

ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE EL ÁCIDO ÚRICO Y
LOS VALORES DE PRESIÓN ARTERIAL CLÍNICA Y
AMBULATORIA JUNTO A OTROS FACTORES DE RIESGO
CARDIOVASCULAR EN NIÑOS Y ADOLESCENTES
OBESOS.

Carolina Torres Chazarra



Universidad Miguel Hernández

Departamento de Farmacología, Pediatría y Química Orgánica

Directoras: Profesora Dña. Empar Lurbe Ferrer

Profesora Dña. Merche Juste Ruiz



A mi madre, Maruan y Carmen Navarro,
por todo lo que he aprendido de ellos.

Agradecimientos

A mi marido, sin su ayuda y apoyo este trabajo no habría sido posible.

A mis hijos, por las horas robadas para poder finalizar este trabajo.

A mi madre, porque gracias a su valentía, esfuerzo y dedicación he llegado a ser lo que soy.

A la Dra.Carmen Navarro por su confianza, consejos y apoyo a lo largo de toda mi trayectoria profesional.

A la Profesora Empar Lurbe y toda la Unidad de Riesgo Cardiovascular en Niños y Adolescentes del Hospital General Universitario de Valencia sin los que este trabajo no se podría haber llevado a cabo.

A la Profesora Merche Juste por su dedicación y colaboración en este trabajo.

A Ángel Barbié por su ayuda .

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL	VII
ABREVIATURAS	XI
ÍNDICE DE TABLAS	XIII
ÍNDICE DE FIGURAS	XVII
1-INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 LA OBESIDAD	3
1.1.1 Generalidades	3
1.1.2 Prevalencia de la obesidad	6
1.1.3 Definición de obesidad	12
1.1.4 Parámetros antropométricos para la evaluación de la obesidad.....	14
1.1.4.1 Medida de la masa grasa	14
1.1.4.2 El Índice de masa grasa.	15
a) Sistemas de clasificación del IMC.	16
b) Relación del IMC con la grasa corporal.....	18
c) Índice de masa corporal y el riesgo cardiovascular.....	18
1.1.4.3 Otras medidas antropométricas.	19
a) Pliegues cutáneos y perímetros.....	19
b) Perímetro de la cintura.	20
c) Relación cintura-cadera.	20
1.2 OTROS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR:INSULINA, PRESIÓN ARTERIAL Y ÁCIDO ÚRICO.	21
1.2.1 Insulina.	21
1.2.1.1 Sensibilidad/Resistencia a la insulina.....	21
1.2.1.2 Métodos de medida de la sensibilidad/resistencia a la insulina.....	22
1.2.1.3 Valores que definen la insulinoresistencia.	23
1.2.1.4 Insulinoresistencia y mecanismos fisiopatológicos relacionados.	24
a)Insulinoresistencia hepática.	27
b)Insulinoresistencia en el tejido adiposo.	30
c)Insulinoresistencia en el músculo esquelético.	31
d)Insulinoresistencia y alteración en la estructura y la función endotelial.	31
1.2.1.5 Insulinoresistencia y obesidad.....	32
1.2.1.6 Insulinoresistencia e hipertensión arterial.	33

a) Mecanismos responsables de la relación entre la insulina y la presión arterial.	34
1.2.2 Presión arterial.	35
1.2.2.1 Generalidades.	35
1.2.2.2 Técnicas de estudio de los componentes de la presión arterial.	35
a) Presión arterial clínica.	36
b) Presión arterial ambulatoria.	36
1.2.2.3 Presión arterial y obesidad.	38
a) Mecanismos responsables de la relación entre la obesidad y la presión arterial.	39
1.2.3 Ácido Úrico.	44
1.2.3.1 El ácido úrico como factor de riesgo cardiovascular.	44
1.2.3.2 Hiperuricemia y obesidad.	46
1.2.3.3 Hiperuricemia e hipertensión arterial.	46
a) Mecanismo fisiopatológico del ácido úrico como inductor de HTA.	49
1.2.3.4 Ácido úrico y el metabolismo hidrogenocarbonado.	50
2-HIPÓTESIS	53
3-OBJETIVOS	59
4-MATERIAL Y MÉTODOS	63
4.1 SUJETOS A ESTUDIO	65
4.1.1 Población a estudio	65
4.1.2 Diseño y procedimiento del estudio	65
4.1.3 Normas éticas	66
4.2 METODO	67
4.2.1 Somatometría	67
4.2.2 Medida de la PA clínica	68
4.2.3 Medida de la PA ambulatoria	68
4.2.4 Datos analíticos	70
4.2.5 Fórmula para estimar la resistencia a la insulina	70
4.2.6 Método estadístico	70
5-RESULTADOS	73
5.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO	75
5.1.1 Estudio descriptivo de los parámetros antropométricos	75
-En la población total	75
-Según el sexo	75
-Según los grupos de edad	76

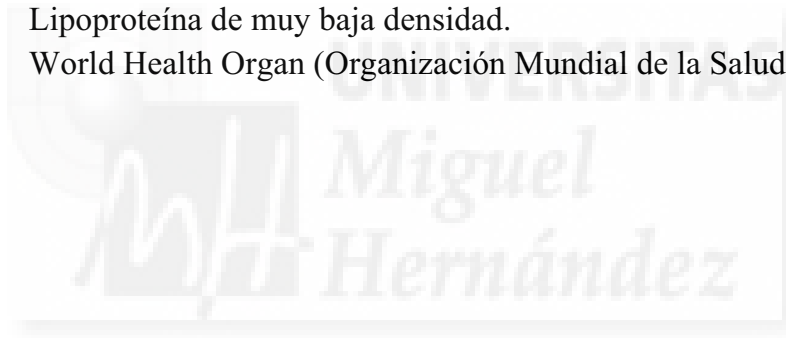
5.1.2 Estudio descriptivo de los parámetros correspondientes al metabolismo hidrocarbonado y lipídico.	77
-En la población total	77
-Según el sexo	77
-Según los grupos de edad	78
5.1.3 Estudio descriptivo de los parámetros correspondientes a la presión arterial.	78
-En la población total	78
-Según el sexo	79
-Según los grupos de edad	80
5.2 ESTUDIO ESTADÍSTICO DE LA RELACIÓN DEL ÁCIDO ÚRICO CON OTROS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR	81
5.2.1 Estudio comparativo según terciles de ácido úrico con otros factores de riesgo cardiovascular	81
5.2.1.1 Estudio comparativo según los terciles de ácido úrico de los parámetros antropométricos	81
-En la población total	81
-Según el sexo	82
-Según los grupos de edad	85
5.2.1.2 Estudio comparativo según los terciles de ácido úrico de los parámetros correspondientes al metabolismo hidrocarbonado y lipídico.	87
-En la población total	87
-Según el sexo	89
-Según los grupos de edad	92
5.2.1.3 Estudio comparativo según los terciles de ácido úrico de los parámetros correspondientes a la presión arterial	94
-En la población total	94
-Según el sexo	97
-Según los grupos de edad	100
5.2.2 Estudio de correlaciones del ácido úrico con otros factores de riesgo cardiovascular.	105
5.2.2.1 Estudio de correlaciones con los parámetros antropométricos.....	105
-En la población total	105
-Según el sexo	106
-Según los grupos de edad	109

5.2.2.2 Estudio de correlaciones con los parámetros correspondientes al metabolismo hidrocarbonado y lipídico.	111
-En la población total	111
-Según el sexo	113
-Según los grupos de edad	115
5.2.2.3 Estudio de correlaciones con a la presión arterial.	117
-En la población total	117
-Según el sexo	119
-Según los grupos de edad	121
5.3 ESTUDIO DE REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE	124
5.4 ANEXO 1	129
5.5 ANEXO 2	137
6-DISCUSIÓN	167
6.1 DISCUSIÓN DE MÉTODO	169
6.2 DISCUSIÓN DE RESULTADOS	171
6.2.1 Parámetros antropométricos	171
6.2.2 Otros factores de riesgo cardiovascular	172
7-CONCLUSIONES	181
8-BIBLIOGRAFIA	185

ABREVIATURAS

AII:	Angiotensia II
ADO:	Adenosina
ADP:	Adenosin difosfato
AMP:	Adenosin monofosfato
ANOVA:	Análisis de la varianza.
AP1:	Factor de transcripción (Activator Protein 1)
BMI:	Body Mass Index (Índice de Masa Corporal)
CDC:	Centers of Disease Control
CoA:	Coenzima A
CPT-1:	Enzima Carnitina palmitotransferasa
COX-2:	Ciclooxigenasa 2
DEXA:	Dual –energy x-ray absorptiometry
DM:	Diabetes Mellitus
Erk ^½ :	Extracellular signal-regulated kinases
F1P:	fructosa-1-fosfato
Fig:	Figura
FOX01:	Forkhead box protein01
FR:	Frecuencia cardiaca
HDL:	Lipoproteína de alta densidad
HOMA:	Análisis del modelo homeostático (Homeostasis Model Assessment)
HTA:	Hipertensión arterial
IMC:	Índice de Masa Corporal
IRS-1:	Insulin Receptor Substrate -1.
JNK-1:	Quinasas c-Jun N-terminal
LDL:	Lipoproteína de baja densidad
Log:	Logaritmo
MPC-1:	Mitochondrial pyruvate carrier 1
NF-KB:	Factor de transcripción (Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)
OITF:	International Obesity Taskforce
OMS:	Organización Mundial de la Salud
PA:	Presión arterial
PAD:	Presión arterial diastólica
PAS:	Presión arterial sistólica
PCK:	Protein Kinase C

PCR: Proteínas C reactiva
PDGF: Factor de crecimiento plaquetario (Platelet-derived growth factors)
QUICKI: Índice de sensibilidad a la insulina cuantitativo (Quantitative Insulin-sensitivity Check Index)
RCV: Riesgo cardiovascular
ROS: Reactive Oxygen species (Radicales libres de oxígeno)
SM: Síndrome metabólico
SNS: Sistema Nervioso Simpático
SOG: Sobrecarga oral de glucosa
SRAA: Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
SREBP: Sterol Regulatory Element Binding Proteins
SS: Pliegue subescapular
TG: Triglicéridos
Tri: Pliegue tricipital
URAT-1: Canal Transportador de urato
VLDL: Lipoproteína de muy baja densidad.
WHO: World Health Organ (Organización Mundial de la Salud)



ÍNDICE DE TABLAS DE LA INTRODUCCIÓN

Tabla 1. Estudios en población española de la Prevalencia de la Obesidad en niños y adolescentes.	10
Tabla 2. Prevalencia de obesidad en población infantil y juvenil española (2-24 años) por grupos de edad y sexo (estudio enKid) según los criterios de Cole et al y según los percentiles 85 y 97 de Orbegozo, 1988.	11
Tabla 3. Funcación Thao. Programa de prevención de la obesidad infantil en los municipios.	12
Tabla 4. Estimación cuantitativa de grasa corporal (Ec.Slaughter).	19
Tabla 5. Valores de Índice de Homa para establecer insulinoresistencia según diferentes estudios.	24
Tabla 6. Estudios pediátricos del SM usando criterios modificados de la ATP III.	25
Tabla 7. Estudios pediátricos del SM usando criterios modificados de la OMS.	26

ÍNDICE DE TABLAS DE LOS RESULTADOS

Tabla 1. Parámetros antropométricos en la población total	75
Tabla 2. Parámetros antropométricos según el sexo.	76
Tabla 3. Parámetros antropométricos según los grupos de edades.	76
Tabla 4. Parámetros del perfil lipídico y el metabolismo hidrocarbonado en la población total.	77
Tabla 5. Parámetros perfil lipídico y metabolismo hidrocarbonado según el sexo	77
Tabla 6. Parámetros perfil lipídico y metabolismo hidrocarbonado según los grupos de edades	78
Tabla 7. Parámetros de presión arterial en la población total.	79
Tabla 8. Parámetros de presión arterial según el sexo.	79
Tabla 9. Parámetros de presión arterial según los grupos de edad.	80
Tabla 10. Ácido úrico categorizado	81
Tabla 11. Estudio de los Parámetros antropométricos en la población total	82
Tabla 12. Estudio de los Parámetros antropométricos en los hombres.	83
Tabla 13. Estudio de los Parámetros antropométricos en las mujeres.	83
Tabla 14. Estudio de los parámetros antropométricos en el grupo de edades entre 10 y 14 años	85

Tabla 15. Estudio de los parámetros antropométricos en el grupo de edades entre 15 y 18 años. .	86
Tabla 16. Estudio del metabolismo hidrocarbonado y el perfil lipídico según los terciles de úrico en la población total	87
Tabla 17. Estudio del metabolismo hidrocarbonado y el perfil lipídico según los terciles de úrico en los hombres.	89
Tabla 18. Estudio del metabolismo hidrocarbonado y el perfil lipídico según los terciles de úrico en las mujeres.....	89
Tabla 19. Estudio del metabolismo hidrocarbonado y el perfil lipídico según los terciles de úrico en el grupo de edad entre 10 y 14 años.....	92
Tabla 20. Estudio del metabolismo hidrocarbonado y el perfil lipídico según los terciles de úrico en el grupo de edad entre 15 y 18 años.....	93
Tabla 21. Estudio de la presión arterial según los terciles de ácido úrico en la población total	94
Tabla 22. Comparaciones múltiples de las diferencias significativas de la presión arterial en la población total.....	95
Tabla 23. Estudio de la presión arterial según los terciles de úrico en los hombres.....	97
Tabla 24. Estudio de la presión arterial según los terciles de úrico en las mujeres.	97
Tabla 25. Comparaciones múltiples de las diferencias significativas de la presión arterial en los hombres.....	98
Tabla 26. Estudio de la presión arterial según los terciles de úrico en el grupo de edades entre 10 y 14 años.	100
Tabla 27. Estudio de la presión arterial según los terciles de úrico en el grupo de edades entre 15 y 18 años.	101
Tabla 28. Correlación de los parámetros antropométricos con el ácido úrico en la población total.	105
Tabla 29. Correlación de los parámetros antropométricos con el ácido úrico en los hombres.....	108
Tabla 30. Correlación de los parámetros antropométricos con el ácido úrico en las mujeres.	107
Tabla 31. Correlación de los parámetros antropométricos con el ácido úrico en el grupo de edades de 10 a 14 años.....	109
Tabla 32. Correlación de los parámetros antropométricos con el ácido úrico en el grupo de edades de 15 a 18 años.....	110

Tabla 33. Correlación del metabolismo hidrocarbonado y el perfil lipídico con el ácido úrico en la población total.	111
Tabla 34. Correlación del metabolismo hidrocarbonado y el perfil lipídico con el ácido úrico en los hombres.	113
Tabla 35. Correlación del metabolismo hidrocarbonado y el perfil lipídico con el ácido úrico en las mujeres.	113
Tabla 36. Correlación del metabolismo hidrocarbonado y el perfil lipídico con el ácido úrico en el grupo de edades entre los 10 y 14 años.	115
Tabla 37. Correlación del metabolismo hidrocarbonado y el perfil lipídico con el ácido úrico en el grupo de edades entre los 15 y 18 años.	116
Tabla 38. Correlación de la presión arterial con el ácido úrico en la población total.	117
Tabla 39. Correlación de la presión arterial con el ácido úrico en los hombres.	119
Tabla 40. Correlación de la presión arterial con el ácido úrico en las mujeres.	120
Tabla 41. Correlación de la presión arterial con el ácido úrico en el grupo de edades entre los 10 y 14 años.	121
Tabla 42. Correlación de la presión arterial con el ácido úrico en el grupo de edades entre los 15 y 18 años.	122
Tabla 43. Estudio de regresión lineal múltiple por el método Stepwise.	125
Tabla 44. Coeficientes de correlación.	126
Tabla 45. ANOVA del modelo de regresión lineal múltiple.	127
Tabla 46. Comparaciones múltiples de las diferencias significativas de los parámetros antropométricos en la población total. Anexo 1.	129
Tabla 47. Comparaciones múltiples de las diferencias significativas de los parámetros antropométricos en los hombres. Anexo 1.	130
Tabla 48. Comparaciones múltiples de las diferencias significativas de los parámetros antropométricos en las mujeres. Anexo 1.	131
Tabla 49. Comparaciones múltiples de las diferencias significativas de los parámetros antropométricos en el grupo de edad entre 10 y 14 años. Anexo 1.	132
Tabla 50. Comparaciones múltiples de las diferencias significativas del metabolismo hidrocarbonado y el perfil lipídico en la población total. Anexo 1.	133
Tabla 51. Comparaciones múltiples de las diferencias significativas del metabolismo hidrocarbonado y el perfil lipídico en los hombres. Anexo 1.	133

Tabla 52. Comparaciones múltiples de las diferencias significativas del metabolismo hidrocarbonado y el perfil lipídico en las mujeres. Anexo 1	134
Tabla 53. Comparaciones múltiples de las diferencias significativas del metabolismo hidrocarbonado y el perfil lipídico en el grupo de edades entre 10 y 14 años. Anexo 1	134
Tabla 54. Comparaciones múltiples de las diferencias significativas de la presión arterial en el grupo de edades entre 10 y 14 años. Anexo 1	135
Tabla 55. Comparaciones múltiples de las diferencias significativas de la presión arterial en el grupo de edades entre 15 y 18 años. Anexo 1	136



ÍNDICE DE FIGURAS DE LA INTRODUCCIÓN

Figura 1. Prevalencia de ECV asociada a proyecciones de futura obesidad de adultos a partir de la tasa actual de adolescentes.	3
Figura 2. Evolución de los percentiles del IMC (k/m ²) en niños de 10 años. 1979-2006. Curvas de Gauss progresivamente a la derecha. El Estudio GALINUT.	4
Figura 3. IMC (K/m ²) de niños/as (7-13 años) y riesgo de ECV (fatal y no fatal) de adultos (≥25 años). Ratio de riesgo por 1 unidad de incremento en IMC z-score de 7-13 años.....	5
Figura 4. WHO. The challenge of obesity in the who European Region the estrategias for response.	7
Figura 5. Prevalence of overweight and obesity in children and Adolescents. Prevalencia del sobrepeso (incluida la obesidad) en niños de 11 años en 36 países y áreas de la región Europea. 20005/2006.	8
Figura 6. Prevalence of overweight and obesity in children and Adolescents. Prevalencia del sobrepeso (incluida la obesidad) en niños de 13 años en el 2001 y 2005. en 31 países y áreas de la Región Europea.	9
Figura 7. Mecanismo fisiopatológico propuesto para el desarrollo de la Insulinorresistencia hepática.....	29
Figura 8. Implicación de la fructosa en el desarrollo de la insulinorresistencia.	30
Figura 9. Monitor de PA ambulatoria.	38
Figura 10. Mecanismos responsables de la relación obesidad e HTA.	40
Figura 11. Relación de la hiperleptinemia con el desarrollo de HTA.	43
Figura 12. Implicación del ácido úrico en los mecanismos celulares de la disfunción endotelial.	48

ÍNDICE DE FIGURAS DE LOS RESULTADOS

Fig 1. Diagramas de cajas de la talla según los terciles de úrico analizado según el sexo.....	84
Fig 2. Diagramas del IMC según los terciles de úrico analizado según el sexo.	84
Fig 3. Diagrama de cajas de la peso según los terciles úrico en la población total. Anexo 2	137
Fig 4. Diagrama de cajas de la talla según los terciles úrico en la población total. Anexo 2.....	137
Fig 5. Diagrama de cajas del perímetro de la cintura según los terciles úrico en la población total. Anexo 2.	138
Fig 6. Diagrama de cajas del IMC según los terciles úrico en la población total. Anexo 2.....	138

Fig 7. Diagramas de cajas del peso según los terciles de úrico analizado según el sexo. Anexo 2.	139
Fig 8. Diagramas de cajas del perímetro de la cintura según los terciles de úrico analizado según el sexo. Anexo 2.	140
Fig 9. Diagramas de cajas del Z-Score del IMC según los terciles de úrico analizado según el sexo. Anexo 2.	141
Fig 10. Diagramas de cajas del peso según los terciles de úrico analizado según el los grupos de edad. Anexo 2.	142
Fig 11. Diagramas de cajas del perímetro de la cintura según los terciles de úrico analizado según el los grupos de edad. Anexo 2.	143
Fig 12. Diagrama de cajas de la talla según los terciles de úrico analizado según los grupos de edad. Anexo 2.	144
Fig 13. Diagrama de cajas del IMC según los terciles de úrico analizado según los grupos de edad. Anexo 2.	145
Fig 14. Diagrama de cajas del Z-Score del IMC según los terciles de úrico analizado según los grupos de edad. Anexo 2.	146
Fig 15. Diagrama de cajas del colesterol HDL según los terciles úrico en la población total.	88
Fig 16. Diagrama de cajas de los triglicéridos según los terciles úrico en la población total.	88
Fig 17. Diagramas de cajas del HDL colesterol según los terciles de úrico analizado según el sexo.	90
Fig 18. Diagramas de cajas de los triglicéridos según los terciles de úrico analizado según el sexo.	91
Fig 19. Diagramas de cajas de la insulina basal según los terciles de úrico analizado según el sexo.	91
Fig 20. Diagramas de cajas del Índice de Homa según los terciles de úrico analizado según el sexo.	92
Fig 21. Diagramas de cajas del colesterol HDL según los terciles de úrico analizado según los grupos de edad. Anexo 2.	147
Fig 22. Diagramas de cajas los triglicéridos según los terciles de úrico analizado según los grupos de edad. Anexo 2.	148
Fig 23. Diagrama de cajas de la PAS ambulatoria 24 horas según los terciles úrico en la población total.	96

Fig 24. Diagrama de cajas de la PAS ambulatoria noche según los terciles úrico en la población total.....	96
Fig 25. Diagramas de cajas de la PAS ambulatoria 24 horas según los terciles de úrico analizado según el sexo	99
Fig 26. Diagramas de cajas de la PAS ambulatoria día según los terciles de úrico analizado según el sexo.....	99
Fig 27. Diagramas de cajas de la PAS ambulatoria 24 horas según los terciles de úrico analizado según los grupos de edad.....	103
Fig 28. Diagramas de cajas de la PAS ambulatoria día según los terciles de úrico analizado según los grupos de edad.	103
Fig 29 Representación gráfica del comportamiento de la PAS ambulatoria según los terciles de ácido úrico en la población total.....	104
Fig 30 Representación gráfica del comportamiento de la PAS ambulatoria según los terciles de ácido úrico en los hombres.....	104
Fig 31. Diagrama de cajas de la PAS clínica según los terciles úrico en la población total. Anexo 2.	149
Fig 32. Diagrama de cajas de la PAS día según los terciles úrico en la población total. Anexo 2.	150
Fig 33. Diagramas de cajas de la PAS clínica según los terciles de úrico analizado según el sexo. Anexo2.	151
Fig 34 Diagramas de cajas de la PAS ambulatoria noche según los terciles de úrico analizado según el sexo. Anexo 2.....	152
Fig 35. Diagramas de cajas de la PAS clínica según los terciles de úrico analizado según los grupos de edad. Anexo 2.	153
Fig 36. Diagramas de cajas de la PAS ambulatoria noche según los terciles de úrico analizado según los grupos de edad. Anexo 2.	154
Fig 37. Correlación del ácido úrico con el peso en la población total.	105
Fig 38. Correlación del ácido úrico con el perímetro de la cintura en la población total.	106
Fig 39. Correlación del ácido úrico con la talla en los hombres.	107
Fig 40. Correlación del ácido úrico con la talla en las mujeres.....	108
Fig 41. Correlación del ácido úrico con el IMC en los hombres.....	108
Fig 42. Correlación del ácido úrico el IMC en las mujeres.....	109

Fig 43. Correlación del ácido úrico con el peso en el grupo de edades entre 10 y 14 años.	110
Fig 44. Correlación del ácido úrico con el perímetro de la cintura en el grupo de edades entre 10 y 14 años.	110
Fig 45. Correlación del ácido úrico con la talla en la población total. Anexo 2.	155
Fig 46 Correlación del ácido úrico con el IMC en la población total. Anexo 2.....	155
Fig 47 . Correlación del ácido úrico con el peso en los hombres. Anexo 2.	156
Fig 48. Correlación del ácido úrico con el peso en las mujeres. Anexo 2.	156
Fig 49. Correlación del ácido úrico con el perímetro de la cintura en los hombres. Anexo 2..	157
Fig 50. Correlación del ácido úrico con el perímetro de la cintura en las mujeres. Anexo 2. .	157
Fig 51. Correlación del ácido úrico con la talla en el grupo de edades entre 10 y 14 años. Anexo 2.	158
Fig 52. Correlación del ácido úrico con el IMC en el grupo de edades entre 10 y 14 años. Anexo 2.	158
Fig 53. Correlación del ácido úrico con el Índice de Homa en la población total	111
Fig 54. Correlación del ácido úrico con el HDL colesterol en la población total.	112
Fig 55. Correlación del ácido úrico con los triglicéridos en la población total.....	112
Fig 56. Correlación del ácido úrico con el HDL colesterol en los hombres.	114
Fig 57. Correlación del ácido úrico con la insulina basal en las mujeres.....	114
Fig 58. Correlación del ácido úrico el Índice de Homa en las mujeres.....	115
Fig 59. Correlación del ácido úrico con los triglicéridos en los hombres. Anexo 2.....	159
Fig 60. Correlación del ácido úrico con el HDL colesterol en el grupo de edades entre los 10 y 14 años. Anexo 2.	159
Fig 61. Correlación del ácido úrico con el Índice de Homa en el grupo de edades entre los 10 y 14 años. Anexo 2.	160
Fig 62 . Correlación del ácido úrico con los triglicéridos en el grupo de edades entre los 10 y 14 años. Anexo 2.	160
Fig 63. Correlación del ácido úrico con la PAS ambulatoria 24 horas en la población total.....	118
Fig 64. Correlación del ácido úrico con la PAS ambulatoria noche en la población total.....	118

Fig 65. Correlación del ácido úrico con la PAS ambulatoria 24 h en las mujeres.	120
Fig 66. Correlación del ácido úrico con la PAS ambulatoria noche en las mujeres.	121
Fig 67. Correlación del ácido úrico con la PAS ambulatoria 24 horas en el grupo de 15 hasta 18 años.....	122
Fig 68. Correlación del ácido úrico con la PAS ambulatoria día en el grupo de 15 hasta 18 años.	123
Fig 69. Correlación del ácido úrico con la PAS ambulatoria noche en el grupo de 15 hasta 18 años.....	123
Fig 70. Correlación del ácido úrico con la PAS clínica en la población total. Anexo 2.	161
Fig 71. Correlación del ácido úrico con la PAS ambulatoria día en la población total. Anexo 2.	161
Fig 72. Correlación del ácido úrico con la PAS clínica en los hombres. Anexo 2.	162
Fig 73. Correlación del ácido úrico con la PAS ambulatoria 24 h en los hombres. Anexo 2....	162
Fig 74 . Correlación del ácido úrico con la PAS ambulatoria día en los hombres. Anexo 2.	163
Fig 75. Correlación del ácido úrico con la PAS ambulatoria noche en los hombres. Anexo 2.	163
Fig 76. Correlación del ácido úrico con la FC clínica en los hombres. Anexo 2.....	164
Fig 77. Correlación del ácido úrico con la FC 24 horas en los hombres. Anexo 2.....	164
Fig 78. Correlación del ácido úrico con la FC ambulatoria día en los hombres. Anexo 2.....	164
Fig 79 . Correlación del ácido úrico con la PAS clínica en el grupo de 10 hasta 14 años. Anexo 2.	165
Fig 80. Correlación del ácido úrico con la PAS ambulatoria 24 horas en el grupo de 10 hasta 14 años. Anexo 2.	165
Fig 81. Correlación del ácido úrico con la PAS ambulatoria día en el grupo de 10 hasta 14 años. Anexo 2.	166
Fig 82. Correlación del ácido úrico con la PAS ambulatoria noche en el grupo de 10 hasta 14 años.....	166

ÍNDICE DE FIGURAS DE LA DISCUSIÓN

Fig 1. Relación del ácido úrico con la obesidad, factores hemodinámicos y metabólicos.	179
---	-----

1.INTRODUCCIÓN



1.1. LA OBESIDAD

1.1.1 GENERALIDADES

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en los países desarrollados, los procesos fisiopatológicos y los factores de riesgo asociados a su desarrollo comienzan en la infancia, siendo las principales la arterioesclerosis subclínica y las enfermedades coronarias.

El sobrepeso y la obesidad son responsables del 80% de los casos de DM mellitus tipo 2, del 35% de la cardiopatía isquémica y del 55% de la enfermedad hipertensiva en los adultos de la región europea, causando aproximadamente 1 millón de muertes al año (*WHO,2007*). Bibbins y colaboradores pusieron de manifiesto que la obesidad de los adolescentes del año 2000 proyectada 35 años en el futuro arrojaría un aumento de ésta hasta el 30-37% en los hombres y del 34-44% en las mujeres, estimando que para el año 2035 la prevalencia de las enfermedades cardiovasculares aumentaría hasta cifras del 5-16% con más de 100.000 casos atribuibles al incremento de la obesidad (fig 1) (*Bibbins-Doming y cols 2007*).

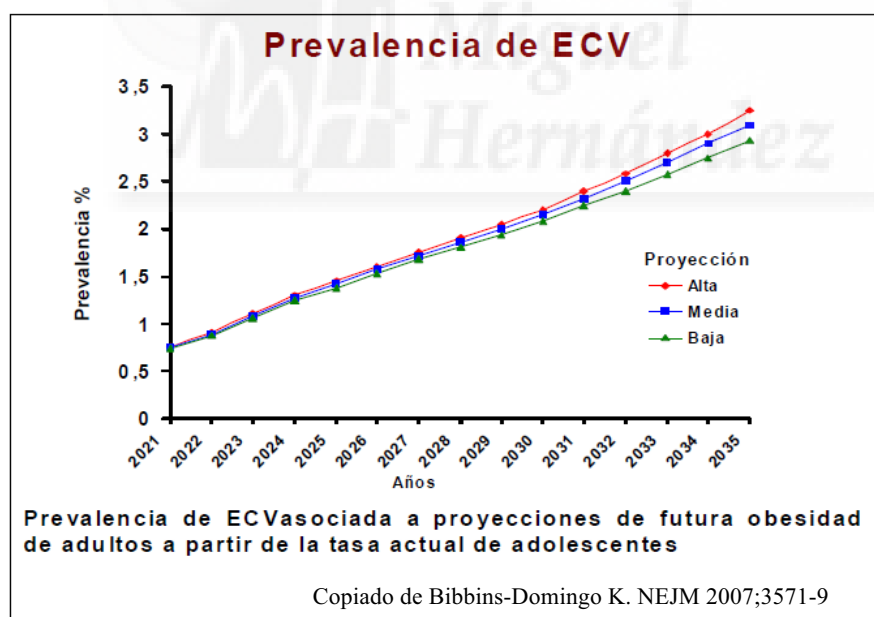


Fig 1.

La epidemia mundial de la obesidad en niños progresa alarmantemente, habiéndose duplicado o triplicado su prevalencia en los países desarrollados en los últimos 25 años, como así lo refleja la evolución de los percentiles del IMC en los niños correspondientes a las últimas décadas (Fig 2). (Tojo R, y cols.2008).

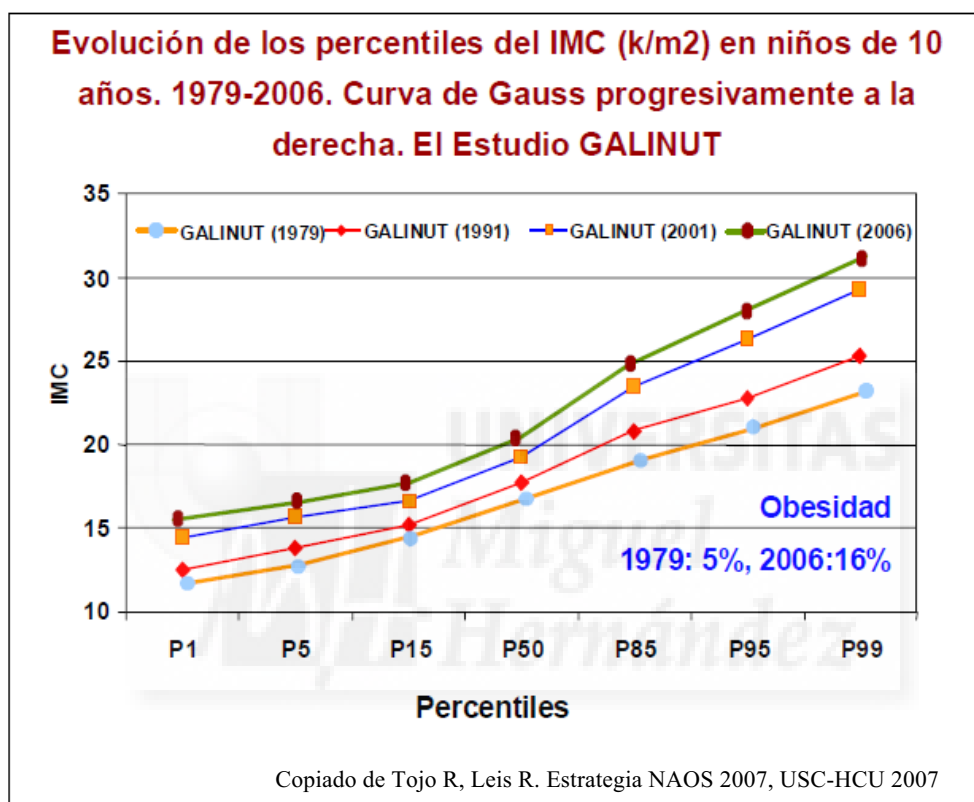


Fig 2.

La obesidad en los niños y muy especialmente en los adolescentes tiende a perpetuarse a lo largo de la vida (Christakis NA y cols, 2007), aumentando el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares. En el año 2007 se publicó en el *New England Journal Medicine* un trabajo realizado en una cohorte de 139.857 niños y 136.978 niñas escolares de 7 a 13 años de edad, nacidos en la ciudad de Copenhage entre 1930 y 1976, en los que se midió su crecimiento y el IMC, así como la presencia de enfermedad coronaria a partir de los 25 años de edad. Sus resultados mostraron que el riesgo de un evento cardiovascular en el adulto, aumentaba significativamente por cada unidad de incremento del IMC (Z-score) a la edad de 7-13 años y este efecto se incrementaba al avanzar la edad del niño, siendo algo menos evidentes los resultados en las niñas (Fig 3) (Baker JL y cols 2007).

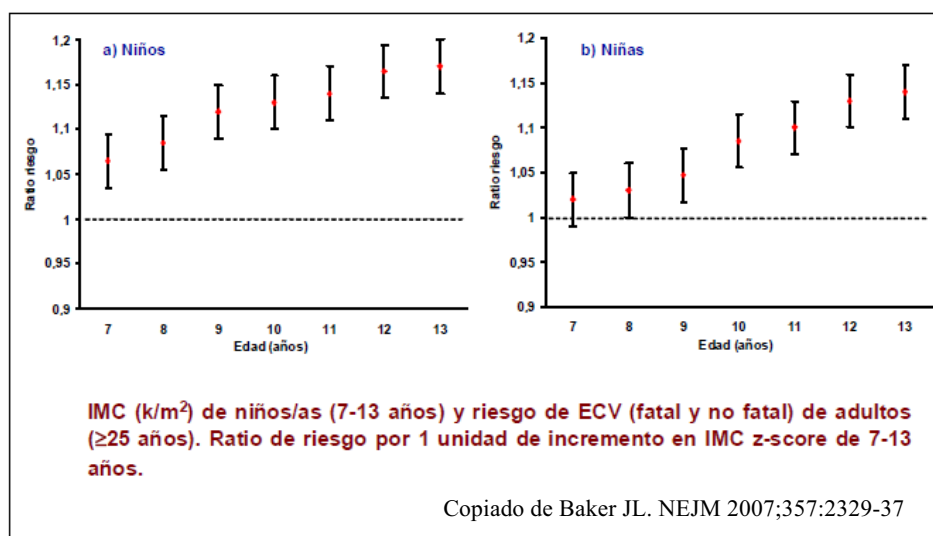


Fig. 3

Dada la relación directa de la salud del adulto con la salud del niño, es totalmente necesario establecer estrategias de prevención e intervención en esta etapa inicial de la vida, siendo responsabilidad tanto de las familias, como de los profesionales de la salud y de los poderes públicos. Es por ello que se han elaborado diversos documentos y estrategias para combatir la epidemia de la obesidad. En el año 2004, la OMS aprobó un plan basado en estrategias globales en la dieta, la actividad física y otras conductas saludables (*WHO, 2004*).

En el 2005 se publicó el Libro Verde para impulsar la alimentación sana y la actividad física con el fin de prevenir en Europa el exceso de peso, la obesidad y las enfermedades crónicas. Posteriormente en el 2006 se confeccionó la Carta Europea contra la obesidad (*WHO, 2006*) y en el 2007 la Comisión de las Comunidades Europeas de la OMS publicó el Libro Blanco “Estrategia para Europa sobre los problemas de salud relacionados con la alimentación, el sobrepeso y la obesidad (*Commission of the European communities, 2007*). En España, el Ministerio de Sanidad y Consumo en el año 2005, para detener la tendencia ascendente de la obesidad, impulsó la estrategia NAOS, con la finalidad de promocionar la alimentación saludable y prevenir el sedentarismo (*Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Estrategia Naos 2005*). En el curso 2006-2007 se inició el programa PERSEO (*Ministerio de sanidad servicios sociales e igualdad. Estrategia naos. Programa Perseo 2007*) dirigido a escolares de 6 a 10 años, para promover hábitos alimentarios saludables, estimular la práctica de actividad física regular y prevenir la aparición de obesidad y otras enfermedades.

En nuestra comunidad, en el Mapa Estratégico del Plan de Salud 2010-2013 se describen los objetivos para conseguir mejores oportunidades de vida sana, como son mejorar los hábitos y estilos de vida (*Conselleria de Sanitat, 2011*).

1.1.2 PREVALENCIA DE LA OBESIDAD

La prevalencia de la obesidad en niños y adolescentes se está incrementando en todo el mundo y se ha configurado en los últimos años como un importante problema de salud pública por las dimensiones adquiridas y por su tendencia creciente en la mayoría de los países desarrollados. A pesar de que las cifras son difíciles de estimar y comparar, por los problemas metodológicos en la definición de obesidad y las diferentes características socioeconómicas y culturales de las poblaciones estudiadas, su elevada prevalencia y la tendencia a su incremento en los países desarrollados es un hecho plenamente comprobado.

La Organización Mundial de la Salud da muestras de este cambio en la manera de afrontar la obesidad, que la ha considerado como la “epidemia del siglo XXI” por las dimensiones que ha adquirido y por su impacto sobre la morbilidad, la calidad de vida y el gasto. Los últimos datos de la IOTF americana correspondientes a 2010 estiman que la obesidad ha alcanzado proporciones epidémicas mundiales: 1.000 millones de adultos padecen sobrepeso y alrededor de 475 millones son obesos. Asimismo, la IOTF estima que hasta 200 millones de niños en edad escolar (5-17 años) tienen sobrepeso u obesidad. A eso tendríamos que añadir que, según la OMS, en 2010 alrededor de 43 millones de niños menores de 5 años tenían sobrepeso. En la Unión Europea (UE-27), aproximadamente el 60% de los adultos y más del 20% de los niños en edad escolar tienen sobrepeso o son obesos. Esto equivale a alrededor de 260 millones de adultos y más de 12 millones de niños (*García M y cols 2011*).

En los países europeos a finales de los años 80 y principios de los 90 la prevalencia de obesidad no superaba el 2%. Por ejemplo, en Francia en el año 1992 en sus niñas era del 1,6% y en el año 2000 del 4,4%. En Alemania en 1982 era del 1,8%, aumentando hasta el 2,8% en 1997. Y en Finlandia en 1997 se situaba en un 1,1% para los niños y de 0,4% para las niñas, ascendiendo en 1999 hasta el 2,7% y 1,4% para las niñas y niños respectivamente (*Lissau I y cols 2004*). Estas cifras son visiblemente superponibles en otros países europeos (Fig 4), como así los muestran las figuras 5 y 6, siendo realmente preocupante la estimación de la posible evolución de la prevalencia del sobrepeso y obesidad de no oponerse.

- Introducción -

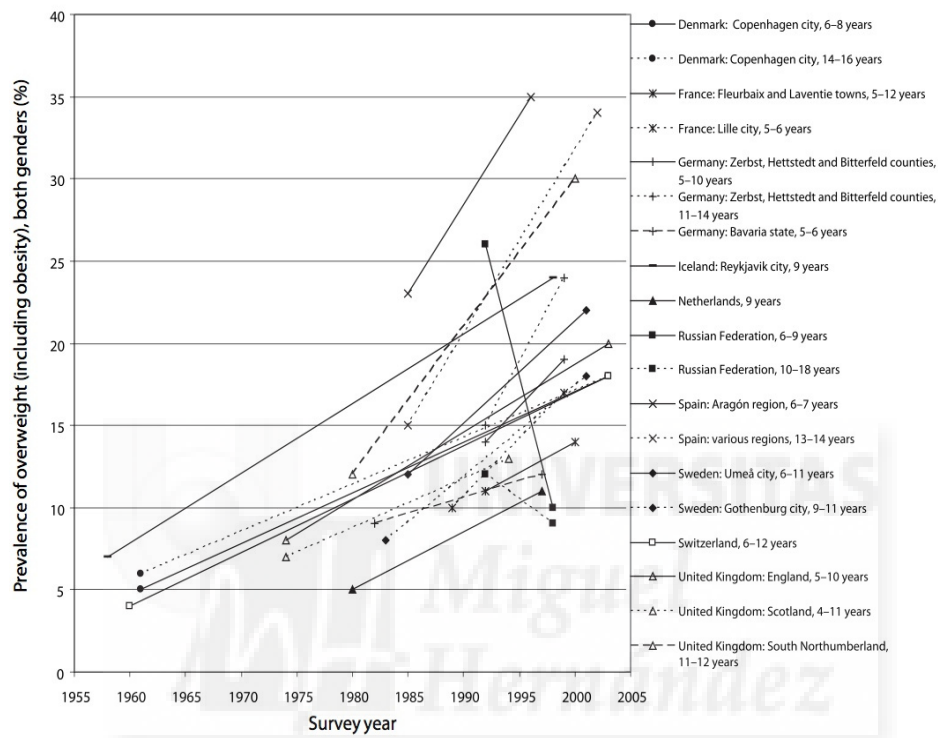


Fig 4. WHO. The challenge of obesity in the who European Region the estrategias for response.Copenhagen:Branca F Nikogosain H, Lobstein T. 2007 [consultado 22-04-2013]. Disponible en <http://www.euro.who.int/pubrequest>.

- Introducción -

Prevalencia del sobrepeso (incluida la obesidad) en niños de 11 años en 36 países y áreas de la región Europea. 20005/2006

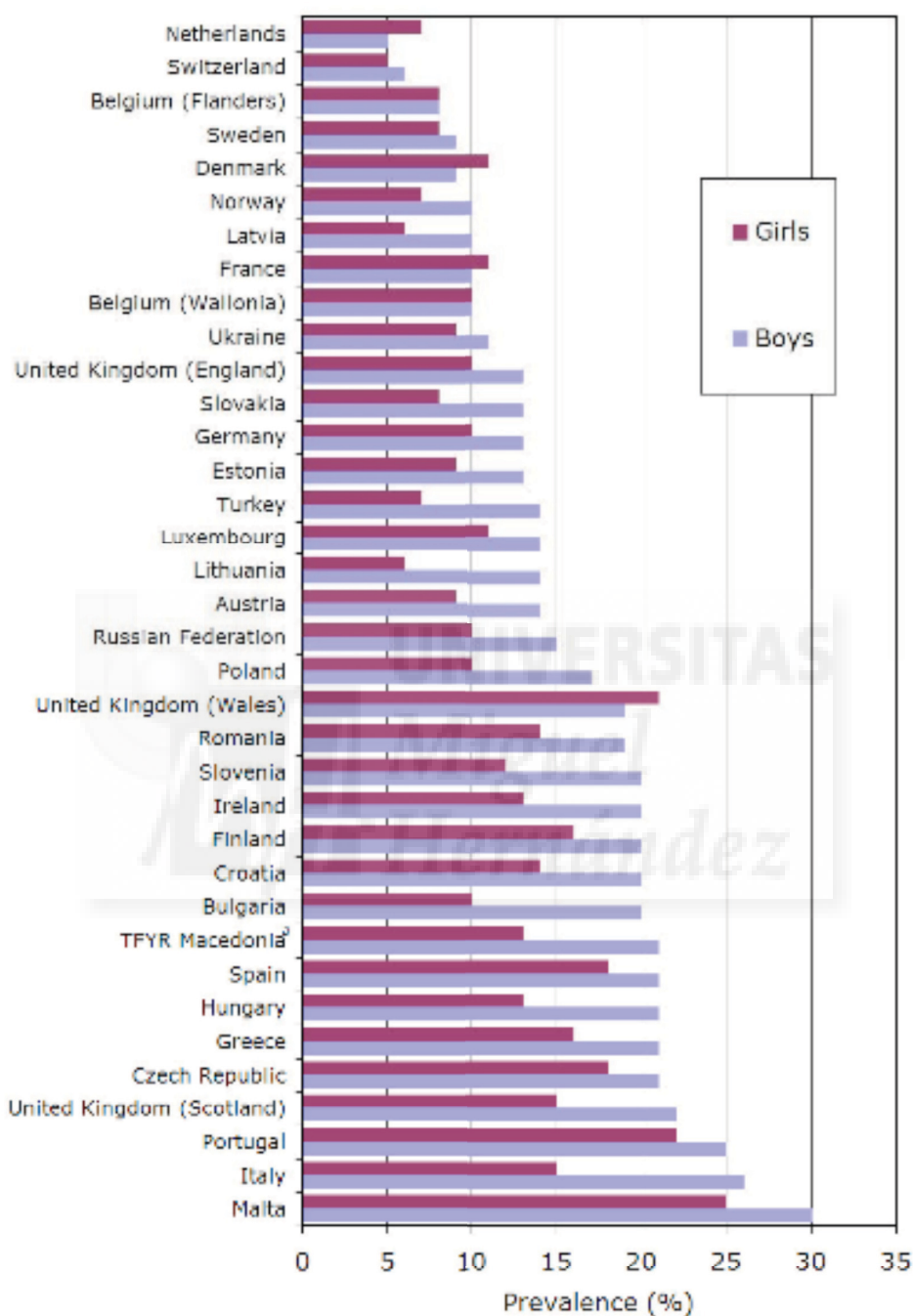


Fig 5. Prevalence of overweight and obesity in children and Adolescents. Fact Sheet 2.3. December 2009.CODE:RPG2_HOUS_E2.[consultado 22-04-2013]. Disponible en <http://www.euro.who.int>

- Introducción -

Prevalencia del sobrepeso (incluida la obesidad) en niños de 13 años en el 2001 y 2005 en 31 países y áreas de la Región Europea.

