios un 7-23 % de niños obesos asocian hipotiroidismo subclínico respecto al 0,3-2 % de los no obesos. En nuestra muestra el 10% de los obesos lo presenta frente 1,5% de los controles sanos. El mecanismo fisiopatológico no está claro. Se ha propuesto el papel de la leptina en la regulación hipotalámica de la secreción de TSH, aumentándola, mientras que disminuye la respuesta tiroidea a la misma, inhibiendo la captación de yoduro y la expresión del transportador de sodio/yoduro y tiroglobulina. La leptina modula la actividad de las desyodasas en el tejido graso subcutáneo, provocando un cambio en los receptores  $\alpha$  y  $\beta$  tiroideos y receptor TSH que conllevan a un estado de resistencia a las hormonas tiroideas. Las adipocinas inflamatorias comprometen la función tiroidea, contribuyendo a cambios morfológicos en la glándula. La RI en la obesidad parece contribuir a la reducción de la actividad en las células tirotrópicas, dando lugar a hipotiroidismo tisular y el aumento posterior de la síntesis de TSH.<sup>225</sup> La pérdida ponderal se asocia a una disminución significativa de la TSH. Es pues una complicación reversible de la obesidad y no una causa, y sus efectos a largo plazo no están bien establecidos. Existe la posibilidad de que la combinación de ambos en la infancia se correlacione con un incremento del riesgo metabólico, ya que el perímetro abdominal y la relación cintura-altura está incrementada en niños obesos con hipotiroidismo subclínico respecto a obesos eutiroideos.<sup>226</sup>

La frecuencia de **síndrome metabólico** en nuestra muestra es del 36,2% de los niños >10 años y adolescentes obesos. La prevalencia de SM varía mucho en función de la definición que se utilice para su diagnóstico, llegando hasta el 40-50%.<sup>227,228</sup> Incluso empleando nuestra misma definición IDF 2007, se observan diferencias entre los estudios en función a varios factores, como la edad, el sexo, el estadio de desarrollo puberal, etnia o grado de obesidad de los pacientes incluidos.

Los valores de **marcadores inflamatorios** (tanto PCR como IL 6) y las **moléculas de adhesión endotelial** están más elevados en niños obesos.<sup>141,229,230</sup> No hemos objetivado la disminución de IL-6 descrita por otros autores<sup>231,232</sup> tanto en niños como en niñas tras la instauración de la pubertad, en correlación negativa con el aumento de los esteroides sexuales.

El **perfil de adipocinas** es diferente en niños a adultos obesos, existiendo una mayor plasticidad del tejido adiposo en la infancia. Además, cambia según el desarrollo puberal y el sexo.<sup>231,232</sup>

Como se ha descrito previamente hemos objetivado diferencias en el perfil de adipocinas entre niños y adolescentes obesos respecto a los normopeso: disminución de adiponectina y Ghrelina e incremento de resistina y leptina.

Los niveles de leptina muestran diferencias respecto al sexo y estadio puberal siendo mayores en niñas y estadio puberal avanzado incluso en niños con normo peso. Todo ello acorde a lo descrito en la literatura<sup>233,234</sup> y explicable por el menor contenido en tejido adiposo de los adolescentes varones y el efecto de los andrógenos en la secreción de leptina por el tejido adiposo.<sup>235</sup>

A la inversa sucede con la adiponectina disminuyendo los niveles con la pubertad tanto en sanos<sup>236</sup> como en obesos<sup>144</sup>, en relación con los niveles de testosterona. Esta tendencia se objetiva en nuestros resultados.

La edad de inicio de la obesidad y su severidad influyen en la cantidad, estructura y función del tejido adiposo. El estudio de Zhang y colaboradores

correlacionó el tipo de obesidad (definida por IMC e ICC) con el perfil de adipocinas. Así aquellos obesos con aumento del tejido adiposo periférico y abdominal presentaban peor perfil de adipocinas que aquellos con aumento solo de uno de ellos.<sup>144</sup> En el estudio de Martos y colaboradores se establecía la influencia de la distribución de grasa corporal ( por DXA y RMN) y el perfil metabólico y de adipocinas.<sup>202</sup> Obtuvieron cifras de leptina libre mayores y menores de adiponectina en aquellos obesos con aumento de la ratio grasa troncular/ grasa en miembros inferiores y no correlación con la ratio grasa visceral/subcutánea (sí asociada en adultos). Codoñer y colaboradores también obtuvieron en niños obesos, correlación de la resistina con la grasa central determinada por bioimpedanciometría.<sup>237</sup> En nuestro estudio se corrobora esta asociación entre el perfil de adipocinas sobre todo de la leptina y el grado de adiposidad tanto medida de forma clínica como por BIA (Tabla 45). Destaca la asociación fuerte de la leptina con el IMC y con el contenido de grasa corporal total/m<sup>2</sup> estimado por BIA, así como la mayor correlación con la grasa troncular que con la visceral.

El **GIM carotídea** se considera un excelente marcador de aterosclerosis preclínica que precede a la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (AE) y se observa ya en niños y adolescentes obesos. La proyección de esta aterosclerosis subclínica en la edad adulta incrementa de forma significativa el riesgo cardiovascular a edades medias de la vida.<sup>238</sup> Incluso, en adultos, diferentes intervenciones terapéuticas que reducen en diferente medida dicho GIMc ofrecen diferente reducción en el riesgo de eventos AE.<sup>239</sup> Nuestros obesos presentan una media de GIM carotídea (0,43, rango 0,15) superior a los controles (0,33, rango 0,15) coincidentes con otros estudios que emplean similar técnica.<sup>240,241</sup> Este parámetro es diferente según el sexo, la edad y el estadio puberal como hemos podido comprobar en nuestra muestra.

Algunos estudios señalan la relación entre GIM carotídea con antecedentes familiares y personales de otras enfermedades cardiovasculares como la DM

2. En nuestra muestra se observa diferencias entre los niños que tienen padres con HTA y sin ella.

Uno de nuestros objetivos principales era conocer la **VG en niños con normopeso**. Así, podemos afirmar que los niños con normopeso, no diabéticos, presentan valores de VG bastante similares a los de los adultos normopeso y claramente inferiores a los de los niños afectados de DM 1.

Expongo los valores de normalidad en la siguiente tabla (Tabla 52), en comparación con los valores de referencia para adultos sanos publicados por Hill y colaboradores en 2011<sup>36</sup> y los correspondientes al estudio de García Maset en niños DM tipo 1 de nuestro entorno de 2015<sup>102</sup>. En ambos casos emplean metodología Easy GV para su cálculo, al igual que nosotros. En el estudio de García Maset el MCG es Dexcom G4, una versión anterior al empleado por nosotros, y en el de Hill se empleó el sensor de Medtronic MiniMed. En todos los casos el sensor se aplicaba en cara anterior de la pared abdominal. Los datos de García Maset en 41 DM tipo 1 deben tomarse como estudio piloto, pues se obtuvieron antes del uso generalizado de la MCG en DM tipo 1 y el empleo de los actuales criterios internacionales de MCG (consenso internacional 2017)<sup>37</sup> y objetivos para conseguir un buen control metabólico en diabetes (consenso internacional de 2019)<sup>242</sup>.

El estudio de Hill y colaboradores no mostró diferencias según el origen étnico de los individuos.

He incluido en la tabla los resultados del estudio piloto inicial realizado en 2010 por el grupo de trabajo de MCG de la ADA, que mostraba los datos de 20 niños.<sup>177</sup> Sin embargo, este estudio incluyó niños de 8-15 años, con IMC en percentiles 10 a 90 del CDC, monitorización 3 o 5 días y no especifica qué dispositivo empleó para la medición. En el estudio se empleó el Guardian de Medtronic o Freestyle de Abbot indistintamente, descartaron Dexcom pues, en ese momento, disponía un software nuevo diferente a los anteriores. Como aportaciones no diferencia por etnias o razas, ni sexos y establece

comparación con la HbA1c de los grupos que no muestra diferencias, coincidente con nuestros resultados.

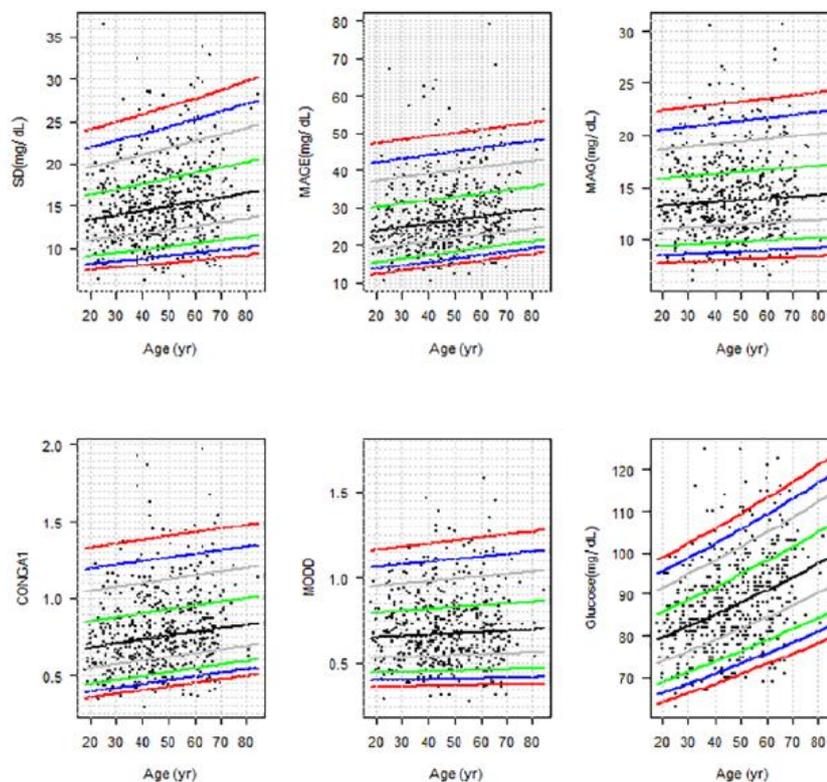
Tabla 52: VG ADULTOS Y NIÑOS NORMOPESO Y DIABÉTICOS

	Adultos sin DM (70) <sup>36</sup>	Niños ADAgroup (20) <sup>177</sup>	Niños normopeso (67) Datos propios	Niños DM 1 (41) <sup>102</sup>
Media glucemias $\bar{x}$ (mg/dl)	91,9 ± 9	103 ± 11	110,75 ± 7,8	179,2 ± 33,79
DE calcula sistema (mg/dl)	27 ± 12,6	16,4	16,1 ± 2,6	68,5 ± 14,34
Coefficiente Variación %	29	16	14,6 ± 2,6	38,85 ± 7,99
RIC (mg/dl)	NA	NA	17,7 ± 3,7	102 ± 26,3
MAGE (mmol/L)	1,4 ± 0,7	1,6	1,0 ± 0,18	7,18 ± 2,03
CONGA (mmol/L)	4,6 ± 0,5	NA	5,52 ± 0,44	8,35 ± 1,65
GRADE (mmol/L)	0,4 ± 2,1	NA	0,52 ± 0,26	NA
TIR %	96,7 (63-126)	96,9 (70-140)	93,10 ± 3,7 (70-140)	31,37 ± 14,2 (70-140)
T. HIPOGLUCEMIA %	1,2 (< 63)	1,8 (<70)	1,02 ± 1,7 (<70)	5,32 ± 15 (<70)
T. HIPERGLUCEMIA %	2,1 (> 126)	1,3 (>140)	5,8 ± 3,9 (>140)	63,31 ± 17,9 (>140)
LBGI (mmol/L)	3,1 ± 1,9	NA	1,0 ± 1	NA
HBGI (mmol/L)	0,2 ± 3,8	NA	0,74 ± 0,2	NA
LI (mmol/L/h)	0,4 ± 2,2	NA	0,98 ± 0,2	NA
J.I. (mmol/L) <sup>2</sup>	14,3 ± 4,7	NA	16,2 ± 2,1	NA
MODD (mmol/L)	0,8 ± 1,4	NA	0,83 ± 0,1	NA
M-VALUE (referido a 95 mg/dl)	4,7 ± 3,8	NA	5,56 ± 1,6	NA
ADRR (mmol/L)	0,5 ± 4,1	NA	4,7 ± 1,9	NA
MAG (mmol/L/h)	1,3 ± 0,4	NA	2,3 ± 0,4	NA

NA: No aplica, no calculado.

Algunos estudios en adultos tampoco encuentran diferencias entre obesos y normopeso en DE, MAGE, MAG, MODD o CONGA-1.<sup>243</sup> En el estudio de Gude y colaboradores, tampoco se observan diferencias en la VG respecto al sexo, como en nuestro estudio, pero sí respecto a la edad y el consumo de alcohol. En adultos, a mayor edad mayor VG, y con un consumo severo de alcohol menor VG, incluso controlando por otros posibles factores de confusión (glucemia en ayunas, IMC, hábito tabáquico y actividad física). E incluso establecen percentiles de los principales parámetros de VG según la edad (Figura 32)

Figura 32: PERCENTILES EN ADULTOS DE PRINCIPALES MARCADORES DE VG



Reproducido con permiso SAGE publications. Fuente Gude et al<sup>243</sup>. Muestra los percentiles 2.5, 5, 10, 25, 50, 75, 90, 95, 97.5 para los parámetros de VG: DE, MAGE, MAG, CONGA1 y MODD y la glucemia en ayunas para población adulta no diabética.

Los datos de media, DE y coeficiente de variación obtenidos ponen en evidencia que existen algunas diferencias entre niños y adultos normopeso. Aunque la glucemia media, por MCG, es mayor en niños respecto a adultos, la DE mayor en adultos hace que el CV sea superior en estos, es decir mayor dispersión de las glucemias. De ahí la importancia de comparar grupos patológicos (niños con DM 1) con sus poblaciones de referencia y no con los datos extrapolados de adultos.

El TIR no se puede comparar con adultos sanos pues los puntos de corte son diferentes, del mismo modo que el tiempo en hipo o hiperglucemia, HBGI y LBGI. Los parámetros de VG intradía como MAGE, CONGA y MAG muestran leves diferencias con adultos, menor amplitud de los cambios

glucémicos pero mayor duración. Los parámetros que miden VG entre días (MODD) son similares a los de adultos.

El segundo objetivo principal era conocer si la **VG** es diferente **en niños y adolescentes obesos**. No hemos constatado diferencias en ninguno de los parámetros de VG entre niños obesos y normopeso. Las diferencias sí son evidentes respecto a los niños diabéticos, siendo mayores cuanto peor sea su control metabólico (Tabla 53).

Tabla 53: COMPARACIÓN VG NIÑOS CON NORMOPESO Y OBESOS NO DIABÉTICOS FRENTE DM1.

	Niños normopeso (67) Datos propios	Niños Obesos (96) Datos propios	Niños DM 1 (41) <sup>102</sup>
Media glucemias $\bar{x}$ (mg/dl)	110,75 ± 7,8	110,7 ± 9,9	179,2 ± 33,79
DE calcula sistema (mg/dl)	16,1 ± 2,6	16,1 ± 3,8	68,5 ± 14,34
Coficiente Variación %	14,6 ± 2,6	14,6 ± 3,2	38,85 ± 7,99
RIC (mg/dl)	17,7 ± 3,7	17,8 ± 4,5	102 ± 26,3
MAGE (mmol/L)	1,0 ± 0,18	0,9 ± 0,47	7,18 ± 2,03
CONGA (mmol/L)	5,52 ± 0,44	5,48 ± 0,3	8,35 ± 1,65
GRADE (mmol/L)	0,52 ± 0,26	0,52 ± 0,19	NA
TIR % (70-140)	93,10 ± 3,7	91,99 ± 6,8	31,37 ± 14,2
T. HIPOGLUCEMIA (<70)	1,02 ± 1,7	1,28 ± 2,0	5,32 ± 15
T. HIPERGLUCEMIA (>140)	5,8 ± 3,9	6,7 ± 6,8	63,31 ± 17,9
LBG1 (mmol/L)	1,0 ± 1	1,3 ± 1,5	NA
HBGI (mmol/L)	0,74 ± 0,2	0,85 ± 0,7	NA
LI (mmol/L/h)	0,98 ± 0,2	0,91 ± 0,5	NA
J.I. (mmol/L) <sup>2</sup>	16,2 ± 2,1	16,1 ± 3,7	NA
MODD (mmol/L)	0,83 ± 0,1	0,83 ± 0,3	NA
M-VALUE (rel 120 mg/dl)	1,2 ± 1,5	1,5 ± 1,6	NA
ADRR (mmol/L)	4,7 ± 1,9	4,2 ± 2,8	NA
MAG (mmol/L/h)	2,3 ± 0,4	1,9 ± 0,4	NA
Em= SD1	3,1 ± 0,83	3,67 ± 0,73	5,09 ± 1,1
EM=SD2	22,5 ± 5,4	22,56 ± 3,7	98,7 ± 23,5
EX	7,5 ± 1,7	6,3 ± 1,2	19,7 ± 4,9
DAF	1,01 ± 0,05	1,00 ± 0,13	1,54 ± 0,07

El TIR es menor en obesos respecto a los normopeso porque los niños obesos pasan más tiempo en hipoglucemia < 70 y en hiperglucemia > 140 mg/dl, sin que estas diferencias sean significativas.

El parámetro MAGE mide fluctuaciones amplias de la glucemia, es menos sensible a fluctuaciones menores como las que queremos demostrar en nuestro estudio.<sup>52</sup> Presenta elevada correlación con DE y no tiene en cuenta la glucemia media. Pero generalmente a mayor glucemia media mayores valores de VG, a menos que se corrijan por la glucemia media. Por ello hay autores que defienden el CV como la medida más adecuada de VG.<sup>180,244,245</sup> Nuestro estudio también muestra CV similar entre niños obesos y sanos.

Muchos estudios sobre VG en adultos recogen media, DE, CV y MAGE. Así en adultos afectados de obesidad mórbida ( $IMC \geq 40$ ) tanto normo glucémicos como prediabéticos sí se ha demostrado alteración de VG (DE 24,2 mg7dl, CV 22%, MAGE 2,7 mmol/l, MODD 1,5 mmol/l, CONGA 1 5,7 mmol/l).<sup>57</sup> Otros estudios en adultos jóvenes obesos encuentran elevación de DE y MAGE en los DM 2 respecto a los obesos no diabéticos. Pero las diferencias entre los obesos y normopeso no son significativas, y lo justifican por los mecanismos compensatorios, la hipersecreción insulínica permite mantener la normogluccemia.<sup>50</sup> Esto nos lleva a la teoría de la reversibilidad de las alteraciones metabólicas existentes en la obesidad infantil e indican que el grado de obesidad y el tiempo evolución influyen en la alteración del metabolismo glucídico.

Uno de los objetivos secundarios era valorar si el **análisis de datos temporales DFA o los gráficos de Poincaré definían mejor la VG** que los índices clásicos. No observamos diferencias respecto a la dinámica del proceso entre niños normopeso y obesos. Éstos, como también objetivamos, son muy inferiores a los obtenidos en niños diabéticos, según el estudio de García Maset que empleaba el mismo software que nosotros.<sup>47</sup>

En nuestra serie de niños no diabéticos los gráficos de Poincaré muestran menor eM o SD1 que en adultos, menor variabilidad a corto plazo, pero mayor EM o SD2, variabilidad a largo plazo. Estas conclusiones son similares a las que hemos obtenido del análisis de parámetros clásicos.

Sin embargo, como observamos en la figura 19 los gráficos de Poincaré sí muestran dispersión de puntos diferente entre controles y obesos sin RI respecto a obesos con RI y de estos a su vez respecto a obesos con criterios de diabetes tipo 2 tras la SOG. Se trataría de un continuum de alteración del metabolismo glucídico y por ende de la VG.

El resultado del análisis de fluctuaciones sin tendencias, DFA, muestra en ambos grupos una media de coeficiente alfa de 1, indicativo de que la serie de datos es de elevada complejidad, autocorrelación negativa o mayor probabilidad de cambio de dirección de la glucemia. En nuestros pacientes menor que en adultos (DFA 1,2), lo que sugiere que con la edad se pierde complejidad en las curvas glucémicas. Esto ya fue sugerido también en diabéticos tipo 1 niños y adultos por Miller, Strange y colaboradores.<sup>246</sup> Incluso Fico y colaboradores proponen una pérdida progresiva de las oscilaciones glucémicas de alta frecuencia a medida que nos desplazamos de personas con riesgo de desarrollar diabetes a diabéticos tipo 1 o 2 de reciente diagnóstico y finalmente a los de larga evolución.<sup>247</sup> Otros autores, Zhang y colaboradores, especulan que la pérdida de complejidad en las series temporales de glucemia permiten una detección precoz de diabetes en humanos y animales de experimentación.<sup>248</sup> Nuestros datos irían a favor de esta hipótesis, niños sanos DFA de 1, adultos sanos 1,2 y DM 1 de 1,5. Sin embargo, estas cuestiones están por demostrar.<sup>180</sup>

Todas las medidas de tendencia central se correlacionan fuertemente entre sí (Media, DE, CV, RIC y TIR) como es lógico. El TIR 70-140 muestra correlación negativa con el resto de los parámetros de VG pues cuanto menor es el tiempo del total diario que el paciente pasa en cifras glucémicas normales, mayor es su variabilidad. Este parámetro como demuestra nuestro estudio se correlaciona bien con otros marcadores de riesgo cardiovascular por lo que podría proponerse como screening de VG en niños obesos acotando el margen a 70-140 mg/dl o incluso más estrictamente a 63-126 mg/dl propuesto por algunos autores.

El elevado grado de concordancia entre las variables clásicas para medir la VG queda de manifiesto con 105 de las 136 correlaciones posibles significativas estadísticamente,  $p < 0,05$ . Es de esperar que medidas como el J índice que relaciona la media y la DE muestre correlación significativa fuerte con ambas. Sin embargo, podríamos esperar que otros parámetros que miden la calidad del control glucémico como GRADE, ADRR, HBGI, LBGI y M value no mostraran correlación. Pero solo observamos que el GRADE apenas se correlaciona con el resto de las variables. En principio, como no lo obtuvimos para todos los casos y controles por problemas del cálculo con el programa Easy GV, pensé podría deberse al menor número de determinaciones, pero si tenemos en cuenta que mide el rango promedio de riesgo diario de hipo e hiperglucemia, y ambas dos son mínimas en nuestra población posiblemente por ello no observemos correlación con el resto de los indicadores de VG. Tampoco obtuvimos correlación de GRADE con las variables de la dinámica del proceso, ni DFA ni Poincaré.

Las variables de DFA y Poincaré observamos se correlacionan fuertemente con los parámetros clásicos DE, CV y RIC. Como excepción el SD1 que se correlaciona fuertemente con el indicador de variabilidad intradía MAG.

Por todo lo expuesto, la obesidad en sí misma no se relaciona con alteración de la variabilidad glucémica según nuestros resultados.

Durante las últimas décadas varios estudios han definido varios factores de riesgo bien caracterizados para la RI y DM 2, incluyendo etnia, pubertad, depósitos anómalos del tejido adiposo, síndrome de ovario poliquístico (SOP), variantes genéticas, antecedentes familiares de diabetes o diabetes gestacional y patrón de crecimiento fetal durante el embarazo. Los dos más importantes en la infancia son la etnia y la pubertad.<sup>249</sup> No hemos analizado la VG respecto a la etnia en este estudio, y nuestros pacientes son en su mayoría caucásicos.

Sin embargo, entre los objetivos secundarios sí nos planteamos la influencia del sexo y estadio puberal en la VG. Como ya hemos comentado no obtuvimos

relación respecto a sexo en prepúberes. Y sí observamos influencia de la **edad** y el **estadio puberal** en la VG. A mayor edad y estadio puberal mayor VG.

Haber nacido de una madre con DM preexistente (DM) o DM gestacional es otro factor de riesgo para la obesidad y el deterioro de la sensibilidad a la insulina, incluso en peso normal al nacer. En nuestro estudio no objetivamos diferencias en la VG de los niños cuyas madres presentaron diabetes gestacional, pero el número de estos niños era escaso (24/164). Sí objetivamos mayor VG en aquellos que presentan **antecedentes familiares de DM 2**, lo que apoya la influencia de los factores genéticos en la alteración de la regulación glucémica antes del desarrollo de la diabetes.

Los **factores de riesgo genéticos** se consideran importantes determinantes en la variedad fenotípica observada en la DM tipo 2. Los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) han permitido identificar más de 400 loci asociados, causando de forma individual aumentos modestos en el riesgo de enfermedad (odds ratios generalmente  $<1.2$ ). Algunos autores han establecido alteraciones genéticas en diferentes locus relacionados en vías metabólicas comunes como responsables de un grupo fenotípico de diabéticos tipo 2 u otro. Así, por ejemplo, Yaghootkar y colaboradores identificaron 11 locus implicados en la RI (medida mediante insulina en ayunas) como responsables del fenotipo "lipodistrofia" sutil, es decir, DM 2 con HTA, cardiopatía isquémica, a pesar de un IMC bajo, con aumento TG, disminución colesterol total y adiponectina. En ellos se superaría la capacidad de almacenamiento del tejido adiposo, también determinada genéticamente, condicionando RI.<sup>250</sup> Posteriormente Udler y colaboradores empleando el análisis bayesiano de correlación fenotipo-genotipo pudieron conectar variantes genotípicas con otras vías metabólicas y definieron 5 clusters o grupos de locus genéticos robustos de significación biológica o subtipos de diabéticos tipo 2 (Figura 33).<sup>251</sup> Analizaron los datos de 14.183 sujetos de muestras del biobanco de Inglaterra que habían sido utilizadas para los estudios GWAS, y tomaron 94

variantes genéticas asociadas a DM 2 y 47 asociadas a rasgos metabólicos frecuentes en la DM 2.

Figura 33: SUBTIPOS DIABETES MELLITUS TIPO 2

	Nombre del grupo	Rasgos clave	Loci clave	Mecanismo inferido
Insulino-deficiencia	 <b>Células Beta</b>	↓ Insulina en ayunas, respuesta de la insulina a sobrecarga glucosa ↑ Proinsulina	MTNR1B, HHEX, TCF7L2, SLC30A8, HNF1A, HNF1B	Procesamiento y secreción de la insulina
	 <b>Proinsulina</b>	↓ Insulina en ayunas, respuesta de la insulina a sobrecarga glucosa ↓ Proinsulina	ARAP1, SPRY2, DGKB	Síntesis de la insulina
Insulino-resistencia	 <b>Obesidad</b>	↑ Insulina en ayunas ↑ IMC, % grasa corporal, Circunferencia cintura, cadera	FTO, MC4R, NRXN3	Insulinorresistencia mediada por obesidad
	 <b>Lipodistrofia</b>	↑ Insulina en ayunas ↓ IMC, % grasa corporal, colesterol HDL	IRS1, GRB14, PPARG, LYPLAL1, ANKRD55	Insulinorresistencia debida a trastornos de almacenamiento de grasa
	 <b>Hígado/Lípidos</b>	↑ Insulina en ayunas ↓ Triglicéridos, ácidos palmíticoico y linoléico	GCKR, TM6SF2, HLA.DQA1, PNPLA3	Metabolismo hepático y lipídico

Dos clústeres se relacionan con la función de la célula beta pancreática. Así el llamado grupo células  $\beta$  cursa con disminución insulina en ayunas, respuesta de insulina a SOG con aumento de proinsulina indicativo de alteración en su procesamiento y secreción. Los genes relacionados son: MTNR1B, CDKAL1, C2CD4A, HHEX, TCF7L2, SLC30A8, CDKN2A\_B, CDC123.CAMK1D, HNF1A, AP3S2, ZHX3, UBE2E2, ACSL1, PRC1, GIPR HNF1B, KCNJ11, KCNQ1\_2, ABO, ANK1, GLIS3, GLP2R, CTRB2, CDKN2A\_2 DUSP8, ADCY5, GIP, HNF4A, HSD17B12 TLE4. El grupo proinsulina, también se caracteriza por disminución insulina en ayunas, pero la respuesta a SOG está disminuida, luego el defecto está en la síntesis de la insulina y los genes relacionados serían: ARAP1, SPRY2, DGKB\_2, IGF2BP2, CCND2, HNF4A, CDC123.CAMK1D. Los tres grupos restantes se caracterizarían por RI y no insulino deficiencia y se han denominado: obesidad, lipodistrofia e hígado/lípidos. En el grupo obesidad encontraríamos RI inducida por obesidad, con aumento de la secreción de insulina, aumento del IMC, % grasa corporal, p. cintura y cadera y los genes implicados: FTO, MC4R, NRXN3, HSD17B12, RBMS1. El grupo lipodistrofia coincide con el previamente definido por Yaghootkar, con RI debida a trastornos en el almacenamiento de

la grasa, y a diferencia del grupo anterior IMC y % grasa estaría disminuido. Los genes implicados serían: IRS1, GRB14, PPARG, LYPLAL1, ANKRD55, CMIP, KLF14, LPL, ANKRD55\_2, ARL15, ADCY5, C17orf58, POU5F1, MACF1, ZBED3, KIF9, ADAMTS9, CCND2, FAF1, MPHOSPH9. Y finalmente, el grupo hígado-lípidos en el que la insulina en ayunas estaría aumentada, pero cursa con disminución de TG, palmitoleico y linolénico y úrico. Los genes relacionados serían: GCKR, CILP2, HLA.DQA1, PNPLA3, TSPAN8.LGR5. Estos grupos están enriquecidos en elementos regulatorios (promotores o enhancers) del DNA en los tejidos de interés.

Empleando esta clasificación el 30% de los DM 2 se incluirían en los perfiles extremos y de ellos el 75% solo caerían en un único perfil extremo.

Estos clústeres fueron ampliamente coincidentes con los 6 aportados por Mahajan y colaboradores en un trabajo paralelo e independiente sobre 450.000 individuos, utilizando también 94 variantes genéticas asociadas a DM 2 y 10 asociadas a rasgos metabólicos de DM 2.<sup>252</sup> Cada uno de estos subgrupos de locus genéticos representan mecanismos de enfermedad o “endofenotipos”, compartidos por la diabetes y por otros procesos metabólicos, que permitirían ofrecer una terapéutica personalizada en cada grupo o según la alteración predominante en un individuo. En un futuro próximo la integración de genotipo-fenotipo, edad y tiempo de evolución del trastorno del metabolismo glucídico permitirá establecer el tratamiento más apropiado.

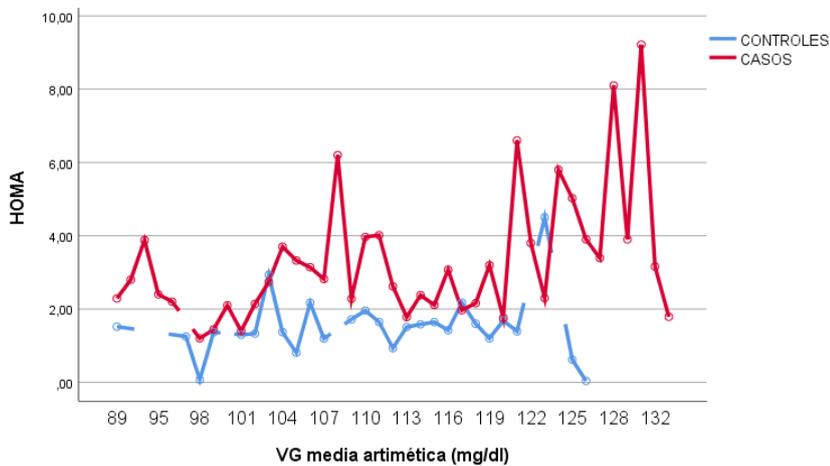
Esta reflexión nos lleva a entender la complejidad de la regulación de los procesos fisiológicos y cómo muchos factores genéticos y ambientales influyen en el riesgo individual de alteración del metabolismo glucídico. En la actualidad muchos grupos de trabajo están elaborando scores o clasificaciones de riesgo que incluyen factores genéticos, ambientales y variables clínicas para predecir el riesgo de complicaciones cardiovasculares y la respuesta al tratamiento.<sup>253</sup> E incluso hay grupos que proponen que la influencia de estos factores genéticos en la obesidad puede ser contrarrestada en parte por

modificación del ambiente o la instauración de un tratamiento precoz.<sup>254-256</sup> Por ello, aunque no hemos demostrado que **todos** los niños obesos presenten mayor VG que los normo peso no podemos excluir la influencia que el ambiente tendrá en su desarrollo. El mantenimiento de la obesidad durante la infancia y sobre todo en la adolescencia se ha relacionado con el desarrollo de diabetes en la edad adulta.<sup>252-253</sup> Y por tanto debemos insistir en medidas gubernamentales de regulación del aporte de hidratos de carbono de absorción rápida en los alimentos comercializados, uso de nuevas tecnologías en el tratamiento de la diabetes, medidas de modificación del estilo de vida e incremento de la actividad física...

Los estudios en adultos indican que el grado de adiposidad está relacionado con la aparición de diabetes 2. Otro de nuestros objetivos secundarios fue correlacionar la **VG con el grado de adiposidad**. Según nuestros resultados la VG en obesos se correlaciona con el IMC de forma leve, no se correlaciona con el porcentaje grasa subcutánea, pero sí con el porcentaje de grasa corporal total por BIA, % grasa central por Tanita y, sobre todo, con la grasa visceral. De los parámetros de VG el TIR 70-140 se muestra como buen representante, mejor que la glucemia media de la MCG. Inicialmente pensábamos que la RI actuaba como factor de interrelación entre grado de adiposidad y VG. Sin embargo, los análisis ANCOVA realizados ponen en evidencia que son factores independientes y ambos condicionan la VG. Aunque los obesos de mayor IMC suelen presentar mayor RI, un IMC superior a 30 kg/m<sup>2</sup> también condiciona mayor VG per se. La adiposidad se relaciona con la alteración de la célula beta, y por tanto con el incremento de la VG, mediante diferentes mecanismos moleculares: anormal autofagia, acúmulo en los islotes de proteína amiloide asociada a la vía polipeptídica-IL-1 $\beta$ , apoptosis vía IL-1 $\beta$ -FasL, efecto de diacilglicéridos y ceramidas en las Serina/treonina kinasas y receptor de insulina, lipotoxicidad, expansión intraislote de macrófagos, vía TOR/S6K1 y las incretinas pancreáticas como GLP-1...<sup>259</sup>

Nuestro tercer objetivo principal era valorar la **relación de la VG con marcadores de RI** en niños obesos. Existe una clara correlación entre los parámetros clásicos, DFA y Poincaré y la insulina en ayunas e índice HOMA. En función de este parámetro sencillo de calcular observamos que la VG de los niños obesos con RI es mucho mayor, destacando la mayor glucemia media, DE, CV y menor TIR 70-140, que en obesos sin RI. Véase el ejemplo de la glucosa media por MCG y HOMA tanto en niños normopeso como obesos en la Figura 34.

Figura 34: CORRELACIÓN GLUCOSA MEDIA (MCG) E ÍNDICE HOMA



El estudio de Kaya y colaboradores en 50 adolescentes obesos con RI también mostró correlaciones entre la glucemia media y CV obtenidos por MCG con insulina basal y total y con la glucemia a las 2 horas en la SOG. No mostró correlación con la glucemia en ayunas ni HbA1c, todo ello concordante con nuestros hallazgos. No obtuvieron correlación entre VG y PA clínica, de nuevo concordante con nuestros hallazgos.

La correlación débil de los parámetros de VG con la glucemia en ayunas, pensamos que es debida a la normalidad de ésta. La alteración de la glucemia en ayunas es un fenómeno tardío en la disfunción de las células

beta. Debe existir una reducción del 60% de la sensibilidad de la célula beta a la glucosa para detectarse alteraciones de la glucemia en ayunas.<sup>260</sup>

La asociación entre RI y la pérdida de complejidad de las series glucémicas (DFA) que obtenemos en nuestro estudio ya fue observada por Crenier y colaboradores en 2016, en adultos jóvenes. Y concluían que el incremento del coeficiente DFA podría ser un marcador más precoz de fallo en la regulación de la glucosa que otros parámetros de VG.<sup>116</sup> En este mismo sentido estudios previos de Yamamoto y colaboradores observaron que el coeficiente  $\alpha$  a las 3 horas era menor en pacientes con intolerancia hidrocarbonada, que en los diabéticos.<sup>40</sup> La evolución de sano a diabético estaría marcada por la pérdida progresiva de complejidad del perfil glucémico, posiblemente debido al aumento de la RI y fallo de glucohomeostasis, antes de que exista hiperglucemia. Y nuestros resultados apoyan esta hipótesis. La VG estaría incrementada en esta situación de RI, aún sin prediabetes, siendo menor comparativamente a la VG cuando ya hay criterios de prediabetes y ésta a su vez menor que si ya existe diabetes franca.

El DFA de nuestros obesos con RI es mayor pero también otros parámetros de VG, por ello como indicábamos previamente para poder predecir si estos cambios son más precoces, el estudio debería ser prospectivo, siguiendo a niños obesos durante su infancia, adolescencia y adultez temprana, y comparando DFA y otros marcadores de VG en los que finalmente desarrollan DM 2, con los múltiples factores de confusión que con el tiempo interferirían.

Ninguna prueba diagnóstica por si sola puede valorar la disfunción de las células  $\beta$  pancreáticas o la RI. Además, en la pubertad cierto grado de resistencia insulínica es fisiológico, como también hemos comprobado con nuestros resultados. Sin embargo, ambos factores (HOMA y estadio puberal) determinan en parte la VG (menor TIR y mayor glucemia media).

La insulina basal refleja RI a nivel hepático (predomina en ayunas). Presenta gran variabilidad interindividual (30%) por la pulsatilidad de la insulina con el

estrés y el ejercicio y muestra cierto solapamiento entre individuos normales y con RI. Los valores normalidad en niños son variables y presentan escasa correlación con el clamp euglucémico hiperinsulinémico.<sup>261</sup>

El índice HOMA muestra limitaciones por derivar de la insulina basal.<sup>261</sup> El punto corte es diferente según diferentes estudios.<sup>122,124-128</sup> El más empleado en niños es el sugerido por Keskin y colaboradores de 3,16.<sup>125</sup> Sin embargo, el parámetro HOMA nos parece el más adecuado a la vista de nuestros resultados, como también sugieren trabajos recientes.<sup>249</sup> Se correlaciona perfectamente con la glucemia tras la SOG, insulina pico, insulina a las 2 horas de la curva, insulina total e índice QUICKI. Además de mostrar correlación con los parámetros clásicos y dinámicos de VG. Los niños obesos con HOMA > 3 muestran mayor glucemia media en la MCG, DE, mayor dispersión glucémica intradía e interdías, mayor riesgo glucémico y menor TIR 70-140 mg/dl.

Una de las principales limitaciones del HOMA es que, al obtenerse de datos en ayunas, no permite conocer la respuesta secretora de la célula  $\beta$  a los cambios glucémicos. Además ni HOMA ni QUICKI hacen distinción entre la sensibilidad a insulina hepática ni periférica.<sup>262</sup> Se entiende por sensibilidad sistémica a insulina la acción inhibidora de lipólisis en tejido adiposo, inhibición de la producción hepática de glucosa y estímulo de la captación muscular de glucosa.<sup>263</sup> para poder medir estos aspectos de la RI se han empleado otras técnicas.

El clamp euglucémico definido como gold estándar, es difícil de aplicar en la práctica diaria, pero permite calcular diferentes índices validados en niños:

- WBISI= whole body insulin sensitivity index que determina la resistencia corporal global (75% glucosa es empleada por tejido muscular y solo 2-3 % por tejido adiposo).
- Valor M o tasa de glucosa infundida (mg/kg/min).

- ISI= insulin sensitivity index o cociente valor M/Insulina, refleja de la cantidad de glucosa metabolizada (M) por unidad de insulina plasmática. Representa un índice de sensibilidad tisular a la insulina (mg/kg/min por  $\mu\text{U/ml}$ ).

En caso de sensibilidad a la insulina, la glucosa infundida es consumida rápidamente por los tejidos y altas dosis de glucosa deben ser infundidas para mantener la euglucemia. En caso de RI los pacientes muestran necesidades menores de infusión de glucosa para mantener euglucemia ya que la absorción y utilización (aclaramiento) de la glucosa a nivel periférico está disminuida.

El clamp hiperglucémico permite valorar la alteración inicial de la secreción insulínica, y por tanto refleja mejor la disfunción de células  $\beta$ , que el clamp euglucémico. Estudios recientes han permitido demostrar la mayor resistencia a insulina, tanto muscular como hepática, existente en adolescentes respecto a adultos con similar adiposidad y estatus glucémico.<sup>264</sup>

Otra aproximación al estudio de la RI es al análisis de múltiples muestras durante la prueba de tolerancia intravenosa a glucosa, más complejo y que no refleja la vía normal de absorción de glucosa (oral). También se han desarrollado modelos, basados en iHOMA y SOG teniendo en cuenta 24 variables, como iHOMA2<sup>265</sup> y han sido validados en diferentes poblaciones.<sup>266</sup> Pero como modelo matemático que es tampoco describe exactamente este proceso metabólico.

Mediante la SOG, algunos autores han propuesto índices para medir la sensibilidad a insulina como el Matsuda-DeFronzo o ISI compuesto<sup>267</sup> que ha demostrado aceptable correlación con el clamp hiperinsulinémico<sup>268</sup>:

$$\text{ISIc} = 10000 \div \sqrt{((\text{Insulina ayunas} \times \text{glucosa ayunas}) \times (\text{promedio concentración glucosa en todos los puntos de la curva} \times \text{promedio concentración insulina todos puntos curva}))}$$

Un punto de corte de 4,5 ha sido descrito para indicar RI en adultos, pero no se ha validado en población pediátrica. Es un indicador de RI sistémica.

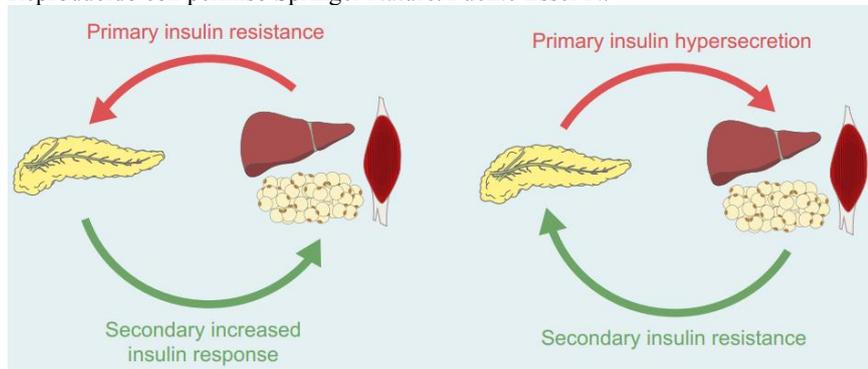
Estudios recientes validan el empleo de éste y otros índices, obtenidos durante la SOG, que correlacionan valores en el tiempo de glucosa, insulina y péptido C con el desarrollo de prediabetes y DM a los 7 años.<sup>219</sup> Los índices indicativos de secreción precoz (30 min) de insulina, son los que discriminan mejor aquellos individuos que desarrollaran prediabetes, sobre todo el índice C peptidogénico. (C-peptidogénic index=  $\Delta$  péptido C en plasma a 30 min/  $\Delta$  glucosa a los 30 min). Estos índices no han sido objeto de nuestro estudio. Sin embargo, sí se obtuvo el índice insulinogénico a los 120 min que otros autores también han propuesto como asociado a riesgo aumentado de diabetes a los 2,5 años de evolución.<sup>269</sup> No muestra relación con indicadores de RI como HOMA o QUICKI pues mide la respuesta funcional de células  $\beta$  a los 120 min. Como hemos comprobado en nuestro trabajo tampoco se correlaciona con otros parámetros de VG en obesos ni sano. Esto es esperable ya que la alteración del índice insulinogénico a los 120 min indicaría no respuesta funcional de la célula beta y por tanto diabetes. Como hallazgo inesperado de nuestro estudio obtuvimos diferente índice insulinogénico a los 120 min según el sexo, siendo mayor en las niñas.

Como hemos visto existen diferentes aspectos de la RI y técnicas para su medición. En este sentido los estudios de Mengozzi y colaboradores, publicados en 2020, han demostrado que los parámetros empleados para la medición de la RI, en ayunas o tras SOG, son independientes y proponen que su alteración se debe a defectos diferentes y específicos en la célula beta.<sup>260</sup> La alteración de la glucemia a la hora de la SOG, siendo el punto de corte de 155 mg/dl, en diferentes estudios<sup>270,271</sup>, se relaciona con peor perfil metabólico y aumento del riesgo de desarrollo de diabetes en el futuro. Sin embargo, nuestros niños con intolerancia hidratarbada muestran alteración también en los parámetros de RI en ayunas, como son insulina

basal y HOMA, además de alteración en insulina total tras SOG. Similar a lo descrito por otros grupos.<sup>214</sup> No obtuvimos diferencias en el índice insulinogénico a 120 min tampoco en los niños con intolerancia hidrocarbonada, y esto iría a favor de que en ellos la secreción insulínica tras la SOG es proporcional al incremento glucémico. Existe RI y se precisan mayores cantidades de insulina en relación con la glucemia. La única niña con diagnóstico de DM 2 sí mostraba dicho índice disminuido.

Esser y colaboradores recientemente proponen dos modelos por los que el fallo en la célula beta puede progresar a DM 2.<sup>120</sup> En el más prevalente la existencia de RI y disfunción de las células beta se produce precozmente y en el modelo alternativo la sobreestimulación de las células beta provocaría hipersecreción de insulina que favorecería el desarrollo de obesidad y RI y finalmente, el agotamiento de las células beta (Figura 35).