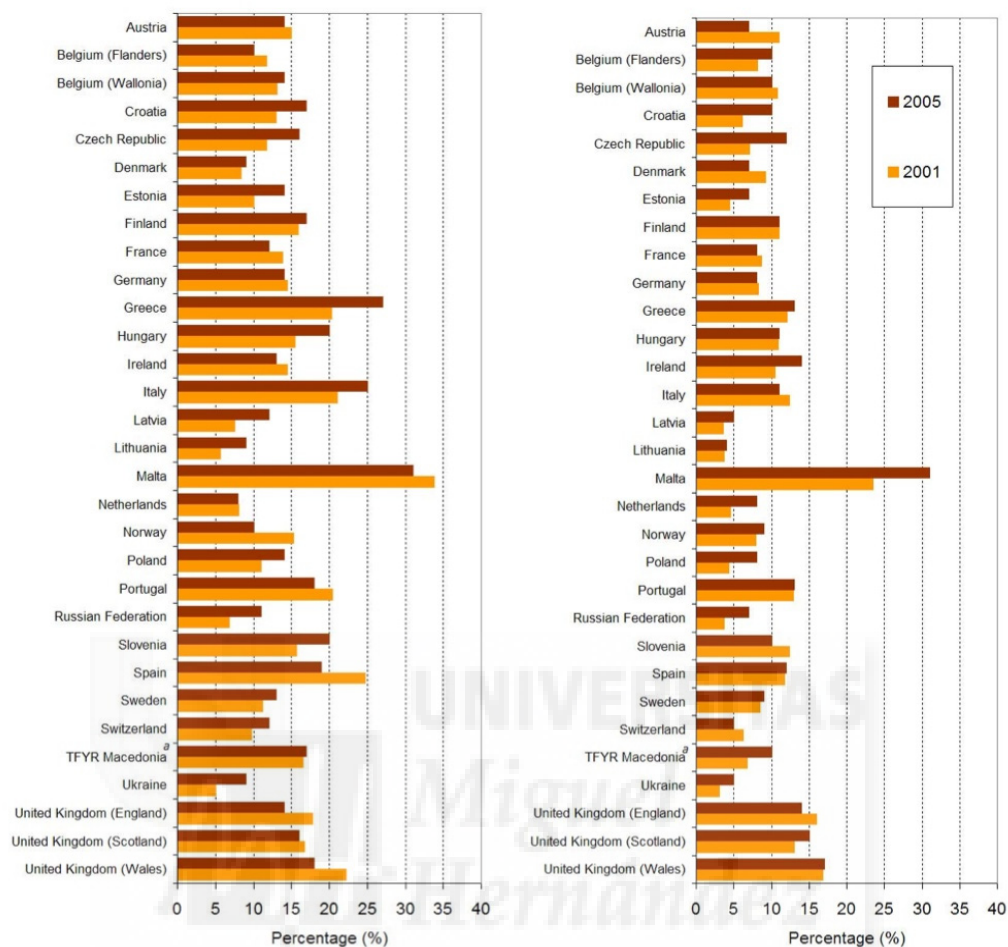


Fig 6. Prevalence of overweight and obesity in children and Adolescents. Fact Sheet 2.3. December 2009.CODE:RPG2_HOUS_E2. [consultado 22-04-2013]. Disponible en <http://www.euro.who.int>

- Introducción -

En España se dispone de 3 estudios a nivel nacional, el Paidos 1984, RICARDIN 1992 y enKID 1998-2000 (tabla 1). Según sus resultados, la prevalencia de la obesidad española en los niños y adolescentes como mínimo se ha duplicado (*Paidos' 84 1985*) (*Grupo Cooperativo Español para el Estudio de los Factores de Riesgo Cardiovascular en la Infancia y Adolescencia. 1995*)(*Serra LL y cols 2003*).

Tabla 1. Estudios en población española de la Prevalencia de la Obesidad en niños y adolescentes.						
Estudio, año	Ámbito	N	Edad	Sexo	Def. Obesidad	Prevalencia
Paidos, 1984	España	4231	6 - 13	(♀♂)	P. Tricipital ≥ 2 sd	4.9%
		2271	6 - 13	(♂)		5.1%
		1960	6 - 13	(♀)		4.6%
RICARDIN, 1995	España	11342	6 - 18	(♀♂)	IMC $\geq$ p97	3.0%
enKID, 2000	España	3534	2 - 24	(♀♂)	IMC $\geq$ p97	13.9%
		1629	2 - 24	(♂)		15.6%
		1905	2 - 24	(♂)		12.0%

Los resultados del estudio enKid estimó una prevalencia de la obesidad del 13.9% y un 12.4% para el sobrepeso, lo que tipifica un 26.3% de la población española entre los 2 y 24 años con sobrecarga ponderal. Estas estimaciones están basadas en la definición del sobrepeso como valores del IMC comprendidos entre los percentiles 85 y 97, específicos por edad y sexo, según los valores de referencia en las tablas de Orbegozo y la obesidad para valores del IMC iguales o mayores al percentil 97 (*Hernández M y cols 1988*). La obesidad fue más elevada en el subgrupo de los hombres (15.6%) en comparación con las mujeres (12.0%). Entre los chicos las tasas de prevalencia más elevadas se observaron entre los 6 y los 13 años, sin embargo en las mujeres este aumento aparece en edades más avanzadas entre los 18 y los 24 años (*Serra LL y cols 2003*). Cuando se utilizan los criterios propuestos por Cole y colaboradores (*Cole TJ y cols 2000*) y recomendados por la IOTF para la definición del sobrepeso y la obesidad, con el fin de poder hacer comparaciones internacionales, la prevalencia de la obesidad en España en este grupo de edad es del 6.4% y sigue siendo más elevada en varones (7.98%) que en mujeres (4.65%). El sobrepeso se estima en 18.1%, mucho más elevado en varones (21.53%) que en mujeres (14.42%), y en conjunto 24.4% del colectivo presenta sobrecarga ponderal (29.5% de los varones y el 19.1% de las mujeres). En la tabla 2 se describe la prevalencia de obesidad y sobrepeso por grupos de edad y sexo en la población

- Introducción -

infantil y juvenil española de acuerdo con los criterios propuestos por Cole et al y según el valor de los percentiles 85 (sobrepeso) y 97 (obesidad) de Orbegozo (*Aranceta-Bartrina j y cols 2005*).

Tabla2. Prevalencia de obesidad en población infantil y juvenil española (2-24 años) por grupos de edad y sexo (estudio enKid) según los criterios de Cole et al y según los percentiles 85 y 97 de Orbegozo, 1988.						
	2-5 años	6-9 años	10-13 años	14-17 años	18-24 años	Total
Total						
Sobrepeso IMC $\geq$ P85 < P97	9.9(6.8-13.0)	14.5(11.1-17.9)	14.6(11.7-17.5)	9.3(7.1-11.5)	13.2(11.5-14.9)	12.4(11.3-13.5)
Obesidad IMC $\geq$ P97	11.1(7.9-14.3)	15.9 (12.4-19.4)	16.6(13.5-19.7)	12.5(10.0-15.0)	13.7(11.9-15.5)	13.9(12.7-15.1)
Sobrecarga ponderal total	21.0(16.8-25.2)	30.4(26.0-34.8)	31.2(27.3-35.1)	21.8(18.7-24.9)	26.9(24.6-29.2)	26.3(24.8-27.8)
Varones						
Sobrepeso IMC $\geq$ P85 < P97	9.3(5.2-13.4)	16.0(11.0-21.0)	20.0(15.3-24.7)	10.3(7.1-13.7)	14.8(12.0-17.8)	14.3(12.6-16.0)
Obesidad IMC $\geq$ P97	10.8(6.4-15.2)	21.7(16.1-27.3)	21.9(17.0-26.8)	15.8(11.9-19.7)	12.6(9.9-15.3)	15.6(13.8-17.4)
Sobrecarga ponderal total	20.1(14.4-25.8)	37.7(31.1-44.3)	41.9(36.1-47.7)	26.2(21.5-30.9)	27.5(23.9-31.1)	29.9(27.7-32.1)
Mujeres						
Sobrepeso IMC $\geq$ P85 < P97	10.4(5.9-14.9)	13.0(8.5-17.7)	9.1(5.7-12.5)	8.0(5.1-10.9)	11.3(9.2-13.4)	10.4(9.1-11.9)
Obesidad IMC $\geq$ P97	11.5(6.8-16.2)	9.8(5.8-13.8)	10.9(7.2-14.6)	9.1(6.0-12.2)	14.9(12.5-17.3)	12.0(10.5-13.5)
Sobrecarga ponderal total	21.9(15.8-28.0)	22.9(17.2-28.6)	20.0(15.3-24.7)	17.1(13.1-21.1)	26.2(23.3-29.1)	22.5(20.6-24.4)
Total						
Sobrepeso Cole et al	16.6(13.1-20.7)	24.7(21.1-28.8)	22.4(19.7-25.3)	15.4(12.8-18.5)	15.8(13.4-18.6)	18.1(16.5-19.7)
Obesidad Cole et al	10.4(7.8-13.8)	10.4(7.3-14.7)	4.7(3.5-6.2)	6.5(4.9-9.0)	4.0(2.3-5.5)	6.3(4.7-7.5)
Sobrecarga ponderal total	27.0(22.0-32.6)	35.2(29.9-40.8)	27.1(24.1-30.3)	21.9(18.5-25.9)	19.9(16.8-23.3)	24.4(22.3-26.6)
Hombres						
Sobrepeso Cole et al	13.6(9.7-18.7)	25.7(20.4-31.8)	26.1(22.3-30.3)	20.7(17.5-24.4)	21.5(18.3-25.0)	21.5(19.6-23.5)
Obesidad Cole et al	8.3(5.9-11.5)	12.1(7.3-19.4)	6.6(5.1-8.5)	10.0(6.8-14.4)	5.9(4.2-8.4)	7.9(6.6-9.6)
Sobrecarga ponderal total	21.9(16.0-29.2)	37.9(31.2-45.0)	32.8(29.1-36.7)	30.7(26.2-35.6)	27.4(23.7-31.4)	29.5(27.1-31.9)
Mujeres						
Sobrepeso Cole et al	19.9(14.5-26.6)	23.7(19.1-29.0)	18.4(15.4-21.9)	9.8(6.8-14.1)	9.8(8.0-12.0)	14.4(12.4-16.6)
Obesidad Cole et al	12.7(8.1-19.4)	8.6(5.1-14.1)	2.6(1.7-3.9)	2.8(1.9-4.2)	2.0(1.5-2.8)	4.6(3.4-6.2)
Sobrecarga ponderal total	32.6(24.9-41.3)	32.4(24.7-41.1)	21.0(18.1-24.3)	12.7(9.3-17.2)	11.9(9.9-14.2)	19.0(16.2-22.2)

El Programa Thao-Infantil proporciona nuevos datos sobre la obesidad infantil en España. Según Thao 2009-2010, realizado en 29 ciudades españolas, un 29,3% de los niños participantes entre los 3 y los 12 años sufre sobrepeso (21,1%) u obesidad (8,2%). El trabajo de campo realizado, que abarca a 26.251 menores, constata los elevados niveles de sobrepeso y obesidad ya obtenidos en los resultados correspondientes a los años 2008-2009, en especial en pequeños de 3 a 9 años, lo que pone de relieve su incidencia en edades tempranas, reforzando la idea de llevar a cabo acciones preventivas desde los primeros años de vida (Tabla 3) (*Fundación Thao, 2011*).

Tabla 3. Funcación Thao. Programa de prevención de la obesidad infantil en los municipios. [consultado 2 de mayo 2013]. Disponible en: http://www.thaoweb.com/es/publicaciones/estudio-longitudinal-5-municipio-piloto-thao-2007-2001 .						
	2008-2009			2009-2010		
	Sobrepeso (%)	Obesidad (%)	Sobrepeso + obesidad (%)	Sobrepeso (%)	Obesidad (%)	Sobrepeso + obesidad
3 a 5 años	14,5	5,5	19,9	15	6,3	21,3
6 a 9 años	20,5	9,6	30,1	21,7	9,8	31,5
10 a 12 años	24,1	7,8	31,9	24,2	7,0	31,2
Total	20,0	8,0	28,0	21,1	8,2	29,3

Los últimos datos disponibles sobre la prevalencia de la obesidad infantil en España provienen del estudio ALADINO 2010-2011, realizado dentro del marco de la estrategias NAOS, que recoge información a partir de una muestra de 7.923 niños de entre 6 y 9 años. Los resultados muestran un alarmante exceso de peso en la población infantil superior al 45%, estimado según los estándares de crecimiento de la OMS, confirmando la tendencia de convergencia entre géneros en la prevalencia del sobrepeso entre 6 y 9 años, no tanto por el descenso en los niños (ha pasado de 21,7% en 1998-2000 a 20,2% en 2010-2011), sino por el aumento en las niñas (ha pasado de 9,8% a 14,8% en el mismo intervalo temporal) (*Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, 2011*). Según el último plan de salud de la Comunidad Valenciana 2010-2013, la prevalencia de sobrepeso y obesidad se sitúan en el 16.1% y el 17.1% respectivamente (*Conselleria de Sanitat, 2011*).

1.1.3 DEFINICIÓN DE OBESIDAD

Dada la ausencia de criterios establecidos y aceptados de forma global para definir la obesidad en la infancia en base al aumento del tejido graso corporal y su relación con los efectos en la salud, se han establecido puntos de corte basados en la distribución de los parámetros antropométricos (por ejemplo, peso y el IMC).

Varios grupos de expertos han recomendado el IMC como el mejor parámetro antropométrico para la evaluación de la obesidad en los niños y adolescentes entre 2 y 19 años. Además se puede obtener fácilmente y tiene una buena correlación con el porcentaje de grasa corporal (especialmente en los valores extremos altos del IMC) (*Krebs NF y cols 2003*)(*Koplan JP y cols 2005*), (*WHO, 2000*)(*Krebs NF y cols 2007*). El IMC relacionado con la edad y el sexo, es un indicador aceptado para la estimación de la obesidad en niños de 2 a 18 años, tanto para estudios epidemiológicos como para el cribado clínico (*Colomer J. 2004*).

En los niños americanos normalmente se usa la distribución de percentiles del IMC, en función del sexo y la edad, creadas por el CDC 2000 growth charts (*Kuczmarski RJ y cols 2000*). En nuestro país se han publicado diversos valores de referencia para la población española, los del estudio enKid (*Serra LL y cols 2003*), los del centro Andrea Padrer (*Ferrández-Longás A y cols, 2004*) y los de la fundación Orbegozo 1998 y 2002 (*Sobradillo B y cols, 2004*), actualizados recientemente por Carrascosa y su grupo siendo éstos últimos los de uso más extendido (*Carrascosa A y cols, 2010*). Estas tablas no representan los valores estándar que suponen un desarrollo óptimo, sino que se trata de puntos de referencia establecidos a partir de una población determinada. No obstante, son el resultado de un trabajo longitudinal y transversal con niños procedentes de varias comunidades y han proporcionado las mejores referencias sobre datos de crecimiento de las que disponemos actualmente.

En 1994 el *Expert Committee on Clinical Guidelines for Overweight in Adolescent Preventive Services* recomendó que aquellos niños con IMC mayor de 30 Kg/m² o con percentil mayor de 95 para su edad y sexo debería ser considerado con sobrepeso (*Himes JH y cols, 1994*). Y aquellos adolescentes con IMC mayor o igual al percentil 85 pero menor del percentil 95 se deberían considerar “en riesgo de sobrepeso”. Este comité deliberadamente obvió el término obesidad dada la falta de precisión en la medida de la grasa corporal a partir del IMC (*Krebs NF y cols, 2007*). En el año 2005 el *Institute of Medicine*, utilizando los mismos puntos de corte, cambió las denominaciones por los términos de obesidad y sobrepeso respectivamente (*Koplan JP y cols, 2005*), esta nueva terminología fue paralela a las recomendaciones de la IOTF (*Cole TJ y cols, 2000*) siguiendo la línea de la *International Classification of Diseases, Ninth Edition*. Dos años más tarde un comité de expertos de la Asociación Médica Americana acuñó estas definiciones (*Krebs NF y cols, 2007*). En la actualidad existe prácticamente consenso para definir el sobrepeso como un IMC situado entre el percentil 85 y el 95 y la obesidad como un IMC igual o mayor del percentil 95 (*Power C y cols, 1997*) (*Must A y cols, 1991*) (*Prentice AM, 1998*) (*Serra LL y cols, 2002*), como es el caso de EE.UU (*Dietz WH y cols, 1998*) y la OMS, aunque esta última considera necesaria la presencia de otro indicador como sería el pliegue tricipital (*World Health Organisation, 1995*). En Europa y Asia igualmente se acepta el mismo punto de corte para el sobrepeso, considerándose obesidad un IMC mayor o igual al percentil 97 (*Rolland-Cachera MF y cols, 2001*). Usando igualmente el IMC como medida de adiposidad, también se puede definir la obesidad como aquellos individuos cuyo IMC es igual o superior a un valor determinado para su sexo y edad. En 1997 la OMS definió la obesidad a partir de los 18 años (18 - 24 años) como un IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, y el sobrepeso como un IMC $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ (*Serra LL y cols, 2002*). Sobre este consenso, un estudio internacional estableció para cada una

de las edades (2 - 18 años) y sexo los valores del IMC equivalentes a los valores de IMC 25 y 30 kg/m² a los 18 años. (*Prentice AM, 1998*) (*Saxena S y cols 2004*). Según Cole se considera sobrepeso si el percentil se corresponde con un IMC de 25 kg/m² a los 18 años y obesidad si el percentil corresponde con un IMC de 30 kg/m² a los 18 años (*Cole TJ y cols, 2000*). Existen muchas y diferentes propuestas, guías y recomendaciones, pero el problema básico es la falta de evidencia para establecer una definición precisa. En el año 2005 el grupo de trabajo de obesidad infantil de la Task Force, de los servicios de prevención americanos, dijo que no les era posible definir los niños en riesgo de presentar problemas de salud en un futuro derivados de la obesidad y el sobrepeso. Aunque el IMC es una medida de obesidad ampliamente aceptada, no está claro que el IMC a cualquier edad esté asociado en un futuro con un estado de buena salud. Es decir, en términos de resultado de salud, la Task Forcé no encuentra suficiente evidencia para actualmente recomendar el screening por medio del IMC entre los niños y adolescentes (*Whitlock EP y cols 2005*). Por lo que resulta difícil decidir si es mejor definir la obesidad infantil atendiendo a los percentiles de IMC o a los valores de IMC que se corresponden con las cifras de corte en la edad adulta.

En el ámbito clínico y epidemiológico, probablemente lo más útil sería la combinación de un valor de IMC superior al percentil 95 en unas tablas de referencia adecuadas de población a estudiar, junto con un pliegue tricípital anormalmente alto para asegurar de esta manera la existencia de una elevada adiposidad en el individuo. De este modo se evitaría clasificar como obeso a un individuo con un IMC alto a causa de un aumento de la masa magra o de una constitución corporal atlética (*Wells JCK, 2001*) (*Serra LL y cols 2002*),

1.1.4 PARAMETROS ANTROPOMÉTRICOS PARA LA EVALUACIÓN DE LA OBESIDAD

1.1.4.1 MEDIDAD DE LA MASA GRASA

El tejido graso tiene una importante actividad metabólica y su distribución corporal está relacionada con enfermedades cardiovasculares en el adulto, por lo que es importante poder medir el porcentaje de masa grasa corporal en la práctica clínica diaria. El tejido adiposo intraabdominal es el tipo de grasa corporal que más relevancia clínica tiene en la edad adulta, siendo un factor de riesgo para complicaciones metabólicas y con efectos nocivos para la salud (*Aranceta J y cols, 2003*). El parámetro ideal para determinar la grasa corporal debería ser sensible, preciso y accesible. Actualmente no disponemos de ningún parámetro que cumpla todas estas características. Por otro lado los métodos de referencia para la estimación precisa de la grasa corporal son caros y no son accesibles. Por ejemplo el modelo de los 4 compartimentos corporales está ampliamente considerado

como el método más sensible para calcular la grasa corporal, ya que permite la estimación de los minerales, el agua corporal total, la densidad corporal y el peso corporal, pero tiene las desventajas de que se trata de un proceso que consume mucho tiempo, es caro y tiene una baja disponibilidad (Fields DA y cols, 2000).

El método de absorciometría de energía dual (DEXA) se ha usado ampliamente en muchos estudios como screening para la validación del IMC, ya que se trata de un método rápido y operativo, con buenos resultados en la estimación de la masa grasa cuando se compara sus resultados usando como gold estándar el modelos de los 4 compartimentos corporales (Bray GA y cols, 2002) pero tiene el gran inconveniente que no es aplicable a la práctica clínica diaria.

Para obtener una estimación con una exactitud aceptable de la cantidad de la grasa corporal en niños y adolescentes, disponemos de métodos indirectos, como son las medidas e índices antropométricos (peso, talla, índice de masa corporal, perímetro cintura y los pliegues cutáneos). El objetivo de numerosos estudios es determinar cuál de estas medidas es la que tiene mayor sensibilidad y especificidad, para determinar el porcentaje de masa grasa y conocer el valor a partir del cual es predictivo de otros factores de RCV, para así tener una herramienta aplicable en la práctica clínica diaria que nos ayude a detectar niños de riesgo.

1.1.4.2 EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL

El Índice de Masa Corporal es una medición estadística que relaciona el peso y la estatura de una persona. Fue inventado por el estadístico y astrónomo belga Adolphe Quetelet en 1830, pero no fue hasta 1980 que las agencias de salud pública lo adoptaron como una manera de identificar a los individuos con RCV (Weigley ES, 1989).

Es uno de los índices que ajusta el peso en función de la talla elevada a una potencia ⁽ⁿ⁾ dada y en sentido estricto es una medida de infrapeso / sobrepeso, no de delgadez / obesidad (Power C, y cols, 1997). El IMC, dada su baja correlación con la talla y su alta correlación con el peso y los pliegues cutáneos, es mejor medida de adiposidad que el índice ponderal (P / T^3) y que el peso para la talla (P / T) (Power C y cols, 1997) (Mei Z y cols, 2002) (Prentice AM, 1998) (Forriol F y cols, 1990) y por ello la Task Force on Obesity y otros autores consideran que es un índice razonable de adiposidad. (Dietz WH y cols, 1998) (Geiss HC y cols, 2001). De los numerosos parámetros e índices antropométricos que se han utilizado para definir el sobrepeso, el IMC en los niños y adolescentes es el más usado, aunque está sujeto a mucha discusión respecto a su precisión para la estimación de la determinación del porcentaje de masa grasa corporal (Maynard LM y cols, 2001). Dado que en la

población pediátrica el IMC no sólo varía con el peso sino también con la edad, un mismo IMC puede indicar diferentes porcentajes de masa grasa y de masa grasa total según el grado de maduración sexual, edad, sexo, raza y grado de adiposidad central (*Daniels SR y cols, 1997*) (*Wells JCK, 2001*), lo que obliga a compararlo con valores de referencia ajustados para la edad y el sexo. Es por ello que se calcula el Z-score del IMC para la edad o percentil relativo respecto a una distribución específica del IMC para la edad. El Z-score representa el número de desviaciones estándar por encima o por debajo de la media. Es decir, el peso y la talla son transformados en el valor del IMC y éste es transformado en el valor de z-score para la edad y el sexo específicos, por lo tanto no se trata de una simple medida del peso y la talla del niño. Por otro lado, el peso se correlaciona con el tejido graso y el porcentaje de masa grasa, es por ello que se tiende a correlacionar el IMC con el porcentaje de masa grasa. Pero se ha de tener en cuenta que el peso también está correlacionado con la masa muscular y el tejido no graso. Es decir, el IMC se correlaciona con el tejido graso pero no es una medida precisa de tejido graso (*Daniels SR y cols, 1997*) (*Wells JCK, 2001*).

La evolución natural del IMC muestra un aumento escalonado durante la infancia, con un pico a los 9 meses de vida, seguido de un declive progresivo hasta los 6 años y tras ello un segundo aumento que se mantiene hasta la edad adulta. Este segundo aumento es denominado por algunos autores como *rebote adiposo* (*Power C y cols, 1997*) (*Rolland-Cachera MF y cols, 1984*), propuesto como factor de riesgo para el desarrollo futuro de obesidad. Una rápida ganancia de peso en la infancia, incluida la primera semana de vida, los cuatro primeros meses, y el primer año, se ha considerado como predictor de obesidad. A nivel clínico, la utilidad del cálculo del rebote adiposo está limitada, ya que por definición es un dato retrospectivo. Por lo que la identificación de la edad del rebote adiposo, como estrategia para identificar a los niños de riesgo de desarrollar sobrepeso u obesidad, no es mejor que la determinación de los percentiles del IMC (*Freedman DSm y cols, 2009*).

a) Sistemas de clasificación del IMC

Las dos clasificaciones del IMC más ampliamente aceptadas en niños y adolescentes son las de las tablas de crecimiento de la CDC y los puntos de corte de la IOTF (*Ogden CL y cols, 2002*) (*Chinn S, 2006*) (*Cole TJ y cols, 2000*) (*Freedman DSm y cols, 2009*). Los puntos de corte establecidos para definir la condición de sobrepeso u obesidad no están basados en la asociación con desarrollo de enfermedad, no obstante varios estudios ha demostrado que los IMC elevados para la edad están asociados con el aumento de la grasa corporal, efectos adversos metabólicos y elevados valores de IMC en la vida adulta (*Freedman DS y cols, 2007*).

- Introducción -

Los puntos de corte de la clasificación IOTF están basados en datos de 6 países (incluidos los Estados Unidos), y relacionan el IMC de 25Kg/m² (adulto con sobrepeso) y 30Kg/m² (adulto obeso) a la edad de 18 años con el IMC a edades más tempranas. A los 18 años un chico en los Estados Unidos con un IMC de 30Kg/m² corresponde con percentil 96.7 y un z-score de 1.84, usando este punto de corte para definir obesidad entre las edades de 2 a 17.5 años (*Cole TJ y cols, 2000*). Esta clasificación relaciona los puntos de corte del IMC en la infancia respecto a la clasificación de los adultos. Si esta distribución del IMC se considera en función de las edades de 25 a 30 años (en lugar de los 18 años), la prevalencia del sobrepeso y la obesidad en la infancia aumentaría, ya que la distribución de los valores del IMC en los adultos tiende al aumento con el tiempo. A pesar de las diferencias en el desarrollo de estos dos sistemas de clasificación, el punto de corte del IMC correspondiente para el IOTF-25 y el percentil 85 de la CDC es similar entre las edades de 6 a 17 años. El punto de corte de IOTF-30 es más elevado que el percentil 95 de la CDC, correspondiendo al percentil 97 aproximadamente. A edades más tempranas (2-5 años), los puntos de corte de la CDC son más bajos que los de la IOTF, posiblemente esto sea reflejo del incremento secular más pequeño que presenta el IMC en edades pre-escolares (respecto a las edades escolares) en los niños Americanos. (*Cole TJ y cols, 2000*) (*Freedman DSm y cols, 2009*).

A nivel nacional disponemos de las tablas creadas por la fundación Orbegozo publicadas en 1995. Son las usadas en la práctica clínica así como en los estudios realizados sobre población española. Estos datos de referencia fueron creados a partir de un gran trabajo formado por un estudio longitudinal y un estudio transversal, cuyo objetivo fue obtener estándares para poder hacer el seguimiento individual en la clínica de un sujeto concreto y valorar si su patrón o ritmo de crecimiento se situaba dentro o fuera de los límites de variación normal, y disponer de patrones de referencia que nos permitan comparar los principales parámetros antropométricos con los de otras poblaciones (*Hernández M y cols, 1988*) (*Sobradillo B y cols, 2004*). En este momento se dispone también de las tablas resultantes de la continuación de los estudios de crecimiento transversales y longitudinales realizados en la población caucásica autóctona, junto con datos de crecimiento en la población inmigrante, como son las proporcionadas por el grupo de Carrascosa publicadas en el año 2010 (*Carrascosa A y cols, 2010*).

b) Relación del IMC con la grasa corporal

La masa grasa normalmente es estandarizada por el peso corporal y expresado en porcentaje de grasa corporal (masa grasa en Kg/peso corporal en Kg). Una alternativa es expresar la masa grasa en relación a la talla elevada al cuadrado, esto permite el uso del índice de masa grasa (FMI): masa grasa/talla elevada al cuadrado, y por otro lado el Índice de masa no grasa (FFMI): masa no grasa/talla elevada al cuadrado. De tal forma que como $FMI + FFMI = IMC$, el uso de estos índices proporcionaría una herramienta para saber si las diferencias del IMC son debidas a la masa grasa o bien a la masa no grasa (*Freedman DS y cols, 2009*). Existen estudios que examinan la capacidad del IMC en valores altos para identificar a niños con exceso de grasa corporal. Aunque el IMC no es muy útil para estimar el porcentaje de grasa corporal en niños con peso normal, su sensibilidad aumenta conforme la hace el grado de grasa corporal. En el estudio pediátrico Rossetta estiman la grasa corporal por medio de análisis de DEXA y confirman que el IMC para la edad varía considerablemente según el grado de grasa corporal. Para ello estudian la relación del IMC para la edad según los valores del Índice de masa grasa (FMI) y el Índice de masa no grasa (FFMI) entre las edades de 6 y 17 años en 1196 niños. Encontrando que la relación del IMC para la edad según el FMI no era lineal, es decir, la masa grasa aumentaba de forma importante sólo cuando el Z-score del IMC estaba por encima de 1 (percentil 85 según las tablas de la CDC). En cambio la relación del IMC para la edad según el FFMI si tiene un comportamiento lineal. Como se puede ver el grado de masa grasa modifica la relación del IMC para la edad respecto a la masa grasa corporal. Valores de IMC en niños delgados entre 5 y 8 años, muestran una mejor asociación con el índice FFMI ($r:0.83$) que con el FMI ($r:0.22$), mientras que valores de IMC muestran una asociación fuerte con la masa grasa corporal ($r:0.96$) entre los niños con IMC elevados ($IMC \geq$ percentil 85 según las tablas de la CDC). El análisis del proyecto pediátrico Rosseta indica que los IMC elevados para la edad son un buen índice para determinar el exceso de grasa corporal (*Freedman DS y cols, 2005*).

c) Índice de masa corporal y el riesgo cardiovascular.

Existen trabajos que se han centrado en el estudio de las consecuencias de la obesidad a corto y largo plazo, encontrando una asociación entre valores elevados de IMC con factores de RCV como son la insulinoresistencia, la dislipemia y el aumento de la PA. El grupo Bolagula ha realizado un estudio en el que analizaron la relación del IMC para la edad con un conjunto de factores de RCV en niños y adolescentes. Encontrando que la proporción de niños con al menos 2 factores de RCV se incrementaba del 5% al 59% conforme aumentaba el IMC para la edad. Además esta asociación tenía

un comportamiento no lineal, presentando un aumento significativo en la prevalencia de los factores de RCV a valores elevados de IMC para la edad (*Freedman DS y cols, 2007*).

1.1.4.3 OTRAS MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

a) Pliegues cutáneos y perímetros

La valoración de la grasa corporal total se puede realizar con la medida de los pliegues cutáneos o de los perímetros. La estimación cuantitativa de la grasa corporal total puede obtenerse a partir de varias fórmulas predictivas ideadas especialmente para niños y adolescentes de ambos sexos. Las mediciones se suelen efectuar en extremidades sobre el tríceps y el bíceps, y en el tronco los pliegues subescapular y suprailíaco.

Diferentes ecuaciones permiten estimar la densidad corporal, conociendo ésta, el porcentaje de la grasa puede calcularse utilizando las ecuaciones de Book, Siri o Slaughter. Del mismo modo, el cálculo de la grasa y del músculo de una sección del brazo, derivado de las mediciones del grosor del pliegue del tríceps y del perímetro del brazo permiten estimar el contenido del compartimiento graso y magro corporal. La medida de la circunferencia del brazo es un índice estimativo del compartimiento muscular del organismo (tabla 4) (*Slaughter MH y cols, 1988*).

Ecuaciones predictivas (2 pliegues + PB) (Slaughter et al. Hum Biol 1988;60:709-723):

Porcentaje masa grasa (niños)
 $1,21 (\text{Tri} + \text{SS}) - 0,008 (\text{Tri} + \text{SS})^2 - \text{PB}$

Porcentaje masa grasa (niñas)
 $1,33 (\text{Tri} + \text{SS}) - 0,013 (\text{Tri} + \text{SS})^2 - \text{PB}$

Tabla 4. Estimación cuantitativa de grasa corporal (Ec.Slaughter)

Los pliegues cutáneos se han considerado una herramienta muy atractiva y no invasiva para estimar la cantidad de masa grasa corporal. Aunque una simple medida puede proporcionar una estimación más precisa de la grasa corporal que el valor del IMC para la edad, se han encontrado pequeñas diferencias en relación a la determinación del porcentaje de masa grasa con el IMC respecto a la medida de los pliegues cutáneos (*Freedman DS y cols, 2004*). Por otro lado, los pliegues cutáneos puede ser fuente de errores de interpretación derivados de los resultados de medidas incorrectas realizadas por parte de personal no entrenado adecuadamente. Además los puntos precisos en los que se debe realizar la medición de los pliegues cutáneos son difíciles de determinar.

Por lo que estas herramientas antropométricas no se recomiendan como parte de una exploración rutinaria, pero si se han sugerido como ayuda para determinar el exceso de grasa corporal en los niños y adolescentes con sobrepeso definido a partir del IMC (*Krebs NF y cols, 2007*) (*Freedman DS y cols, 2009*).

b) Perímetro de la cintura.

El perímetro de la cintura es la medida antropométrica que mejor representa la distribución de la grasa corporal, siendo un buen medidor de la grasa intraabdominal, responsable de la mayoría de alteraciones metabólicas tanto en niños como en adultos (*Aranceta J y cols, 2003*). Existen factores que hay que considerar cuando se usan medidas antropométricas para la determinación de la distribución de la grasa, particularmente cuando se van hacer comparaciones entre diferentes géneros o razas, de ahí la importancia de disponer de valores de referencia que sean representativos de la población a estudio (*Daniels SR y cols, 2000*) (*Sarría A y cols, 2001*). El perímetro de la cintura está siendo punto de atención como indicador de masa grasa para el RCV tanto en adultos como en niños. Este interés creciente se debe a la relación encontrada entre el tejido graso visceral y perivisceral con las alteraciones metabólicas en los niños y adultos. Comparado con el IMC, el perímetro de la cintura en los niños proporciona una mejor estimación de la grasa visceral, mientras que el IMC es mejor parámetro para estimar el tejido graso subcutáneo. Varios estudios de regresión multivariante muestran que el perímetro de la cintura es mejor predictor de insulinoresistencia, alteraciones de la presión arterial y alteraciones lipídicas que el IMC. No existen datos disponibles para determinar el punto de corte del perímetro de la cintura, para identificar a los niños con más grasa visceral o aquellos con mayor RCV que hayan sido clasificados como sobrepeso u obesos según su IMC. No obstante hay clínicos que han añadido este parámetro a sus herramientas de medida del RCV en niños y adolescentes (*Krebs NF y cols, 2007*).

c) Relación cintura-cadera

Existen dos tipos de obesidad según el patrón de distribución de grasa corporal: androide y ginecoide; al primer tipo se le llama obesidad intraabdominal o visceral y al segundo extraabdominal o subcutáneo, considerando este índice una herramienta fiable de medición del primer tipo desde el punto de vista práctico (*Jover E, 1997*) (*González CA y cols, 2000*) (*Montalbán J, 2001*). La relación cintura/cadera se usa con frecuencia en adultos para describir la distribución de la grasa corporal, estableciendo la OMS los valores de normalidad en 0.8 para las mujeres y 1 para los hombres (OMS,

2000) (OMS, 2004). En la medida de este índice influye la postura y la curvatura de la columna vertebral, el contenido del abdomen (grasa y no grasa), la cantidad y el tono de los músculos de la pared abdominal y las dimensiones óseas a nivel de la cadera. Una relación cintura/cadera elevada indica un aumento relativo de la grasa a nivel abdominal; sin embargo, varios estudios han mostrado un valor predictivo modesto de la relación cintura/cadera respecto al tejido graso intraabdominal (Van der Kooy K y cols, 1993) (Armellini F y cols, 1990). En algunos estudios la relación cintura/cadera explica del 12 al 60% de la variabilidad de la grasa intraabdominal determinada por tomografía computadorizada (Koester RS y cols, 1992), resonancia nuclear magnetica (Ross R y cols, 1993) (Van der Kooy K y cols, 1993), y ecografía (Armellini F y cols, 1990). En niños, Brambilla y colaboradores han observado resultados similares a los de adultos (Brambilla P y cols, 1994). Aunque de lo dicho anteriormente se puede pensar que la relación cintura/cadera no es útil para la estimación de la distribución de la grasa, la sencillez de su medida la hacen aceptable para su uso a nivel clínico y epidemiológico. Además, la relación cintura/cadera presenta una estrecha relación con las complicaciones metabólicas de la obesidad (Flodmark CE y cols, 1994) y se considera un factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares (Kahn HS y cols, 1996), datos que apoyan los resultados obtenidos por Moreno y colaboradores en los que concluyen que la relación cintura/cadera parece definir de forma más precoz que la relación tríceps/subescapular el patrón de distribución de la grasa en niños (Moreno LA y cols, 1998).

1.2 OTROS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR: INSULINA, PRESIÓN ARTERIAL Y ÁCIDO ÚRICO.

1.2.1 INSULINA

1.2.1.1 SENSIBILIDAD/RESISTENCIA A LA INSULINA

El mantenimiento de la homeostasis de la glucosa requiere de la función simultánea y coordinada de las células β pancreáticas, el hígado y los tejidos periféricos (fundamentalmente el músculo y el tejido adiposo) (Matsuda M y cols, 1999) (Ahrén B y cols, 2002). La tolerancia o sensibilidad a la glucosa es una expresión de la eficacia de los mecanismos de homeostasis para devolver la glucemia a cifras normales tras una perturbación de la misma (Ahrén B y cols, 2002) (Radziuk J, 2000). Definiéndose la resistencia a la insulina como la capacidad reducida de la insulina plasmática (a las concentraciones habituales) para inducir la captación de glucosa a nivel hepático, muscular y de tejido graso, así como suprimir la entrega de glucosa y de lípidos (VLDL) a nivel

hepático y del tejido adiposo respectivamente. Es decir se trata de una sensibilidad o respuesta disminuida a las acciones metabólicas de esta hormona (Ten S, y cols, 2004) (Katz A y cols, 2000).

1.2.1.2 METODOS DE MEDIDA DE LA SENSIBILIDAD/RESISTENCIA A LA INSULINA.

La sensibilidad a la insulina es muy variable en sujetos sanos en función de la edad, el peso, la distribución de la grasa corporal, los diferentes estados fisiológicos (pubertad, gestación, puerperio y envejecimiento), el tipo de dieta, actividad física, momento del día y otros factores desconocidos (Bergman R, 1989).

Existen diversos métodos para evaluar la sensibilidad periférica a la insulina, siendo universalmente aceptado el “*clamp o pinzamiento euglucémico hiperinsulinémico*”, y el “*clamp hiperglucémico*” para la secreción de insulina. Técnicas muy laboriosas, sólo factibles en laboratorios de investigación y no en la práctica clínica o epidemiológica, pero que han sido utilizadas en niños (Arslanian SA y cols, 1994). La resistencia a la insulina y la secreción de insulina se encuentran relacionadas en forma de curva hiperbólica cuando se miden por estos métodos considerados como patrón oro. El producto de ambas variables se mantiene constante, de forma que cuando aumenta la resistencia a la insulina (disminuye la sensibilidad a la insulina) mayor es la secreción de la misma. Esta constante, establecida por Bergman y Kahn se denomina *índice de disposición (disposition index)* (Ahrén B y cols, 2002) (Bergman RN y cols, 1981) (Kahn SE y cols, 1993).

Cuando la sensibilidad a la insulina y su secreción se miden por métodos más fáciles (en ayunas o TTOG) también se observa esta relación hiperbólica (Ahrén B y cols, 2002) (Albareda M y cols 2000) (Potau N y cols, 2003). Si bien el test de tolerancia oral a la glucosa no es estrictamente una prueba de sensibilidad a la insulina, pero la medición de la insulinemia y la glucemia en los diversos tiempos de la prueba nos permite obtener una idea de la sensibilidad a la insulina (Ahrén B y cols, 2002) (Stumvoll M y cols, 2000). Se utilizan numerosos índices de sensibilidad / resistencia a la insulina derivados de los valores insulinemia y glucemia en ayunas, o bien de la insulinemia y glucemia obtenidas en un TTOG (tiempos - 15, 0, 30, 60, 90 y 120 minutos). Cada autor ha descrito su índice y su grado de correlación con el patrón oro del clamp euglucémico hiperinsulinémico o con el FSIVGT (Radikova Z, 2003).

El índice de Homa (*Homeostasis model assessment of insulin resistance*) fue descrito por Matthews en 1985 y se diseñó para medir la resistencia a la insulina, es uno de los más usados en la práctica clínica diaria así como en los trabajos de investigación. Su valor es el resultado de la relación

resultante entre el producto de la glucosa medida en mmol y de insulina basal medida en uU/ml, partido por la constante 22.5 ($HOMA -IR = \text{Insulina} \times \text{glucosa} / 22.5$). *HOMA* es un modelo estructural computerizado de la autorregulación glucosa - insulina en estado de homeostasis (tras ayuno nocturno). Así, teóricamente, cada combinación de estas dos variables antedichas daría lugar a una concentración única de glucosa e insulina plasmáticas, que nos daría idea del grado de resistencia a la insulina y de función secretora de la célula β por comparación con sujetos sanos menores de 35 años, que tienen por definición una resistencia a la insulina de 1 y una función β pancreática del 100% (Matthews D y cols, 1985). Este índice ha demostrado ser una medición fiable de la sensibilidad *in vivo* en humanos en todo el espectro de tolerancia a la glucosa cuando se compara con el *clamp* hiperinsulinémico euglucémico (Perseghin G y cols, 2001). Por su sencillez y su exactitud en todo el espectro de posibles tolerancias a la glucosa, es muy útil para los estudios epidemiológicos (Maffei C y cols, 2001).

El *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*, es otro índice muy usado en la práctica clínica, descrito por Katz y colaboradores en el año 2000. Refleja la sensibilidad a la insulina a partir de la glucosa y la insulina en ayunas, y presenta una fuerte correlación con la sensibilidad a la insulina establecida mediante *clamp* euglucémico-hiperinsulínico.

$$QUICKI = 1 / \log (I_0) + \log (G_0).$$

I_0 corresponde a la insulina basal y G_0 a la glucosa basal.

Se han establecido los valores medios en adultos no obesos ($0,382 \pm 0,007$), obesos ($0,331 \pm 0,010$) y diabéticos ($0,304 \pm 0,007$) (Katz A y cols, 2000). Además también existen valores de normalidad para niños obesos y delgados (Hrebicek J y cols, 2002).

1.2.1.3 VALORES QUE DEFINEN LA INSULINORESISTENCIA.

La cifra que define la sensibilidad o resistencia a la insulina depende de la población elegida, estado ponderal de la misma e índice utilizado. Hoy por hoy, no existe un criterio unánime para un determinado límite, y cada uno de los trabajos que manejan este concepto utiliza valores diferentes.

En el periodo de desarrollo puberal normal existe un estado transitorio de insulinoresistencia. Estudios con sistemas de *clampaje* glucémico-insulínico mostraron que la resistencia a la insulina se incrementaba al comienzo de la pubertad, alcanzando el pico máximo a mitad de ésta, y retornando a los niveles prepuberles una vez finalizada. El incremento en la pubertad de la hormona de crecimiento, las hormonas sexuales, y los factores de crecimiento insulin-like puede ser la causa de esta forma de insulinoresistencia (Moran A y cols, 1999)(Moran A y cols, 2002). En el año 1985

Matthews y su grupo establecieron como valor de insulinoresistencia un índice de Homa por encima de 2 (Matthews D y cols, 1985). Siendo este el mismo valor de normalidad considerado por Colino (Colino E y cols, 2002). Estudios catalanes establecen para el índice de Homa en niños como intervalo de normalidad < 2 , resistencia a la insulina valores entre 2-3 y resistencia a la insulina grave > 3 (Yeste D y cols, 2004). Este punto de corte coincide con el establecido por Tresaco y su grupo, los creadores de los percentiles de una población pediátrica española, llegando a la conclusión que un valor cercano a 3 podría ser el punto de corte para definir insulinoresistencia (Tresaco B y cols, 2005). Otros autores fijan como límite para definir que existe resistencia a la insulina una cifra de 4 (Tresaco B y cols, 2003) (Reinehr T y cols, 2004) o cercana a este valor (Keskin M y cols, 2005) (Tabla 5).

Tabla 5. Valores de Índice de Homa para establecer insulinoresistencia según diferentes estudios.		
	ÍNDICE DE HOMA	
	Normalidad	Insulinoresistencia
Colino y col. (2002)	< 2	
Yeste y col. (2004)	< 2	2-3
Tresaco y col. (2005)		3
Matthews y col. (1985)		> 2
Keskin y col. (2005)		> 3.6
Reinehr y col. (2004)		> 4

1.2.1.4 INSULINORESISTENCIA Y MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS RELACIONADOS

Reaven en el año 1988 observó que algunos factores de riesgo como son la dislipemia, la hipertensión e hiperglucemia solían aparecer agrupados, y denominó a esta asociación síndrome X, postulando que la insulinoresistencia desempeñaba un papel primordial en su fisiopatología, de ahí que también comenzara a denominarse síndrome de insulinoresistencia, más conocido hoy en día por el término de síndrome metabólico (Tapia L y cols, 2007). Son cada vez más numerosas las publicaciones que hablan de la presencia del Síndrome metabólico en la infancia, situándose su prevalencia entre el 3-4% (Tapia L y cols, 2007). En las tablas 6 y 7 se pueden ver las diferentes definiciones del Síndrome metabólico utilizadas por distintos autores, tomadas y modificadas por Chi y colaboradores (Chi C y cols, 2006) (Tapia L y cols, 2007).

- Introducción -

Numerosos estudios han demostrado la implicación de diversos mecanismos y mediadores en el complejo desarrollo de la insulinoresistencia, involucrando a diferentes órganos diana como son el hígado, el tejido adiposo, el músculo, y el tejido endotelial (Steingger J y cols, 2009).

Tabla 6. Estudios pediátricos del SM usando criterios modificados de la ATP III					
Estudio	Número de criterios	Obesidad	PA	Dislipemia	Metabolismo de la glucosa
Cook	≥ 3	PC≥P ₉₀ (NHANES III)	PA≥P ₉₀ para la edad, sexo y talla (3 ^{er} repor NHBEP)	TG ≥110 mg/dl (lipid Research Clinic) HDL ≤ 40 mg/dl	Glucemia en ayunas ≥110 mg/dl (ADA)
De Ferranti	≥ 3	PC≥P ₇₅ (NHANES III)	PA≥P ₉₀ para la edad, sexo y talla (3 ^{er} repor NHBEP)	TG ≥97 mg/dl (lipid Research Clinic) HDL ≤ 50 mg/dl	Glucemia en ayunas ≥110 mg/dl (ADA)
Weiss	≥ 3	IMC≥P ₉₇ (gráficas del CDC) o Z-Score >2 (cohorte propia)	PA≥P ₉₀ para la edad, sexo y talla (3 ^{er} repor NHBEP)	TG ≥P ₉₅ para edad, sexo y raza. HDL ≤ P ₅ para edad, sexo y raza (NHLBI Growth and Health Study)	Glucemia tras TTOG ≥140 y < 200 mg/dl (ADA)
Goodman	≥ 3	PC≥102 cm hombres y ≥ 88 en mujeres ((3 ^{er} repor NHBEP)	PA≥130/80 mmHg (ATP III)	TG ≥150 mg/dl (ATP III) HDL ≤ 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres.	Glucemia en ayunas ≥110 mg/dl (ADA)
Cruz	≥ 3	PC≥P ₉₀ (NHANES III)	PA≥P ₉₀ para la edad, sexo y talla (3 ^{er} repor NHBEP)	TG ≥P ₉₀ para edad, sexo (NHANES III) HDL ≤ P ₁₀ para edad y sexo	Glucemia en ayunas ≥110 mg/dl (ADA)
Lambert	≥ 3	IMC≥P ₈₅ para edad y sexo (percentiles propios)	PAS≥P ₇₅ para la edad y sexo (percentiles propios)	TG ≥P ₇₅ para edad y sexo (cohorte propia). HDL ≤ P ₂₅ para edad y sexo (cohorte propia)	Glucemia en ayunas ≥110 mg/dl (ADA). Insulina ≥P ₇₅ para edad y sexo (cohorte propia)
NHANES III, NHBEP, ATP III, NHLBI, ADA Y Lipid Research Clinics: estudios de los que se derivan los puntos de corte reseñados. ADA: American Diabetes Association. ATP III: Adult Treatment Panel III; CDC: Center for Disease Control; HDL: lipoproteínas de alta densidad, IMC: índice de masa corporal; NHANES III: National Health and Nutrition Examination Survey; NHBEP: National High Blood Pressure Education program; NHLBI: National Heart, Lung and Blood Institute; PA: presión arterial; PC: perímetro de la cintura; TG: triglicéridos; TTOG: test de tolerancia oral a la glucosa.					

Tabla 7. Estudios pediátricos del SM usando criterios modificados de la OMS

Estudio	Número de criterios	Obesidad	PA	Dislipemia	Metabolismo de la glucosa	Insulinorresistencia
Viner	≥ 3	IMC ≥ P ₉₅ para sexo y edad	PAS ≥ P ₉₅ para sexo y edad.	TG ≥ 155 mg/dl HDL ≤ 35 mg/dl CT ≥ P ₉₅	Glucemia en ayunas ≥ 110 mg/dl. Glucemia a las 2 h SOG > 140 mg/dl.	Insulinemia según pubertad (prepuberal > 15 mU/ml; puberal > 30; pospuberal > 20 mU/ml)
Goodman	IR o DM más o dos criterios	PC ≥ 102 cm hombres y ≥ 88 mujeres o IMC > P ₉₅	PA ≥ 130/85 mmHg	TG ≥ 150 mg/dl o HDL ≤ 35 mg/dl mujeres. HDL ≤ 39 mg/dl	Glucemia en ayunas ≥ 110 mg/dl o DM conocida	Insulina > P ₇₅ (cohorte propia)
Lambert	IR o DM más o dos criterios	IMC ≥ P ₈₅ (para edad y sexo (percentiles propios))	PA ≥ P ₇₅ para la edad y sexo (percentiles propios)	TG ≥ P ₇₅ para edad y sexo (cohorte propia). HDL < P ₂₅ para edad y sexo (cohorte propia)	Glucemia en ayunas ≥ 110 mg/dl	Insulina ≥ P ₇₅ para edad y sexo (cohorte propia)
Freedman	≥ 3/5		PA ≥ P ₉₅ para edad, sexo y raza (cohorte propia)	HDL < 35 mg/dl TG ≥ 130 mg/dl LDL ≥ 130 mg/dl	Glucemia en ayunas ≥ 110 mg/dl	Insulina ≥ P ₉₅ para edad y sexo (cohorte propia)
Katzmarzyk	≥ 3/6	PC ≥ P ₇₅	PA ≥ P ₈₀ para edad (cohorte propia)	HDL < P ₂₀ para edad. TG > P ₈₀ para edad (cohorte propia)	Glucemia en ayuna > P ₈₀ para edad (cohorte propia)	Insulina > P ₇₅ para edad, sexo y raza (cohorte propia)
Srinivasan	4/4	IMC ≥ P ₇₅ para edad, sexo y raza (cohorte propios)	PAS o PAM > P ₇₅ para edad, sexo y raza (cohorte propios)	CT/HDL o TG/HDL > P ₇₅ para edad, sexo y raza (cohorte propia).		Insulina > P ₇₅ para edad, sexo y raza (cohorte propia)
CT: Colesterol total; DM: diabetes mellitus; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IMC: índice de masa corporal; IR: insulinorresistencia; LDL: lipoproteínas de baja densidad; OMS: Organización mundial de la Salud; PA: presión arterial; PAM: presión arterial media; PC: perímetro de la cintura; SOG: sobrecarga oral de glucosa; TG: triglicéridos.						

a) Insulinorresistencia hepática

El hígado juega un papel importante en el metabolismo y es un objetivo principal de acción de la insulina, siendo el lugar donde se cruzan los procesos fisiológicos y la enfermedad. La insulina secretada por parte de las células beta del páncreas después de una sobrecarga de glucosa, viaja directamente por la vía de la vena porta hacia el hígado, donde se une al receptor de la insulina y provoca dos acciones claves a nivel de los genes de transcripción. En primer lugar, estimula la fosforilación de la proteínas FoxO1 (*Matsumoto M y cols, 2006*)(*Bremer AA y cols, 2012*) disminuyendo la expresión de los genes requeridos para la gluconeogénesis, cuyo efecto neto es una salida disminuida de la glucosa hepática. En segundo lugar, la insulina activa la transcripción del factor SREBP-1c, que a su vez aumenta la transcripción de los genes necesarios para la biosíntesis de los ácidos grasos y los triglicéridos (Fig 7) (*Horton JD y cols, 2002*)(*Bremer AA y cols, 2012*). Por razones que se desconocen los sujetos insulinorresistentes tienen una “insulinorresistencia hepática a la insulina”, es decir, está alterada la homeostasis de la glucosa (mediada por la vía FoxO1) y aumentada la actividad de la síntesis hepática de lipogénesis de novo (SREBP)-1c. De forma específica, la lipogénesis de novo a nivel hepático limita la beta- oxidación de los ácidos grasos, a través de la formación de malonil, intermediario de la Coenzima A (CoA), que inhibe la carnitina palmitotransferasa-1 (CPT-1) y por lo tanto reduce la regeneración de la carnitina que normalmente hace de lanzadera de los ácidos grasos para introducirlos en la mitocondria (*Bremer AA y cols, 2012*). En resumen, en el hígado de las personas insulinorresistentes, está aumentado el flujo de los ácidos grasos libres, la síntesis de TG y los depósitos intrahepáticos de lípidos, así como un exceso de la liberación de TG unidos a la apoB en forma de moléculas de VLDL. Este exceso de secreción de TG-VLDL del hígado se considera la principal causa del llamado síndrome metabólico asociado con la dislipemia, caracterizado por niveles elevados de TG, disminución del HDL colesterol, y aumento del LDL colesterol (*Bremer AA y cols, 2012*).

La insulinorresistencia también está asociada con la acumulación de lípidos intrahepáticos, el estrés oxidativo, la peroxidación lipídica y la producción de citoquinas proinflamatorias. La acumulación intrahepática de ácidos grasos libres permite la generación de metabolitos derivados lipídicos tóxicos, como son el diacylglicerol, acyl CoA graso y ceramidas. Estos metabolitos activan la proteína quinasa C-omega (PKComega), y la fosforilación serina/treonina del substrato-1 del receptor de la insulina (IRS-1), atenuando la señal de traducción hepática de la insulina (*Bremer AA y cols, 2012*).

Es conocido que los factores ambientales juegan un papel fundamental en el desarrollo de todo este proceso, como es el aumento de la incidencia de la obesidad en las últimas décadas en conjunción con el incremento de las calorías de nuestra dieta. La proporción de energía a través de las proteínas, lípidos y carbohidratos de nuestra alimentación está desproporcionada en relación a nuestra actividad física, lo que genera la acumulación de los productos de la oxidación mitocondrial, proceso que está asociado con el progresivo deterioro de la función de la mitocondria (*Bonnard C y cols, 2008*) (*Bremer AA y cols, 2012*). La fructosa es un componente dietético que está claramente implicado en la patogénesis de la insulinoresistencia. Normalmente es consumida en forma de sacarosa (50% de fructosa) o bien en forma de jarabe de maíz con alto contenido en fructosa. Los últimos datos del estudio NHANES apuntan que los adolescentes consumen más de 70 gr al día de este monosacárido (12% del total de las calorías), y más del 20% de los adolescentes consumen más o el total de sus calorías en forma de fructosa (*Marriot BP y cols, 2010*). A diferencia del metabolismo hepático de la glucosa, que principalmente lleva a la síntesis de glucógeno, el metabolismo hepático de fructosa da como resultado elevaciones de los niveles de TG postprandial (*Bremer AA y cols, 2012*). La mayoría de fructosa ingerida es secretada en la circulación portal para ser entregada al hígado (Fig 8). Allí se metaboliza rápidamente a fructosa-1-fosfato (F1P) a través de la fructoquinasa. El metabolismo de la fructosa genera sustancias lipogénicas (gliceraldehído-3-fosfato y acetil-CoA), que entran directamente a la mitocondria. Este excesivo sustrato mitocondrial conduce hacia la lipogénesis de novo hepática, que puede saturar a la apoB y a la maquinaria de exportación de lípidos, lo que conlleva al depósito de lípidos intrahepáticos y la esteatosis. La lipogénesis hepática de novo también limita la posterior oxidación de ácidos grasos en el hígado debido a un exceso de producción de la malonil-CoA, que reduce la entrada de los ácidos grasos en la mitocondria mediante la inhibición de la CPT-1 (enzima carnitina palmitotransferasa-1). La F1P también estimula la vía SREBP-1c (Fig. 7) a través del peroxisoma, activando los genes implicados en la síntesis de la lipogénesis de novo. Igualmente la F1P activa una proteinquinasa 7 que posteriormente estimula JNK-1, una enzima hepática que actúa como un puente entre el metabolismo hepático y la inflamación. Además, el diacylglycerol (formado durante el metabolismo de la fructosa en el hígado) activa PKCε. Ambos eventos estimulan la serina fosforilación de IRS-1, contribuyendo al desarrollo de la insulinoresistencia hepática. Esto perjudica la vía de FoxO1 (fig. 7) dependiente de la insulina, conduciendo a una mayor expresión de los genes necesarios para la gluconeogénesis y aumento la salida glucosa, contribuyendo al desarrollo de hiperglucemia y el desarrollo de DM tipo 2 (*Bremer AA y cols, 2012*) (*Lim JS y cols, 2010*).

La teoría de los radicales libre sostiene que el desequilibrio entre la generación de ROS y las defensas antioxidantes es un de los principales factores en la determinación de la peroxidación de los lípidos y el mal plegamiento de proteínas, originando la alteración del ADN resultante y el daño celular (Civitarese EA y cols, 2012). La formación excesiva intracelular de ROS se produce a través de tres vías, la primera es la producción de citoquinas inflamatorias derivadas de la grasa visceral, la segunda de la disfunción mitocondrial, y la tercera de la glicosilación. El procesamiento excesivo de nutrientes por la mitocondria de lugar a un desacoplamiento de la fosforilación oxidativa y el aumento generación de ROS, lo que conduce a la alteración de la función mitocondrial y más generación de ROS, cuyo resultado final es la atenuación la función celular y la secreción defectuosa de insulina (Bremer AA y cols, 2012).

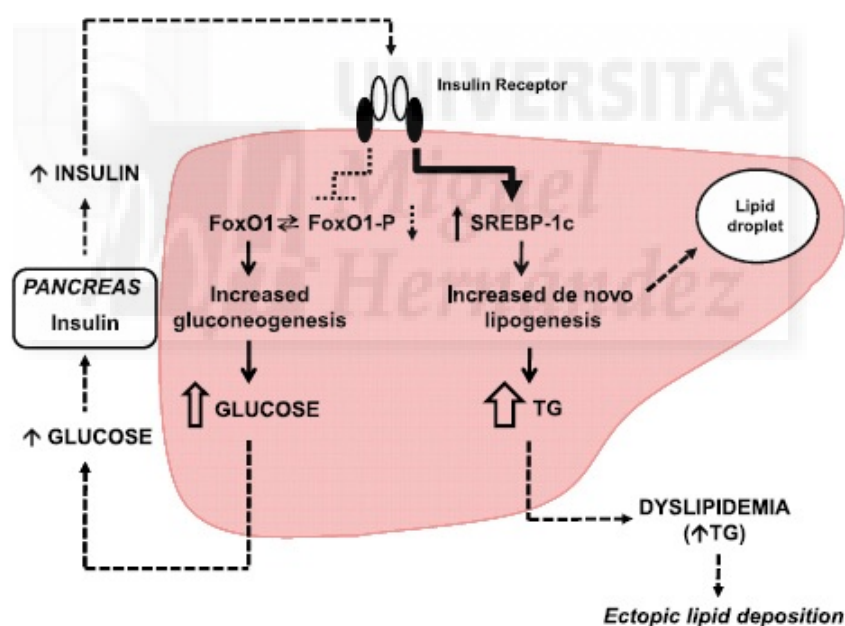


Figura 7. Mecanismo fisiopatológico propuesto para el desarrollo de la Insulinorresistencia hepática. Copiado de Bremer AA, Mietus-Snyder M, Lustig RH. Toward a unifying hypothesis of metabolic syndrome. *Pediatrics* 2012;129;557.

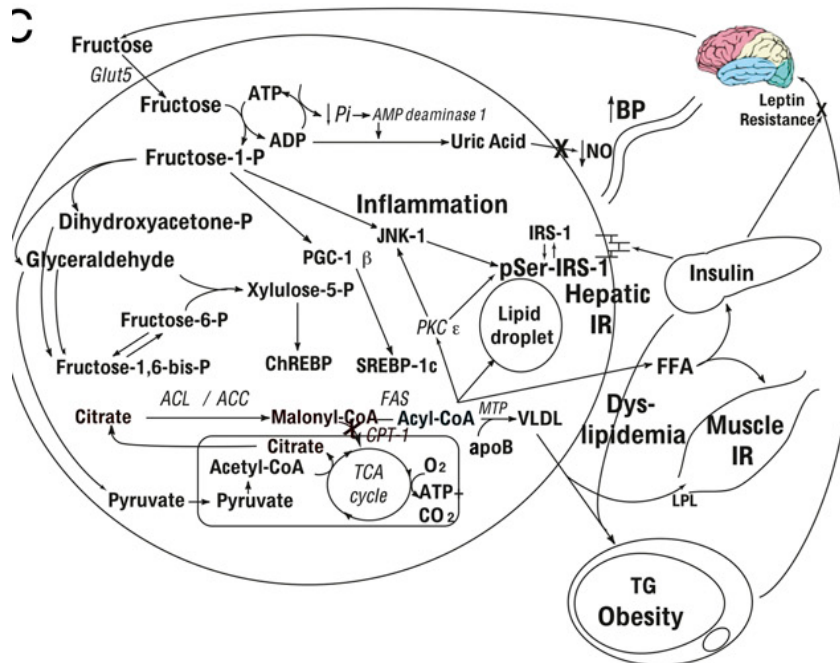


Figura 8. Implicación de la fructosa en el desarrollo de la insulinoresistencia.
 Copiado de Bremer AA, Mietus-Snyder M, Lustig RH. *Toward a unifying hypothesis of metabolic syndrome.* Pediatrics 2012;129:557.

b) Insulinoresistencia en el tejido adiposo

Aunque las alteraciones de la señalización de la insulina a nivel hepático son el punto cardinal del desarrollo de la insulinoresistencia, el tejido adiposo juega también un papel importante. El exceso de masa grasa que acompaña a la condición de obesidad frecuentemente se acompaña de un incremento de la lipólisis y del recambio de los ácidos grasos libres. Normalmente la insulina inhibe la lipólisis del tejido adiposo, sin embargo, ante la condición de insulinoresistencia este proceso está acelerado, dando lugar a un incremento de la liberación de ácidos grasos libres hacia la circulación, que son conducidos directamente hacia el hígado por vía portal, con el consecuente aumento de su acúmulo a este nivel, contribuyendo al desarrollo de la insulinoresistencia y la esteatosis hepática. Por lo que la liberación de los depósitos de grasa visceral contribuye al desarrollo de la insulinoresistencia (Bremer AA y cols, 2012).

c) Insulinorresistencia en el musculo esquelético

Todos los fenómenos de la insulinorresistencia hepática incrementan los niveles en plasma de ácidos grasos libres, perturbando el ciclo de la glucosa-acidos grasos y el transporte de glucosa mediado por la insulina hacia el músculo esquelético, facilitando el desarrollo de hiperglicemia. Los depósitos de grasa intramiocelulares a nivel del músculo esquelético podrían también desarrollar un papel directo en la patogénesis de la insulinorresistencia por medio de la activación de protein PKC omega con la consecuente alteración de la señalización de la insulina (*Bremer AA y cols, 2012*).

d) Insulinorresistencia y alteración en la estructura y la función endotelial.

Es conocido que la disfunción endotelial ocurre en las fases tempranas de la arterioesclerosis. El endotelio desempeña un papel fundamental en el mantenimiento del tono vascular basal y dinámico, sobre todo por medio de la liberación de sustancias vasoactivas como es el óxido nítrico, el cual posee propiedades antiaterogénicas, como son la inhibición de la adhesión leucocitaria, la agregación plaquetaria y la proliferación del musculo liso vascular, es decir, confiere un efecto protector a la vasculatura (*Kunsch C y cols, 2000*) (*Steingerger J y cols, 2009*).

Existen estudios realizados en niños cuyos resultados apoyan el planteamiento sobre la asociación de la insulinorresistencia con la disfunción endotelial y con la alteración de la vasodilatación dependiente de óxido nítrico y mediada por la insulina, como muestra el estudio realizado por Tounian y colaboradores en 48 niños con obesidad severa frente a 24 niños controles, en los que estudiaron la rigidez y la función endotelial de la arteria braquial, encontrando que los niños obesos tenían una compliance arterial baja, una menor distensibilidad, una alteración de la función endotelial, y un aumento de la insulinorresistencia comparado con los niños controles de peso normal. Es más, tras someterlo a 8 semanas de ejercicio aeróbico con bicicleta estática, observaron una mejoría de la función endotelial en los niños con sobrepeso. Y lo más interesante es que el peso y la composición corporal permanecieron igual después de realizar el ejercicio, y la función endotelial mejoró, lo que sugiere que el ejercicio puede tener un efecto beneficioso en la salud vascular aún sin pérdida de peso (*Tounian P y cols, 2001*) (*Kelly AS y cols, 2004*) (*Steingerger J y cols, 2009*).

1.2.1.5 INSULINORESISTENCIA Y OBESIDAD

Son conocidos los datos del estudio Framingham publicados en 1983, sobre el incremento de los accidentes cardiovasculares tanto en hombres como en mujeres que presentaban un exceso de peso (*Hubert HB y cols, 1983*). Por otro lado, existen numerosos estudios que relacionan la obesidad con la insulinoresistencia y el RCV (*Sinha R y cols, 2002*) (*Sorof JM y cols, 2004*), (*Steingger J y cols, 2009*), estando la obesidad relacionada con alteración de la sensibilidad a la insulina tanto en adultos como en niños (*Isomaa B y cols, 2001*).

La relación entre IMC e hiperinsulinismo se puede observar desde la infancia y adolescencia (*Sinako AR y cols, 1999*), varios estudios han demostrado una menor sensibilidad de la insulina en niños obesos en comparación con no obesos (*Reinehr T y cols, 2004*). Asimismo, la sensibilidad a la insulina se ha correlacionado de forma inversa con el porcentaje de masa grasa ($r = - 0.82$ en prepuberales y $r = - 0.74$ en puberales) (*Arslanian S y cols, 1996*).

Los estudios que relacionan el IMC con la insulinoresistencia estimada por el Índice de Homa encuentran una asociación positiva tanto en niños y adolescentes como en adultos (*Steinberger J y cols, 2003*). No obstante, parece ser que sólo el 60% de la insulinoresistencia en adultos se explica por el IMC, lo que sugiere que existen otros factores implicados, como es la distribución de la grasa corporal (*Sinako AR y cols, 1999*), (*Brambilla P y cols, 2006*). La grasa visceral (medida por resonancia magnética), y no el IMC o el cociente cintura/cadera, fue asociada con los niveles de insulina en ayunas y triglicéridos en chicas obesas adolescentes (*Caprio S y cols, 1996*). En adultos, está bien establecida la relación de la grasa visceral con el incremento del RCV de forma independiente del total de la masa grasa, usándose el perímetro de la cintura habitualmente como marcador de grasa visceral (*Steingger J y cols, 2009*). En niños se ha visto que el perímetro de la cintura se comporta como predictor de insulinoresistencia (*Lee S y cols, 2006*) y se ha relacionado con biomarcadores inflamatorios como es la PCR y la adiponectina, ambos mecanismos implicados en el desarrollo de la resistencia a la insulina (*Steingger J y cols, 2009*).

Por lo tanto parece ser que la distribución de la grasa corporal es un determinante importante en la expresión del RCV a edades tempranas de la vida. A pesar de este reconocimiento la *American Medical Association* y *The Center for Disease Control and Prevention Task Force* en el reconocimiento, prevención y tratamiento de la obesidad en la infancia consideran que no se debe usar el perímetro de la cintura en la práctica clínica rutinaria en los niños, debido a la falta de información completa, así como de guías específicas para su aplicación clínica (*Barlow SE, 2007*).

1.2.1.6 INSULINORESISTENCIA E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

El estudio Bogalusa encontró en niños de 5 años una correlación positiva entre los niveles de insulina en ayunas y la PA ajustada para la edad, sexo e índice de masa corporal (*Jiang X y cols, 1993*). Estudios previos realizados en adultos han mostrado que la hiperinsulinemia y la alteración de la sensibilidad a la insulina están correlacionadas con la PA (*Akerblom HK y cols, 1999*), no obstante hay una escasez de datos referente a la relación directa entre la sensibilidad a la insulina y la PA en niños. Uno de los primeros trabajos que estudiaron esta relación en un grupo biétnico de niños prepuberales (*Martha L y cols, 2002*), encontraron que los niveles de insulina en ayunas estaban positivamente relacionados con la PA sistólica, y que la sensibilidad a la insulina lo hacía de forma negativa. Después de ajustar estos resultados según la composición corporal, sólo la sensibilidad a la insulina mantenía la significación. Estos resultados están de acuerdo con estudios epidemiológicos previos realizados en niños en los que encuentran que la relación entre los niveles de glucosa en ayunas y la PA están influenciados por las diferencias en la composición corporal, ya sean expresadas por IMC o peso (*Taittonen L y cols, 1996*) (*Akerblom HK y cols, 1999*). Aunque el grado de adiposidad es un importante factor de confusión en la relación entre la insulina y la PA tanto en niños como en adultos, la insulinoresistencia por si misma podría ser un determinante importante de la PA en niños independientemente de la masa grasa corporal (*Sorof J y cols, 2002*).

Un trabajo del Grupo de Estudio del RCV en Jóvenes, no sólo encontró una relación significativa entre los niveles de insulina en ayunas y los valores de PA en niños y adolescentes, sino que también vieron que los niveles de insulina basal predecían los valores de PA a los 6 años de seguimiento (*Steingeger J y cols, 2009*).

El estudio realizado por Sinaiko y colaboradores en niños de 11 a 15 años, mostró una falta de relación entre los valores de PA con los valores de insulina basal en ayunas (ajustados en función del IMC), la insulinoresistencia (medida por sistemas de clampaje glucémico), los triglicéridos, el HDL colesterol, y el LDL colesterol, estudiados cada uno de forma independiente. Sin embargo cuando se estudiaban todos ellos de forma conjunta (triglicéridos, HDL colesterol, insulina basal, y el IMC), se encontraba que los niños con valores más altos de PA presentaban una mayor correlación con este conjunto de factores de RCV. Por lo que, a pesar de la falta de asociación significativa entre la PA y los factores de riesgo de forma individual, cuando se valoran de forma conjunta, esta relación adquiere consistencia (*Sinako AR y cols, 2002*). En el estudio publicado en la revista Pediatrics en el año 2007, se mostró una asociación importante entre los valores de PA en la infancia con el desarrollo de HTA y de Sd.metabólico en la vida adulta (*Sun SS y cols, 2007*).

a) Mecanismos responsables de la relación entre la insulina y la PA

La naturaleza de la relación entre la resistencia a la insulina y la PA no está muy clara. Se ha visto que las infusiones de insulina estimulan la reabsorción de sodio por el riñón, y que la insulina estimula también el crecimiento de la capa de músculo liso vascular.

Son varios los mecanismos propuestos:

a) Propio efecto vasodilatador de la hormona, en el cual están implicados al menos 3 mecanismos (hiperpolarización, GMP cíclico óxido nítrico y la estimulación B-adrenérgica.) (*Vera O y cols, 2002*).

b) Reabsorción renal de sodio, que conduce a la mayor sensibilidad de la PA a la ingesta dietética (*DeFronzo RA, 1981*) (*Rocchini AP y cols, 1989*). En adolescentes la resistencia a la insulina se ha asociado con la retención crónica de sodio, siendo esto reversible con la pérdida de peso y el ejercicio (*Rocchini AP y cols, 1989*) (*Su HY y cols, 1995*).

c) Aumento de la respuesta presora y de la aldosterona a la Angiotensina II, que produce alteraciones en el transportador de membrana del electrolito (*Rocchini AP y cols, 1990*) (*Sharma AM y cols, 1993*).

d) Efecto en el transportador catiónico de membrana, con estimulación de la bomba Na/H, disminución de la actividad Na/K ATPasa y del intercambiador Na/Ca con aumento de Ca intracelular que estimula los factores de crecimiento muscular (*Aviv A, 1993*).

e) Estimulación de la actividad del SNS y menor síntesis de prostaglandinas presoras (*Axerol L, 1991*) (*Steingeger J y cols, 2009*). Varios investigadores han sugerido que la hiperactividad del SNS puede dar lugar a cambios estructurales en la microvascularización, provocando no sólo una elevación de la PA sino también a una disminución de la captación periférica de glucosa, con un concomitante decremento de la sensibilidad de la insulina (*Julius S y cols, 1992*) (*Lansberg L y cols, 1986*) (*Lechin F y cols, 2006*) (*Grassi G y cols, 2005*) (*Grassi G y cols, 2007*).

f) Efectos en la pared vascular, incrementado las resistencias periféricas por alteración en la vasodilatación con aumento de la secreción de endotelinas (*Bornfeldt KE y cols, 1992*) (*Hu RM y cols, 1993*).

g) Alteraciones sobre el metabolismo lipídico, aumentando el VLDL, colesterol total y triglicéridos con disminución de HDL (*Pontremoli R y cols, 1991*).

1.2.2 PRESION ARTERIAL

1.2.2.1 GENERALIDADES

La HTA esencial es la enfermedad crónica más frecuente en el mundo, con una prevalencia alrededor del 20% en la población adulta, siendo un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y enfermedad renal.

Datos de autopsias del estudio Bogalusa revelan una asociación significativa entre factores de RCV (IMC elevado, HTA, tabaco, niveles del LDL y TG elevados) y lesiones de arterioesclerosis en niños y adultos jóvenes muertos en accidentes de tráfico (*Berenson GS y cols, 1998*). La fisiopatología de la HTA esencial no es bien conocida y probablemente están involucrados factores genéticos, ambientales, estilo de vida, factores fetales y perinatales. Existe un creciente interés en la influencia de la vida intrauterina como factor patogénico del desarrollo de enfermedades crónicas entre las que se encuentra la HTA (*Barker D y cols, 1989*) (*Law CM y cols, 1991*). Folkow sugirió la existencia de dos componentes en la etiología de la HTA, el factor iniciador, de probable origen genético, y otro factor, amplificador, de componente ambiental que favorecería el incremento en las cifras de PA y por tanto el desarrollo de HTA (*Folk B, 1982*). La mayoría de los individuos con HTA esencial tienen complejas alteraciones poligénicas combinadas con factores ambientales, presentes en etapas tempranas de la vida, como puede ser la obesidad o el peso al nacimiento (*Law CM y cols, 1993*).

1.2.2.2 TECNICAS DE ESTUDIO DE LOS COMPONENTES DE LA PA.

La valoración de la cifras de PA en los niños y adolescentes ofrece con respecto al adulto algunas peculiaridades. La PA en la infancia es un parámetro variable con una amplia distribución de sus valores, que van en aumento progresivamente a lo largo de los años (*Zinner SH y cols, 1975*). Este incremento de la PA, en especial para PAS, es al principio muy rápido, sobre todo durante el primer mes de vida, para hacerse posteriormente mas lento hasta la edad de 5 años. Entre esta edad y el inicio de la pubertad la PA aumenta, la PAS a un ritmo de 1-2 mmHg y la PAD a un ritmo de 0.5-1 mmHg por año, con mínimas diferencias entre ambos sexos. La edad comprendida entre los 13 y los 18 años se caracteriza por un notable incremento, más evidente en los niños, quienes alcanzan cifras más elevadas, determinadas probablemente por un desarrollo puberal más tardío y un mayor IMC (*Task Force on blood pressure control in children, 1987*). Uno de los aspectos más importantes en el estudio de la HTA en niños es la definición de los valores de referencia. En la población adulta, la definición de HTA es epidemiológica, y los valores de punto de corte están determinados según el riesgo de la población para desarrollar morbilidad. Sin embargo, en los niños y adolescentes la

definición es estadística, ya que no se dispone de suficientes estudios para determinar que valores de PA están asociados con futura enfermedad (*Morgenstern B, 2002*).

Actualmente, los valores de normalidad más aceptados para niños y adolescentes, estimados por edad y sexo, son los publicados por la *Task Force for Blood Pressure in Children*. Según estas tablas, la existencia de valores de PA clínicas entre los percentiles 95 y 99 + 5 mmHg para su sexo, talla y edad se considera HTA grado 1 y los situados mayor al percentil 99 se considera HTA grado 2. Los niños con valores de PA comprendidos entre el percentil 90 y 95 se consideran como PA normal-alta, esta misma categoría se les da a los adolescentes con cifras $\geq 120/80$ mmHg aunque esté por debajo del percentil 90 (*Lurbe E y cols, 2010*).

a) Presión arterial clínica (PA clínica)

Por PA clínica o casual entendemos aquella tomada puntualmente por el médico, la enfermera o cualquier persona ajena o no al ámbito sanitario. Sin embargo, es sabido que todo observador influye en el sujeto estudiado, siendo frecuente observar discrepancias entre los niveles de PA en un mismo individuo según la persona que los determine, o variaciones que también pueden estar sujetas por las condiciones derivadas del propio individuo en ese momento. Por ello, la consideración de la PA como un parámetro variable, fluctuante según la actividad del individuo y de difícil reproducibilidad en la consulta médica, ha llevado al desarrollo de técnicas que permiten la recogida de información a lo largo de 24 horas.

b) Presión arterial ambulatoria (PA ambulatoria)

La introducción en la clínica de la monitorización ambulatoria de PA permite realizar la toma de PA en el medio habitual y en las condiciones cotidianas del individuo. Las medidas obtenidas con este método permiten conocer los valores de PA de cada periodo horario y durante las 24 horas del día, tanto durante el periodo de actividad como durante el periodo de sueño.

La monitorización ambulatoria de la PA implica el empleo de aparatos automáticos portátiles, que permiten al sujeto realizar una vida normal durante las 24 horas de la monitorización. En 1960 Hinman y cols diseñan el primer aparato semiautomático de medida no invasiva de la PA para uso ambulatorio. En 1966 Sokolow y colaboradores publican las correlaciones entre los valores de PA clínica y la PA ambulatoria, con las lesiones observadas en órgano diana en individuos con HTA esencial (*Sokolow M y cols, 1966*). La variabilidad de la PA y de la FC, mantiene una relación

positiva con la edad y con el nivel de PA. Se sabe por experiencia, que la PA varía en el transcurso de las 24 horas dependiendo de la actividad física, mental y emocional del individuo. De esta forma, se perfila la variabilidad inherente a los cambios de presión y FC que se observa en las fases de actividad y reposo, confiriendo el perfil característico de la PA a lo largo de las 24 horas, lo que ha dado en llamarse la variabilidad circadiana de la PA (*Lurbe E y cols, 1994*).

En los registros de PA de 24 horas en niños normotensos, se dibuja un perfil característico en el cual la disminución de los valores de PA durante el sueño da lugar a que la curva de PA diaria aparezca como bifásica: más elevada durante el día que por la noche. La expresión matemática de esto, es la diferencia aritmética de dos cifras medidas de presión, la del día y la de la noche. La FC sigue un curso paralelo al de la PA, por lo que la diferencia de las medidas de la FC día/noche se considera como la variabilidad diaria o nictameral de la FC. Se ha demostrado que la variabilidad de la PA se encuentra ya presente desde la infancia, encontrando alteraciones persistentes de la misma en niños y adolescentes tanto en estadios patológicos como dentro de la normotensión (*Lurbe E y cols, 1994*). Schwartz y colaboradores estudiaron un grupo de niños normotensos, hijos de padres hipertensos y observaron como presentan valores de PAS y PAD superiores durante el periodo de actividad con respecto a los hijos de padres normotensos, manteniendo estas diferencias para la PAD durante el periodo sueño (*Schwartz GL y cols, 1992*).

Las alteraciones del ritmo nictameral son también un indicador de patología, como se ha descrito en pacientes con DM tipo I, en los que se observó la abolición de la caída nocturna de la PA en aquellos pacientes con microalbuminuria persistente (*Lurbe E y cols, 1993*). Por lo que alteraciones en la variabilidad circadiana, aun dentro de la normotensión alertaría sobre situaciones patológicas presentes o futuras.

La experiencia en la infancia de la monitorización ambulatoria de la PA es escasa, aunque en los últimos años se está introduciendo el estudio de la PA en la infancia y adolescencia, siendo una herramienta diagnóstica cada vez más disponible en las unidades de nefrología infantil. El reducido tamaño de los equipos disponibles posibilita su uso en el niño en régimen ambulatorio, sin interferir demasiado en el desarrollo de su actividad escolar habitual y del juego (*Lurbe E y cols, 1995*) (*Lurbe E y cols, 1996*), lo que justifica su uso en la clínica (Fig 9) (*Lurbe E y cols, 1991*). Estos equipos utilizan dos métodos distintos para la medida de la PA, el método auscultatorio y el método oscilométrico, el primero de ellos incorpora un pequeño micrófono situado sobre la piel a nivel de la arteria braquial bajo el manguito, detectando los sonidos de Korotkoff. El método oscilométrico se basa en registrar la amplitud de la oscilación de la onda de pulso a través del manguito cuando éste es desinflado lentamente, la presión correspondiente al momento de máxima oscilación equivale a la PA

- Introducción -

intraarterial aórtica media. Hoy en día parece demostrado que el método oscilométrico es el mas adecuado para su uso en la infancia, ya que la utilización del micrófono condicionaría un mayor número de errores debido a los movimientos y problemas de interpretación entre las fases IV y V de Korotkoff (*Daniels SR y cols, 1987*). Por tanto, la introducción de la monitorización ambulatoria de la PA en la infancia y adolescencia se considera un método que proporciona valores más precisos de la PA y además permite conocer su comportamiento a lo largo de las 24 horas. Las medidas obtenidas por este método tienen un valor pronóstico superior a las logradas esporádicamente en la clínica por el método convencional, siendo además un método bien aceptado por la población infantil (*Lurbe E y cols, 1999*).



Fig 9. Monitor de PA ambulatoria.

1.2.2.3 PRESION ARTERIAL Y OBESIDAD

Entre los problemas relacionados con el exceso de adiposidad se encuentra la HTA (*Barlow SE y cols, 1998*). El aumento de peso en pacientes normotensos, incluso durante cortos periodos de tiempo, aumenta las cifras de PA, de igual modo que una disminución de peso se corresponde a un descenso paralelo de los valores de PA. Se ha observado también como un gran número de obesos hipertensos son capaces de normalizar sus cifras de PA con moderadas reducciones de peso, lo cual corrobora la relación existente entre la obesidad y la HTA (*Jones DW, 1996*).

La asociación en niños del sobrepeso con la HTA, se ha puesto de manifiesto en numerosos estudios con variedad de grupos étnicos y raciales. Prácticamente todos ellos han encontrado valores más elevados de PA y/o mayor prevalencia de HTA en los sujetos obesos comparados con los no obesos (*Macedo ME y cols, 1997*) (*Freedman DS y cols, 1999*) (*Morrison JA y cols, 1999*) (*Sorof JM y cols, 2002*).

El estudio Muscatine del año 1986 consistió en el seguimiento anual de 2925 niños y adolescentes con edades entre 6 y 18 años, observando como la obesidad se asociaba con cambios en la PA, de tal manera que niños inicialmente no obesos, si al cabo de los años asociaban obesidad, mostraban valores de PAS mayores que aquellos que permanecían no obesos. Los valores de PAD se comportaban de forma similar, aunque las diferencias eran menores. De la misma manera, aquellos niños que inicialmente eran obesos, en los que posteriormente se produjo una pérdida progresiva de peso, mostraban una disminución concomitante de los valores de PA, tanto sistólica como diastólica (*Clarke WR y cols, 1986*). Una década más tarde, el gran estudio epidemiológico realizado por Rosner y colaboradores en 47.000 niños, encontró que el riesgo de tener valores más elevados de PA era significativamente más alto en aquellos niños con IMC mayores en comparación con aquellos cuyo IMC era más bajo con independencia de la raza, género o edad (*Rosner B y cols, 2000*). Resultados similares obtuvo el grupo de Freedman (*Freedman DS y cols, 1999*) y el de Sorof (*Sorof JM y cols, 2002*), de tal forma que en los niños con sobrepeso era 4.5 y 2.5 veces más probable que tuvieran valores más elevados de PAS y PAD.

En España, el grupo de trabajo de la profesora Lurbe, mediante la monitorización ambulatoria de la PA, evidenció que los niños obesos mantienen una PAS más elevada durante las 24 horas del día que los no obesos, y que la distribución adiposa, estimada por el cociente cintura/cadera tiene una contribución independiente a la PAS ambulatoria (*Lurbe E y cols, 1998*) (*Qing H y cols, 2000*) (*Cremades B y cols, 1997*) (*Lurbe E y cols, 2004*).

a) Mecanismos responsables de la relación entre obesidad y Presión arterial

Aunque la mayoría de los datos de la fisiopatología de la hipertensión en la obesidad proceden de estudios en animales y adultos, también existe algún trabajo realizado en niños. La mayoría de los estudios proponen la implicación de varios mecanismos como son la alteración del sistema nervioso autónomo por una mayor actividad del SNS, la insulinoresistencia, la menor excreción renal de sodio y retención del mismo, la distribución de la grasa corporal, los efectos renales debido al aumento de las concentraciones de aldosterona por mayor actividad del SRAA, la expansión volumétrica con aumento de resistencia vascular periférica debido a alteraciones en la vasodilatación,

las concentraciones de leptina y adiponectina y la predisposición genética. Aunque la HTA inducida por la obesidad es probablemente debido a una combinación de todos estos factores, cada mecanismo es útil para entender como pueden contribuir al desarrollo de los estadios tempranos de esta enfermedad en el niño (Fig 10) (Rocchini AP, 2002) (Morse SA y cols, 2005).

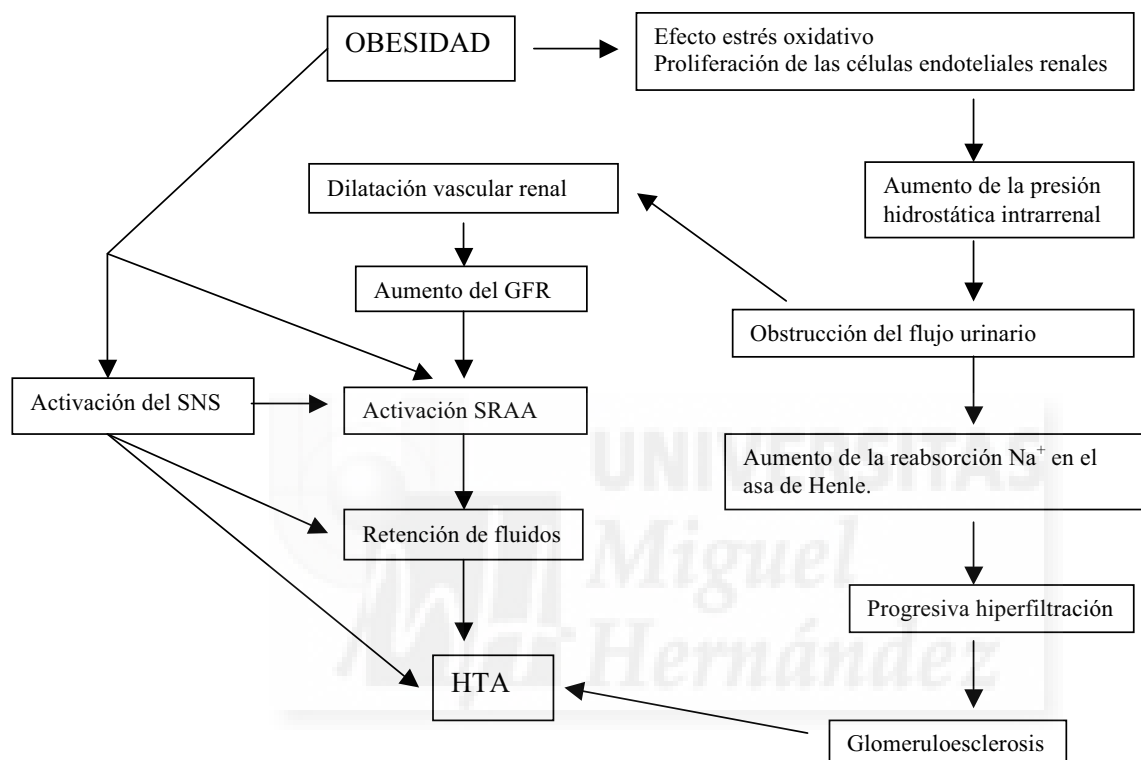


Fig 10. Mecanismos responsables de la relación obesidad e HTA

1. Actividad del Sistema Nervioso Simpático

La relación entre obesidad e HTA puede ser mediada en parte por la hiperactividad del SNS. Este estado de hiperactividad incluye manifestaciones cardiovasculares como aumento del ritmo cardíaco y de la variabilidad de la PA, así como manifestaciones neurohumorales como es el incremento de las catecolaminas en plasma (Tuck ML, 1992). Son varios los factores que pueden contribuir al aumento de la actividad simpática en los obesos. La hiperactividad del SNS en el paciente obeso está íntimamente ligada al estilo de vida y sobretudo a los hábitos dietéticos, ya que es bien conocida la asociación entre dietas hipercalóricas y estimulación del SNS (incrementando los niveles de noradrenalina) a través de la hiperinsulinemia que producen (Landsberg L y cols,

1989)(López de Fez CM y cols, 2004)(Grassi G y cols 2005) (Grassi G y cols 2007). Observándose un descenso importante tanto en los valores de PA como en los niveles de noradrenalina, tras someterse a una dieta hipocalórica (Rocchini AP y cols, 1988) (Lechin F y cols, 2006).

El grupo de Sorof, a partir de un cribado de obesidad e HTA, realizado a una población escolar, concluyeron que los adolescentes obesos e hipertensos tenían el ritmo cardiaco en reposo más alto que los sujetos no obesos ni hipertensos. Cuando el análisis se centraba sólo en los hipertensos, el ritmo cardiaco era más alto en los obesos que en los no obesos (Sorof JM y cols, 2002).

La hiperinsulinemia y la estimulación del SNS, actúan además sobre corazón, riñón y vasos, facilitando el aumento de la PA, causando vasoconstricción periférica, así como un aumento de la reabsorción de sodio favoreciendo la aparición de HTA. Estudios regionales de la actividad del SNS en obesos, han demostrado que la obesidad está asociada con un aumento de la actividad simpática a nivel renal, órgano fundamental en la homeostasis cardiovascular (Vaz M y cols, 1997)

2. Hiperinsulinismo y resistencia insulínica

La obesidad abdominal se relaciona con concentraciones altas de insulina en ayunas y tras la administración de glucosa, y con aumento en la incidencia de DM tipo 2. Ello se debe a la acumulación de células abdominales lipolíticas hiperactivas que originan un aumento del estrés oxidativo, siendo este uno de los mecanismos fisiopatológicos relacionados con la alteración de la sensibilidad de la insulina (Bremer AA y cols, 2012). Varios estudios han encontrado una asociación positiva entre los niveles de insulina en ayunas y la PA en niños y adultos jóvenes obesos (Chen W y cols, 1999) (Young-Hyman D y cols, 2001). No obstante esta asociación no necesariamente indica causalidad (Lugheiti y cols, 2000).

3. Mecanismos renales

Los sujetos obesos tienen una tasa de filtración glomerular elevada y una natriuresis de presión anormal (Mikhail N y cols, 1999). Esta alteración de la natriuresis de presión y de la retención de Na en la obesidad se debe principalmente al aumento de la reabsorción tubular renal, que puede contribuir a la elevación de la PA y que puede ser producido por el aumento de la actividad del SNS y del SRAA, junto con la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia que se producen en la obesidad (Lansberg L, 1986) (Zhang R y cols, 2000) (Redon J, 2001) (López de Fez CM y cols, 2004). La compresión del riñón por la grasa circundante y los cambios estructurales asociados con la obesidad, pueden jugar un papel importante en el daño renal asociado a la obesidad (Hall JE, 2003).

4. Sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA)

El SRAA es un determinante del tono del glomérulo renal eferente y de la reabsorción tubular de sodio, participando de efectos vasoconstrictores y de la homeostasis del volumen líquido extracelular. La obesidad se asocia a un aumento de los niveles de aldosterona y con la alteración de la relación Angiotensina II-aldosterona, así como con una mayor actividad del SRAA, produciendo en consecuencia un aumento de la cantidad corporal de sodio y agua, lo que favorece el aumento de la PA en obesos (*López de Fez CM y cols, 2004*) (*Morse SA y cols, 2005*). Existe evidencia de la activación del sistema renina- angiotensina en la obesidad. En ratones el angiotensinógeno derivado de los adipocitos puede actuar localmente en el crecimiento y diferenciación de los adipocitos, además también puede ser secretado al torrente sanguíneo, contribuyendo al pool de la angiotensinógeno circulante (*Massiera F y cols, 2001*) y al incremento de la masa grasa. En estudios realizados en ratones transgénicos con expresión aumentada de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 del tejido adiposo, se vio que la activación del sistema renina-angiotensina del tejido adiposo estaba involucrada en el desarrollo de HTA. La actividad aumentada de esta enzima es similar a la que se da en adultos obesos. La HTA observada en estos modelos animales remite cuando se bloquea selectivamente los receptores de angiotensina II. Estos datos sugieren que el sistema renina-angiotensina adiposo es un mecanismo importante para el desarrollo de HTA en los obesos (*Masuzaki H y cols, 2003*).

La aldosterona también ha sido implicada en el desarrollo de HTA asociada a la obesidad. Los niveles de aldosterona plasmática se han visto aumentados en algunos obesos hipertensos, especialmente en pacientes con obesidad visceral (*Goodfriend TL y cols, 2004*). El mecanismo por el cual el exceso de grasa aumenta los niveles de aldosterona se desconoce, parece ser que está relacionado con la producción por parte de los adipocitos de potentes factores con actividad mineralcorticoides (*Ehrhart-Bornstein M y cols, 2003*) o por la habilidad de los derivados del ácido linoleico para inducir la síntesis de aldosterona (*Goodfrien TL y cols, 2004*). La asociación entre aldosterona y la HTA en la obesidad se ve reforzada por un estudio realizado en perros obesos, en los que el bloqueo de los receptores de mineralcorticoides con un antagonista específico, inhibía el desarrollo de HTA sin influir en la ganancia de peso de estos animales (*de Paula RB y cols, 2004*). Todos estos resultados indican que la aldosterona puede tener un papel importante en el desarrollo de la HTA en la obesidad.

5. Distribución de grasa corporal

En la valoración del niño obeso también se ha estudiado la relación entre los valores de PA con los parámetros antropométricos y la distribución de grasa, de forma que distintos estudios han objetivado que existe una asociación directa entre la distribución de grasa y RCV, por consiguiente el aumento de la grasa en la cintura en el niño obeso se postula como un factor determinante (Orio F Jr y cols, 2007).

7. Leptina y adiponectina

Actualmente se conoce que el tejido adiposo es un órgano endocrino que secreta sustancias biológicamente activas como son la leptina y la adiponectina.

La leptina es una hormona de 167 aminoácidos secretada por los adipocitos. Se introduce en los fluidos cerebrospinales por endocitosis, uniéndose al receptor específico hipotalámico (Ob-R), y por activación de múltiples vías neuropeptídicas, la leptina reduce el apetito y aumenta el gasto de energía, descendiendo de esta forma la masa del tejido adiposo y el peso corporal. Además actúa a diferentes niveles en el sistema cardiovascular y renal, aumentando la actividad simpática, la excreción de sodio y agua, así como la sensibilidad a la insulina (Kannel WD y cols, 1993) (López de Fez CM y cols, 2004). El nivel de leptina en individuos normales se encuentra entre 5-15 mg/ml, siendo mayor en obesos (Kannel WD y cols, 1993) (Carlyle M y cols, 2002). Sin embargo en situaciones de obesidad, al menos en modelos animales, está asociada a la resistencia de las acciones de la leptina respecto a la disminución de la ingesta y pérdida de peso, sin embargo están mantenida la activación simpática a nivel renal de esta hormona, llamándose este fenómeno resistencia a la leptina selectiva (Rahmouni K y cols, 2002). El mecanismo por el cual la hiperleptinemia induce la HTA está relacionado con el SNS y el estrés oxidativo (Figura 11).

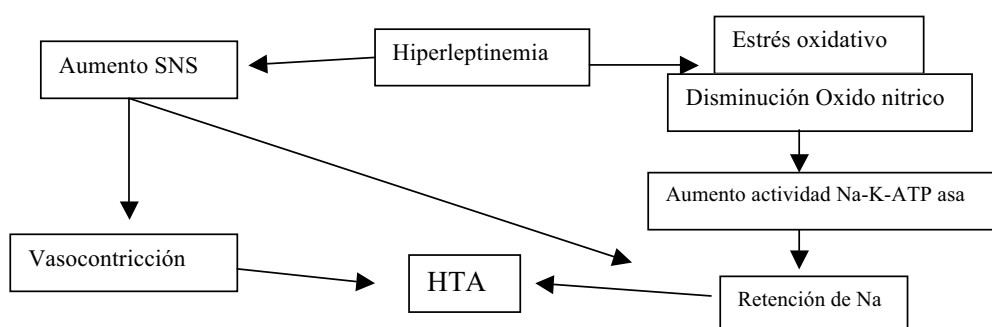


Figura 11. Relación de la hiperleptinemia con el desarrollo de HTA.