Figura 35: PATOGENIA DM2.  
Reproducido con permiso Springer Nature. Fuente Esser N.<sup>120</sup>

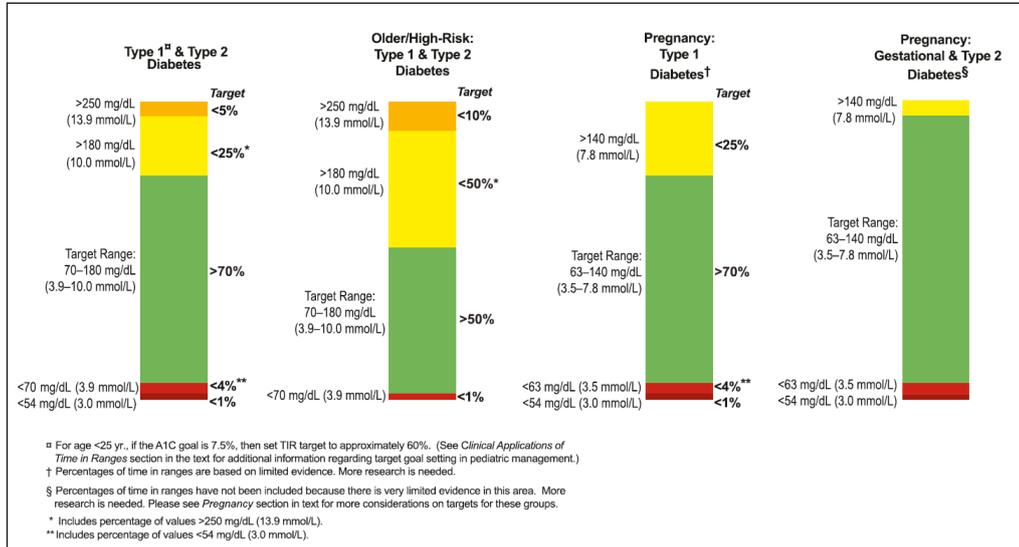


Me planteé si la hipersecreción insulínica fuera un hecho precoz en la génesis de la diabetes en nuestros niños obesos obtendríamos mayor tiempo en hipoglucemia, mayor LBGI, en la MCG, respecto a los controles. Pero las diferencias obtenidas no fueron significativas. Tampoco obtuvimos diferencias entre los obesos con hiperinsulinemia en ayunas. Es posible que los valores anormalmente altos de LBGI en nuestros controles, se puedan justificar por la escasa fiabilidad de la MCG para detección de la hipoglucemia. La precisión

es subóptima de los sensores CGM habituales en situaciones de hipoglucemia.<sup>43</sup> También podría justificarse la ausencia de hipoglucemia por la rápida adaptación de los tejidos periféricos a esa situación de hiperinsulinemia que se ha visto sucede en cuestión de horas.<sup>272</sup> O como hemos visto al hablar de los factores genéticos y como propone Johnson<sup>273</sup>, la etiología de la diabetes tipo 2, incluyendo el orden en el que se produce cada estadio patológico, puede no ser la misma para cada individuo o población humana genéticamente distinta.

Según el consenso internacional de MCG en diabetes, actualmente se emplean para valorar el control glucémico: glucosa media, T. en hipoglucemia < 54 mg/dl (hipoglucemia grado 2), T. en hipoglucemia < 70 mg/dl (grado 1), TIR 70-180 mg/dl (o 70-140 mg/dl de forma individualizada), T. hiperglucemia > 180 mg/dl (grado 1), T. hiperglucemia > 250 mg/dl (grado 2), VG estimada por CV y secundariamente por DE, HbA1c, tiempo análisis mínimo 2 semanas con >70-80% de lecturas. Se recomienda el cálculo del HBGI y LBGI, dejándose el cálculo del área bajo la curva de glucosa para investigación. Los informes AGP suelen mostrar estos datos para el periodo de tiempo seleccionado, mínimo 14 días. Y los objetivos cambian según el tipo de DM, edad y situación fisiológica (ver Figura 36).

Figura 36: OBJETIVOS DE MCG. RECOMENDACIONES DEL CONSENSO INTERNACIONAL DE TIR<sup>242</sup>



Copyright © 2022 American Diabetes Association. All rights reserved

Tal como hemos valorado se podrían proponer las mismas variables del informe AGP para el estudio de la VG en obesos, ajustando TIR a 70-140 mg/dl. De hecho, el TIR 70-140 vemos se correlaciona bien con todos los parámetros de VG calculados y con la HbA1c analítica.

El informe AGP de la MCG también nos permite estudiar la VG en obesos sin necesidad de calcular otros índices más complejos.

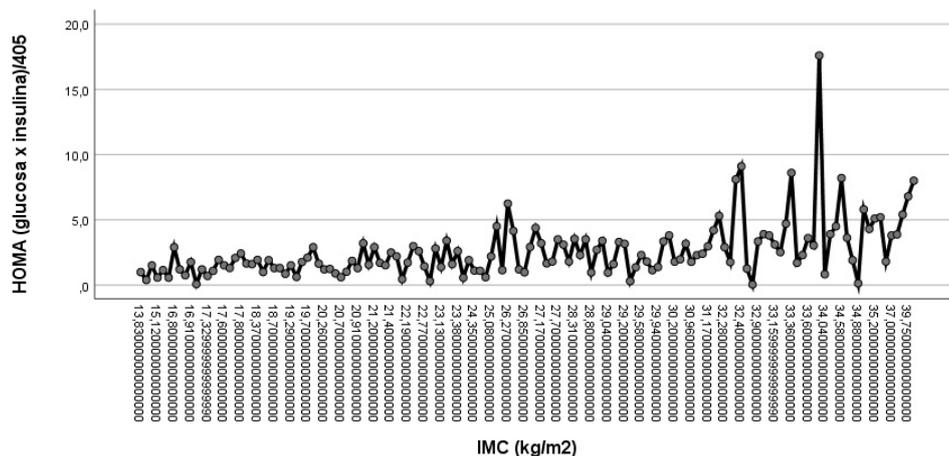
El llamado pentágono explicativo de glucosa no es más que la integración visual de estos cinco parámetros de VG central (media, CV, TIR, tiempo en hipoglucemia y tiempo en hiperglucemia) y su utilidad es la comparación entre tratamientos, grupos de pacientes o de VG intra paciente.<sup>114</sup>

Dentro de los objetivos secundarios también valoramos correlacionar la RI con otros factores determinantes. Entre los factores fisiológicos hallamos correlación con la edad y el estadio puberal, como hemos referido anteriormente. Durante la pubertad aumenta la RI para disminuir en estadio V de Tanner. Sin embargo, en los obesos se pierde esta mejoría pospuberal.

El factor patológico más importante asociado a RI es la propia obesidad. El **grado de adiposidad** (IMC y porcentaje de grasa corporal total), según el Consenso Europeo, se asocia a RI también en niños.<sup>261</sup> La menor sensibilidad a insulina se asocia con el incremento de la grasa abdominal visceral. Todas estas correlaciones las hallamos en nuestros pacientes.

La correlación del HOMA y de la insulina en ayunas con el IMC (Figura 37), con el % grasa y perímetro de cintura, ya ha sido establecida en estudios previos<sup>274</sup>. También obtuvimos correlación, aunque más débil entre el grado de adiposidad y el hiperinsulinismo y glucemia tras SOG.

Figura 37: RELACIÓN HOMA E IMC



Elsedfy y colaboradores en un estudio realizado en 33 niños obesos valoran la presencia de RI mediante diferentes índices y su relación con la grasa abdominal determinada mediante DXA.<sup>275</sup> Concluyen que los índices obtenidos tras la SOG, Matsuda y Cederholm, muestran correlación con la grasa visceral pero no la insulina en ayunas, glucemia en ayunas ni HOMA. Y proponen la realización de SOG en todos los niños obesos con IMC > de 2 DE. Nuestros hallazgos son diferentes ya que todos los índices de RI se correlacionan con la grasa ectópica visceral. La asociación entre obesidad abdominal y RI también la hemos explorado mediante asociación de p. cintura con los índices de resistencia insulínica, como se había descrito

previamente.<sup>276</sup> Según estudios poblacionales también se encuentra esta asociación del tejido adiposo subcutáneo y el tejido adiposo visceral con el HOMA, correlacionándose la grasa visceral con mayor fuerza que la subcutánea<sup>249</sup>. Nuestros hallazgos también concuerdan con esta afirmación.

En los estudios de Miao y colaboradores se ha demostrado que las proporciones de tipos celulares en el tejido adiposo, así como la expresión de genes mitocondriales, además del IMC son factores independientes que explican gran parte de la varianza de la RI (medida por Matsuda Index).<sup>277</sup> Y realizan un modelo de predicción para calcular la RI del tejido adiposo.

La asociación de la glucosa en ayunas con ICC se propone es debida al efecto de la grasa visceral en la sensibilidad a la insulina hepática. Sin embargo, vemos que las correlaciones que obtenemos con el ICC son más débiles que para el propio IMC, perímetro de cintura, % de grasa central y visceral. De nuevo poniendo en entredicho la utilidad del ICC en niños.

Hemos explorado también la relación entre la **RI y otras alteraciones metabólicas**. La relación de triglicéridos-colesterol HDL (TG/HDL-C) se ha observado que está asociada con RI en niños<sup>278</sup> e incluso se ha propuesto este parámetro como indicador de RI en diferentes grupos étnicos. En nuestro estudio el índice HOMA se asocia con cifras menores de c-HDL y mayores de colesterol total, c-LDL y triglicéridos, mayores de transaminasas y ácido úrico, todo ello con significación estadística y acorde a lo descrito en la literatura.<sup>259,271,276,279</sup> Estudios recientes sugieren que la cifra de c-HDL predice la acumulación de grasa intraabdominal a 5 años en población adulta, de forma independiente a la edad, sexo, RI y composición corporal.<sup>280</sup> Esta relación se justifica porque las partículas HDL transportan el colesterol de los adipocitos al hígado para su eliminación. La disminución c-HDL aumentaría los ácidos grasos libres y el acúmulo de TG en el tejido adiposo.

En los niños y adolescentes estudiados también hemos objetivado asociación de **RI con las cifras de transaminasas**, aunque la prevalencia de hígado graso no alcohólico fue muy baja. Estudios de clamp euglicémico en adolescentes y adultos jóvenes mostraron que la enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD) está asociada con RI, probablemente debido al aumento de adiposidad visceral abdominal.

El **perfil lipídico y hepático** en niños obesos sin diabetes no muestra correlación con la **VG**. La RI actúa como factor de interacción entre ambos. Es decir, los niños obesos con RI sí muestran aumento de TG, disminución c-HDL, elevación GPT, GGT. La asociación estrecha de dislipidemia con la glucosa a las 2 horas tras SOG es congruente con el efecto inhibitor conocido de los triglicéridos y c-HDL sobre la función de las células beta estimuladas por la glucosa.<sup>281</sup> Además el acúmulo de ácidos grasos a nivel hepático y muscular contribuye a RI, disminuye la captación muscular de glucosa inducida por insulina y su oxidación y alteran la supresión, mediada por insulina, de la producción de glucosa hepática.<sup>235</sup>

Uno de nuestros objetivos secundarios era **correlacionar la VG en obesos con los marcadores proinflamatorios, adipocinas y moléculas de adhesión** celular y endotelial. Las diferencias entre niños normopeso y obesos de todos estos marcadores son evidentes. Y además se correlacionan todos ellos con el grado de obesidad o adiposidad, presentando la leptina correlación positiva fuerte tanto con obesidad periférica como central y visceral, la resistina correlación débil positiva y la adiponectina débil negativa.

Sin embargo, no hemos obtenido relación entre la VG y los marcadores inflamatorios, adipocinas o moléculas de adhesión. Posiblemente debido a la escasa alteración de VG existente en obesos sin criterios de diabetes.

El estudio antes referido de Dasari y colaboradores, en adultos jóvenes obesos, concluía que el parámetro de VG, MAGE, al asociarse a marcadores de estrés oxidativo, apoyaría la idea de la contribución de la VG a la enfermedad

cardiovascular futura. Detectaba correlación entre MAGE y proteínas baja densidad oxidadas, PCR, e-selectina e ICAM-1, pero no con VCAM-1. Sin embargo, dicha correlación se debe a la inclusión de obesos con diagnóstico de DM 2, desapareciendo la correlación de MAGE con ICAM- 1 y selectina si se excluyen los obesos diabéticos que obviamente tienen mayor VG. Del mismo modo observamos en el estudio de Kaya, antes referido, que solo los obesos con RI evidente o síndrome metabólico presentan elevación de IL-6 y disminución de adiponectina.<sup>58</sup>

Si analizamos la relación de estos **marcadores proinflamatorios, citoquinas y moléculas de adhesión con la RI**, en la literatura se refieren correlaciones negativas de adiponectina y ghrelina y positivas de leptina con RI en niños obesos.<sup>202,282,283</sup> Nuestros hallazgos son acordes a estas observaciones siendo las correlaciones más fuertes para la leptina.

La reducción de los niveles de adiponectina en obesos parece preceder al desarrollo de RI y DM 2 y se asocian a una mayor gravedad de afectación cardiovascular.<sup>235</sup> La adiponectina del tejido adiposo perivascular ejerce un efecto anti aterogénico inhibiendo la expresión de moléculas de adhesión e inflamación, inhibiendo la formación de células espumosas e inhibiendo a las metaloproteasas. Por ello los niveles disminuidos de adiponectina en obesos se relacionan con niveles elevados de IL6 y ICAM-1 como observamos en nuestros niños.

Estudios en humanos demuestran que la VG en sanos y obesos (tras clamp hiperglucémico) aumenta la producción de nitrotirosina y 8-iso-prostaglandina F2 $\alpha$ .<sup>284</sup> La administración de leptina mitiga la expresión niveles de genes relacionados con el estrés oxidativo y la inflamación en el músculo esquelético de ratones. La asociación de la peroxidación lipídica y obesidad en niños se ha descrito en diversos estudios y se correlaciona con valor HOMA de RI<sup>285</sup>. Así, Codoñer y colaboradores demostraron niveles de malondialdehído (MDA), marcador de la peroxidación lipídica, se correlacionaba con valores de

HOMA-IR<sup>65</sup>. Incluso hay autores que especulan que el estrés oxidativo inducido por hiperleptinemia causa una aberrante señalización de leptina (resistencia a la leptina), reduciendo sus efectos protectores.<sup>286</sup>

La relación entre la leptina y la insulina es bidireccional.<sup>232</sup> La hiperinsulinemia exagera la producción de leptina y los niveles elevados de leptina libre aumentan la RI periférica. La resistencia a leptina que hemos descrito antes en niños obesos es un fenómeno reversible que mejora con la pérdida ponderal.<sup>287,288</sup>

La asociación de la resistina con la RI en niños obesos es controvertida. Existen estudios donde no se obtiene correlación<sup>234,283</sup> y otros en los que sí.<sup>237,289</sup> En nuestro caso no obtuvimos correlación.

La leptina también se ha implicado en el incremento de PA asociado a la obesidad.<sup>290</sup> La correlación positiva que obtenemos entre esta adipocina y la PA clínica y por MAPA en nuestros pacientes apoyaría esta afirmación. También obtuvimos correlación fuerte de la leptina con el GIMc.

La resistina también se ha relacionado con otros factores de riesgo cardiovascular, positivamente con PA y TG y negativamente con c-HDL, en población adulta obesa. Sin embargo, en niños también los resultados son controvertidos. En nuestro estudio sí obtuvimos correlación débil positiva con TG y ácido úrico y negativa con c-HDL, pero no con la PA. Posiblemente esta relación sea más evidente en edades avanzadas. Sin embargo, sí obtuvimos correlación negativa débil con el GIMc.

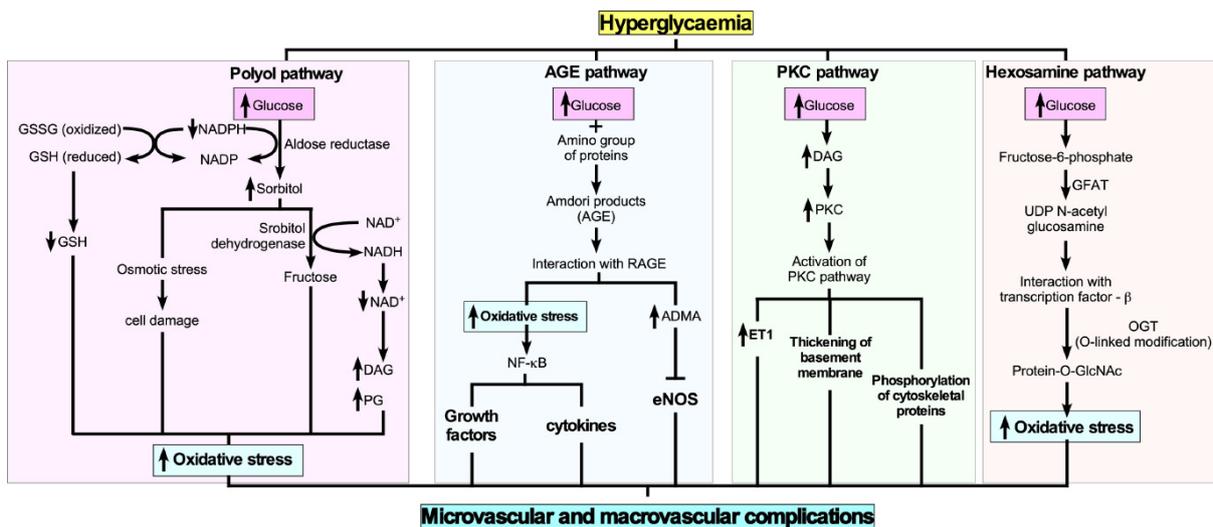
La adiponectina se asocia a niveles de c-HDL y ácido úrico en niños.<sup>202</sup> También nuestros resultados son acordes con esta afirmación.

Otro de los objetivos secundarios era correlacionar la **VG con la PA**. No encontramos relación entre la VG y la PA en niños sanos ni obesos. Si bien es cierto que la VG era similar en ambos grupos, tampoco se observan diferencias en los obesos con criterios claros de HTA clínica y por MAPA.

Esto es diferente a lo observado por otros autores en adultos y niños diabéticos. Posiblemente la VG y la influencia de la hiperglucemia sobre la disfunción endotelial sean dos factores aditivos y su influencia en la HTA se observe a largo plazo.

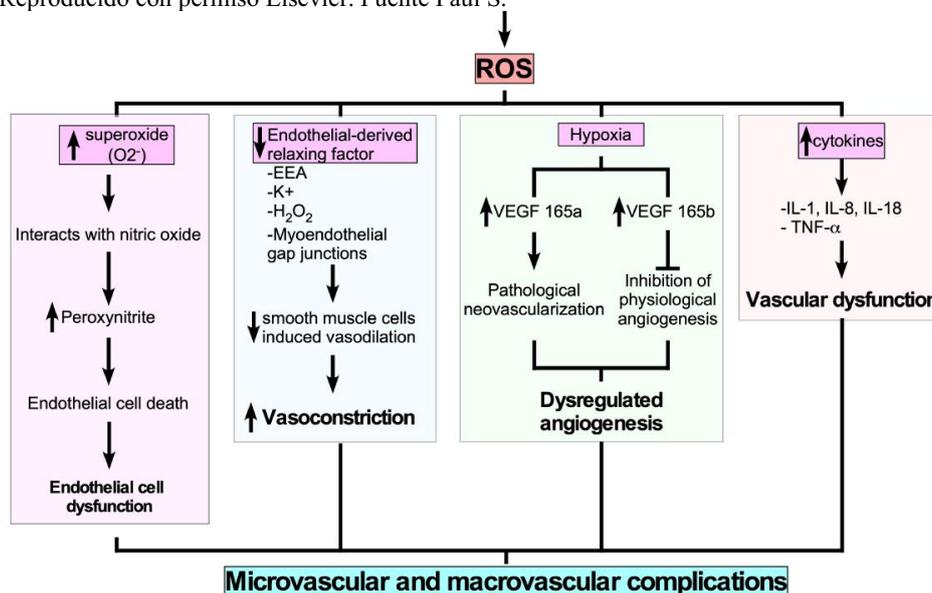
Los mecanismos patogénicos por los que la hiperglucemia existente en individuos diabéticos se relaciona con las complicaciones micro y macro vasculares son fundamentalmente la glicosilación proteica y la activación del estrés oxidativo, aumentando las especies de oxígeno reactivo intracelular (ROS)<sup>291</sup>. La sobreproducción de radicales superóxidos por la cadena de transporte mitocondrial provoca una cascada de efectos perjudiciales como mayor actividad de polioliol, aumento de la formación de productos finales de glicación avanzada, activación de la proteína quinasa C (PKC) y el factor nuclear-κB y aumento de la vía de hexosamina como ha sido propuesto por Paul Shalini y colaboradores (Figura 38).<sup>292</sup>

Figura 38: COMPLICACIONES MICRO Y MACROVASCULARES ASOCIADAS A HIPERGLUCEMIA. Reproducido con permiso Elsevier. Fuente Paul S.<sup>292</sup>



Además el aumento de ROS causa angiogénesis defectuosa en respuesta a la isquemia, activa vías proinflamatorias (Figura 39) y causa cambios epigenéticos de larga duración que impulsan la expresión persistente de genes proinflamatorios aun después de la glucemia se normalice (memoria hiperglucémica)<sup>293,294</sup>

Figura 39: ALTERACIÓN EN DIABETES EN LOS FACTORES DE CRECIMIENTO Y CITOCINAS ASOCIADAS CON COMPLICACIONES VASCULARES. Reproducido con permiso Elsevier. Fuente Paul S.<sup>292</sup>



Se ha descrito que por cada aumento de un 1% en la HbA1c se produce un aumento del 15-20% en el riesgo cardiovascular. Pero también la hipoglucemia desencadena inflamación mediante liberación citoquinas inflamatorias y activación de neutrófilos y plaquetas. La descarga simpática adrenal aumenta la frecuencia y el gasto cardíaco. De hecho, se ha propuesto que las fluctuaciones en los niveles de glucosa (aumento de VG) presentan un efecto más negativo en la función endotelial que la hiperglucemia crónica tanto en individuos sanos como diabéticos.

Otro aspecto que no hemos abordado en este trabajo y podría explicar también en parte la asociación entre obesidad, RI y daño endotelial es la diferente

expresión de microRNAs existente en los obesos. El tejido adiposo marrón es un importante productor de microRNAs, considerados nuevas adipocinas que actúan a nivel autocrino, paracrino y a distancia en otros tejidos. Por ejemplo, a nivel autocrino miR-155 producido por los adipocitos estimularía el cambio fenotípico de los macrófagos del tejido adiposo de un fenotipo anti-inflamatorio a uno pro-inflamatorio (M1-like) mediante la inhibición de la fosforilación AKT estimulada por insulina, vía PPAR $\gamma$ . O miR-27a que inhibe la diferenciación de los adipocitos y los hace resistentes a insulina. MiR-155 a nivel hepático también induce RI en los hepatocitos y mi-R27a, circulando a través de exosomas, actúa sobre el músculo esquelético induciendo RI vía PPAR $\gamma$ . Otros microRNAs se han implicado en la regulación de la célula beta (como miR-132 que estimula su proliferación o miR-15 y miR-146b que reducen la secreción de insulina).<sup>295</sup> Todo ello consta en Figura 47, Anexo 12.

Así, en un estudio de 250 adolescentes con obesidad, se identificaron diez miRNAs circulantes diferentes a los hallados en adolescentes normopeso (aumento de las concentraciones de miR-142-3p, miR-140-5p, miR-222 miR-143 y miR-130, disminución de las concentraciones de miR-532-5p, miR-423-5p, miR-520c-3p, miR-146a y miR-15a).<sup>296</sup> Estos microRNAs se asociaban a ratio leptina/adiponectina y síndrome metabólico. Y algunos de estos microRNAs pueden ser dianas terapéuticas para mejorar la función de las células beta.

Como en otras variables biológicas la PA varía con el sexo y aumenta con la edad y el estadio puberal. Las medidas de adiposidad se correlacionan con las cifras de PA clínica y por MAPA.

En 1988 Reaven y colaboradores encontraron que la RI y la dislipemia acompañantes eran consecuencia de la obesidad visceral y desempeñaban un papel muy importante en la génesis de la HTA.<sup>297</sup> La hiperinsulinemia y RI parecen preceder al desarrollo de HTA. En la adolescencia la existencia de RI predice el desarrollo de HTA y dislipemia en los años sucesivos,

independientemente del IMC.<sup>298</sup> En nuestros resultados corroboramos dicha asociación siendo las correlaciones más fuertes para el periodo de descanso nocturno. Si bien esta asociación ha sido descrita en multitud de estudios no significa causalidad y la cifra de insulina explica solo en pequeña medida la variación de la PAS y PAD, al excluir otros factores de confusión como la edad, peso y el grado de adiposidad.<sup>157</sup> La aceleración del crecimiento y pubertad que se observa en la obesidad también parece contribuir al desarrollo de HTA por varios mecanismos: exposición a factores de crecimiento, andrógenos, aumento de grasa visceral que a su vez aumenta nivel de andrógenos y corticosteroides.<sup>210</sup>

Ya hemos comentado la asociación de las citoquinas del tejido adiposo, concretamente la leptina con la HTA, como objetivamos en nuestros niños. Litwin y colaboradores ya demostraron de 2010 que a mayor severidad de HTA mayor expresión de los receptores de adiponectina y menores niveles de esta adipocina.<sup>299</sup>

Por todos es conocido el efecto que la HTA mantenida tiene a nivel cardiovascular. Estudios recientes han observado que incluso cifras de PA en percentiles altos de la normalidad, aunque no cumplan criterios de HTA, se asocian a hipertrofia ventricular izquierda. Y establecen como punto de corte el percentil 90 de PAS como predictor más sensible y específico.<sup>300</sup>

Como hemos visto el **grosor de la íntima media carotídea** es mayor en niños obesos. Se correlaciona con el grado de obesidad, tejido graso total por BIA, % masas grasa central y visceral.<sup>301</sup> También se correlaciona fuertemente con el perímetro de cintura, pero no con el ICC. Los estudios que valoran esta asociación en niños arrojan resultados controvertidos.<sup>301</sup> Del mismo modo obtuvimos correlaciones, aunque más débiles, con otros marcadores del síndrome metabólico (TG, c-HDL, transaminasas y ácido úrico). El aumento de GIMc se asocia a disminución de adiponectina, aumento de leptina e incremento de la inflamación subclínica. Estas adipocinas proinflamatorias,

junto con las lipoproteínas ricas en triglicéridos, contribuyen a la glucotoxicidad, lipotoxicidad y estrés oxidativo que incrementa la inflamación de la pared vascular. El incremento de las moléculas de adhesión celular promovería la diferenciación de monocitos a macrófagos y la acumulación de c-LDL. Los macrófagos de la pared vascular absorben fácilmente partículas LDL modificadas convirtiéndose en células espumosas e iniciando la formación y desarrollo de placa de ateroma.<sup>259</sup>

Intentamos establecer si existía correlación entre la **VG y el GIMc**. Solo el TIR 70-140 y el LBGi mostraban asociación débil con GIMc. La asociación entre VG y alteración GIM se explica por aumento del estrés oxidativo endotelial como hemos comentado antes. Pero la escasa alteración de VG existente en nuestros obesos nos lleva a pensar si la asociación que observamos entre VG y GIMc no puede estar mediada por la RI. De nuevo la asociación con RI es evidente. Así, los obesos con RI, definida por HOMA > 3, muestran mayor GIM carotídea medio que los que no muestran RI. Estudios recientes señalan que los obesos que cumplen 5 criterios del síndrome metabólico, según la definición de Cook y colaboradores<sup>63</sup>, muestran mayor valor predictivo de GIMc que aquellos que cumplen 3, sugiriendo un efecto aditivo de los componentes de síndrome metabólico.<sup>302</sup>

La asociación del GIMc con la PA clínica y por MAPA, corroborada por nuestros hallazgos, es conocida desde hace años también en población pediátrica.<sup>303</sup> Estudios recientes sugieren que incluso obesos con preHTA por MAPA muestran riesgo elevado de daño de órgano diana<sup>207</sup>, así como cifras de GIMc similares a los hipertensos. La insulina a nivel endotelial a través de PI3K/Akt aumenta la producción de óxido nítrico, vasodilatador, pero al existir resistencia a su acción esta vía está inhibida. En su lugar por la hiperinsulinemia se encuentra aumentada la vía de señalización de la proteína cinasa activada por mitógenos Ras/Raf (MAPK), que aumenta la endotelina-1 con efecto vasoconstrictor. El efecto neto es de vasoconstricción. También se

promueve la proliferación del músculo liso vascular y la expresión de la proteína de adhesión celular vascular (VCAM)-1 y E-selectina. Además, la RI se asocia con el aumento de la actividad del sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona. La activación de los receptores mineralocorticoides aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), dificulta la relajación vascular e induce más moléculas de adherencia celular. Todos estos mecanismos explican la asociación RI, GIMc e HTA.

En el análisis realizado teniendo en cuenta la distinción entre obesos **metabólicamente enfermos (MUO)** y **sanos (MHO)** obtuvimos similar distribución entre grupos por sexo y estadio puberal, de ahí que podamos comparar los resultados de ambos grupos. No observamos grandes diferencias en los antecedentes personales y familiares entre ambos grupos. Los MUO presentan más familiares afectos de alteraciones del metabolismo lipídico. De forma similar Chung y colaboradores no encontraron diferencias en los antecedentes personales y de obesidad parental entre ambos grupos en su estudio.<sup>304</sup> Estos autores encontraban mejor estatus socioeconómico y mayor consumo de verduras y fruta en los MHO comparado con los MUO.

Las diferencias que obtenemos en parámetros antropométricos entre MUO y MHO son significativas respecto al IMC pero no respecto a IMC z-score e IMT, coincidente con los resultados del grupo catalán de Yeste y colaboradores.<sup>15</sup>

Los MHO tienen la capacidad de aumentar el exceso de grasa a nivel del tejido adiposo subcutáneo, incrementando éste, mientras que en los MUO los depósitos de grasa subcutánea no se expanden lo suficiente y ésta se acumula en otros tejidos.<sup>305</sup> La diferencia no significativa que observamos respecto a la cantidad de grasa corporal subcutánea entre ambos grupos iría en este sentido. El acúmulo ectópico de grasa observado en los MUO lo observamos también en nuestros niños y adolescentes por el incremento evidente de grasa visceral, encontrándose la cantidad de grasa corporal total solo levemente

incrementada. Esta grasa visceral se relaciona con otros factores de riesgo cardiovascular como HTA, hígado graso no alcohólico, dislipemia, alteración glucídica y el nexo entre ellas RI (ver Figura 48, Anexo 12).

La prevalencia de síndrome metabólico es alta en nuestra muestra. En la literatura varía del 3 al 87%, dependiendo de la definición utilizada y los parámetros evaluados, así como la etnia y el estado puberal de la muestra.<sup>306</sup> Como hemos observado los niños y adolescentes obesos con síndrome metabólico presentan las alteraciones descritas en el % grasa visceral, metabolismo lipídico, hepático e hiperuricemia. Las diferencias en todos estos parámetros entre MUO y MHO han sido descritas en diferentes grupos poblacionales en los últimos años.<sup>304,307-309</sup> Rocha y colaboradores<sup>310</sup>, por ejemplo, obtuvieron como en nuestro caso diferencias respecto a ácido úrico, GGT y RI medida por HOMA pero no GOT o GPT. Genovesi y colaboradores en una muestra pediátrica amplia mostraban como la concentración de ácido úrico, HOMA y el índice cintura/altura eran factores predictores independientes del fenotipo MUO y sugerían que la definición MHO puede conducir a infraestimar los niños obesos que pueden desarrollar daño orgánico precoz.<sup>308</sup>

Las cifras de TA clínica y por MAPA que hemos obtenido son superiores en obesos con síndrome metabólico. Esto es acorde a las observaciones realizadas en adultos y niños MUO respecto a MHO. Incluso se estima que los obesos metabólicamente sanos presentan un riesgo relativo cinco veces superior a los normopeso sanos de desarrollar HTA en los años siguientes.<sup>210</sup>

El aumento del grosor de la íntima-media carotídea que observamos en los niños con síndrome metabólico respecto a niños obesos sanos no hace sino corroborar la asociación de factores de riesgo cardiovascular en estos pacientes. Así como el aumento de marcadores proinflamatorios y de moléculas de adhesión. No obtuvimos diferencias en el perfil de adipocinas en nuestros obesos con y sin síndrome metabólico. El nivel de leptina en ambos

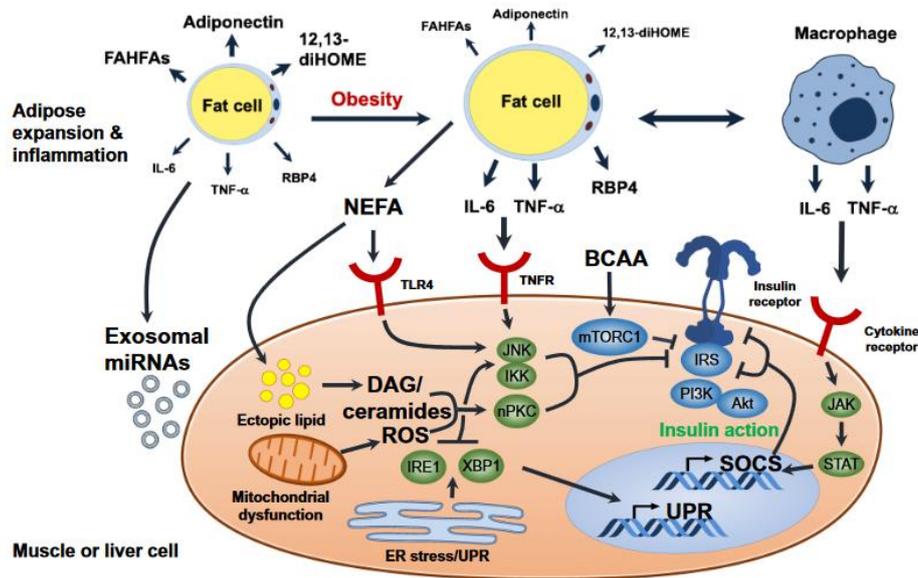
era superior al de niños sanos. En el estudio de Ding se observaban niveles de leptina superiores y de adiponectina inferiores en obesos MHO respecto a los normopeso.<sup>311</sup> Concluían que el perfil de adipocinas contribuye al incremento de HTA en niños y adolescentes obesos. Nosotros solo hemos encontrado correlación de leptina con las cifras de PA.

También la **VG es mayor en niños afectados de síndrome metabólico**, detectándose diferencias en parámetros fáciles de obtener en la descarga del MCG, como el TIR 70-140.

La RI juega un papel fundamental en la génesis de la VG en obesos. Los avances en la biología celular, espectrometría de masas y secuenciación de ADN/ARN y el conocimiento de los factores extrínsecos (lípidos circulantes, aminoácidos, otros metabolitos y los previamente nombrados miRNAs) ha proporcionado un mejor conocimiento de los mecanismos de la RI. Así, una compleja red de capas metabólicas regula la RI en distintos tejidos, como proponen en su revisión (2021) Batista y colaboradores<sup>121</sup> y hemos ido señalando en los diferentes apartados con anterioridad.

Los mecanismos extrínsecos incluyen el papel del tejido adiposo, metabolitos circulantes, citocinas proinflamatorias y microbiota intestinal. Éstos se resumen en la Figura 40.

Figura 40: MECANISMO EXTRÍNSECOS AUMENTAN RI.  
 Reproducido con permiso Springer Nature. Fuente Batista TM <sup>121</sup>



En la obesidad disminuyen los niveles circulantes de adiponectina y lípidos beneficiosos como el ácido 12,13-dihidroxi-9Z-octadecenoico (12,13-diHOME) y ésteres de ácidos grasos ramificados de hidroxiácidos grasos (FAHFAs). La sobrealimentación conduce a la expansión del tejido adiposo, aumento de la liberación de citoquinas y mediadores inflamatorios como la proteína de unión al retinol 4 (RBP4) por macrófagos y adipocitos. Estos mediadores se unen a los receptores de citoquinas en tejidos periféricos, disminuyen la señalización de insulina proximal debido a la activación de Ser/Thr quinasas (JNK, IKK and novel PKCs) que aumentan la fosforilación del receptor de insulina y, debido al aumento de la transcripción de proteínas SOCS (supresor de la señalización de citoquinas), interfieren con la fosforilación de tirosina del IRS (receptor insulina sustrato). En estados de sobrealimentación, el aumento de los niveles de ácidos grasos circulantes (NEFA) y la acumulación de lípidos ectópicos, en músculo e hígado, contribuyen a resistencia a la insulina a través de la liberación de metabolitos

intermedios, diacilgliceroles (DAG) y ceramidas. Éstos activan los miembros de la nueva familia PKC aumentando la fosforilación Ser/Thr del receptor de insulina y proteínas IRS. Además, los ácidos grasos activan el receptor (TLR4) promueven la activación de la quinasa JNK y aumentan la fosforilación Ser/Thr de IRS1, por lo tanto, reduciendo la acción de la insulina.

La disfunción mitocondrial con incremento de las especies reactivas de oxígeno (ROS) activa JNK, isoformas IKK y otras quinasas Ser/Thr, así como el estrés del retículo endoplásmico contribuyen a la RI.

La expansión del tejido adiposo también está asociada con el reclutamiento de macrófagos proinflamatorios que secretan citoquinas, como TNF- $\alpha$  e IL-6, que empeoran RI por la activación del receptor TNF- $\alpha$  (TNFR) y otros receptores de citoquinas.

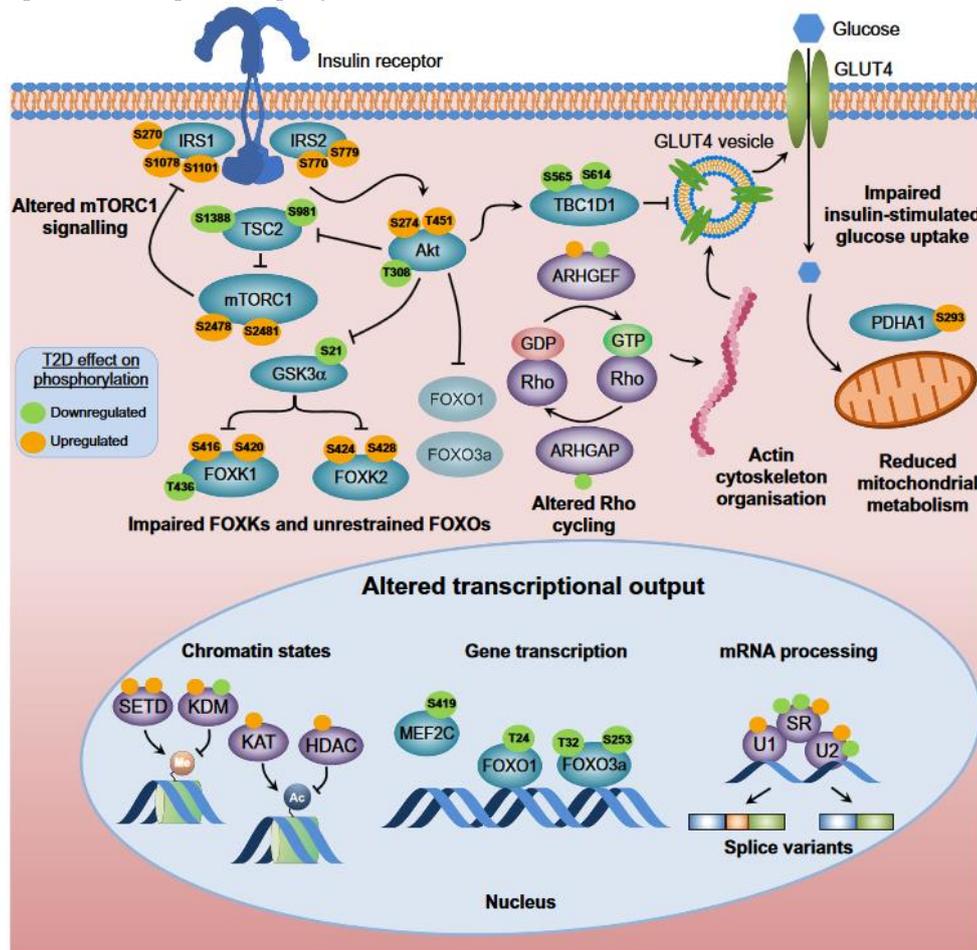
La vía de señalización de citocinas induce la expresión de proteína SOCS, que directamente se une al receptor de insulina disminuyendo la IRS1/2 y promueve su degradación proteosomal.

Los aminoácidos de cadena ramificada circulantes (BCAA) y los aminoácidos aromáticos (isoleucina, leucina, valina, fenilalanina y tirosina) también se asocian con la resistencia a la insulina. Se sugiere que los BCAA ejercen estos efectos por activación de mTORC1, alterando de nuevo la fosforilación IRS1/2. La microbiota intestinal puede desempeñar un papel en la regulación del suministro de BCAA, así como en la producción de ácidos grasos de cadena corta y otros metabolitos que, a su vez, tienen un impacto en la sensibilidad sistémica a la insulina.

Los mecanismos intrínsecos responsables de la RI han sido estudiados en biopsias del músculo esquelético y cultivos de mioblastos derivados de personas con diabetes tipo 2. Se observan alteraciones de señalización de insulina al nivel de actividad PI3K asociada a IRS1 y fosforilación Akt/GSK3, con disminución de la absorción de glucosa y de la síntesis de glucógeno (ver

Figura 41). A estos defectos de señalización intracelular se añade la fosforilación de proteínas FOXO1, disminución del metabolismo mitocondrial, fosforilación de múltiples proteínas y alteraciones en otras vías no reguladas por insulina (Rho GTPasas, proteínas implicadas en la remodelación del citoesqueleto y transporte de vesículas, proteínas implicadas en transcripción génica, empalme y procesamiento de mRNA y remodelación de cromatina). Además, los microRNA exoxomales, y los RNAs largos no codificantes interferirían con el receptor de insulina y las vías antes descritas.

Figura 41: VÍAS INTRÍNSECAS IMPLICADAS EN LA RI.  
 Reproducido con permiso Springer Nature. Fuente Batista TM <sup>121</sup>



Recientes estudios han propuesto nuevos mecanismos por los que los obesos con mayor resistencia a insulina presentan mayor disfunción del tejido adiposo, inflamación y fibrosis, que los obesos metabólicamente sanos. En la obesidad se observa que el tejido adiposo aumenta la fibrosis extracelular total y sobre todo la pericelular. La rigidez de la matriz extracelular provoca disfunción de los adipocitos. Éstos son incapaces de acumular ácidos grasos tan eficazmente. Además, secretan menos adiponectina y disminuye la cantidad de receptores de insulina y transportadores de glucosa GLUT4 de su membrana. Es decir, los adipocitos se hacen resistentes a la insulina y producen lumican (proteoglicano) cuando están expuestos a altas concentraciones de glucosa e insulina, aumentando la fibrosis.<sup>312</sup> Si bien la inflamación y los cambios descritos del tejido adiposo son necesarios, no son suficientes para inducir RI sistémica y el acúmulo de grasa ectópica y la inflamación en órganos como el hígado y el músculo también tienen su contribución.<sup>313</sup>

Sigue el debate sobre si la alteración de la funcionalidad de la célula beta es precoz al desarrollo de RI o si es un fenómeno tardío por agotamiento de las células beta. Pero en realidad la RI es parte de la disfunción de la célula beta. Hallazgos recientes<sup>119,120,263</sup> postulan que en obesos existe hipersecreción insulínica independiente del estado de RI, debido al incremento y disfunción del tejido adiposo y su conexión con las células beta pancreáticas. Van Vliet y colaboradores<sup>263</sup> empleando clamp hiperinsulinémicos euglucémicos y PET de glucosa y palmitato así lo postulan. Si bien los mecanismos no están del todo dilucidados proponen que la sobreestimulación de la célula beta por nutrientes insulinogénicos provocaría hiperplasia de las éstas e hiperreactividad a la glucosa. La liberación de ácidos grasos por el tejido adiposo aceleraría el catabolismo de glucosa en las células beta y aumentaría la secreción de insulina. Aumentaría la liberación de insulina estimulada por la glucosa. La hiperinsulinemia crónica disminuiría los receptores a insulina periféricos aumentando la RI. De este modo, incluso obesos sin riesgo metabólico con el

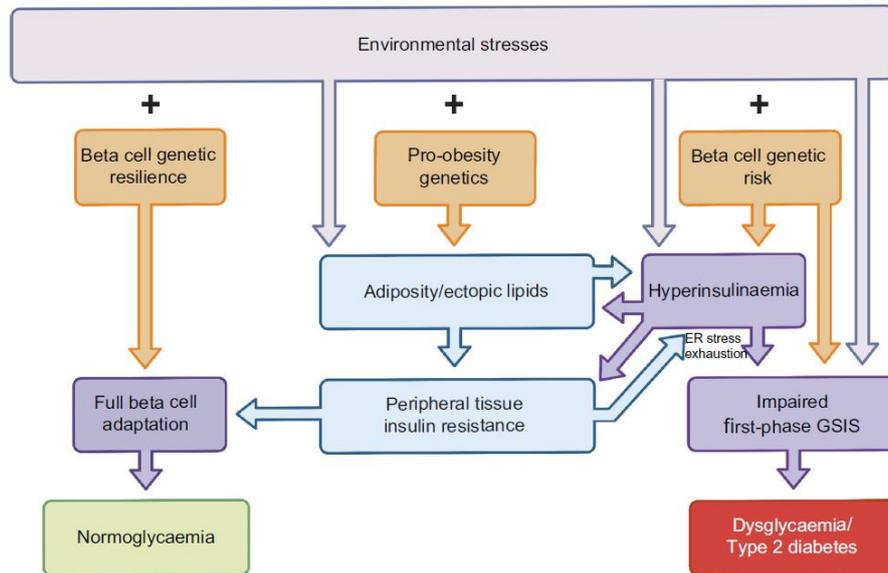
incremento de la adiposidad y los años podrían desarrollar alteraciones del metabolismo glucídico. Así se justificaría la progresión de MHO a MUO. La reducción ponderal enlentecería este proceso, aunque no modifique la RI.

En los análisis de varianza realizados en el presente estudio, HOMA y adiposidad influían de forma independiente en la VG (TIR y glucemia media de la MCG). El resultado de la regresión lineal múltiple que hemos realizado, con el parámetro TIR 70-140 como determinante de la VG, muestra precisamente la influencia de la edad, los antecedentes familiares de DM 2, el estadio puberal y la RI (HOMA) en la VG en niños y adolescentes.