La adiponectina es una proteína que inhibe en la forma inicial las lesiones arterioscleróticas, disminuyendo la expresión de moléculas de adhesión (VCAM-1, ICAM-1, E-selectina, etc.). Sus niveles son menores en pacientes obesos, en hombres y en pacientes con enfermedad coronaria y DM tipo 2. La reducción de peso en pacientes obesos es seguida de un aumento de la concentración de adiponectina. Existe una relación inversa entre niveles de esta proteína y la PA y también en términos de filtrado glomerular. Existe también relación inversa con niveles de triglicéridos y con la aparición DM tipo 2. En la resistencia insulínica y en la patogénesis de la arteriosclerosis se evidencia un descenso de sus niveles (*López de Fez CM y cols, 2004*).

1.2.3 ÁCIDO URICO.

1.2.3.1 EL ÁCIDO ÚRICO COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Aunque en estudios previos no se consideraba muy importante, en los últimos años se ha observado una importante asociación entre los niveles de ácido úrico con la presencia de múltiples alteraciones cardiometabólicas, como son la obesidad, la hipertensión, la hipertrigliceridemia, los niveles bajos de HDL colesterol y la intolerancia a la glucosa en adultos (*Feig DI y cols, 2008*). La disfunción endotelial y la proliferación de las células del músculo liso, ambas acción directa del ácido úrico, se han sugerido como posibles mecanismos de sus efectos deletéreos (*Khosla UM y cols, 2005*). Existen diferentes estudios en los que varios investigadores han demostrado la estrecha relación entre los niveles de ácido úrico y la prevalencia de la HTA primaria (*Feig DI y cols, 2003*) (*Alper AB Jr y cols, 2005*) (*Jones DP y cols, 2008*) (*Ford ES y cols, 2007*) (*Pacífico y cols, 2009*). Viéndose que la relación entre el ácido úrico y la enfermedad cardiovascular no sólo se observa con la hiperuricemia franca (definida como más de 6 mg por decilitro en mujeres y más de 7 mg por decilitro en hombres), sino también con niveles de ácido úrico considerados como normales (*Feig DI y cols, 2003*).

Minoru Hongo y colaboradores, sobre una población de 958 estudiantes, estudiaron la asociación entre los niveles de ácido úrico y los factores de riesgo cardiometabólicos. Para ello dividieron los niveles de úrico en cuartiles y estudiaron las diferencias de las medias de los parámetros a estudio en ambos sexos. Encontrando que aquellos niños que tenían niveles más altos de ácido úrico, tenían un perímetro de cintura mayor, así como cifras más altas de colesterol LDL, HDL y PAS. Siendo la prevalencia de obesidad, la HTA y la dislipemia significativamente más alta en estos niños. En las niñas estas diferencias se encontraron para el perímetro de la cintura, los triglicéridos, el LDL y el HDL colesterol, con una prevalencia de obesidad significativamente aumentada. También realizaron un estudio de correlaciones de cada una de las variables respecto a

los niveles de ácido úrico, siendo estas diferencias significativas en los niños, encontrando únicamente asociación entre la obesidad y el ácido úrico en las niñas. El punto de corte de ácido úrico que ellos establecieron para predecir la presencia de múltiples factores de RCV con el análisis de Curvas ROC, fue de 6.4 mg/dl para los chicos y de 4.9 mg/dl para las chicas (*Hongo M y cols, 2010*).

Ford y colaboradores realizaron un estudio en 1370 adolescentes, con edades comprendidas entre los 12-17 años, en los que estudiaron la relación del ácido úrico con los diferentes componentes de síndrome metabólico, definido como la presencia de al menos 3 de los siguientes 5 criterios: concentración de triglicéridos ≥ 110 mg/dl, HDL colesterol ≤ 40 mg/dl, perímetro de la cintura mayor o igual al percentil 90, concentración de glucosa ≥ 100 mg/dl y PAS o PAD mayor o igual al percentil 90. Encontraron, que las concentraciones del ácido úrico estaban asociadas de forma significativa con los cinco componentes del síndrome metabólico, después de ser ajustados los resultados en función de la edad, el sexo y la raza (*Ford ES y cols, 2007*).

Igualmente, el grupo italiano de Pacifico, estudió la relación del ácido úrico con los diferentes componentes del síndrome metabólico en 120 niños. Definido el síndrome metabólico como al menos 3 o más de los siguientes criterios: obesidad con percentil del IMC mayor o igual al 97 según la edad y el sexo, hipertrigliceridemia como triglicéridos con percentil mayor del 95 para la edad y sexo, HDL colesterol menor del percentil 5 para la edad y el sexo, PAS o PAD mayor del percentil 95 para la edad y el sexo, alteración de la glucosa basal en ayunas, e insulinoresistencia considerada con valores del Índice de Homa mayor del percentil 95. Resultando que en toda su población, las concentraciones de ácido úrico se correlacionaban significativamente con la mayoría de los factores de RCV establecidos. Si el estudio de las asociaciones se limitaba al grupo de los obesos, el ácido úrico mantenía su asociación significativa con el IMC, la PAS, los triglicéridos, el HDL colesterol, la insulina y el Índice de Homa, después de ser ajustados en función de la edad, el sexo y el estado puberal. Además cuando los niños obesos se clasificaban en cuatro grupos según los cuartiles de ácido úrico, se observaba que la prevalencia del síndrome metabólico aumentaba de forma significativa conforme lo hacían los cuartiles de úrico (*Pacifico L y cols, 2009*). En España, el trabajo realizado por Gil-Campos y colaboradores en niños obesos frente a controles sin exceso de masa grasa estimada por el IMC, encontraron una asociación positiva entre los niveles de ácido úrico con el IMC, el perímetro abdominal, la PAS, la insulina basal y el HDL colesterol. Cuando estos resultados eran analizados ajustados según la edad, el sexo y el IMC, sólo la relación del ácido úrico con el Índice de Homa mantenía la significación. Finalmente en el estudio de regresión lineal múltiple obtuvieron como factores predictores independientes del ácido úrico el IMC y los niveles de HDL colesterol (*Gil-Campos M y cols, 2009*). Analizando de forma conjunta, y sin tener en cuenta

las condiciones estadísticas y epidemiológicas necesarias para la comparación de trabajos, los resultados de todos ellos muestran que en los niños y adolescentes el ácido úrico está asociado con otros factores de RCV como son la obesidad, las alteraciones de la PA, el metabolismo hidrocarbonado y el perfil lipídico. Siendo el úrico un factor de aparición temprana y sobre el cual se puede actuar para ayudar a modificar la condición de RCV desde la infancia.

1.2.3.2. HIPERURICEMIA Y OBESIDAD

Los niveles séricos de ácido úrico se incrementan con la edad pero lo hace de forma diferente en función del sexo y el momento puberal (*Passwell J y cols, 1974*). Mientras que los niveles de ácido úrico se estabilizan en valores bajos en las niñas de alrededor de 11 años, en los niños muestran una tendencia al alza en la adolescencia (*Costa A y cols, 2002*). Los estudios realizados por Garbagnati y colaboradores en niñas y niños obesos y delgados calculando la excreción fraccional de úrico antes y durante la pubertad, muestran un aumento gradual de la uricemia conforme tiene lugar la pubertad. Apreciando que las niñas obesas son más hiperuricemias que las controles delgadas tanto en estadios Tanner II-III como en estadios Tanner IV-V. También vieron que el aclaramiento de ácido úrico en los niños delgados disminuye al final de la pubertad, pero en los niños obesos ocurre al inicio de ésta, con el progresivo incremento en plasma del ácido úrico. Sugiriendo que la retención renal de úrico a nivel tubular, puede ser el principal mecanismo por el cual la uricemia se eleva durante la pubertad, siendo la obesidad un factor que precipitaría más tempranamente estos cambios (*Garbagnati E, 199*) (*Garbagnati E y cols, 1994*).

1.2.3.3 HIPERURICEMIA E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Estudios experimentales en modelos animales han demostrado que el aumento de los niveles de ácido úrico pueden aumentar los valores de PA, inicialmente de forma reversible, y con desarrollo posterior hacia la sal sensibilidad e independencia del ácido úrico. Esto fue demostrado por el estudio realizado por Jonhson y colaboradores en 1940 (*Mazzali M y cols, 2001*), para ello desarrolló un modelo de ratas, en las que por medio de la administración de un inhibidor farmacológico de la urato oxidasa junto a su dieta estándar, conseguía niveles medios de ácido úrico. A las 7 semanas de tratamiento se apreciaba un aumento de la PA sistólica de 22 mmHg. Este incremento se podía prevenir con la co-administración de un inhibidor de la xantina oxidasa o bien mediante agentes uricosúricos, lo que indicaba que el aumento del ácido úrico era la causa del aumento de la PA. Después de las 7 semanas de dieta baja en sal y el inhibidor de la enzima urico-oxidasa, si estos dos factores se eliminaban, en las siguientes 3 semanas los niveles de ácido úrico bajaban y los valores de

la PA también, pero si a estas mismas ratas a continuación se les sometía a una dieta de contenido alto en sal, nuevamente se hacían hipertensas pero en esta ocasión de manera independiente a los niveles de ácido úrico, es decir desarrollaban un HTA sal-sensible (*Watanabe S y cols, 2002*) (*Feig DI y cols, 2008*).

La evaluación histológica de los tejidos renales de las ratas hiperuricémicas e hipertensas revela un aumento del tejido muscular, así como un estrechamiento de la luz de las arteriolas eferentes, siendo esta la definición de la lesión patognomónica asociada con la HTA esencial en humanos, la arterioesclerosis. Pero lo interesante es que el desarrollo de la arterioesclerosis en estos modelos animales, se puede prevenir usando el alopurinol con el fin de controlar los niveles de ácido úrico. Sin embargo, si se usa hidroclorotiazida, con el objetivo de normalizar la tensión arterial, no previene el desarrollo de las lesiones de arterioesclerosis, lo que indica que es el ácido úrico y no la propia HTA, al menos inicialmente, el estímulo causante de las lesiones histológicas (*Mazzali M y cols, 2002*) (*Johnson RJ y cols, 2002*) (*Feig DI y cols, 2008*). Es decir los modelos animales muestran que la condición de hiperuricemia estimula el sistema renina-angiotensina y produce una alteración en la producción de óxido nítrico, encontrándose a nivel histopatológico un estado proinflamatorio con infiltrado de macrófagos y estrechamiento de la luz arteriolar secundario al aumento de la capa muscular lisa (*Kang DH y cols, 2002*) (*Finch J y cols, 2003*) (*Feig DI y cols, 2008*). A nivel celular todos estos cambios se traducen en una serie de procesos que ocurren en la célula y su entorno, el ácido úrico es captado por la célula muscular lisa del endotelio a través del canal transportador de urato (URAT1), lo que permite la activación mitogénica protein kinasa y la fosforilación kinasa 1 y 2, reguladoras de la señal extracelular (ErK $\frac{1}{2}$) que permite la transcripción de los factores NF-KB y AP1 que originan el aumento de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), que a su vez produce Tromboxano A₂, dando lugar al aumento de la producción del factor de crecimiento plaquetario (PDGF) y de MPC-1, obteniendo como resultado la proliferación de las células musculares lisas vasculares e infiltración de macrófagos lo que conlleva a la disfunción endotelial (Fig 12)(*Watanabe S y cols, 2002*)(*Kang DH y cols, 2002*)(*Price K y cols, 2003*)(*Kanellis J y cols, 2003*) (*Feig DI y cols, 2008*). Resultados de estudios experimentales realizados en ratas apoyan que la inhibición de la xantina oxidasa con el alopurinol puede revertir la disfunción endotelial (*Khosla UM y cols, 2005*) (*Mercurio G y cols, 2004*) (*Feig DI y cols, 2008*)

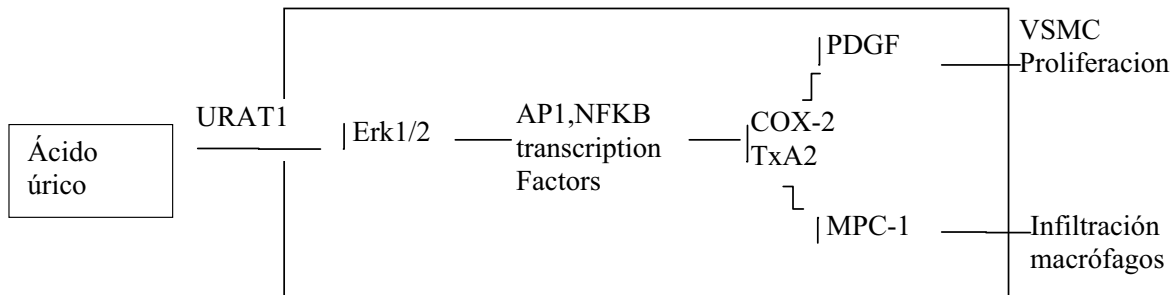


Figura 12. Implicación del ácido úrico en los mecanismos celulares de la disfunción endotelial

Son numerosos los estudios que demuestran que la hiperuricemia aumenta el riesgo del desarrollo de HTA en adultos (*Alper AB Jr y cols, 2005*) (*Jossa F y cols, 1994*) (*Nagahama K y cols, 2004*) (*Sundström J y cols, 2005*)(*Dyer AR cols, 1999*). Estudios en niños y adolescentes también demuestran que existe una asociación entre los niveles elevados de ácido úrico y la PA. Por lo que sería muy interesante ver la relación entre los valores de ácido úrico en la infancia y los valores de PA en la vida adulta, objetivo de un estudio realizado a partir de datos del grupo *Bogalusa Heart Study*. En dicho estudio, trataron de ver la predictibilidad de los valores de PA en los adultos según los niveles de ácido úrico en la infancia. Para ello estudiaron una población de 334 individuos de raza blanca y 243 de raza negra, siguiéndolos durante un periodo de 12 años. Demostrando que los niveles de ácido úrico en la infancia, y su porcentaje de cambio desde la infancia hasta la vida adulta está fuertemente asociado con los niveles de PA en toda la cohorte de población. Esta correlación estadística fue consistente en las mujeres adultas jóvenes y en los hombres blancos, pero no en los hombres negros. Los sujetos que desarrollaron HTA tenían medias más elevadas de ácido úrico en la infancia, además la correlación entre los valores de ácido úrico en la infancia y los valores de PA en la vida adulta permanecía significativa, incluso en los sujetos normotensos quienes tenían cifras más bajas de ácido úrico en la infancia (*Arnold B y cols, 2005*).

Resultados preliminares de un ensayo clínico realizado por Feig y col. Apoyan el papel del ácido úrico en el desarrollo temprano de la HTA. Se trata de un trabajo a doble ciego, placebo frente a control, desarrollado en 30 adolescentes con hiperuricemia e HTA. En este trabajo el tratamiento con Alopurinol se asoció con una disminución significativa de la PA tanto clínica como ambulatoria (*Feig DI y cols, 2008*).

a) Mecanismo fisiopatológico del ácido úrico como inductor de HTA.

Factores desencadenantes:

Se han postulado una serie de factores desencadenantes del aumento de PA, como son los factores genéticos y ambientales, entre los que se encuentran el bajo peso al nacimiento y el incremento de la ingesta de fructosa, estando todos ellos implicados en el aumento de los niveles de ácido úrico (*Feig DI y cols, 2008*).

Existen polimorfismos genéticos de los transportadores o enzimas involucrados en el metabolismo del ácido úrico que afectan a la PA, especialmente en sujetos jóvenes como se ha visto en el polimorfismo de la xantina oxidoreductasa asociado con la HTA (*Chaves FJ y cols, 2007*) (*Feig DI y cols, 2008*). El bajo peso al nacimiento es otro de los factores que podría aumentar el riesgo de desarrollo de HTA y obesidad a lo largo de la vida, siendo uno de los posibles mecanismos una disminución congénita del número de nefronas (*Barker DJ y cols, 1989*) (*Brenner BM y cols, 1988*). En un estudio realizado en niños de entre 8 y 13 años se observó un aumento significativo de los niveles de ácido úrico y de la PAS en los niños que fueron bajo peso al nacimiento en comparación con los niños con peso adecuado al nacimiento (*Franco MC y cols, 2006*) (*Feig DI y cols, 2008*). También es conocido que las madres, cuyos hijos son bajos peso al nacimiento o pequeños para la edad gestacional, frecuentemente tienen condiciones maternas asociadas con la hiperuricemia como son la preeclampsia, la HTA esencial y la obesidad. Por otro lado, se sabe que el ácido úrico circula libremente a través de la placenta. Dado los efectos antiangiogénicos de los niveles elevados de ácido úrico, es posible la hipótesis que plantea que tales concentraciones podrían contribuir al bajo peso al nacimiento y a un número reducido de nefronas, lo que puede predisponer al niño al desarrollo de HTA a lo largo de su vida (*Feig DI y cols, 2004*). El incremento en la ingesta de fructosa en el mundo desarrollado se correlaciona temporalmente con el aumento de la HTA y la obesidad (*Havel PJ, 2005*) (*Johnson RJ y cols, 2007*) (*Feig DI y cols, 2008*). Estudios experimentales apoyan la relación entre la ingesta de fructosa con la hiperuricemia y el aumento de la PA. Existen trabajos realizados en animales como son ratas alimentadas con fructosa que desarrollan hiperuricemia, HTA y síndrome metabólico con los cambios renales hemodinámicos e histológicos muy similares a los observados en las situaciones de hiperuricemia. Es más, el tratamiento de estas ratas con inhibidores de la xantina oxidasa, incluido el alopurinol o febuxostat, han reducido los niveles de ácido úrico así como sus consecuencias a nivel de los cambios histológicos y hemodinámicos (*Nakagawa T y cols, 2006*) (*Sanchez-Lozada LG y cols, 2008*). Bien es cierto que el papel de la fructosa en el desarrollo de HTA genera ciertas controversias, la administración de dietas ricas elevadas en fructosa en humanos puede

inducir muchas características del síndrome metabólico, incluida la elevación de la PA (*Brown CM y cols, 2008*), (*Feig DI y cols, 2008*).

Mecanismo fisiopatológico propuesto

Por lo tanto, el mecanismo propuesto sería que estos factores desencadenantes favorecen el desarrollo de un estado de hiperuricemia media-moderada a nivel renal, induciendo un estado de inflamación y la activación del sistema renina-angiotensina, con alteración en la regulación de la producción del óxido nítrico, lo que inicialmente originará una HTA vasoreactiva reversible si se actúa sobre los niveles de úrico. Pero mantenida en el tiempo originaría una serie de cambios histopatológicos a nivel renal y de la célula endotelial. Cambios que consisten en la arteriopatía de la arteria renal aferente y fibrosis intersticial, secundaria a una disminución de la producción de óxido nítrico y aumento de radicales libres de oxígeno, favoreciendo la proliferación de las células musculares lisas y el infiltrado inflamatorio, cambios que ya son independientes de los valores de ácido úrico, dando lugar al desarrollo de una HTA sal-sensible (*Watanabe S y cols, 2002*) (*Kang DH y cols, 2002*) (*Price K y cols, 2003*) (*Kanellis J y cols, 2003*), (*Feig DI y cols, 2008*) (*Jonhson RJ y cols, 2005*) (*Zoccali C y cols, 2006*) (*Johnson RJ y cols, 2003*)

1.2.3.4 ACIDO ÚRICO Y EL METABOLISMO HIDROCARBONADO

Historicamente los niveles elevados de ácido úrico se han observado en el síndrome metabólico, siendo atribuidos a la condición de la hiperinsulinemia, ya que la insulina disminuye la excreción renal de ácido úrico (*Quiñones Galvan y cols, 1995*). Sin embargo, la hiperuricemia frecuentemente precede al desarrollo de la hiperinsulinemia, de la obesidad y la DM (*Dehghan A y cols, 2008*). La importante evidencia del papel del ácido úrico en el desarrollo del síndrome metabólico proviene de estudios en modelos animales, que mostraron que su disminución puede prevenir o reducir la presencia de los componentes de dicho síndrome, como lo demuestra el estudio realizado por Nakagawa y colaboradores, en el que examinaron el papel del ácido úrico en el desarrollo de la insulinoresistencia en ratas sometidas a una dieta rica en fructosa. Vieron que la fructosa, pero no la dextrosa, era causa de síndrome metabólico. El alopurinol, inhibidor de la xantina oxidasa que disminuye los niveles de ácido úrico, permitió tanto la prevención como reversión de las características del síndrome metabólico en estas ratas, es decir se consiguió una disminución de la PAS, una mejoría en la sensibilidad de la insulina, y una normalización de los niveles de triglicéridos. Efectos similares se vieron con un agente uricosúrico, el benzbromarone (*Nakagawa T y cols, 2006*).

- Introducción -

Los datos disponibles sugieren que el ácido úrico no es necesariamente un agente antioxidante y, dependiendo del entorno bioquímico se puede convertir en un agente prooxidante. El estudio realizado por Yuri y colaboradores ayuda a resolver esta paradoja, a parte de los efectos directos del ácido úrico atribuidos mayoritariamente a la célula muscular lisa del endotelio, en la que el ácido úrico induce una cascada proinflamatoria que estimula la proliferación celular, y una disminución del óxido nítrico, ellos demostraron que la diferenciación del adipocito en ratas estaba asociada con el aumento de la asimilación de urico y la acumulación de ROS, siendo la activación de la oxidasa NADPH el mecanismo responsable del aumento de la producción de ROS intracelular en los adipocitos diferenciados, dando lugar a una señal dependiente del estrés oxidativo, que origina una disminución de la biodisponibilidad del óxido nítrico, y modificaciones oxidativas de los lípidos y las proteínas (Sautin YY y cols, 2007). El ácido úrico también está implicado en el defecto de la función mitocondrial que parece condicionar el desarrollo de la insulinoresistencia. El incremento en plasma de los niveles de ácidos grasos en los niños obesos favorece el aumento de las concentraciones de esteres de cadena larga de Acetil-CoA intracelulares lo que origina un aumento del gasto de ATP para la fosforilación mitocondrial de estos estéres de Actil CoA con el consiguiente aumento de ADP, el cual se desdobra en una molécula de ATP y otras de AMP. El aumento de las concentraciones de AMP en el citosol de la célula hace que aumente la fosforilación del AMP hacia Ado (adenosina), aumentando las concentraciones de adenosina intracelulares, contribuyendo directamente al aumento de los niveles de urico extracelular. Esta alteración de la fosforilación oxidativa de los ácidos grasos de cadena larga, secundario a la inhibición de la translocación de nucleótidos, da lugar a un aumento de las concentraciones intracelulares de Acetil CoA y diacilglicerol, ambos metabolitos tóxicos que activan las protein kinasas (PKC-omega) responsable de la fosforilación serina/treonina del receptor de la insulina que tiene como consecuencia la alteración de la señal de traducción de la insulina. (Bakker SJ y cols, 2001)(Balakrishnana VS y cols, 1993) (Balakrishnan Vs y cols, 1996).

La hiperuricemia, incluso sin depósitos de cristales o gota, está fuertemente asociada con la enfermedad cardiovascular, el daño renal y la HTA, aumentando el riesgo de mortalidad como ya se ha comentado anteriormente. Aunque existe una complejidad tremenda en todos estos desordenes, tienen una ambigua característica común como son los cambios inflamatorios y oxidativos que ocurren en el tejido hepático, graso, endotelial y muscular, cuando se da la condición de insulinoresistencia, en los que el ácido úrico está implicado a nivel de los mecanismos celulares subyacentes. Desde que el estrés oxidativo a nivel de los diferentes tejidos ha surgido como una causa importante de insulinoresistencia y de la alteración de la homeostasis vascular, el hecho de que la hiperuricemia esté implicada en las alteraciones de la homeostasis oxidativa, hace pensar que pueda jugar un papel importante el origen de

- Introducción -

todos estos trastornos metabólicos (*Sautin YY y cols, 2007*), (*Feig DI y cols, 2008*). Siendo las consecuencias de esta insulinoresistencia en los diferentes órganos diana la base fisiopatológica de muchas de las condiciones que conforman el riesgo cardiovascular.



2.HIPÓTESIS



- Hipótesis -

La obesidad en los niños y adolescentes es el factor de riesgo cardiovascular más conocido y estudiado en la infancia. El alarmante aumento de su prevalencia en las últimas décadas ha hecho que se desarrollen numerosas estrategias tanto a nivel social como sanitario para luchar contra la obesidad infantil. Existen otros factores de riesgo cardiovascular cada vez más frecuentes en la población pediátrica, como son el aumento de las cifras de PA así como las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y lipídico. Este cambio en las características del riesgo cardiovascular hace que su adecuada selección sea compleja, es por ello muy importante diseñar estrategias sencillas, eficaces y con buena reproducibilidad en la práctica clínica diaria, que ayuden a la selección de la población de riesgo en etapas precoces de la vida.

El primer problema es la dificultad para establecer la definición de obesidad, la cual ha ido cambiando a lo largo de las décadas. Hoy en día parece existir un consenso mundial para la definición del exceso de masa grasa, clasificándola en sobrepeso y obesidad, cuyos puntos de corte se han establecido a partir de magníficos trabajos poblacionales. Por otro lado, se plantea la falta de idoneidad de las diferentes herramientas disponibles para medir la masa grasa en la práctica clínica diaria. En este punto no existe consenso sobre cual es el mejor parámetro, basado en la antropometría clínica para estimar el tejido graso, por lo que cada grupo de trabajo usa el que cree más adecuado y el que mejor se adapta a sus necesidades, de ahí el gran problema que origina esta diversidad de herramientas de medida, dificultando la extrapolación de los resultados de los diferentes trabajos.

En las últimas décadas, gracias a la mayor importancia otorgada al control y determinación de la presión arterial en la población infantil se han podido establecer valores de referencia ajustados a la edad, sexo y talla. La obtención de estos valores ha facilitado el diagnóstico de los niños con HTA tanto sintomática como asintomática, siendo de especial importancia estos últimos, ayudando de forma muy significativa a la selección de los niños y adolescentes con mayor riesgo de desarrollar HTA en etapas posteriores de la vida y por lo tanto intervenir en el riesgo cardiovascular de forma precoz. La monitorización ambulatoria de la presión arterial es una forma de medida de uso cada vez más frecuente en la población pediátrica, proporcionando un mayor conocimiento de su comportamiento a lo largo de las 24 horas del día, siendo una técnica más reproducible, y que presenta una mejor correlación con la afectación del daño en el órgano diana que la presión arterial clínica.

- Hipótesis -

La presión arterial es un parámetro claramente relacionado con la obesidad, y cada vez más y de forma independiente con la insulinoresistencia. Se han descrito múltiples mecanismos por lo que la obesidad favorece el desarrollo de la HTA, siendo algunos de ellos comunes para explicar la relación de la obesidad con la HTA y la insulina con la HTA, como son la propia insulinoresistencia, los mecanismos renales, la participación del SNS y la distribución de la grasa corporal. Es decir, la insulinoresistencia, la obesidad y la HTA se podrían comportar como factores de riesgo cardiovascular independientes, no obstante, cuando se profundiza en los mecanismos fisiopatológicos tanto a nivel celular como en los tejidos diana, muchos de ellos son comunes, lo que refleja la complejidad de todos estos procesos interrelacionados entre ellos, siendo esto una de las causas que hace tan difícil el diseño de poblaciones de estudio con el objetivo de poder llegar a establecer asociaciones independientes entre ellos.

En los últimos años se ha observado una importante asociación entre el ácido úrico y la presencia de múltiples alteraciones cardiometabólicas como son la obesidad, la HTA, la hipertrigliceridemia, los bajos niveles de HDL y la intolerancia a la glucosa en adultos, siendo escasos los trabajos realizados en niños y adolescentes. No obstante, los resultados de los trabajos publicados hasta el momento muestran una asociación entre el úrico y el resto de factores de riesgo cardiovascular clásicos, relacionándolo con los mecanismos fisiopatológicos descritos para el desarrollo de la insulinoresistencia. Por lo tanto, frente a los factores de riesgo cardiovascular clásicos, se encuentra el ácido úrico, factor escasamente contemplado en la literatura pediátrica, pero si ampliamente estudiado en el adulto, siendo considerado como un importante factor de riesgo cardiovascular.

Considerando que la enfermedad cardiovascular es la primera causa de morbilidad en los países desarrollados, es necesario reducir los factores de riesgo asociados a estas patologías. Son numerosos los trabajos realizados en niños y adolescentes de diferentes razas y países, que demuestran la presencia de estos factores ya en etapas precoces de la vida. Es pues, imprescindible identificar la población sobre la que actuar. La búsqueda del sobrepeso y la obesidad junto con la medición de la PA mediante la monitorización ambulatoria, así como el estudio de las alteraciones del perfil metabólico y lipídico, incluyendo las cifras de ácido úrico ayudaría a conseguir este objetivo. Planteamos como principal hipótesis de nuestro trabajo que el ácido úrico es un parámetro implicado en el desarrollo del riesgo cardiovascular en niños y

- Hipótesis -

adolescentes dada su relación con el sobrepeso y la obesidad, el metabolismo hidrocarbonado y lipídico, así como con el comportamiento de la presión arterial a lo largo del día.



3.OBJETIVOS



PRIMARIOS

1-Estudiar los valores de ácido úrico y su relación con otros factores de RCV en una población de niños y adolescentes obesos.

2-Estudiar la relación del ácido úrico con la presión arterial medida por la monitorización ambulatoria continua.

SECUNDARIOS

1-Estudiar si existen diferencias en la relación del ácido úrico con los factores clásicos de RCV según el sexo.

2-Estudiar si existen diferencias en la relación del ácido úrico con los factores de RCV clásicos según dos grupos de edad definidos.

3-Estudiar la capacidad del ácido úrico junto con la monitorización ambulatoria continua en la selección de los niños y adolescentes con exceso de masa grasa con mayor riesgo de tener otros factores de RCV asociados.

4. MATERIAL Y MÉTODOS



4.1. SUJETOS A ESTUDIO

4.1.1 Población a estudio

La población total estudiada fue de 118 adolescentes de edades comprendidas entre 10 y 18 años con sobrepeso-obesidad, seleccionados de la consulta de la Unidad de Riesgo Cardiovascular, en niños y adolescentes del Servicio de Pediatría del Consorcio del Hospital General Universitario de Valencia. La muestra se obtuvo de los niños remitidos a esta unidad para estudio y control de PA o de otros factores de riesgo. A la población seleccionada se le calculó el IMC y se definió sobrepeso por un IMC entre percentiles 85 y 97 y obeso por IMC mayor del percentil 97 específico para edad y sexo (*Hernández M y cols, 1998*).

Los criterios de inclusión fueron:

- IMC mayor o igual al percentil 85.
- Ausencia de HTA, definida como HTA grado 1 P95-P99 + 5 mmHg o bien HTA grado 2 mayor al P99 + 5 mmHg.
- Peso al nacimiento >2.500 Kg.
- Consentimiento informado de participar en el estudio.

Los criterios de exclusión fueron:

- Presencia de enfermedad renal y sistémica detectada mediante exploración física y analítica general: hemograma, bioquímica básica y semivento de orina.
- Presencia de enfermedad neurológica.

4.1.2 Diseño y procedimiento del estudio.

-Estudio transversal.

-Las medidas antropométricas utilizadas han sido: el peso, la talla, el índice de masa corporal y el perímetro de la cintura.

-Según las tablas de valores de referencia de Hernández y colaboradores se percentilaron los valores de IMC (*Hernandez y cols, 1988*).

-Se considerará sobrepeso aquellos niños y adolescentes con IMC entre el percentil 85 y 97 y obesos aquellos que su percentil de IMC era mayor del 97.

-Se clasificó el grado de obesidad según el z-score. Considerando obesidad moderada valores de 2 a 2.5 y obesidad grave valores de z-score mayor de 2.5 (*Weiss R y cols, 2004*).

-Previo a la colocación de la monitorización ambulatoria de PA, se realizó la medida de PA clínica mediante esfigmomanómetro de mercurio según las recomendaciones de la

- Material y métodos -

Task Force descritas en el apartado de métodos y en el apartado de técnicas de estudio de los componentes de PA.

-Tras la misma se procedió a la monitorización ambulatoria de PA mediante un monitor automático oscilométrico durante 24 horas en un día de escolarización normal.

4.1.3 Normas éticas

Este trabajo cumple con las normas éticas para la realización de trabajos de investigación vigentes en el momento de su diseño. A todos los participantes se les aplicaron las normas éticas de actuación formuladas en la declaración de Helsinki de 1964 (modificadas en Junio de 2000), siendo debidamente informados los padres y los niños, tanto de las exploraciones que iban a ser realizadas como de sus objetivos y resultados.



4.2. MÉTODOS

4.2.1. Somatometría.

La somatometría para el estudio se obtuvo el mismo día que se inició la monitorización ambulatoria de PA, previa a su colocación.

El peso, expresado en kilogramos con fracciones de 100 gramos, se obtuvo en una balanza calibrada antes de cada medición, colocando al paciente descalzo y en ropa interior en el centro sin moverse ni sujetarse a la misma u otro apoyo externo.

La talla expresada en metros, con pies juntos, piernas en extensión y con talones, glúteos y cabeza firmemente apoyada contra un estadiómetro (Stadiometer Holtain). La cabeza se alineó de forma que el borde inferior de la órbita estuviera en el mismo plano que la parte inferior del conducto auditivo externo, apoyando la barra del tallímetro sobre el cuero cabelludo (plano de Frankfurt).

El perímetro de la cintura se midió mediante una cinta métrica flexible, en la línea media entre los márgenes costales inferiores y las crestas ilíacas (espinas ilíacas anterosuperiores), a la altura del ombligo, con el paciente en bipedestación.

Se calculó el IMC basándose en los parámetros de peso y talla mediante la fórmula de Quetelet, peso expresado en kilogramos dividido por la talla expresada en metros y elevado al cuadrado (Kg/m²).

Se cuantificó el grado de obesidad mediante el IMC-Zscore. El punto Z mide la distancia que hay entre el valor de la medición de nuestro paciente y el valor de la media (en los casos de distribución normal coincide con la mediana, es decir con el P50).

Se calculó el IMC-Zscore mediante la siguiente fórmula:

$$Z_{\text{IMC}} = \frac{X_1 - X}{\text{DE}}$$

X₁= Medida observada. X= Mediana de la población de referencia. DE= Desviación estándar de la población de referencia.

4.2.2 Medida de la PA clínica:

La PA clínica se determinó mediante un esfigmomanómetro de mercurio, utilizando en cada caso un manguito adecuado al perímetro braquial de cada niño, que debe cubrir los 2/3 de la longitud del brazo no dominante a media distancia entre el olécranon y el acromio, recubriéndolo en su totalidad. La PA se debe determinar con el brazo relajado, estando la fosa cubital a la altura del corazón. En cada caso, la PA clínica se tomó el mismo día y previa a la monitorización ambulatoria, considerándose en cada paciente la media de tres determinaciones, realizadas con el niño en posición sentada, relajado y con un intervalo de cinco minutos entre cada una de las medidas.

El manguito se infló a una presión entre 20-30 mmHg por encima del punto en que desaparecen las pulsaciones radiales. A partir de ese momento se deshinchó de forma lenta y progresiva, a razón de 2-3 mmHg/segundo para permitir una lectura precisa. La PAS se cualificó en base a la fase I de Korotkoff, que corresponde al inicio de la pulsación de la arteria, mientras que la PAD correspondería a la desaparición del IV ruido del latido arterial para los niños menores o igual a 13 años y el V ruido para aquellos mayores de 13 años. Se tomó como referencia de normalidad las tablas de la Task Force for Blood Pressure in Children (Lurbe E y cols, 2010).

4.2.3 Medida de la PA ambulatoria

El registro no invasivo ambulatorio de la PA durante 24 horas se realizó mediante un monitor oscilométrico Spacelabs 90207 (Redmond, Washington, USA) de 340 gramos de peso, incluyendo baterías. Con una velocidad de deshinchado de 8 mm/segundo. El equipo de monitorización consta de:

- a) Manguitos adecuados.
- b) Módulo portátil que incorpora un compresor de aire y la unidad de almacenamiento de datos en memoria, con autonomía de 48 horas.
- c) Software que permite programar las características del registro y analizar los resultados obtenidos en un ordenador PC.

En cada caso se utilizó un manguito adecuado al perímetro braquial de cada niño, seleccionando de los tres tamaños suministrados por el fabricante (10x13 cm, 13x24 cm, 24x32 cm), extendiéndolo completamente alrededor del brazo no dominante, cubriéndolo al menos 2/3 de la longitud del brazo.

La monitorización ambulatoria de PA se realizó en todos los casos en un día de actividad escolar normal, aconsejando únicamente, evitar deportes de contacto o ejercicios físicos violentos. La monitorización se inició entre las 8.30 y las 9.00 horas de la mañana, las lecturas se realizaban cada 20 minutos desde las 6.00 hasta las 24.00 horas, y cada 30 minutos durante el periodo restante. Desde las 8.00 horas hasta las 22.00 horas se programó una señal acústica previa a la toma de la PA para avisar al niño permitiendo así que relajara el brazo. Si la lectura resultaba errónea, se repetía automáticamente a los 2 minutos sin perderse la secuencia previamente establecida.

Los parámetros estudiados en cada caso fueron:

- a) Número total de lecturas válidas y porcentaje de lecturas erróneas.
- b) Los valores medidos de PAS, PAD y FC de las 24 horas, periodo de actividad y periodo de sueño.
- c) La variabilidad circadiana o ritmo nictemeral, entendida como la diferencia entre la PAS Y PAD medidas del periodo de actividad y del periodo de sueño. Se consideró presencia de ritmo circadiano o nictemeral, cuando el cociente entre la PAS o PAD de actividad y PAS o PAD del periodo sueño repectivamente, fue mayor o igual al 10%.

A nivel individual, se consideraron como lecturas erróneas excluyendo del cómputo total, las que poseían una o más de las siguientes características:

- a) $PAS > 220 \text{ mmHg}$ o $< 70 \text{ mmHg}$
- b) $PAD > 140 \text{ mmHg}$ o $< 40 \text{ mmHg}$
- c) $PAD > PAS$
- d) Presión de pulso ($PAS - PAD$) $< 20 \text{ mmHg}$ o $> 120 \text{ mmHg}$
- e) Lectura superior al doble de la anterior o la posterior.

Se aceptaron como registros válidos aquellos que a lo largo de las 24 horas ofrecían un número de lecturas erróneas inferior al 50% y al menos una lectura válida por cada periodo horario. Se consideró HTA ambulatoria cuando el valor medio de PAS y/o PAD ambulatoria era $> P 95$ específico para la edad y sexo.

4.2.4 Datos analíticos:

Se determinaron en plasma las concentraciones de:

1. Glucosa: determinada mediante prueba enzimática empleando hexoquinasa.
2. Colesterol total: prueba colorimétrica enzimática mediante cuantificación espectrofotométrica del producto formado, quinoneimina 540/600nm.
3. HDL colesterol: se ha medido con una prueba colorimétrica enzimática.
4. Triglicéridos: cuantificados por una prueba colorimétrica enzimática.
5. LDL colesterol: calculado por la ecuación de Friedewald.
6. Ácido úrico: se ha determinado por un test colorimétrico enzimático.

Estas determinaciones se han realizado en los analizadores Beckman Coulter® AU5420 y AU400.

7. Insulina: se ha determinado mediante el ensayo Access consistente en un inmunoensayo de quimioluminiscencia de partículas paramagnéticas mediante el autoanalizador Beckman Coulter® DXI-800 .

4.2.5 Fórmula para estimar la resistencia a la insulina.

La insulinoresistencia fue determinada por medio del Índice de Homa, un método aplicable a estudios epidemiológicos. El HOMA permite examinar la resistencia a la insulina usando los valores de insulina y glucosa en plasma. Este índice no ha sido validado directamente en niños, sin embargo el valor de insulina en sangre, principal determinante en la obtención del Índice de Homa, es un índice de insulinoresistencia fiable también en niños, como se demostró con estudios de glucosa (*Caprio S y cols*).

Se calculó el Índice de HOMA con la siguiente fórmula:

$$I.HOMA = (Glu\ 0\ min\ (mmol/litro)) \times (Ins\ 0\ min\ (uU/ml)/22.5)$$

4.2.6 Método estadístico.

El estudio estadístico se ha realizado en la población general, posteriormente se analiza según el sexo y dos grupos de edad.

Se han establecido tres conjuntos de variables, el primero corresponde a las que representan los parámetros antropométricos (peso, talla, perímetro de la cintura, el IMC y el Z-Score del IMC).

El segundo grupo hace referencia al metabolismo hidrocarbonado y el perfil lipídico (glucosa basal, insulina basal, Índice de Homa, Colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol y

Triglicéridos). Y finalmente las variables que estudian el comportamiento de la PA (PA clínica y PA ambulatoria en sus tres periodos).

En primer lugar se hace un análisis descriptivo de los tres grupos de variables. En segundo lugar se estudia la relación del ácido úrico con los tres grupos de variables de dos formas, por medio de un estudio comparativo según los terciles de ácido úrico, y por el cálculo de la correlación de Pearson del ácido úrico con cada una de las variables a estudio.

Para cada uno de los terciles de ácido úrico se calculó la media de los parámetros antropométricos (peso, talla, IMC, Z-score del IMC, perímetro de la cintura y perímetro de la cadera), de la PA clínica y ambulatoria en sus tres periodos (24 horas, día y noche), así como de los parámetros del metabolismo hidrocarbonado (glucosa e insulina basal e Índice de Homa) y el perfil lipídico (colesterol total, LDL colesterol y HDL colesterol).

Para poder comparar cada una de las variables en los tres terciles de ácido úrico y determinar si existen o no diferencias entre los valores de ácido úrico, se debe emplear un procedimiento de análisis de la varianza (ANOVA), que es el adecuado para comparar una variable en más de dos poblaciones. Para ello inicialmente se realiza un test de Kolmogorov-Smirnov de cada variable en cada una de las tres poblaciones, que determinará si sigue una distribución normal, condición necesaria para poder aplicar Anova, aunque en este caso, dados los tamaños suficientemente grandes de las poblaciones, no es necesario realizarlo. Un test Anova proporciona dos resultados posibles: aceptamos la hipótesis de igualdad de la variable en cada una de los tres grupos de ácido úrico, es decir, no se observan diferencias significativas ($p\text{-valor} > 0.05$) o rechazamos la hipótesis de igualdad ($p\text{-valor} \leq 0.05$), en cuyo caso se observan diferencias significativas de la variable en los tres grupos. En este último caso habrá que realizar las comparaciones múltiples mediante el test de Bonferroni con el fin de determinar dónde se producen las diferencias significativas. Para la representación gráfica de los resultados se ha usado el diagrama de cajas dado que proporciona una visión general de la simetría de la distribución de los datos, si la mediana no está en el centro del rectángulo, es decir no coincide con la media, se asume que la distribución de los resultados no es simétrica.

En el estudio de correlación, se ha relacionado el ácido úrico con los parámetros antropométricos, la PA clínica y ambulatoria, el metabolismo hidrocarbonado y el perfil lipídico. Los resultados se muestran junto con los p-valores asociados al contraste de independencia de las variables (coeficiente de correlación igual a cero). Cuando el p-valor es menor que 0.05 rechazamos la hipótesis de partida del test. En este caso, cuando el p-valor es menor que 0.05, la conclusión es que las variables están correlacionadas y la correlación es

- Material y métodos -

mayor cuanto mayor es el coeficiente de correlación de Pearson. Para la representación gráfica de las correlaciones se ha usado diagramas de dispersión.

Finalmente se realizó un estudio de regresión lineal múltiple, en el que se trata de obtener una función matemática que permita establecer relaciones entre la variable ácido úrico y el resto. El resultado del estudio dará una ecuación en la que la variable dependiente será el ácido úrico y el resto serán las variables independientes.

Se ha considerado significación estadística valores de $p < 0.05$.

Los estudios estadísticos se realizaron con un paquete estadístico SPSS15 para Windows.



5.RESULTADOS



Se estudian un total de 118 niños y adolescentes con edades comprendidas entre los 10 y 17 años (68 hombres y 50 mujeres).

5.1 Estudio descriptivo.

5.1.1 Estudio descriptivo de los parámetros antropométricos.

En la población total.

Los valores medios de los parámetros antropométricos de nuestra población total son, un peso de 76 Kg, talla de 159.616 cm, perímetro de la cintura 96,27 cm, IMC de 29, 739 con Z-score de 2,0 (Tabla 1).

	Tamaño	Media	Error típico	Desviación típica
Peso	118	76,08	1,379	14,9787
Talla	118	159,62	,859	9,3306
Perímetro cintura	118	96,27	1,057	11,477
BMI	118	29,74	,4251	4,6178
ZscoreBMI	117	2,03	,0460	,49758
Ácido úrico	118	5,41	,1193	1,2958
Edad	118	12.62(10-17)		1,648
Tabla 1. Parámetros antropométricos en la población total				

Según el sexo:

El análisis descriptivo según el sexo, presenta un número de 68 hombres y de 50 mujeres, con una edad media de 12.66 y 12.56 años respectivamente.

Los valores medios de los parámetros antropométricos del peso, talla y perímetro de la cintura son mayores en los hombres en comparación con las mujeres. Sin embargo el IMC y el z-score son muy similares (Tabla 2).

	Hombres		Mujeres	
	Tamaño	Media	Tamaño	Media
Peso	68	76,371	50	75,688
Talla	68	160,422	50	158,520
Perímetro cintura	68	98,56	50	93,16
BMI	68	29,551	50	29,993
Z-score BMI	68	2,0650	49	1,9931
Ácido úrico	68	5,746	50	4,954
Edad	68	12,66(10-17)	50	12,56(10-16)
Tabla 2. Parámetros antropométricos según el sexo.				

Según los grupos de edad:

En el análisis descriptivo según dos grupos de edad, se puede ver que la media del peso y la talla es mayor en el 2º grupo en comparación con el primer grupo, debido a que son niños de mayor edad, lo que implica mayor peso y talla, sin embargo la media del perímetro de la cintura y el IMC es muy similar en ambos grupos dado que toda la población estudiada son obesos o con sobrepeso (Tabla 3).

	Desde 10 hasta 14 años		Desde 15 hasta 18 años	
	Tamaño	Media	Tamaño	Media
Peso	104	75,126	14	83,179
Talla	104	158,521	14	167,750
Perímetro cintura	104	96,22	14	96,64
BMI	104	29,729	14	29,808
Z-score BMI	103	2,082	14	1,689
Ácido úrico	104	5,413	14	5,393
Edad	104	12,23	14	15,5
Tabla 3. Parámetros antropométricos según los grupos de edades.				

5.1.2 Estudio descriptivo de los parámetros correspondientes al metabolismo hidrocarbonado y lipídico.

En la población total

Los valores medios de los parámetros del metabolismo hidrocarbonado y lipídico son: glucosa basal 92,08 mg/dl, insulina basal 20,167 UI/l e Índice de Homa 4,563, colesterol total 162,37 mg/dl, colesterol HDL 49,61 mg/dl, colesterol LDL 95,50 mg/dl y triglicéridos 104,23 mg/dl. (Tabla 4).

	Tamaño	Media	Error típico	Desviación típica
Colesterol total	115	162,37	2,566	27,515
Colesterol HDL	115	49,61	,918	9,842
Colesterol LDL	113	95,50	2,214	23,536
Triglicéridos	115	104,23	4,792	51,387
Glucosa Basal	97	92,08	,609	5,996
Insulina Basal	118	20,17	,95361	10,35885
Índice de Homa	118	4,56	,21904	2,37947682
Tabla 4. Parámetros del perfil lipídico y el metabolismo hidrocarbonado en la población total.				

Según el sexo

Los valores de la glucosa basal son prácticamente iguales en ambos sexos. La media de los valores de la insulina basal es discretamente mayor en las mujeres, como también lo es el valor medio del Índice de Homa y el HDL colesterol. Los valores medios del colesterol total, , el LDL colesterol y los triglicéridos son mayores en los hombres en comparación con las mujeres (Tabla 5).

	Hombres		Mujeres	
	Tamaño	Media	Tamaño	Media
Colesterol total	67	164,66	48	159,19
Colesterol HDL	67	49,04	48	50,40
Colesterol LDL	66	96,06	47	94,70
Triglicéridos	67	113,18	48	91,73
Glucosa Basal	55	92,09	42	92,07
Insulina Basal	68	19,3993	50	21,2110
Índice de Homa	68	4,3729	50	4,823
Tabla 5. Parámetros perfil lipídico y metabolismo hidrocarbonado según el sexo.				

Según los grupos de edad:

El valor medio de la insulina basal y del Índice de Homa es mayor en el grupo de menor edad, siendo los valores medios de la glucosa basal similar en ambos grupos. En el estudio del perfil lipídico según los grupos de edad, las medias de los cuatro parámetros (colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos) son mayores en los niños de mayor edad en comparación con los de menor edad (Tabla 6).