Otros mecanismos celulares propuestos para la hiperinsulinemia son inadecuada señalización redox y/o fuga de protones mitocondriales, exposición a toxinas ambientales, alteración del ritmo circadiano y acúmulo local lipídico en el páncreas. Así como la alteración en la proliferación y vida de las células beta pancreáticas. De hecho, la primera alteración que se observa en los intolerantes a glucosa es una disminución de la secreción de insulina en la primera hora, seguida de un incremento posterior de insulina e hiperinsulinemia en ayunas.<sup>219,273,314</sup>

Otros autores consideran la integración de ambos mecanismos, disfunción de célula beta y RI, en la génesis de la DM 2, como muestra las Figuras publicadas recientemente por Johnson (Figura 42).<sup>273</sup>

Figura 42: Patogenia DM 2.  
Reproducido con permiso Springer Nature. Fuente Johnson J<sup>273</sup>

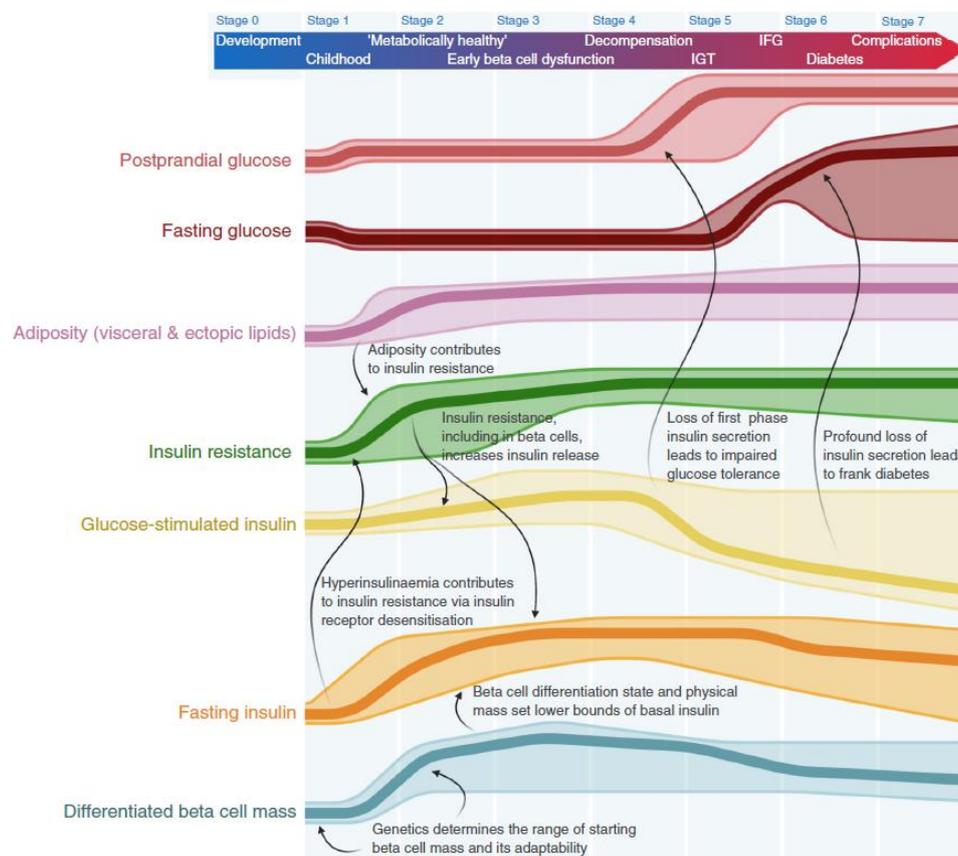


Nuestros hallazgos no aportan luz a esta discusión. Podríamos pensar que, si la disfunción de la célula beta es precoz, existiría alteración de la VG en obesos con predisposición genética aún en ausencia de RI tanto en ayunas como postprandial. Y, del mismo modo, la VG sería mayor en individuos con intolerancia hidr carbonada tras SOG que aquellos con solo RI en ayunas. Sin embargo, nuestros niños obesos con RI en ayunas e intolerancia hidr carbonada muestran valores de VG similares. Es decir, los niños y adolescentes obesos con VG aumentada muestran tanto incremento de HOMA como RI tras SOG.

Los resultados obtenidos respecto a la regulación del metabolismo glucídico en niños y adolescentes obesos en el presente estudio estarían en consonancia con los mecanismos fisiopatológicos propuestos en la historia natural de la DM tipo2. En la figura 43 se puede observar la media de la latencia (líneas gruesas) y el rango (líneas finas) de cada variables pato-fisiológica asociada con la progresión de DM 2 propuesta por Johnson y colaboradores.<sup>273</sup>

Figura 43: HISTORIA NATURAL DM 2.

Reproducido con permiso Springer Nature. Fuente Johnson J.<sup>273</sup>



Smith y colaboradores observaron que tras 4-20 años de evolución los obesos MHO evolucionaban a MUO en el 30-50% de los casos.<sup>315</sup> El grupo de Eckel ha publicado recientemente cómo el porcentaje de mujeres obesas MHO disminuía con la edad y en mayor medida que el de mujeres metabólicamente sanas normopeso, en un seguimiento a 20 años.<sup>316</sup> Lin y colaboradores valoran la progresión de un amplio grupo de adultos obesos chinos a MUO en 4 años y el desarrollo de aterosclerosis subclínica y su reversibilidad y lo correlacionan con la PA y la glucemia plasmática.<sup>317</sup> El estudio de Zhou publicado este mismo año, también en adultos con un seguimiento a 11 años, muestra como los obesos MHO también desarrollan mayores tasas de DM 2,

muerte por accidente cardiovascular y fallo cardíaco, enfermedades respiratorias y aumento de mortalidad global por todas las causas.<sup>193</sup>

Por todo ello, actualmente toma más relevancia la teoría de la evolución y reversibilidad entre los fenotipos de MHO y MUO y cómo los factores genéticos y ambientales influirían en ambas.<sup>67,68</sup>

La persistencia de obesidad con la edad es el factor metabólico más importante de daño cardiovascular.



# CONCLUSIONES

---



## 7. CONCLUSIONES

1. Los niños sanos con normopeso presentan valores de VG bastante similares a los adultos sanos con normopeso. La glucemia media es discretamente superior, con menor CV. La amplitud de los cambios glucémicos es menor pero los cambios muestran mayor duración que en adultos.

El análisis sin fluctuación de tendencias muestra que las curvas de glucosa en niños son de elevada complejidad, superior a la de los adultos sanos. Y los gráficos de Poincaré muestran menor variabilidad a corto y mayor a largo plazo que los adultos.

2. La VG en niños obesos no es diferente a los normopeso ni respecto a los parámetros clásicos, ni al análisis de fluctuación sin tendencias, ni a los gráficos de Poincaré.

3. Los niños obesos con RI sí muestran mayor VG que los obesos sin RI. Existe una clara correlación tanto de los parámetros clásicos de VG como de los obtenidos por DFA y Poincaré y la RI hepática. La correlación de la VG con los parámetros obtenidos tras la SOG nos conduce a pensar que también es informativa de la RI periférica. Sin embargo, esto no lo hemos medido desde un punto de vista estricto. La ausencia de alteración del índice insulínico a los 120 min nos informa sobre la conservación de la función residual de la célula beta en niños y adolescentes obesos.

4. Queda pendiente de demostrar nuestra hipótesis secundaria respecto a que el estudio dinámico de la VG predice de forma más precoz su alteración que los parámetros clásicos. Para poder “predecir” el estudio debería ser prospectivo comparando la cohorte de niños con alteración en VG y los que no la tienen, y valorando el desarrollo de intolerancia

hidrocarbonada o DM en la edad adulta. En realidad, los hallazgos que hemos obtenido no apoyan esta hipótesis ya que las diferencias observadas no son muy superiores al análisis de VG clásico y, lo que es más importante para la práctica clínica no son superiores a los resultados que obtenemos en el análisis AGP. La complejidad de la obtención de los gráficos de Poincaré y coeficiente DFA hace que éstos no sean útiles en la práctica diaria con niños obesos.

5. La VG es mayor en obesos con mayor IMC, mayor adiposidad generalizada y sobre todo visceral. El incremento de VG se observa en niños y adolescentes obesos con RI.

Un IMC > 30,4 o IMT > 18,7 nos permiten discernir entre obesos con riesgo metabólico de aquellos sin riesgo en una valoración inicial.

6. La RI se correlaciona fuertemente con el IMC y % grasa corporal total por BIA. Existe mayor RI en aquellos niños obesos con mayor % de grasa central y visceral. El ICC muestra correlaciones más débiles que el propio perímetro de cintura.

La RI se correlaciona con el resto de los marcadores de riesgo metabólico: perfil lipídico, hepático, ácido úrico, PA clínica y por MAPA, grosor íntima media carotídea. Entre las adipocinas solo la leptina se correlacionó con la RI. Tampoco obtuvimos asociación con las moléculas de adhesión celular.

7. No encontramos relación entre la VG y la PA en niños obesos en su conjunto. Los niños obesos con RI aumentada sí presentan alteración de la PA siendo la elevación de la PAD en periodo de descanso la más frecuente. El grado de adiposidad se correlaciona con las cifras de PA clínica y por MAPA.

El grosor de la íntima media carotídea es mayor en niños obesos. Se correlaciona con el grado de obesidad, tejido graso total por BIA, % masa grasa central, masa grasa visceral y perímetro de cintura. Pocos parámetros de VG se correlacionan con el GIM carotídea: TIR 70-140, HbA1c y el LBG1 mostraban asociación débil. Pero la RI actúa de nuevo como factor de confusión.

8. Los marcadores proinflamatorios, adipocinas y moléculas de adhesión celular analizados muestran evidentes diferencias entre niños normopeso y obesos. Todos ellos se correlacionan con el grado de adiposidad. Respecto a la relación con la VG hemos obtenido correlación débil con leptina.
9. Los niños prepuberales no muestran diferencias respecto al sexo en la VG. Los adolescentes pospúberes varones presentan mayor VG que las mujeres.
10. No objetivamos grandes diferencias respecto al sexo y marcadores de riesgo cardiovascular (PA clínica o por MAPA, ácido úrico, GIMc). Respecto a los marcadores inflamatorios y adipocinas solo la leptina es superior en niñas que en niños.  
No obtuvimos diferencias en parámetros de RI respecto al sexo en el conjunto muestral ni respecto a la incidencia de síndrome metabólico.
11. Los datos obtenidos del informe AGP y propuestos para el estudio del control metabólico en adultos y niños diabéticos podrían emplearse para el estudio de la VG en obesos, simplificando el mismo. El TIR entre 70-140 se ha mostrado como buen marcador. La VG de los niños obesos con RI es mucho mayor, destacando la mayor glucemia media, DE, CV y menor TIR 70-140, que en obesos sin RI.

12. La VG está incrementada en niños con antecedentes familiares de DM 2 reflejando la importancia de los scores poligénicos-clínicos de predicción de la diabetes.
  
13. Los obesos metabólicamente enfermos presentan mayor IMC y mayor % de grasa visceral que los metabólicamente sanos. Presentan incremento de otros factores de riesgo cardiovascular como PA, transaminasas, ácido úrico, triglicéridos, menor c-HDL y mayor GIMc ya en la infancia y adolescencia.  
La RI y la VG están aumentadas en los niños y adolescentes MUO respecto a los MHO.
  
14. Dado los hallazgos anteriores debemos insistir en todos aquellos aspectos del tratamiento que ayuden a reducir el exceso de peso y grado de adiposidad en los niños y adolescentes, aumentando nuestros esfuerzos en aquellos con mayor riesgo familiar de RI o los que ya la presentan en la infancia para evitar las complicaciones por todos conocidas del síndrome metabólico.

Los endocrinólogos pediatras debemos ser persistentes y optimistas en el tratamiento de la obesidad infantil. Nuestra labor, tantas veces no gratificante o con resultados no tan magníficos como en otras patologías, podría modificar no solo el riesgo actual sino el estilo de vida y con ello el desarrollo de comorbilidades futuras en los niños obesos.

# BIBLIOGRAFÍA

---



## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA, et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017; 390 (10113): 2627-2642. doi:10.1016/S0140-6736(17)32129-3
2. Liu W, Li Q, Li H, Li J, Wang HJ, Li B. 20-year trends in prevalence of overweight and obesity among children aged 0-6 in Harbin, China: A multiple cross-sectional study. *PLoS One*. 2018; 13(6): 1-12. doi:10.1371/journal.pone.0198032
3. Ministerio de Sanidad SSEI. Encuesta Nacional de Salud 2011 - 2012 Principales resultados. *Inst Nac Estad*. Published online 2013: 1-12. www.ine.es
4. Garrido-Miguel M, Cavero-Redondo I, Álvarez-Bueno C, et al. Prevalence and Trends of Overweight and Obesity in European Children from 1999 to 2016: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2019; 173(10). doi:10.1001/jamapediatrics.2019.2430
5. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en España en el informe “The heavy burden of obesity” (OCDE 2019) y en otras fuentes de datos. *Agencia española Segur Aliment y Nutr*. 2019; (Ocde): 1-8. [http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/observatorio/Resumen\\_resultados\\_informe\\_OCD-NAOS.pdf](http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/observatorio/Resumen_resultados_informe_OCD-NAOS.pdf)
6. Aranceta-Bartrina J, Gianzo-Citores M, Pérez-Rodrigo C. Prevalencia de sobrepeso, obesidad y obesidad abdominal en población española entre 3 y 24 años. Estudio ENPE. *Rev Española Cardiol*. 2020; 73(4): 290-299. doi:10.1016/j.recesp.2019.07.011
7. Bateller Alberola A, Redondo Gallego MJ, Rioja Rioja L, Villena Martín J. *La Salud Infantil En La Edad Escolar En La Comunitat Valenciana. Análisis de La Hoja de Seguimeinto Infantil. Año 2018*. 2020; 1-90. [http://www.sp.san.gva.es/DgspPortal/docs/Informe\\_Salud\\_Escolar\\_2018\\_cas.pdf](http://www.sp.san.gva.es/DgspPortal/docs/Informe_Salud_Escolar_2018_cas.pdf)
8. Mechanick JI, Hurley DL, Garvey WT. Adiposity-based chronic disease as a new diagnostic term: The American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology position statement. *Endocr Pract*. 2017; 23(3): 372-378. doi:10.4158/EP161688.PS
9. Frühbeck G, Busetto L, Dicker D, et al. The ABCD of obesity: An EASO position statement on a diagnostic term with clinical and scientific implications. *Obes Facts*. 2019; 12(2): 131-136. doi:10.1159/000497124
10. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH, et al. *Obesity: A Chronic Relapsing Progressive Disease Process. A Position Statement of the World Obesity Federation*. 2017; 18: 715-723. doi:10.1111/obr.12551
11. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000; May 6; 320(7244): 1240-3. doi: 10.1136/bmj.320.7244.124
12. Barlow SE. Expert Committee. Recommendations Regarding the Prevention, Assessment, and Treatment of Child and Adolescent Overweight and Obesity: Summary Report. *Pediatrics*. 2007; 120 (Suppl 4): S164-S192. doi:10.1542/peds.2007-2329c

13. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Prevención y el Tratamiento de la Obesidad Infantojuvenil. Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. *Guía de Práctica Clínica Sobre Prevención y El Tratamiento de La Obesidad Infantojuvenil*. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM N° 2007/25. [https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC\\_452\\_obes\\_infantojuv\\_AATRM\\_compl.pdf?msclkid=2af027a1b8a711ec9c684b3d1bf76f8f](https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_452_obes_infantojuv_AATRM_compl.pdf?msclkid=2af027a1b8a711ec9c684b3d1bf76f8f)
14. Carrascosa A, Fernández J, Ferrández A, et al. Estudios Españoles de Crecimiento 2010. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2011; 2(Suppl): 53-58. doi:10.3266/Pulso.ed.RevEspEP2011.vol2.SupplCongSEEP
15. Carrascosa A, Yeste D, Moreno-Galdó A, et al. Body mass index and tri-ponderal mass index of 1,453 healthy non-obese, non-undernourished millennial children. The Barcelona longitudinal growth study. *An Pediatr*. 2018; 89(3): 137-143. doi:10.1016/j.anpedi.2017.12.016
16. Yeste D, Clemente M, Campos A, et al. Diagnostic accuracy of the tri-ponderal mass index in identifying the unhealthy metabolic obese phenotype in obese patients. *An Pediatr*. 2021; 94(2): 68-74. doi:10.1016/j.anpedi.2020.04.004
17. Fox C, Ryder JR, Gross AC, Kelly AS. Obesity in Children and Adolescents. In: Sbraccia P, Finer N, eds. *Obesity. Endocrinology*. Springer, Cham; 2019: 295-322. doi:10.1007/978-3-319-46933-1\_27
18. Baird J, Fisher D, Lucas P, Kleijnen J, Roberts H, Law C. Being big or growing fast: Systematic review of size and growth in infancy and later obesity. *Br Med J*. 2005; 331(7522): 929-931. doi:10.1136/bmj.38586.411273.E0
19. Tzioumis E, Adair LS. Childhood dual burden of under- and overnutrition in low- and middle-income countries: A critical review. *Food Nutr Bull*. 2014; 35(2): 230-243. doi:10.1177/156482651403500210
20. Kim J, Lee I, Lim S. Overweight or obesity in children aged 0 to 6 and the risk of adult metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Nurs*. 2017; 26(23-24): 3869-3880. doi:10.1111/jocn.13802
21. Schnurr TM, Jakupović H, Carrasquilla GD, et al. Obesity, unfavourable lifestyle and genetic risk of type 2 diabetes: a case-cohort study. *Diabetologia*. 2020; 63(7): 1324-1332. doi:10.1007/s00125-020-05140-5
22. Daniels SR, Arnett DK, Eckel RH, et al. Overweight in children and adolescents: Pathophysiology, consequences, prevention, and treatment. *Circulation*. 2005; 111(15): 1999-2012. doi:10.1161/01.CIR.0000161369.71722.10
23. Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Children Aged < 18 Years Hospitalized with Laboratory-Confirmed COVID-19. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69(32): 1081-1088. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6932e3>
24. Kompaniyets L, Goodman AB, Belay B, et al. Body Mass Index and Risk for COVID-19-Related Hospitalization, Intensive Care Unit Admission, Invasive Mechanical Ventilation, and Death - United States, March-December 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021; 70(10): 355-361. doi:10.15585/mmwr.mm7010e4
25. Weihrauch-Blüher S, Wiegand S. Risk Factors and Implications of Childhood Obesity. *Curr Obes Rep*. 2018; 7(4): 254-259. doi:10.1007/s13679-018-0320-0

26. Faber CL, Deem JD, Campos CA, Taborsky GJ, Morton GJ. CNS control of the endocrine pancreas. *Diabetologia*. 2020; 63(10): 2086-2094. doi:10.1007/s00125-020-05204-6
27. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021; 44(January): S15-S33. doi:10.2337/dc21-S002
28. Kovatchev BP. Metrics for glycaemic control-from HbA1c to continuous glucose monitoring. *Nat Rev Endocrinol*. 2017; 13(7): 425-436. doi:10.1038/nrendo.2017.3
29. Nowicka P, Santoro N, Liu H, et al. Utility of hemoglobin A1c for diagnosing prediabetes and diabetes in obese Children and adolescents. *Diabetes Care*. 2011; 34(6): 1306-1311. doi:10.2337/dc10-1984
30. Beck RW, Connor CG, Mullen DM, Wesley DM, Bergenstal RM. The fallacy of average: How using hba1c alone to assess glycemic control can be misleading. *Diabetes Care*. 2017; 40(8): 994-999. doi:10.2337/dc17-0636
31. Yoo S, Jung J, Kim H, et al. Predictive performance of glycosylated hemoglobin for incident diabetes compared with glucose tolerance test according to central obesity. *Endocrinol Metab*. 2020; 35(4): 873-881. doi:10.3803/ENM.2020.798
32. Kovatchev B, Cobelli C. Glucose variability: Timing, risk analysis, and relationship to hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2016; 39(4): 502-510. doi:10.2337/dc15-2035
33. Scheiner G. CGM Retrospective Data Analysis. *Diabetes Technol Ther*. 2016; 18(S2): S2-14-S2-22. doi:10.1089/dia.2015.0281
34. Service FJ. Glucose variability. *Diabetes*. 2013; 62(5): 1398-1404. doi:10.2337/db12-1396
35. Monnier L, Colette C, Owens DR. The application of simple metrics in the assessment of glycaemic variability. *Diabetes Metab*. 2018; 44(4): 313-319. doi:10.1016/j.diabet.2018.02.008
36. Hill NR, Oliver NS, Choudhary P, Levy JC, Hindmarsh P, Matthews DR. Normal Reference Range for Mean Tissue Glucose and Glycemic Variability Derived from Continuous Glucose Monitoring for Subjects Without Diabetes in Different Ethnic Groups. *Diabetes Technol Ther*. 2011; 13(9): 921-928. doi:10.1089/dia.2010.0247
37. Danne T, Nimri R, Battelino T, et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2017; 40(12): 1631-1640. doi:10.2337/dc17-1600
38. Crenier L. Poincare plot quantification for assessing glucose variability from continuous glucose monitoring systems and a new risk marker for hypoglycemia: application to type 1 diabetes patients switching to continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Technol Ther*. 2014; 16(4): 247-254. doi:10.1089/dia.2013.0241
39. Churrua J, Luna E, Ruiz-galiana J. The route to diabetes : Loss of complexity in the glycemic profile from health through the metabolic syndrome to type 2 diabetes. *Diabetes, Metab Syndr Obes*. 2008; (January 2014): 2-12. doi:10.2147/DMSO.S3812
40. Yamamoto N, Kubo Y, Ishizawa K, et al. Detrended Fluctuation Analysis Is Considered to Be Useful as a New Indicator for Short-Term Glucose Complexity. *Diabetes Technol Ther*. 2010; 12(10): 775-783. doi:10.1089/dia.2010.0059

41. García Maset L, Blasco González L, Llop Furquet G, Montes Suay F, Hernández Marco R. Study of Glycemic Variability Through Time Series Analyses (Detrended Fluctuation Analysis and Poincaré Plot) in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2016; 18(11): 719-724. doi:10.1089/dia.2016.0208
42. Kovatchev BP, Shields D, Breton M. Graphical and numerical evaluation of continuous glucose sensing time lag. *Diabetes Technol Ther.* 2009; 11(3): 139-143. doi:10.1089/dia.2008.0044
43. Crenier L. Poincaré Plot Quantification for Assessing Glucose Variability from Continuous Glucose Monitoring Systems and a New Risk Marker for Hypoglycemia: Application to Type 1 Diabetes Patients Switching to Continuous Subcutaneous Insulin Infusion. *Diabetes Technol Ther.* 2014; 16(4): 247-254. doi:10.1089/dia.2013.0241
44. Kohnert KD, Heinke P, Vogt L, Salzsieder E. Utility of different glycemic control metrics for optimizing management of diabetes. *World J Diabetes.* 6(1): 17-29. doi: 10.4239/wjd.v6.i1.17
45. Kohnert KD, Augstein P, Zander E, Salzsieder E. Glycemic variability correlates strongly with postprandial  $\beta$ -cell dysfunction in a segment of type 2 diabetic patients using oral hypoglycemic agents. *Diabetes Care.* 2009; 32(6): 1058-1062. doi:10.2337/dc08-1956
46. Delgado Gómez M. ¿Qué Podemos Esperar Del Control De La Variabilidad Glucémica? *Av en Diabetol.* 2014; 30(3): 63-71. doi:10.1016/j.avdiab.2014.03.001
47. Hirsch IB. Glycemic Variability and Diabetes Complications: Does It Matter? Of Course It Does! *Diabetes Care.* 2015; 38: 1610–1614. doi: 10.2337/dc14-2898
48. Temelkova-Kurktschiev TS, Koehler C, Henkel E, Leonhardt W, Fuecker K, Hanefeld M. Postchallenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c level. *Diabetes Care.* 2000; 23(12): 1830-1834. doi:10.2337/diacare.23.12.1830
49. Meng X, Gong C, Cao B, et al. Glucose fluctuations in association with oxidative stress among children with T1DM: Comparison of different phases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(5): 1828-1836. doi:10.1210/jc.2014-2879
50. Dasari PS, Gandomani BS, Teague AM, Pitale A, Otto M, Short KR. Glycemic variability is associated with markers of vascular stress in adolescents. *J Pediatr.* 2016; 172: 47-55e2. doi:10.1016/j.jpeds.2016.01.065
51. Siegelaar SE, Holleman F, Hoekstra JB, DeVries JH. Glucose variability; does it matter? *Endocr Rev.* 2010; 31(2): 171-182. doi:10.1210/er.2009-0021
52. Buscemi S, Re A, Batsis JA, et al. Glycaemic variability using continuous glucose monitoring and endothelial function in the metabolic syndrome and in Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2010; 27(8): 872-878. doi:10.1111/j.1464-5491.2010.03059.x
53. Borg R, Kuenen JC, Carstensen B, Zheng H, Nathan DM, Heine RJ. Real-life glycaemic profiles in non-diabetic individuals with low fasting glucose and normal HbA1c: the A1C-Derived Average Glucose (ADAG) study. *Diabetologia.* 2010; 53(12): 1608-1611. doi:10.1007/s00125-010-1741-9
54. Klonoff DC. ADAG Study Group Data Links A1C Levels with Empirically Measured Blood Glucose Values - New Treatment Guidelines Will Now be Needed. *J Diabetes Sci Technol.* 2014; 8(3): 439-443. doi:10.1177/1932296814529638

55. Madhu SV, Muduli SK, Avasthi R. Abnormal Glycemic Profiles by CGMS in Obese First-Degree Relatives of Type 2 Diabetes Mellitus Patients. 2013; 15(6). doi:10.1089/dia.2012.0333
56. Solá Izquierdo E, Morillas Ariño C, Garzón Pastor S, et al. Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con obesidad mórbida: Influencia de la pérdida de peso. *Med Clin (Barc)*. 2002; 119(13): 485-488. doi:10.1016/S0025-7753(02)73470-2
57. Salkind SJ, Huizenga R, Fonda SJ, Susan Walker M, Vigersky RA. Glycemic variability in nondiabetic morbidly obese persons: Results of an observational study and review of the literature. *J Diabetes Sci Technol*. 2014; 8(5): 1042-1047. doi:10.1177/1932296814537039
58. Kaya A, Koçyiğit C, Çatlı G, Özkan EB, Dündar BN. The relationship between glycemic variability and inflammatory markers in obese children with insulin resistance and metabolic syndrome. *JCRPE J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017; 9(3): 202-207. doi:10.4274/jcrpe.4031
59. Falkner B. Monitoring and management of hypertension with obesity in adolescents. *Integr Blood Press Control*. 2017; 10: 33-39. doi:10.2147/IBPC.S125094
60. Macumber IR, Weiss NS, Halbach SM, Hanevold CD, Flynn JT. The Association of Pediatric Obesity With Nocturnal Non-Dipping on 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Am J Hypertens*. 2016; 29(5): 647-652. doi:10.1093/ajh/hpv147
61. Hoffman RP, Dye AS, Huang H, Bauer JA. Glycemic variability predicts inflammation in adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016; 29(10): 1129-1133. doi:10.1515/jpem-2016-0139. Glycemic
62. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J et al. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. *The metabolic syndrome--a new worldwide definition*. *Lancet*. 2005; 366(9491): 1059-62. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67402-8.
63. Cook S, Auinger P, Li C, Ford ES. Metabolic Syndrome Rates in United States Adolescents, from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002. *J Pediatr*. 2008; 152(2): 1999-2002. doi:10.1016/j.jpeds.2007.06.004
64. Sáez de Adana ME. Síndrome metabólico en el adolescente. *Anales de Pediatría Continuada*. 2010; 8 (5): 241-249. doi: 10.1016/S1696-2818(10)70043-3
65. Codoñer-Franch P, Navarro-Ruiz A, Fernández-Ferri M, Arilla-Codoñer Á, Ballester-Asensio E, Valls-Bellés V. A matter of fat: Insulin resistance and oxidative stress. *Pediatr Diabetes*. 2012; 13(5): 369-376. doi:10.1111/j.1399-5448.2011.00847.x
66. Buscemi S, Chiarello P, Buscemi C, et al. Characterization of Metabolically Healthy Obese People and Metabolically Unhealthy Normal-Weight People in a General Population Cohort of the ABCD Study. *J Diabetes Res*. 2017; 2017: 1-9. doi:10.1155/2017/9294038
67. Blüher M. Metabolically healthy obesity. *Endocr Rev*. 2020; 41(3): 405-420. doi:10.1210/edrev/bnaa004
68. Chiesa C, Pacifico L, Xi B, Cadenas-Sanchez C. Editorial: Metabolically Healthy and Unhealthy Obese Children and Adolescents. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11(October): 10-12. doi:10.3389/fendo.2020.613703
69. Chait A, den Hartigh LJ. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2020; 7(February): 1-41. doi:10.3389/fcvm.2020.00022

70. Curilem C, Almagià A, Rodríguez F, et al. Evaluación de la composición corporal en niños y adolescentes: directrices y recomendaciones. *Nutr Hosp.* 2016; 33(3): 734-738. doi:10.20960/nh.285
71. Durnin JVGA, Rahaman MM. The assessment of the amount of fat in the human body from measurements of skinfold thickness. *Br J Nutr.* 1967; 21(3): 681-689. doi:10.1079/bjn19670070
72. Brook CGD. Determination of body composition of children from skinfold measurements. *Arch Dis Child.* 1971; 46(246): 182-184. doi:10.1136/ad.46.246.182
73. Lohman TG. Skinfolds and body density and their relation to body fatness: A review. *Hum Biol.* 1981; 53(2): 181-225. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7239496/>
74. Moreno LA, Fleta J, Rodríguez G, Sarría A, Bueno M. Masa grasa corporal en niños y adolescentes de sexo masculino. *An Españoles Pediatría.* 1999; 51(6): 629-632. <https://www.aeped.es/sites/default/files/anales/51-6-7.pdf>
75. Sarría A, García-Llop LA, Moreno LA, Fleta J, Morellón MP, Bueno M. Skinfold thickness measurements are better predictors of body fat percentage than body mass index in male Spanish children and adolescents. *Eur J Clin Nutr.* 1998; 52(8): 573-576. doi:10.1038/sj.ejcn.1600606
76. Gómez Campos R, De Marco A, de Arruda M, et al. Prediction equations for fat percentage from body circumferences in prepubescent children. *Nutr Hosp.* 2013; 28(3): 772-778. doi:10.3305/nh.2013.28.3.6351
77. Gonzalez Jiménez E. Composición corporal : estudio y utilidad clínica. 2013; 60(2); 69-75. doi: 10.1016/j.endonu.2012.04.003
78. Phillips S, Shulman RJ. Measurement of body composition in children. Published online Uptodate. 2019. <https://www.uptodate.com/contents/measurement-of-body-composition-in-children>
79. Tovar-Galvez MI, González-Jiménez E, Martí-García C, Schmidt-RioValle J. Composición corporal en escolares: comparación entre métodos antropométricos simples e impedancia bioeléctrica. *Endocrinol Diabetes y Nutr.* 2017; 64(8): 424-431. doi:10.1016/j.endinu.2017.05.011
80. Alvero J, Barrera J, Ordoñez F, Rosety-Rodríguez M, Alvarez E. Estimaciones de la masa grasa y la masa muscular por métodos antropométricos y bioimpedanciometría eléctrica. *Salud Cienc.* 2013; 20(3): 235-240. [www.siicsalud.com/main/expinv.php](http://www.siicsalud.com/main/expinv.php)
81. Morrison JA, Barton BA, Obarzanek E, Crawford PB, Guo SS, Schreiber GB. Racial differences in the sums of skinfolds and percentage of body fat estimated from impedance in black and white girls, 9 to 19 years of age: The national heart, lung, and blood institute growth and health study. *Obes Res.* 2001; 9(5): 297-305. doi:10.1038/oby.2001.37
82. Mueller WH, Harrist RB, Doyle SR, Labarthe DR. Percentiles of body composition from bioelectrical impedance and body measurements in U.S. adolescents 8-17 years old: Project Heartbeat! *Am J Hum Biol.* 2004; 16(2): 135-150. doi:10.1002/ajhb.20002
83. Chumlea WC, Guo SS, Kuczmarski RJ, et al. Body composition estimates from NHANES III bioelectrical impedance data. *Int J Obes.* 2002; 26(12): 1596-1609. doi:10.1038/sj.ijo.0802167

84. Moreno Aznar LA, Fleta J, Mur L, Rodríguez G, Sarría A, Bueno M. Waist circumference values in Spanish children - Gender related differences. *Eur J Clin Nutr*. 1999; 53(6): 429-433. doi:10.1038/sj.ejcn.1600769
85. Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison D. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of african-american, european-american, and mexican-american children and adolescents. *J Pediatr*. 2004; (145): 439-444. doi:10.1016/j.jpeds.2004.06.044
86. Arriba Muñoz DA, Úbeda LM, Caballero RC, et al. Valores de normalidad de índice de masa corporal y perímetro abdominal en población española desde el nacimiento a los 28 años de edad. *Nutr Hosp* 2016; 3333(4): 887-893. doi:10.20960/nh.388
87. Ross R, Neeland IJ, Yamashita S, et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2020; 16(3): 177-189. doi:10.1038/s41574-019-0310-7
88. Masquío DC, Ganen Ade P, Campos RM, et al. Los valores de corte de circunferencia de cintura para predecir el síndrome metabólico en adolescentes obesos. *Nutr Hosp*. 2015; 31(4): 1540-1550. doi:10.3305/nh.2015.31.4.8442
89. Panda PK. Metabolic Syndrome in Children: Definition, Risk Factors, Prevention and Management-A Brief Overview. *Pediatr Oncall*. 2019; 16(3): 67-72. doi:10.7199/ped.oncall.2019.17
90. White U, Ravussin E. Dynamics of adipose tissue turnover in human metabolic health and disease. *Diabetologia*. 2019; 62(1): 17-23. doi:10.1007/s00125-018-4732-x
91. Matthaai S, Joubert M, Evans M, Geelhoed-Duijvestijn N, DeAlaiz RA, Bosi E. Consensus recommendations for the use of Ambulatory Glucose Profile in clinical practice. *Br J Diabetes*. 2014; 14(4): 153. doi:10.15277/bjdvd.2014.046
92. Borg R, Kuenen JC, Carstensen B, et al. Associations between features of glucose exposure and A1C: The A1C-Derived Average Glucose (ADAG) study. *Diabetes*. 2010; 59(7): 1585-1590. doi:10.2337/db09-1774
93. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, et al. Prevalence of Diabetes and High Risk for Diabetes Using A1C Criteria in the U.S. Population in 1988–2006. *Diabetes Care*. 2010; 33: 562-568. <https://doi.org/10.2337/dc09-1524>
94. Wheeler E, Leong A, Liu CT, et al. Impact of Common Genetic Determinants of Hemoglobin A1c on Type 2 Diabetes Risk and Diagnosis in Ancestrally Diverse Populations: A Transethnic Genome-Wide Meta-Analysis. *PLoS Med*. 2017; 14(9): e1002383. doi: 10.1371/journal.pmed.1002383.
95. Herman WH, Ma Y, Uwaifo G, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Differences in A1C by Race and Ethnicity Among Patients With Impaired Glucose Tolerance in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care*. 2007; 30(10): 2453-2457. <https://doi.org/10.2337/dc06-200>
96. Hirsch IB. Glycemic Variability: It's Not Just About A1C Anymore! *Diabetes Technol Ther*. 2005; 7(5): 780-783. doi:10.1089/dia.2005.7.780
97. Scaramuzza A, Cherubini V, Tumini S, et al. Recommendations for self-monitoring in pediatric diabetes: A consensus statement by the ISPED. *Acta Diabetol*. 2014; 51(2): 173-184. doi:10.1007/s00592-013-0521-7

98. Molinari N, Monnier L, Owens DR, et al. Toward Defining the Threshold Between Low and High Glucose Variability in Diabetes. *Diabetes Care*. 2016; 40(7): 832-838. doi:10.2337/dc16-1769
99. Krinsley JS, Egi M, Kiss A, et al. Diabetic status and the relation of the three domains of glycemic control to mortality in critically ill patients : an international multicenter cohort study. *Crit Care*. 2013; 17(2): R37. doi:10.1186/cc12547
100. Fabris C, Facchinetti A, Fico G, Sambo F, Arredondo MT, Cobelli C. Parsimonious Description of Glucose Variability in Type 2 Diabetes by Sparse Principal Component Analysis. *J Diabetes Sci Technol*. 2016; 10(1): 119-124. doi:10.1177/1932296815596173
101. Bergenstal RM, Ahmann AJ, Bailey T, et al. Recommendations for standardizing glucose reporting and analysis to optimize clinical decision making in diabetes: The ambulatory glucose profile. *J Diabetes Sci Technol*. 2013; 7(2): 562-578. doi:10.1177/193229681300700234
102. García Maset L. Influencia de la variabilidad glucémica sobre la salud micro y macrovascular en niños y adolescentes con diabetes tipo 1. Published online 2015. Acces 2019. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=77855>
103. Patton SR, Midyett LK, Dolan LM, Powers SW. A Comparison of Average Daily Risk Range Scores for Young Children with Type 1 Diabetes Mellitus Using Continuous Glucose Monitoring and Self-Monitoring Data. *Diabetes Technol Ther*. 2011; 14(3): 239-243. doi:10.1089/dia.2011.0169
104. Peña AS, Couper JJ, Harrington J, et al. Hypoglycemia, but Not Glucose Variability, Relates to Vascular Function in Children with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2012; 14(6): 457-462. doi:10.1089/dia.2011.0229
105. Schlichtkrull J, Munck O, Jersild M. The M-Value, an Index of Blood-sugar Control in Diabetics. *Acta Med Scand*. 1965; 177:95-102. doi: 10.1111/j.0954-6820.1965.tb01810.x.
106. McDonnell CM, Donath SM, Vidmar SI, Werther GA, Cameron FJ. A Novel Approach to Continuous Glucose Analysis Utilizing Glycemic Variation. *Diabetes Technol Ther*. 2005; 7(2): 253-263. doi:10.1089/dia.2005.7.253
107. Kovatchev BP, Gonder-Frederick LA, Clarke W. Symmetrization of the Blood Glucose Measurement Scale and Its Applications. *Diabetes Care*. 1997; 20(11): 1655-1658. doi: 10.2337/diacare.20.11.1655.
108. Kovatchev BP, Clarke WL, Breton M, Brayman K, Mccall A. Quantifying Temporal Glucose Variability in Diabetes via Continuous Glucose Monitoring: Mathematical Methods and Clinical Application. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2005; 7(6): 849-862. DOI: 10.1089/dia.2005.7.849.
109. Cox D, Gonder-Frederick L, Ritterband L, Clarke WL, Kovatchev BP. Prediction of Severe Hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2007; 30(6): 1370-1373. doi:10.2337/dc06-1386.Additional
110. Kovatchev BP, Otto E, Cox D, Gonder-Frederick L, Clarke WL. Evaluation of a New Measure of Blood. *Diabetes Care*. 2006; 29(11): 2433-2438. doi:10.2337/dc06-1085
111. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Variability in the Relationship between Mean Plasma Glucose and HbA<sub>1c</sub>: Implications for the Assessment of Glycemic Control. *Clin Chem*. 2007; 53(5): 897-901. doi:10.1373/clinchem.2006.079756

112. Hill NR, Hindmarsh PC, Stevens RJ, Stratton IM, Levy JC, Matthews DR. A method for assessing quality of control from glucose profiles. *Diabet Med.* 2007; 24(7): 753-758. doi:10.1111/j.1464-5491.2007.02119.x
113. Fabris C, Facchinetti A, Sparacino G, et al. Glucose variability indices in type 1 diabetes: parsimonious set of indices revealed by sparse principal component analysis. *Diabetes Technol Ther.* 2014; 16(10): 644-652. doi:10.1089/dia.2013.0252
114. Vigersky RA, Shin J, Jiang B, Siegmund T, McMahon C, Thomas A. The Comprehensive Glucose Pentagon: A Glucose-Centric Composite Metric for Assessing Glycemic Control in Persons With Diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2018; 12(1): 114-123. doi:10.1177/1932296817718561
115. Ogata H, Tokuyama K, Nagasaka S, et al. Long-range correlated glucose fluctuations in diabetes. *Methods Inf Med.* 2007; 46(2): 222-226. doi:10.1055/s-0038-1625411
116. Crenier L, Lytrivi M, Dalem A Van, Keymeulen B, Corvilain B. Glucose Complexity Estimates Insulin Resistance in Either Nondiabetic Individuals or in Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(April): 1490-1497. doi:10.1210/jc.2015-4035
117. Hosking J, Metcalf BS, Jeffery AN, Streeter AJ, Voss LD, Wilkin TJ. Evidence of early beta-cell deficiency among children who show impaired fasting glucose: 10-yr cohort study (EarlyBird 56). *Pediatr Diabetes.* 2013; 14(7): 481-489. doi:10.1111/pedi.12049
118. Michaliszyn SF, Mari A, Lee S, et al. B-Cell Function, Incretin Effect, and Incretin Hormones in Obese Youth Along the Span of Glucose Tolerance From Normal To Prediabetes To Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2014; 63(11): 3846-3855. doi:10.2337/db13-1951
119. Tricò D, Natali A, Arslanian S, Mari A, Ferrannini E. Identification, pathophysiology, and clinical implications of primary insulin hypersecretion in nondiabetic adults and adolescents. *JCI insight.* 2018; 3(24): 1-15. doi:10.1172/jci.insight.124912
120. Esser N, Utzschneider KM, Kahn SE. Early beta cell dysfunction vs insulin hypersecretion as the primary event in the pathogenesis of dysglycaemia. *Diabetologia.* 2020; 63(10): 2007-2021. doi:10.1007/s00125-020-05245-x
121. Batista TM, Haider N, Kahn CR. Defining the underlying defect in insulin action in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2021; 64(5): 994-1006. doi:10.1007/s00125-021-05415-5
122. Conwell LS, Trost SG, Brown WJ, Batch JA. Indexes of Insulin Resistance and Secretion in Obese Children and Adolescents. *Diabetes Care.* 2004; 27(2): 314-319. doi:10.2337/diacare.27.2.314
123. 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-e503. doi:10.1542/peds.2004-1921
124. García Cuartero B, García Lacalle C, Jiménez Lobo C, et al. Índice HOMA y QUICKI, insulina y péptido C en niños sanos. Puntos de corte de riesgo cardiovascular. *An Pediatr.* 2007; 66(5): 481-490. doi:10.1157/13102513
125. 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-e503. doi:10.1542/peds.2004-1921
126. Reinehr T, Kiess W, Kapellen T, Andler W. Insulin Sensitivity Among Obese Children and Adolescents, According to Degree of Weight Loss. *Pediatrics*. 2004; 114(6): 1569-1573. doi:10.1542/peds.2003-0649-F
127. Chandrasekhar T, Suchitra MM, Sachan A, Bitla AR, Srinivasa Rao PVLN. Indices of insulin resistance in paediatric obesity. *J Clin Sci Res*. 2014; 3: 7-13. Online access [http://svimstpt.ap.nic.in/jcsr/jan-mar14\\_files/oa214.pdf](http://svimstpt.ap.nic.in/jcsr/jan-mar14_files/oa214.pdf)
128. Siqueira de Andrade MI, Souza Oliveira J, Sá Leal V, et al. Identification of cutoff points for Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance index in adolescents: Systematic review. *Rev Paul Pediatr*. 2016; 34(2): 234-242. doi:10.1016/j.rppede.2016.01.004
129. Yeckel CW, Weiss R, Dziura J, et al. Validation of insulin sensitivity indices from oral glucose tolerance test parameters in obese children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(3): 1096-1101. doi:10.1210/jc.2003-031503
130. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Insulin sensitivity depends on the route of glucose administration. *Diabetologia*. 2020; 63(7): 1382-1395. doi:10.1007/s00125-020-05157-w
131. Yeste D, Arciniegas L, Vilallonga R, et al. Obesidad severa del adolescente . Complicaciones endocrino-metabólicas y tratamiento médico Severe obesity in adolescents . Endocrine-metabolic complications and medical treatment. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2020; 11(Suppl 1): 71-87. doi:10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2020.Aug.593
132. Polak K, Czyzyk A, Simoncini T, Meczekalski B. New markers of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2017; 40(1): 1-8. doi:10.1007/s40618-016-0523-8
133. Scherer PE. The many secret lives of adipocytes: implications for diabetes. *Diabetologia*. 2019; 62(2): 223-232. doi:10.1007/s00125-018-4777-x
134. Ishtiaq SM, Rashid H, Hussain Z, Arshad MI, Khan JA. Adiponectin and PPAR: a setup for intricate crosstalk between obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Rev Endocr Metab Disord*. 2019; 20(3): 253-261. doi:10.1007/s11154-019-09510-2
135. Apostolopoulou M, Gordillo R, Koliaki C, et al. Specific hepatic sphingolipids relate to insulin resistance, oxidative stress, and inflammation in nonalcoholic steato hepatitis. *Diabetes Care*. 2018; 41(6): 1235-1243. doi:10.2337/dc17-1318
136. Holland WL, Xia JY, Johnson JA, et al. Inducible overexpression of adiponectin receptors highlight the roles of adiponectin-induced ceramidase signaling in lipid and glucose homeostasis. *Mol Metab*. 2017; 6(3): 267-275. doi:10.1016/j.molmet.2017.01.002
137. Ye R, Scherer PE. Adiponectin, driver or passenger on the road to insulin sensitivity? *Mol Metab*. 2013; 2(3): 133-141. doi:10.1016/j.molmet.2013.04.001
138. Steward T, Miranda-Olivos R, Soriano-Mas C, Fernández-Aranda F. Neuroendocrinological mechanisms underlying impulsive and compulsive behaviors in obesity: a narrative review of fMRI studies. *Rev Endocr Metab Disord*. 2019; 20(3): 263-272. doi:10.1007/s11154-019-09515-x

139. Ko B-J, Lee M, Park HS, et al. Elevated vaspin and leptin levels are associated with obesity in prepubertal Korean children. *Endocr J*. 2013; 60(5): 609-616. doi:10.1507/endocrj.ej12-0384
140. Mantovani RM, Rocha NP, Magalhães DM, Barbosa IG, Teixeira AL, Simões e Silva AC. Early changes in adipokines from overweight to obesity in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2016; 92(6): 624-630. doi:10.1016/j.jpmed.2016.02.015.
141. Tavárez Alonso S. Estrés oxidativo, nitrosativo y daño cardiovascular en pacientes pediátricos obesos. Published online 2017. Acces 2019. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=76205&msslkid=da31661db90011ec876e8a25a5b9ea6b>
142. Ortega L, Riestra P, Navarro P, Gavela-Pérez T, Soriano-Guillén L, Garcés C. Resistin levels are related to fat mass, but not to body mass index in children. *Peptides*. 2013; 49: 49-52. doi:10.1016/j.peptides.2013.08.019
143. Boyraz M, Cekmez F, Karaoğlu A, Cinaz P, Durak M, Bideci A. Relationship of adipokines (adiponectin, resistin and RBP4) with metabolic syndrome components in pubertal obese children. *Biomark Med*. 2013; 7(3): 423-428. doi:10.2217/bmm.13.14
144. MeiXian Z, Yuan ZX, Ming L, et al. Abnormal adipokines associated with various types of obesity in chinese children and adolescents. *Biomed Environ Sci*. 2011; 24(1): 12-21. doi:10.3967/0895-3988.2011.01.002
145. Makni E, Moalla W, Benzeddine-Boussaidi L, Lac G, Tabka Z, Elloumi M. Correlation of Resistin with Inflammatory and Cardiometabolic Markers in Obese Adolescents with and without Metabolic Syndrome. *Obes Facts*. 2013; 6(4): 393-404. doi:10.1159/000354574
146. Garanty-Bogacka B, Syrenicz M, Goral J, et al. Changes in inflammatory biomarkers after successful lifestyle intervention in obese children. *Endokrynol Pol*. 2011; 62(6): 499-505. Access 2019. [https://journals.viamedica.pl/endokrynologia\\_polska/article/viewFile/25225/20054?msslkid=4f87d902b90111ec834dae6d97bdd0c5](https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/viewFile/25225/20054?msslkid=4f87d902b90111ec834dae6d97bdd0c5)
147. Gomes AC, Hoffmann C, Mota JF. The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity. *Gut Microbes*. 2018; 9(4): 308-325. doi:10.1080/19490976.2018.1465157
148. Parrizas M, Mundet X, Castaño C, et al. miR-10b and miR-223-3p in serum microvesicles signal progression from prediabetes to type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest*. 2020; 43(4): 451-459. doi:10.1007/s40618-019-01129-z
149. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. Summary of the fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004; 114: 555-576. doi:10.1542/peds.114.2.S2.555
150. Muntner P, Shimbo D, Carey RM, et al. Measurement of Blood Pressure in Humans: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2019; 73(5): e35-e66. doi:10.1161/HYP.0000000000000087
151. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatr Off J Am Acad Pediatr*. 2017; 140(3): 1-72. doi: 10.1542/peds.2017-1904
152. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection,

- Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *Hypertens.* 2018; 71(6): e13-e115. doi:10.1161/HYP.0000000000000065
153. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: Recommendations of the European Society of hypertension. *An Pediatr.* 2010; 73(1). doi:10.1016/j.anpedi.2010.04.001
154. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M. 2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018; 36: 1953-2041. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
155. Arden C. The ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *Prim Care Cardiovasc J.* 2014; 7(2): 85-88. doi:10.3132/pccj.2014.011
156. Flynn JT, Daniels SR, Hayman LL, et al. Update: Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Children and Adolescents: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2014; 63: 1116-1135. doi:10.1161/HYP.0000000000000007
157. Batsisky DL. Obesity hypertension: Clinical aspects. In: Flynn J, ed. *Pediatric Hypertension.* Springer International Publishing; 2017: 365-382. doi:10.1007/978-3-319-31420-4\_17-1
158. McNiece KL, Poffenbarger TS, Turner JL, Franco KD, Sorof JM, Portman RJ. Prevalence of Hypertension and Pre-Hypertension among Adolescents. *J Pediatr.* 2007; 150(6): 640-4. doi:10.1016/j.jpeds.2007.01.052.
159. Wühl E, Witte K, Soergel M, Mehls O, Schaefer F. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: Normalized reference values and role of body dimensions. *J Hypertens.* 2002; 20(10): 1995-2007. doi:10.1097/00004872-200210000-00019
160. Lurbe E, Redon J, Liao Y, Tacons J, Cooper R, Alvarez V. Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive children. *J Hypertens.* 1994; (12): 1417-1423. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7706703/>
161. Neuhauser HK, Thamm M, Ellert U, Hense HW, Schaffrath Rosario A. Blood pressure percentiles by age and height from nonoverweight children and adolescents in Germany. *Pediatrics.* 2011; 127(4): e978-88. doi:10.1542/peds.2010-1290
162. Macumber I. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Children and Adolescents: a Review of Recent Literature and New Guidelines. *Curr Hypertens Rep.* 2017; 19(12): 96. doi:10.1007/s11906-017-0791-5
163. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, et al. European society of hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens.* 2014; 32(7): 1359-1366. doi:10.1097/HJH.0000000000000221
164. Lurbe E, Torró I, Álvarez J, et al. Impact of ESH and AAP hypertension guidelines for children and adolescents on office and ambulatory blood pressure-based classifications. *J Hypertens.* 2019; 37(12): 2414-2421. doi:10.1097/HJH.0000000000002229
165. Patel SS, Daniels SR. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Pediatrics. *Curr Hypertens Rep.* 2019; 21(9): 1-9. doi:10.1007/s11906-019-0976-1
166. Lurbe E, Alvarez V, Liao Y, Tacons J, Cooper R, Cremades B. The Impact of Obesity

- and Body Fat Distribution on Ambulatory Blood Pressure in Children and Adolescent. *Am J Hypertens*. 1998; 11: 418-424. doi:10.1016/S0895-7061(97)00493-7
167. Lurbe E, Alvarez V, Redon J. Obesity, body fat distribution, and ambulatory blood pressure in children and adolescents. *J Clin Hypertens*. (Greenwich). 2001; 3(6): 362-367. doi:10.1111/j.1524-6175.2001.00492.x
  168. Westerstahl M, Hedvall Kallerman P, Hagman E, Ek AE, Rössner SM, Marcus C. Nocturnal blood pressure non-dipping is prevalent in severely obese, prepubertal and early pubertal children. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2014; 103(2): 225-230. doi:10.1111/apa.12479
  169. So HK, Yip GW, Choi KC, et al. Association between waist circumference and childhood-masked hypertension: A community-based study. *J Paediatr Child Health*. 2016; 52(4): 385-390. doi:10.1111/jpc.13121
  170. Niemirska A, Litwin M, Feber J, Jurkiewicz E. Blood pressure rhythmicity and visceral fat in children with hypertension. *Hypertension*. 2013; 62(4): 782-788. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01292
  171. Day TG, Park MH, Kinra S. The association between blood pressure and carotid intima-media thickness in children: A systematic review. *Cardiol Young*. 2017; 27(7): 1295-1305. doi:10.1017/S1047951117000105
  172. Aggoun Y, Farpour-Lambert NJ, Marchand LM, Golay E, Maggio ABR, Beghetti M. Impaired endothelial and smooth muscle functions and arterial stiffness appear before puberty in obese children and are associated with elevated ambulatory blood pressure. *Eur Heart J*. 2008; 29(6): 792-799. doi:10.1093/eurheartj/ehm633
  173. De Lima Sanches P, De Mello MT, Elias N, et al. Improvement in HOMA-IR is an independent predictor of reduced carotid intima-media thickness in obese adolescents participating in an interdisciplinary weight-loss program. *Hypertens Res*. 2011; 34(2): 232-238. doi:10.1038/hr.2010.225
  174. Zhao M, López-Bermejo A, Caserta CA, et al. Metabolically healthy obesity and high carotid intima-media thickness in children and adolescents: International childhood vascular structure evaluation Consortium. *Diabetes Care*. 2019; 42(1): 119-125. doi:10.2337/dc18-1536
  175. R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.r-project.org/>
  176. Zhou J, Li H, Ran X, et al. Reference values for continuous glucose monitoring in Chinese subjects. *Diabetes Care*. 2009; 32(7): 1188-1193. doi:10.2337/dc09-0076
  177. Fox LA, Beck RW, Xing D, et al. Variation of interstitial glucose measurements assessed by continuous glucose monitors in healthy, nondiabetic individuals. *Diabetes Care*. 2010; 33(6): 1297-1299. doi:10.2337/dc09-1971
  178. Rodbard D. Metrics to Evaluate Quality of Glycemic Control: Comparison of Time in Target, Hypoglycemic, and Hyperglycemic Ranges with “risk Indices.” *Diabetes Technol Ther*. 2018; 20(5): 325-334. doi:10.1089/dia.2017.0416
  179. Ceriello A, Monnier L, Owens D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7(3): 221-230. doi:10.1016/S2213-8587(18)30136-0

180. Rodbard D. Glucose Variability: A Review of Clinical Applications and Research Developments. *Diabetes Technol Ther.* 2018; 20: S25-S216. doi:10.1089/dia.2018.0092
181. Peyser TA, Balo AK, Buckingham BA, Hirsch IB, Garcia A. Glycemic Variability Percentage: A Novel Method for Assessing Glycemic Variability from Continuous Glucose Monitor Data. *Diabetes Technol Ther.* 2018; 20(1): 6-16. doi:10.1089/dia.2017.0187
182. Gómez AM, Muñoz OM, Marin A, et al. Different Indexes of Glycemic Variability as Identifiers of Patients with Risk of Hypoglycemia in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Sci Technol.* 2018; 12(5): 1007-1015. doi:10.1177/1932296818758105
183. Damanhoury S, Newton AS, Rashid M, Hartling L, Byrne JLS, Ball GDC. Defining metabolically healthy obesity in children: a scoping review. *Obes Rev.* 2018; 19(11): 1476-1491. doi:10.1111/obr.12721
184. Bailey TS, Grunberger G, Bode BW, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology 2016 Outpatient Glucose Monitoring Consensus Statement. *Endocr Pract.* 2016; 22(2): 231-261. doi:10.4158/EP151124.CS
185. Ballesteros MD, Vilarrasa N, Rubio MA, et al. Grupo de Trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes. Sociedad Española de Diabetes. Monitorización Continua de Glucosa y Monitorización Flash de Glucosa. 2018: 64. Access 2019. [http://www.sediabetes.org/modulgex/workspace/publico/modulos/web/docs/apartados/30/210119\\_041630\\_6817188421.pdf](http://www.sediabetes.org/modulgex/workspace/publico/modulos/web/docs/apartados/30/210119_041630_6817188421.pdf)
186. Wright C, Emmett P, Ness A, Reilly J, Sherriff A. Tracking of obesity and body fatness through mid-childhood. *Arch Dis Child.* 2010; (95): 612-617. doi:10.1136/adc.2009.164491
187. Menéndez E, Delgado E, Fernández-Vega F, et al. Prevalencia, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Di@bet.es. *Rev Esp Cardiol.* 2016; 69(6): 572-578. doi:10.1016/j.recesp.2015.11.036
188. Ricart W, López J, Mozas J, et al. Potential impact of American Diabetes Association (2000) criteria for diagnosis of gestational diabetes mellitus in Spain. *Diabetologia.* 2005; 48(6): 1135-1141. doi:10.1007/s00125-005-1756-9
189. Grupo Español de Diabetes Embarazo y Sociedad Española Ginecología y Obstetricia. *Diabetes Mellitus Y Embarazo Guia De Práctica Clínica Actualizada 2020*; 2020: 99. On line acces 2021. [https://d2q8uh6bd0hj9.cloudfront.net/wp-content/uploads/2020/11/26174715/Guia-Diabetes-Mellitus-Embarazo-y-Covid19.Nov-2020\\_final.pdf](https://d2q8uh6bd0hj9.cloudfront.net/wp-content/uploads/2020/11/26174715/Guia-Diabetes-Mellitus-Embarazo-y-Covid19.Nov-2020_final.pdf)
190. Rito AI, Buoncristiano M, Spinelli A, et al. Association between characteristics at birth, breastfeeding and obesity in 22 countries: The WHO European childhood obesity surveillance initiative - COSI 2015/2017. *Obes Facts.* 2019; 12(2): 226-243. doi:10.1159/000500425
191. Valerio G, Maffei C, Saggese G, et al. Diagnosis, treatment and prevention of pediatric obesity: Consensus position statement of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology and the Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatr.* 2018; 44(1): 1-21. doi:10.1186/s13052-018-0525-6

192. Skinner AC, Ravanbakht SN, Skelton JA, Perrin EM, Armstrong SC. Prevalence of Obesity and Severe Obesity in US Children, 1999-2016. *Pediatrics*. 2018; 141(3): e20173459. doi: 10.1542/peds.2018-1916.
193. Zhou Z, Macpherson J, Gray SR, et al. Are people with metabolically healthy obesity really healthy? A prospective cohort study of 381,363 UK Biobank participants. *Diabetologia*. 2021; 64(9): 1963-1972. doi:10.1007/s00125-021-05484-6
194. Maffei C, Banzato C, Talamini G. Waist-to-Height Ratio, a Useful Index to Identify High Metabolic Risk in Overweight Children. *J Pediatr*. 2008; 152(2): 207-13. doi:10.1016/j.jpeds.2007.09.021
195. Khoury M, Manlhiot C, McCrindle BW. Role of the waist/height ratio in the cardiometabolic risk assessment of children classified by body mass index. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(8): 742-751. doi:10.1016/j.jacc.2013.01.026
196. Lo K, Wong M, Khalechelvam P, Tam W. Waist-to-height ratio, body mass index and waist circumference for screening paediatric cardio-metabolic risk factors: a meta-analysis. *Obes Rev*. 2016; 17(12): 1258-1275. doi:10.1111/obr.12456
197. Ochoa Sangrador C, Ochoa-Brezmes J. Waist-to-height ratio as a risk marker for metabolic syndrome in childhood. A meta-analysis. *Pediatr Obes*. 2018; 13(7): 421-432. doi:10.1111/ijpo.12285
198. Bohn B, Müller MJ, Simic-Schleicher G, et al. BMI or BIA: Is body mass index or body fat mass a better predictor of cardiovascular risk in overweight or obese children and adolescents? *Obes Facts*. 2015; 8(2): 156-165. doi:10.1159/000381227
199. Katzmarzyk PT, Shen W, Baxter-Jones A, et al. Adiposity in children and adolescents: Correlates and clinical consequences of fat stored in specific body depots. *Pediatr Obes*. 2012; 7(5): 42-61. doi:10.1111/j.2047-6310.2012.00073.x
200. Taylor RW, Grant AM, Williams SM, Goulding A. Sex differences in regional body fat distribution from pre-to postpuberty. *Obesity*. 2010; 18(7): 1410-1416. doi:10.1038/oby.2009.399
201. Staiano AE, Broyles ST, Gupta AK, Katzmarzyk PT. Ethnic and sex differences in visceral, subcutaneous, and total body fat in children and adolescents. *Obesity*. 2013; 21(6): 1251-1255. doi:10.1002/oby.20210
202. Martos-Moreno G, Martínez-Villanueva J, González-Leal R, et al. Ethnicity Strongly Influences Body Fat Distribution Determining Serum Adipokine Profile and Metabolic Derangement in Childhood Obesity. *Front Pediatr*. 2020; 8: 551103. doi:10.3389/fped.2020.551103
203. Flechtner-Mors M, Thamm M, Wiegand S, et al. Comorbidities related to BMI category in children and adolescents: German/Austrian/Swiss obesity register APV compared to the German KIGGS study. *Horm Res Paediatr*. 2012; 77(1): 19-26. doi:10.1159/000334147
204. Rodicio García MM. Factores de riesgo y comorbilidades de La obesidad infanto-juvenil en el área de La Mariña de Lugo. Published online 2016. Access 2019. <http://dspace.usc.es/handle/10347/14636>
205. Flechtner-Mors M, Neuhauser H, Reinehr T, et al. Blood pressure in 57,915 pediatric patients who are overweight or obese based on five reference systems. *Am J Cardiol*. 2015; 115(11): 1587-1594. doi:10.1016/j.amjcard.2015.02.063
206. l'Allemand D, Wiegand S, Reinehr T, et al. Cardiovascular risk in 26,008 European

- overweight children as established by a multicenter database. *Obesity*. 2008; 16(7): 1672-1679. doi:10.1038/oby.2008.259
207. Obrycki Ł, Feber J, Dereziński T, Lewandowska W, Kulaga Z, Litwin M. Hemodynamic patterns and target organ damage in adolescents with ambulatory prehypertension. *Hypertension*. 2020; 75(3): 826-834. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14149
208. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Assessment and management of blood-pressure variability. *Nat Rev Cardiol*. 2013; 10(3): 143-155. doi:10.1038/nrcardio.2013.1
209. Grassi G, Mark A, Esler M. The Sympathetic Nervous System Alterations in Human Hypertension. *Circ Res*. 2015; 116(6): 976-990. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.303604
210. Litwin M, Kułaga Z. Obesity, metabolic syndrome, and primary hypertension. *Pediatr Nephrol*. 2021; 36(4): 825-837. doi:10.1007/s00467-020-04579-3
211. Korsten-Reck U, Kromeyer-Hauschild K, Korsten K, Baumstark MW, Dickhuth HH, Berg A. Frequency of secondary dyslipidemia in obese children. *Vasc Health Risk Manag*. 2008; 4(5): 1089-1094. doi:10.2147/vhrm.s2928
212. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011 Dec;128 Suppl 5(Suppl 5): S213-56. doi: 10.1542/peds.2009-2107C
213. Di Bonito P, Pacifico L, Chiesa C, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in children and adolescents with overweight/obesity. *J Endocrinol Invest*. 2017; 40(4): 409-416. doi:10.1007/s40618-016-0576-8
214. Brufani C, Ciampalini P, Grossi A, et al. Glucose tolerance status in 510 children and adolescents attending an obesity clinic in Central Italy. *Pediatr Diabetes*. 2010; 11(1): 47-54. doi:10.1111/j.1399-5448.2009.00527.x
215. Bedogni G, Gastaldelli A, Manco M, et al. Relationship between fatty liver and glucose metabolism: A cross-sectional study in 571 obese children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012; 22(2): 120-126. doi:10.1016/j.numecd.2010.05.003
216. Morandi A, Maschio M, Marigliano M, et al. Screening for impaired glucose tolerance in obese children and adolescents: A validation and implementation study. *Pediatr Obes*. 2014; 9(1): 17-25. doi:10.1111/j.2047-6310.2012.00136.x
217. Manco M, Grugni G, Di Pietro M, et al. Triglycerides-to-HDL cholesterol ratio as screening tool for impaired glucose tolerance in obese children and adolescents. *Acta Diabetol*. 2016; 53(3): 493-498. doi:10.1007/s00592-015-0824-y
218. Tapia Ceballos L, López Siguero JP, Jurado Ortiz A. Prevalencia del síndrome metabólico y sus componentes en niños y adolescentes con obesidad. *An Pediatr*. 2007; 67(4): 352-361. doi:10.1157/13110608
219. den Biggelaar LJ, Sep SJ, Eussen SJ, et al. Discriminatory ability of simple OGTT-based beta cell function indices for prediction of prediabetes and type 2 diabetes: the CODAM study. *Diabetologia*. 2017; 60(3): 432-441. doi:10.1007/s00125-016-4165-3
220. Ezaizi Y, Kabbany MN, Conjeevaram Selvakumar PK, et al. Comparison between

- non-alcoholic fatty liver disease screening guidelines in children and adolescents. *JHEP Reports*. 2019; 1(4): 259-264. doi:10.1016/j.jhepr.2019.06.005
221. Gil-Campos M, Aguilera CM, Cañete R, Gil Á. Uric acid is associated with features of insulin resistance syndrome in obese children at prepubertal stage. *Nutr Hosp*. 2009; 24(5): 607-613. doi:10.3305/nh.2009.24.5.4491
222. Denzer C, Muche R, Mayer H, Heinze E, Debatin KM, Wabitsch M. Serum uric acid levels in obese children and adolescents: Linkage to testosterone levels and pre-metabolic syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003; 16(9): 1225-1232. doi:10.1515/JPEM.2003.16.9.1225
223. Blüher S, Molz E, Wiegand S, et al. Body mass index, waist circumference, and waist-to-height ratio as predictors of cardiometabolic risk in childhood obesity depending on pubertal development. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(8): 3384-3393. doi:10.1210/jc.2013-1389
224. Kubota M. Hyperuricemia in Children and Adolescents: Present Knowledge and Future Directions. *J Nutr Metab*. 2019; 3480718. doi:10.1155/2019/3480718
225. Fontenelle LC, Feitosa MM, Severo JS, et al. Thyroid Function in Human Obesity: Underlying Mechanisms. *Horm Metab Res*. 2016; 48(12): 787-794. doi:10.1055/s-0042-121421
226. Bogarin Solano R, Cavallo Aita F, Arce Castillo O, Salazar Borbon J. Hipotiroidismo subclínico en la niñez y la adolescencia Subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2018; 9: 38-49. doi:10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2018.Jun.478
227. Sangun Ö, Dündar B, Köflker M, Pirgon Ö, Dündar N. Prevalence of metabolic syndrome in obese children and adolescents using three different criteria and evaluation of risk factors. *JCRPE J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2011; 3(2): 70-76. doi:10.4274/jcrpe.v3i2.15
228. Engin A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. In: *Obesity and Lipotoxicity*. 2017; 960: 1-17. doi:10.1007/978-3-319-48382-5
229. Lausten-Thomsen U, Christiansen M, Fonvig CE, et al. Reference values for serum total adiponectin in healthy non-obese children and adolescents. *Clin Chim Acta*. 2015; 450: 11-14. doi:10.1016/j.cca.2015.07.012
230. Lausten-Thomsen U, Christiansen M, Hedley PL, et al. Reference values for fasting serum resistin in healthy children and adolescents. *Clin Chim Acta*. 2017; 469: 161-165. doi:10.1016/j.cca.2017.04.002
231. Martos-Moreno GÁ, Barrios V, Argente J. Normative data for adiponectin, resistin, interleukin 6 and leptin/receptor ratio in a healthy Spanish pediatric population: Relationship with sex steroids. *Eur J Endocrinol*. 2006; 155(3): 429-434. doi:10.1530/eje.1.02227
232. Martos-Moreno GA, Kopchick JJ, Argente J. Adipoquinas en el niño sano y con obesidad. *An Pediatr*. 2013; 78(3): 189.e1-189.e15. doi:10.1016/j.anpedi.2012.10.008
233. Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, et al. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: Dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82(9): 2904-2910. doi:10.1210/jc.82.9.2904
234. Ortega Moreno L, Garcés Segura C, Soriano Guillén L. Relación de los niveles de

- resistina y de sus variantes genéticas con parámetros metabólicos en niños. Published online 2014. [https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/14329/66992\\_OrtegaMorenoLorena.pdf?sequence=1](https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/14329/66992_OrtegaMorenoLorena.pdf?sequence=1)
235. Wabitsch, M. Reinehr, T. Fischer-Posovsky P. Effect of Body Weight on endocrine parameters and Fat Hormones. In: Ranke, M B. Mullis P, ed. *Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents*. 4th ed. 2011: 484-498. doi:10.1159/000327423
236. Böttner A, Kratzsch J, Müller G, et al. Gender differences of adiponectin levels develop during the progression of puberty and are related to serum androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(8): 4053-4061. doi:10.1210/jc.2004-0303
237. Codoñer-Franch P, Tavárez-Alonso S, Porcar-Almela M, Navarro-Solera M, Arilla-Codoñer Á, Alonso-Iglesias E. Plasma resistin levels are associated with homocysteine, endothelial activation, and nitrosative stress in obese youths. *Clin Biochem*. 2014; 47(1-2): 44-48. doi:10.1016/j.clinbiochem.2013.10.021
238. Bibbins-Domingo K, Coxson P, Pletcher MJ, Lightwood J, Goldman L. Adolescent Overweight and Future Adult Coronary Heart Disease. *N Engl J Med*. 2007; 357(23): 2371-2379. doi:10.1056/nejmsa073166
239. Willeit P, Europe PMC Funders Group. Carotid intima-media thickness progression as surrogate marker for cardiovascular risk : Meta-analysis of 119 clinical trials involving 100 , 667 patients. *Circulation*. 2021; 142(7): 621-642. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046361.Carotid
240. Arenas Borda W, Lubinus Badillo F, Mantilla Suárez JC, Rey J. Carotid intima media thickness in obese. *Rev Colomb Radiol*. 2015; 26(2): 4186-91 4187. On line access 2019. [https://www.webcir.org/revistavirtual/articulos/2015/septiembre/colombia/grosor\\_de\\_la\\_intima\\_para\\_el\\_CIR.pdf?msclkid=e5cf0ba8b90e11ecaed2e732aa70e1b8](https://www.webcir.org/revistavirtual/articulos/2015/septiembre/colombia/grosor_de_la_intima_para_el_CIR.pdf?msclkid=e5cf0ba8b90e11ecaed2e732aa70e1b8)
241. Garcia J, Saab Benedeti ACG, Caixe SH, Filho FM, Nogueira-De-Almeida CA. Ultrasonographic evaluation of the common carotid intima-media complex in healthy and overweight/obese children. *J Vasc Bras*. 2019; 18: e20190003. doi:10.1590/1677-5449.190003
242. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: Recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care*. 2019; 42(8): 1593-1603. doi:10.2337/dci19-0028
243. Gude F, Díaz-Vidal P, Rúa-Pérez C, et al. Glycemic Variability and Its Association with Demographics and Lifestyles in a General Adult Population. *J Diabetes Sci Technol*. 2017; 11(4): 780-790. doi:10.1177/1932296816682031
244. DeVries JH. Glucose variability: Where it is important and how to measure it. *Diabetes*. 2013; 62(5): 1405-1408. doi:10.2337/db12-1610
245. Suh S, Kim JH. Glycemic variability: How do we measure it and why is it important? *Diabetes Metab J*. 2015; 39(4): 273-282. doi:10.4093/dmj.2015.39.4.273
246. Miller M, Strange P. Use of Fourier models for analysis and interpretation of continuous glucose monitoring glucose profiles. *J Diabetes Sci Technol*. 2007; 1(5): 630-638. doi:10.1177/193229680700100506
247. Fico G, Hernández L, Cancela J, et al. Exploring the Frequency Domain of Continuous Glucose Monitoring Signals to Improve Characterization of Glucose Variability and of Diabetic Profiles. *J Diabetes Sci Technol*. 2017; 11(4): 773-779.

- doi:10.1177/1932296816685717
248. Zhang XD, Pechter D, Yang L, et al. Decreased complexity of glucose dynamics preceding the onset of diabetes in mice and rats. *PLoS One*. 2017; 12(9): 1-11. doi:10.1371/journal.pone.0182810
  249. Tagi VM, Giannini C, Chiarelli F. Insulin resistance in children. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10(JUN): 1-13. doi:10.3389/fendo.2019.00342
  250. Yaghootkar H, Scott RA, White CC, et al. Genetic evidence for a normal-weight “metabolically obese” phenotype linking insulin resistance, hypertension, coronary artery disease, and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2014; 63(12): 4369-4377. doi:10.2337/db14-0318
  251. Udler MS, Kim J, von Grotthuss M, et al. Type 2 diabetes genetic loci informed by multi-trait associations point to disease mechanisms and subtypes: A soft clustering analysis. *PLoS Med*. 2018; 15(9): 1-23. doi:10.1371/journal.pmed.1002654
  252. Mahajan A, Taliun D, Thurner M, et al. Fine-mapping type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps. *Nat Genet*. 2018; 50(11): 1505-1513. doi:10.1038/s41588-018-0241-6
  253. Tremblay J, Haloui M, Attaoua R, et al. Polygenic risk scores predict diabetes complications and their response to intensive blood pressure and glucose control. *Diabetologia*. 2021; 64(10): 2012-2025. doi:10.1007/s00125-021-05544-x
  254. Fang J, Gong C, Wan Y, Xu Y, Tao F, Sun Y. Polygenic risk, adherence to a healthy lifestyle, and childhood obesity. *Pediatr Obes*. 2019; 14(4): 1-9. doi:10.1111/ijpo.12489
  255. Khera A, Chaffin M, Wade H, Zahid S, Brancale J, et al. Polygenic prediction of weight and obesity trajectories from birth to adulthood. *Cell*. 2020;177(3):587-596. doi:10.1016/j.cell.2019.03.028
  256. Murthy VL, Xia R, Baldrige AS, et al. Polygenic Risk, Fitness, and Obesity in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *JAMA Cardiol*. 2020; 5(3): 263-271. doi:10.1001/jamacardio.2019.5220
  257. Twig G, Yaniv G, Levine H, et al. Body-Mass Index in 2.3 Million Adolescents and Cardiovascular Death in Adulthood. *N Engl J Med*. 2016; 374(25): 2430-2440. doi:10.1056/nejmoa1503840
  258. Zhang T, Xu J, Li S, et al. Trajectories of childhood BMI and adult diabetes: the Bogalusa Heart Study. *Diabetologia*. Published online 2018: 70-77. doi:10.1007/s00125-018-4753-5
  259. Mechanick JI, Farkouh ME, Newman JD, Garvey WT. Cardiometabolic-Based Chronic Disease, Adiposity and Dysglycemia Drivers. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75(5): 525-538. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.044
  260. Mengozzi A, Tricò D, Nesti L, et al. Disruption of fasting and post-load glucose homeostasis are largely independent and sustained by distinct and early major beta-cell function defects: a cross-sectional and longitudinal analysis of the Relationship between Insulin Sensitivity and Cardiovas. *Metabolism*. 2020; 105: 154185. doi:10.1016/j.metabol.2020.154185
  261. Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, et al. Insulin resistance in children: Consensus, perspective, and future directions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(12): 5189-5198. doi:10.1210/jc.2010-1047

262. Martínez A, Maldonado J, López M. Métodos diagnósticos de la resistencia a la insulina en la población pediátrica. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2011; 68(5): 397-404. On line access 2019. <https://www.medigraphic.com/pdfs/bmhim/hi-2011/hi115j.pdf?msckid=f8a7846ab90f11eca6394a3545da4f7a>
263. van Vliet S, Koh HCE, Patterson BW, et al. Obesity Is Associated With Increased Basal and Postprandial  $\beta$ -Cell Insulin Secretion Even in the Absence of Insulin Resistance. *Diabetes.* 2020; 69(10): 2112-2119. doi:10.2337/db20-0377
264. Arslanian S, Kim JY, Nasr A, et al. Insulin sensitivity across the lifespan from obese adolescents to obese adults with impaired glucose tolerance: Who is worse off? *Pediatr Diabetes.* 2018; 19(2): 205-211. doi:10.1111/pedi.12562
265. Hill NR, Levy JC, Matthews DR. Expansion of the homeostasis model assessment of  $\beta$ -cell function and insulin resistance to enable clinical trial outcome modeling through the interactive adjustment of physiology and treatment effects: IHOMA2. *Diabetes Care.* 2013; 36(8): 2324-2330. doi:10.2337/dc12-0607
266. Chen G, Shi L, Cai L, et al. Comparison of Insulin Resistance and  $\beta$ -Cell Dysfunction Between the Young and the Elderly in Normal Glucose Tolerance and Prediabetes Population: A Prospective Study. *Horm Metab Res.* 2017; 49(2): 135-141. doi:10.1055/s-0042-111325
267. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: Comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care.* 1999; 22(9): 1462-1470. doi:10.2337/diacare.22.9.1462
268. Ståćaková A, Javorský M, Kuulasmaa T, Haffner SM, Kuusisto J, Laakso M. Changes in insulin sensitivity and insulin release in relation to glycemia and glucose tolerance in 6,414 finnish men. *Diabetes.* 2009; 58(5): 1212-1221. doi:10.2337/db08-1607
269. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, et al. Prediction of diabetes based on baseline metabolic characteristics in individuals at high risk. *Diabetes Care.* 2013; 36(11): 3607-3612. doi:10.2337/dc13-0520
270. Tfayli H, Jung Lee S, Bacha F, Arslanian S. One-hour plasma glucose concentration during the OGTT: What does it tell about  $\beta$ -cell function relative to insulin sensitivity in overweight/obese children? *Pediatr Diabetes.* 2011; 12(6): 572-579. doi:10.1111/j.1399-5448.2011.00745.x
271. Serbis A, Giapros V, Challa A, Chaliasos N, Siomou E. Elevated 1-hour post-load plasma glucose identifies obese youth with abnormal glucose metabolism and an unfavourable inflammatory profile. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018; 89(6): 757-764. doi:10.1111/cen.13859
272. Cen HH, Botezelli JD, Wang S, et al. Transcriptomic analysis of human and mouse muscle during hyperinsulinemia demonstrates insulin receptor downregulation as a mechanism for insulin resistance. *bioRxiv.* Published online 2021:556571. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/556571v4%0Ahttps://www.biorxiv.org/content/10.1101/556571v4.abstract>
273. Johnson JD. On the causal relationships between hyperinsulinaemia, insulin resistance, obesity and dysglycaemia in type 2 diabetes: Reply to Johnson JD [letter]. *Diabetologia.* doi:10.1007/s00125-021-05505-4
274. Ling JCY, Mohamed MNA, Jalaludin MY, Rampal S, Zaharan NL, Mohamed Z. Determinants of High Fasting Insulin and Insulin Resistance among

- Overweight/Obese Adolescents. *Sci Rep.* 2016; 6(October): 1-10. doi:10.1038/srep36270
275. Elsedfy H, Amr NH, Hussein O, El Kholy M. Insulin resistance in obese pre-pubertal children: Relation to body composition. *Egypt J Med Hum Genet.* 2014; 15(3): 249-255. doi:10.1016/j.ejmhg.2014.03.002
276. dos Santos MC, de Nóbregab FJ, Meil Schimith Escrivão MA. Insulin resistance in obese children and adolescents. *J pediatria.* 2014; 90(6): 600-607. doi:10.1016/j.jped.2014.03.005
277. Miao Z, Alvarez M, Ko A, et al. The causal effect of obesity on prediabetes and insulin resistance reveals the important role of adipose tissue in insulin resistance. *PLoS Genet.* 2020; 16(9 September): 1-23. doi:10.1371/journal.pgen.1009018
278. Giannini C, Santoro N, Caprio S, et al. The triglyceride-to-HDL cholesterol ratio: Association with insulin resistance in obese youths of different ethnic backgrounds. *Diabetes Care.* 2011; 34(8): 1869-1874. doi:10.2337/dc10-2234
279. Hamley S, Kloosterman D, Duthie T, et al. Mechanisms of hyperinsulinaemia in apparently healthy non-obese young adults: role of insulin secretion, clearance and action and associations with plasma amino acids. *Diabetologia.* 2019; 62(12): 2310-2324. doi:10.1007/s00125-019-04990-y
280. Song SO, Hwang YC, Ryu HU, et al. Lower high-density lipoprotein cholesterol concentration is independently associated with greater future accumulation of intra-abdominal fat. *Endocrinol Metab.* 2021; 36(4): 835-844. doi:10.3803/ENM.2021.1130
281. Seghieri M, Tricò D, Natali A. The impact of triglycerides on glucose tolerance: Lipotoxicity revisited. *Diabetes Metab.* 2017; 43(4): 314-322. doi:10.1016/j.diabet.2017.04.010
282. Argente J, Barrios I, Chowen JA, Sinha MK, Considine R V. Leptin plasma levels in healthy Spanish children and adolescents, children with obesity, and adolescents anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J Pediatr.* 1997; 131(6): 833-838. doi:10.1016/S0022-3476(97)70029-5
283. Takemoto K, Deckelbaum RJ, Saito I, et al. Adiponectin/resistin levels and insulin resistance in children: a four country comparison study. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2015; 2 (2015). <https://doi.org/10.1186/1687-9856-2015-2>
284. Ceriello A, Mercuri F, Quagliaro L, et al. Detection of nitrotyrosine in the diabetic plasma: Evidence of oxidative stress. *Diabetologia.* 2001; 44(7): 834-838. doi:10.1007/s001250100529
285. Carmona-Montesinos E, Velazquez-Perez R, Pichardo Aguirre E, Rivas-Arancibia S. Obesity, Oxidative Stress, and Their Effect on Serum Heme Oxygenase-1 Concentrations and Insulin in Children Aged 3 to 5 Years in a Pediatric Hospital of the Ministry of Health CDMX. *Child Obes.* 2016; 12(6): 474-481. doi:10.1089/chi.2016.0155
286. Pandey G, Shihabudeen MS, David HP, Thirumurugan E. Association between hyperleptinemia and oxidative stress in obese diabetic subjects. *J Diabetes Metab Disord.* 2015; 14: 1-6. doi:10.1186/s40200-015-0159-9
287. Reinehr T, Kratzsch J, Kiess W, Andler W. Circulating soluble leptin receptor, leptin, and insulin resistance before and after weight loss in obese children. *Int J Obes.* 2005; 29(10): 1230-1235. doi:10.1038/sj.ijo.0803027

288. Murer SB, Knöpfli BH, Aeberli I, et al. Baseline leptin and leptin reduction predict improvements in metabolic variables and long-term fat loss in obese children and adolescents: A prospective study of an inpatient weight-loss program. *Am J Clin Nutr.* 2011; 93(4): 695-702. doi:10.3945/ajcn.110.002212
289. Chen XY, Zhang JH, Liu F, Liu HM, Song YY, Liu YL. Association of serum resistin levels with metabolic syndrome and early atherosclerosis in obese Chinese children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2013; 26(9-10): 855-860. doi:10.1515/jpem-2012-0326
290. Simonds SE, Pryor JT, Ravussin E, et al. Leptin mediates the increase in blood pressure associated with obesity. *Cell.* 2014; 159(6): 1404-1416. doi:10.1016/j.cell.2014.10.058
291. Calderón Salinas JV, Muñoz Reyes EG, Quintanar Escorza MA. Estrés oxidativo y diabetes mellitus. *Revista de educación bioquímica.* 2013; 32(2): 53-66. On line acces 2021. [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1665-19952013000200002&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-19952013000200002&lng=es&tlng=es)
292. Paul S, Ali A, Katare R. Molecular complexities underlying the vascular complications of diabetes mellitus – A comprehensive review. *J Diabetes Complications.* 2020; 34(8): 107613. doi:10.1016/j.jdiacomp.2020.107613
293. Satya Krishna SV, Kota SK, Modi KD. Glycemic variability: Clinical implications. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013 Jul; 17(4): 611-9. doi: 10.4103/2230-8210.113751
294. Brownlee M. The Pathobiology of Diabetic Complications A Unifying Mechanism. *Diabetes.* 2005; 54(June): 1615-1625. doi: 10.2337/diabetes.54.6.1615.
295. Ji C, Guo X. The clinical potential of circulating microRNAs in obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2019; 15(12): 731-743. doi:10.1038/s41574-019-0260-0
296. Al-Rawaf HA. Circulating microRNAs and adipokines as markers of metabolic syndrome in adolescents with obesity. *Clin Nutr.* 2019; 38(5): 2231-2238. doi:10.1016/j.clnu.2018.09.024
297. Reaven GM, Hoffman BB. Role for Insulin in the Aetiology and Course of Hypertension? *Lancet.* 1987; 330(8556): 435-437. doi:10.1016/S0140-6736(87)90968-8
298. Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS. Changes in metabolic syndrome variables since childhood in prehypertensive and hypertensive subjects: The Bogalusa Heart Study. *Hypertension.* 2006; 48(1): 33-39. doi:10.1161/01.HYP.0000226410.11198.f4
299. Litwin M, Michałkiewicz J, Niemirska A, et al. Inflammatory activation in children with primary hypertension. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25(9): 1711-1718. doi:10.1007/s00467-010-1548-4
300. Urbina EM, Mendizábal B, Becker RC, et al. Association of blood pressure level with left ventricular mass in adolescents: SHIP AHOY. *Hypertension.* 2019; 74(3): 590-596. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13027
301. Al-Shorman A, Al-Domi H, Al-Atoum M. The associations of body composition and anthropometric measures with carotid intima-media thickness in obese and non-obese schoolchildren: A possible predictor for cardiovascular diseases. *Vascular.* 2018; 26(3): 285-290. doi:10.1177/1708538117735457
302. Kir M, Cetin B, Demir K, et al. Can ambulatory blood pressure monitoring detect early diastolic dysfunction in children with type 1 diabetes mellitus: Correlations with

- B-type natriuretic peptide and tissue Doppler findings. *Pediatr Diabetes*. 2016; 17(1): 21-27. doi:10.1111/pedi.12234
303. Lande MB, Carson NL, Roy J, Meagher CC. Effects of childhood primary hypertension on carotid intima media thickness: A matched controlled study. *Hypertension*. 2006; 48(1): 40-44. doi:10.1161/01.HYP.0000227029.10536.e8
304. Chun S, Lee S, Son HJ, et al. Clinical characteristics and metabolic health status of obese Korean children and adolescents. *Korean J Fam Med*. 2015; 36(5): 233-238. doi:10.4082/kjfm.2015.36.5.233
305. Goossens GH. The Metabolic Phenotype in Obesity: Fat Mass, Body Fat Distribution, and Adipose Tissue Function. *Obes Facts*. 2017; 10(3): 207-215. doi:10.1159/000471488
306. Vukovic R, Dos Santos TJ, Ybarra M, Atar M. Children With Metabolically Healthy Obesity: A Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10(December): 1-11. doi:10.3389/fendo.2019.00865
307. Farello G, Antenucci A, Stagi S, Mazzocchetti C, Ciocca F, Verrotti A. Metabolically healthy and metabolically unhealthy obese children both have increased carotid intima-media thickness: A case control study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018; 18(1): 1-6. doi:10.1186/s12872-018-0874-5
308. Genovesi S, Antolini L, Orlando A, et al. Cardiovascular Risk Factors Associated With the Metabolically Healthy Obese (MHO) Phenotype Compared to the Metabolically Unhealthy Obese (MUO) Phenotype in Children. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11(February): 1-8. doi:10.3389/fendo.2020.00027
309. Guzzetti C, Ibba A, Casula L, Pilia S, Casano S, Loche S. Cardiovascular risk factors in children and adolescents with obesity: Sex-related differences and effect of puberty. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; Aug 27; 10: 591. doi:10.3389/fendo.2019.00591
310. Rocha EPAA, Vogel M, Stanik J, et al. Serum Uric Acid Levels as an Indicator for Metabolically Unhealthy Obesity in Children and Adolescents. *Horm Res Paediatr*. 2018; 90(1): 19-27. doi:10.1159/000490113
311. Ding W, Cheng H, Chen F, et al. Adipokines are Associated With Hypertension in Metabolically Healthy Obese (MHO) Children and Adolescents: A Prospective Population-Based Cohort Study. *J Epidemiol*. 2018; 28(1): 19-26. doi:10.2188/jea.JE20160141
312. Guzmán-Ruiz R, Tercero-Alcázar C, Rabanal-Ruiz Y, et al. Adipose tissue depot-specific intracellular and extracellular cues contributing to insulin resistance in obese individuals. *FASEB J*. 2020; 34(6): 7520-7539. doi:10.1096/fj.201902703R
313. Burhans MS, Hagman DK, Kuzma JN, Schmidt KA, Kratz M. Contribution of adipose tissue inflammation to the development of type 2 diabetes mellitus. *Compr Physiol*. 2019; 9(1): 1-58. doi:10.1002/cphy.c170040
314. Mitrakou A, Kelley D, Mokan M, et al. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 1992; 2: 22-29. doi:10.1056/nejm19920102326010
315. Smith GI, Mittendorfer B, Klein S. Metabolically healthy obesity: Facts and fantasies. *J Clin Invest*. 2019; 129(10): 3978-3989. doi:10.1172/JCI129186

316. Eckel N, Li Y, Kuxhaus O, Stefan N, Hu FB, Schulze MB. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6(9): 714-724. doi:10.1016/S2213-8587(18)30137-2
317. Lin L, Zhang J, Jiang L, et al. Transition of metabolic phenotypes and risk of subclinical atherosclerosis according to BMI: a prospective study. *Diabetologia.* 2020; 63(7): 1312-1323. doi:10.1007/s00125-020-05116-5
318. Lopategui Corsino E. Determinación de la composición corporal: método de plicometría o pliegues subcutáneos. saludmed.com. Published 2008. On line access 2019. [http://www.saludmed.com/LabFisio/PDF/LAB\\_H18-Porciento\\_Grasa.pdf](http://www.saludmed.com/LabFisio/PDF/LAB_H18-Porciento_Grasa.pdf)

# ANEXOS

---



## 9. ANEXOS

### ANEXO 1: CUADERNO RECOGIDA DATOS

**DIA 1 LUNES: historia clínica, antropometría, pliegues, TA, impedanciometría, %visceral, iniciar DEXCOM**

ID CASO	SEXO	Fecha nacimiento	Fecha diagnóstico	Fecha estudio	Anteced. Familiares Obesidad	Anteced. Familiares HTA	Anteced. Familiares metabólicas	Antecedentes personales		
Peso (Kg)	Peso (percentil OMS)	Peso (Z score OMS)	Peso (percentil E. Español)	Peso (SDS E. Español)	Talla (cm)	Talla (percentil OMS)	Talla (Z score OMS)	Talla (percentil E. Español)	Talla (SDS E. Español)	
IMC (kg/m2)	IMC (percentil E. Español)	IMC (SDS E. Español)	Superficie corporal (m2)	Índice Nutricional Waterlow	Índice Nutricional Shukla	Perímetro cintura (cm)	Perímetro cintura (percentil)	P. cadera (cm)	Índice cintura-cadera	
Perímetro bícípital	Pliegue tricípital (mm)	Pliegue bícípital (mm)	Pliegue subescapular (mm)	Pliegue iliaco (mm)	Pliegue tricípital (percentil)	Pliegue bícípital (percentil)	Pliegue subescapular (percentil)	Pliegue iliaco (percentil)	%masa grasa (pliegues)	%masa magra (pliegues)
PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	PAS (percentil)	PAD (percentil)	Tanner						
Masa grasa (ATM kg)	Masa magra (LTM kg)	Índice tej. graso (FTI kg/m2)	Índice tej. magro (LTI kg/m2)	% grasa (Rel Fat %)	% magra (Rel LTM %)	% grasa Central	% grasa visceral abdominal			

**INDICACIÓN NUTRICIONAL: SUITE BIOLÓGICA o SIMILAR**

**DÍA 10 MIÉRCOLES: retirar DEXCOM, Ecocardio carotídea, poner MAPA.**

AUG	LBGI	HBGI	VG DFA valor $\alpha$	VG FDA SD1 (mg/dl)	VG FDA SD2 (mg/dl)	VG DFA EX (mg/dl)
VG media aritmética (mg/dl)	VG desviación estándar (mg/dl)	VG coeficiente variación (%)	VG Rango intercuartilico (mg/dl)	VG MAGE (mmol/L)	VG CONGA-1 (mmol/L)	
L.I.	J-index	MODD	ADRR	M-value	MAG	

m PAS 24 h	m actividad PAS	m descanso PAS	m PAD 24 h	m actividad PAD	m descanso PAD	m PAM 24 h	m actividad PAM	m descanso PAM
m FC 24 h	m actividad FC	m descanso FC	m P pulso Braquial 24 h	m actividad PPB	m descanso PPB			
DE PAS 24 h	DE actividad PAS	DE descanso PAS	DE PAD 24 h	DE actividad PAD	DE descanso PAD	DE PAM 24 h	DE actividad PAM	DE descanso PAM
DE FC 24 h	DE actividad FC	DE descanso FC	DE P pulso Braquial 24 h	DE actividad PPB	DE descanso PPB			
Carga PAS 24 h (%)	Carga actividad PAS (%)	Carga descanso PAS (%)	Carga PAD 24 h (%)	Carga actividad PAD (%)	Carga descanso PAD (%)	ritmo nictameral	Grosor íntima-media (mm)	

**DÍA 11 JUEVES: Retirar MAPA, analítica y envío a universidad, SOG**

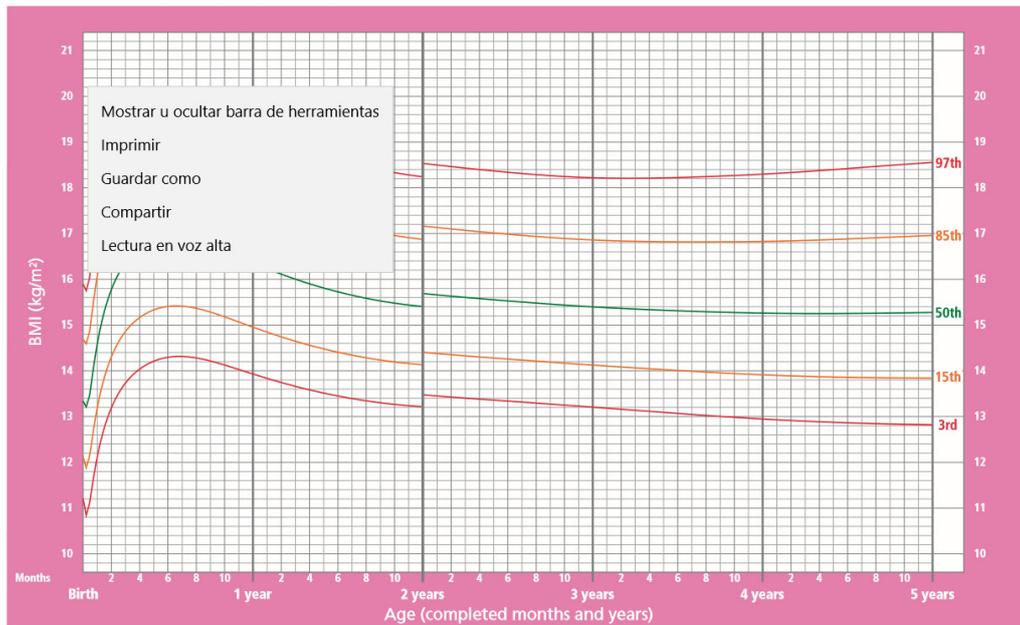
Glucosa (mg/dl)	Insulina (uU/ml)	HOMA (glucosa x insulina)/405	Hb1ac (%)	Colesterol total (mg/dl)	c-LDL (mg/dl)	c-HDL (mg/dl)	TG (mg/dl)		
GOT (U/l)	GPT (U/l)	GGT (U/l)	UREA (mr/dl)	Creatinina	Ácido úrico	TSH	Cortisol	IL-6	PCR (g/dl)
Leptina (ng/ml)	Adiponectina (µg/l)	Ghrelina (pg/ml)	E-selectina (ng/ml)	sICAM-1 (ng/ml)	sVCAM-1 (ng/ml)				
SOG Glucemia ayunas	SOG Glucemia 2h	SOG insulina pico	SOG Insulina 2 h	SOG insulina total	QUICKI				

## ANEXO 2: TABLAS CRECIMIENTO OMS Y ESTUDIO ESPAÑOL 2010

Muestra solo IMC en percentiles, también disponibles para resto variables percentiles y Z scores.

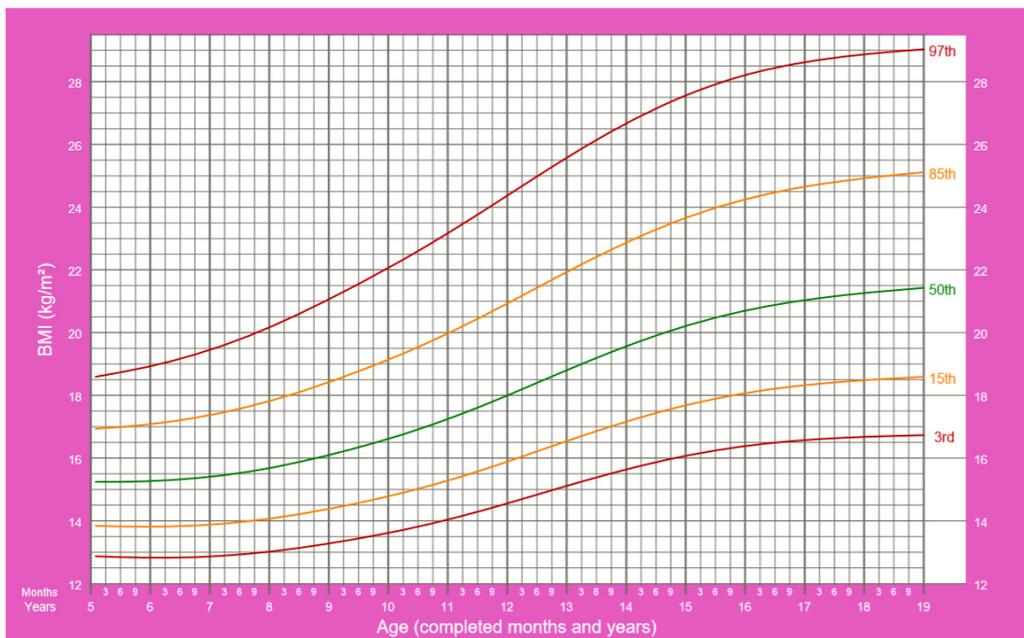
### BMI-for-age GIRLS

Birth to 5 years (percentiles)



### BMI-for-age GIRLS

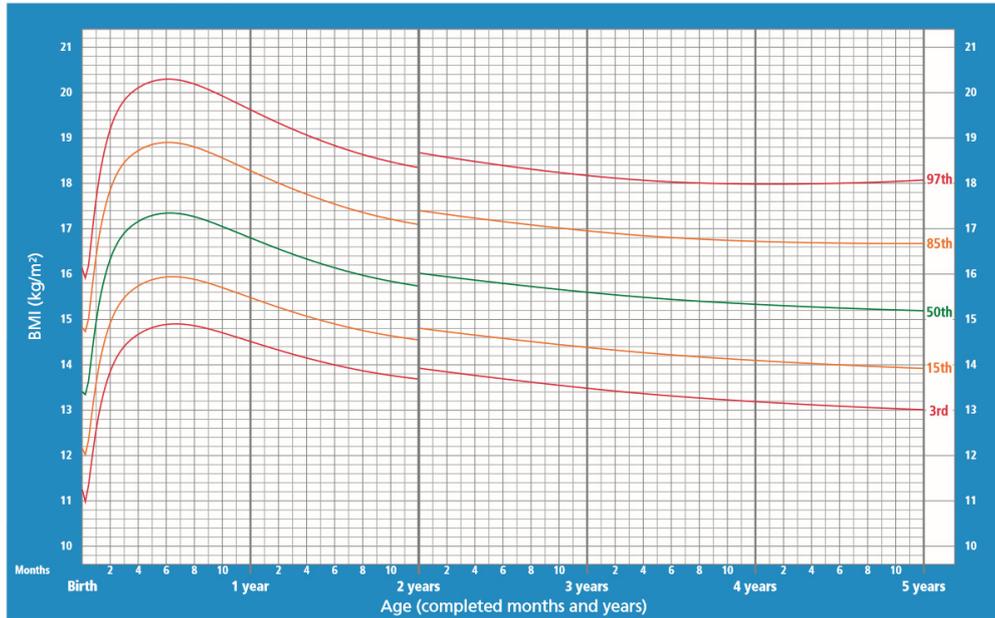
5 to 19 years (percentiles)



2007 WHO Reference

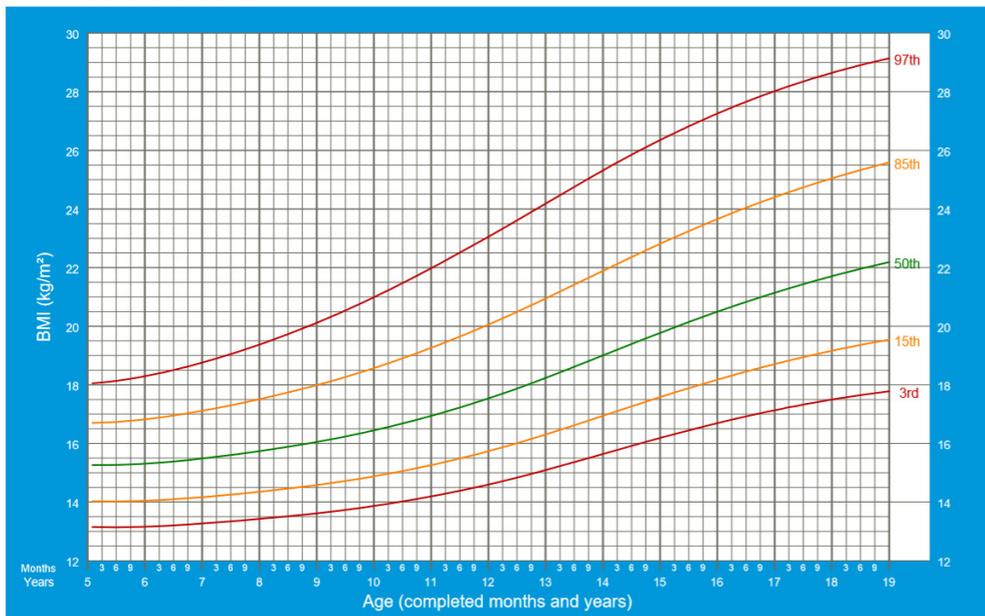
## BMI-for-age BOYS

Birth to 5 years (percentiles)



## BMI-for-age BOYS

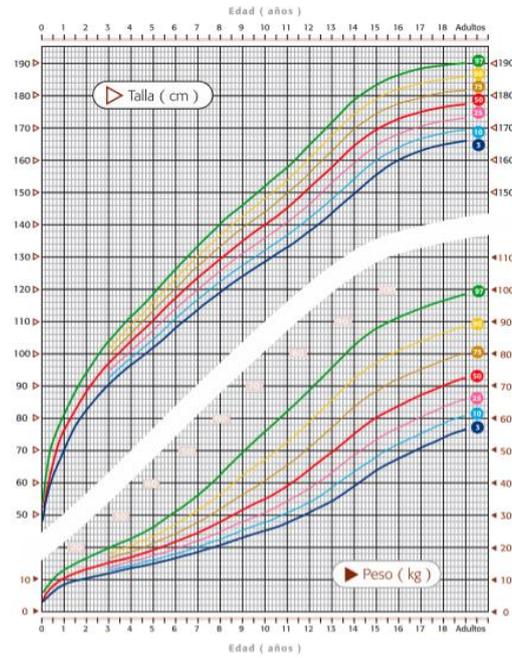
5 to 19 years (percentiles)



2007 WHO Reference

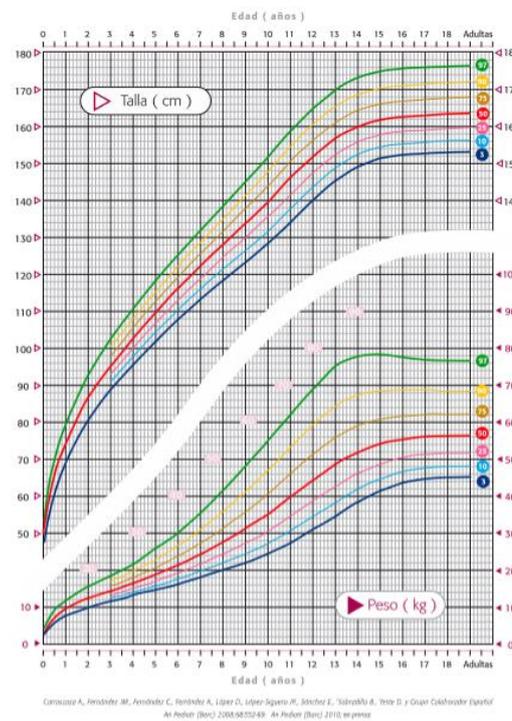
Estudio Transversal Español de Crecimiento 2010

VARONES



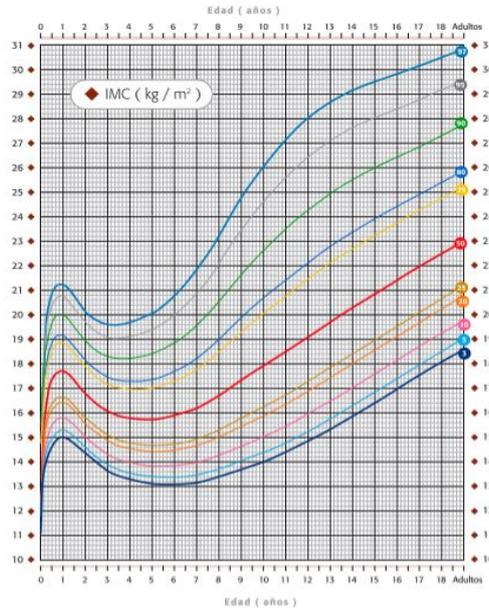
Estudio Transversal Español de Crecimiento 2010

MUJERES



Estudio Transversal Español de Crecimiento 2010

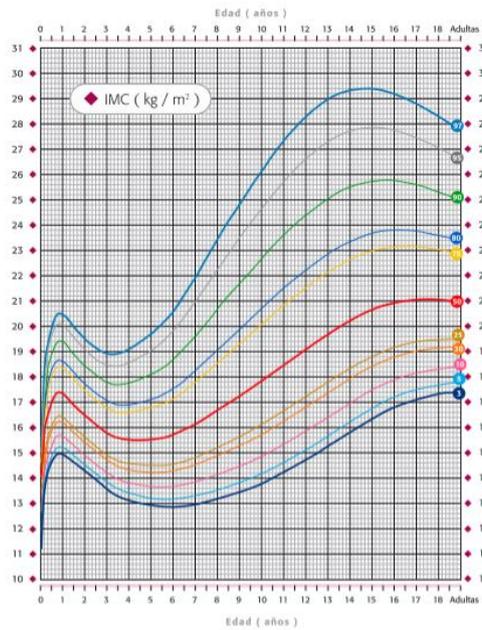
VARONES



Comas-Forgas R, Fernández JM, Fernández C, Fernández A, López D, López-Sigüenza JP, Sánchez E, Sobradillo B, Nieto D y Grupo Collaborador Español. An Pediatr (Barc) 2008;68:552-60. An Pediatr (Barc) 2010 en prensa.

Estudio Transversal Español de Crecimiento 2010

MUJERES

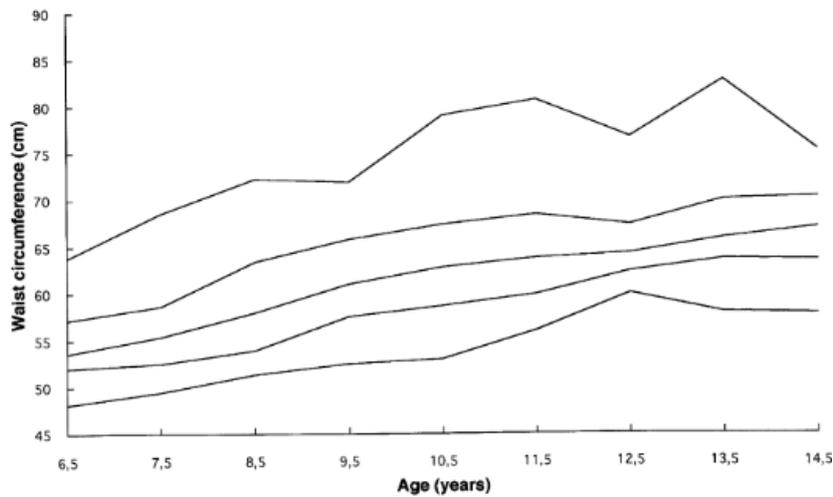
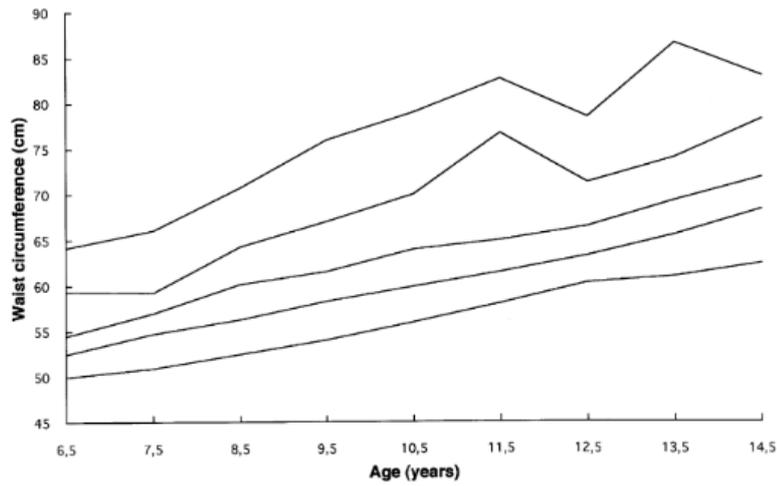


Comas-Forgas R, Fernández JM, Fernández C, Fernández A, López D, López-Sigüenza JP, Sánchez E, Sobradillo B, Nieto D y Grupo Collaborador Español. An Pediatr (Barc) 2008;68:552-60. An Pediatr (Barc) 2010 en prensa.

ANEXO 3: PERÍMETROS Y PLIEGUES

Valores normalidad perímetro cintura niños españoles 1999 (Moreno et al)

Age (y)	Males		Females		P*
	Mean	s.d.	Mean	s.d.	
6.5	63.98	5.69	64.24	5.52	0.752
7.5	66.57	4.88	68.35	6.64	0.043
8.5	69.92	5.79	70.90	6.87	0.340
9.5	72.67	6.94	74.16	6.40	0.124
10.5	75.82	6.79	78.48	7.62	0.017
11.5	79.54	8.13	81.27	7.69	0.209
12.5	81.18	6.46	84.51	5.58	0.003
13.5	84.59	7.35	87.87	7.18	0.012
14.5	86.68	6.71	88.49	6.03	0.157



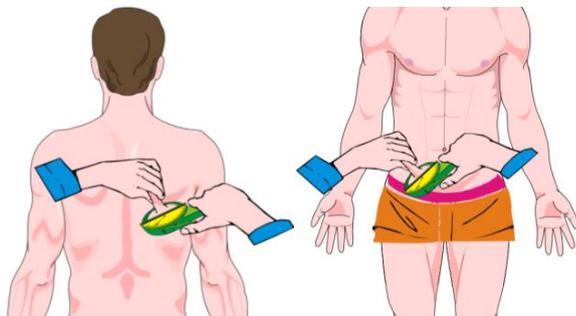
Valores normalidad perímetro cintura población española 2016 (Arriba et al)

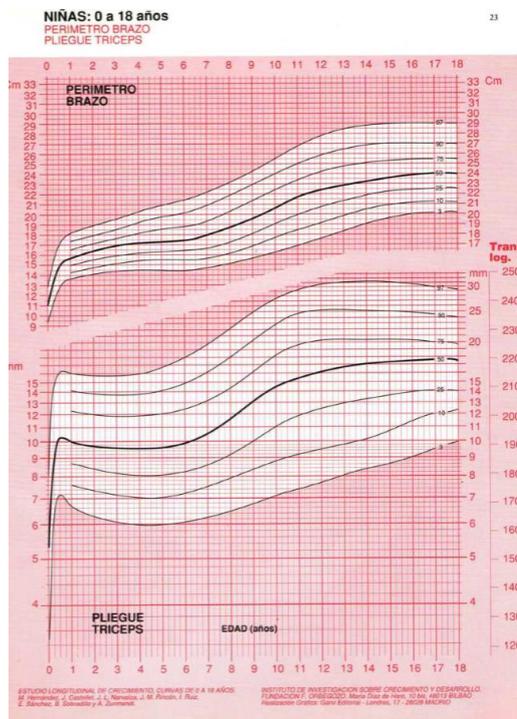
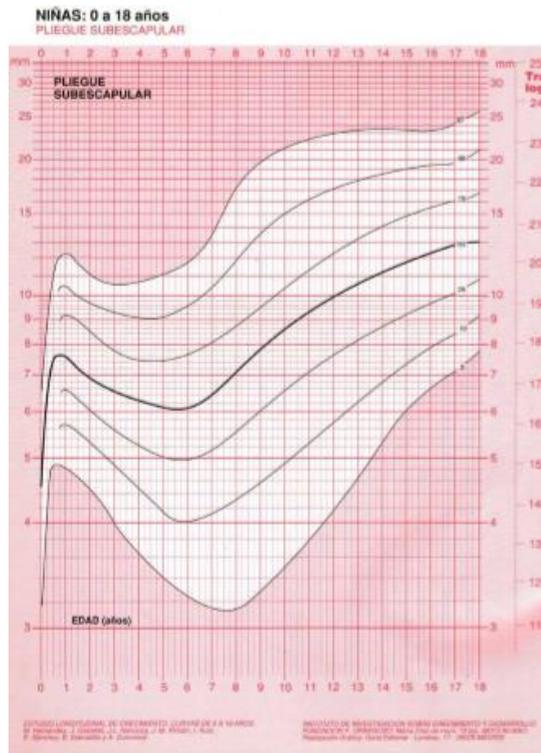
**Tabla II.** Valores de normalidad de perímetro abdominal (cm) (media, desviación típica, percentiles p3, p10, p25, p50, p75, p90 y p97) desde los 0 a los 28 años de edad

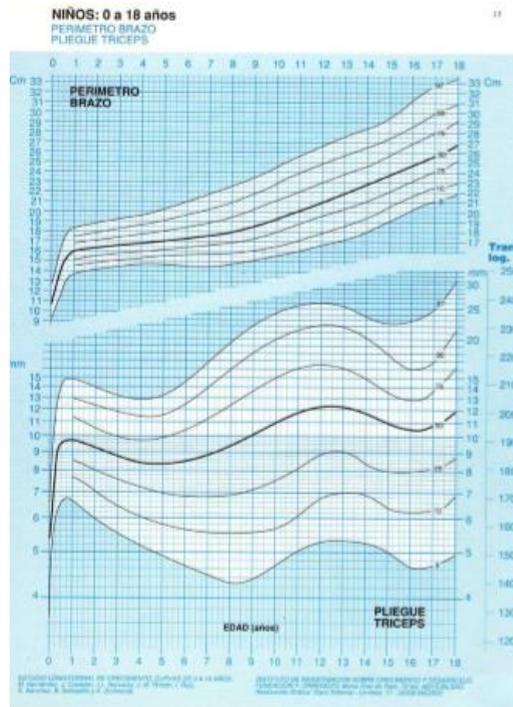
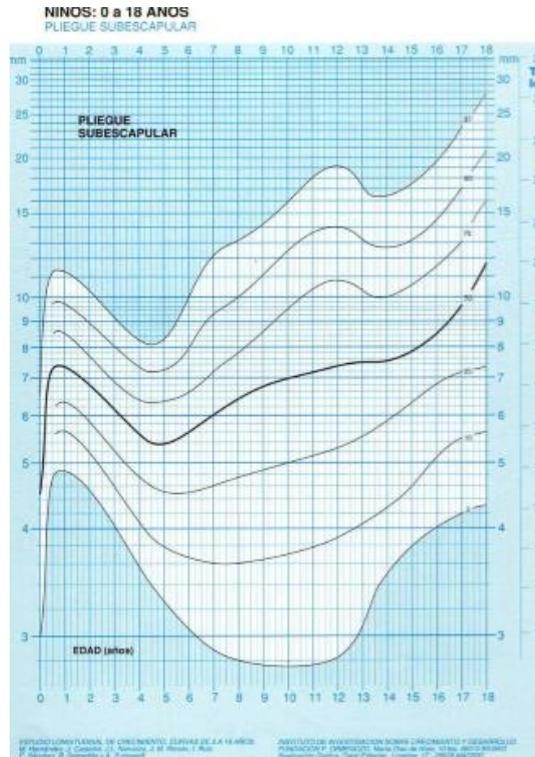
Valores de normalidad de perímetro abdominal (cm) de varones de 0 a 28 años																				
Edad (años)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	28
<i>n</i>	165	155	136	136	133	133	130	129	129	124	121	121	121	116	111	106	93	80	74	42
Media (cm)	28,2	43,7	46,2	48,3	50,0	52,3	54,9	57,4	60,3	62,8	66,5	68,9	71,7	73,9	75,4	77,2	78,9	80,5	81,3	89,9
Desviación típica	2,2	2,6	2,5	2,48	2,6	3,2	3,9	4,5	5,3	6,1	6,9	7,7	8,3	8,4	8	7,6	7,4	7,6	7,3	9,9
<i>p</i> 3	24,2	38,7	41,1	42,6	45,0	46,5	49,5	51,0	52,6	54,0	56,4	58,0	59,4	61,5	64,5	66,0	67,1	69,2	69,4	74,1
<i>p</i> 10	25,7	39,8	42,6	45,5	47,0	49,0	50,5	52,6	54,1	56,0	58,2	59,7	61,4	64,0	66,2	68,3	70,5	72,9	73,0	79,0
<i>p</i> 25	26,5	41,9	44,3	46,5	48,4	50,2	52,0	54,0	56,0	58,0	61,5	63,3	65,9	67,7	70,0	72,6	74,0	75,5	76,6	81,8
<i>p</i> 50	27,8	43,6	46,1	47,9	50,0	52,0	54,5	56,5	59,5	61,5	65,0	67,5	70,9	72,9	74,0	76,0	77,5	78,5	80,0	90,3
<i>p</i> 75	29,2	45,3	47,9	49,9	51,7	54,0	57,3	60,0	63,0	66,0	70,2	73,2	76,2	78,9	79,8	80,6	83,0	85,0	85,5	97,9
<i>p</i> 90	30,7	47,9	49,4	51,3	53,5	56,0	59,0	63,0	67,2	71,6	76,1	80,0	84,1	86,2	88,0	89,3	89,8	88,8	91,4	102,3
<i>p</i> 97	33,5	47,9	50	52,5	54,1	58,9	63,1	68,0	72,2	76,4	82,1	85,9	87,9	91,7	92,0	92,9	94,1	97,2	97,3	104,9
Valores de normalidad de perímetro abdominal (cm) de mujeres de 0 a 28 años																				
Edad (años)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	28
<i>n</i>	169	156	139	136	129	129	129	126	124	123	122	122	121	114	112	106	101	95	92	45
Media (cm)	28	42,6	45,9	48,1	50	52	54,9	57,8	60,9	63,3	67,6	69,8	72,4	73,9	74,7	74,7	74,9	75,7	75,8	83,5
Desviación típica	2,2	2,6	2,8	3	3,5	4	4,8	5,7	6,5	6,8	8,4	8,4	9,3	8,2	7,7	6,9	7,2	7,4	7,8	12,2
<i>p</i> 3	24,2	37,6	40,6	42,8	44,6	46,3	48,0	50,5	51,3	53,1	54,4	56,5	58,2	62,4	64,0	63,7	64,0	64,5	65,3	67,7
<i>p</i> 10	25,4	39,4	42,4	44,2	46,0	47,6	50,0	51,5	54,0	55,3	58,3	61,0	62,5	64,4	66,0	67,3	67,5	67,5	66,5	69,4
<i>p</i> 25	26,2	40,6	44	46,0	48,0	49,9	51,7	54,2	56,0	58,1	61,0	63,9	65,3	68,5	70,0	70,9	70,0	70,0	70,0	72,5
<i>p</i> 50	27,8	42,4	45,8	47,9	49,5	51,0	54,0	56,6	59,9	62,1	66,3	67,8	71,6	72,5	74,0	74,0	74,5	75,0	74,8	75,0
<i>p</i> 75	29	44,1	47,6	49,5	52,0	53,9	56,5	60,5	64,5	68,0	72,2	74,7	77,1	78,4	78,5	77,7	78,0	79,5	81,0	86,0
<i>p</i> 90	30,4	46,4	49,2	51,3	54,0	57,5	62,9	65,2	70,3	72,5	77,5	81,4	85,1	85,0	84,5	82,0	84,0	85,3	85,0	95,0
<i>p</i> 97	31,9	47,5	50,5	54,4	57,0	62,5	67,8	74,1	75,5	78,9	86,5	86,8	95,0	91,5	91,0	89,1	90,0	90,6	91,3	107,7

Pliegues grasos estudio de español de 1988 (Hernández et al)

Las mediciones se realizan con paciente en reposo, durante exploración física inicial, sosteniendo el pliegue con la mano izquierda mientras se sostiene el plicómetro en la mano derecha, indicador del plicómetro hacia arriba para facilitar lectura, cogiendo el investigador (siempre misma persona) el pliegue graso entre su índice y pulgar, comprobando no incluir tejido muscular, medición por debajo del pliegue sostenido 1 cm, tres mediciones soltando pliegue entre las mismas y cálculo de la media de las tres lecturas. <sup>318</sup>







ANEXO 4: TABLAS PRESIÓN ARTERIAL TASK FORCE FOR BLOOD PRESSURE CHILDREN 2004. REVISION 2018.

TABLE 3

Blood Pressure Levels for Boys by Age and Height Percentile\*

Age (Year)	BP Percentile ↓	Systolic BP (mmHg)							Diastolic BP (mmHg)						
		← Percentile of Height →							← Percentile of Height →						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
1	50th	80	81	83	85	87	88	89	34	35	36	37	38	39	39
	90th	94	95	97	99	100	102	103	49	50	51	52	53	53	54
	95th	98	99	101	103	104	106	106	54	54	55	56	57	58	58
	99th	105	106	108	110	112	113	114	61	62	63	64	65	66	66
2	50th	84	85	87	88	90	92	92	39	40	41	42	43	44	44
	90th	97	99	100	102	104	105	106	54	55	56	57	58	58	59
	95th	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63
	99th	109	110	111	113	115	117	117	66	67	68	69	70	71	71
3	50th	86	87	89	91	93	94	95	44	44	45	46	47	48	48
	90th	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63
	95th	104	105	107	109	110	112	113	63	63	64	65	66	67	67
	99th	111	112	114	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75	75
4	50th	88	89	91	93	95	96	97	47	48	49	50	51	51	52
	90th	102	103	105	107	109	110	111	62	63	64	65	66	66	67
	95th	106	107	109	111	112	114	115	66	67	68	69	70	71	71
	99th	113	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	78	79
5	50th	90	91	93	95	96	98	98	50	51	52	53	54	55	55
	90th	104	105	106	108	110	111	112	65	66	67	68	69	69	70
	95th	108	109	110	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74	74
	99th	115	116	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	81	82
6	50th	91	92	94	96	98	99	100	53	53	54	55	56	57	57
	90th	105	106	108	110	111	113	113	68	68	69	70	71	72	72
	95th	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76
	99th	116	117	119	121	123	124	125	80	80	81	82	83	84	84
7	50th	92	94	95	97	99	100	101	55	55	56	57	58	59	59
	90th	106	107	109	111	113	114	115	70	70	71	72	73	74	74
	95th	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78	78
	99th	117	118	120	122	124	125	126	82	82	83	84	85	86	86
8	50th	94	95	97	99	100	102	102	56	57	58	59	60	60	61
	90th	107	109	110	112	114	115	116	71	72	72	73	74	75	76
	95th	111	112	114	116	118	119	120	75	76	77	78	79	79	80
	99th	119	120	122	123	125	127	127	83	84	85	86	87	87	88
9	50th	95	96	98	100	102	103	104	57	58	59	60	61	61	62
	90th	109	110	112	114	115	117	118	72	73	74	75	76	76	77
	95th	113	114	116	118	119	121	121	76	77	78	79	80	81	81
	99th	120	121	123	125	127	128	129	84	85	86	87	88	88	89
10	50th	97	98	100	102	103	105	106	58	59	60	61	61	62	63
	90th	111	112	114	115	117	119	119	73	73	74	75	76	77	78
	95th	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	81	82

*Natividad Pons*

11	50th	99	100	102	104	105	107	107	59	59	60	61	62	63	63
	90th	113	114	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	95th	117	118	119	121	123	124	125	78	78	79	80	81	82	82
	99th	124	125	127	129	130	132	132	86	86	87	88	89	90	90
12	50th	101	102	104	106	108	109	110	59	60	61	62	63	63	64
	90th	115	116	118	120	121	123	123	74	75	75	76	77	78	79
	95th	119	120	122	123	125	127	127	78	79	80	81	82	82	83
	99th	126	127	129	131	133	134	135	86	87	88	89	90	90	91
13	50th	104	105	106	108	110	111	112	60	60	61	62	63	64	64
	90th	117	118	120	122	124	125	126	75	75	76	77	78	79	79
	95th	121	122	124	126	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83
	99th	128	130	131	133	135	136	137	87	87	88	89	90	91	91
14	50th	106	107	109	111	113	114	115	60	61	62	63	64	65	65
	90th	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80
	95th	124	125	127	128	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84
	99th	131	132	134	136	138	139	140	87	88	89	90	91	92	92
15	50th	109	110	112	113	115	117	117	61	62	63	64	65	66	66
	90th	122	124	125	127	129	130	131	76	77	78	79	80	80	81
	95th	126	127	129	131	133	134	135	81	81	82	83	84	85	85
	99th	134	135	136	138	140	142	142	88	89	90	91	92	93	93

**TABLE 4**

**Blood Pressure Levels for Girls by Age and Height Percentile\***

Age (Year)	BP Percentile †	Systolic BP (mmHg)							Diastolic BP (mmHg)						
		← Percentile of Height →													
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
1	50th	83	84	85	86	88	89	90	38	39	39	40	41	41	42
	90th	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55	56
	95th	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59	60
	99th	108	108	109	111	112	113	114	64	64	65	65	66	67	67
2	50th	85	85	87	88	89	91	91	43	44	44	45	46	46	47
	90th	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61
	95th	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65
	99th	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72
3	50th	86	87	88	89	91	92	93	47	48	48	49	50	50	51
	90th	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	65
	95th	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69
	99th	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76	76
4	50th	88	88	90	91	92	94	94	50	50	51	52	52	53	54
	90th	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68
	95th	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72
	99th	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79
5	50th	89	90	91	93	94	95	96	52	53	53	54	55	55	56
	90th	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70
	95th	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74
	99th	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81
6	50th	91	92	93	94	96	97	98	54	54	55	56	56	57	58
	90th	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
	95th	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
	99th	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83
7	50th	93	93	95	96	97	99	99	55	56	56	57	58	58	59
	90th	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
	95th	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77
	99th	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84
8	50th	95	95	96	98	99	100	101	57	57	57	58	59	60	60
	90th	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74
	95th	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78
	99th	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85	86
9	50th	96	97	98	100	101	102	103	58	58	58	59	60	61	61
	90th	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75
	95th	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79
	99th	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87
10	50th	98	99	100	102	103	104	105	59	59	59	60	61	62	62
	90th	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	95th	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80

*Natividad Pons*

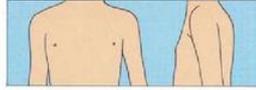
11	50th	100	101	102	103	105	106	107	60	60	60	61	62	63	63
	90th	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77
	95th	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81
	99th	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89
12	50th	102	103	104	105	107	108	109	61	61	61	62	63	64	64
	90th	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78
	95th	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82
	99th	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89	90
13	50th	104	105	106	107	109	110	110	62	62	62	63	64	65	65
	90th	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79
	95th	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83
	99th	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	91
14	50th	106	106	107	109	110	111	112	63	63	63	64	65	66	66
	90th	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80
	95th	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84
	99th	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	92
15	50th	107	108	109	110	111	113	113	64	64	64	65	66	67	67
	90th	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81
	95th	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85
	99th	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	92	93

## ANEXO 5: ESTADIOS DE TANNER

### Desarrollo mamario (Tanner, 1962)

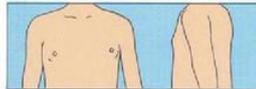
#### Estadio 1 (S1)

Mamas infantiles. Sólo el pezón está ligeramente sobreelevado



#### Estadio 2 (S2)

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



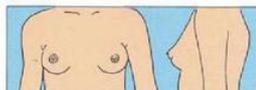
#### Estadio 3 (S3)

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



#### Estadio 4 (S4)

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



#### Estadio 5 (S5)

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



### Desarrollo del vello pubiano (Tanner, 1962)

#### Estadio 1 (P1)

Ligera vellosidad infantil.



#### Estadio 2 (P2)

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



#### Estadio 3 (P3)

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



#### Estadio 4 (P4)

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



#### Estadio 5 (P5)

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



### Desarrollo genital (Tanner, 1962)

#### Estadio 1 (G1)

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



#### Estadio 2 (G2)

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



#### Estadio 3 (G3)

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



#### Estadio 4 (G4)

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



#### Estadio 5 (G5)

Genitales de tipo y tamaño adulto



### Desarrollo del vello pubiano (Tanner, 1962)

#### Estadio 1 (P1)

Ligera vellosidad infantil.



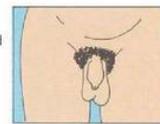
#### Estadio 2 (P2)

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



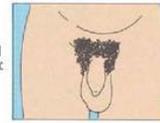
#### Estadio 3 (P3)

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



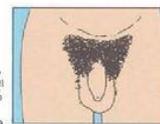
#### Estadio 4 (P4)

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



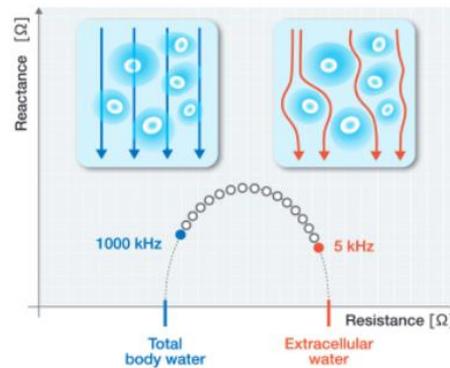
#### Estadio 5 (P5)

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

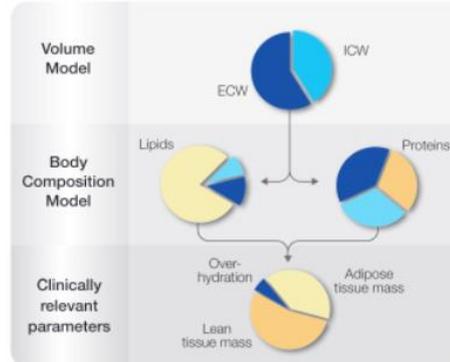


## ANEXO 6: MEDIDAS DE BIOIMPEDANCIA

La bioimpedanciometría se basa en el diferente poder conductor de la masa magra y el tejido adiposo o el hueso. Mide 50 frecuencias en rango de 5 a 1000 KHz para determinar las resistencias eléctricas del agua corporal total y agua extracelular. Las altas frecuencias pasan a través del agua corporal total, pero las bajas frecuencias no pueden atravesar la membrana celular por lo que solo determinan agua extracelular.



The Cole-Cole plot displays the raw data of the measurement separating ECW from TBW.



The BCM - Body Composition Monitoring device takes three steps to display the final output parameters: overhydration, adipose tissue mass and lean tissue mass.

A través de un doble modelo fisiológico: volumen total permite calcular la cantidad de agua corporal total y extracelular, como consecuencia de la intracelular, y mediante un modelo de composición corporal se obtienen los parámetros de sobre hidratación, masa tejido magro y masa tejido adiposo.

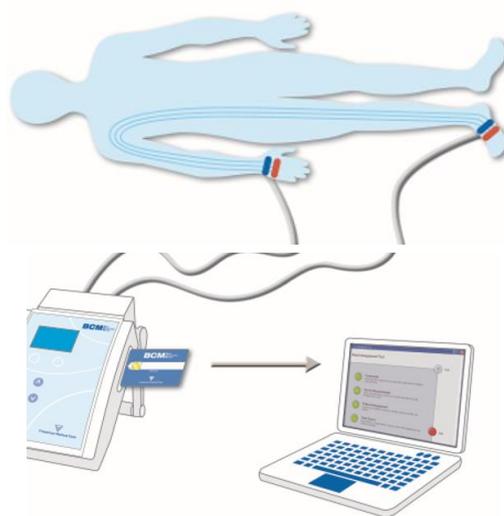
Se realiza en decúbito supino tras 5 min de reposo. Se retiran todos los objetos metálicos del paciente. Los electrodos negros se colocan a nivel proximal, en

muñeca y tobillo y los rojos a nivel distal, en articulación metatarsofalángica y metatarsofalángica respectivamente. La separación min de los electrodos es de 3 dedos (5 cm) y se debe limpiar antes la zona con alcohol y dejar secar. El paciente no debe hablar o moverse durante la prueba.

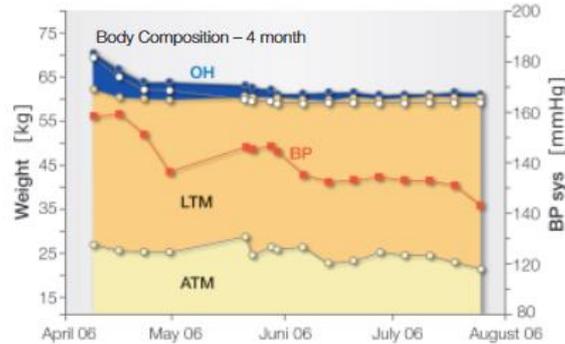


Las medidas las realiza el personal de nefrología entrenado en su manejo (DUE diálisis). Los datos son grabados en una tarjeta para cada paciente y procesados por un software específico. Solo se han considerado mediciones de calidad superior al 80%. Se introduce tarjeta en ranura del aparato. Se introducen peso, talla y presión arterial. Tras las mediciones se procede a optimización. La chipcard se introduce después en el lector de tarjetas del ordenador para volcar los datos y obtener resultados de la medición. Tras comprobar que la medición es adecuada se retiran electrodos del paciente.

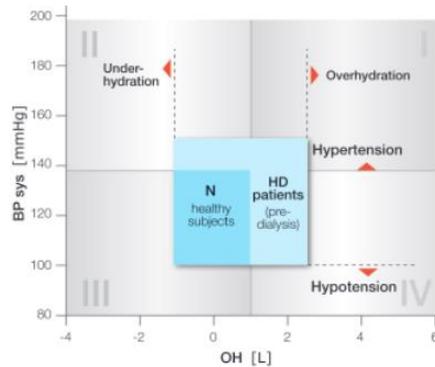
No uso en < 10 kg. Temperatura debe ser ambiente entre 22-26° C.



Entre las mediciones obtenidas se encuentran también los gráficos de composición corporal, grado de hidratación y nutrición. En ellos el área de normalidad se ajusta para cada edad y sexo y refleja p 10 a p90 para ese parámetro.



Body composition and blood pressure variation over time.

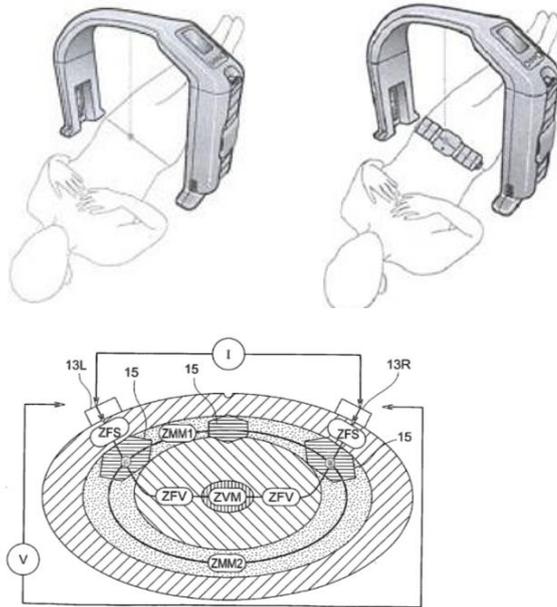


Overhydration (OH) and systolic blood pressure (BP sys) are combined in one graph – the Hydration Reference Plot (HRP).

#### Analizador de grasa abdominal ViScan AB-140

(Tanita Corporation, Tokio, Japón). Mediante bioimpedancia abdominal, con sistema de cuatro electrodos y monofrecuencia a 50 kHz, se realizó análisis de la adiposidad abdominal y visceral a la altura del ombligo, siguiendo las recomendaciones del fabricante, con el niño en decúbito supino, los antebrazos flexionados y las muñecas cruzadas a la altura del tórax, obteniéndose las siguientes medidas:

- o Perímetro de cintura en cm
- o Porcentaje de grasa abdominal
- o Porcentaje de grasa visceral



Analizador de grasa abdominal ViScan y colocación del paciente

## ANEXO 7: MEDICIÓN E ÍNCIDES DE VARIABILIDAD GLUCÉMICA

Se obtuvieron mediante el sistema de monitorización de glucosa subcutánea Dexcom G 6. Este sistema permite medir de forma continua (cada 5 minutos) los niveles de glucosa en tejido celular subcutáneo durante 10 días consecutivos por sesión. El dispositivo actualmente está validado para monitorización de glucosa en DM tipo 1 y tipo 2 y toma de decisiones terapéuticas. Dispone de alertas de hipo e hiperglucemia, velocidad de cambio glucémico...En nuestro estudio se emplea para conocer el comportamiento glucémico de los pacientes “holter glucémico” en modo ciego, sin alarmas y datos disponibles solo tras descarga del lector en la unidad de diabetes.

No precisa calibración con glucemia digital.

Está aprobado para pacientes mayores de 2 años.

Consta de sensor, transmisor y lector. La descarga y estudio de los datos se hace con el programa Dexcom Clarity ® (<https://clarity.dexcom.eu>)

**SENSOR:** Se coloca en tejido subcutáneo mediante un aplicador automático, que facilita la inserción y minimiza la posibilidad de fallo por error de colocación. El paciente se dispone en bipedestación y la zona de inserción es periumbilical respetando una distancia de más de 5 cm del ombligo. El aplicador permite colocar el sensor debajo de la piel de una forma rápida y prácticamente indolora y evitando a su vez la posibilidad de punciones accidentales. Cada sensor viene envasado individualmente en blister con una cara transparente. Cada dispositivo cuenta con un código individual que si se introduce antes de iniciar la sesión en el sistema informático. El sensor está compuesto por una sonda ultrafina de plata-platino de 26 gauge, la cual se encuentra impregnada de la enzima glucosa oxidasa secada y purificada de acuerdo con las directrices del tipo VII-S. Cuenta con una capa de membrana externa que evita el contacto directo del tejido con la glucosa oxidasa. En el extremo del electrodo se produce una oxidación de la glucosa. Esta reacción de oxidación-reducción genera una corriente eléctrica que presenta una correlación lineal a la concentración de glucosa existente en el líquido intersticial. La producción de la señal eléctrica se realiza cada 10 segundos y el valor es transmitido al monitor donde se almacena en la memoria como la media de la glucemia durante 5 minutos.

Sobre el cuerpo del sensor una vez introducido se acopla un transmisor, el código del cual también se debe introducir previamente en el sistema informático.

Cada sensor es de uso individual.