	Desde 10 hasta 14 años		Desde 15 hasta 18 años	
	Tamaño	Media	Tamaño	Media
Colesterol total	101	159,80	14	180,93
Colesterol HDL	101	49,27	14	52,07
Colesterol LDL	100	94,15	13	105,85
Triglicéridos	101	102,69	14	115,29
Glucosa Basal	83	92,05	14	92,29
Insulina Basal	104	20,850	14	15,091
Índice de Homa	104	4,719	14	3,413
Tabla 6. Parámetros perfil lipídico y metabolismo hidrocarbonado según los grupos de edades				

5.1.3 Estudio descriptivo de los parámetros correspondientes a la presión arterial.

En la población total:

Los valores medios de los parámetros que estudian el comportamiento de la presión arterial de la población total son PAS clínica 107,586 mmHg, PAD clínica 64,418, FC clínica 78,684 lpm, PAS ambulatoria 24 horas 115,996 mmHg, PAD ambulatoria 24 horas 64,769 mmHg, FC 24 horas 80,986 lpm, PAS ambulatoria día 119,460 mmHg, PAD ambulatoria día 68,337 mmHg, FC ambulatoria día 84,168 lpm, PAS ambulatoria noche 106,639 mmHg, PAD ambulatoria noche 54,972 mmHg y FC ambulatoria noche 73,239 lpm (tabla 7).

- Resultados -

	Tamaño	Media	Error típico	Desviación típica
PAS Clínica	118	107,59	,96883	10,5242443
PAD Clínica	118	64,42	,68982	7,4933445
FC Clínica	118	78,68	1,0190	11,0697981
PAS Ambulatoria 24 H	118	115,99	,8444	9,17274
PAD Ambulatoria 24 H	118	64,77	,49763	5,40568
FC 24 horas	118	80,99	,8105	8,8039
PAS Ambulatoria día	118	119,46	,9114	9,8999
PAD Ambulatoria día	118	68,34	,55474	6,02598
FC Ambulatoria día	118	84,17	,84449	9,17349
PAS Ambulatoria noche	118	106,64	,8685	9,4345
PAD Ambulatoria noche	118	54,97	,56379	6,12435
FC Ambulatoria noche	118	73,24	,9917	10,7730
Tabla 7. Parámetros de presión arterial en la población total.				

Según el sexo:

Los valores medios de las presiones arteriales sistólicas clínicas y ambulatorias en sus tres periodos son ligeramente mayores en los hombres en comparación con las mujeres (Tabla 8).

	Hombres		Mujeres	
	Tamaño	Media	Tamaño	Media
PAS Clínica	68	109,339	50	105,203
PAD Clínica	68	63,779	50	65,286
FC Clínica	68	78,199	50	79,344
PAS Ambulatoria 24 H	68	117,264	50	114,272
PAD Ambulatoria 24 H	68	65,5304	50	63,7332
FC 24 horas	68	80,463	50	81,698
PAS Ambulatoria día	68	120,463	50	118,096
PAD Ambulatoria día	68	68,7528	50	67,7706
FC Ambulatoria día	68	83,5809	50	84,9666
PAS Ambulatoria noche	68	108,410	50	104,232
PAD Ambulatoria noche	68	56,1931	50	53,3106
FC Ambulatoria noche	68	72,770	50	73,878
Tabla 8. Parámetros de presión arterial según el sexo.				

Según los grupos de edad:

El comportamiento de las diferentes formas de estudio de la presión arterial según los dos grupos de edad es similar. Los valores de las presiones arteriales sistólicas y diastólicas, tanto clínicas como ambulatorias en sus tres periodos, son mayores en el grupo de mayor edad. La frecuencia cardiaca, tanto clínica como ambulatoria, es mayor en el grupo de menor edad (Tabla 9).

	Desde 10 hasta 14 años		Desde 15 hasta 18 años	
	Tamaño	Media	Tamaño	Media
PAS Clínica	104	106,720	14	114,021
PAD Clínica	104	64,028	14	67,312
FC Clínica	104	79,136	14	75,331
PAS Ambulatoria 24 H	104	115,247	14	121,561
PAD Ambulatoria 24 H	104	64,330	14	68,026
FC 24 horas	104	81,741	14	75,378
PAS Ambulatoria día	104	118,651	14	125,472
PAD Ambulatoria día	104	67,936	14	71,308
FC Ambulatoria día	104	84,809	14	79,408
PAS Ambulatoria noche	104	105,753	14	113,221
PAD Ambulatoria noche	104	54,323	14	59,791
FC Ambulatoria noche	104	74,286	14	65,461
Tabla 9. Parámetros de presión arterial según los grupos de edad.				

5.2. Estudio estadístico de la relación del ácido úrico con otros factores de riesgo cardiovascular.

5.2.1 Estudio comparativo según terciles de ácido úrico.

Para realizar este análisis se ha dividido los niveles de ácido úrico en tres grupos. El tercil 1º corresponde a aquellos niños cuyo valor de ácido úrico es menor de 4.8 mg/dl, donde se incluyen 36 niños y adolescentes de edades comprendidas entre 10 y 16 años (edad media de 12,36) con distribución de sexo de 14 hombre y 22 mujeres; el 2º tercil con valores de ácido úrico entre 4.8 y menos de 6 mg/dl, y se incluyen 40 niños y adolescentes de edades comprendidas entre 10 y 15 años (edad media 12,30), siendo 22 hombre y 18 mujeres; y el grupo del tercil 3º, representa a aquellos niños cuyo valor de ácido úrico es mayor o igual a 6 mg/dl, y se recogen 42 niños de edades comprendidas entre los 10 y 17 años (edad media 13.14) de los cuales 32 son hombres y 10 mujeres. (Tabla 10).

	Primer tercil < 4.8 mg/dl	Segundo tercil 4.8 hasta < 6mg/dl	Tercer Tercil ≥ 6 mg/dl	Total
HOMBRES	14	22	32	68
MUJERES	22	18	10	50
EDAD	12,36(10-16)	12,3(10-15)	13.14(10-17)	118
Tabla 10. Acido úrico categorizado				

5.2.1.1 Estudio comparativo según terciles de ácido úrico de los parámetros antropométricos.

En la población total

El peso, la talla, el perímetro de la cintura, el IMC y su Z-score aumenta de forma significativa según los niveles de ácido úrico (Tabla 11).

	Primer tercil		Segundo tercil		Tercer tercil		
	N	Media	N	Media	N	Media	P-valor
Peso	36	67,00	40	74,70	42	85,18	0,0000
Talla	36	156,11	40	157,38	42	164,75	0,0000
Perímetro cintura	36	89,72	40	94,84	42	103,25	0,0000
BMI	36	27,40	40	30,10	42	31,40	0,0004
Z-score BMI	35	1,79	40	2,12	42	2,16	0,0019
Tabla 11. Estudio de los Parámetros antropométricos en la población total.							

En las comparaciones múltiples de los parámetros antropométricos, se observa que la variable peso presenta diferencias entre los tres grupos, es decir los niños y adolescentes con cifras más altas de ácido úrico son los que más pesan. La talla y el perímetro de la cintura de los niños del 1º y 2º tercil son menores que la de los niños del tercil 3º, es decir los niños y adolescentes de esta población con las cifras más altas de ácido úrico son más altos y tienen un perímetro de cintura mayor que aquellos que tienen cifras medias o bajas de ácido úrico. El IMC y el Z-Score del IMC presentan diferencias en el tercil 1º respecto al 2º y 3º, es decir, aquellos con cifras medias y altas de ácido úrico tienen el IMC y su Z-score más elevado respecto a los que tienen cifras bajas (Tabla 46 anexo 1). Las representaciones gráficas muestran las diferencias entre los diferentes terciles de los parámetros antropométricos. La distribución de sus valores muestran una buena simetría dado que la mediana es muy cercana a la media y existen muy pocos valores atípicos, otorgándole una mayor fiabilidad desde el punto de vista estadístico a la significación de las diferencias encontradas (Fig 3,4,5 y 6 anexo 2).

Según el sexo.

El comportamiento de los parámetros antropométricos cuando se estudian según el sexo (Tablas 12 y 13) presentan diferencias respecto al análisis de la población total. La diferencia en el peso, y el perímetro de la cintura según los terciles de ácido úrico se mantiene en ambos sexos (Fig 7 y 8 del anexo 2). En el caso de los hombres además de los anteriores se suma la talla (Fig 1), no alcanzando la significación estadística las diferencias del IMC y el Z-Score del IMC, que se mantiene en las mujeres (Fig 2) pero éstas pierden la diferencia en la talla (Fig 1).

	Primer tercil		Segundo tercil		Tercer Tercil		P-valor	Diferencias
	N	Media	N	Media	N	Media		
Peso	14	65,45	22	71,19	32	84,71	0,0000	Si
Talla	14	152,56	22	157,41	32	165,93	0,0000	Si
Perímetro cintura	14	93,64	22	94,61	32	103,42	0,0017	Si
BMI	14	27,98	22	28,76	32	30,79	0,0682	No
Z-scoreBMI	14	1,99	22	2,06	32	2,11	0,7277	No

Tabla 12. Estudio de los Parámetros antropométricos en los hombres.

	Primer tercil		Segundo tercil		Tercer Tercil		P-valor	Diferencias
	N	Media	N	Media	N	Media		
Peso	22	67,99	18	78,98	10	86,70	0,0018	Sí
Talla	22	158,38	18	157,33	10	160,97	0,4253	No
Perímetro cintura	22	87,23	18	95,11	10	102,70	0,0006	Sí
BMI	22	27,03	18	31,73	10	33,37	0,0004	Sí
ZscoreBMI	21	1,66	18	2,19	10	2,33	0,0003	Sí

Tabla 13. Estudio de los Parámetros antropométricos en las mujeres.

En las comparaciones múltiples (tablas 47 y 48 del anexo 1), la variable peso presentan cambios respecto a las que se encontraban en la población total. La diferencia de peso en los hombres está entre los niños del 1º y 2º tercil respecto al 3º, es decir los niños con cifras más altas de ácido úrico tienen un peso más elevado respecto aquellos que tienen cifras medias y bajas. Sin embargo, en las mujeres las diferencias se encuentran entre el peso de las niñas del 1º tercil respecto a las niñas del 2º y 3º tercil, es decir las niñas con cifras medias y altas de ácido úrico son las que tienen más peso (Fig 7 del anexo 2). La talla (Fig 1) y el perímetro de la cintura (Fig 8 anexo 2) de los hombres presentan un comportamiento similar al del análisis de la población total, siendo significativas las diferencias entre los niños del 1º y 2º tercil respecto al 3º, es decir los niños y adolescentes con valores más elevados de ácido úrico son más altos y tienen un perímetro de cintura mayor respecto a los que tienen cifras medias o bajas. El perímetro de la cintura en las mujeres, la diferencia se encuentran entre el 1º tercil y el 3º, es decir las niñas con cifras de ácido úrico más altas tienen un perímetro de cintura mayor que aquellas con cifras bajas de ácido úrico, de tal forma que en aquellas con cifras medias de ácido úrico no se ha encontrado una diferencia significativa en su perímetro de cintura. Las comparaciones múltiples del IMC (Fig 2) y su Z-score (Fig 9 anexo 2) en las mujeres es similar al de la población total, es decir las niñas con cifras medias o altas de ácido úrico tienen un IMC y su Z-score más altos.

- Resultados -

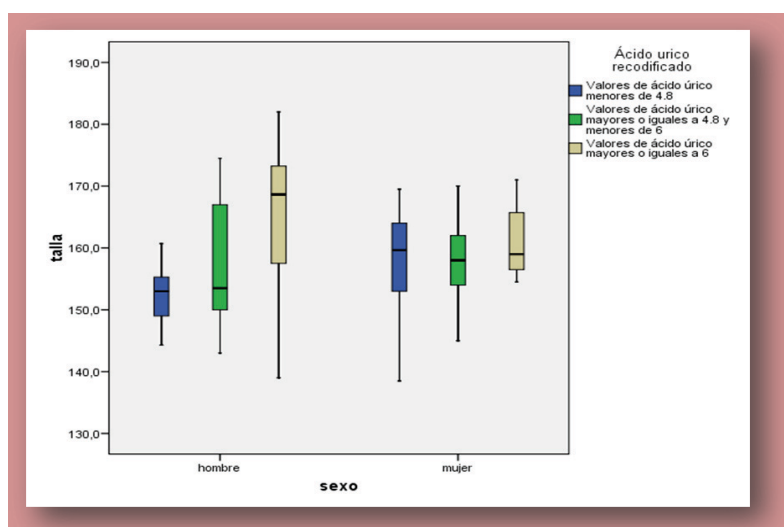


Fig 1. Diagramas de cajas de la talla según los terciles de úrico analizado según el sexo.

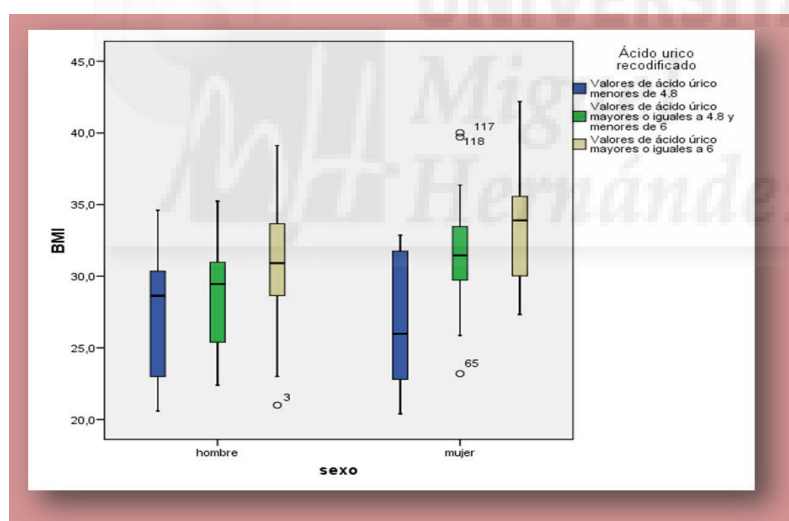


Fig 2. Diagramas del IMC según los terciles de úrico analizado según el sexo.

Según los dos grupos de edad:

El conjunto de los parámetros antropométricos del grupo de 10 a 14 años, al igual que ocurría en la población general, mantienen las diferencias entre los diferentes terciles de ácido úrico (Tabla 14).

	Primer tercil		Segundo tercil		Tercer Tercil		P-valor	Diferencias
	N	Media	N	Media	N	Media		
Peso	31	65,87	37	73,28	36	84,99	0,0000	Sí
Talla	31	155,07	37	156,85	36	163,21	0,0002	Sí
Perímetro cintura	31	89,94	37	94,09	36	103,82	0,0000	Sí
BMI	31	27,26	37	29,71	36	31,88	0,0001	Sí
Z-score BMI	30	1,84	37	2,12	36	2,24	0,0010	Sí
Tabla 14. Estudio de los parámetros antropométricos en el grupo de edades entre 10 y 14 años.								

En el estudio de comparaciones múltiples las diferencias en el peso, la talla y el perímetro de la cintura, se sitúan entre los niños del 3^{er} tercil respecto al 1^o y 2^o, es decir los niños de 10 a 14 años de esta población con los valores más elevadas de ácido úrico tiene mayor peso, talla y perímetro de cintura, respecto aquellos que tienen valores medios o bajos de ácido úrico. En el caso del IMC y el Z-score del IMC la diferencia se encuentra entre el 1^{er} tercil respecto al 2^o y 3^o, es decir los niños de 10 a 14 años con cifras medias y altas de ácido úrico tienen valores de IMC y su Z-score más altos respecto a los que tienen cifras más bajas de ácido úrico (Tabla 49 del anexo 1). Estas diferencias de los parámetros antropométricos según los terciles de ácido úrico en este grupo de población, está bien representada en los diagramas de cajas correspondientes (figuras 10,11,12,13 y 14 del anexo 2), en los que también se puede apreciar la distribución simétrica de los valores dada la similitud entre la mediana y la media, así como la distribución de los valores extremos superiores e inferiores. En el análisis del comportamiento de las diferencias según los grupos de ácido úrico en el grupo de población de 15 a 18 años no se han encontrado diferencias. Debido al pequeño tamaño muestral de cada una de las poblaciones y aunque superan la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, se ha repetido el análisis usando un procedimiento no paramétrico, concretamente el de Kruskal-Wallis, que es más conveniente cuando se tienen tamaños muestrales muy pequeños, obteniendo los mismos resultados que cuando se aplica el Análisis de la varianza (Tabla 15).

	Primer tercil		Segundo tercil		Tercer Tercil		P-valor	Diferencias
	N	Media	N	Media	N	Media		
Peso	5	74,00	3	92,13	6	86,35	0,1369	No
Talla	5	162,60	3	163,83	6	174,00	0,0599	No
Perímetro cintura	5	88,40	3	104,00	6	99,83	0,1360	No
BMI	5	28,25	3	34,91	6	28,55	0,2553	No
ZscoreBMI	5	1,49	3	2,09	6	1,66	0,5059	No
Tabla 15. Estudio de los parámetros antropométricos en el grupo de edades entre 15 y 18 años.								

Resumiendo, el estudio de comparativo de los parámetros antropométricos según los terciles de ácido úrico:

1. En la población total, el peso es más alto en aquellos niños y adolescentes que tiene las cifras más altas de ácido úrico. Según el sexo y los grupos de edad, los hombres y los niños del grupo de 10 a 14 años, con cifras más altas de úrico, tienen más peso respecto a los niños que tiene cifras medias y bajas. Sin embargo, en las mujeres con cifras medias y altas de úrico tienen un peso más alto respecto a las que tienen las cifras más bajas.
2. Respecto a la talla, tanto en la población total como en los hombres y en el grupo de 10 a 14 años, los niños y adolescentes con cifras más altas de ácido úrico, son más altos que aquellos que tiene cifras medias o bajas.
3. Para el perímetro de la cintura la situación se repite, variando su comportamiento en las mujeres, dado que aquellas con cifras más altas de úrico tienen un mayor perímetro de cintura respecto a las que tienen las cifras más bajas. No encontrando diferencias entre esta medida antropométrica y aquellas que tienen cifras medias de úrico.
4. Finalmente, los niños y adolescentes de la población total del estudio, con cifras medias y altas de ácido úrico tienen un IMC y un Z-score mayores respecto a los que tienen cifras más bajas de úrico. Categorizando por sexo en el grupo de las mujeres y en la división por edades en el grupo de 10-14 años, sucede lo mismo.

5.2.1.2 Estudio comparativo según terciles de ácido úrico de los parámetros del metabolismo hidrocarbonado y lipídico.

En la población total:

En el grupo de las variables que representan el metabolismo hidrocarbonado (glucosa basal, la insulina basal y el Índice de Homa), no se ha encontrado diferencias en la comparación entre los terciles de ácido úrico. El colesterol total y el LDL colesterol no mostraron diferencias en relación a los niveles de ácido úrico. El HDL colesterol y los triglicéridos si presentan diferencias según los niveles de ácido úrico establecidos. (Tabla 16). La representación gráfica muestra estas diferencias comentadas (Fig15 y 16).

	Primer tercil		Segundo tercil		Tercer Tercil		P-valor	Diferencias
	N	Media	N	Media	N	Media		
Colesterol total	35	160,03	39	161,67	41	165,05	0,7197	No
Colesterol HDL	35	50,06	39	53,38	41	45,63	0,0015	Sí
Colesterol LDL	35	95,46	38	91,95	40	98,90	0,4311	No
Triglicéridos	35	93,11	39	90,92	41	126,37	0,0021	Sí
Glucosa Basal	33	90,82	28	94,07	36	91,69	0,0945	No
Insulina Basal	36	17,64	40	20,68	42	21,84	0,1901	No
Índice de Homa	36	3,87	40	4,76	42	4,97	0,0984	No
Tabla 16. Estudio del metabolismo hidrocarbonado y el perfil lipídico según los terciles de úrico en la población total								

El HDL colesterol en las comparaciones múltiples presenta las diferencias entre el 2º y el 3º tercil, es decir los niños y adolescentes con cifras más altas de ácido úrico presentan cifras más bajas de HDL respecto a los que tienen cifras medias de úrico. Los triglicéridos presentan la diferencia en el 3º tercil respecto al 1º y 2º, de tal forma que aquellos que tiene las cifras más altas de úrico tienen cifras más bajas de HDL respecto a los que tienen cifras medias y bajas de úrico (Tabla 50 del anexo 1).

- Resultados -

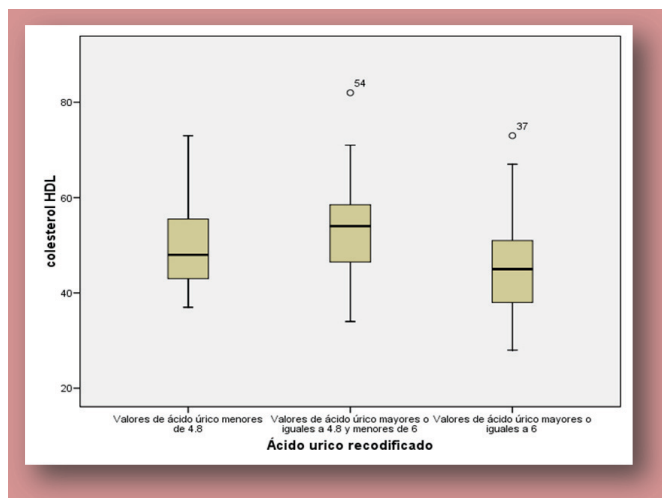


Fig 15. Diagrama de cajas del colesterol HDL según los terciles úrico en la población total.

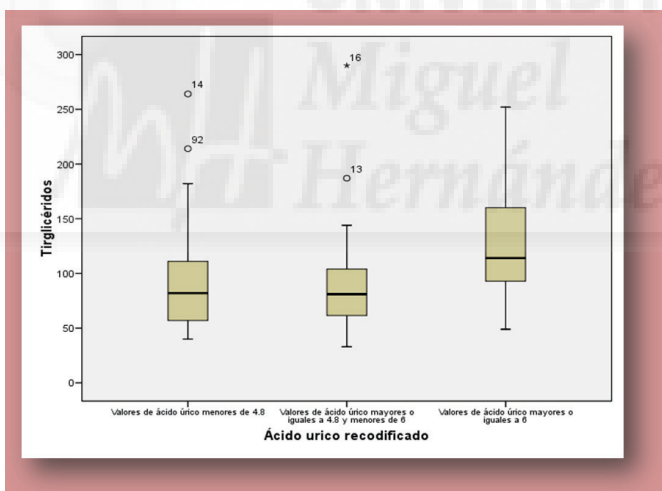


Fig 16. Diagrama de cajas de los triglicéridos según los terciles úrico en la población total.

Según el sexo:

Los hombres no presentan cambios respecto al análisis de la población total. En el caso de las mujeres si hay cambios importantes, ya que los parámetros correspondientes al metabolismo hidrocarbonado muestran asociación con el ácido úrico, encontrando diferencias según los terciles de ácido úrico en la insulina basal y el Índice de Homa. Sin embargo, ninguna de las variables del metabolismo lipídico presenta diferencias significativas en la mujeres, al contrario de lo que ocurre en la población total y en la población de los hombres (Tablas 17 y 18).

	Primer tercil		Segundo tercil		Tercer Tercil		Media	N
	N	Media	N	Media	N	N		
Colesterol total	14	169,29	22	163,05	31	163,71	0,7942	No
Colesterol HDL	14	52,43	22	52,32	31	45,19	0,0086	Si
Colesterol LDL	14	99,14	22	94,23	30	95,97	0,8285	No
Triglicéridos	14	100,29	22	94,32	31	132,39	0,0391	Si
Glucosa Basal	12	91,25	15	93,53	28	91,68	0,4685	No
Insulina Basal	14	19,58	22	18,63	32	19,85	0,8964	No
Índice de Homa	14	4,24	22	4,26	32	4,51	0,8914	No
Tabla 17. Estudio del metabolismo hidrocarbonado y el perfil lipídico según los terciles de úrico en los hombres.								

	Primer tercil		Segundo tercil		Tercer Tercil		Media	N
	N	Media	N	Media	N	N		
Colesterol total	21	153,86	17	159,88	10	169,20	0,3116	No
Colesterol HDL	21	48,48	17	54,76	10	47,00	0,0765	No
Colesterol LDL	21	93,00	16	88,81	10	107,70	0,1424	No
Triglicéridos	21	88,33	17	86,53	10	107,70	0,3092	No
Glucosa Basal	21	90,57	13	94,69	8	91,75	0,2323	No
Insulina Basal	22	16,41	18	23,20	10	28,20	0,0146	Sí
Índice de Homa	22	3,63	18	5,37	10	6,47	0,0083	Sí
Tabla 18. Estudio del metabolismo hidrocarbonado y el perfil lipídico según los terciles de úrico en las mujeres.								

- Resultados -

En las comparaciones múltiples (tabla 51 anexo 1), las diferencias de los valores del HDL colesterol en los hombres se encuentran entre el 3º tercil respecto al 1º y 2º tercil, es decir que los hombres con cifras más elevadas de ácido úrico, presentan valores más bajos de HDL colesterol respecto al resto a los que tienen cifras medias y bajas de úrico (Fig 17). En el caso de los triglicéridos esta diferencia se encuentra entre los niños del 2º tercil respecto a los del 3º, es decir aquellos con las cifras más altas de ácido úrico tienen valores más altos de triglicéridos respecto a los que tienen cifras medias de úrico, no encontrando relación entre los triglicéridos y los valores de bajos de úrico (Fig 18). En el grupo de las mujeres, el estudio de las comparaciones múltiples, muestra que las niñas situadas en el 3º tercil de úrico presentan cifras de insulina basal (Fig 19) y un Índice de Homa (Fig 20) significativamente más altos que las niñas situadas en el 1º tercil de úrico, de tal forma que aquellas con cifras más altas de úrico presentan valores de glucosa basal e Índice Homa mayores respecto a las que tienen cifras más bajas de ácido úrico, no pudiendo establecer relación entre las niñas con cifras medias y estos dos parámetros (Tabla 52 del anexo 1). En los cuatro gráficos (Fig 17,18,19 y 20), se puede apreciar la buena simetría de la distribución de los valores de las 4 variables en los tres grupos de úrico que han alcanzado la significación estadística (colesterol HDL y triglicéridos en los hombres; insulina basal e Índice de Homa en las mujeres).

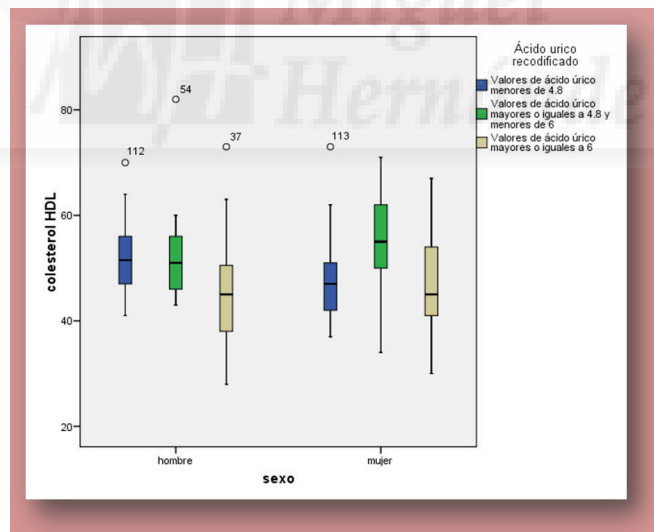


Fig 17. Diagramas de cajas del HDL colesterol según los terciles de úrico analizado según el sexo.

- Resultados -

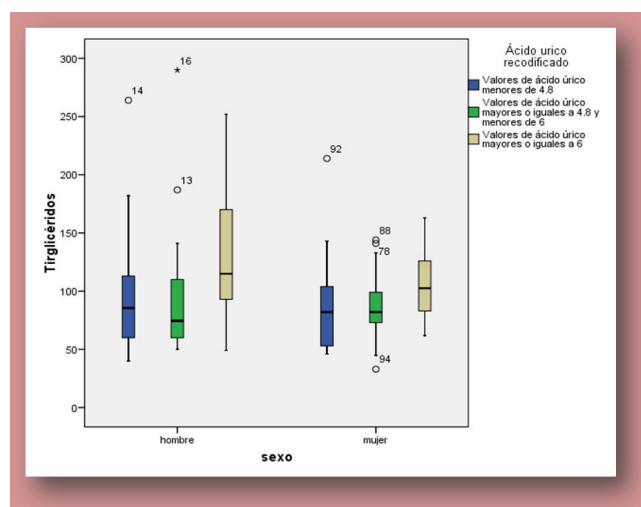


Fig 18. Diagramas de cajas de los triglicéridos según los terciles de úrico analizado según el sexo.

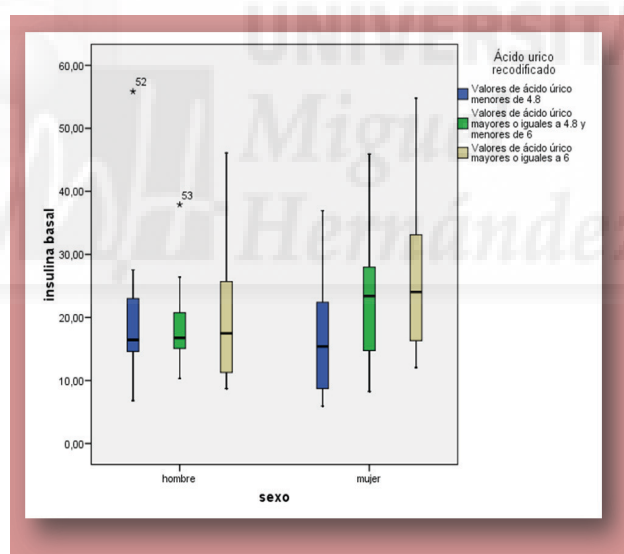


Fig 19. Diagramas de cajas de la insulina basal según los terciles de úrico analizado según el sexo.

- Resultados -

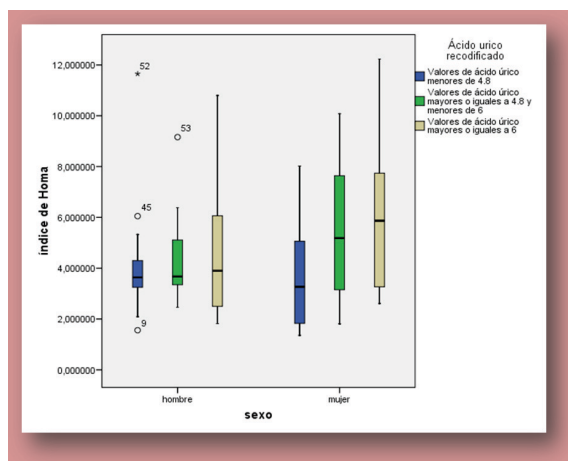


Fig 20 Diagramas de cajas de l índice de homa según los terciles de úrico analizado según el sexo.

Según los grupos de edad:

Los niños de 10 a 14 años presentaron diferencias en los valores de glucosa basal, no encontrando diferencias en las otras dos variables (insulina basal y el Índice de Homa). Los valores de HDL colesterol y de triglicéridos según los terciles de ácido úrico siguen mostrando diferencias al igual que en la población total (Tabla 19).

	Primer tercil		Segundo tercil		Tercer Tercil		Media	N
	N	Media	N	Media	N	N		
Colesterol total	30	155,57	36	160,19	35	163,03	0,5495	No
Colesterol HDL	30	48,63	36	53,89	35	45,06	0,0003	Sí
Colesterol LDL	30	93,53	36	90,89	34	98,15	0,4518	No
Triglicéridos	30	91,40	36	92,00	35	123,37	0,0092	Sí
Glucosa Basal	28	90,39	25	94,48	30	91,57	0,0459	Sí
Insulina Basal	31	18,29	37	21,06	36	22,85	0,1940	No
Índice de Homa	31	3,98	37	4,85	36	5,21	0,0964	No
Tabla 19. Estudio del metabolismo hidrocarbonado y el perfil lipídico según los terciles de úrico en el grupo de edad entre 10 y 14 años.								

El estudio de las comparaciones múltiples, muestra que en los niños de 10 a 14 años, el HDL colesterol presenta la diferencias entre el 3^{er} tercil respecto al 2^o, es decir los niños de este grupo de edad con cifras más altas de ácido úrico tienen valores más bajos de HDL colesterol respecto a los niños con cifras medias de úrico, no encontrando relación entre este parámetro y los niños con cifras

- Resultados -

más bajas de ácido úrico. En este mismo grupo de edad, los niños con los valores más altos de ácido úrico, los situados en el 3º tercil, presentan cifras más altas de triglicéridos respecto a los que tienen cifras medias y bajas de ácido úrico, que son los correspondientes al 1º y 2º tercil (Tabla 53 del anexo 1). En las figuras 21 y 22 del anexo 2 corresponde a los gráficos de cajas que ilustran las diferencias del HDL colesterol y los triglicéridos en el grupo de edad de 10 a 14 años. En el grupo de 15 a 18 años no se han encontrado diferencias en ninguna de las variables del metabolismo hidrocarbonado y el perfil lipídico (Tabla 20). Debido al pequeño tamaño muestral, se ha repetido el análisis con el procedimiento no paramétrico de Kruskal-Wallis, obteniendo los mismos resultados que cuando aplicamos el Análisis de la varianza.

	Primer tercil		Segundo tercil		Tercer Tercil			
	N	Media	N	Media	N	N	Media	N
Colesterol total	5	186,80	3	179,33	6	176,83	0,7705	No
Colesterol HDL	5	58,60	3	47,33	6	49,00	0,2911	No
Colesterol LDL	5	107,00	2	111,00	6	103,17	0,8282	No
Triglicéridos	5	103,40	3	78,00	6	143,83	0,2856	No
Glucosa Basal	5	93,20	3	90,67	6	92,33	0,8132	No
Insulina Basal	5	13,65	3	16,08	6	15,80	0,9297	No
Índice de Homa	5	3,15	3	3,60	6	3,54	0,9497	No
Tabla 20. Estudio del metabolismo hidrocarbonado y el perfil lipídico según los terciles de ácido úrico en el grupo de edad entre 15 y 18 años.								

Resumiendo, el estudio de comparativo de los parámetros del metabolismo hidrocarbonado y lipídico según los terciles de ácido úrico:

1. Los parámetros del metabolismo lipídico están relacionados con el ácido úrico y no lo están los del metabolismo hidrocarbonado. Esta situación varía cuando el análisis se realiza según el sexo, de tal forma que en los hombres el metabolismo lipídico es el que mantiene su relación y en las mujeres el hidrocarbonado.
2. En un análisis más detallado, en la población total los niños y adolescentes con valores más altos de ácido úrico tienen cifras de HDL colesterol más bajas que los que tienen cifras más bajas de ácido úrico. Sin embargo, cuando se categoriza según el sexo, en los hombres esta diferencia en las cifras de HDL colesterol se puede establecer entre los niños que tiene valores más altos de ácido úrico, respecto a los que tiene tanto valores medios como bajos de ácido úrico.

3. Respecto a los triglicéridos, los niños y adolescentes con cifras más altas de ácido úrico, tanto de la población total como del grupo de edad de 10 a 14 años cuando se categoriza según la edad, tienen los niveles de triglicéridos más elevados, respecto a los que tienen cifras medias y bajas de ácido úrico.
4. Las mujeres con cifras más altas de ácido úrico presentan valores de glucosa basal e Índice Homa mayores respecto a las que tienen cifras más bajas de ácido úrico, no pudiendo establecer relación entre las niñas con cifras medias y estos dos parámetros.

5.2.1.3 Estudio comparativo según los terciles de ácido úrico de la presión arterial.

En la población total:

Las presiones arteriales sistólicas clínicas y las ambulatorias en sus tres periodos fueron diferentes entre los tres grupos de ácido úrico, es decir, que conforme aumentan los valores de ácido úrico lo hace la presión arterial sistólica (Tabla 21).

	Primer tercil		Segundo tercil		Tercer Tercil		P-valor	Diferencias
	N	Media	N	Media	N	Media		
PAS Clínica	36	103,40	40	107,39	42	111,36	0,0032	Sí
PAD Clínica	36	63,04	40	65,48	42	64,58	0,3635	No
FC Clínica	36	80,10	40	79,17	42	77,01	0,4470	No
PAS Ambulatoria 24 h	36	112,14	40	115,11	42	120,14	0,0003	Sí
PAD Ambulatoria 24 h	36	64,04	40	64,33	42	65,81	0,2898	No
FC 24 horas	36	82,08	40	81,57	42	79,49	0,3826	No
PAS Ambulatoria día	36	115,87	40	118,51	42	123,44	0,0021	Sí
PAD Ambulatoria día	36	67,80	40	67,98	42	69,14	0,5593	No
FC Ambulatoria día	36	85,52	40	84,96	42	82,25	0,2345	No
PAS Ambulatoria noche	36	102,65	40	105,73	42	110,92	0,0003	Sí
PAD Ambulatoria noche	36	55,03	40	54,04	42	55,81	0,4284	No
FC ambulatoria noche	36	74,37	40	72,84	42	72,65	0,7511	No

Tabla 21. Estudio de la presión arterial según los terciles de ácido úrico en la población total.

- Resultados -

Si se estudia más detalladamente estas diferencias según la tabla de comparaciones múltiple (tabla 22), se puede ver que los valores de la PAS clínica son diferentes entre los niños del 1^{er} tercil respecto a los del 3^{er} tercil, es decir, los niños con cifras más altas de ácido úrico presentan cifras más elevadas de PAS clínicas respecto a las que tienen las cifras más bajas de úrico (Fig 31 anexo2). En el caso de la PAS ambulatoria 24 horas y la PAS noche, la diferencia se encuentra entre el 3^{er} tercil respecto al 1^o y al 2^o tercil de úrico, es decir, los niños que presentan las cifras más elevadas de ácido úrico, tienen cifras más altas de PAS ambulatoria 24 horas y PAS noche respecto a las que tienen cifras medias y bajas de úrico (Fig 23 y 24). Sin embargo para la PAS día, la significación estadística se limita a los niños del 1^{er} tercil respecto a los del 3^{er} tercil. (Fig 32 anexo 2).

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Diferencia de medias	P-valor	Diferencias significativas
PAS clínica	Primer Tercil	SegundoTercil	-3,9906	0,2644	No
		Tercer Tercil	-7,9569	0,0022	SI
	Segundo Tercil	Primer Tercil	3,9906	0,2644	No
		Tercer Tercil	-3,9662	0,2343	No
	Tercer Tercil	Primer Tercil	7,9569	0,0022	SI
		SegundoTercil	3,9662	0,2343	No
PAS ambulatoria 24 horas	Primer Tercil	SegundoTercil	-2,9710	0,4097	No
		Tercer Tercil	-7,9982	0,0002	SI
	Segundo Tercil	Primer Tercil	2,9710	0,4097	No
		Tercer Tercil	-5,0272	0,0285	SI
	Tercer Tercil	Primer Tercil	7,9982	0,0002	SI
		SegundoTercil	5,0272	0,0285	SI
PAS ambulatoria día	Primer Tercil	SegundoTercil	-2,6464	0,6780	No
		Tercer Tercil	-7,5780	0,0018	SI
	Segundo Tercil	Primer Tercil	2,6464	0,6780	No
		Tercer Tercil	-4,9316	0,0601	No
	Tercer Tercil	Primer Tercil	7,5780	0,0018	SI
		SegundoTercil	4,9316	0,0601	No
PAS ambulatoria noche	Primer Tercil	SegundoTercil	-3,0848	0,3977	No
		Tercer Tercil	-8,2770	0,0002	SI
	Segundo Tercil	Primer Tercil	3,0848	0,3977	No
		Tercer Tercil	-5,1923	0,0274	SI
	Tercer Tercil	Primer Tercil	8,2770	0,0002	SI
		SegundoTercil	5,1923	0,0274	SI
Tabla 22. Comparaciones múltiples de las diferencias significativas de la presión arterial en la población total.					

- Resultados -

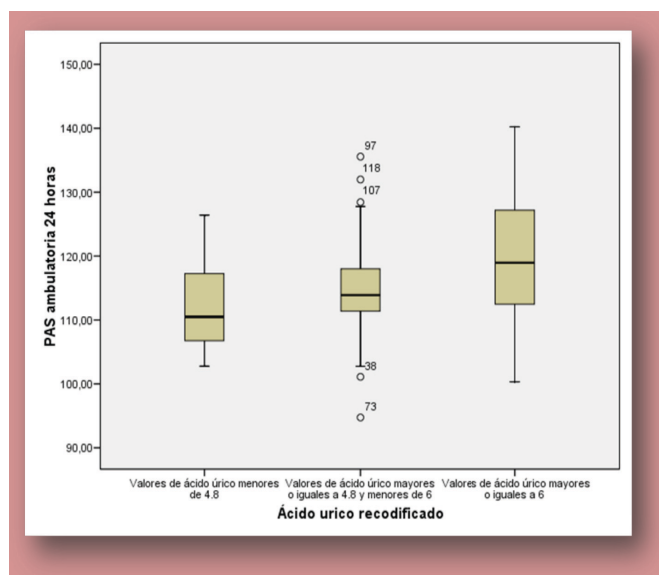


Fig 23. Diagrama de cajas de la PAS ambulatoria 24 horas según los terciles de úrico en la población total.

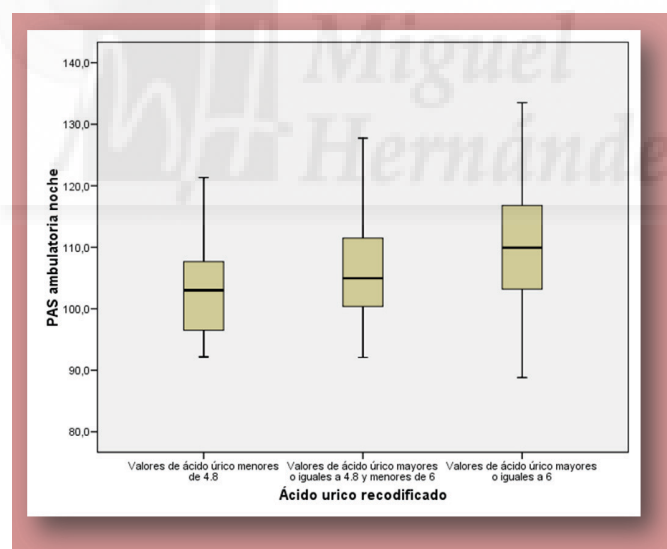


Fig 24. Diagrama de cajas de la PAS ambulatoria noche según los terciles de úrico en la población total.

Análisis según el sexo:

Los hombres no presentaron diferencias respecto al estudio de la población total (Tabla 23). En el caso de las mujeres no se han encontrado diferencias en ninguno de los valores de presión arterial clínica y ambulatoria entre las diferentes categorías de ácido úrico (Tabla 24).

	Primer tercil		Segundo tercil		Tercer Tercil		P-valor	Diferencias
	N	Media	N	Media	N	Media		
PAS Clínica	14	102,76	22	108,11	32	113,06	0,0102	Si
PAD Clínica	14	64,16	22	63,80	32	63,60	0,9719	No
FC Clínica	14	81,98	22	79,91	32	75,37	0,1602	No
PAS Ambulatoria 24 h	14	112,42	22	114,16	32	121,52	0,0007	Si
PAD Ambulatoria 24 h	14	64,23	22	64,87	32	66,55	0,3774	No
FC 24 horas	14	82,71	22	81,84	32	78,53	0,2714	No
PAS Ambulatoria día	14	115,47	22	117,14	32	124,93	0,0019	Si
PAD Ambulatoria día	14	67,27	22	68,27	32	69,73	0,4745	No
FC Ambulatoria día	14	85,35	22	85,51	32	81,49	0,2557	No
PAS Ambulatoria noche	14	104,12	22	106,11	32	111,87	0,0090	Si
PAD Ambulatoria noche	14	56,75	22	55,17	32	56,66	0,6347	No
FC Ambulatoria noche	14	76,95	22	72,26	32	71,29	0,2683	No

Tabla 23. Estudio de la presión arterial según los terciles de úrico en los hombres.

	Primer tercil		Segundo tercil		Tercer Tercil		P-valor	Diferencias
	N	Media	N	Media	N	Media		
PAS Clínica	22	103,81	18	106,52	10	105,90	0,6429	No
PAD Clínica	22	62,33	18	67,54	10	67,73	0,0515	No
FC Clínica	22	78,90	18	78,26	10	82,27	0,5763	No
PAS Ambulatoria 24 h	22	111,97	18	116,28	10	115,72	0,2807	No
PAD Ambulatoria 24 h	22	63,92	18	63,67	10	63,45	0,9648	No
FC 24 horas	22	81,68	18	81,23	10	82,57	0,9167	No
PAS Ambulatoria día	22	116,12	18	120,19	10	118,68	0,3903	No
PAD Ambulatoria día	22	68,13	18	67,61	10	67,25	0,8954	No
FC Ambulatoria día	22	85,63	18	84,30	10	84,71	0,8785	No
PAS Ambulatoria noche	22	101,71	18	105,27	10	107,91	0,1893	No
PAD Ambulatoria noche	22	53,94	18	52,66	10	53,10	0,7909	No
FC Ambulatoria noche	22	72,73	18	73,55	10	77,00	0,5710	No

Tabla 24. Estudio de la presión arterial según los terciles de úrico en las mujeres.

- Resultados -

En el estudio de comparaciones múltiples del grupo de los hombres (tabla 25), no existen diferencias respecto a población total para la PAS clínica (Fig 33 anexo 2) y la PAS ambulatoria 24 horas (Fig 25). Sin embargo, para la PAS ambulatoria noche (Fig 34 anexo 2) las diferencias se limitan a los niños del 3^{er} tercil respecto a los del 1^{er} tercil, de tal forma que aquellos con cifras más altas de úrico tienen valores más elevados de PAS ambulatoria noche respecto a los que tiene cifras más bajas de úrico. Sin embargo, para la PAS ambulatoria día (Fig 26), la diferencia se encuentra entre el 3^{er} tercil respecto al 1^o y al 2^o tercil de úrico, es decir, los niños que presentan las cifras más elevadas de ácido úrico tienen cifras más altas de PAS ambulatoria día respecto a los que tienen cifras medias y bajas de úrico.

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Diferencia de medias	P-valor	Diferencias significativas
PAS clínica	Primer Tercil	SegundoTercil	-5,3442	0,4228	No
		Tercer Tercil	-10,3027	0,0095	Sí
	Segundo Tercil	Primer Tercil	5,3442	0,4228	No
		Tercer Tercil	-4,9585	0,2777	No
	Tercer Tercil	Primer Tercil	10,3027	0,0095	Sí
		SegundoTercil	4,9585	0,2777	No
PAS ambulatoria 24 horas	Primer Tercil	SegundoTercil	-1,7397	1,0000	No
		Tercer Tercil	-9,1038	0,0032	Sí
	Segundo Tercil	Primer Tercil	1,7397	1,0000	No
		Tercer Tercil	-7,3641	0,0062	Sí
	Tercer Tercil	Primer Tercil	9,1038	0,0032	Sí
		SegundoTercil	7,3641	0,0062	Sí
PAS ambulatoria día	Primer Tercil	SegundoTercil	-1,6710	1,0000	No
		Tercer Tercil	-9,4636	0,0078	Sí
	Segundo Tercil	Primer Tercil	1,6710	1,0000	No
		Tercer Tercil	-7,7926	0,0121	Sí
	Tercer Tercil	Primer Tercil	9,4636	0,0078	Sí
		SegundoTercil	7,7926	0,0121	Sí
PAS ambulatoria noche	Primer Tercil	SegundoTercil	-1,9910	1,0000	No
		Tercer Tercil	-7,7496	0,0202	Sí
	Segundo Tercil	Primer Tercil	1,9910	1,0000	No
		Tercer Tercil	-5,7586	0,0569	No
	Tercer Tercil	Primer Tercil	7,7496	0,0202	Sí
		SegundoTercil	5,7586	0,0569	No

Tabla 25. Comparaciones múltiples de las diferencias significativas de la presión arterial en los hombres.