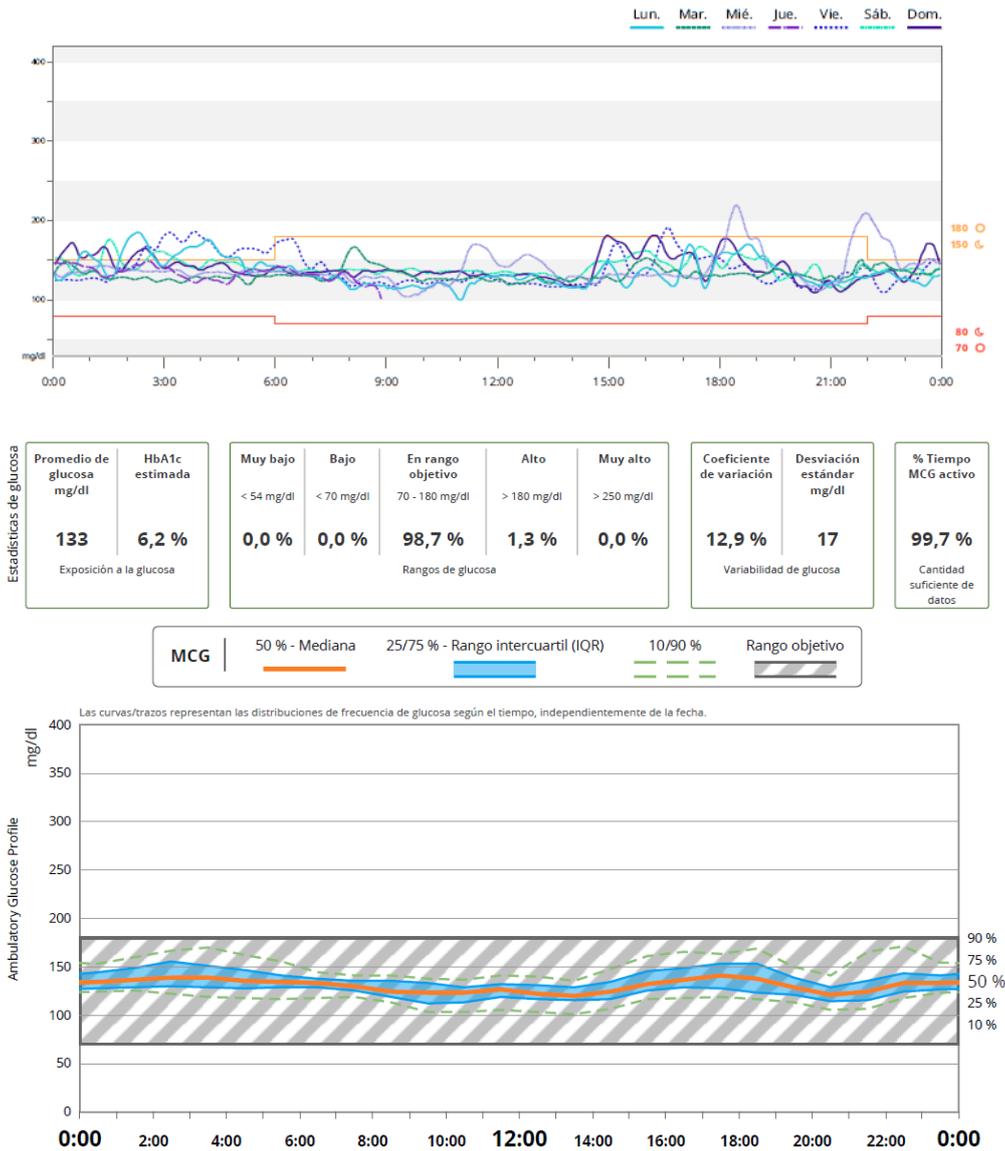
**TRANSMISOR:** recopila las lecturas del sensor y las envía mediante tecnología de radiofrecuencia inalámbrica al receptor o lector. Una vez adaptado al sensor, el sistema es impermeable permitiendo el uso sin problemas en el agua, tanto baño como inmersión hasta 2,44 metros durante 24 horas. La transmisión es capaz de realizarse hasta 6 metros de distancia del equipo receptor, distancia que puede ser mayor en espacios diáfanos. Contiene una batería interna no recargable de litio y dióxido de manganeso incorporada en el cuerpo del transmisor lo que le proporciona una estanqueidad perfecta. La duración mínima de la batería con garantía del fabricante es de 3 meses desde el momento del emparejamiento con su receptor o dispositivo móvil. Es capaz de funcionar en condiciones ambientales de 10°C-42°C y una humedad relativa de entre 0% al 95% sin verse alterada la capacidad de transmisión. El transmisor tiene vida de 3 meses. Se emplea sucesivamente en cada paciente durante su vida media.

**LECTOR O RECEPTOR:** Enfermera de diabetes tras insertar sensor introduce el código del transmisor emparejado en el lector e inicia funcionamiento. Las lecturas se iniciarán en 2 horas. El receptor registra y muestra las mediciones de glucosa cada 5 minutos. Permite visualizar datos y gráficas en su pantalla a color. Contiene alarmas, memoria de 30 días, permite aotar sucesos como ingestas y dosis de insulina...que no emplearemos en este estudio.



*Natividad Pons*

Se le da indicaciones al paciente realice vida habitual (ingestas, ejercicio...) higiene diaria habitual, mantener lector < 6 metros del transmisor o si más alejado (ejemplo patio colegio) menos de 2 horas, cargar lector cada noche. Transcurridos 10 días La enfermera de diabetes realiza descarga en equipo de la unidad y obtenemos mediciones de glucosa en formato Excel y algunos datos de medición de VG en AGP.



Exportamos datos Excel a programa Easy GV descargado tras autorización en página web [www.easygv.co-uk](http://www.easygv.co-uk) del Departamento Nuffield de Ciencias de la Salud de la universidad de Oxford. Calculamos resto parámetros VG.

B	C	D	E	F	G	H	I	M	N	O	P	Q
Mean	Stdev	CONGA	LI	JINDEX	LBGI	HBGI	GRADE	MODD	MAGE	ADDR	MVALUE	MAG
5.1880787	0.8378335	4.71159	0.6193	11.785	2.60985	0.42405	0.449607613147767	0.79981443	0.880952381	0.96375725	4.24966	2.38593
6.4937807	0.9420063	5.82301	1.02963	17.9143	0.7021	0.7991	161.094.738.207.196	0.88167939	1.100356408	5.65448898	0.48903	3.19705
6.599286	0.9545868	5.88016	1.17983	18.4878	0.43881	0.97743	171.854.282.877.977	0.88973968	1.079385079	5.58585881	0.37357	2.75674
6.4473449	0.8568311	5.87299	0.76284	17.2857	0.57855	0.68634	161.094.738.207.196	0.79757943	0.992283951	5.01314883	0.42237	2.50963
6.1149778	0.9468372	5.488	1.20717	16.1576	0.77137	0.84194	0.987487549411823	0.94057391	1.108267196	6.33328233	0.72905	2.29288
5.7675402	0.8717304	5.33521	0.54406	14.2819	1.82053	0.31788	0.751521867323018	0.77244	0.820512821	1.99384136	3.04737	1.76715
6.5541762	0.7978734	5.99145	0.8081	17.5131	0.40864	0.64118	182.813.186.357.183	0.76857455	0.947222222	4.30350309	0.28975	1.83395
5.8719495	1.2400871	5.26575	1.11268	16.3883	2.91939	0.80159	120.268.464.694.337	0.91842176	1.030328798	4.69973756	3.67492	2.60462
6.2989512	0.7335723	5.7499	0.88356	16.0239	0.28645	0.54888	13.012.004.802.219	0.67648896	0.833475057	5.62642996	0.26845	2.14699
6.6607114	0.9021467	6.04675	0.97377	18.5318	0.37924	0.87871	182.813.186.357.183	0.89677225	0.885978836	4.7041167	0.33651	1.78456
5.7371048	0.6909487	5.20115	0.67097	13.3876	0.79121	0.61795	0.51947140611884	0.76134842	0.836234568	2.61058817	0.82302	2.23425
6.6485495	1.0507961	5.95569	1.21714	19.2067	0.90383	1.05382	205.289.458.080.889	0.9835136	1.026388889	7.1080737	0.73702	2.62128
5.475912	0.8853048	4.85663	0.94718	13.1107	1.79067	0.59466	0.51947140611884	1.05500982	0.87962963	3.23814412	2.13881	2.11125
6.3998646	0.9558715	5.60887	1.29263	17.5306	0.63562	0.85145	150.545.067.087.174	0.98269752	1.100506196	5.70681107	0.4967	3.77036

M-value\*15  $M = \frac{\sum_{i=1}^k |10 \times \log \frac{G_i \times 18}{100}|}{N}$

MAGE\*16  $MAGE = \sum_x \lambda^2$  if  $\lambda > v$

Lability Index\*17  $LI = \sum_{n=1}^{N-1} \frac{(G_n - G_{n+1})^2}{(t_{n+1} - t_n)}$

ADRR\*18  $ADRR = \frac{1}{N} \sum_{t=1}^N [LR + HR]$

J-Index\*19  $J = 0.324 \times (MBG + SD)^2$

LBGI/HBGI\*20  $LBGI = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N rl(x_i)$   $HBGI = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N rh(x_i)$

CONGA\*21  $CONGA = \sqrt{\frac{\sum_{t=t_1}^k (D_t - \bar{D})^2}{k-1}}$

$\bar{D} = \frac{\sum_{t=t_1}^k D_t}{k}$   $D_t = G_t - G_{t-m}$

MODD\*22  $MODD = \frac{\sum_{t=t_1}^k |G_t - G_{t-1+60}|}{k}$

GRADE\*23  $GRADE = \text{median}(425 \times \{\log[\log(G_n)] + 0.16\}^2)$

MAG\*24  $MAG = \frac{\sum_{n=1}^{N-1} (G_n - G_{n+1})}{T}$

G=glucose measured  
IGV=ideal glucose value  
k=total number of observations  
N=total number of readings

$\lambda$ =blood glucose changes from peak to nadir  
x=number of valid observations  
v=1 SD of mean glucose for a 24-h period

G=glucose measured  
N=total number of readings in a week  
t=time

N=total number of readings  
LR=risk value attributed to low glucose  
HR=risk value attributed to high glucose

MBG=mean glucose levels  
SD=SD of glucose levels

N=number of readings  
rl=risk value associated with a low glucose (if  $x < 0$ )  
rh=risk value associated with a high glucose (if  $x > 0$ )  
x=nonlinear transformation of glucose measured

k=number of observations with an observation  
 $n \times 60$  min ago  
 $m = n \times 60$   
G=glucose measured

k=number of observations with an observation  
24 h ago  
G=glucose measured  
t=time (in min)

G=glucose measured

G=glucose measured  
N=number of glucose measurements  
T=total time (in h)

## ANEXO 8: MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE PRESIÓN ARTERIAL

1. Verifique el uso del tamaño apropiado del manguito para adaptarse al brazo no dominante. La parte inferior del manguito debe colocarse directamente encima de la fosa antecubital (flexión del codo).
2. Verifique que las diferencias entre brazos izquierdo /derecho sean insignificantes. Si las diferencias son significativas valorar registro en lado mayor cifras de TA.
3. Se introducen los datos del paciente en programa MoBil-oGraph en ordenador. Así cálculos obtenidos se realizarán según sexo, edad y percentil de talla. Tablas del estudio KIGGS 2003-2006. Neuhauser et al.
4. Se conecta al monitor por cable USB y se cargan los datos de registro, hora, programa de medición...
5. Elegiremos por defecto el programa que realiza 4 determinaciones horarias durante el día y 2 horarias por la noche, iniciando horario de sueño 23 horas.
6. Se conecta monitor al manguito y se realiza la primera determinación en consulta.
7. Instrucciones al paciente:
  - Realice sus actividades diarias
  - No moje el dispositivo.
  - Permanezca quieto durante la medición. Si está deambulando o hablando, deténgase. Si está sentado siéntese con la espalda recta y apoyada (en una silla de comedor con respaldo recto, por ejemplo, en lugar de un sofá), los pies apoyados completamente sobre el suelo y las piernas sin cruzar y si es posible mantenga el brazo apoyado sobre una superficie plana (como una mesa), con la parte superior del brazo al nivel del corazón.
  - Si la medición provoca dolor o por error no se desinfla el manguito párelo y retírelo, tal como le hemos explicado.
  - Anotarán actividad y horario de sueño.
8. Medición 24 h
9. A las 24 horas se retira manguito. Se realiza descarga monitor en ordenador y se guarda archivo generado.
10. Se considerará registro adecuado si hay una medición horaria al menos durante el día y la noche y un registro mayor o igual al 65% de mediciones posibles (50 mediciones)
11. Se descartarán valores fuera de rango (PAS < 60 o > 200 mmHg, PAD < 35 o > 120 mmHg, Fc < 40 lpm o > 180 lpm, Presión pulso < 40 o >120 mmHg)

12. El descenso nictameral se considerará adecuado si es > 10% para PAS y PAD y se calcula mediante las fórmulas:

$$\frac{(\text{PAS media actividad} - \text{PAS media sueño})}{\text{PAS media actividad}}$$

$$\frac{(\text{PAD media actividad} - \text{PAD media sueño})}{\text{PAD media actividad}}$$

Las Tablas de Neuhauser son para población norte de Europa y no incluyen niños con sobrepeso.

TABLE 2 BP Levels from Nonoverweight Boys According to Age and Height (KIBGS Survey 2003–2006)

Age, y	Height, cm	SBP, mm Hg					DBP, mm Hg				
		S	50th Percentile (Median)	90th Percentile	95th Percentile	99th Percentile	S	50th Percentile (Median)	90th Percentile	95th Percentile	99th Percentile
3	95	0.0707	95	106	109	115	0.1171	58	66	69	73
	96	0.0707	96	106	109	115	0.1171	58	67	69	74
	98	0.0707	96	106	109	116	0.1171	58	67	69	74
	101	0.0707	96	107	110	116	0.1171	59	67	70	75
	104	0.0707	97	107	110	117	0.1171	59	68	70	75
	106	0.0707	97	107	111	117	0.1171	59	68	71	75
	108	0.0707	97	108	111	117	0.1171	59	68	71	76
4	101	0.0753	96	106	109	115	0.1139	58	67	69	74
	103	0.0753	96	106	109	115	0.1139	58	67	69	74
	105	0.0753	96	106	110	116	0.1139	59	67	70	74
	108	0.0753	97	107	110	116	0.1139	59	68	70	75
	111	0.0753	97	107	110	117	0.1139	60	68	71	75
	114	0.0753	98	108	111	117	0.1139	60	69	71	76
	115	0.0753	98	108	111	118	0.1139	60	69	71	76
5	107	0.0740	96	106	109	115	0.1110	59	67	70	74
	109	0.0740	97	106	109	116	0.1110	59	67	70	74
	111	0.0740	97	107	110	116	0.1110	59	68	70	75
	115	0.0740	97	107	110	117	0.1110	60	68	71	75
	118	0.0740	98	108	111	117	0.1110	60	69	71	76
	121	0.0740	98	108	112	118	0.1110	60	69	71	76
	123	0.0740	99	109	112	118	0.1110	61	69	72	76
6	113	0.0730	97	107	110	116	0.1085	60	68	70	75
	115	0.0730	97	107	110	116	0.1085	60	68	70	75
	118	0.0730	98	108	111	117	0.1085	60	68	71	75
	121	0.0730	98	108	111	117	0.1085	60	69	71	76
	125	0.0730	99	109	112	118	0.1085	61	69	72	76
	128	0.0730	100	109	113	119	0.1085	61	70	72	77
	130	0.0730	100	110	113	119	0.1085	61	70	72	77
7	119	0.0724	98	108	111	117	0.1067	60	69	71	75
	121	0.0724	98	108	111	117	0.1067	61	69	71	76
	124	0.0724	99	109	112	118	0.1067	61	69	71	76
	128	0.0724	100	110	113	119	0.1067	61	70	72	76
	131	0.0724	100	110	113	119	0.1067	62	70	72	77
	133	0.0724	101	111	114	120	0.1067	62	70	73	77
	137	0.0724	101	111	114	121	0.1067	62	71	73	77
8	124	0.0723	99	109	112	118	0.1054	61	69	72	76
	126	0.0723	100	109	113	119	0.1054	61	70	72	76
	130	0.0723	100	110	113	119	0.1054	62	70	72	77
	134	0.0723	101	111	114	120	0.1054	62	70	73	77
	138	0.0723	102	112	115	121	0.1054	62	71	73	78
	141	0.0723	102	113	116	122	0.1054	63	71	73	78
	143	0.0723	103	113	116	122	0.1054	63	71	74	78
9	129	0.0727	100	111	114	120	0.1048	62	70	73	77
	131	0.0727	101	111	114	120	0.1048	62	70	73	77
	135	0.0727	102	112	115	121	0.1048	62	71	73	78
	139	0.0727	102	113	116	122	0.1048	63	71	74	78
	143	0.0727	103	114	117	123	0.1048	63	72	74	79
	147	0.0727	104	114	118	124	0.1048	63	72	74	79
	149	0.0727	104	115	118	125	0.1048	64	72	75	79
10	133	0.0734	102	112	115	122	0.1045	63	71	74	78
	136	0.0734	102	113	116	122	0.1045	63	71	74	78
	140	0.0734	103	114	117	123	0.1045	63	72	74	79
	144	0.0734	104	115	118	124	0.1045	64	72	75	79
	149	0.0734	105	116	119	126	0.1045	64	73	75	80
	153	0.0734	106	117	120	127	0.1045	64	73	75	80
	155	0.0734	106	117	121	127	0.1045	65	73	76	80
11	137	0.0746	103	114	117	124	0.1048	64	72	75	79
	140	0.0746	104	115	118	125	0.1048	64	73	75	80
	144	0.0746	105	116	119	126	0.1048	64	73	75	80
	149	0.0746	106	117	120	127	0.1048	65	73	76	80
	154	0.0746	107	118	122	128	0.1048	65	74	76	81
	159	0.0746	108	119	123	130	0.1048	65	74	77	81
	162	0.0746	109	120	123	130	0.1048	66	74	77	82

*Natividad Pons*

12	142	0.0702	105	117	120	127	0.1053	03	74	70	81
	143	0.0702	106	117	121	128	0.1053	03	74	70	81
	150	0.0702	107	119	122	129	0.1053	03	74	77	81
	155	0.0702	109	120	123	131	0.1053	00	75	77	82
	161	0.0702	110	121	125	132	0.1053	00	75	77	82
	166	0.0702	111	123	126	133	0.1053	00	75	78	83
	169	0.0702	112	123	127	134	0.1053	07	70	78	83
	13	149	0.0780	108	120	123	131	0.1000	00	75	77
152		0.0780	109	121	124	132	0.1000	00	75	78	82
157		0.0780	110	122	126	133	0.1000	00	75	78	83
163		0.0780	112	124	127	135	0.1000	07	70	78	83
169		0.0780	113	125	129	137	0.1000	07	70	79	84
174		0.0780	114	127	130	138	0.1000	07	77	79	84
177		0.0780	115	127	131	139	0.1000	08	77	79	84
14		157	0.0799	111	124	128	135	0.1005	07	70	79
	160	0.0799	112	125	128	136	0.1005	07	70	79	84
	165	0.0799	113	126	130	138	0.1005	08	77	79	84
	170	0.0799	115	128	132	140	0.1005	08	77	80	85
	176	0.0799	116	129	133	141	0.1005	08	78	80	85
	181	0.0799	118	131	135	143	0.1005	09	78	81	86
	184	0.0799	118	131	135	144	0.1005	09	78	81	86

TABLE 3 BP Levels from Nonoverweight Girls According to Age and Height (KIGGS Survey 2005-2006)

Age, y	Height, cm	SBP, mm Hg					DBP, mm Hg				
		S	50th Percentile (Median)	90th Percentile	95th Percentile	99th Percentile	S	50th Percentile (Median)	90th Percentile	95th Percentile	99th Percentile
3	94	0.0763	95	105	108	114	0.1173	58	67	70	74
	95	0.0763	96	105	108	114	0.1173	59	67	70	75
	97	0.0763	96	106	109	115	0.1173	59	68	70	75
	100	0.0763	97	106	109	115	0.1173	59	68	71	75
	102	0.0763	97	107	110	116	0.1173	60	69	71	76
	103	0.0763	98	108	111	116	0.1173	60	69	71	76
4	106	0.0763	98	108	111	117	0.1173	60	69	72	77
	100	0.0763	95	105	108	114	0.1137	59	68	70	75
	102	0.0763	96	106	109	114	0.1137	59	68	70	75
	104	0.0763	96	106	109	115	0.1137	59	68	71	75
	107	0.0763	97	107	110	116	0.1137	60	69	71	76
	110	0.0763	98	108	111	117	0.1137	60	69	71	76
5	113	0.0763	98	108	111	117	0.1137	60	69	72	76
	114	0.0763	99	109	112	118	0.1137	61	69	72	77
	107	0.0763	96	106	109	115	0.1106	60	68	70	75
	108	0.0763	96	106	109	115	0.1106	60	68	71	75
	111	0.0763	97	107	110	116	0.1106	60	69	71	76
	114	0.0763	98	108	111	117	0.1106	60	69	71	76
6	117	0.0763	99	109	112	118	0.1106	61	69	72	76
	120	0.0763	99	109	113	119	0.1106	61	70	72	77
	122	0.0763	100	110	113	119	0.1106	61	70	72	77
	112	0.0763	97	107	110	116	0.1079	60	69	71	75
	114	0.0763	97	107	110	116	0.1079	60	69	71	76
	117	0.0763	98	108	111	117	0.1079	61	69	71	76
7	121	0.0763	99	109	112	118	0.1079	61	69	72	76
	124	0.0763	100	110	113	119	0.1079	61	70	72	77
	127	0.0763	101	111	114	120	0.1079	62	70	73	77
	129	0.0763	101	111	114	121	0.1079	62	70	73	77
	118	0.0763	98	108	111	117	0.1056	61	69	71	76
	120	0.0763	98	108	112	118	0.1056	61	69	72	76
8	123	0.0763	99	109	113	119	0.1056	61	70	72	76
	127	0.0763	100	110	114	120	0.1056	62	70	72	77
	130	0.0763	101	112	115	121	0.1056	62	70	73	77
	133	0.0763	102	112	116	122	0.1056	62	71	73	78
	135	0.0763	102	113	116	122	0.1056	63	71	73	78
	123	0.0763	99	109	113	119	0.1037	62	70	72	76
9	125	0.0763	100	110	113	119	0.1037	62	70	72	77
	128	0.0763	101	111	114	120	0.1037	62	70	73	77
	132	0.0763	102	112	115	121	0.1037	62	71	73	77
	136	0.0763	103	113	116	123	0.1037	63	71	73	78
	140	0.0763	104	114	117	124	0.1037	63	71	74	78
	142	0.0763	104	115	118	124	0.1037	63	72	74	79
10	128	0.0763	101	111	114	120	0.1022	62	70	73	77
	130	0.0763	101	112	115	121	0.1022	63	71	73	77
	134	0.0763	102	113	116	122	0.1022	63	71	73	78
	138	0.0763	103	114	117	123	0.1022	63	71	74	78
	142	0.0763	104	115	118	125	0.1022	64	72	74	79
	146	0.0763	105	116	120	126	0.1022	64	72	75	79
11	149	0.0763	106	117	120	127	0.1022	64	72	75	79
	153	0.0763	103	113	116	122	0.1011	63	71	74	78
	136	0.0763	103	114	117	123	0.1011	63	72	74	78
	140	0.0763	104	115	118	124	0.1011	64	72	74	79
	144	0.0763	105	116	119	126	0.1011	64	72	75	79
	149	0.0763	106	117	121	127	0.1011	64	73	75	79
12	153	0.0763	107	118	122	128	0.1011	65	73	75	80
	155	0.0763	108	119	123	129	0.1011	65	73	76	80
	140	0.0763	105	115	119	125	0.1003	64	72	74	79
	142	0.0763	105	116	119	126	0.1003	64	72	75	79
	146	0.0763	106	117	120	127	0.1003	64	73	75	79
	151	0.0763	107	118	122	128	0.1003	65	73	75	80
13	156	0.0763	109	120	123	130	0.1003	65	73	76	80
	160	0.0763	110	121	124	131	0.1003	65	74	76	81
	162	0.0763	110	121	125	132	0.1003	66	74	76	81

*Natividad Pons*

12	140	0.0763	107	118	121	128	0.0998	65	73	75	80
	149	0.0763	107	118	122	128	0.0998	65	73	76	80
	153	0.0763	108	119	123	129	0.0998	65	74	76	80
	157	0.0763	109	121	124	131	0.0998	66	74	76	81
	162	0.0763	110	122	125	132	0.0998	66	74	77	81
	166	0.0763	111	123	126	133	0.0998	66	75	77	82
	168	0.0763	112	123	127	134	0.0998	66	75	77	82
13	150	0.0763	108	120	123	130	0.0997	66	74	76	81
	153	0.0763	109	120	124	130	0.0997	66	74	77	81
	157	0.0763	110	121	125	131	0.0997	66	75	77	82
	161	0.0763	111	122	126	132	0.0997	67	75	77	82
	166	0.0763	112	123	127	133	0.0997	67	75	78	82
	170	0.0763	113	124	128	135	0.0997	67	76	78	83
	172	0.0763	113	125	128	135	0.0997	67	76	78	83
14	153	0.0763	110	121	125	131	0.0999	67	75	78	82
	156	0.0763	110	122	125	132	0.0999	67	75	78	82
	159	0.0763	111	122	126	133	0.0999	67	76	78	83
	164	0.0763	112	123	127	134	0.0999	67	76	79	83
	168	0.0763	113	124	128	135	0.0999	68	77	79	84
	172	0.0763	113	125	129	136	0.0999	68	77	79	84
	174	0.0763	114	126	129	136	0.0999	68	77	80	84

## ANEXO 9: GROSOR DE ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEA EN NIÑOS

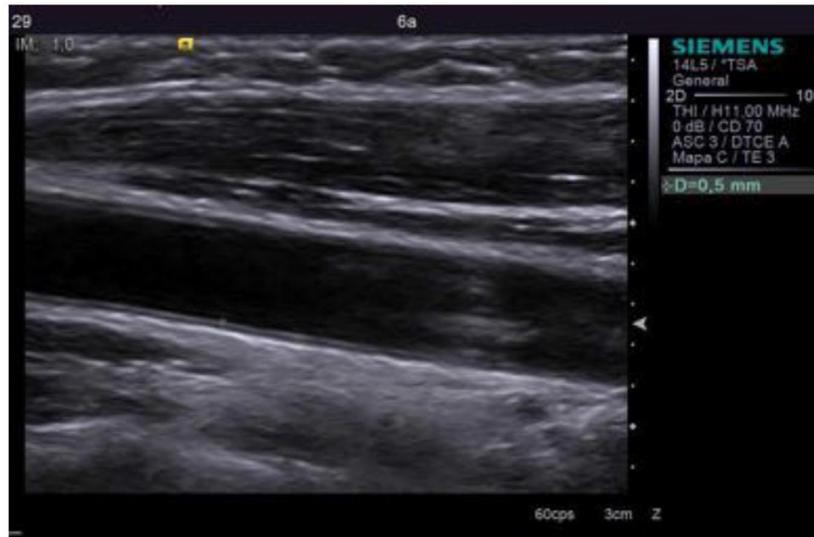
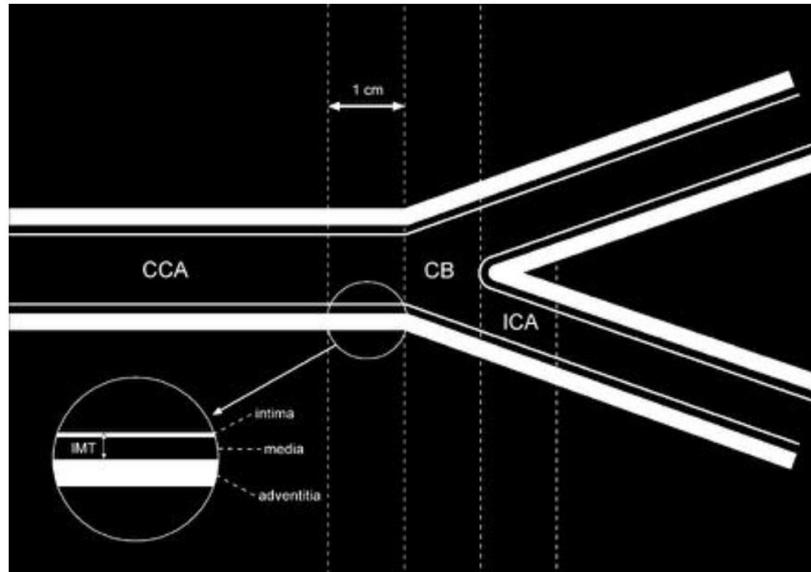
El grosor de íntima-media carotídea (GIMc) medido en arterias carótidas por medio de ultrasonido es un importante predictor de eventos secundarios a la enfermedad aterosclerótica. se realiza de forma rápida, es de bajo costo y no invasiva y cuenta con una excelente variación Inter observador.

Para la medición del GIMc se ubicaron los pacientes en decúbito supino con el cuello extendido. Todas las mediciones se realizaron con un transductor lineal de alta frecuencia de 7,5MHz, en un equipo Philips. Se evaluó la arteria carótida derecha para obtener los valores en milímetros de la pared posterior de la arteria, a 2 cm de la bifurcación carotídea, en el eje longitudinal. Se obtuvo una imagen longitudinal óptima de la arteria carótida común derecha (CCA) en escala de grises, modo B y aplicando el modo armónico, con el transductor paralelo a la pared arterial. La medición se realizó en la pared posterior del vaso a un 1 cm aproximado de distancia prebifurcación (CB), incluyendo la capa íntima (línea ecogénica) y la media (línea ecogénica).

Se tomaron tres mediciones en el segmento de la carótida común derecha seleccionado y se escogió la mayor de ellas.

En cuanto a la optimización de la calidad de la imagen se tuvo en cuenta los siguientes aspectos técnicos para lograr una visión adecuada de la pared del vaso:

- a) Haz de ultrasonidos perpendicular al vaso sanguíneo.
- b) Foco ajustado en el área de interés (pared posterior del vaso sanguíneo).
- c) Ganancia ajustada en el nivel más bajo posible para evitar artefactos en la luz del vaso.
- d) Aumento (x2) de la imagen para discriminar mejor la pared del vaso.



## ANEXO 10: INSTRUCCIONES y CONSENTIMIENTO INFORMADO



### HOJA DE INFORMACIÓN.

Título proyecto: LA VARIABILIDAD GLUCÉMICA COMO UN MARCADOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y DE DIABETES EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS.

Investigador principal: Dra. Natividad Pons Fernández, endocrino del Servicio de pediatría H. Lluís Alcanyís de Xàtiva. Pilar Codoñer Franch, gastroenteróloga, servicio de Pediatría del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia. Carlos Morillas Ariño, endocrinólogo H. Peset de Valencia.

#### 1. Objetivo/finalidad del estudio.

El objetivo principal es conocer si la variabilidad glucémica es diferente en niños y adolescentes obesos respecto a aquellos con peso normal. Este parámetro del metabolismo de los hidratos de carbono mide los cambios en sentido ascendente y descendente de la concentración de glucosa en un periodo de tiempo y se ha demostrado que se encuentra aumentado en adultos obesos no diabéticos. Además, se relaciona con una de las complicaciones habituales de la obesidad, la RI y riesgo de desarrollar intolerancia a los hidratos de carbono o diabetes mellitus tipo 2. Por ello, otro de nuestros objetivos es valorar la relación de la variabilidad glucémica con la resistencia a la insulina, prediabetes o DM tipo 2 en niños y adolescentes obesos.

La obesidad es un factor de riesgo cardiovascular y en niños obesos se han descrito alteraciones del grosor de la pared arterial precoces y alteraciones en el ritmo diario de la tensión arterial antes de existir una hipertensión arterial clínica. Por ello queremos también valorar el papel de la variabilidad glucémica como factor de riesgo cardiovascular. La relacionaremos con los marcadores de riesgo señalados (ecografía de arteria carótida y monitorización ambulatoria de presión arterial 24 horas).

Se ha demostrado que la variabilidad glucémica está incrementada en adultos obesos y se relaciona con otros marcadores que favorecen la inflamación y la disfunción de los vasos sanguíneos, predisponiendo al síndrome metabólico. La realización de estos estudios pretende valorar la relación de la variabilidad glucémica con estos marcadores de riesgo cardiovascular y metabólico para en caso de ser así intensificar los tratamientos en los niños obesos con objeto de evitar complicaciones a largo medio- largo plazo.

#### 2. Participación voluntaria.

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria, pudiendo negarse e incluso revocar su consentimiento en cualquier momento sin tener que dar ninguna explicación y sin que ello tenga ninguna repercusión en la atención médica que usted o cualquier familiar recibe en la actualidad o en un futuro en el Centro. Su la relación con el equipo médico que le atiende no va a verse afectada en ninguna forma. Para revocar este consentimiento deberá dirigirse al mismo facultativo con el que firmó el presente consentimiento y firmar su revocación.

Antes de tomar una decisión, lea atentamente este documento y haga tantas preguntas como desee para asegurarse que lo ha entendido y desea participar.

#### 3. Procedimientos del estudio.

## *Natividad Pons*

Si tras la lectura de todo el consentimiento usted decide participar, o que su hijo/-a participe se procederá a tomar mediciones físicas (peso, talla, índice nutricional, índice de masa corporal, presión arterial, pliegues subcutáneos, perímetros cintura y cadera) y medición del porcentaje de masa magra y grasa mediante una técnica no dolorosa, la impedanciometría que nos permitirá orientar la terapéutica a realizar en caso de obesidad. Ese mismo día se procederá a la aplicación de un medidor de glucosa subcutáneo, técnica mínimamente invasiva, que llevará durante 10 días realizando su actividad diaria habitual. La colocación y retirada del medidor se realiza por personal de enfermería de la unidad de diabetes experto. No notará ningún efecto durante la monitorización, las alarmas estarán desconectadas para no interferir con su vida diaria.

El estudio analítico basal se realiza de forma habitual en niños obesos para descartar enfermedad tiroidea, alteraciones del cortisol, hígado graso, complicaciones asociadas como alteración del perfil lipídico... En caso de los controles sanos es necesario también realizar la analítica basal para descartar cualquiera de estas alteraciones que provocarían la no entrada en el estudio. Una muestra de sangre se remitirá para estudio de los marcadores inflamatorios y de daño vascular a la Facultad de Medicina de Valencia para su análisis en este centro.

En el caso de obesidad se realizará una sobrecarga oral de glucosa, procedimiento que también realizamos en todos los niños obesos para descartar prediabetes o diabetes mellitus tipo 2. Consiste en extracción de una analítica basal dejando vía salinizada, ingesta oral de líquido con aporte de glucosa según peso y medición de insulina y glucemia a los 30, 60 y 120 min (según procedimiento habitual por el servicio de laboratorio).

La ecografía de la arteria carótida es un método no doloroso para medir el grosor de la pared arterial basado en la ecografía. Los niños obesos muestran engrosamiento de dicha pared como precursor de arterioesclerosis. Realizaremos esta medición día 10<sup>o</sup> en niños obesos y sanos.

La monitorización ambulatoria de presión arterial es un método incruento que se realiza de forma habitual en el seguimiento de los niños obesos y se realizará también en los controles. Consiste en llevar un manguito de presión arterial con un sistema de registro durante 24 horas, realizando actividad habitual, no deportes de contacto. No podrá ducharse el día de la prueba. El manguito se hincha cada 20 min durante el día y 30 minutos durante la noche. No debe moverse durante la toma de presión. La colocación y retirada del mismo la realizará el personal de enfermería experto. Si se aflojara el manguito volver a poner con el símbolo de la arteria sobre la arteria humeral. Se les recordará estas instrucciones el día de la prueba. Se realizará del 10 al 11<sup>o</sup> día.

#### 4. Riesgos/Incomodidades

La toma de muestras de sangre puede provocar una sensación de ardor en el punto en el que se introduce la aguja en la piel y le puede ocasionar un pequeño hematoma o una leve infección, que desaparecen en pocos días; más raramente, mareo en el momento de la extracción de sangre.

La medición subcutánea de glucosa implica llevar un sensor subcutáneo durante 10 días. Normalmente no provoca dolor en su inserción ni se detecta molestia durante su uso. Raramente puede ocurrir pequeño hematoma o reacción cutánea en la zona del apósito.

#### 5. Beneficios

Tanto en casos como en controles se ofrecerá una indicación dietética adecuada al análisis de su composición corporal y actividades diarias. En caso de detectar alteración asociada se les indicará medidas de tratamiento individualizadas.

#### 6. Compensación

Se le dará información nutricional adecuada a su edad, sexo, actividad física. Usted no recibirá ningún tipo de compensación económica o de cualquier otro tipo por su participación. Tampoco los investigadores están recibiendo ninguna compensación económica por realizar este estudio.

7. ¿Qué se hará con sus muestras de sangre?

Tras la realización del estudio se conservan las muestras en la seroteca del hospital durante el tiempo convencional, 24 horas, y posteriormente se destruyen. Del mismo modo la muestra destinada a determinar parámetros proinflamatorios en la Facultad de Medicina será destruida tras la realización de la técnica.

8. Confidencialidad

Toda la información relacionada con el estudio es estrictamente confidencial y tratada de acuerdo a la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. Para garantizar el anonimato de su identidad, cada una de las muestras del estudio recibirá un código (nunca su nombre) y solo el investigador principal conocerá su identidad.

Su médico guardará esta hoja de información y la hoja de su consentimiento otorgado con su firma y fecha, así como la relación entre su código y su identidad en un archivo especial seguro que no forma parte de su historia clínica. Representantes del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital y las Autoridades Sanitarias Españolas podrán tener acceso a sus registros médicos, con el fin de controlar y garantizar la correcta realización del estudio. Los resultados médicos podrán ser comunicados en reuniones científicas, congresos médicos o publicaciones científicas. Sin embargo, se mantendrá una estricta confidencialidad sobre la identidad de los pacientes.

9. Información adicional

Si usted precisa mayor información sobre este estudio puede contactar con el Investigador Principal (Natividad Pons Fernández) en el Servicio de Pediatría del Hospital Lluís Alcanyis de Xàtiva (Tf: 962289971)

HOJA DE INFORMACIÓN NIÑOS > 12 AÑOS Y ADOLESCENTES

Título del proyecto: VARIABILIDAD GLUCÉMICA COMO MARCADOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y DE DIABETES EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS.

Investigador principal: Dra. Natividad Pons Fernández, endocrino del Servicio de pediatría H. Lluís Alcanyís de Xàtiva.

1. Objetivo del estudio.: Conocer si la variabilidad glucémica (variación de glucosa, producto final de la digestión de los hidratos de carbono o azúcares) es diferente en niños y adolescentes obesos respecto a aquellos con peso normal. Esta variabilidad se ha demostrado aumentada en adultos obesos no diabéticos y se relaciona con una de las complicaciones de la obesidad, riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2. Queremos estudiar esta relación en niños y adolescentes obesos.

La obesidad es un factor de riesgo cardiovascular. En niños obesos se han descrito alteraciones del grosor de la pared arterial precoces y alteraciones en el ritmo diario de la tensión arterial. Por ello también haremos ecografía de arteria carótida y monitorización ambulatoria de presión arterial 24 horas. En adultos obesos la variabilidad glucémica se relaciona con otros marcadores que favorecen la inflamación y la disfunción de los vasos sanguíneos. Queremos estudiar la relación de la variabilidad glucémica con estos marcadores de riesgo cardiovascular.

2. Participación voluntaria: Tu participación en este estudio es totalmente voluntaria, pudiendo negarte e incluso anular tu consentimiento en cualquier momento sin tener que dar ninguna explicación y sin que ello tenga ninguna repercusión en la atención médica que recibes. Antes de tomar una decisión, lee atentamente este documento y haz tantas preguntas como quieras.

3. Pruebas:

- Medición habitual (peso, talla, índices nutricionales, presión arterial, pliegues subcutáneos, perímetros cintura y cadera) y medición del porcentaje de masa magra y grasa mediante una técnica no dolorosa, la impedanciometría.

- Sensor de glucosa subcutáneo, que llevarás durante 10 días realizando su actividad diaria habitual. La colocación y retirada del sensor la realiza la enfermera de diabetes. No es apenas doloroso.

- Análítica de sangre para descartar enfermedad tiroidea, hígado graso, hipercolesterolemia... También los controles sanos para descartar cualquiera de estas alteraciones que provocarían la no entrada en el estudio. Una muestra de sangre se remitirá para estudio de los marcadores inflamatorios y de daño vascular a la Facultad de Medicina de Valencia.

- Sobrecarga oral de glucosa, en pinchazo anterior dejaremos vía salinizada para no tener volver a pinchar. Ingerirás líquido azucarado y haremos extracción de la vía a los 30, 60 y 120 min

- Ecografía de la arteria carótida es un método no doloroso para medir el grosor de la pared arterial como precursor de arterioesclerosis.

- La monitorización ambulatoria de presión arterial consiste en llevar un manguito de presión arterial con un sistema de registro durante 24 horas, realizando actividad habitual, sin ducharse el día de la prueba. También lo pondrá enfermera de diabetes.

4. Riegos: La analítica puede provocar una sensación de ardor en el punto en el que se introduce la aguja en la piel y le puede ocasionar un pequeño hematoma. El sensor normalmente no provoca dolor ni se detecta molestia durante su uso. Raramente puede provocar reacción en la piel por el apósito.

5. Beneficios: Tanto casos como controles obtendréis una dieta adecuada personalizada a vuestra situación.

6. Compensación: Se os dará información nutricional, no dinero.

7. ¿Qué se hará con sus muestras de sangre?

Se destruyen tras realizar las determinaciones del análisis.

8. Confidencialidad

Toda la información es estrictamente confidencial y tratada de acuerdo a la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

Tu médico guardará esta hoja de información y la hoja de su consentimiento otorgado con su firma y fecha. Los resultados médicos podrán ser comunicados en reuniones científicas, congresos médicos o publicaciones científicas. Sin embargo, se mantendrá una estricta confidencialidad sobre la identidad de los pacientes.

9. Información adicional

Si precisa mayor información sobre el estudio puede contactar con el Investigador Principal (Natividad Pons Fernández) en el Servicio de Pediatría del Hospital Lluís Alcanyis de Xàtiva (Tf: 962289971).



## CONSENTIMIENTO INFORMADO

### ESTUDIO VARIABILIDAD GLUCÉMICA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS

DADES PACIENT / DATOS PACIENTE						
COGNOMS / APELLIDOS		NOM / NOMBRE		DNI	DATA DE NAIXEMENT / FECHA DE NACIMIENTO	
NUM. SIP	DOMICILI (CARRER/PLAÇA, NÚMERO I PORTA)			CP		
LOCALITAT/ LOCALIDAD:	PROVÍNCIA	TELÈFON/ O	CORREU ELECTRÒNIC			
DADES REPRESENTANT LEGAL/ DATOS DEL REPRESENTANTE LEGAL						
COGNOMS / APELLIDOS		NOM / NOMBRE		DNI	DATA DE NAIXEMENT	EN QUALITAT DE
DADES PROFESSIONAL						
COGNOMS / APELLIDOS		NOM / NOMBRE		CATEGORIA PROFESSIONAL		NÚM. COL·LEGIACIÓ
<p><b>DECLARE que:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Se m'ha explicat en què consisteix l'estudi i proves a realitzar.</li> <li>- He comprès la informació rebuda</li> <li>- He pogut formular totes les preguntes que he considerat oportunes</li> <li>- Se m'ha informat que en qualsevol moment puc revocar el meu consentiment</li> </ul> <p><b>DECLARO que:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Se me ha explicado en qué consiste el estudio y pruebas a realizar</li> <li>- He comprendido la información recibida</li> <li>- He podido formular todas las preguntas que he considerado oportunas</li> <li>- Se me ha informado que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento</li> </ul> <p><i>Per tan / Por tanto:</i></p>						
<input type="checkbox"/> Autoritze la participació en aquest estudi Autorizo la participación en este estudio		<input type="checkbox"/> No autoritze la participació en aquest estudi No autorizo la participación en este estudio				
_____ de _____ de _____						
<b>Pacient si major de 12 anys</b> Signatura:		<b>Representant del menor</b> Signatura:		<b>Professional sanitària</b> Signatura:		

REVOCACIÓ DE LA DECLARACIÓ DE CONSENTIMENT/ REVOCACIÓN DE LA DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO		
<p>Revoque el consentiment prestat en la data indicada/                      Revoco el consentimiento prestado a fecha de:</p> <p style="text-align: center;">_____ , ____ de _____ de _____</p>		
<p>Pacient si major de 12 anys                      Signatura:</p>	<p>Representant del menor                      Signatura:</p>	<p>Professional sanitari/ària                      Signatura:</p>
RENÚNCIA AL DRET D'INFORMACIÓ/ RENUNCIA AL DERECHO DE INFORMACIÓN		
<p>Manifeste que, per raons personals, renuncio al dret a la informació que em correspon com a pacient i expresse el meu desig de no rebre informació, en el moment actual, sobre el procés de la meua malaltia, sense que això implique que no puga donar el meu consentiment per a sotmetre'm a la realització d'aquesta intervenció, tal com he prestat i signat en l'apartat anterior./                      Manifiesto que, por razones personales, renuncio al derecho a la información que me corresponde como paciente y expreso mi deseo de no recibir información, en la actualidad, sobre el proceso de mi enfermedad, sin que esto implique que no pueda dar mi consentimiento para s me otmetre en la terminación de este procedimiento, como he proporcionado y firmado en la seccion anterior</p> <p style="text-align: center;">_____ , ____ de _____ de _____</p>		
<p>Pacient si major de 12 anys                      Signatura:</p>	<p>Representant del menor                      Signatura:</p>	<p>Professional sanitari/ària                      Signatura:</p>

*En cas que no hi haja convivència dels cònjuges amb pàtria potestat compartida, han de signar pare i mare, en cas contrari el progenitor que la té. Les dades de caràcter personal seran tractades atenent el Reglament (UE) del Parlament Europeu i del Consell del 5 d'abril de 2018, relatiu a la protecció de les persones físiques quant al tractament de dades personals i la lliure circulació d'aquestes dades./*

En caso de que no haya convivencia de los cónyuges con patria potestad compartida, tienen que firmar padre y madre, en caso contrario el progenitor que la tiene. Los datos de carácter personal serán tratadas atendiendo el Reglamento (UE) del Parlamento Europeo y del Consejo de 5 de abril de 2018, relativo a la protección de las personas físicas en cuanto al tratamiento de datos personales y la libre circulación de estos datos.



## ANEXO 11: INFORME COMITÉ ÉTICO

Reg-004/2019



### DICTAMEN DE LA COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN

D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> Angeles López-Montenegro Soria, Presidenta de la Comisión de Investigación del Departamento de Salud Xàtiva - Ontinyent, Hospital "Lluís Alcanyís" de Xàtiva,

#### **CERTIFICA**

Que esta Comisión en reunión mantenida el 29 de enero de 2019 ha evaluado el estudio:

#### **Titulado:**

**"La variabilidad glucémica como marcador de riesgo cardiovascular y de diabetes en niños y adolescentes obesos."**

#### **Investigador principal:**

**D<sup>a</sup>. Natividad Pons Fernández**

Que una vez evaluado el referenciado estudio, acuerda emitir el siguiente **INFORME FAVORABLE** para su realización en este Departamento, una vez realizadas las aclaraciones solicitadas.

Y para que así conste, a petición del interesado, se emite el presente certificado para su conocimiento y efectos oportunos.

*Xàtiva a 18 de febrero de 2019*

*Departamento de Salud Xàtiva-Ontinyent  
Hospital "Lluís Alcanyís" de Xàtiva  
Comisión de Investigación  
La Presidenta*

*Fdo. D.ª M.ª Angeles López-Montenegro Soria.*





## Dictamen del Comité Ético de Investigación con medicamentos

Fernando Sánchez Toril, presidente del Comité Ético de Investigación con medicamentos, CEIm Hospital Arnau de Vilanova de Valencia,

### CERTIFICA:

Que este Comité evaluó, en la sesión ordinaria del día 29 de Mayo de 2019 (acta 06/2019) el estudio No-EPA, titulado: " **LA VARIABILIDAD GLUCÉMICA COMO MARCADOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y DIABETES EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS**"

**Código de Protocolo:** ESTUDIO DIAB ADOL

**Protocolo:** Versión 2 MARZO 2019

**HIP/CI:** Versión 2 MARZO 2019

**Investigadora principal:** Natividad Pons Fernandez

**Servicio:** Pediatría del H. Lluís Alcanyis de Xativa

**Promotor:** Natividad Pons Fernandez

Y tomando en consideración las siguientes cuestiones:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y no hay riesgos ni molestias para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfieren con el respeto a los postulados éticos.
- Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS/3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

Es por ello que el Comité **Informa Favorablemente** sobre la realización del estudio por el investigador principal, Natividad Pons Fernández del Servicio de Pediatría en el H. Lluís Alcanyis de Xativa



Fernando Sánchez-Toril López, como presidente del Comité Ético de Investigación con medicamentos del Hospital Arnau de Vilanova de Valencia

Hace constar que:

El Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 1090/2015, y su composición actual es la siguiente:

**Presidente**

Sánchez-Toril López, Fernando — Facultativo especialista en Neumología

**Vicepresidente**

Parra Gasent, Alberto — Farmacéutico. Atención Primaria

**Jefatura Secretaria Técnica**

Andreu Ballester, Juan Carlos — Facultativo especialista en Urgencia Hospitalaria

**VOCALES:**

Casanoves Laparra, Eloina — Facultativa de la Unidad de Cuidados Intensivos

Dallí Peydró, Ernesto — Facultativo especialista en Cardiología

Esplugues Mota, Juan Vicente — Facultativo especialista en Farmacología clínica

García Sanchez Jose — Facultativo especialista en Oncología

González Jimenez, M<sup>a</sup> del Carmen — Diplomada Enfermería

López Chuliá, Francisca — Facultativo especialista em Hematología

Llombart Cussac, Antonio — Facultativo especialista en Oncología

Moral Baltuille, M<sup>a</sup> Desamparados — Facultativa especialista Laboratorio. Analisis Clínicos

Munera Rubio, María José — Técnico en Función Administrativa

Rodríguez Baixauli, Francisco — Miembro Lego. Unión de Consumidores

Soler Company, Enrique — Farmacéutico Hospital

Ubeda Sansano, M<sup>a</sup> Isabel — Pediatra en Atención Primaria. C.S.Eliana

Martínez Fernández, M<sup>a</sup> Isabel — Miembro Lego. Administrativa

Que en dicha reunión del Comité Ético de Investigación con medicamentos se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

Que en el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Lo que firmo en Valencia a 29 de Mayo de 2019

Fdo.: Fernando Sánchez-Toril López  
Presidente CEIm-HAV



## ANEXO 12: OTRAS TABLAS Y FIGURAS

Tabla 54: MARCADORES PROINFLAMATORIOS Y CITOQUINAS SEGÚN EL SEXO.

<b>CONTROLES</b>	Niños (27)	Niñas (38)	p-valor
IL-6 (pg/ml)	2 (10)	2 (4,2)	0,147
PCR (mg/L)	0,3 (37)	0,4 (15)	0,685
Adiponectina (µg/ml)	38,9 (139,7)	38,4 (146,7)	0,968
Resistina (ng/ml)	52,1 (164,7)	65,2 (178,2)	0,338
Ghrelina (pmol/L)	40,9 (215,6)	43,1 (188,7)	0,439
Leptina (µg/L)	1,3 (7,4)	3,7 (12,8)	<b>0,001</b>
ICAM-1 (ng/ml)	87 (615)	95,8 (845)	0,255
VCAM-1 (ng/ml)	638,3 (774)	603,7 (605)	0,281
<b>CASOS</b>	Niños (49)	Niñas (45)	p-valor
IL-6 (pg/ml)	3 (7)	3 (7)	0,837
PCR (mg/L)	1,8 (57)	1,5 (18,8)	0,232
Adiponectina (µg/ml)	22,7 (102)	23,3 (195,3)	0,838
Resistina (ng/ml)	78,5 (258,3)	96,7 (373,9)	0,074
Ghrelina (pmol/L)	26,5 (43)	25,5 (76,8)	0,228
Leptina (µg/L)	13,5 (49)	20,7 (54,5)	<b>0,082</b>
ICAM-1 (ng/ml)	471 (7696,9)	282,4 (7494,7)	0,44
VCAM-1 (ng/ml)	728,9 (1785,8)	703 (806,6)	0,532

Tabla 55: MARCADORES PROINFLAMATORIOS Y CITOQUINAS SEGÚN PUBERTAD

	ESTADIO PUBERAL TANNER			Kruskal-Wallis
<b>CONTROLES</b>	I (22)	II-IV (21)	V (22)	p-valor
IL-6 (pg/ml)	2 (10)	2 (11,6)	2 (1)	0,207
PCR (mg/L)	0,3 (37)	0,3 (15)	0,4 (1,7)	0,488
Adiponectina (µg/ml)	43 (146,7)	36,5 (139,7)	34,1 (138,6)	0,312
Resistina (ng/ml)	50,1 (181,3)	54 (141)	66 (117,5)	0,673
Ghrelina (pmol/L)	44,1 (97,3)	30,7 (215)	40,9 (188,7)	0,226
Leptina (µg/L)	1,6 (7,4)	2,6 (8,4)	4 (13)	<b>0,007</b>
ICAM-1 (ng/ml)	95,2 (824)	89 (615)	97,4 (250)	0,687
VCAM-1 (ng/ml)	623,3 (711)	670 (542)	584 (605)	0,595
<b>CASOS</b>	I (34)	II-IV (27)	V (33)	p-valor
IL-6 (pg/ml)	3 (7)	3 (7)	3 (3)	0,859
PCR (mg/L)	1,6 (18,6)	1,8 (57)	1,1 (7,5)	0,433
Adiponectina (µg/ml)	29,1 (71,3)	21,4 (44,3)	18,7 (194,6)	0,080
Resistina (ng/ml)	77,6 (184,6)	79,1 (258,2)	120,6 (367,1)	0,055
Ghrelina (pmol/L)	29,3 (76,8)	25,5 (22)	24,8 (77,1)	0,053
Leptina (µg/L)	15,3 (47,8)	13,4 (47,3)	23,1 (51,4)	<b>0,019</b>
ICAM-1 (ng/ml)	392,9 (7466)	471 (5461)	277,6 (7497)	0,275
VCAM-1 (ng/ml)	734,6 (1417)	720,5 (673)	673 (1019)	0,099

Tabla 56: CORRELACIÓN OBSERVADA ENTRE PARÁMETROS CLÁSICOS DE MEDICIÓN DE VG

R/p valor	Media	DE	CV	GMI	RIC	MAGE	CONGA	GRADE	TIR	T < 70	T > 140	LI	J.I.	Modd	Mvalue	ADRR
DE	0,22*															
C.V %	-0,18	0,91														
GMI	0,99	0,21	-0,19													
RIC	0,29	0,83	0,71	0,28												
MAGE <sup>a</sup>	-0,14	0,64	0,64	-0,01	0,42											
CONGA	0,83	0,12	-0,17	0,83	0,19	-0,50										
GRADE	0,69	0,02	-0,21	0,69	0,03	-0,16	0,43									
TIR	-0,70	0,85	0,12	0,69	0,80	0,24	**									
70-140	**	0,67	-0,40	-0,69	-0,63	-0,20	-0,55	0,93								
T hipo	-0,45	0,45	0,66	-0,45	0,22	0,17	-0,56	-0,10	-0,93							
<70	**	**	**	**	*	0,027	**	0,44	**							
T hiper	0,84	0,52	0,18	0,84	0,55	-0,20	0,66	0,37	-0,95	-0,18						
>140	**	**	0,02	**	**	0,01	**	*	**	0,018						
LI <sup>a</sup>	0,13	0,78	0,68	0,12	0,67	0,69	0,02	0,21	-0,63	0,29	-0,48					
J.I.	0,29	**	**	0,31	**	**	0,83	0,38	**	*	**					
MODD <sup>a</sup>	0,74	0,40	0,10	0,73	0,39	0,19	0,64	0,65	-0,59	-0,18	0,65	0,60				
M-	0,06	0,78	0,74	0,44	0,59	0,50	0,59	0,25	-0,56	0,47	0,34	0,59	0,29			
VALUE	0,67	**	**	0,73	**	**	**	0,29	**	**	*	**	0,02			
ADRR	-0,4	0,43	0,62	-0,41	0,19	0,27	-0,31	-0,33	-0,165	-0,84	-0,11	0,35	-0,01	0,42		
MAG <sup>a</sup>	0,62	0,58	0,28	0,62	0,45	0,23	0,54	0,01	0,036	**	0,16	**	0,83	**		
	**	**	**	**	**	*	**	0,15	-0,62	-0,13	0,66	0,81	0,79	0,70	0,05	
	0,16	0,39	0,31	0,16	0,25	0,21	0,36	0,46	**	0,10	0,24	0,36	0,28	0,38	0,16	0,27
	0,18	**	*	0,19	0,03	*	*	0,04	*	0,39	0,05	*	0,02	*	0,18	0,03

\*\* Correlación significativa nivel < 0,001 (bilateral) \* Correlación significativa nivel < 0,01 (bilateral) a. Correlación Spearman, el resto Pearson.

TABLA 57: DFA Y POINCARÉ CONTROLES

tipo	$\bar{x}$	$\bar{y}$	em	EM	área	EX	DAF
control	127,5981	127,6083	3,9806	34,6083	432,7918	8,6942	1,0726
control	101,4271	101,4206	3,0939	23,6665	230,0346	7,6493	1,0402
control	119,5570	119,5548	3,4194	21,9237	235,5097	6,4116	1,0060
control	112,4335	112,4110	2,8535	17,5184	157,0435	6,1393	0,9564
control	114,2988	114,2973	3,3023	20,9285	217,1241	6,3375	1,0229
control	120,8401	120,8249	2,6919	21,3360	180,4360	7,9260	1,0429
control	103,3069	103,3048	3,2050	24,7021	248,7208	7,7074	1,0451
control	110,8986	110,8928	3,2707	21,0006	215,7886	6,4207	1,0197
control	121,2396	121,2239	2,7726	23,1619	201,7519	8,3537	1,0261
control	118,0495	118,0393	3,0923	19,2574	187,0841	6,2274	0,9693
control	104,5898	104,5693	2,5848	20,1195	163,3753	7,7839	0,9576
control	99,1799	99,1858	2,3716	19,8202	147,6723	8,3573	1,0052
control	113,5541	113,5353	3,6628	21,7371	250,1263	5,9346	1,0077
control	107,1071	107,1045	2,8343	24,1564	215,0912	8,5230	1,0154
control	118,1683	118,1701	3,2481	25,2991	258,1560	7,7889	1,0594
control	107,4094	107,3821	3,2814	23,8903	246,2790	7,2806	1,0416
control	115,1302	115,1202	4,0085	25,2860	318,4251	6,3081	1,0207
control	110,4130	110,4418	3,7219	30,3050	354,3445	8,1424	1,1365
control	89,2595	89,2443	3,6135	22,7427	258,1807	6,2938	1,0435
control	97,4146	97,3999	3,1327	22,7432	223,8333	7,2598	1,0416
control	117,0748	117,0241	4,3708	24,8004	340,5424	5,6741	1,0367
control	104,7095	104,7253	3,2911	25,2448	261,0115	7,6707	1,0583
control	113,8080	113,8105	3,9001	26,5998	325,9127	6,8203	1,0899
control	108,7164	108,7315	2,7395	17,7418	152,6934	6,4763	0,9775
control	113,9832	113,9910	3,7118	24,0364	280,2915	6,4756	1,0579
control	115,2044	115,1976	5,3996	23,7266	402,4848	4,3941	1,0214
control	110,5037	110,4751	4,4637	21,6577	303,7054	4,8520	0,9639
control	102,7512	102,7037	4,3958	20,9303	289,0432	4,7614	0,9991
control	114,1069	114,0768	4,0547	27,7938	354,0456	6,8547	1,1069
control	114,4093	114,4207	3,0509	17,0853	163,7561	5,6001	0,9731
control	110,7238	110,7055	3,5006	20,1725	221,8433	5,7627	0,9860
control	98,6358	98,5845	3,4382	22,2462	240,2920	6,4703	1,0029
control	114,8953	114,9106	3,2269	21,5678	218,6466	6,6837	1,0284
control	107,7165	107,6847	3,8594	27,1485	329,1625	7,0345	1,0338
control	116,8876	116,8881	4,7277	23,5105	349,1906	4,9729	1,0499
control	119,9366	119,8928	2,9003	22,6694	206,5548	7,8162	1,0255
control	110,6902	110,6655	3,8398	20,0279	241,5978	5,2159	1,0052
control	97,4054	97,4004	3,6272	16,6589	189,8295	4,5928	0,9200
control	105,9914	105,9973	3,6333	24,6138	280,9519	6,7745	1,0804
control	122,7579	122,7543	3,9610	24,0934	299,8138	6,0827	1,0710
control	98,8740	98,8812	4,9956	24,9282	391,2280	4,9900	1,0138
control	116,0532	116,0522	3,8841	21,4611	261,8757	5,5254	1,0158
control	110,0711	110,0696	3,8844	23,7864	290,2676	6,1236	1,0444
control	115,8163	115,8158	3,6701	18,3808	211,9281	5,0083	0,9799
control	121,2800	121,2319	3,6331	21,9745	250,8076	6,0485	1,0410
control	114,5126	114,5060	3,8580	22,5161	272,8981	5,8363	1,0408
control	104,2631	104,3290	5,1448	35,0237	566,0857	6,8076	1,0350
control	102,1447	102,1048	3,8196	25,4680	305,6032	6,6678	1,0640
control	104,4719	104,3813	4,2346	25,7202	342,1634	6,0739	0,9669
control	116,2597	116,2560	3,9250	18,9208	233,3104	4,8205	1,0019
control	110,2035	110,2035	2,5774	16,6201	134,5757	6,4484	0,9544
control	118,8243	118,7871	4,2931	23,8964	322,2953	5,5662	1,0415
control	111,3272	111,3175	3,9388	18,0940	223,8966	4,5938	0,9334
control	112,3863	112,3664	3,2159	27,9803	282,6842	8,7007	1,0758
control	111,4564	111,4038	4,3812	25,5056	351,0548	5,8217	1,0342
control	109,7673	109,7513	2,9544	14,5133	134,7058	4,9124	0,9056
control	98,5751	98,5670	2,7387	17,4962	150,5349	6,3885	0,9722
control	104,1872	104,1816	3,3069	15,9007	165,1904	4,8084	0,9413
control	102,2506	102,2215	3,3924	17,6519	188,1265	5,2034	0,9717
control	113,5779	113,6096	4,4348	19,8223	276,1705	4,4697	0,9821
control	119,6786	119,6322	3,9723	26,4471	330,0432	6,6579	1,0500
control	122,7485	122,7472	3,9853	26,8623	336,3206	6,7404	1,0776
control	112,5661	112,5617	3,8801	28,3211	345,2234	7,2991	1,0834
control	124,6230	124,6271	3,4326	25,0385	270,0084	7,2944	1,0387
control	125,8544	125,8343	3,6785	17,3268	200,2334	4,7103	0,9640
control	113,5744	113,5336	4,2751	20,4031	274,0278	4,7725	1,0118
control	98,3853	98,3555	3,2992	23,4399	242,9478	7,1047	1,0563
control	92,6935	92,0000	6,7077	26,5101	558,6428	3,9522	0,0000

TABLA 58: DFA Y POINCARÉ CASOS

tipo	$\bar{x}$	$\bar{y}$	em	EM	área	EX	DAF
caso	109,2772	109,2810	3,2351	23,1440	235,2233	7,1540	1,0227
caso	109,8935	109,8773	2,9345	26,0834	240,4650	8,8884	1,0191
caso	111,6266	111,6277	2,5343	19,9644	158,9486	7,8778	0,9594
caso	107,0083	107,0055	3,6933	22,0127	255,4122	5,9601	1,0286
caso	130,9891	130,9749	2,5405	17,1001	136,4775	6,7311	0,9717
caso	108,0188	108,0008	2,8265	22,3472	198,4337	7,9064	1,0488
caso	112,7078	112,6633	2,8764	25,7871	233,0209	8,9652	1,0597
caso	96,0736	96,0634	2,5072	16,7643	132,0453	6,6865	0,9404
caso	132,6509	132,6495	2,3772	24,1275	180,1902	10,1495	1,0632
caso	118,6264	118,6186	2,9650	17,7057	164,9251	5,9716	0,9846
caso	94,8086	94,7613	2,2329	20,1884	141,6173	9,0415	1,0170
caso	106,7879	106,7834	2,9260	19,6578	180,6976	6,7184	0,9872
caso	95,6756	95,6696	3,0700	22,4443	216,4686	7,3108	1,0262
caso	129,9582	129,9494	2,2916	20,7453	149,3545	9,0526	1,0007
caso	109,6265	109,6280	2,8237	27,5465	244,3619	9,7555	1,0746
caso	107,3521	107,3447	2,6192	15,7259	129,3998	6,0041	0,9626
caso	109,9407	109,9210	2,3468	15,8491	116,8506	6,7535	0,9485
caso	132,2550	132,2371	3,0233	23,5237	223,4252	7,7809	1,0554
caso	111,2685	111,2599	1,8154	17,0994	97,5228	9,4190	0,9801
caso	114,6129	114,5892	4,3385	27,4345	373,9247	6,3236	1,0853
caso	119,1226	119,1187	2,9771	32,2071	301,2232	10,8184	1,0409
caso	101,2469	101,2431	2,4606	13,6788	105,7389	5,5592	0,9015
caso	111,8673	111,8604	3,3603	17,1889	181,4586	5,1153	0,9610
caso	124,5383	124,5397	2,5708	25,0924	202,6575	9,7605	1,0341
caso	125,9877	125,9609	3,1141	27,4804	268,8469	8,8245	1,1095
caso	118,1810	118,1550	2,3480	18,9097	139,4876	8,0535	0,9871
caso	109,6046	109,6126	2,2081	24,1033	167,2053	10,9157	1,0202
caso	109,2955	109,3036	3,1528	19,4269	192,4231	6,1617	0,9935
caso	126,8389	126,8424	2,1858	20,4533	140,4528	9,3572	0,9800
caso	120,5378	120,5121	4,4220	25,6392	356,1840	5,7981	1,0656
caso	125,2882	125,2984	3,0685	31,3005	301,7369	10,2005	1,0501
caso	104,4845	104,4902	3,1002	24,3803	237,4534	7,8641	1,0833
caso	114,7981	114,8074	2,6020	20,2853	165,8188	7,7961	0,9802
caso	118,5890	118,5886	2,5376	21,7922	173,7318	8,5876	0,9929
caso	110,9382	110,9298	2,2064	13,8900	96,2794	6,2954	0,8971
caso	102,0382	102,0262	2,7281	22,3344	191,4197	8,1868	1,0506
caso	112,3410	112,3431	2,2941	19,4324	140,0491	8,4707	0,9585
caso	115,2319	115,2418	3,5822	29,1133	327,6388	8,1271	1,0751
caso	124,7734	124,7772	2,3649	19,2253	142,8366	8,1293	0,9994
caso	118,9477	118,9484	2,4798	21,7721	169,6188	8,7796	0,9954
caso	127,6707	127,6695	2,9992	24,2723	228,6989	8,0929	1,0588
caso	107,8994	107,9181	3,0866	36,6870	355,7432	11,8861	1,0379
caso	117,3528	117,3123	2,3573	17,9040	132,5940	7,5950	0,9547
caso	111,1816	111,1777	2,5742	22,8109	184,4757	8,8612	1,0094
caso	103,5655	103,8138	8,8500	16,5623	460,4857	1,8714	0,9447
caso	120,4319	120,4183	2,7303	25,0616	214,9657	9,1790	1,0557
caso	96,1461	96,1567	2,7913	19,5066	171,0583	6,9883	0,9928
caso	115,2730	115,2560	2,5155	21,8689	172,8214	8,6938	0,9959
caso	112,4147	112,4139	2,0451	17,3969	111,7749	8,5065	0,9865
caso	110,9469	110,9375	2,3733	16,8055	125,2995	7,0811	0,9773
caso	111,8316	111,8316	3,2500	29,6501	302,7299	9,1232	1,0447
caso	88,9505	88,9220	2,5643	20,6761	166,5689	8,0629	0,9606
caso	106,7570	106,7385	2,5760	20,0752	162,4618	7,7933	0,9873
caso	116,6179	116,6047	2,7543	22,8457	197,6821	8,2945	1,0742
caso	102,7456	102,7384	2,6654	17,6759	148,0084	6,6317	0,9875
caso	112,8505	112,8254	3,3331	18,2723	191,3325	5,4821	0,9816
caso	97,8467	97,8336	2,3282	18,1926	133,0630	7,8141	0,9008
caso	106,2232	106,2175	2,4795	17,5850	136,9815	7,0921	0,9625
caso	102,6528	102,6416	3,0675	18,3492	176,8260	5,9819	1,0019
caso	115,6452	115,6248	3,3008	30,8869	320,2949	9,3573	1,1345
caso	99,2778	99,1992	3,6698	22,2452	256,4665	6,0617	0,9400
caso	99,3526	99,3421	3,0605	16,1434	155,2141	5,2748	0,9455
caso	105,1591	105,1332	3,0315	23,4858	223,6748	7,7472	1,0415

tipo	$\bar{x}$	$\bar{y}$	em	EM	área	EX	DAF
caso	103,3003	103,2679	3,4851	17,2521	188,8863	4,9503	0,9565
caso	105,3150	105,3064	3,1379	22,5546	222,3441	7,1878	1,0373
caso	105,7075	105,6904	4,1852	31,3171	411,7667	7,4828	1,0229
caso	95,8156	95,8253	3,3859	19,2904	205,1960	5,6972	1,0061
caso	113,4265	113,3811	3,5995	18,3957	208,0240	5,1106	0,9905
caso	100,0005	99,9665	2,9923	18,1984	171,0776	6,0817	0,9888
caso	100,0358	100,0310	4,0663	21,2043	270,8751	5,2147	1,0244
caso	110,3825	110,3775	3,1969	20,5561	206,4543	6,4299	1,0235
caso	119,5139	119,4810	3,6372	38,2588	437,1630	10,5189	1,1486
caso	110,6874	110,7024	2,7744	20,9002	182,1656	7,5333	1,0120
caso	104,7731	104,7823	3,9187	19,8318	244,1471	5,0608	0,9934
caso	113,9401	113,9461	2,4992	21,1267	165,8748	8,4534	1,0140
caso	100,9758	100,9434	3,3426	28,6204	300,5420	8,5624	1,0813
caso	99,7521	99,7557	4,1830	25,2995	332,4656	6,0482	1,0719
caso	122,6582	122,6694	2,5180	31,0687	245,7717	12,3386	1,0072
caso	116,2679	116,2372	3,4056	22,3063	238,6521	6,5500	1,0528
caso	93,3164	93,3789	3,8142	20,9546	251,0928	5,4938	0,9891
caso	118,5762	118,5927	3,5260	23,4106	259,3262	6,6394	1,0488
caso	107,0840	107,0818	3,3615	24,0421	253,8946	7,1522	1,0399
caso	103,8119	103,8264	2,9558	21,9736	204,0424	7,4342	0,9768
caso	106,4782	106,4782	2,7986	14,5974	128,3388	5,2160	0,9299
caso	94,5981	94,5926	3,8390	20,6428	248,9616	5,3772	0,9973
caso	94,4942	94,4947	3,2398	27,9494	284,4707	8,6269	1,0878
caso	100,2209	100,2456	3,4227	22,7666	244,8041	6,6516	0,9940
caso	117,9702	117,9752	3,1589	20,0683	199,1597	6,3529	1,0205
caso	124,0519	124,0535	4,0769	44,1627	565,6389	10,8324	1,1706
caso	102,2131	102,1655	3,7786	19,7614	234,5810	5,2299	1,0044
caso	114,3095	114,2948	4,0736	21,6324	276,8456	5,3103	1,0299
caso	115,1226	115,1043	3,9805	33,4599	418,4225	8,4059	1,1231
caso	130,9637	130,9667	4,2462	30,1352	401,9938	7,0970	1,1069
caso	111,8463	111,8751	3,5193	19,9437	220,4997	5,6670	0,9976
caso	121,8091	121,8041	2,9453	23,9356	221,4737	8,1267	1,0476

Tabla 59: CORRELACIÓN PARÁMETROS CLÁSICOS DE MEDICIÓN DE VG CON LOS DE DINÁMICA DEL PROCESO

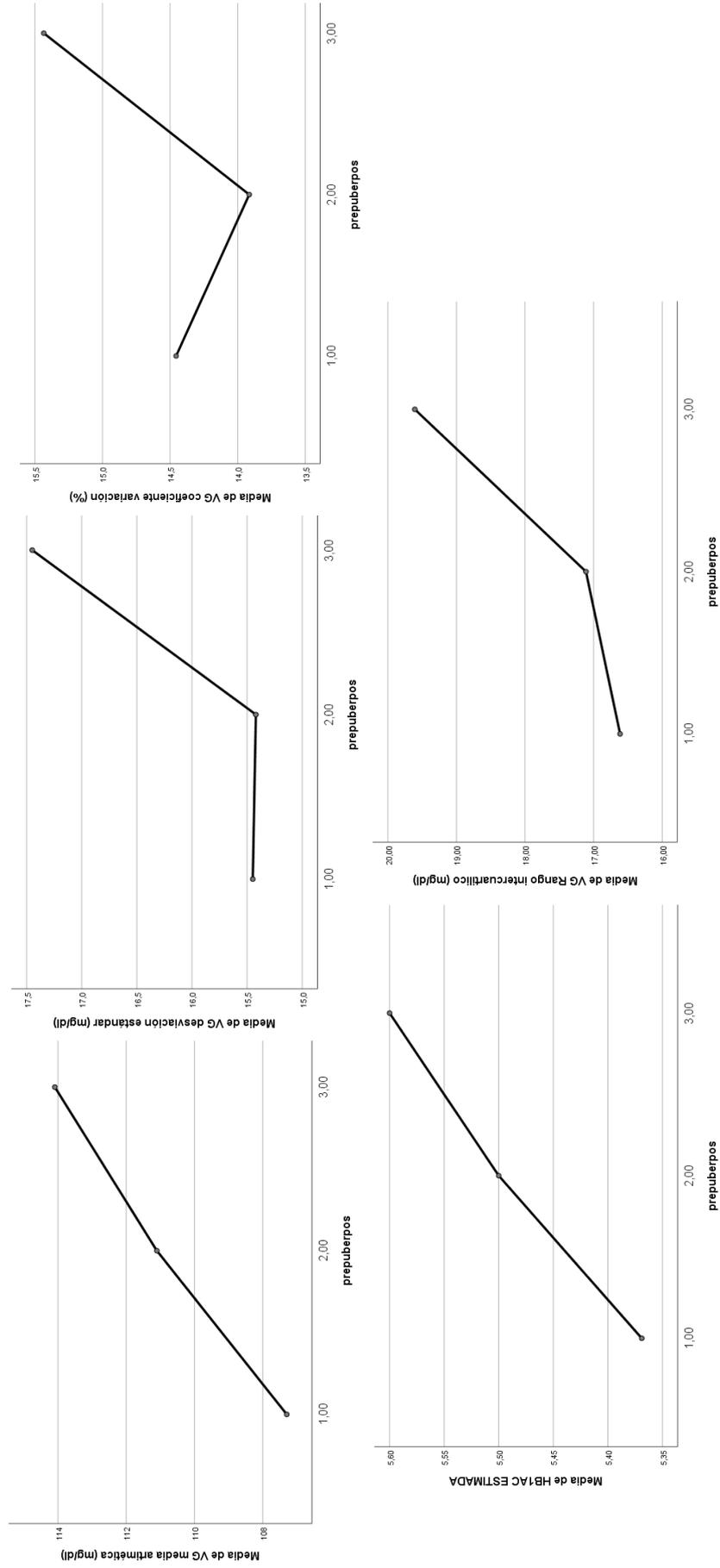
R p-valor	Em= SD1	EM= SD2	ÁREA	EX	DFA
Media	-0,06 0,43	0,21*	0,09 0,25	0,25*	0,28**
DE	0,31**	<b>0,99**</b>	<b>0,81**</b>	0,54**	<b>0,80**</b>
CV	0,34**	<b>0,91**</b>	<b>0,79**</b>	0,44**	0,69**
HbA1c	-0,05 0,46	0,21*	0,09 0,26	0,24*	0,27**
RIC	0,26*	<b>0,82**</b>	0,66**	0,48**	<b>0,77**</b>
MAGE <sup>a</sup>	0,57**	0,64**	<b>0,73**</b>	0,06 0,62	0,59**
CONGA	-0,07 0,38	0,15 0,05	0,05 0,57	0,21*	0,20*
GRADE	-0,02 0,89	-0,01 0,94	-0,01 0,97	-0,01 0,92	-0,05 0,70
TIR 70-140 mg/dl	-0,17*	<b>-0,67**</b>	-0,46**	-0,51**	-0,59**
T hipoglucemia < 70 mg/dl	0,13 0,10	0,45**	0,37**	0,26*	0,17 0,03
T hiperglucemia > 140 mg/dl	0,03 0,73	0,52**	0,33**	0,42**	0,53**
L. I. <sup>a</sup>	0,42**	<b>0,76**</b>	<b>0,71**</b>	0,32*	<b>0,86**</b>
J-INDEX	0,06 0,47	0,39**	0,29**	0,27**	0,44**
MODD <sup>a</sup>	0,36**	<b>0,77**</b>	0,68**	0,37**	0,64**
M-VALUE	0,13 0,10	0,43**	0,37**	0,23*	0,21*
ADRR	0,32**	0,52**	0,51**	0,17 0,03	0,61**
MAG <sup>a</sup>	<b>0,97**</b>	0,37*	<b>0,80**</b>	-0,55**	0,17 0,16

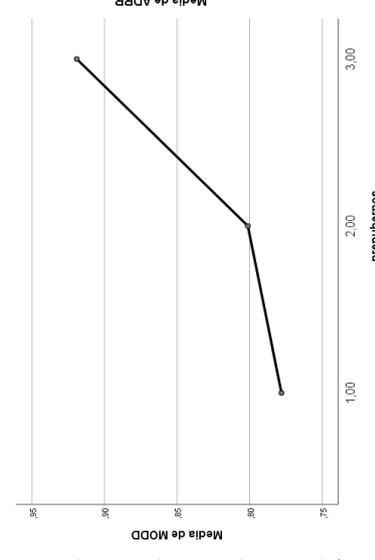
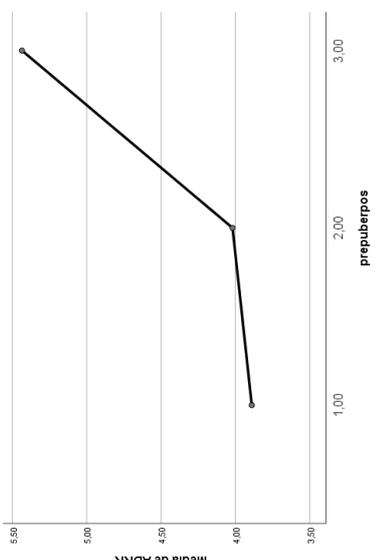
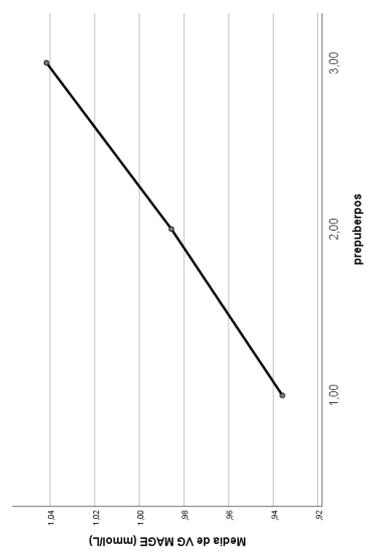
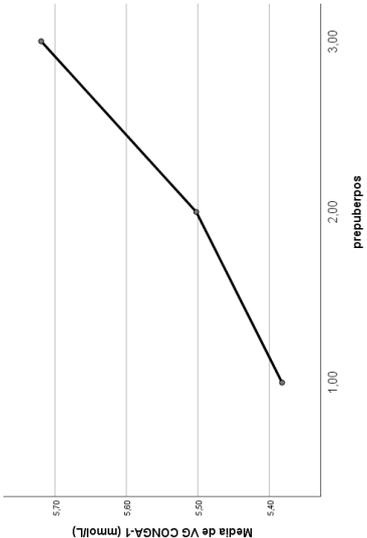
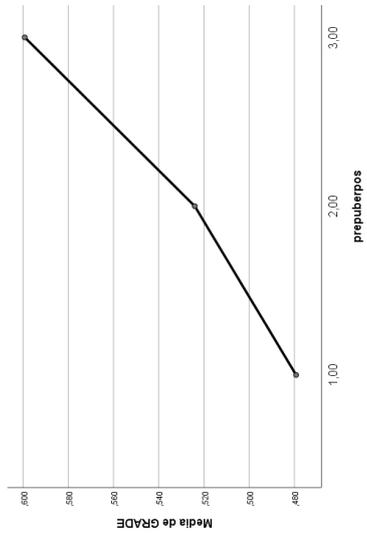
\*\* Correlación significativa nivel < 0,001 (bilateral) \* Correlación significativa nivel ≤ 0,01 (bilateral) a. Correlación Spearman, el resto Pearson

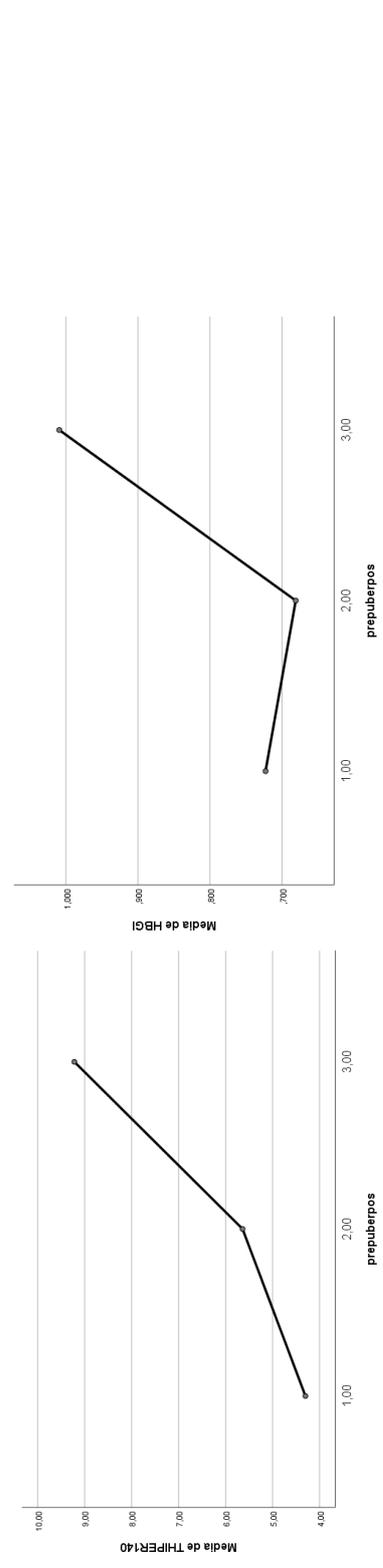
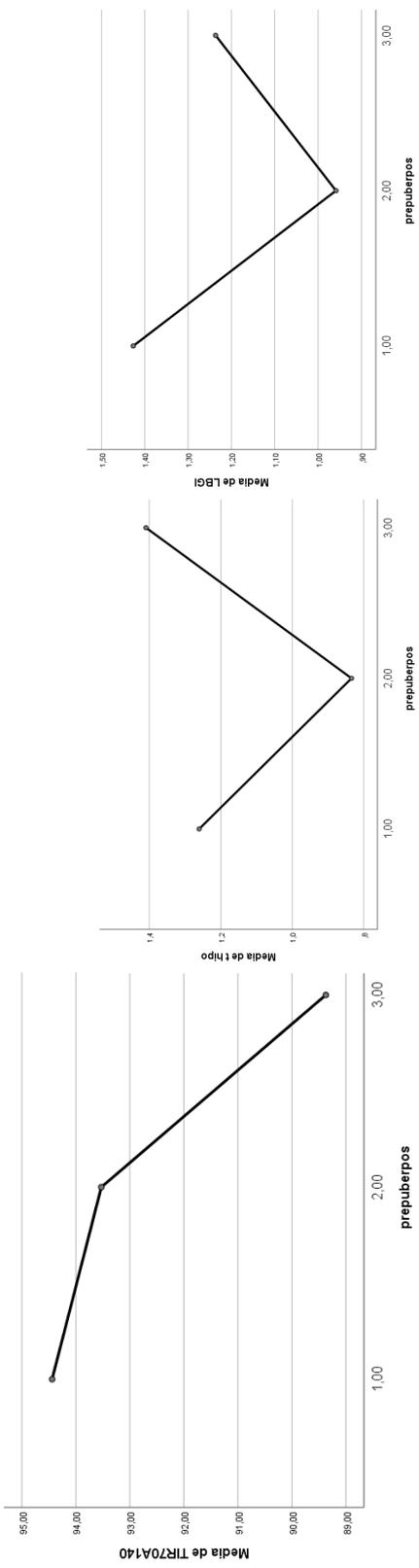
Tabla 60: VARIABILIDAD GLUCÉMICA SEGÚN ESTADIO PUBERAL

MCG	Estadio puberal (Tanner)					ANOVA
	I (58)	II (18)	III (14)	IV (18)	V (55)	p-valor
Glucemia media	107,3	107,4	112,7	113,6	114,1	0,000
DE (mg/dl)	15,5	15,5	14,3	16,1	17,5	0,003
CV %	14,4	14,6	12,7	14,2	15,4	0,031
TIR % (70-140)	94,4	94,0	93,8	92,7	89,4	0,000
MAGE (mmol/L)	0,9	1,1	0,9	0,9	1,04	0,17
ADRR (mmol/L)	3,8	3,7	3,7	4,5	5,4	0,006
MODD (mmol/L)	0,7	0,8	0,7	0,8	0,91	0,016
MAG (mmol/L/h)	2	2	1,9	2	2,1	0,55
LBGI (mmol/L)	1,4	1,2	0,9	0,7	1,2	0,36
SD1=eM	3,3	3,3	3,0	3,3	3,4	0,60
SD2=EM	21,5	21,8	19,9	22,7	24,4	0,003
DFA	0,9	1	0,99	0,97	1,03	0,04
<b>HbA1c</b>	5,19	5,25	5,23	5,15	5,2	0,85

Figura 44: VG SEGÚN ESTADIO PUBERAL







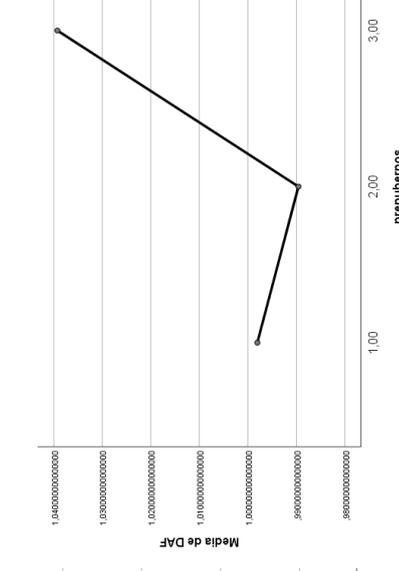
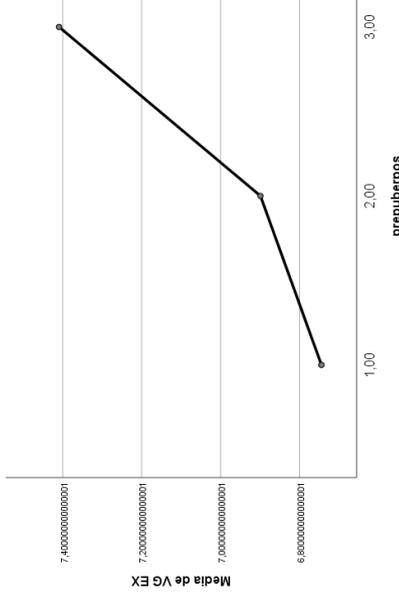
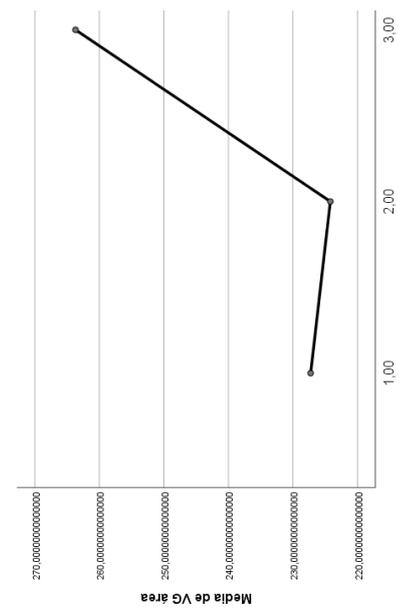
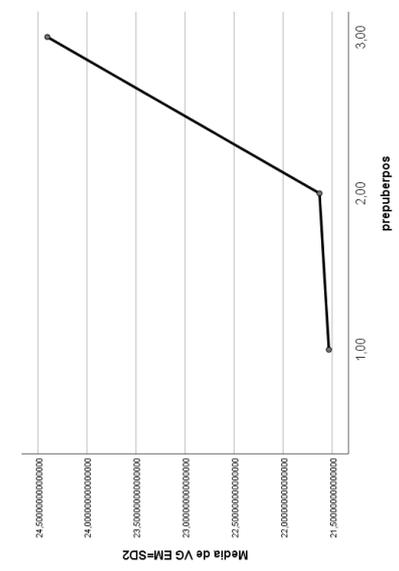
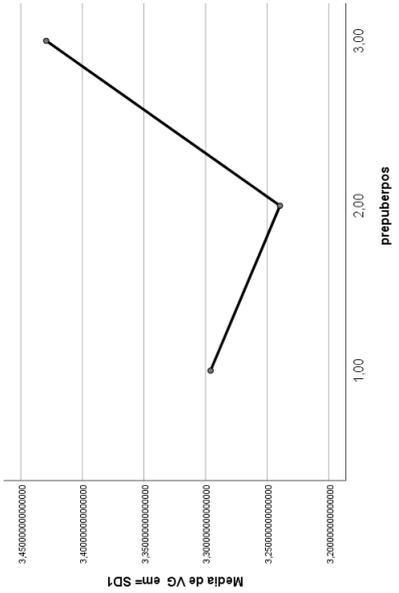


Tabla 61: ANTECEDENTES FAMILIARES Y VARIABILIDAD GLUCÉMICA (T Student)

	A. familiares obesidad		A. Familiares HTA		A. familiares dislipemia				
	Sí (97)	No (66)	p-valor	Sí (108)	No (56)	p-valor	Sí (58)	No (106)	p-valor
<b>MCG</b>									
Glucemia media (mg/dl)	110,7 ± 9	110,8 ± 9	0,90	110,9 ± 8	110,3 ± 10	0,65	110,8 ± 9	110,6 ± 9	0,88
DE (mg/dl)	15,9 ± 3	16,3 ± 3	0,38	15,9 ± 3	16,5 ± 4	0,33	16,1 ± 3,3	16,1 ± 3,4	0,88
Coefficiente Variación %	14,5 ± 2,8	14,8 ± 3	0,40	14,4 ± 2,5	15 ± 4	0,28	14,6 ± 3,4	14,7 ± 3	0,73
TIR % (70-140)	92,4 ± 5,9	92,4 ± 5,5	0,97	93 ± 5	91 ± 6	0,27	92,3 ± 6	92,7 ± 5,5	0,68
MAGE (mmol/L)	0,98 ± 0,4	0,98 ± 0,3	0,97	0,98 ± 0,4	0,99 ± 0,3	0,84	0,90 ± 0,4	0,90 ± 0,2	0,76
MODD (mmol/L)	0,8 ± 0,1	0,9 ± 0,4	0,15	0,8 ± 0,4	0,9 ± 0,4	0,13	0,8 ± 0,3	0,8 ± 0,1	0,52
ADRR (mmol/L)	4,1 ± 2	4,9 ± 3	0,04	4,4 ± 2	4,5 ± 3	0,79	4,3 ± 2,7	4,6 ± 2,1	0,52
MAG (mmol/L/h)	1,9 ± 0,4	2 ± 0,5	0,01	2 ± 0,5	2,1 ± 0,5	0,26	2 ± 0,5	2,1 ± 0,5	0,53
LBGI (mmol/L)	1,2 ± 1,4	1,2 ± 1,2	0,77	1 ± 0,8	1,6 ± 2	0,04	1,2 ± 1,5	1,1 ± 1	0,55
SD1=eM	3,2 ± 0,7	3,5 ± 0,9	0,01	3,2 ± 0,8	3,5 ± 0,8	0,13	3,2 ± 0,9	3,4 ± 0,8	0,25
SD2=eM	22,3 ± 4	22,8 ± 5	0,48	22,3 ± 4	23 ± 6	0,34	22,4 ± 4,7	22,7 ± 4,8	0,72
DFA	1,01 ± 0,05	1 ± 0,1	0,60	1 ± 0,05	1 ± 0,1	0,07	1 ± 0,05	1 ± 0,1	0,42
<b>HbA1c</b>	<b>5,2 ± 0,2</b>	<b>5,1 ± 0,2</b>	<b>0,07</b>	<b>5,2 ± 0,2</b>	<b>5,2 ± 0,2</b>	<b>0,40</b>	<b>5,2 ± 0,2</b>	<b>5,2 ± 0,2</b>	<b>0,30</b>

Tabla 62: ANTECEDENTES DE DIABETES GESTACIONAL Y VARIABILIDAD GLUCÉMICA

<b>MCG</b>	Madre diabetes gestacional (90)	Madre no diabetes gestacional (74)	T Student p-valor
Glucemia media (mg/dl)	110,9 ± 9	109,9 ± 7,5	0,61
DE (mg/dl)	16,2 ± 3,5	15,7 ± 2,5	0,52
Coefficiente Variación %	14,7 ± 3	14,2 ± 2,3	0,49
TIR % (70-140)	92,2 ± 6	93,8 ± 3	0,05
MAGE (mmol/L)	1 ± 0,4	0,9 ± 0,2	0,39
MODD (mmol/L)	0,8 ± 0,3	0,77 ± 0,1	0,27
ADRR (mmol/L)	4,5 ± 2,6	4,1 ± 1,7	0,44
MAG (mmol/L/h)	2 ± 0,4	2,1 ± 0,7	0,59
LBGI (mmol/L)	1,2 ± 1,1	1,2 ± 2,1	0,99
SD1=eM	3,3 ± 0,7	3,4 ± 1,3	0,64
SD2=EM	22,7 ± 5	21,6 ± 3,7	0,32
DFA	1 ± 0,1	1 ± 0,04	0,85
<b>HbA1c</b>	<b>5,2 ± 0,2</b>	<b>5,3 ± 0,2</b>	<b>0,17</b>

Tabla 63: CORRELACIÓN VARIABILIDAD GLUCÉMICA Y ADIPOSIDAD EN NIÑOS NORMOPESO.