- Resultados -

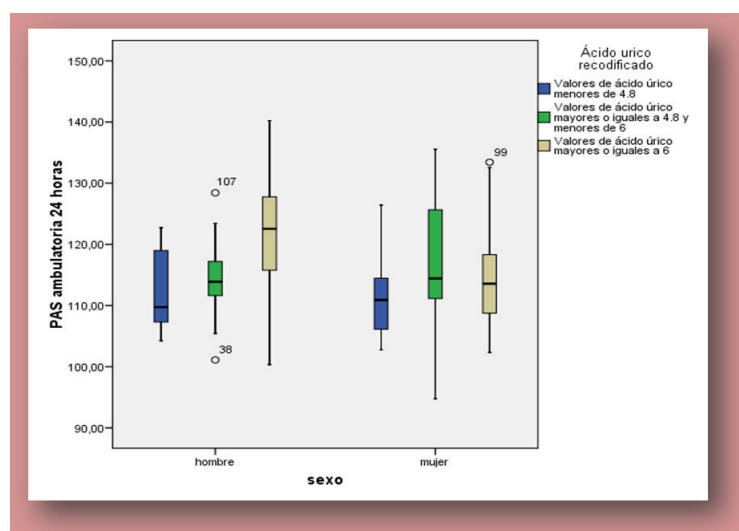


Fig 25. Diagramas de cajas de la PAS ambulatoria 24 horas según los terciles de úrico analizado según el sexo.

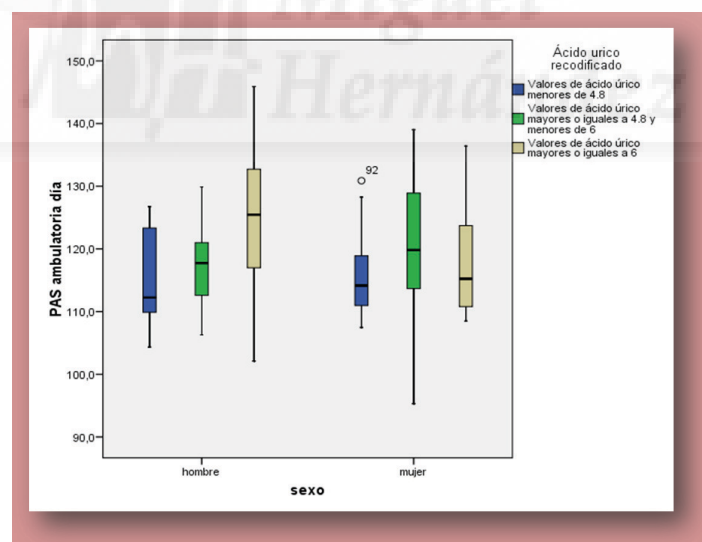


Fig 26. Diagramas de cajas de la PAS ambulatoria día según los terciles de úrico analizado según el sexo.

Análisis según los dos grupos de edad:

En el grupo de 10 a 14 años, el comportamiento de la presión arterial según los terciles de ácido úrico no mostró diferencias respecto al análisis de la población total manteniendo la diferencia entre la PAS clínica (Fig 35 anexo 2), PAS ambulatoria 24 horas (Fig 27), PAS ambulatoria día (Fig 28) y la PAS ambulatoria noche (Fig 36 anexo 2) entre las tres categorías de ácido úrico (Tabla 26).

	Primer tercil		Segundo tercil		Tercer Tercil		P-valor	Diferencias
	N	Media	N	Media	N	Media		
PAS Clínica	31	102,76	37	106,35	36	110,51	0,0071	Sí
PAD Clínica	31	62,41	37	64,97	36	64,45	0,3316	No
FC Clínica	31	81,11	37	79,22	36	77,35	0,3927	No
PAS Ambulatoria 24 h	31	112,07	37	114,22	36	119,04	0,0031	Sí
PAD Ambulatoria 24 h	31	63,70	37	64,02	36	65,19	0,4507	No
FC 24 horas	31	82,89	37	82,11	36	80,37	0,4724	No
PAS Ambulatoria día	31	115,72	37	117,56	36	122,30	0,0127	Sí
PAD Ambulatoria día	31	67,37	37	67,80	36	68,57	0,7003	No
FC Ambulatoria día	31	85,96	37	85,54	36	83,07	0,3681	No
PAS Ambulatoria noche	31	102,08	37	105,18	36	109,50	0,0024	Sí
PAD Ambulatoria noche	31	54,55	37	53,56	36	54,90	0,5910	No
FC Ambulatoria noche	31	75,63	37	73,60	36	73,84	0,6994	No

Tabla 26. Estudio de la presión arterial según los terciles de ácido úrico en el grupo de edades entre 10 y 14 años.

En el grupo de edades de 15 hasta los 18 años, sólo se mantiene la diferencia en los valores de PAS ambulatoria 24 horas (Fig 27) y PAS ambulatoria día (Fig 28). Debido al pequeño tamaño muestral este análisis se ha realizado usando el análisis de varianza y el procedimiento no paramétrico de Kruskal-Wallis, obteniendo los mismos resultados tanto por la prueba paramétrica como por la no paramétrica. Las diferencias en los valores de la PAS ambulatoria noche (Fig 36 anexo 2) no han alcanzado la significación estadística probablemente en relación al pequeño tamaño muestral de los niños de este grupo de edad (Tabla 27).

- Resultados -

	Primer tercil		Segundo tercil		Tercer Tercil		P-valor	Diferencias
	N	Media	N	Media	N	Media		
PAS Clínica	5	107,39	3	120,22	6	116,45	0,2071	No
PAD Clínica	5	67,00	3	71,77	6	65,34	0,5576	No
FC Clínica	5	73,85	3	78,56	6	74,95	0,8341	No
PAS Ambulatoria 24 h	5	112,57	3	126,17	6	126,75	0,0291	Sí
PAD Ambulatoria 24 h	5	66,11	3	68,15	6	69,56	0,7136	No
FC 24 horas	5	77,06	3	74,80	6	74,27	0,8550	No
PAS Ambulatoria día	5	116,79	3	130,31	6	130,29	0,0407	Sí
PAD Ambulatoria día	5	70,44	3	70,22	6	72,58	0,8438	No
FC Ambulatoria día	5	82,81	3	77,85	6	77,35	0,5317	No
PAS Ambulatoria noche	5	106,17	3	112,49	6	119,47	0,0971	No
PAD Ambulatoria noche	5	58,00	3	59,90	6	61,23	0,7770	No
FC Ambulatoria noche	5	66,60	3	63,45	6	65,52	0,9185	No
Tabla 27. Estudio de la presión arterial según los terciles de úrico en el grupo de edades entre 15 y 18 años.								

En el estudio de comparaciones múltiples en el grupo de 10 a 14 años (tabla 54 anexo 1) la PAS clínica (Fig 35 anexo 2) y la PAS ambulatoria 24 horas (Fig 27) se comportan igual que en la población general. Al estudiar sus dos periodos, día y noche, la significación estadística se limita a los niños del 1º tercil respecto a los del 3º tercil. En el caso del grupo de los niños de 15 a 18 años (tabla 55 anexo 1), las diferencias estadísticamente significativas se encuentran entre los niños del 1º tercil respecto a los niños del 3º tercil, tanto para la PAS ambulatoria 24 horas (Fig 27) como para la PAS ambulatoria día (Fig 28).

En resumen, el estudio comparativo de la presión arterial según los terciles de ácido úrico:

1. La PAS clínica y la PAS ambulatoria en sus tres periodos aumenta conforme lo hacen los valores de ácido úrico. Situación que ocurre tanto en la población total, como en el grupo de los hombres cuando se categoriza según el sexo y en el grupo de 10 a 14 años cuando se categoriza según la edad.
2. En un análisis más detallado, en la población total, la diferencia de los valores de PAS clínica se encuentra entre los niños con cifras más altas de ácido úrico respecto a los que tienen las cifras más bajas, no encontrando diferencias en los niños con cifras medias de úrico. Sin embargo, los valores de PAS ambulatoria 24 horas (Fig 29) y la PAS ambulatoria noche (Fig 30), son más elevados en los niños con cifras más altas de ácido úrico respecto a los que tienen

- Resultados -

tanto cifras medias como bajas de úrico. En el caso de los hombres y en el grupo de 10 a 14 años, el comportamiento del PAS clínica y de la PAS ambulatoria 24 horas respecto a los valores de ácido úrico, es el mismo que en la población total.

3. En el caso de los hombres es la PAS ambulatoria día, en vez de la noche como ocurría en la población total, la que presenta las diferencias entre los niños con cifras más elevadas de ácido úrico, respecto a los que tiene tanto cifras media como bajas. En el grupo de 10 a 14 años tanto la PAS ambulatoria día como la noche, las diferencias se limitan a los niños con cifras más altas de ácido úrico respecto a los que tienen las cifras más bajas.
4. En el grupo de 15 a 18 años los valores de PAS ambulatoria 24 horas y de PAS ambulatoria día aumentan conforme lo hacen las cifras de ácido úrico, limitada a los niños con cifras más altas de ácido úrico respecto a los que tienen las cifras más bajas. En este grupo de edad se pierde la relación del ácido úrico con la PAS clínica.



- Resultados -

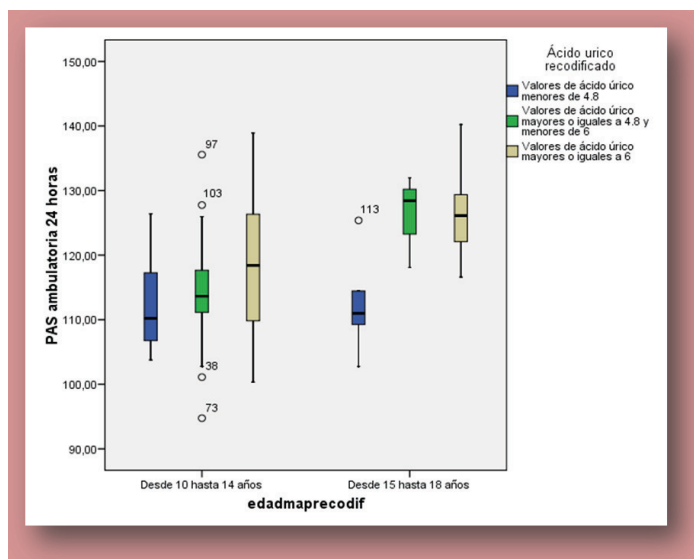


Fig 27. Diagramas de cajas de la PAS ambulatoria 24 horas según los terciles de úrico analizado según los grupos de edad.

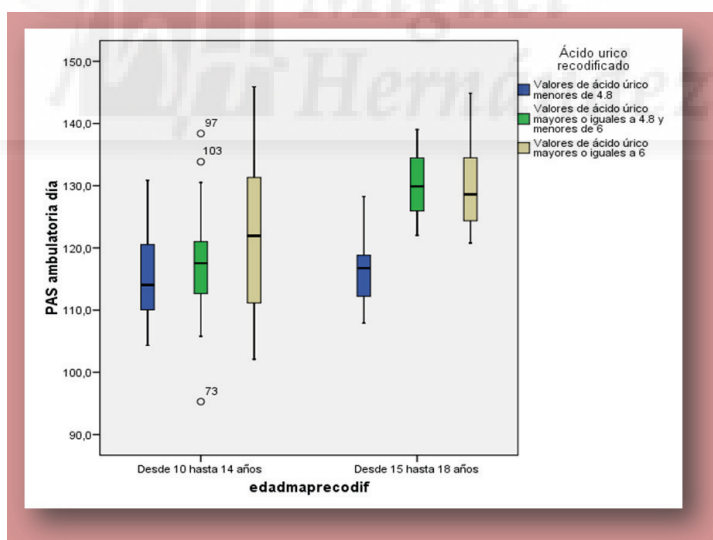


Fig 28. Diagramas de cajas de la PAS ambulatoria día según los terciles de úrico analizado según los grupos de edad.

- Resultados -

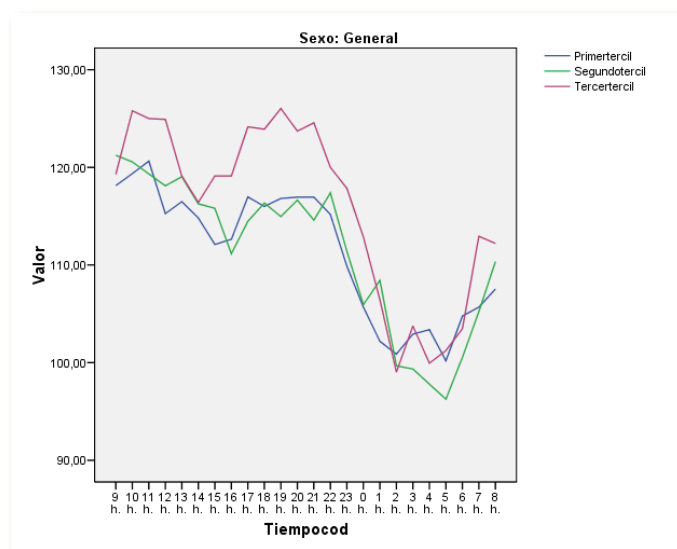


Fig 29 Representación gráfica del comportamiento de la PAS ambulatoria según los terciles de ácido úrico en la población total.

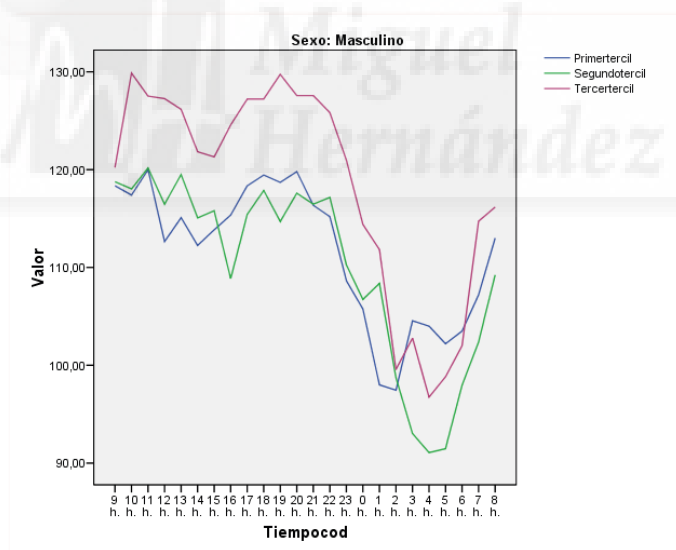


Fig 30 Representación gráfica del comportamiento de la PAS ambulatoria según los terciles de ácido úrico en los hombres.

5.2.2 Estudio de correlaciones del ácido úrico con otros factores de riesgo cardiovascular.

5.2.2.1 Estudio de correlaciones con los parámetros antropométricos.

En la población total:

El peso, la talla (fig 45 anexo 2), el perímetro de la cintura, el IMC (fig 46 anexo 2) y su Z-score presentan una correlación positiva con el ácido úrico, siendo el peso (Fig 37) y el perímetro de la cintura (Fig 38) los parámetros que muestra un mejor grado de asociación con un coeficiente de correlación cercano al 0.5. (Tabla 28).

	Ácido úrico		
	N	Coefficiente de correlación	p-valor
Peso	118	0.493	0.000
Talla	118	0.377	0.000
Perímetro cintura	118	0.466	0.000
IMC	118	0.350	0.000
Z-score del IMC	117	0.284	0.002

Tabla 28. Correlación de los parámetros antropométricos con el ácido úrico en la población total.

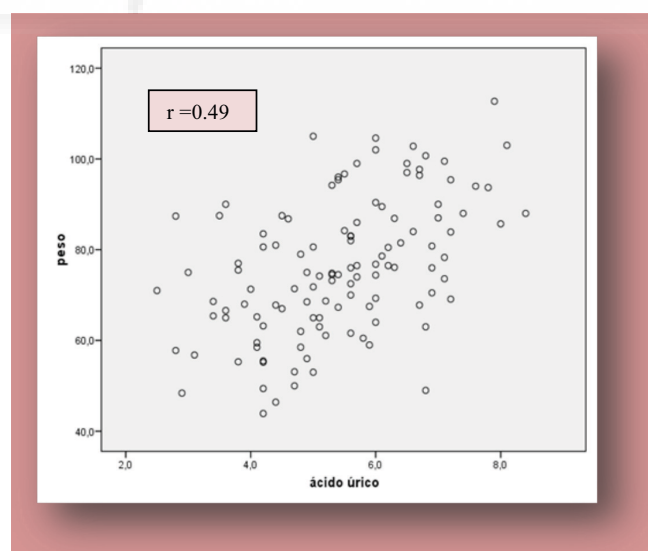


Fig 37. Correlación del ácido úrico con el peso en la población total.

- Resultados -

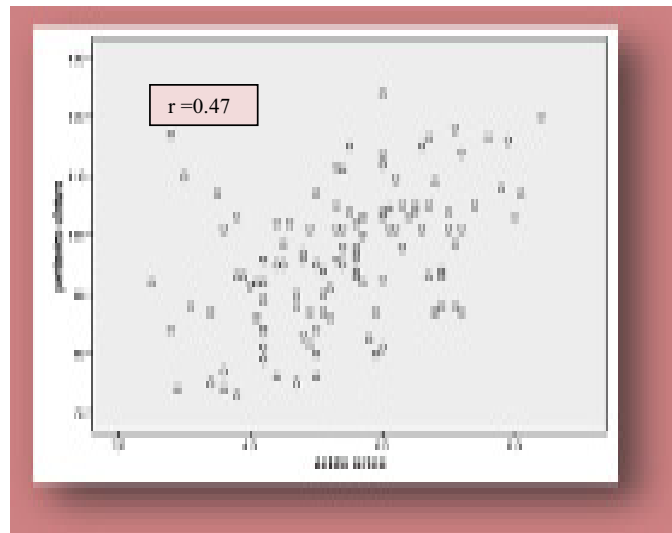


Fig 38. Correlación del ácido úrico con el perímetro de la cintura en la población total.

Según el sexo:

El peso, la talla, el perímetro de la cintura y el IMC de los hombres siguen manteniendo una correlación positiva con el ácido úrico (tabla 29). El peso (fig 47 del anexo 2) y la talla (fig 39) muestran los mejores resultados, sin embargo el grado de asociación del perímetro de la cintura con el ácido úrico es menor (fig 49 del anexo 2). La correlación del IMC con el ácido úrico en los hombres (fig 41) sigue siendo positiva pero alcanza la significación estadística de forma límite (p-valor de 0.045) resultado que contrasta con el p-valor de la correlación del IMC y el ácido úrico en el análisis de la población total (Tabla 28).

	Ácido úrico		
	N	Coefficiente de correlación	p-valor
Peso	68	0.497	0.000
Talla	68	0.481	0.000
Perímetro cintura	68	0.335	0.005
IMC	68	0.244	0.045
Z-score del IMC	68	0.044	0.719
Tabla 29. Correlación de los parámetros antropométricos con el ácido úrico en los hombres.			

- Resultados -

En el caso de las mujeres (Tabla 30) el peso (fig 48 anexo 2), el perímetro de la cintura (Fig 50 anexo 2), el IMC (fig 42) y el z-score del IMC mantienen la asociación con el ácido úrico al igual que en la población total, con unos mayores valores de correlación de Pearson (>0.5), perdiendo la relación con la talla (Fig 40).

	Ácido úrico		
	N	Coefficiente de correlación	p-valor
Peso	50	0.527	0.000
Talla	50	0.159	0.269
Perímetro cintura	50	0.541	0.000
IMC	50	0.539	0.000
Z-score del IMC	50	0.548	0.000
Tabla 30. Correlación de los parámetros antropométricos con el ácido úrico en las mujeres.			

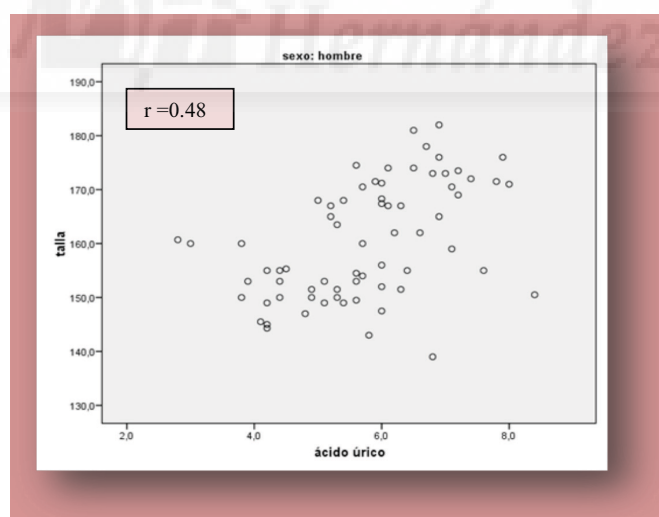


Fig 39. Correlación del ácido úrico con la talla en los hombres.

- Resultados -

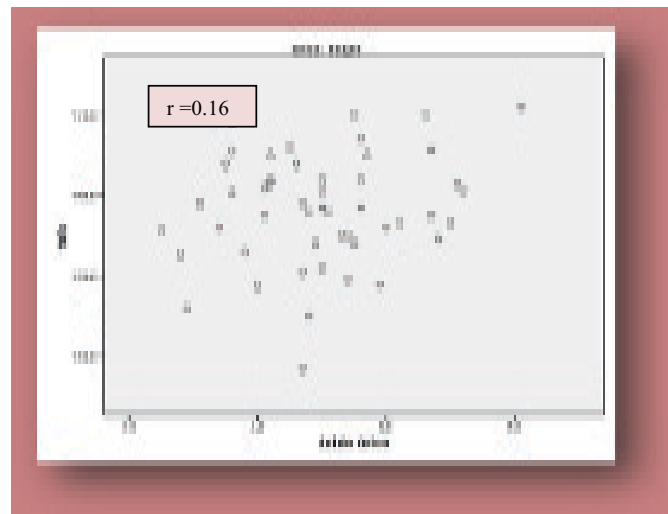


Fig 40. Correlación del ácido úrico con la talla en las mujeres.

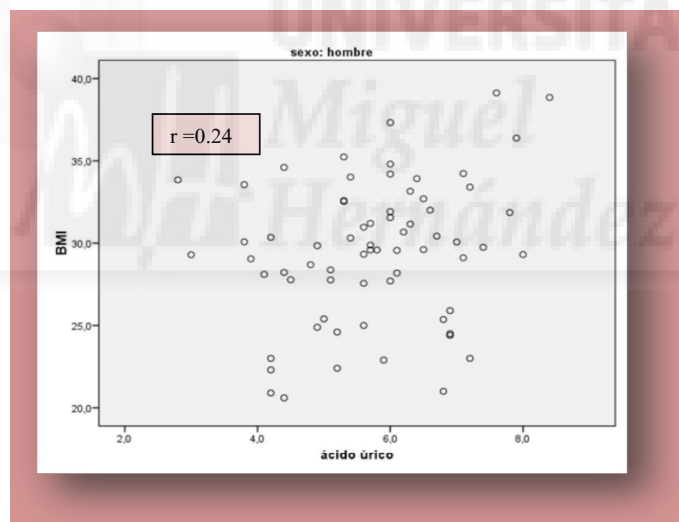


Fig 41. Correlación del ácido úrico con el IMC en los hombres.

- Resultados -

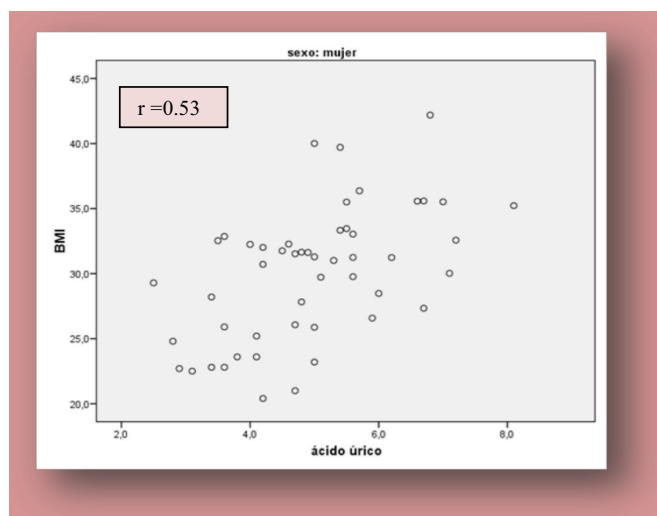


Fig 42. Correlación del ácido úrico el IMC en las mujeres.

Según los dos grupos de edad:

En el grupo de los niños de 10 a 14 años, el peso (fig 43), la talla (fig 51 anexo 2), el perímetro de la cintura (fig 44), el IMC (fig 52 anexo 2) y el Z-score del IMC continua presentando una asociación positiva con el ácido úrico. Siendo el peso y el perímetro de la cintura las variables que presentan los mejores valores de la correlación de Pearson cercanos al 0.5 al igual que ocurría en la población total (Tabla 31).

	Ácido úrico		
	N	Coefficiente de correlación	p-valor
Peso	104	0.519	0.000
Talla	104	0.380	0.000
Perímetro cintura	104	0.465	0.000
IMC	104	0.414	0.000
Z-score del IMC	103	0.327	0.001
Tabla 31. Correlación de los parámetros antropométricos con el ácido úrico en el grupo de edades de 10 a 14 años.			

En el grupo de niños de 15 a 18 años, ninguna de las correlaciones de los parámetros antropométricos alcanza la significación estadística salvo la talla con un p-valor límite. Teniendo en cuenta el pequeño tamaño muestral de la categoría de 15 a 18 años, se ha calculado el coeficiente de correlación de Spearman (coeficiente no paramétrico), más indicado que el coeficiente de correlación de Fisher en poblaciones pequeñas y de las que se duda de su normalidad, con resultados muy similares (Tabla 32).

- Resultados -

	Ácido úrico		
	N	Coefficiente de correlación	p-valor
Peso	14	0.385	0.174
Talla	14	0.538	0.047
Perímetro cintura	14	0.474	0.087
IMC	14	0.027	0.928
Z-score del IMC	14	0.143	0.625

Tabla 32. Correlación de los parámetros antropométricos con el ácido úrico en el grupo de edades de 15 a 18 años.

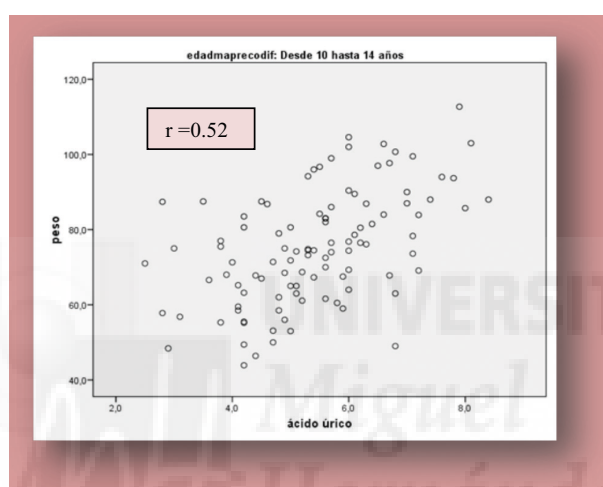


Fig 43. Correlación del ácido úrico con el peso en el grupo de edades entre 10 y 14 años.

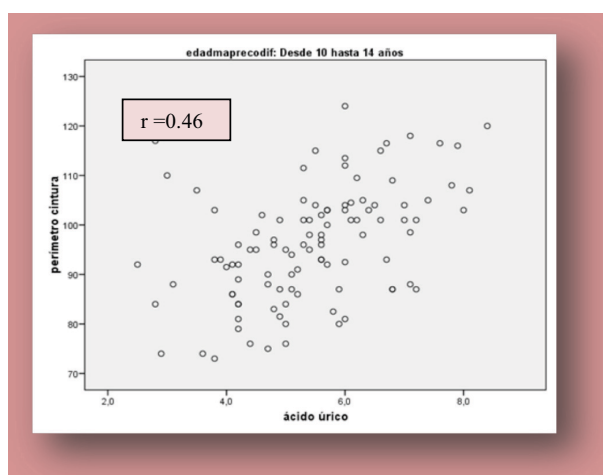


Fig 44. Correlación del ácido úrico con el perímetro de la cintura en el grupo de edades entre 10 y 14 años.

5.2.2.2 Estudio de correlaciones del metabolismo hidrocarbonado y lipídico.

En la población total:

El Índice de Homa y los triglicéridos (Fig 53 y 55) están asociadas positivamente con el ácido urico, y el HDL colesterol (Fig 54) de forma negativa (Tabla 33).

	Ácido úrico		
	N	Coefficiente de correlación	p-valor
Colesterol total	115	0.072	0.442
Colesterol LDL	113	0.097	0.307
Colesterol HDL	115	-0.219	0.018
Triglicéridos	115	0.237	0.011
Glucosa basal	97	0.045	0.658
Insulina basal	118	0.168	0.070
Índice de Homa	118	0.192	0.037

Tabla 33. Correlación del metabolismo hidrocarbonado y el perfil lipídico con el ácido úrico en la población total.

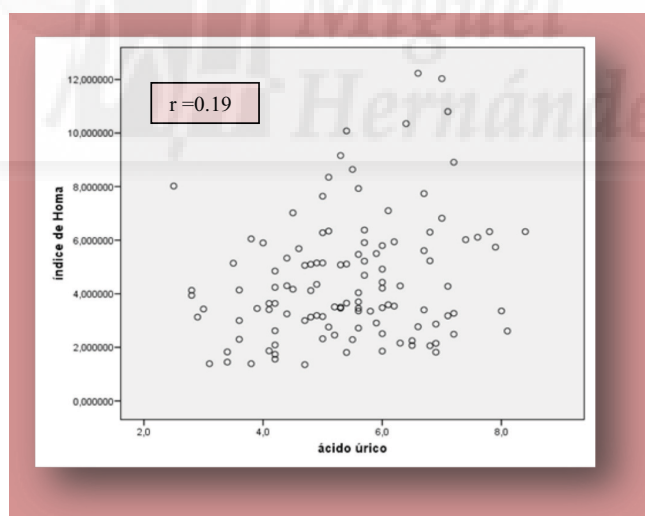


Fig 53. Correlación del ácido úrico con el Índice de Homa en la población total.

- Resultados -

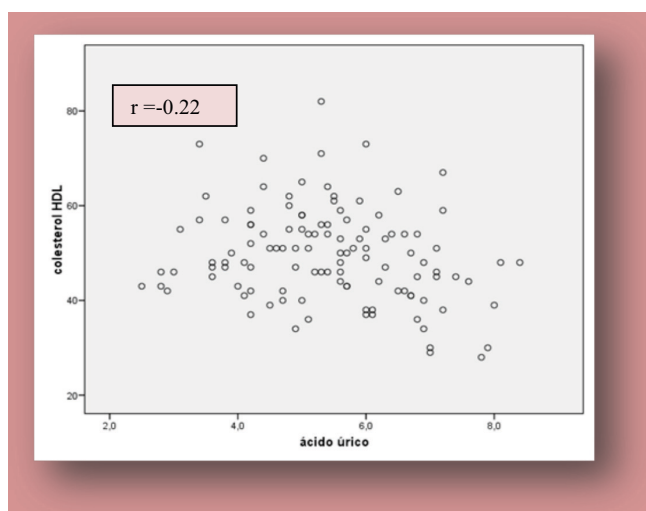


Fig 54. Correlación del ácido úrico con el HDL colesterol en la población total.

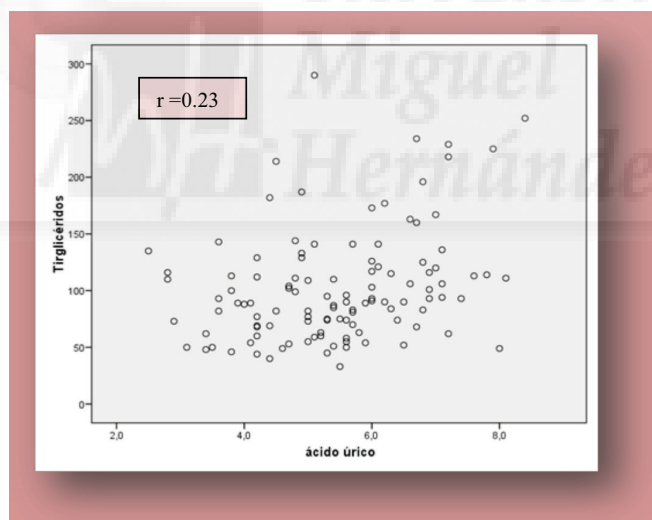


Fig 55. Correlación del ácido úrico con los triglicéridos en la población total.

Según el sexo:

Los parámetros del metabolismo hidrocarbonado no presentan ninguna asociación con el ácido úrico en los hombres. Sin embargo se mantiene la asociación negativa con el HDL colesterol (Fig 56) rozando la significación estadística la asociación positiva de los triglicéridos (Fig 59 anexo 2) (Tabla 34).

	Ácido úrico		
	N	Coefficiente de correlación	p-valor
Colesterol total	67	-0.046	0.713
Colesterol LDL	66	0.021	0.865
Colesterol HDL	67	-0.374	0.002
Triglicéridos	67	0.228	0.063
Glucosa basal	55	0.066	0.634
Insulina basal	68	0.074	0.547
Índice de Homa	68	0.116	0.346
Tabla 34. Correlación del metabolismo hidrocarbonado y el perfil lipídico con el ácido úrico en los hombres.			

En las mujeres de forma inversa es el metabolismo hidrocarbonado el que presenta una asociación con el ácido úrico, concretamente la insulina basal (Fig 57) y el Índice de Homa (Fig 58), no alcanzando la significación estadística ninguna de las correlaciones de las variables correspondientes al perfil lipídico (Tabla 35).

	Ácido úrico		
	N	Coefficiente de correlación	p-valor
Colesterol total	48	0.179	0.224
Colesterol LDL	47	0.184	0.217
Colesterol HDL	48	0.003	0.986
Triglicéridos	49	0.119	0.422
Glucosa basal	42	0.031	0.844
Insulina basal	50	0.345	0.014
Índice de Homa	50	0.357	0.011
Tabla 35. Correlación del metabolismo hidrocarbonado y el perfil lipídico con el ácido úrico en las mujeres.			

- Resultados -

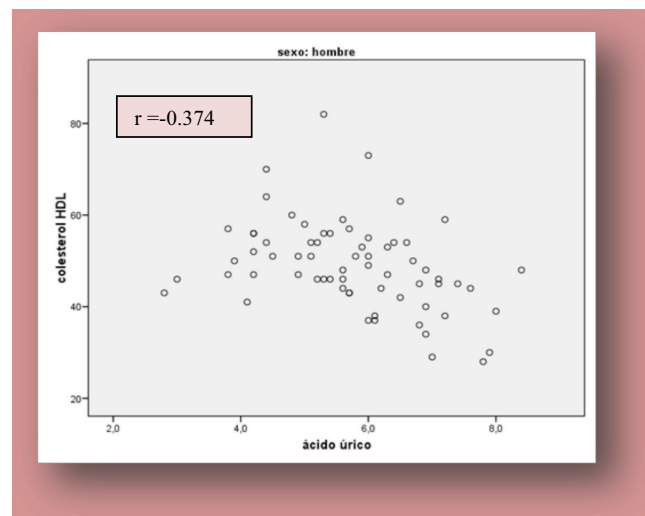


Fig 56. Correlación del ácido úrico con el HDL colesterol en los hombres.

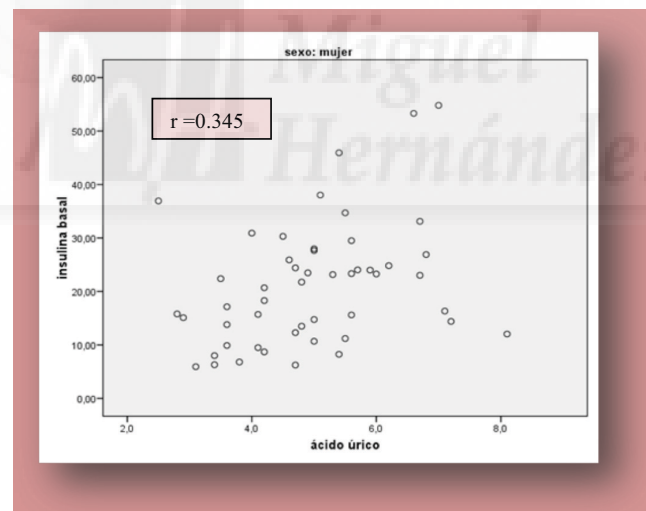


Fig 57. Correlación del ácido úrico con la insulina basal en las mujeres.

- Resultados -

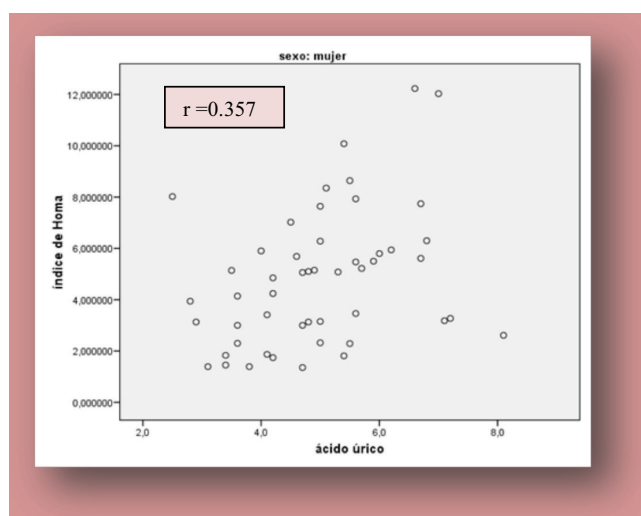


Fig 58. Correlación del ácido úrico con el Índice de Homa en las mujeres.

Según dos grupos de edad:

El grupo de edad de 10 y 14 años mantiene el mismo resultado que en el análisis de la población total. El Índice de Homa (Fig 61 anexo 2) y los triglicéridos (Fig 62 anexo 2) mantiene una correlación con el ácido úrico. El colesterol HDL (Fig 60 anexo 2) la mantiene negativa (Tabla 36).

	Ácido úrico		
	N	Coefficiente de correlación	p-valor
Colesterol total	101	0.113	0.260
Colesterol LDL	100	0.128	0.203
Colesterol HDL	101	-0.198	0.047
Triglicéridos	101	0.211	0.035
Glucosa basal	83	0.062	0.580
Insulina basal	104	0.169	0.087
Índice de Homa	104	0.199	0.043
Tabla 36. Correlación del metabolismo hidrocarbonado y el perfil lipídico con el ácido úrico en el grupo de edades entre los 10 y 14 años.			

En el grupo de 15 a 18 años ninguna de las correlaciones son significativas, usando tanto el modelo paramétrico como el no paramétrico (Tabla 37).

	Ácido úrico		
	N	Coefficiente de correlación	p-valor
Colesterol total	14	-0.229	0.431
Colesterol LDL	13	-0.221	0.468
Colesterol HDL	14	-0.343	0.230
Triglicéridos	14	0.390	0.168
Glucosa basal	14	-0.065	0.826
Insulina basal	14	0.177	0.545
Índice de Homa	14	0.162	0.580
Tabla 37. Correlación del metabolismo hidrocarbonado y el perfil lipídico con el ácido úrico en el grupo de edades entre los 15 y 18 años.			



5.2.2.3 Estudio de correlaciones de la presión arterial.

En la población total:

La PAS clínica (fig 70 anexo 2), la PAS ambulatoria 24 horas (fig 63), la PAS ambulatoria día (fig 71 anexo 2) y la PAS ambulatoria noche (fig 64) presentan una asociación positiva con el ácido úrico, mostrando los mejores valores de correlación de Pearson (cerca de 0.5) la PAS ambulatoria 24 horas y la PAS ambulatoria noche. La FC ambulatoria día mostró una correlación negativa y estadísticamente significativa con el ácido úrico (Tabla 38).

	Ácido úrico		
	N	Coefficiente de correlación	p-valor
PAS clínica	118	0.384	0.000
PAD clínica	118	0.079	0.395
FC clínica	118	-0.126	0.175
PAS Ambulatoria 24 h	118	0.407	0.000
PAD Ambulatoria 24 h	118	0.111	0.230
FC 24 horas	118	-0.166	0.072
PAS Ambulatoria día	118	0.356	0.000
PAD Ambulatoria día	118	0.081	0.385
FC Ambulatoria día	118	-0.196	0.034
PAS Ambulatoria noche	118	0.401	0.000
PAD Ambulatoria noche	118	0.008	0.928
FC Ambulatoria noche	118	-0.061	0.511
Tabla 38. Correlación de la presión arterial con el ácido úrico en la población total.			

- Resultados -

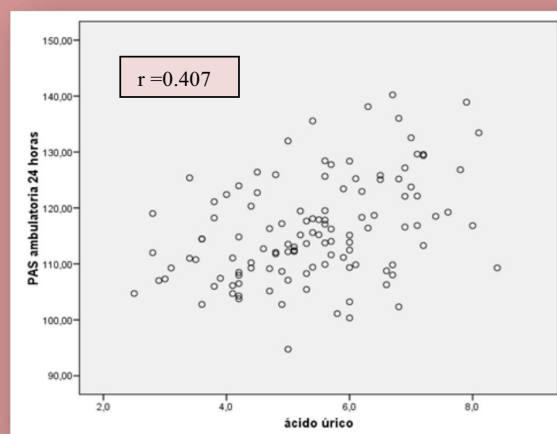


Fig 63. Correlación del ácido úrico con la PAS ambulatoria 24 horas en la población total.

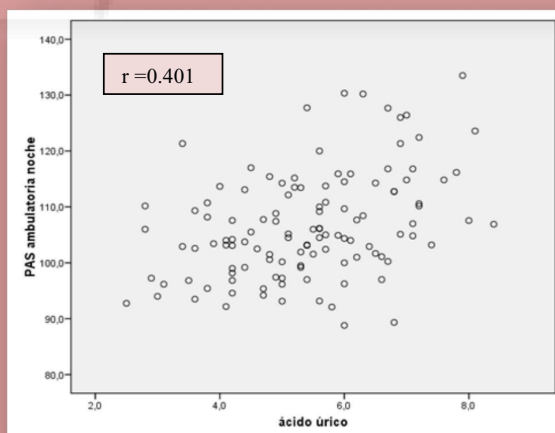


Fig 64. Correlación del ácido úrico con la PAS ambulatoria noche en la población total.

Según el sexo:

Los hombres (tabla 39), mantienen la asociación positiva entre el ácido úrico con la PAS clínica y la PAS ambulatoria en sus tres periodos, manteniendo valores en sus correlaciones de Pearson entre 0.4 y 0.5 (Fig. 72, 73, 74 y 75 anexo 2). La FC clínica, la FC ambulatoria 24 horas y la FC ambulatoria día presentan una relación negativa con el ácido úrico (Fig 76,77 y 78 anexo 2).

	Ácido úrico		
	N	Coefficiente de correlación	p-valor
PAS clínica	68	0.423	0.000
PAD clínica	68	-0.002	0.990
FC clínica	68	-0.276	0.023
PAS Ambulatoria 24 h	68	0.458	0.000
PAD Ambulatoria 24 h	68	0.132	0.282
FC 24 horas	68	-0.258	0.034
PAS Ambulatoria día	68	0.421	0.000
PAD Ambulatoria día	68	0.139	0.258
FC Ambulatoria día	68	-0.245	0.044
PAS Ambulatoria noche	68	0.395	0.001
PAD Ambulatoria noche	68	-0.015	0.904
FC Ambulatoria noche	68	-0.191	0.119
Tabla 39. Correlación de la presión arterial con el ácido úrico en los hombres.			

En el caso de las mujeres (tabla 40) no se encuentra asociación entre el ácido úrico y la PAS clínica, sin embargo si se mantiene la asociación positiva de la PAS ambulatoria 24 horas y la PAS ambulatoria noche, siendo ésta última la que presenta un mejor valor en la correlación de Pearson (Fig 65 y 66), de tal forma que según aumentan las cifras de ácido úrico aumentan los valores de PAS ambulatoria 24 horas y la PAS noche.

- Resultados -

	Ácido úrico		
	N	Coefficiente de correlación	p-valor
PAS clínica	50	0.135	0.350
PAD clínica	50	0.261	0.067
FC clínica	50	0.134	0.352
PAS Ambulatoria 24 h	50	0.280	0.048
PAD Ambulatoria 24 h	50	-0.043	0.769
FC 24 horas	50	0.008	0.958
PAS Ambulatoria día	50	0.221	0.122
PAD Ambulatoria día	50	-0.074	0.611
FC Ambulatoria día	50	-0.086	0.552
PAS Ambulatoria noche	50	0.315	0.026
PAD Ambulatoria noche	50	-0.139	0.337
FC Ambulatoria noche	50	0.147	0.309

Tabla 40. Correlación de la presión arterial con el ácido úrico en las mujeres.

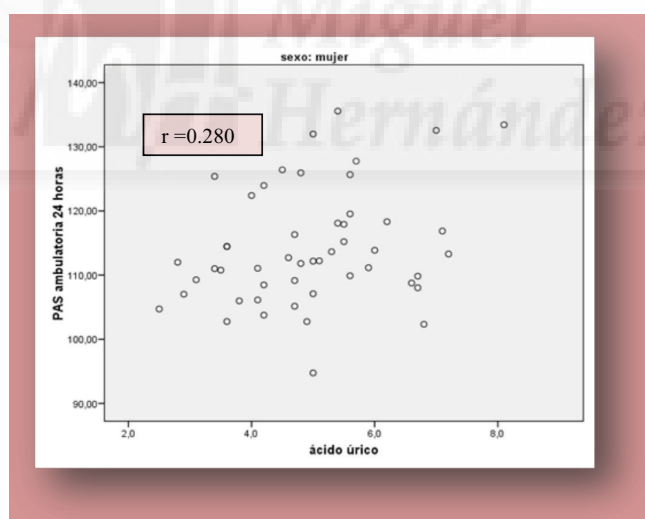


Fig 65. Correlación del ácido úrico con la PAS ambulatoria 24 h en las mujeres.

- Resultados -

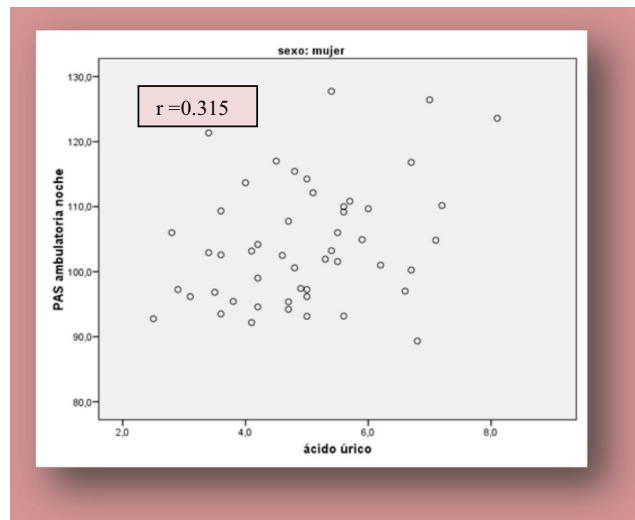


Fig 66. Correlación del ácido úrico con la PAS ambulatoria noche en las mujeres.

Según los grupos de edad:

El grupo de 10 a 14 años muestra que la PAS clínica (fig 79 anexo 2), la PAS ambulatoria 24 horas (fig 80 anexo 2), la PAS ambulatoria día (fig 81 anexo 2) y la PAS ambulatoria noche (fig 82 anexo 2) siguen estando asociadas positivamente con el ácido úrico con unos valores de las correlaciones de Pearson cercanos al 0.4 (Tabla 41).

	Ácido úrico		
	N	Coefficiente de correlación	p-valor
PAS clínica	104	0.365	0.000
PAD clínica	104	0.102	0.303
FC clínica	104	-0.153	0.121
PAS Ambulatoria 24 h	104	0.392	0.000
PAD Ambulatoria 24 h	104	0.094	0.344
FC 24 horas	104	-0.177	0.072
PAS Ambulatoria día	104	0.341	0.000
PAD Ambulatoria día	104	0.076	0.441
FC Ambulatoria día	104	-0.190	0.054
PAS Ambulatoria noche	104	0.391	0.000
PAD Ambulatoria noche	104	-0.030	0.764
FC Ambulatoria noche	104	-0.073	0.460
Tabla 41. Correlación de la presión arterial con el ácido úrico en el grupo de edades entre los 10 y 14 años.			

- Resultados -

En el grupo de niños de 15 a 18 años la PAS ambulatoria 24 horas (fig 67), la PAS ambulatoria día (fig 68) y la PAS ambulatoria noche (fig 69) continúan asociándose con el úrico, con unos valores de sus correlaciones de Pearson mayores a 0.5 (Tabla 42). No obstante teniendo en cuenta el pequeño tamaño de la muestra en este grupo de edad, al calcular el coeficiente de correlación de Spearman (no paramétrico), se encuentran diferencias, ya que sólo se mantiene la asociación con la PAS ambulatoria noche, quedando cerca de la significación estadística la PAS ambulatoria 24 horas.