R/ p-valor	Media	DE	CV	MAGE	MODD	ADRR	SD1	SD2	DFA	TIR
IMC	-0,09	-0,05	-0,02	-0,03	-0,07	-0,28	-0,18	-0,05	0,02	-0,01
IMT	0,44	0,703	0,862	0,814	0,587	0,025	0,151	0,690	0,88	0,914
	-0,29	0,03	0,11	0,12	0,10	-0,231	-0,11	-0,03	-0,02	0,07
	0,016	0,79	0,39	0,33	0,43	0,06	0,37	0,81	0,89	0,58
PC	0,201	-0,144	-0,23	-0,25	-0,07	-0,12	-0,21	-0,14	-0,12	-0,11
	0,10	0,24	0,05	0,04	0,59	0,36	0,09	0,25	0,34	0,38
ICC	0,09	-0,06	-0,13	-0,13	0,08	0,15	-0,09	-0,11	-0,15	0,05
	0,45	0,62	0,27	0,31	0,54	0,23	0,47	0,39	0,21	0,69
% grasa pliegue	-0,04	-0,04	-0,03	-0,10	0,002	-0,22	-0,21	-0,07	0,06	-0,05
	0,72	0,72	0,82	0,40	0,99	0,07	0,09	0,56	0,65	0,69
FTI	-0,23	-0,17	-0,08	-0,20	-0,08	-0,42	-0,32	-0,19	-0,05	0,10
	0,07	0,18	0,55	0,12	0,54	0,001	0,011	0,15	0,70	0,43
% grasa central	-0,14	0,08	0,14	-0,02	0,09	-0,09	-0,19	0,07	0,23	-0,10
	0,33	0,56	0,32	0,89	0,49	0,51	0,16	0,61	0,09	0,47
% grasa visceral	0,02	-0,10	-0,13	-0,11	0,09	-0,06	-0,09	-0,15	-0,16	0,06
	0,87	0,45	0,35	0,44	0,49	0,69	0,49	0,27	0,25	0,68

Correlación Spearman dado variables antropométricas no siguen distribución normal

Tabla 64: CORRELACIÓN VG Y RESISTENCIA A INSULINA EN NIÑOS NORMOPESO Y OBESOS.

	MCG media	DE	CV	MAGE <sup>a</sup>	MODD <sup>a</sup>	ADRR	MAG	SD1	SD2	DAF	TIR
Glucosa ayunas	0,21 *	0,04 0,63	-0,05 0,56	-0,02 0,74	0,03 0,73	0,07 0,41	-0,13 0,09	-0,19 0,02	0,03 0,69	0,03 0,70	0,15 0,06
Insulina ayunas ( $\mu$ UI/ml) <sup>a</sup>	0,12 0,13	0,20 *	0,15 0,06	0,04 0,62	0,24 *	0,02 0,80	-0,05 0,51	-0,12 0,13	0,19 0,02	0,19 0,02	-0,23 *
HOMA <sup>a</sup>	0,13 0,11	0,20 0,012	0,14 0,08	0,04 0,63	0,23 *	0,02 0,80	-0,06 0,48	-0,13 0,11	0,19 0,02	0,19 0,02	-0,23 *
QUICKI <sup>a</sup>	-0,12 0,14	-0,21 *	-0,15 0,06	-0,03 0,68	-0,24 *	-0,01 0,89	0,06 0,45	0,13 0,09	-0,20 0,012	-0,19 0,02	0,22 *
SOG Glucemia 2h <sup>a</sup>	0,22 *	0,27 *	0,15 0,07	0,03 0,66	0,27 *	0,20 0,015	-0,11 0,18	-0,15 0,05	0,26 **	0,30 **	-0,27 **
SOG Insulina total <sup>a</sup>	0,25 *	0,23 *	0,11 0,17	0,03 0,69	0,23 *	0,16 0,06	-0,11 0,17	-0,16 0,05	0,22 *	0,28 **	-0,30 **
I. insulínogénico 120 min	0,09 0,24	0,05 0,57	-0,01 0,88	-0,09 0,25	0,01 0,90	0,016 0,85	-0,02 0,80	-0,03 0,73	0,05 0,58	0,12 0,14	-0,12 0,15

\*\* Correlación significativa nivel  $< 0,001$  (bilateral)

\* Correlación significativa nivel  $< 0,01$  (bilateral)

a. Correlación Spearman, el resto Pearson.

Tabla 65: RESULTADO ANCOVA GLUCEMIA MEDIA

Residuals	Min	1Q	Median	3Q	Max
	-23.880	-6.129	-0.020	5.481	20.401
Coefficients	Estimate	Std Error	t value	Pr(> t )	
Intercept	106.0529	1.3483	78.654	< 2e-16 **	
Tanner	3.9497	1.7109	2.309	0.022332	
	5.7343	1.6922	3.389	0.000897 **	
Tanner: HOMA	0.7191	0.3288	2.187	0.030271	
Residual standard error: 8.562 on 150 degrees of freedom (10 observations deleted due to missingness)					
Multiple R-squared: 0.1208 Adjusted R-squared: 0.1032					
F-statistic: 6.867 on 3 and 150 DF					
p-value: 0.0002296					
** 0.001					

Tabla 66: RESULTADO ANCOVA TIR 70-140

Residuals	Min	1Q	Median	3Q	Max
	-18.9103	-2.6713	0.5675	3.5398	11.6033
Coefficients	Estimate	Std Error	t value	Pr(> t )	
Intercept	96.2315	0.8089	118.964	< 2e-16 **	
Tanner	-0.7448	1.0264	-0.726	0.469167	
	-4.0476	1.0152	-3.987	0.000104 **	
Tanner: HOMA	-0.8865	0.1972	-4.494	1.39e-05 **	
Residual standard error: 5.137 on 150 degrees of freedom (10 observations deleted due to missingness)					
Multiple R-squared: 0.2429 Adjusted R-squared: 0.2277					
F-statistic: 16.04 on 3 and 150 DF					
p-value: 4.283e-09					
** 0.001					

Figura 45: INSULINA BASAL Y TOTAL TRAS SOG SEGÚN ESTADIO PUBERAL

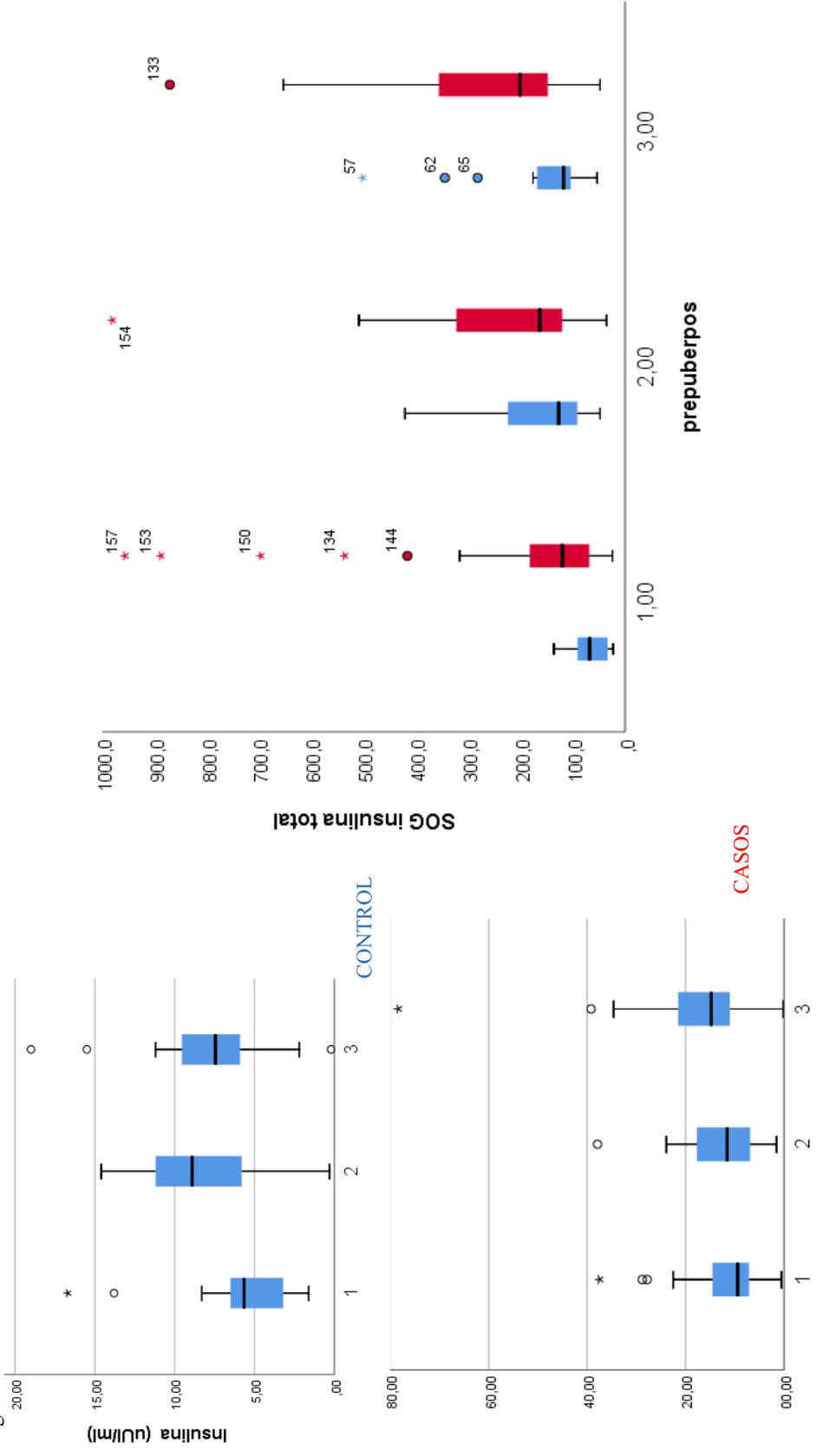


Figura 46: CORRELACIÓN RI Y ADIPOSIDAD

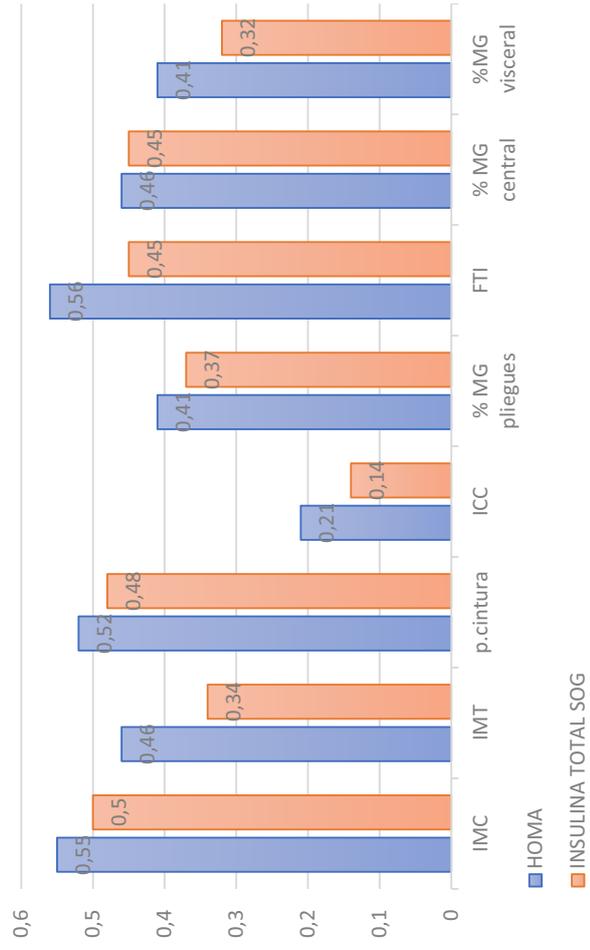


Tabla 67: COMPARATIVA OBESOS CON HbA1c > 5,5% Y < 5,5%

	<b>Obesos HbA1c &gt; 5,5 % (10)</b>	<b>Obesos HbA1c ≤ 5,5 % (84)</b>	<b>p-valor</b>
<b>Glucemia media (mg/dl)</b>	119 ± 7,4	109,9 ± 9,7	0,04
<b>TIR % (70-140)</b>	88,2 ± 8,7	92,3 ± 5,4	0,07
<b>T hipo &lt;70</b>	0,39 ± 0,7	1,4 ± 2	0,004
<b>T hiper &gt; 140</b>	11,4 ± 8,5	6,1 ± 5,4	0,02
<b>CONGA 1 (mmol/L)</b>	6 ± 0,4	5,5 ± 0,7	0,03
<b>SDI=eM</b>	2,9 ± 0,5	3,1 ± 0,8	0,71
<b>SD2=EM<sup>a</sup></b>	22,8 ± 5,9	22,4 ± 4,9	0,82
<b>DFA<sup>a</sup></b>	1,02 ± 0,06	1,01 ± 0,05	0,67
<b>IMC</b>	31,7 (18)	30 (19)	0,54
<b>IMT</b>	20,7 (8,4)	19,5 (10)	0,65
<b>% M G (pliegues)</b>	33,2 ± 6	32 ± 4,4	0,44
<b>FTI</b>	17 (16)	15,6 (16,5)	0,68
<b>% M G central</b>	45,7 (19)	41,2 (27)	0,43
<b>% M G visceral</b>	16 (26)	15 (29)	0,78
<b>IL 6</b>	4,6 ± 2	3,2 ± 1,5	0,01
<b>Adiponectina</b>	22 ± 12	30 ± 28	0,33
<b>Leptina</b>	18 (25)	16 (54)	0,47
<b>ICAM</b>	1609 ± 2676	974 ± 1438	0,49
<b>HOMA</b>	3,2 ± 2,1	3,1 ± 2,5	0,95
<b>QUICKI</b>	0,33 ± 0,03	0,34 ± 0,07	0,58
<b>Insulina total SOG</b>	214 (1090)	149 (871)	0,06

Tabla 68: CORRELACIÓN VG Y PA CLÍNICA Y MAPA OBESOS Y NORMOPEPO

MCG	Media	DE	CV	MAGE <sup>a</sup>	LBGI	MODDD <sup>a</sup>	ADRR	MAG <sup>a</sup>	SD1	SD2	DAF	TIR
PAS clínica	0,19	0,11	0,04	-0,03	0,03	0,04	0,05	-0,12	-0,07	0,11	0,06	-0,26
	*	0,15	0,57	0,73	0,67	0,60	0,56	0,13	0,36	0,16	0,45	**
PAD clínica	0,11	0,05	-0,01	0,05	0,03	0,05	0,02	-0,07	-0,07	0,05	0,01	-0,11
	0,17	0,49	0,89	0,51	0,72	0,53	0,80	0,32	0,39	0,52	0,90	0,15
PAS media 24 horas	0,23	0,162	0,06	0,06	0,01	0,07	0,02	-0,05	-0,12	0,16	0,131	-0,25
	*	0,06	0,49	0,97	0,91	0,39	0,79	0,26	0,16	0,07	0,13	*
PAS media actividad	0,175	0,147	0,066	0,07	-0,006	0,03	-0,002	-0,05	-0,061	0,133	0,095	-0,203
	0,035	0,079	0,431	0,37	0,939	0,74	0,978	0,55	0,465	0,112	0,260	0,015
PAS media descanso	0,097	0,144	0,101	0,005	0,070	0,09	0,020	-0,04	-0,071	0,145	0,120	-0,175
	0,271	0,102	0,251	0,95	0,430	0,31	0,825	0,64	0,422	0,100	0,174	0,046
PAD media 24 horas	0,202	-0,054	-0,148	-0,11	-0,036	0,03	-0,033	-0,23	-0,31	-0,061	-0,099	-0,140
	0,020	0,535	0,089	0,19	0,684	0,71	0,74	*	**	0,487	0,259	0,107
PAD media actividad	0,136	-0,077	-0,145	-0,14	-0,029	0,012	-0,089	-0,32	-0,274	-0,085	-0,133	-0,074
	0,103	0,359	0,084	0,08	0,735	0,89	0,295	**	**	0,312	0,111	0,379
PAD media descanso	0,106	0,115	0,053	-0,09	-0,019	0,05	0,053	-0,14	-0,178	0,106	0,108	-0,168
	0,228	0,192	0,547	0,30	0,828	0,58	0,555	0,11	0,042	0,231	0,223	0,056
PAM media 24 horas	0,163	0,074	-0,005	0,03	-0,038	0,08	-0,030	-0,01	-0,090	0,067	0,038	-0,143
	0,062	0,399	0,953	0,73	0,668	0,35	0,733	0,94	0,302	0,440	0,661	0,102
PAM media actividad	0,119	0,046	-0,017	0,01	-0,034	0,04	-0,072	-0,09	-0,075	0,031	-0,016	-0,097
	0,157	0,582	0,843	0,85	0,687	0,66	0,395	0,29	0,373	0,713	0,854	0,250
PAM media descanso	0,022	0,095	0,079	0,01	-0,004	0,05	-0,029	-0,04	-0,019	0,096	0,066	-0,081
	0,807	0,281	0,372	0,90	0,968	0,82	0,746	0,64	0,833	0,275	0,452	0,360

\*\* Correlación significativa nivel < 0,001 (bilateral)

\* Correlación significativa nivel < 0,01 (bilateral)

a. Correlación Spearman, el resto Pearson

Tabla 69: RELACIÓN PRESIÓN ARTERIAL Y ADIPOSIDAD

MCG R/ p-valor	IMC	IMC z-score	IMT	P. cintura	ICC	% G pliegues	FTI	% G. central	% G. visceral
PAS clínica	0,428 **	0,198 0,011	0,234 *	0,466 **	0,065 0,41	0,225 *	0,371 **	0,359 **	0,348 **
PAD clínica	0,363 **	0,256 **	0,298 **	0,328 **	0,035 0,65	0,299 **	0,324 **	0,349 **	0,111 0,17
PAS media 24 horas	0,428 **	0,228 *	0,259 *	0,431 **	-0,032 0,71	0,256 *	0,400 **	0,337 **	0,369 **
PAS media actividad	0,421 **	0,217 *	0,245 *	0,454 **	0,043 0,61	0,238 *	0,389 **	0,313 **	0,375 **
PAS media descanso	0,464 **	0,335 **	0,350 **	0,414 **	0,017	0,356 **	0,426 **	0,357 **	0,371 **
PAD media 24 horas	0,369 **	0,234 *	0,254 *	0,416 **	0,098 0,261	0,278 **	0,385 **	0,268 *	0,348 **
PAD media actividad	0,383 **	0,256 *	0,270 **	0,451 **	0,154 0,066	0,285 **	0,403 **	0,254 *	0,342 **
PAD media descanso	0,396 **	0,332 **	0,346 **	0,396 **	0,158 0,073	0,299 **	0,395 **	0,329 **	0,305 **
PAM media 24 horas	0,336 **	0,166 0,056	0,195 0,024	0,330 **	-0,072 0,409	0,178 0,041	0,325 **	0,239 *	0,262 *
PAM media actividad	0,367 **	0,191 0,022	0,213 *	0,392 **	0,008 0,927	0,193 0,020	0,350 **	0,222 *	0,285 **
PAM media descanso	0,357 **	0,276 **	0,290 **	0,296 **	0,014 0,878	0,254 **	0,327 **	0,276 **	0,261 **

Correlación Spearman

\*\* Correlación significativa nivel < 0,001 (bilateral)

\* Correlación significativa nivel < 0,01 (bilateral)

Tabla 69 (CONT) RELACIÓN PRESIÓN ARTERIAL Y ADIPOSIDAD

R/ p-valor	IMC	IMC z-score	IMT	P. cintura	ICC	% G pliegues	FTI	% G. central	% G. visceral
FC media 24 horas	0,037	0,171	0,142	-0,060	0,053	0,172	0,065	0,133	0,001
	0,671	0,049	0,101	0,492	0,540	0,047	0,465	0,147	0,994
FC media actividad	0,033	0,156	0,121	-0,032	0,096	0,128	0,043	0,096	0,021
	0,696	0,060	0,147	0,698	0,248	0,124	0,614	0,276	0,812
FC media descanso	0,176	0,311	0,291	0,062	0,133	0,318	0,201	0,250	0,080
	0,045	**	**	0,482	0,130	**	0,025	*	0,389
P.pulso 24 horas	0,081	-0,084	-0,037	0,021	-0,256	-0,071	0,059	0,112	0,033
	0,308	0,289	0,641	0,796	**	0,371	0,473	0,179	0,687
P.pulso actividad	0,081	-0,118	-0,068	0,042	-0,234	-0,091	0,042	0,092	0,019
	0,306	0,136	0,392	0,600	*	0,249	0,612	0,265	0,821
P.pulso descanso	0,036	-0,068	-0,047	-0,008	-0,234	-0,035	0,034	0,054	0,032
	0,654	0,395	0,552	0,918	*	0,665	0,677	0,519	0,696
Carga PAS 24 horas	0,095	0,212	0,211	0,017	0,055	0,141	0,117	0,165	0,092
	0,281	0,015	0,015	0,844	0,528	0,107	0,190	0,075	0,315
Carga PAS actividad	0,037	0,117	0,106	-0,013	0,035	0,036	0,028	0,051	0,050
	0,661	0,165	0,209	0,874	0,680	0,673	0,749	0,565	0,571
Carga PAS descanso	0,139	0,252	0,212	0,026	0,020	0,190	0,122	0,126	0,088
	0,117	*	0,016	0,769	0,826	0,031	0,176	0,181	0,343
Carga PAD 24 horas	0,215	0,258	0,271	0,190	0,118	0,223	0,245	0,191	0,204
	0,014	*	*	0,029	0,179	0,011	*	0,039	0,025
Carga PAD actividad	0,161	0,206	0,203	0,124	0,041	0,142	0,174	0,104	0,108
	0,054	0,013	0,015	0,140	0,627	0,092	0,042	0,241	0,217
Carga PAD descanso	0,248	0,298	0,296	0,240	0,244	0,279	0,250	0,216	0,246
	*	**	**	*	*	**	*	0,021	*

Tabla 70: RELACIÓN PRESIÓN ARTERIAL Y RI

R/ p-valor	Insulina ayunas	Insulina total SOG	HOMA	Glucemia 2 h SOG	QUICKI	I. insulinogénico <sup>a</sup>
PAS clínica	0,330 **	0,380 **	0,333 **	0,252 *	-0,357 **	0,12 0,12
PAD clínica	0,286 **	0,282 **	0,300 **	0,095 0,248	-0,309 **	0,09 0,27
PAS media 24 horas	0,326 **	0,313 **	0,341 **	0,190 0,03	-0,0336 **	0,02 0,80
PAS media actividad	0,286 **	0,255 *	0,307 **	0,125 0,143	-0,294 **	0,05 0,59
PAS media descanso	0,385 **	0,362 **	0,392 **	0,199 0,03	-0,399 **	0,17 0,85
PAD media 24 horas	0,345 **	0,273 *	0,369 **	0,017 0,20	-0,355 **	0,06 0,50
PAD media actividad	0,276 **	0,211 0,013	0,305 **	-0,013 0,881	-0,285 **	0,10 0,25
PAD media descanso	0,346 **	0,316 **	0,350 **	0,101 0,261	-0,345 **	0,14 0,11
PAM media 24 horas	0,300 **	0,244 *	0,316 **	0,070 0,428	-0,304 **	0,02 0,78
PAM media actividad	0,272 **	0,200 0,02	0,297 **	0,005 0,955	-0,275 **	0,06 0,49
PAM media descanso	0,278 *	0,250 *	0,287 **	0,082 0,363	-0,292 **	0,02 0,81

a. Correlación Pearson, todo Tabla Spearman.

\*\* Correlación significativa nivel < 0,001 (bilateral)

\* Correlación significativa nivel < 0,01 (bilateral)

Tabla 70 (CONT) RELACIÓN PRESIÓN ARTERIAL Y RI

R/ p-valor	Insulina ayunas	Insulina total SOG	HOMA	Glucemia 2 h SOG	QUICKI	I. insulinogénico <sup>a</sup>
FC media 24 horas	0,078 0,380	0,097 0,276	0,073 0,408	0,093 0,292	-0,048 0,587	0,07 0,38
FC media actividad	0,024 0,776	0,042 0,621	0,027 0,749	0,068 0,428	-0,002 0,982	0,07 0,39
FC media descanso	0,231 *	0,218 0,015	0,227 0,011	0,113 0,209	-0,220 0,013	0,15 0,10
P.pulso 24 horas	0,075 0,358	0,128 0,119	0,065 0,425	0,146 0,074	-0,086 0,294	-0,05 0,51
P.pulso actividad	0,072 0,374	0,129 0,115	0,061 0,457	0,139 0,089	-0,081 0,322	-0,06 0,45
P.pulso descanso	0,060 0,458	0,086 0,298	0,052 0,525	0,093 0,255	-0,068 0,403	-0,09 0,27
Carga PAS 24 horas	0,109 0,222	0,015 0,865	0,122 0,169	0,053 0,553	-0,103 0,245	0,003 0,97
Carga PAS actividad	0,035 0,686	-0,016 0,855	0,041 0,636	0,061 0,479	-0,024 0,782	-0,04 0,65
Carga PAS descanso	0,073 0,421	0,095 0,293	0,074 0,414	0,014 0,876	-0,071 0,433	-0,05 0,95
Carga PAD 24 horas	0,093 0,299	0,046 0,610	0,120 0,179	-0,057 0,524	-0,085 0,340	0,07 0,40
Carga PAD actividad	0,019 0,824	-0,046 0,597	0,047 0,584	-0,122 0,155	-0,007 0,932	0,07 0,39
Carga PAD descanso	0,204 0,023	0,211 0,019	0,215 0,016	0,035 0,699	-0,212 0,017	0,08 0,38

Tabla 71: VARIABILIDAD GLUCÉMICA Y MARCADORES INFLAMATORIOS-ADIPOCINAS.

R	MCG media	DE	CV	MAGE	MODD	ADRR	SD1	SD2	DAF	TIR
P-valor										
IL 6	0,08	-0,070	-0,154	-0,025	-0,046	-0,398	-0,045	-0,071	-0,077	0,080
	0,342	0,405	0,065	0,765	0,590	**	0,590	0,401	0,358	0,342
PCR	0,01	0,045	-0,154	-0,022	-0,077	-0,373	0,031	0,009	-0,067	0,009
	0,908	0,582	0,059	0,789	0,351	**	0,708	0,917	0,412	0,908
Adiponectina	0,043	0,010	0,110	0,159	0,098	0,223	0,051	0,012	-0,044	0,043
	0,592	0,900	0,169	0,047	0,224	*	0,526	0,881	0,581	0,592
Resistina	-0,082	0,176	0,143	0,026	0,016	0,047	0,101	0,111	-0,059	-0,082
	0,306	0,027	0,072	0,747	0,839	0,559	0,207	0,164	0,457	0,306
Ghrelna	-0,049	0,019	0,060	0,066	0,020	0,073	0,000	0,027	0,037	-0,049
	0,537	0,816	0,453	0,415	0,809	0,362	1,0	0,741	0,647	0,537
Leptina	0,052	0,035	-0,123	0,014	-0,089	-0,352	0,046	0,042	-0,110	0,052
	0,511	0,663	0,123	0,861	0,272	**	0,566	0,598	0,167	0,511
ICAM-1	-0,156	0,062	-0,118	-0,152	-0,165	-0,124	-0,024	-0,035	0,103	-0,156
	0,049	0,441	0,138	0,058	0,040	0,120	0,769	0,661	0,195	0,049
VCAM-1	-0,001	0,059	-0,073	-0,015	0,024	0,018	0,031	-0,017	-0,031	-0,001
	0,988	0,459	0,360	0,855	0,762	0,818	0,700	0,835	0,700	0,988

Correlación Spearman.

\*\* Correlación significativa nivel < 0,001 (bilateral)

\* Correlación significativa nivel < 0,01 (bilateral)

Tabla 72: RELACIÓN MARCADORES INFLAMATORIOS-ADIPOCINAS Y MOLÉCULAS ADHESIÓN

	IL6	PCR	Adiponectina	Resistina	Ghrelina	Leptina	ICAM	VCA
Adiponectina (microgr/ml)	-0,32 **	-0,27 **	1,000	-0,47 **	0,38 **	-0,27 **	-0,042 **	-0,12 0,133
Resistina (ng/ml)	0,28 **	0,19 0,02	-0,47 **	1,000	-0,47 **	0,10 0,19	0,40 **	0,15 0,05
Ghrelina (pmol/L)	-0,14 0,09	0,003 0,97	0,38 **	-0,47 **	1,000	-0,06 0,44	-0,29 **	-0,07 0,36
Leptina (microgr/L)	0,32 **	0,47 **	-0,27 **	0,10 0,19	-0,06 0,44	1,000	0,34 **	0,18 0,02
ICAM-1 (ng/ml)	0,26 *	0,39 **	-0,42 **	0,40 **	-0,29 **	0,34 **	1,000	0,48 **
VCAM1 (ngml)	0,13 0,11	0,25 *	-0,12 0,13	0,16 0,05	-0,07 0,36	0,18 0,02	0,48 **	1,000 .

Correlación Spearman.

\*\* Correlación significativa nivel < 0,001 (bilateral)

\* Correlación significativa nivel < 0,01 (bilateral)

Tabla 73: MARCADORES INFLAMATORIOS-ADIPOCINAS Y PERFIL LIPÍDICO, HEPÁTICO, Y GIMC

	Colesterol total	cLDL	cHD L	TG	TG/ cHDL	GOT	GPT	GGT	ÚRICO
IL 6	-0,18 0,03	-0,08 0,33	-0,32 **	0,17 0,04	0,24 *	0,004 0,96	0,11 0,19	0,10 0,22	0,21 *
PCR	-0,08 0,29	-0,01 0,89	-0,23 *	0,12 0,12	0,22 *	-0,06 0,44	0,002 0,98	0,11 0,19	0,32 **
Adiponectina	0,32 **	0,13 0,11	0,50 **	0,13 0,09	-0,25 *	-0,01 0,90	-0,07 0,41	-0,05 0,57	-0,22 *
Resistina	0,03 0,73	0,05 0,57	-0,25 *	0,19 *	0,26 **	-0,04 0,63	-0,03 0,67	-0,02 0,82	0,27 **
Ghrelina	0,09 0,26	-0,01 0,94	0,31 **	-0,18 *	-0,20 *	-0,07 0,35	0,01 0,94	-0,05 0,56	-0,21 *
Leptina	0,04 0,63	0,07 0,36	-0,28 **	0,36 **	0,29 **	0,06 0,45	0,35 **	0,36 **	0,36 **
ICAM-1	-0,13 0,11	-0,10 0,20	-0,13 0,10	0,08 0,33	0,11 0,17	-0,05 0,51	0,03 0,73	0,07 0,40	0,26 **
VCAM-1	0,02 0,84	0,05 0,54	-0,08 0,28	0,07 0,38	0,08 0,32	0,06 0,42	0,04 0,64	0,11 0,19	0,08 0,34

Correlación Spearman.

\*\* Correlación significativa nivel < 0,001 (bilateral)

\* Correlación significativa nivel < 0,01 (bilateral)

Tabla 74: CORRELACIONES MARCADORES INFLAMATORIOS-ADIPOCINAS Y PA-MAPA

R/ p-valor	IL 6	PCR	Adiponectina	Resistina	Ghrelina	Leptina	ICAM-1	VCAM-1
PAS clínica	0,128 0,127	0,126 0,124	-0,301 **	0,091 0,255	-0,246 *	0,344 **	0,083 0,298	-0,113 0,155
PAD clínica	0,021 0,805	0,169 0,038	-0,165 0,038	0,214 *	-0,304 **	0,288 **	0,251 **	0,037 0,648
PAS media 24 horas	-0,015 0,869	0,146 0,103	-0,296 **	0,090 0,301	-0,195 0,025	0,246 *	0,091 0,296	-0,042 0,631
PAS media actividad	-0,021 0,814	0,166 0,054	-0,328 **	0,087 0,302	-0,181 0,031	0,227 *	0,103 0,220	-0,016 0,851
PAS media descanso	0,015 0,869	0,162 0,073	-0,269 *	0,170 0,053	-0,184 0,037	0,339 **	0,145 0,101	-0,008 0,926
PAD media 24 horas	0,160 0,077	0,228 *	-0,036 0,680	-0,084 0,335	-0,037 0,670	0,273 **	-0,013 0,886	0,036 0,681
PAD media actividad	0,212 0,016	0,252 *	-0,056 0,503	-0,109 0,193	0,001 0,987	0,282 **	-0,021 0,807	0,028 0,740
PAD media descanso	0,143 0,120	0,171 0,059	-0,159 0,070	0,134 0,128	-0,176 0,046	0,288 **	0,106 0,232	-0,011 0,900
PAM media 24 horas	-0,044 0,629	0,098 0,273	-0,217 0,012	0,110 0,207	-0,189 0,030	0,157 0,072	0,074 0,400	-0,018 0,840
PAM media actividad	-0,014 0,873	0,126 0,144	-0,238 *	0,067 0,425	-0,142 0,092	0,163 0,051	0,085 0,311	0,002 0,984
PAM media descanso	-0,047 0,614	0,102 0,263	-0,187 0,034	0,203 0,020	-0,221 0,012	0,244 *	0,121 0,169	-0,043 0,631

Correlación Spearman.

\*\* Correlación significativa nivel < 0,001 (bilateral)

\* Correlación significativa nivel < 0,01 (bilateral)

Tabla 74 (CONT): CORRELACIONES MARCADORES INFLAMATORIOS-ADIPOCINAS Y PA-MAPA

R/ p-valor	IL 6	PCR	Adiponectina	Resistina	Ghrelina	Leptina	ICAM-1	VCAM-1
FC 24 horas	0,181 0,045	0,123 0,168	0,063 0,472	0,127 0,143	0,046 0,597	0,134 0,123	0,074 0,397	0,040 0,647
FC actividad	0,209 0,017	0,114 0,186	0,041 0,630	0,055 0,513	0,068 0,421	0,098 0,242	0,033 0,698	0,009 0,911
FC descanso	0,156 0,088	0,225 0,012	0,027 0,764	0,202 0,021	-0,008 0,925	0,317 **	0,201 0,022	0,127 0,150
P. pulso 24 horas	-0,334 **	-0,162 0,048	-0,082 0,306	0,056 0,483	-0,109 0,177	-0,003 0,967	-0,059 0,466	-0,193 0,016
P. pulso actividad	-0,355 **	-0,184 0,024	-0,128 0,108	0,091 0,255	-0,186 0,019	-0,039 0,630	-0,044 0,579	-0,132 0,098
P. pulso descanso	-0,277 **	-0,137 0,094	-0,058 0,471	0,060 0,453	-0,055 0,497	0,012 0,885	-0,016 0,845	-0,103 0,198

Correlación Spearman.

\*\* Correlación significativa nivel < 0,001 (bilateral)

\* Correlación significativa nivel < 0,01 (bilateral)

Tabla 75: DIFERENCIAS ENTRE OBESOS SEGÚN IMC

	Obesos IMC > 30,4 kg/m <sup>2</sup> (45)	Obesos IMC ≤ 30,4 kg/m <sup>2</sup> (51)	P-valor
FTI <sup>a</sup>	18,9 (16,1)	13,2 (13,3)	0,000**
% MG central <sup>a</sup>	45,4 (18)	38,2 (27)	0,000**
% MG visceral <sup>a</sup>	18,7 (29)	14,0 (22)	0,016
Glucemia media (mg/dl)	112,6 ± 10,5	109,1 ± 9,1	0,08
DE (mg/dl)	17,2 ± 4,2	15,1 ± 3,1	0,008*
CV %	15,3 ± 3,4	13,9 ± 2,9	0,045
TIR % (70-140)	89,9 ± 7,5	93,8 ± 5,7	0,006*
MAGE (mmol/L)	0,97 ± 0,2	0,97 ± 0,6	0,95
MODD (mmol/L)	0,88 ± 0,2	0,79 ± 0,4	0,18
ADRR (mmol/L)	4,6 ± 2,5	3,9 ± 3,1	0,26
MAG (mmol/L/h)	1,9 ± 0,6	1,8 ± 0,3	0,29
LBGI (mmol/L)	1,4 ± 1,8	1,2 ± 1,2	0,53
SD1=eM	3,2 ± 1	2,9 ± 0,6	0,27
SD2=EM	23,9 ± 6	21,2 ± 4,4	0,013
DFA	1,02 ± 0,05	0,99 ± 0,04	0,01
HbA1c	5,2 ± 0,2	5,2 ± 0,3	0,75
Glucemia ayunas	91,5 ± 7,4	89,3 ± 5,6	0,11
Insulina en ayunas <sup>a</sup>	18,3 (78)	10,4 (28)	0,002*
HOMA <sup>a</sup>	4,1 (17,5)	2,3 (6,5)	0,001**
QUICKI <sup>a</sup>	0,33 (0,5)	0,35 (0,3)	0,002*
Insulina total tras SOG <sup>a</sup>	356 (1483)	191 (933)	0,001**
Glucemia tras SOG <sup>a</sup>	122 (193)	113 (118)	0,18

	Obesos IMC < 30,4 kg/m <sup>2</sup> (45)	Obesos IMC ≤ 30,4 kg/m <sup>2</sup> (51)	P-valor
c-LDL	76,9 ± 23,7	89,4 ± 22,1	0,01
c-HDL	44,1 ± 7,9	49,7 ± 10,8	0,006*
TG <sup>a</sup>	100,6 (176)	94 (172)	0,10
GOT	22,9 ± 11	24 ± 8	0,59
GPT	22,1 ± 15,6	18,7 ± 9	0,21
GGT	16,3 ± 7,5	14,9 ± 5,6	0,30
Ácido úrico <sup>a</sup>	5,5 (3,8)	5,1 (6,8)	0,06
IL 6 <sup>a</sup>	3,8 (7)	2,9 (5)	0,07
PCR <sup>a</sup>	3,8 (16,5)	3,5 (57)	0,41
Adiponectina <sup>a</sup>	25,6 (103)	33,2 (193)	0,004*
Resistina <sup>a</sup>	105,7 (367)	92,4 (264)	0,51
Ghrelina <sup>a</sup>	31,9 (77)	33,7 (77)	0,69
Leptina <sup>a</sup>	25 (44,4)	16,6 (54,6)	0,007*
ICAM-1 <sup>a</sup>	457 (7639)	332 (7524)	0,79
VCAM-1 <sup>a</sup>	713 (772)	721 (1785)	0,63

a. Variables que no siguen distribución normal, descritas mediante mediana y rango, prueba estadística realizada U Man-Whitney. El resto de las variables presentan distribución normal, descritas media y DE, test T-Student.

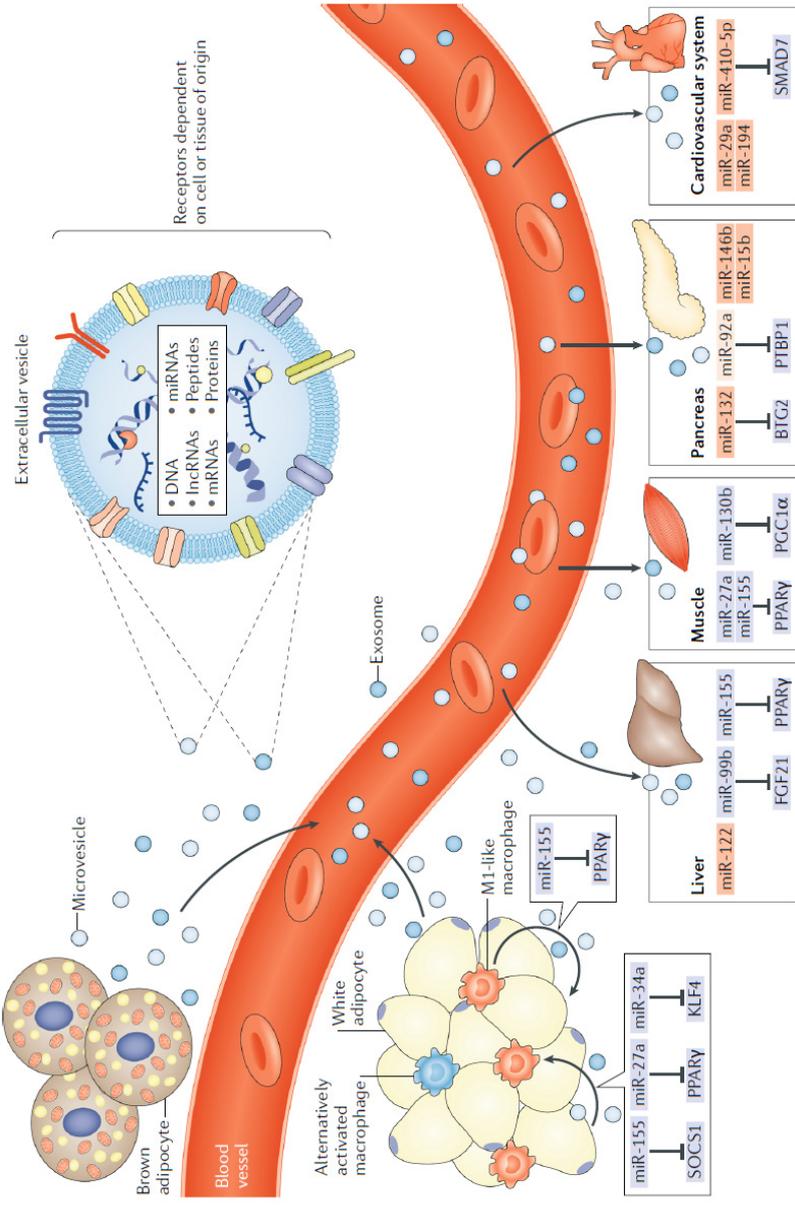
Tabla 76: DIFERENCIAS ENTRE OBESOS SEGÚN IMT

	Obesos > 18,7 (25)	Obesos IMT ≤ 18,7 (67)	P-valor
FTI <sup>a</sup>	17,3 (18)	13,2 (12)	0,000**
% MG central <sup>a</sup>	42,9 (26)	39 (26)	0,004*
% MG visceral <sup>a</sup>	16,8 (33)	15 (21,5)	0,33
Glucemia media (mg/dl)	111,3 ± 9,8	109,6 ± 10	0,42
DE (mg/dl)	16,7 ± 4,1	14,9 ± 2,6	0,04
CV %	15,0 ± 3,5	14,5 ± 3,2	0,01*
TIR % (70-140)	91,3 ± 7	93,3 ± 6,3	0,16
MAGE (mmol/L)	0,95 ± 0,2	1,0 ± 0,7	0,58
MODD (mmol/L)	0,84 ± 0,2	0,81 ± 0,4	0,59
ADRR (mmol/L)	4,4 ± 2,4	3,9 ± 3,5	0,47
MAG (mmol/L/h)	1,9 ± 0,5	1,8 ± 0,3	0,14
LBGI (mmol/L)	1,4 ± 1,6	1,1 ± 1,1	0,28
SD1=eM	3,2 ± 0,9	2,9 ± 0,6	0,11
SD2=EM	23,4 ± 5,9	20,8 ± 3,7	0,012
DFA	1,01 ± 0,05	1,0 ± 0,04	0,06
HbA1c	5,2 ± 0,2	5,2 ± 0,3	0,63
Glucemia ayunas	90,9 ± 6,5	89,1 ± 6,7	0,21
Insulina en ayunas <sup>a</sup>	15,8 (78)	11 (26)	0,056
HOMA <sup>a</sup>	3,5 (17,5)	2,4 (6)	0,037
QUICKI <sup>a</sup>	0,34 (0,05)	0,34 (0,02)	0,046
Insulina total tras SOG <sup>a</sup>	299 (1432)	137,5 (1326)	0,000**
Glucemia tras SOG <sup>a</sup>	128 (123)	108 (186)	0,000**

	Obesos IMT > 18,7 (25)	Obesos IMT ≤ 18,7 (67)	P-valor
c-LDL	79,1 ± 23,9	91,9 ± 20,8	0,014
c-HDL	46 ± 9,7	49 ± 10	0,17
TG <sup>a</sup>	97,5 (177)	96,5 (159)	0,98
GOT	24,4 ± 10,2	21,8 ± 8	0,23
GPT	21,5 ± 13,5	17,9 ± 10	0,20
GGT	15,9 ± 6,9	14,9 ± 5,7	0,46
Acido úrico <sup>a</sup>	5,6 (4,6)	5,1 (6,2)	0,21
IL 6 <sup>a</sup>	3,5 (7)	3 (4)	0,27
PCR <sup>a</sup>	3,4 (18,7)	4 (57)	0,043
Adiponectina <sup>a</sup>	27,5 (104)	33,7 (193)	0,25
Resistina <sup>a</sup>	99,6 (371)	96,9 (264)	0,61
Ghrelna <sup>a</sup>	33,1 (77)	32,6 (77)	0,36
Leptina <sup>a</sup>	22,8 (48)	16,5 (55)	0,01*
ICAM-1 <sup>a</sup>	417 (7639)	394 (7524)	0,89
VCAM-1 <sup>a</sup>	729 (1416)	651 (1560)	0,30

a. Variables que no siguen distribución normal, descritas mediante mediana y rango, prueba estadística realizada U Man-Whitney. El resto de las variables presentan distribución normal, descritas media y DE, test T-Student.

Figura 47: MICRO-RNAS IMPLICADOS EN LA INTERACCIÓN ENTRE EL TEJIDO ADIPOSITO CON OTROS TEJIDOS. Reproducido con permiso Springer Nature. Fuente Ji, C. 295



miRNAs con un fondo de color naranja oscuro son miRNAs circulantes asociados a la obesidad, origen no bien establecido. miR-92a (naranja claro) es secretado por el tejido adiposo marrón. lncRNA, RNAs no codificantes largos; PGC1 $\alpha$ , proliferador peroxisoma- receptor activado-  $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$ ; PPAR $\gamma$ , peroxisoma proliferador- receptor activado-  $\gamma$ .

Figura 48: DIFERENCIAS EN DISTRIBUCIÓN Y FUNCIÓN DEL TEJIDO ADIPOSO ENTRE MHO Y MUO.  
 Reproducido con permiso S. Karger AG, Basel. Fuente Goossens 2017.<sup>305</sup>