	Ácido úrico		
	N	Coeficiente de correlación	p-valor
PAS clínica	14	0.310	0.280
PAD clínica	14	-0.055	0.851
FC clínica	14	0.063	0.830
PAS Ambulatoria 24 h	14	0.583	0.029
PAD Ambulatoria 24 h	14	0.233	0.423
FC 24 horas	14	-0.139	0.636
PAS Ambulatoria día	14	0.538	0.047
PAD Ambulatoria día	14	0.123	0.675
FC Ambulatoria día	14	-0.292	0.311
PAS Ambulatoria noche	14	0.564	0.035
PAD Ambulatoria noche	14	0.234	0.420
FC Ambulatoria noche	14	-0.003	0.992
Tabla 42. Correlación de la presión arterial con el ácido úrico en el grupo de edades entre los 15 y 18 años.			

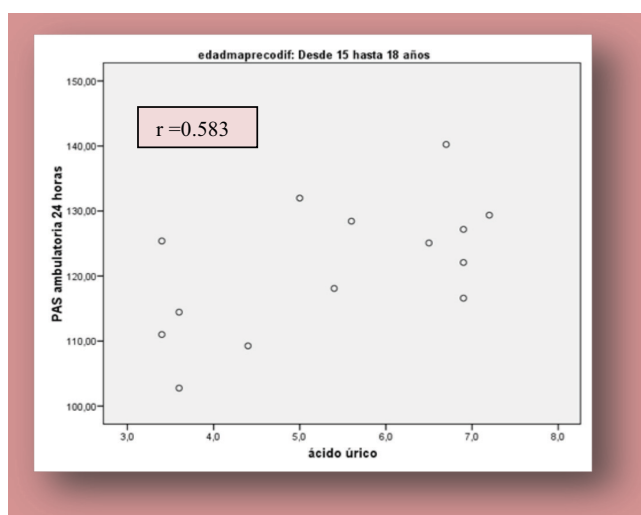


Fig 67. Correlación del ácido úrico con la PAS ambulatoria 24 horas en el grupo de 15 hasta 18 años.

- Resultados -

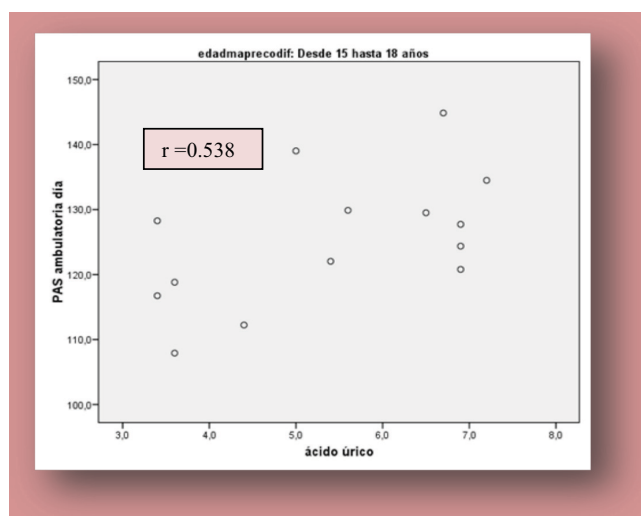


Fig 68. Correlación del ácido úrico con la PAS ambulatoria día en el grupo de 15 hasta 18 años.

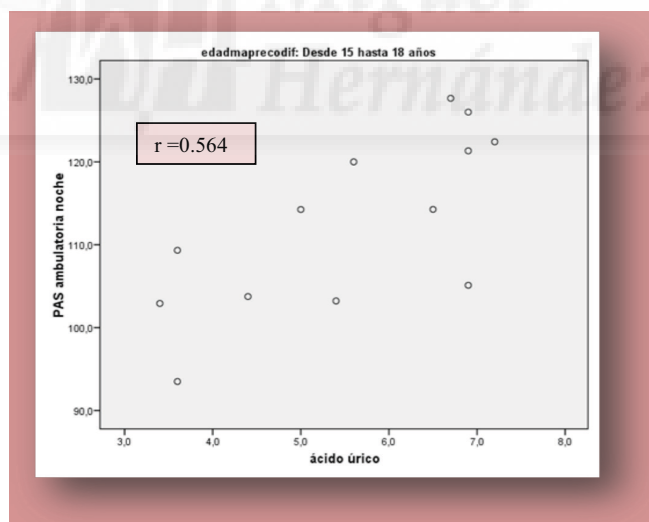


Fig 69. Correlación del ácido úrico con la PAS ambulatoria noche en el grupo de 15 hasta 18 años.

5.3. Estudio de regresión lineal múltiple

En el siguiente estudio se trata de obtener una función matemática que permita establecer relaciones entre la variable ácido úrico y el resto. El resultado del estudio dará una ecuación en la que la variable dependiente será el ácido úrico y el resto serán las variables independientes. Este modelo permite obtener dos resultados diferentes:

-En primer lugar, en el modelo aparecerán aquellas variables que verdaderamente están relacionadas de forma significativa con la variable dependiente, una vez eliminada la influencia del resto de las variables.

-En segundo lugar, permitirá obtener una ecuación con la que podremos estimar y predecir valores de la variable dependiente en función de los valores de las variables independientes que entren a formar parte del modelo.

Para ajustar los modelos se ha optado por el método Stepwise, para la selección del conjunto de variables independientes que son significativas a la hora de predecir y de explicar la variable dependiente. Este método consiste en ir introduciendo en cada paso aquellas variables que son influyentes e ir eliminando las que no tienen correlaciones significativas hasta que ya no entra ni sale ninguna variable del modelo.

Las variables que inicialmente entrarían en el modelo son las siguientes:

-Variable dependiente: Ácido Úrico

-Variables independientes: Índice de masa corporal, Perímetro de la cintura, Presión arterial sistólica, Presión arterial diastólica, Frecuencia cardiaca, Presión arterial sistólica 24 horas, Presión arterial diastólica 24 horas, Frecuencia cardiaca 24 horas, Presión arterial sistólica día, Presión arterial Diastólica día, Frecuencia cardiaca día, Presión arterial sistólica noche, Presión arterial diastólica noche, frecuencia cardiaca noche, Insulina basal, Índice de Homa, Colesterol LDL, Colesterol HDL, Triglicéridos.

En total son 19 variables independientes y una variable dependiente.

El modelo inicial tendría la siguiente forma:

$$y = \alpha + \sum_{i=1}^{19} \beta_i x_i + e$$

- Resultados -

Donde

- y : es la variable dependiente, ácido úrico.
- X_i : son cada una de las variables independientes, que explican y predicen a la variable dependiente.
- α : es la constante del modelo.
- β_i : son los coeficientes de cada una de las variables independientes del modelo.
- e : es el error o residuo del modelo.

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Significación
	B	Error típico	Beta		
1 Constante	0,379	0,922		0,411	0,682
Perímetro cintura	0,052	0,010	0,463	5,497	0,000
2 Constante	-3,975	1,350	0,446	-2,945	0,004
Perímetro cintura	0,051	0,009	0,329	5,679	0,000
PAS clínica	0,042	0,010		4,185	0,000
3 Constante	-1,637	1,655		-0,989	0,325
Perímetro cintura	0,052	0,009	0,463	5,981	0,000
PAS clínica	0,040	0,010	0,309	3,988	0,000
FC 24 horas	-0,028	0,012	-0,183	-2,350	0,021
4 Constante	-2,929	1,727		-1,969	0,093
Perímetro cintura	0,047	0,009	0,419	5,330	0,000
PAS clínica	0,029	0,011	0,230	2,728	0,007
FC 24 horas	-0,027	0,012	-0,180	-2,361	0,020
PAS ambulatoria noche	0,027	0,012	0,192	2,223	0,028
5 Constante	-2,197	1,734		-1,266	0,208
Perímetro cintura	0,042	0,009	0,371	4,609	0,000
PAS clínica	0,027	0,011	0,208	2,494	0,014
FC 24 horas	-0,023	0,012	-0,155	-2,037	0,044
PAS ambulatoria noche	0,047	0,015	0,342	3,091	0,003
PAD ambulatoria noche	-0,045	0,021	-0,210	-2,117	0,037

Tabla 43. Estudio de regresión lineal múltiple por el método Stepwise

Después de los cinco pasos las variables que permanecen en el modelo son:

Perímetro cintura, PAS Clínica, FC 24 horas, PAS Ambulatoria noche y PAD Ambulatoria noche.

Son las cinco variables con las que se explica la variable dependiente, ácido úrico y con las que se realizarían las predicciones para esa variable.

El modelo sería el siguiente:

- Resultados -

$$y = -2.197 + 0.042 * \text{perímetro cintura} + 0.027 * \text{PAS clínica} - 0.023 \\ * \text{FC 24 horas} + 0.047 \text{ PAS Ambulatoria noche} - 0.045 \\ * \text{PAD Ambulatoria noche}$$

El resumen de los coeficientes de correlación para cada uno de los modelos se muestra en la tabla 44.

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típico de estimación
1	0,463 ^a	0,214	0,207	1,1691
2	0,567 ^b	0,322	0,310	1,0907
3	0,596 ^c	0,355	0,337	1,0690
4	0,619 ^d	0,383	0,360	1,0502
5	0,639 ^e	0,408	0,380	1,0336

Tabla 44. Coeficientes de correlación.
a. Variables predictoras: (constante), perímetro cintura.
b. Variables predictoras: (constante), perímetro cintura, PAS clínica.
c. Variables predictoras: (constante), perímetro cintura, PAS clínica, FC 24 horas
d. Variables predictoras: (constante), perímetro cintura, PAS clínica, FC 24 horas, PAS ambulatoria noche.
e. Variables predictoras: (constante), perímetro cintura, PAS clínica, FC 24 horas, PAS ambulatoria noche, PAD ambulatoria noche.
f. Variable dependiente: ácido úrico

El coeficiente R² vale 0.408, con lo que el modelo explica el 40.8% de la variabilidad de la variable dependiente.

Mediante la ANOVA del modelo se puede concluir que éste es significativo, ya que el p-valor es 0.000, lo cual equivale a concluir que la varianza explicada no se debe al azar (tabla 45).

Para finalizar el estudio, se realiza un análisis de los residuos del modelo, para comprobar su normalidad, ya que es una de las condiciones que han de cumplir los modelos de regresión múltiple. Para ello se efectúa en primer lugar un análisis gráfico de los residuos, comprobando la normalidad y posteriormente se realiza un contraste de normalidad sobre los residuos, concretamente un contraste de Kolmogorov-Smirnov, para determinar, mediante inferencia estadística, la normalidad de los residuos. El p-valor del contraste de normalidad de los residuos es 0.820, lo que equivale a aceptar la hipótesis de normalidad de los mismos.

- Resultados -

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig
1	Regresión	41,299	1	41,299	30,216	0,000
	Residual	151,712	111	1,367		
	Total	193,011	112			
2	Regresión	62,141	2	31,070	26,115	0,000
	Residual	130,871	110	1,190		
	Total	193,011	112			
3	Regresión	68,451	3	22,817	19,967	0,000
	Residual	124,560	109	1,143		
	Total	193,011	112			
4	Regresión	73,903	4	18,476	16,753	0,000
	Residual	119,108	108	1,103		
	Total	193,011	112			
5	Regresión	78,689	5	15,738	14,730	0,000
	Residual	114,322	107	1,068		
	Total	193,011	112			

Tabla 45. ANOVA del modelo de regresión lineal múltiple.

- a. Variables predictoras: (constante), perímetro cintura.
b. Variables predictoras: (constante), perímetro cintura, PAS clínica.
c. Variables predictoras: (constante), perímetro cintura, PAS clínica, FC 24 horas
d. Variables predictoras: (constante), perímetro cintura, PAS clínica, FC 24 horas, PAS ambulatoria noche.
e. Variables predictoras: (constante), perímetro cintura, PAS clínica, FC 24 horas, PAS ambulatoria noche, PAD ambulatoria noche.
f. Variable dependiente: ácido úrico

5.4 ANEXO 1

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Diferencia de medias	P-valor	Diferencias significativas
Peso	Primer Tercil	SegundoTercil	-7,6922	0,0356	SI
		Tercer Tercil	-18,1806	0,0000	SI
	Segundo Tercil	Primer Tercil	7,6922	0,0356	SI
		Tercer Tercil	-10,4883	0,0013	SI
	Tercer Tercil	Primer Tercil	18,1806	0,0000	SI
		SegundoTercil	10,4883	0,0013	SI
Talla	Primer Tercil	SegundoTercil	-1,2611	1,0000	No
		Tercer Tercil	-8,6385	0,0001	SI
	Segundo Tercil	Primer Tercil	1,2611	1,0000	No
		Tercer Tercil	-7,3774	0,0005	SI
	Tercer Tercil	Primer Tercil	8,6385	0,0001	SI
		SegundoTercil	7,3774	0,0005	SI
Perímetro cintura	Primer Tercil	SegundoTercil	-5,1153	0,0886	No
		Tercer Tercil	-13,5278	0,0000	SI
	Segundo Tercil	Primer Tercil	5,1153	0,0886	No
		Tercer Tercil	-8,4125	0,0008	SI
	Tercer Tercil	Primer Tercil	13,5278	0,0000	SI
		Segundo Tercil	8,4125	0,0008	SI
BMI	Primer Tercil	SegundoTercil	-2,6951	0,0242	SI
		Tercer Tercil	-4,0002	0,0003	SI
	Segundo Tercil	Primer Tercil	2,6951	0,0242	SI
		Tercer Tercil	-1,3051	0,5316	No
	Tercer Tercil	Primer Tercil	4,0002	0,0003	SI
		SegundoTercil	1,3051	0,5316	No
Z-Score-IBM	Primer Tercil	SegundoTercil	-0,3250	0,0114	SI
		Tercer Tercil	-0,3670	0,0030	SI
	Segundo Tercil	Primer Tercil	0,3250	0,0114	SI
		Tercer Tercil	-0,0420	1,0000	No
	Tercer Tercil	Primer Tercil	0,3670	0,0030	SI
		Segundo Tercil	0,0420	1,0000	No
Tabla 46. Comparaciones múltiples de las diferencias significativas de los parámetros antropométricos en la población total.					

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Diferencia de medias	P-valor	Diferencias significativas
Peso	Primer Tercil	SegundoTercil	-5,7409	0,5564	No
		Tercer Tercil	-19,2594	0,0000	Sí
	Segundo Tercil	Primer Tercil	5,7409	0,5564	No
		Tercer Tercil	-13,5185	0,0007	Sí
	Tercer Tercil	Primer Tercil	19,2594	0,0000	Sí
		SegundoTercil	13,5185	0,0007	Sí
Talla	Primer Tercil	SegundoTercil	-4,8519	0,3976	No
		Tercer Tercil	-13,3772	0,0001	Sí
	Segundo Tercil	Primer Tercil	4,8519	0,3976	No
		Tercer Tercil	-8,5253	0,0047	Sí
	Tercer Tercil	Primer Tercil	13,3772	0,0001	Sí
		SegundoTercil	8,5253	0,0047	Sí
Perímetro cintura	Primer Tercil	SegundoTercil	-0,9708	1,0000	No
		Tercer Tercil	-9,7790	0,0109	Sí
	Segundo Tercil	Primer Tercil	0,9708	1,0000	No
		Tercer Tercil	-8,8082	0,0075	Sí
	Tercer Tercil	Primer Tercil	9,7790	0,0109	Sí
		SegundoTercil	8,8082	0,0075	Sí
Tabla 47. Comparaciones múltiples de las diferencias significativas de los parámetros antropométricos en los hombres.					

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Diferencia de medias	P-valor	Diferencias significativas
Peso	Primer Tercil	SegundoTercil	-10,9869	0,0450	Sí
		Tercer Tercil	-18,7091	0,0024	Sí
	Segundo Tercil	Primer Tercil	10,9869	0,0450	Sí
		Tercer Tercil	-7,7222	0,4777	No
	Tercer Tercil	Primer Tercil	18,7091	0,0024	Sí
		SegundoTercil	7,7222	0,4777	No
Perímetro cintura	Primer Tercil	SegundoTercil	-7,8838	0,0516	No
		Tercer Tercil	-15,4727	0,0006	Sí
	Segundo Tercil	Primer Tercil	7,8838	0,0516	No
		Tercer Tercil	-7,5889	0,1844	No
	Tercer Tercil	Primer Tercil	15,4727	0,0006	Sí
		SegundoTercil	7,5889	0,1844	No
BMI	Primer Tercil	SegundoTercil	-4,6978	0,0045	Sí
		Tercer Tercil	-6,3372	0,0013	Sí
	Segundo Tercil	Primer Tercil	4,6978	0,0045	Sí
		Tercer Tercil	-1,6394	1,0000	No
	Tercer Tercil	Primer Tercil	6,3372	0,0013	Sí
		SegundoTercil	1,6394	1,0000	No
Zscore-BMI	Primer Tercil	SegundoTercil	-0,5288	0,0024	Sí
		Tercer Tercil	-0,6661	0,0014	Sí
	Segundo Tercil	Primer Tercil	0,5288	0,0024	Sí
		Tercer Tercil	-0,1373	1,0000	No
	Tercer Tercil	Primer Tercil	0,6661	0,0014	Sí
		SegundoTercil	0,1373	1,0000	No
Tabla 48. Comparaciones múltiples de las diferencias significativas de los parámetros antropométricos en las mujeres.					

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Diferencia de medias	P-valor	Diferencias significativas
Peso	Primer Tercil	SegundoTercil	-7,4069	0,0607	No
		Tercer Tercil	-19,1147	0,0000	Sí
	Segundo Tercil	Primer Tercil	7,4069	0,0607	No
		Tercer Tercil	-11,7078	0,0006	Sí
	Tercer Tercil	Primer Tercil	19,1147	0,0000	Sí
		SegundoTercil	11,7078	0,0006	Sí
Talla	Primer Tercil	SegundoTercil	-1,7836	1,0000	No
		Tercer Tercil	-8,1434	0,0003	Sí
	Segundo Tercil	Primer Tercil	1,7836	1,0000	No
		Tercer Tercil	-6,3598	0,0040	Sí
	Tercer Tercil	Primer Tercil	8,1434	0,0003	Sí
		SegundoTercil	6,3598	0,0040	Sí
Perímetro cintura	Primer Tercil	SegundoTercil	-4,1591	0,2714	No
		Tercer Tercil	-13,8840	0,0000	Sí
	Segundo Tercil	Primer Tercil	4,1591	0,2714	No
		Tercer Tercil	-9,7248	0,0002	Sí
	Tercer Tercil	Primer Tercil	13,8840	0,0000	Sí
		SegundoTercil	9,7248	0,0002	Sí
IMC	Primer Tercil	SegundoTercil	-2,4423	0,0475	Sí
		Tercer Tercil	-4,6119	0,0000	Sí
	Segundo Tercil	Primer Tercil	2,4423	0,0475	Sí
		Tercer Tercil	-2,1695	0,0766	No
	Tercer Tercil	Primer Tercil	4,6119	0,0000	Sí
		SegundoTercil	2,1695	0,0766	No
Z Score IMC	Primer Tercil	SegundoTercil	-0,2762	0,0290	Sí
		Tercer Tercil	-0,3998	0,0008	Sí
	Segundo Tercil	Primer Tercil	0,2762	0,0290	Sí
		Tercer Tercil	-0,1236	0,6548	No
	Tercer Tercil	Primer Tercil	0,3998	0,0008	Sí
		SegundoTercil	0,1236	0,6548	No
Tabla 49. Comparaciones múltiples de las diferencias significativas de los parámetros antropométricos en el grupo de edad entre 10 y 14 años.					

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Diferencia de medias	P-valor	Diferencias significativas
Colesterol HDL	Primer Tercil	SegundoTercil	-3,3275	0,3901	No
		Tercer Tercil	4,4230	0,1277	No
	Segundo Tercil	Primer Tercil	3,3275	0,3901	No
		Tercer Tercil	7,7505	0,0010	SI
	Tercer Tercil	Primer Tercil	-4,4230	0,1277	No
		SegundoTercil	-7,7505	0,0010	SI
Triglicéridos	Primer Tercil	SegundoTercil	2,1912	1,0000	No
		Tercer Tercil	-33,2516	0,0118	SI
	Segundo Tercil	Primer Tercil	-2,1912	1,0000	No
		Tercer Tercil	-35,4428	0,0049	SI
	Tercer Tercil	Primer Tercil	33,2516	0,0118	SI
		SegundoTercil	35,4428	0,0049	SI
Tabla 50. Comparaciones múltiples de las diferencias significativas del metabolismo hidrocarbonado y el perfil lipídico en la población total.					

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Diferencias de medias	P-Valor	Diferencias significativas
Colesterol HDL	Primer Tercil	SegundoTercil	0,1104	1,0000	No
		Tercer Tercil	7,2350	0,0500	Sí
	Segundo Tercil	Primer Tercil	-0,1104	1,0000	No
		Tercer Tercil	7,1246	0,0204	Sí
	Tercer Tercil	Primer Tercil	-7,2350	0,0500	Sí
		SegundoTercil	-7,1246	0,0204	Sí
Triglicéridos	Primer Tercil	SegundoTercil	5,9675	1,0000	No
		Tercer Tercil	-32,1014	0,2435	No
	Segundo Tercil	Primer Tercil	-5,9675	1,0000	No
		Tercer Tercil	-38,0689	0,0500	Sí
	Tercer Tercil	Primer Tercil	32,1014	0,2435	No
		SegundoTercil	38,0689	0,0500	Sí
Tabla 51. Comparaciones múltiples de las diferencias significativas del metabolismo hidrocarbonado y el perfil lipídico en los hombres.					

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Diferencias de medias	P-Valor	Diferencias significativas
Insulina Basal	Primer Tercil	SegundoTercil	-6,7852	0,1574	No
		Tercer Tercil	-11,7871	0,0179	Sí
	Segundo Tercil	Primer Tercil	6,7852	0,1574	No
		Tercer Tercil	-5,0019	0,7296	No
	Tercer Tercil	Primer Tercil	11,7871	0,0179	Sí
		SegundoTercil	5,0019	0,7296	No
Índice de Homa	Primer Tercil	SegundoTercil	-1,7367	0,0917	No
		Tercer Tercil	-2,8407	0,0116	Sí
	Segundo Tercil	Primer Tercil	1,7367	0,0917	No
		Tercer Tercil	-1,1040	0,7773	No
	Tercer Tercil	Primer Tercil	2,8407	0,0116	Sí
		SegundoTercil	1,1040	0,7773	No

Tabla 52. Comparaciones múltiples de las diferencias significativas del metabolismo hidrocarbonado y el perfil lipídico en las mujeres.

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Diferencias de medias	P-Valor	Diferencias significativas
colesterol HDL	Primer Tercil	SegundoTercil	-5,2556	0,0588	No
		Tercer Tercil	3,5762	0,3357	No
	Segundo Tercil	Primer Tercil	5,2556	0,0588	No
		Tercer Tercil	8,8317	0,0002	Sí
	Tercer Tercil	Primer Tercil	-3,5762	0,3357	No
		SegundoTercil	-8,8317	0,0002	Sí
Triglicéridos	Primer Tercil	SegundoTercil	-0,6000	1,0000	No
		Tercer Tercil	-31,9714	0,0272	Sí
	Segundo Tercil	Primer Tercil	0,6000	1,0000	No
		Tercer Tercil	-31,3714	0,0220	Sí
	Tercer Tercil	Primer Tercil	31,9714	0,0272	Sí
		SegundoTercil	31,3714	0,0220	Sí
Glucosa Basal	Primer Tercil	SegundoTercil	-4,0871	0,0469	Sí
		Tercer Tercil	-1,1738	1,0000	No
	Segundo Tercil	Primer Tercil	4,0871	0,0469	Sí
		Tercer Tercil	2,9133	0,2321	No
	Tercer Tercil	Primer Tercil	1,1738	1,0000	No
		SegundoTercil	-2,9133	0,2321	No

Tabla 53. Comparaciones múltiples de las diferencias significativas del metabolismo hidrocarbonado y el perfil lipídico en el grupo de edades entre 10 y 14 años.

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Diferencia de medias	P-valor	Diferencias significativas
PAS clínica	Primer Tercil	SegundoTercil	-3,5931	0,4118	No
		Tercer Tercil	-7,7510	0,0053	Sí
	Segundo Tercil	Primer Tercil	3,5931	0,4118	No
		Tercer Tercil	-4,1579	0,2232	No
	Tercer Tercil	Primer Tercil	7,7510	0,0053	Sí
		SegundoTercil	4,1579	0,2232	No
PAS ambulatoria 24 horas	Primer Tercil	SegundoTercil	-2,1434	0,8944	No
		Tercer Tercil	-6,9650	0,0031	Sí
	Segundo Tercil	Primer Tercil	2,1434	0,8944	No
		Tercer Tercil	-4,8216	0,0484	Sí
	Tercer Tercil	Primer Tercil	6,9650	0,0031	Sí
		SegundoTercil	4,8216	0,0484	Sí
PAS ambulatoria día	Primer Tercil	SegundoTercil	-1,8393	1,0000	No
		Tercer Tercil	-6,5869	0,0144	Sí
	Segundo Tercil	Primer Tercil	1,8393	1,0000	No
		Tercer Tercil	-4,7477	0,0957	No
	Tercer Tercil	Primer Tercil	6,5869	0,0144	Sí
		SegundoTercil	4,7477	0,0957	No
PAS ambulatoria noche	Primer Tercil	SegundoTercil	-3,1043	0,4175	No
		Tercer Tercil	-7,4208	0,0018	Sí
	Segundo Tercil	Primer Tercil	3,1043	0,4175	No
		Tercer Tercil	-4,3165	0,1004	No
	Tercer Tercil	Primer Tercil	7,4208	0,0018	Sí
		SegundoTercil	4,3165	0,1004	No
Tabla 54. Comparaciones múltiples de las diferencias significativas de la presión arterial en el grupo de edades entre 10 y 14 años.					

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Diferencia de medias	P-valor	Diferencias significativas
PAS ambulatoria 24 horas	Primer Tercil	SegundoTercil	-13,5987	0,1180	No
		Tercer Tercil	-14,1837	0,0403	Sí
	Segundo Tercil	Primer Tercil	13,5987	0,1180	No
		Tercer Tercil	-0,5850	1,0000	No
	Tercer Tercil	Primer Tercil	14,1837	0,0403	Sí
		SegundoTercil	0,5850	1,0000	No
PAS ambulatoria día	Primer Tercil	SegundoTercil	-13,5180	0,1369	No
		Tercer Tercil	-13,4947	0,0406	Sí
	Segundo Tercil	Primer Tercil	13,5180	0,1369	No
		Tercer Tercil	0,0233	1,0000	No
	Tercer Tercil	Primer Tercil	13,4947	0,0406	Sí
		SegundoTercil	-0,0233	1,0000	No
Tabla 55. Comparaciones múltiples de las diferencias significativas de la presión arterial en el grupo de edades entre 15 y 18 años.					



5.5 ANEXO 2

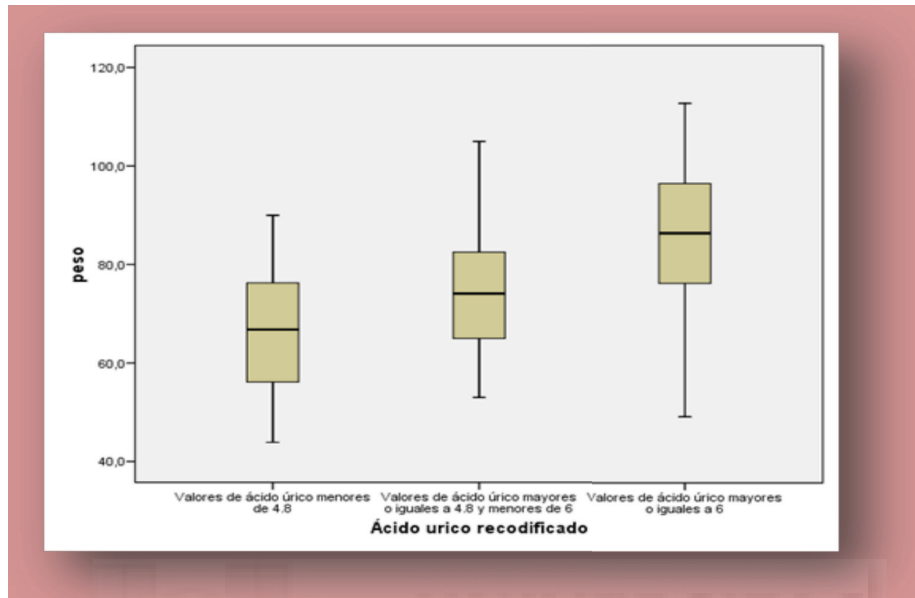


Fig 3. Diagrama de cajas de la peso según los terciles úrico en la población total.

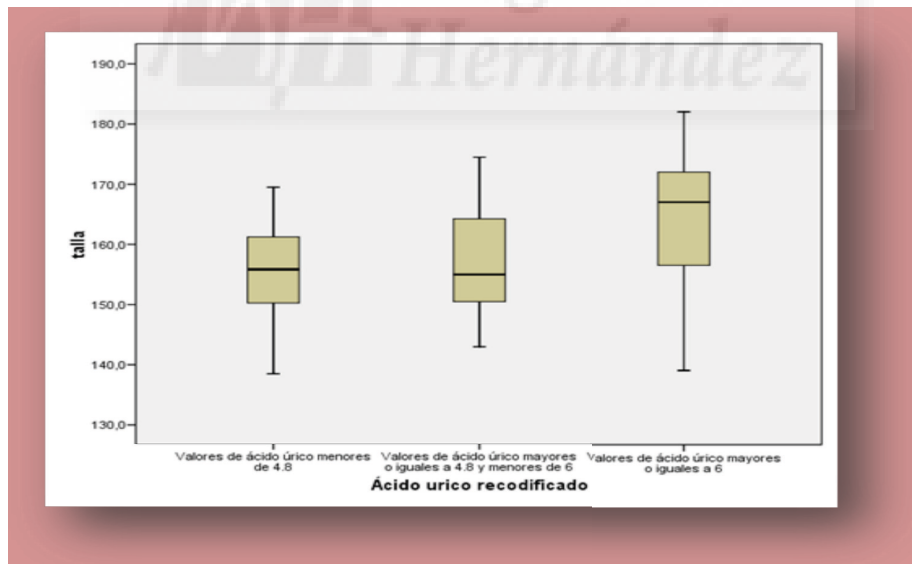


Fig 4. Diagrama de cajas de la talla según los terciles úrico en la población total.

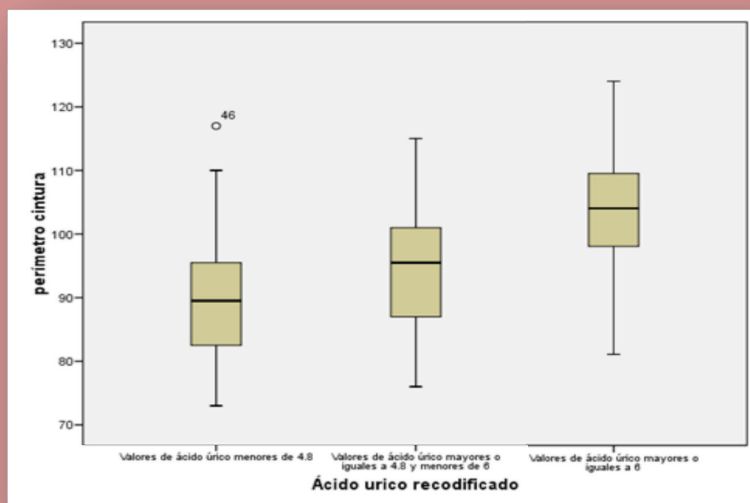


Fig 5. Diagrama de cajas del perímetro de la cintura según los terciles úrico en la población total.

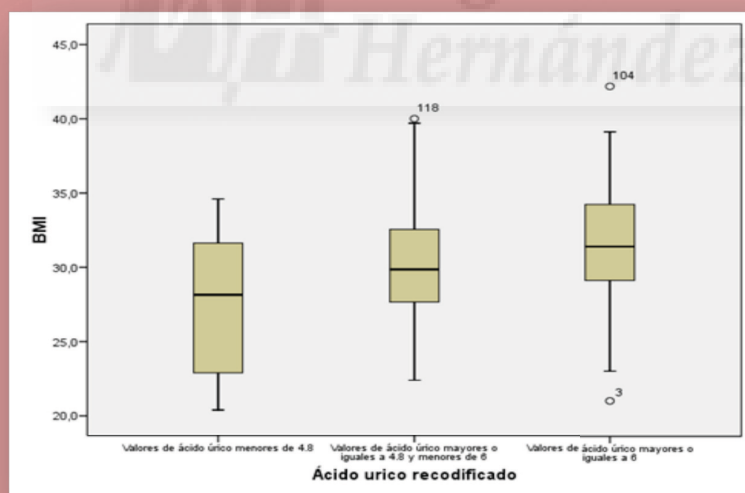


Fig 6. Diagrama de cajas del IMC según los terciles úrico en la población total.

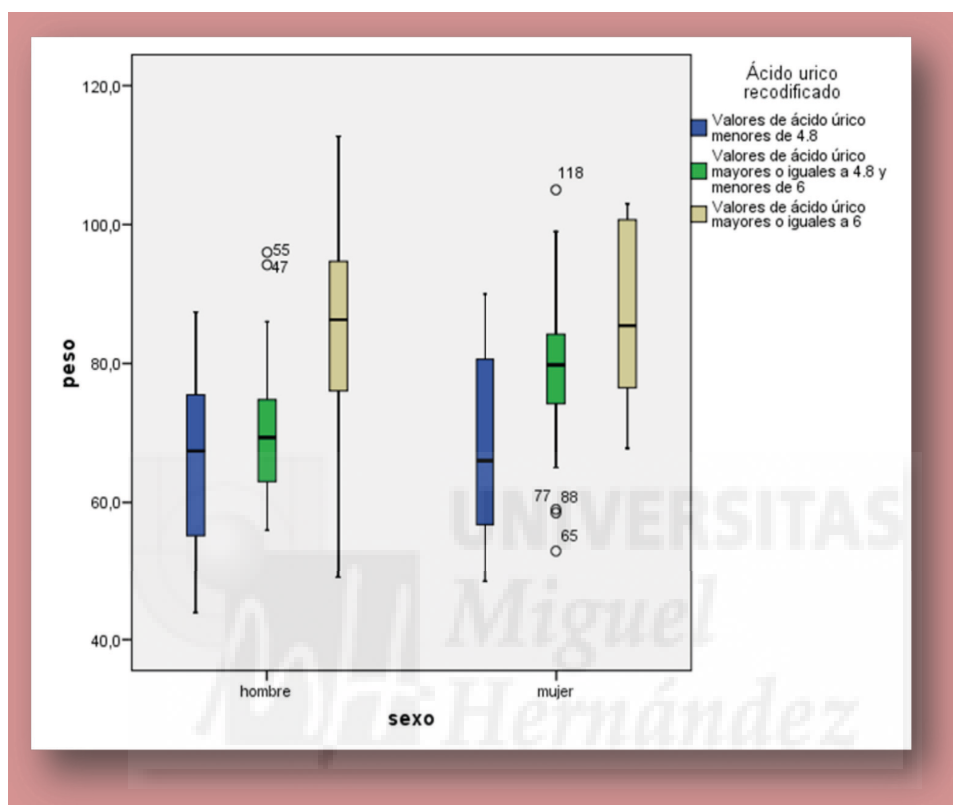


Fig 7. Diagramas de cajas del peso según los terciles de úrico analizado según el sexo.

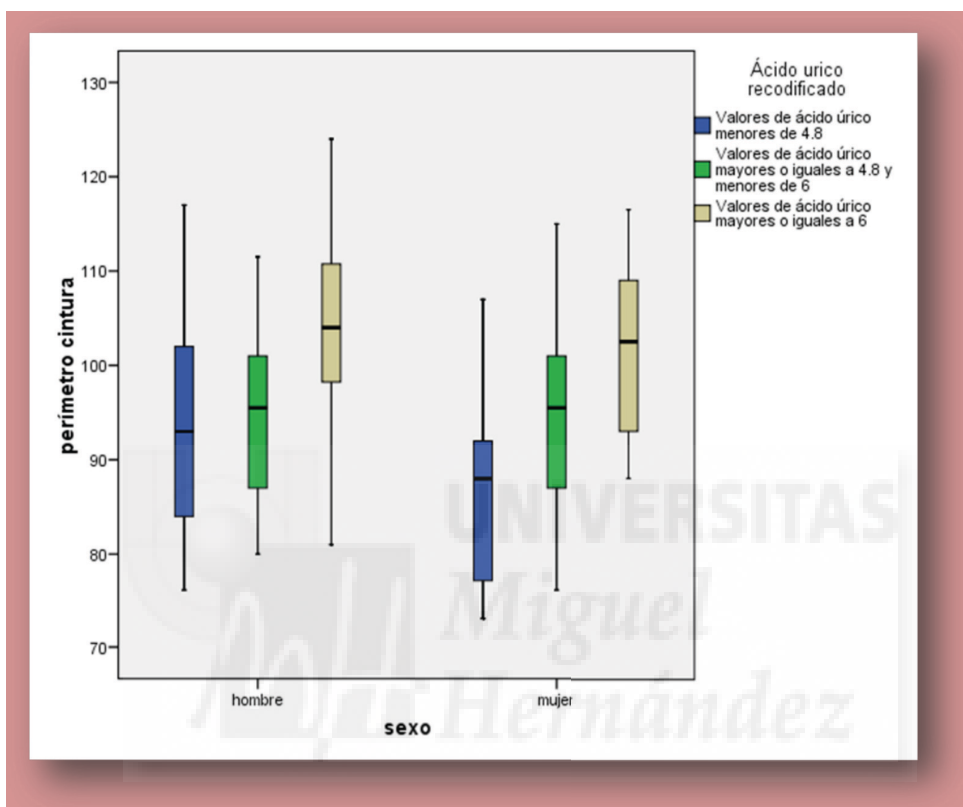


Fig 8. Diagramas de cajas del perímetro de la cintura según los terciles de úrico analizado según el sexo.

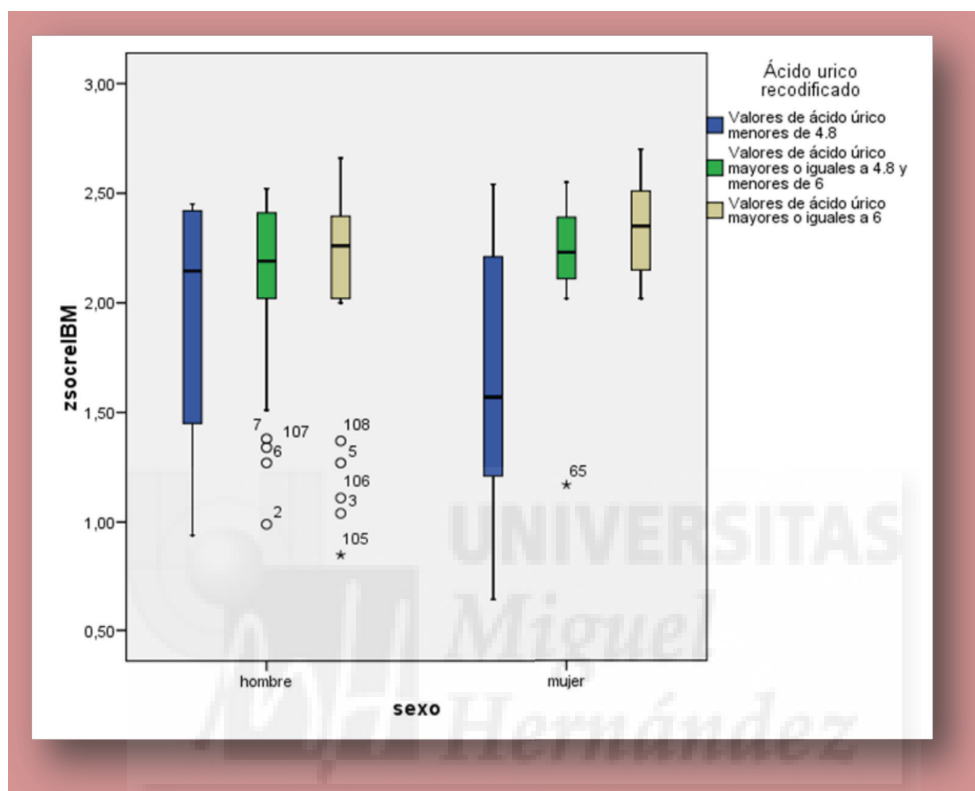


Fig 9. Diagramas de cajas del Z-Score del IMC según los terciles de úrico analizado según el sexo.

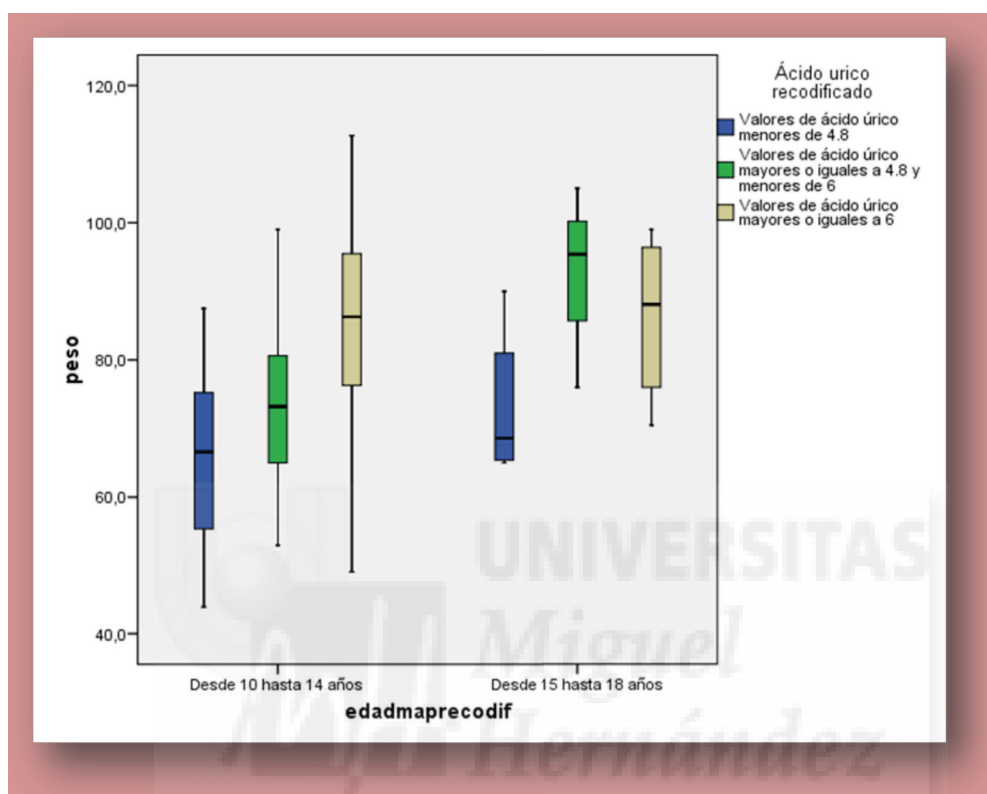


Fig 10. Diagramas de cajas del peso según los terciles de úrico analizado según el los grupos de edad.

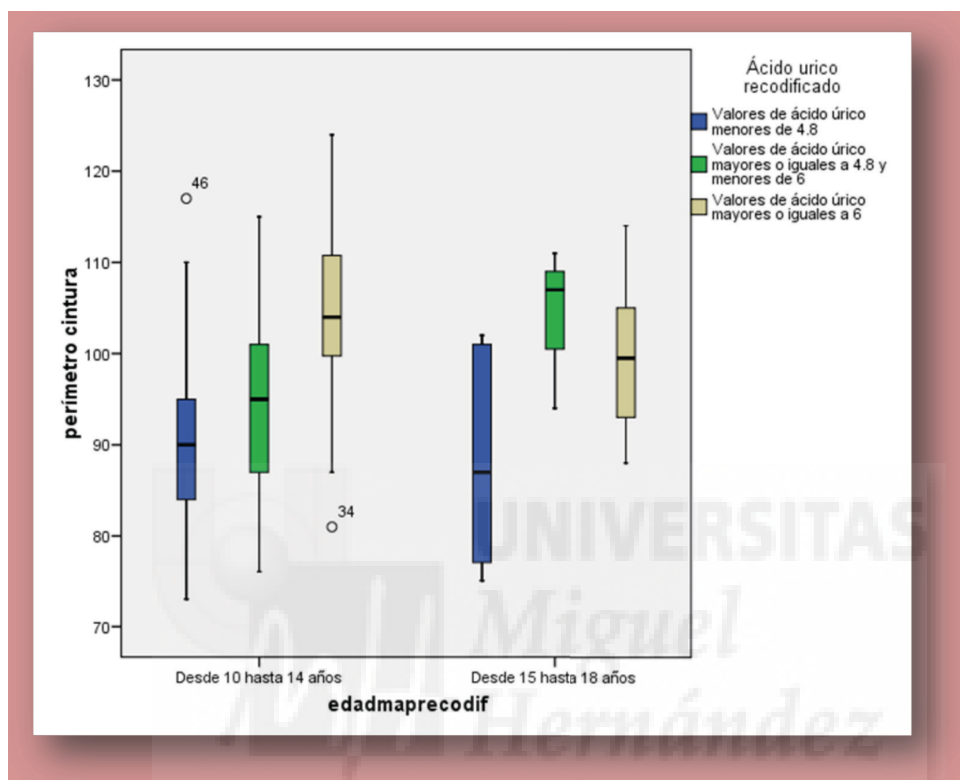


Fig11. Diagramas de cajas del perímetro de la cintura según los terciles de úrico analizado según el los grupos de edad.

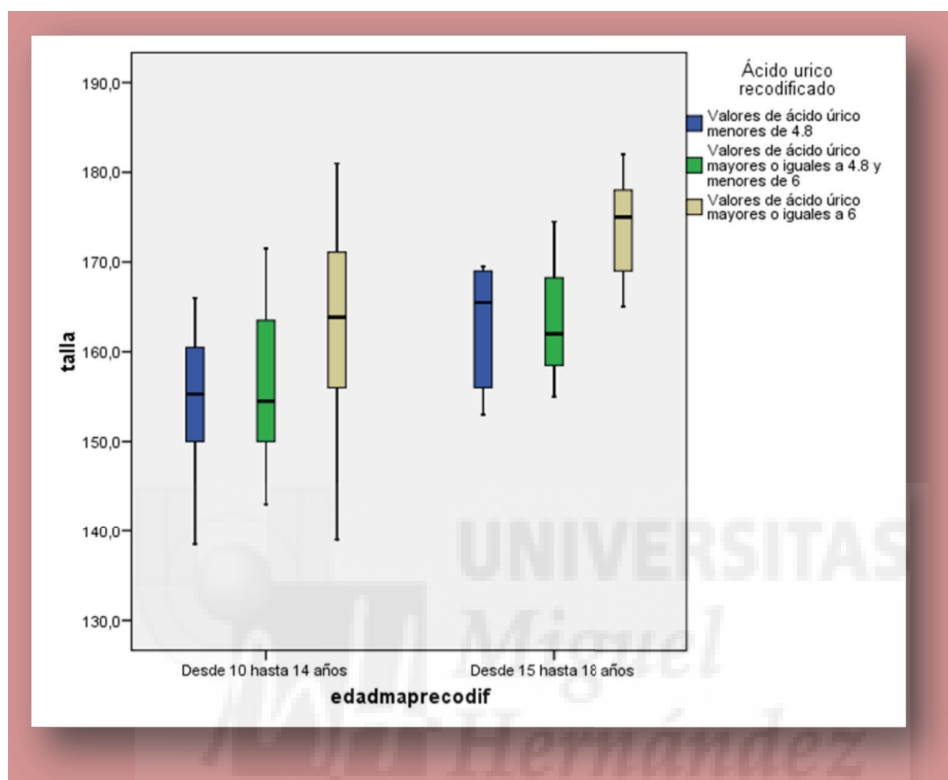


Fig 12. Diagrama de cajas de la talla según los terciles de úrico analizado según los grupos de edad.

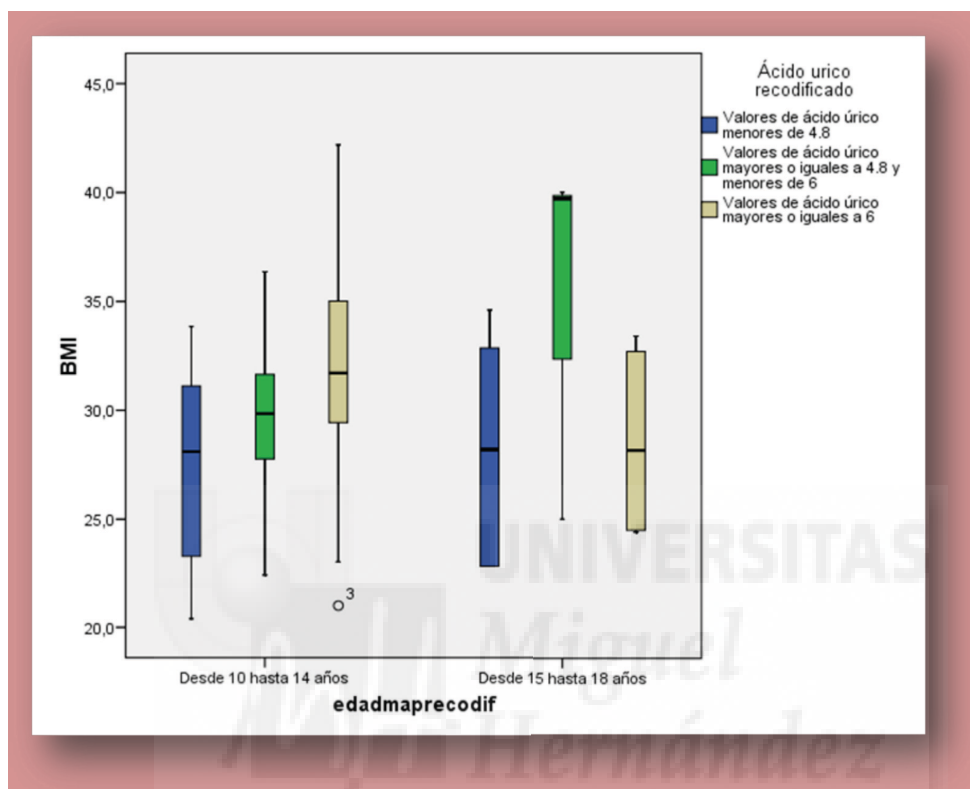


Fig 13. Diagrama de cajas del IMC según los terciles de úrico analizado según los grupos de edad.

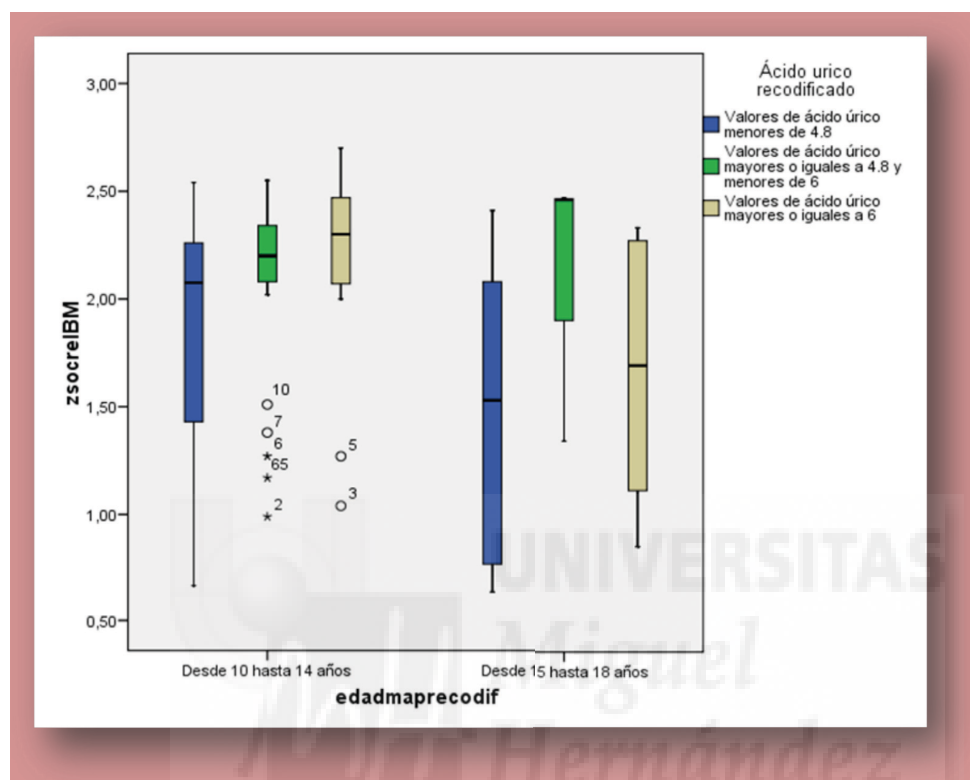


Fig 14. Diagrama de cajas del Z-Score del IMC según los terciles de úrico analizado según los grupos de edad.

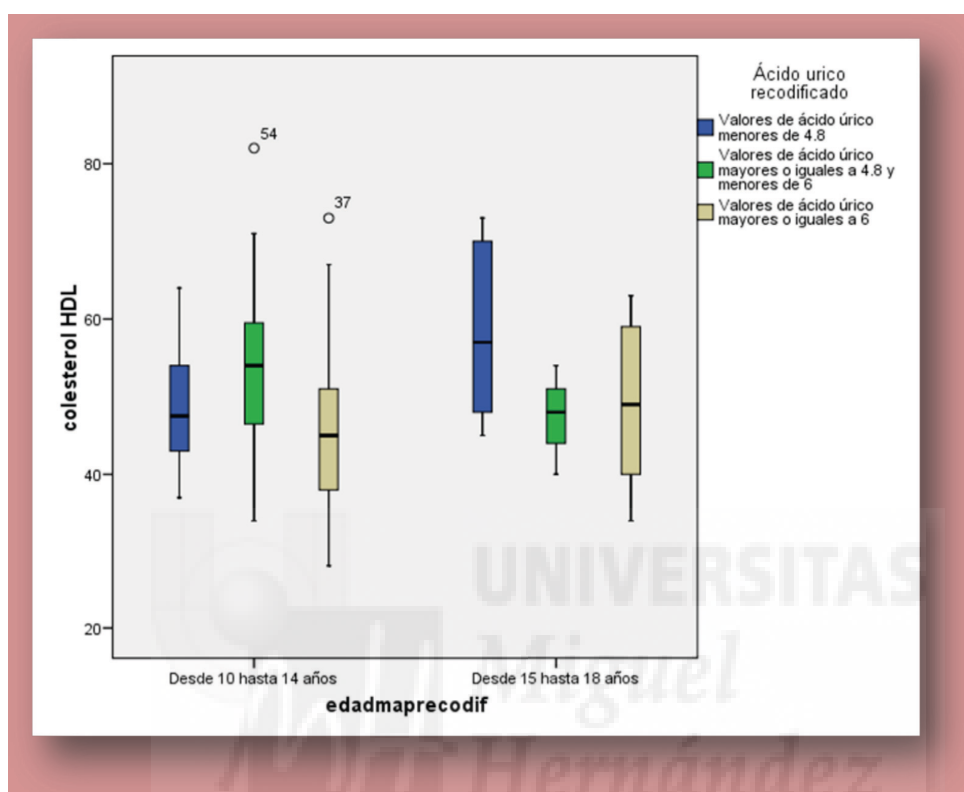


Fig 21. Diagramas de cajas del colesterol HDL según los terciles de úrico analizado según los grupos de edad.

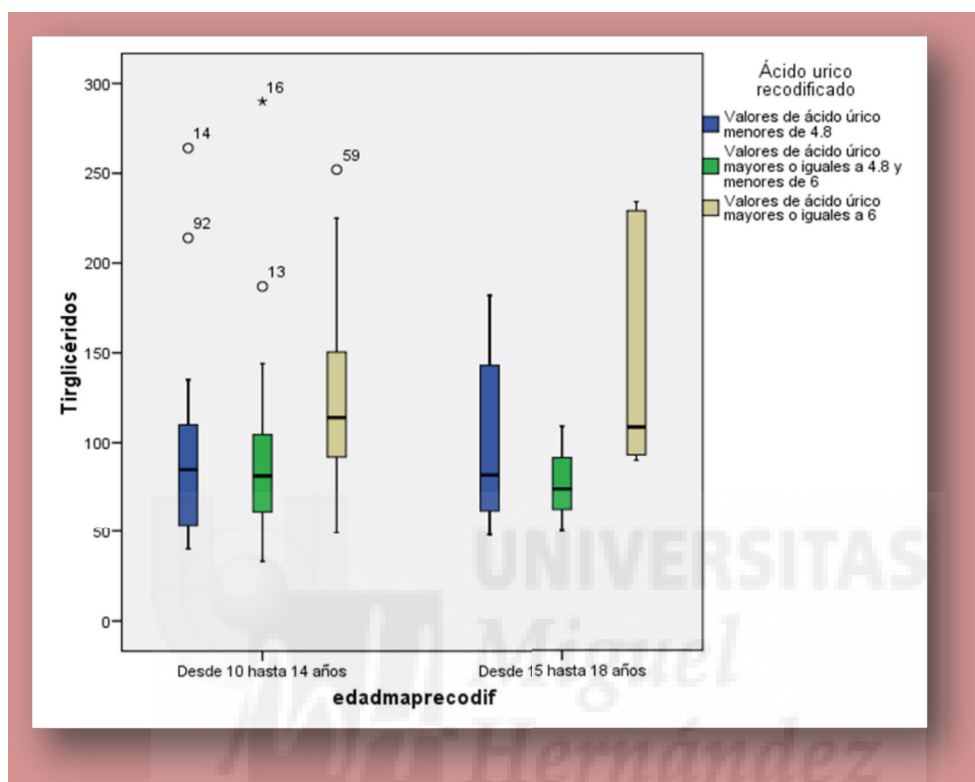


Fig 22. Diagramas de cajas los triglicéridos según los terciles de úrico analizado según los grupos de edad.

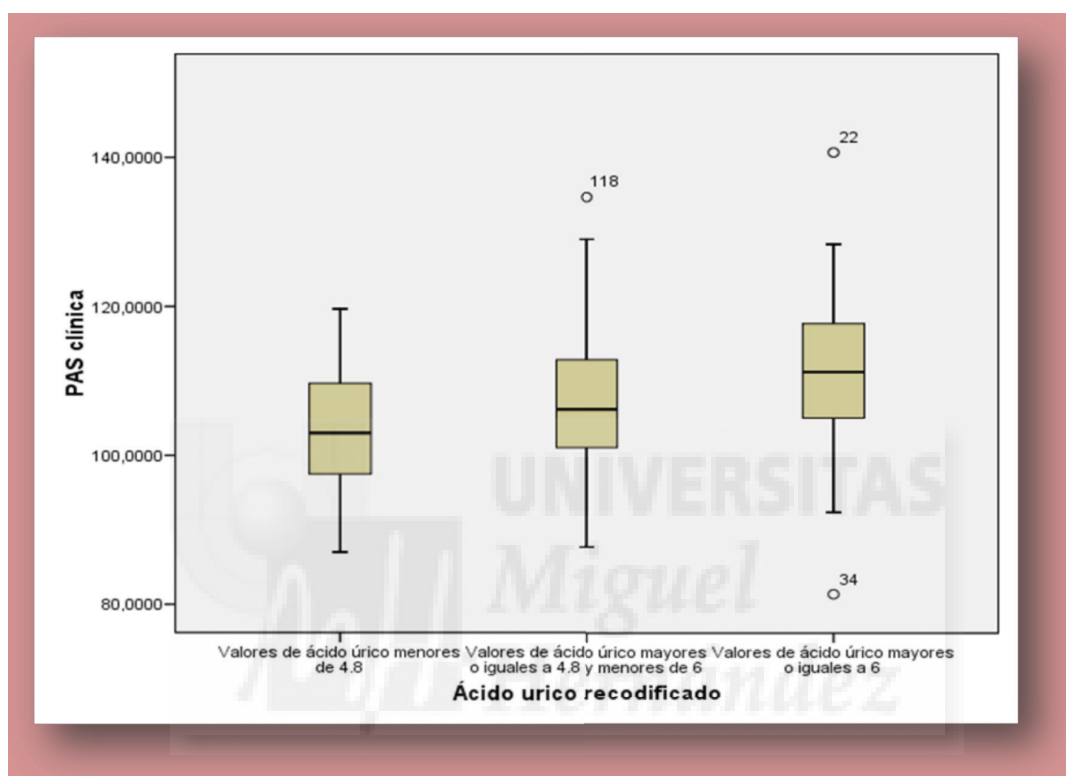


Fig 31. Diagrama de cajas de la PAS clínica según los terciles úrico en la población total.

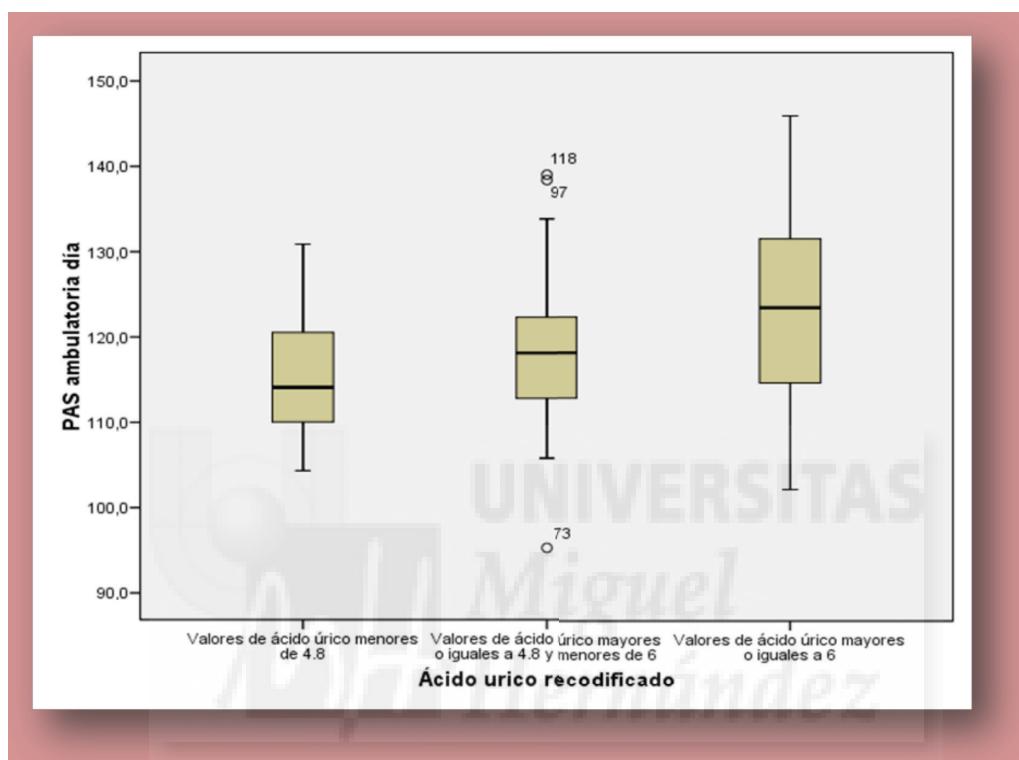


Fig 32. Diagrama de cajas de la PAS día según los terciles úrico en la población total.

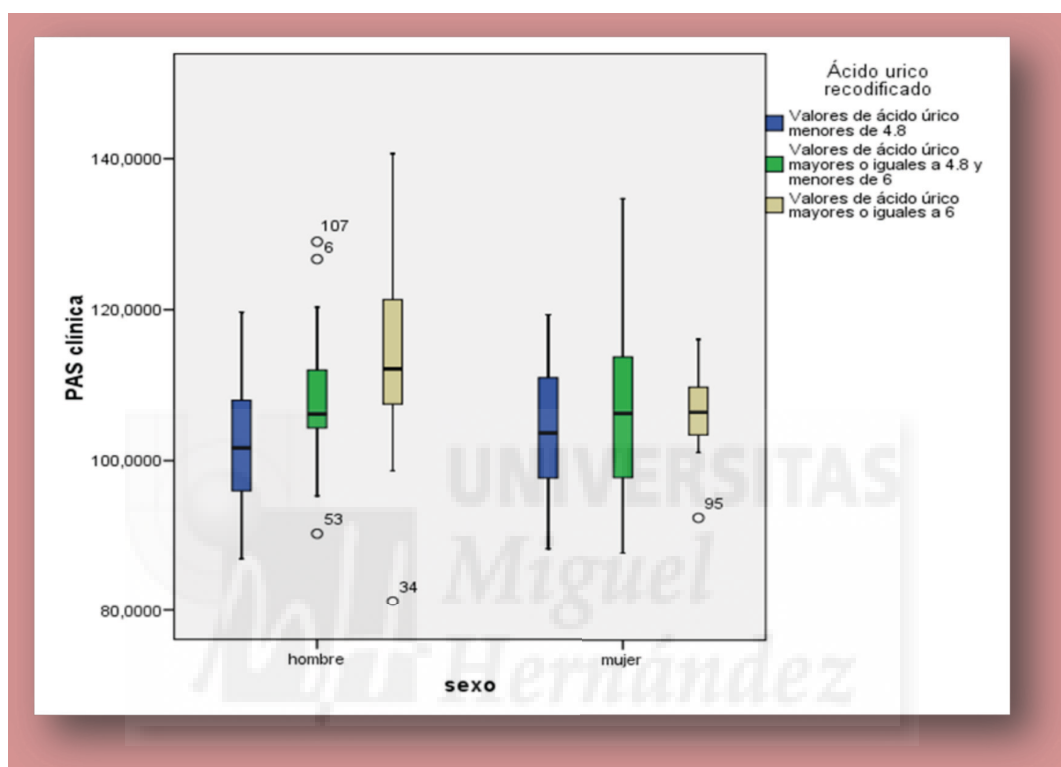


Fig 33. Diagramas de cajas de la PAS clínica según los terciles de úrico analizado según el sexo.

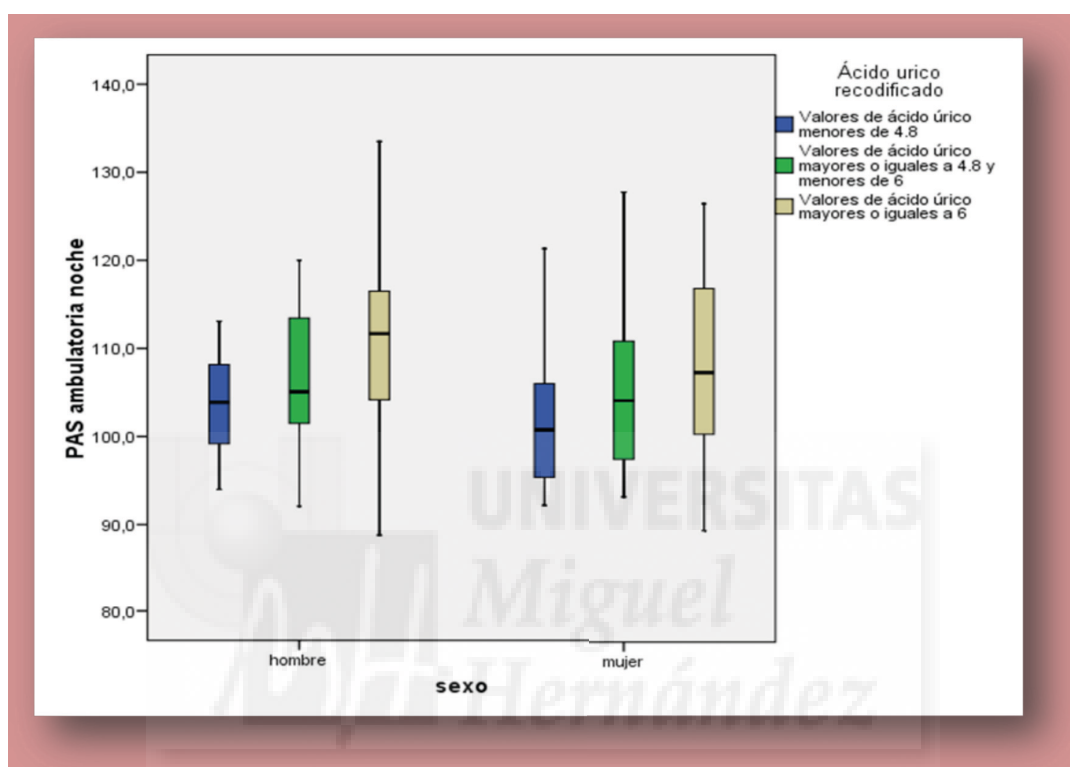


Fig 34 Diagramas de cajas de la PAS ambulatoria noche según los terciles de úrico analizado según el sexo.

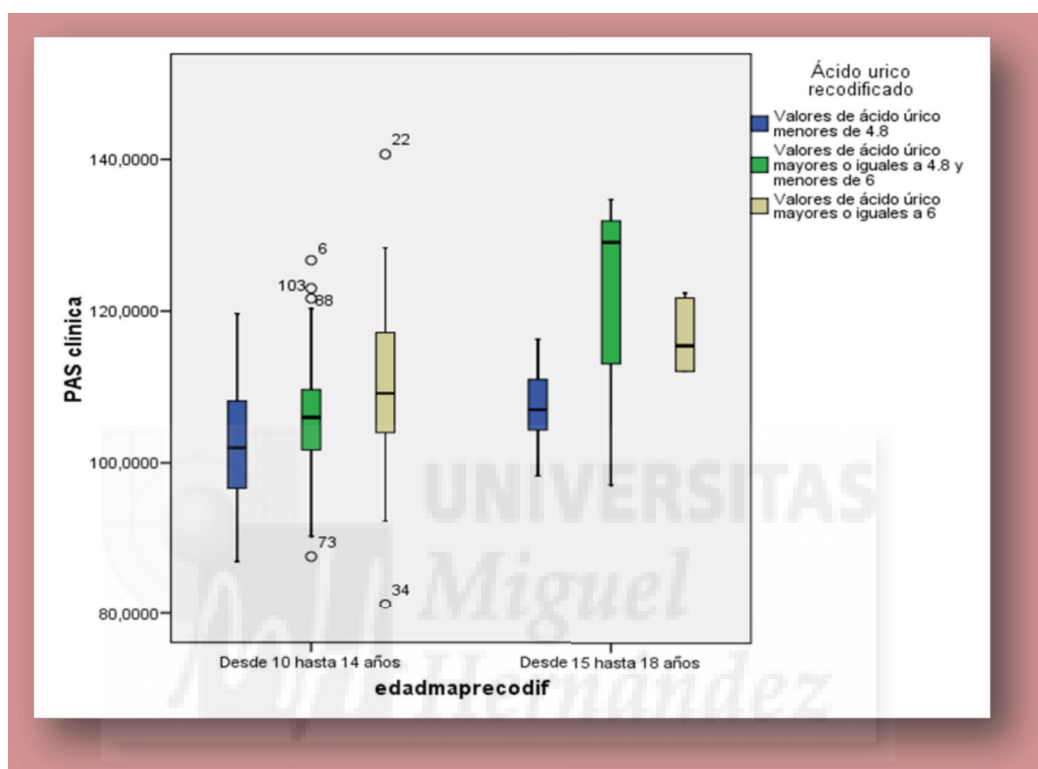


Fig 35. Diagramas de cajas de la PAS clínica según los terciles de úrico analizado según los grupos de edad.

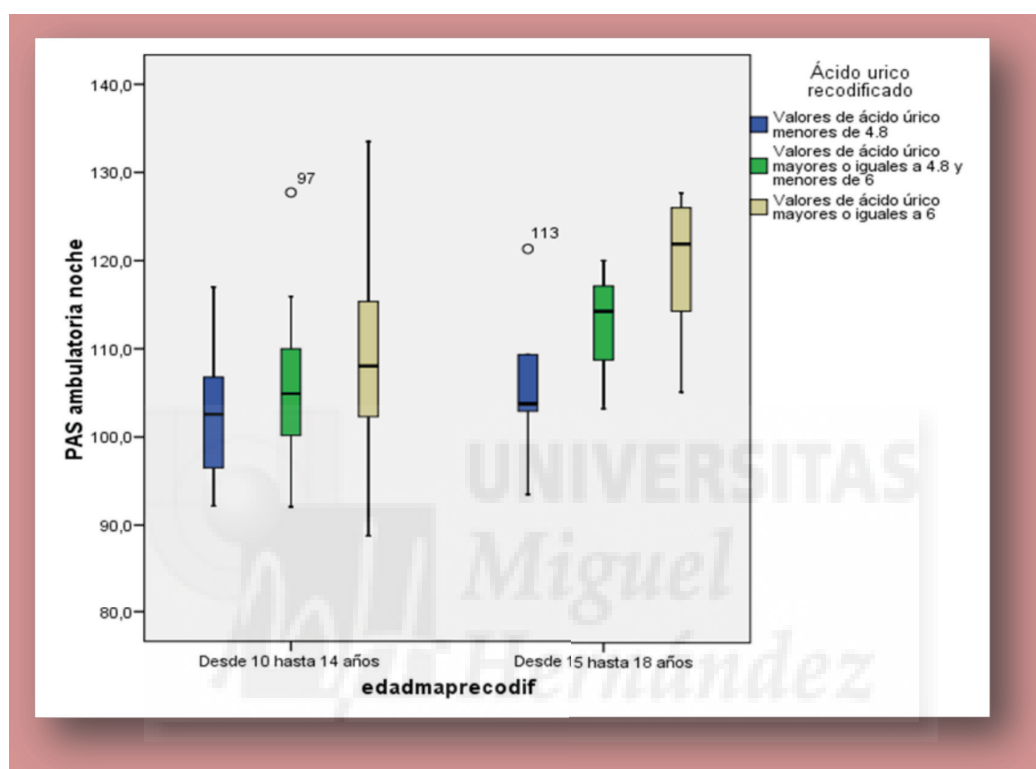


Fig 36. Diagramas de cajas de la PAS ambulatoria noche según los terciles de úrico analizado según los grupos de edad.

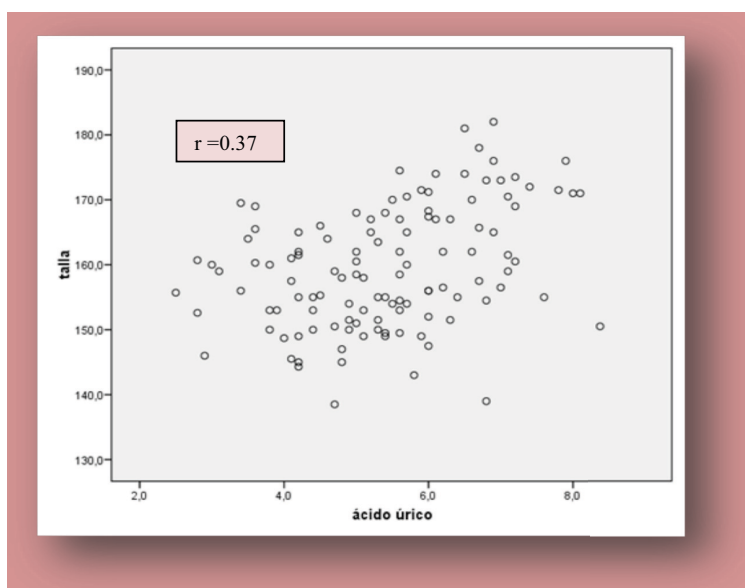


Fig 45. Correlación del ácido úrico con la talla en la población total.

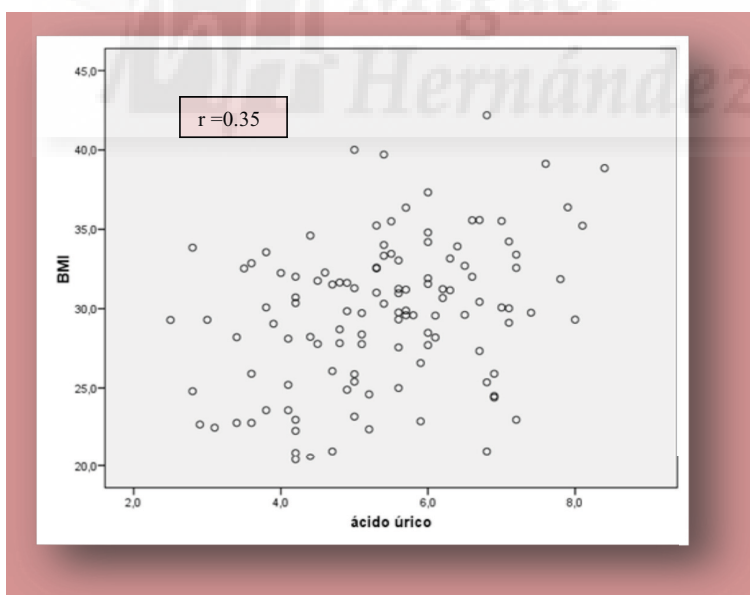


Fig 46 Correlación del ácido úrico con el IMC en la población total.

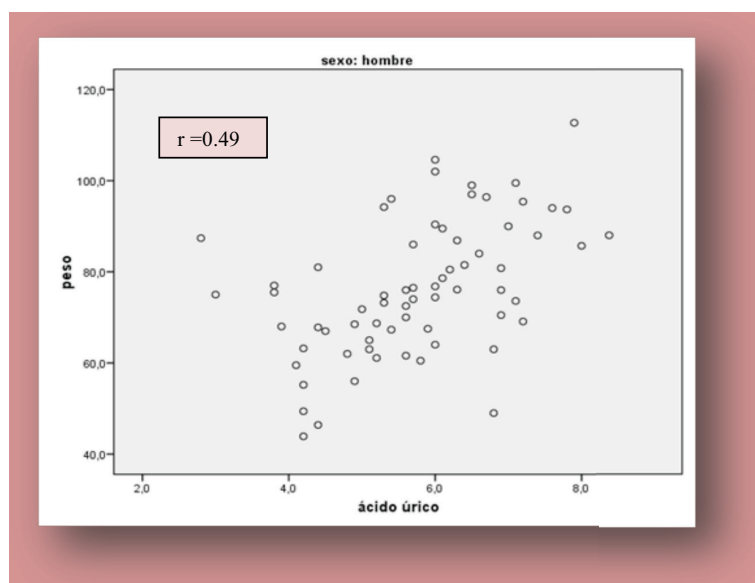


Fig 47 . Correlación del ácido úrico con el peso en los hombres.

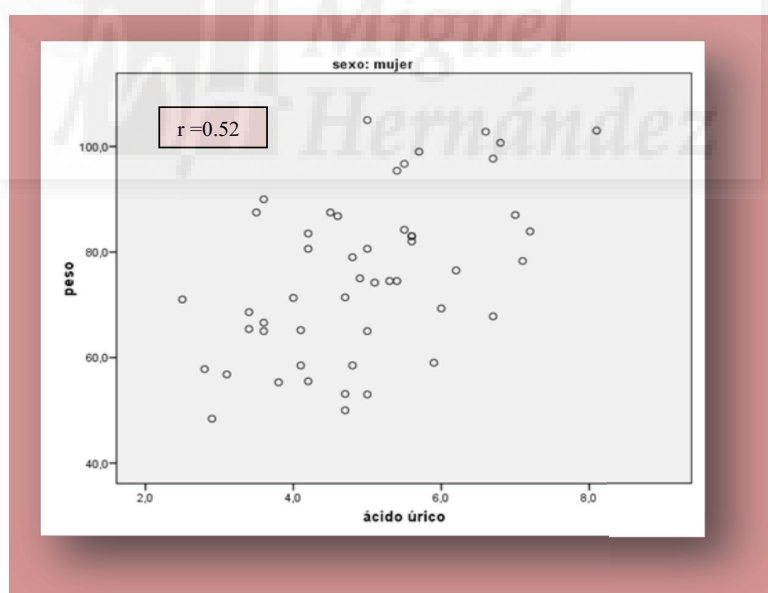


Fig 48. Correlación del ácido úrico con el peso en las mujeres.

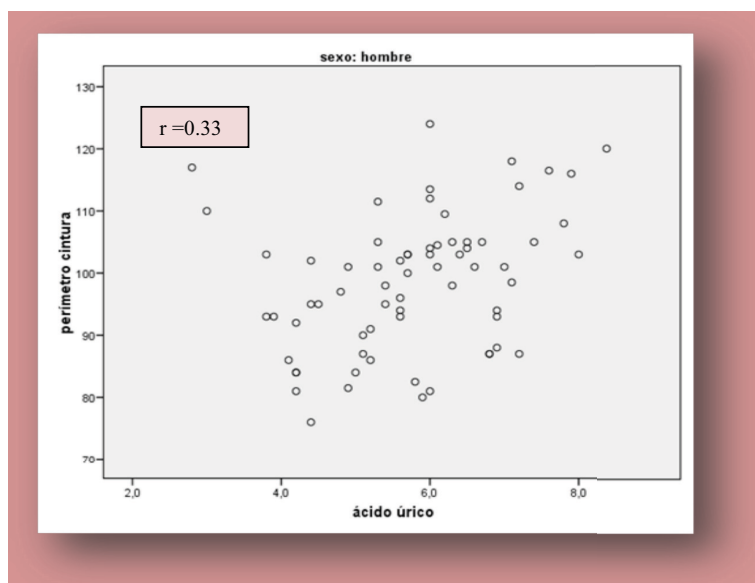


Fig 49. Correlación del ácido úrico con el perímetro de la cintura en los hombres.

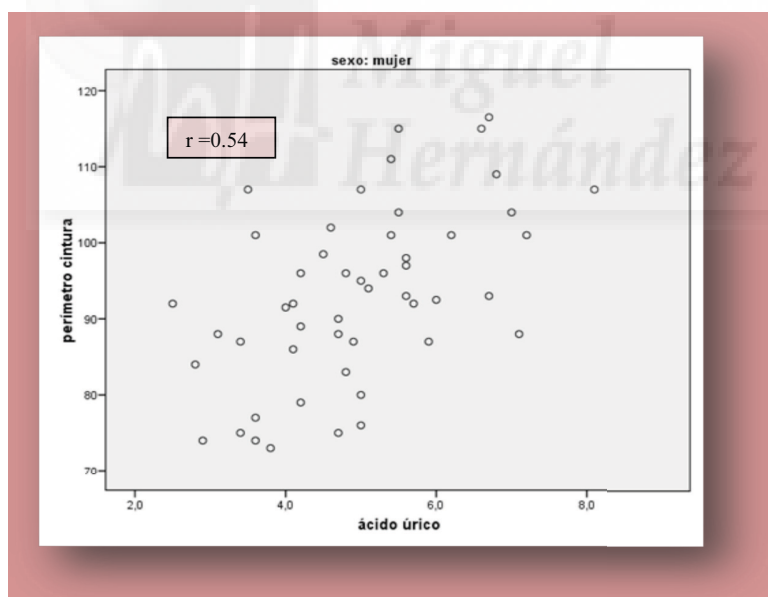


Fig 50. Correlación del ácido úrico con el perímetro de la cintura en las mujeres.

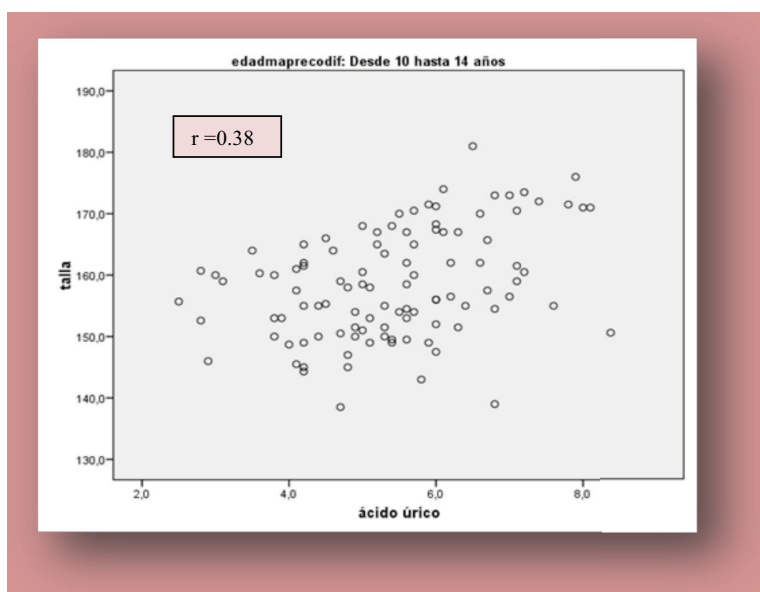


Fig 51. Correlación del ácido úrico con la talla en el grupo de edades entre 10 y 14 años.

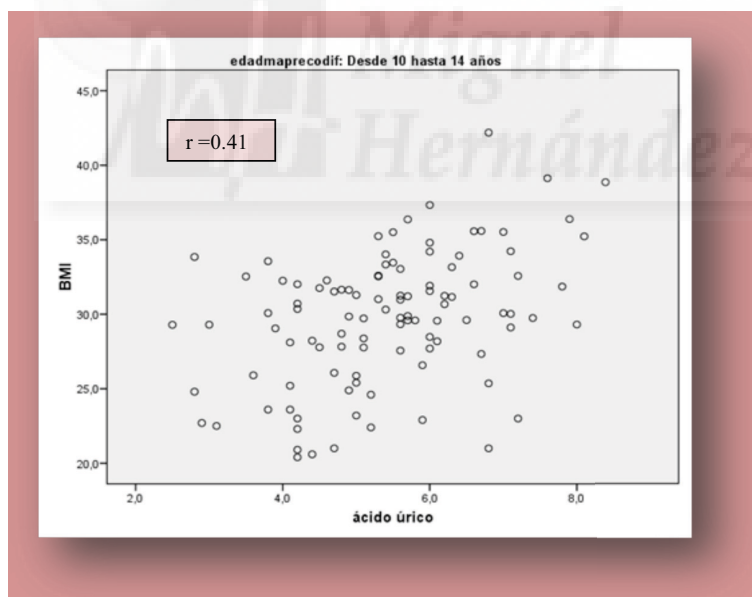


Fig 52. Correlación del ácido úrico con el IMC en el grupo de edades entre 10 y 14 años.

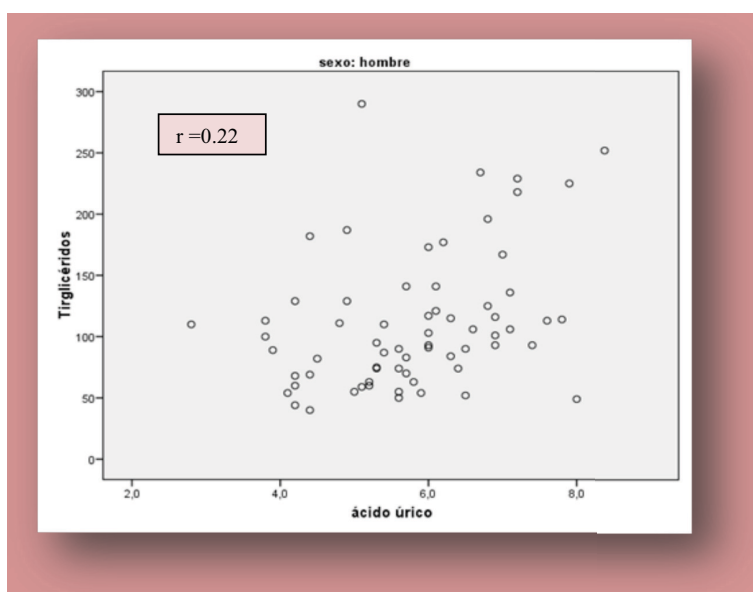


Fig 59. Correlación del ácido úrico con los triglicéridos en los hombres.

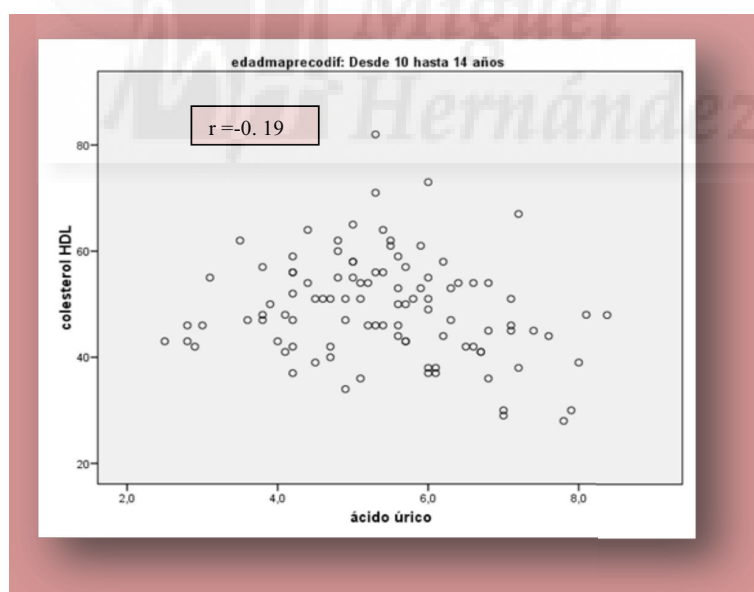


Fig 60. Correlación del ácido úrico con el HDL colesterol en el grupo de edades entre los 10 y 14 años.

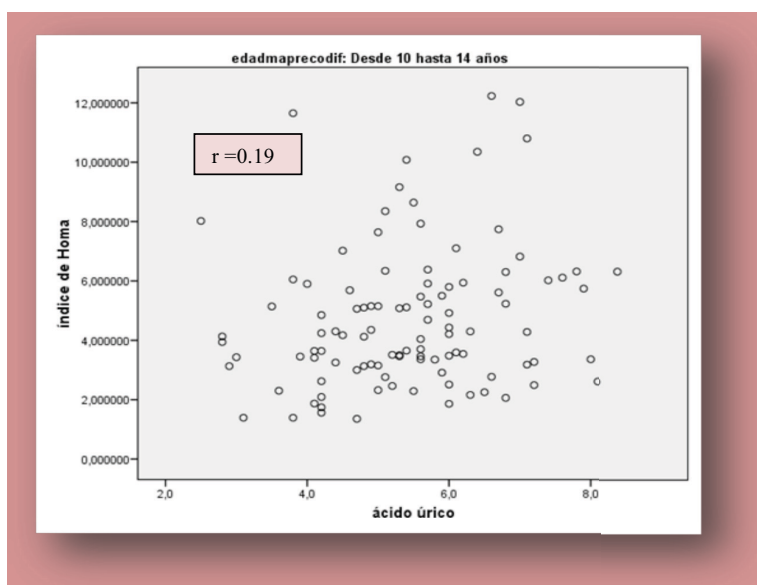


Fig 61. Correlación del ácido úrico con el Índice de Homa en el grupo de edades entre los 10 y 14 años.

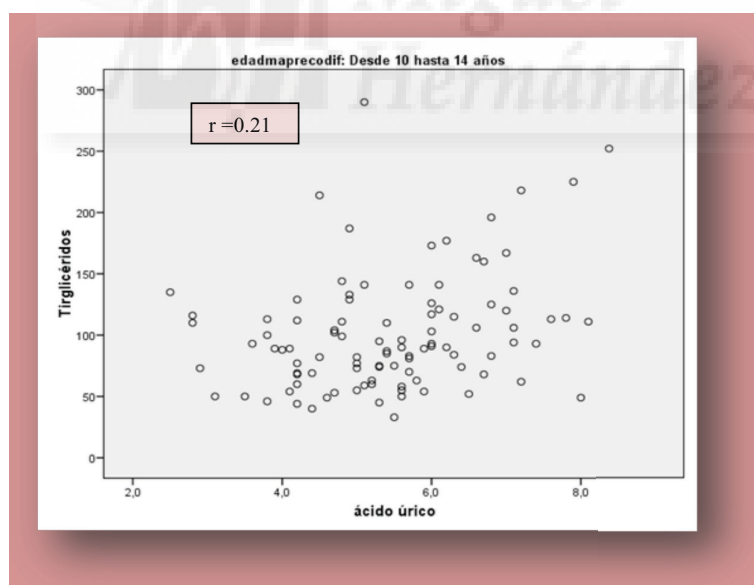


Fig 62. Correlación del ácido úrico con los triglicéridos en el grupo de edades entre los 10 y 14 años.

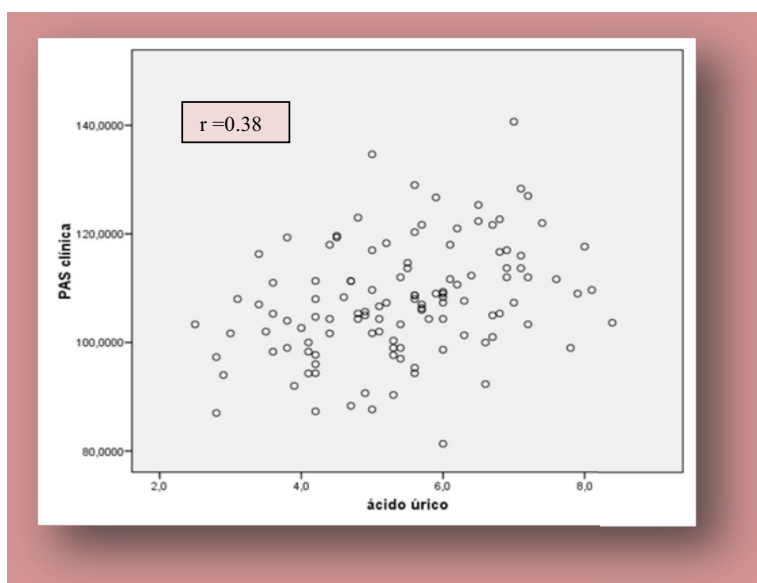


Fig 70. Correlación del ácido úrico con la PAS clínica en la población total.

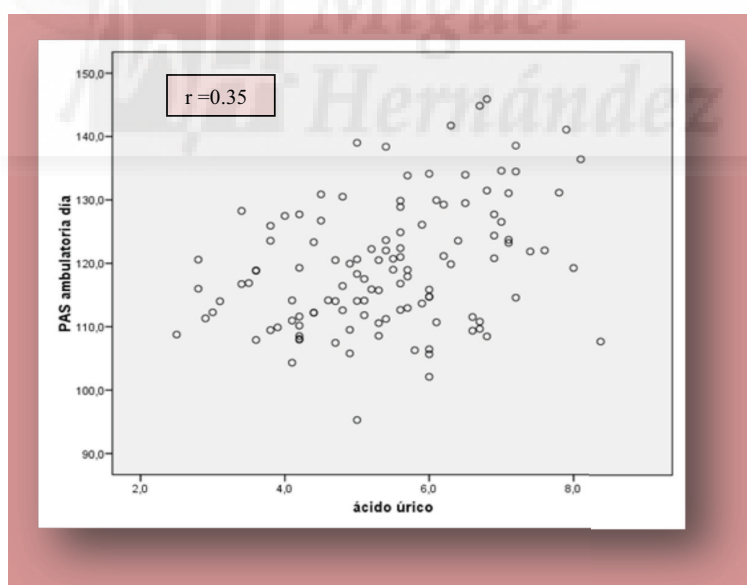


Fig 71. Correlación del ácido úrico con la PAS ambulatoria día en la población total.

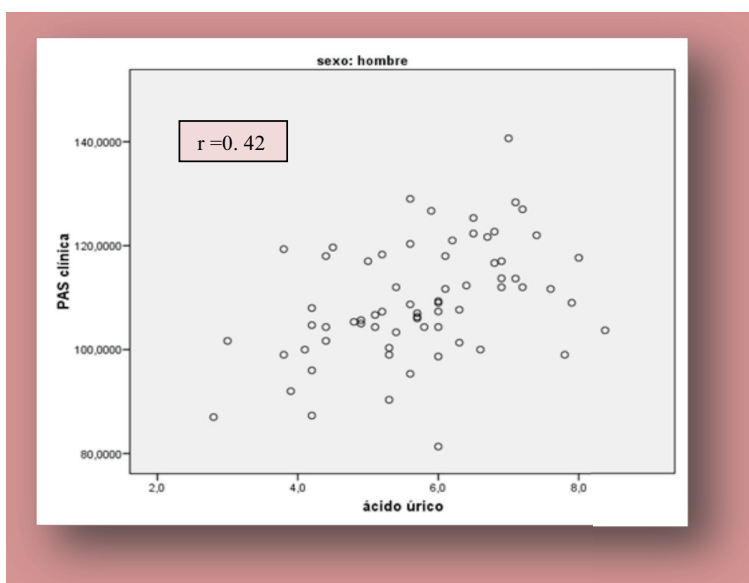


Fig 72. Correlación del ácido úrico con la PAS clínica en los hombres.

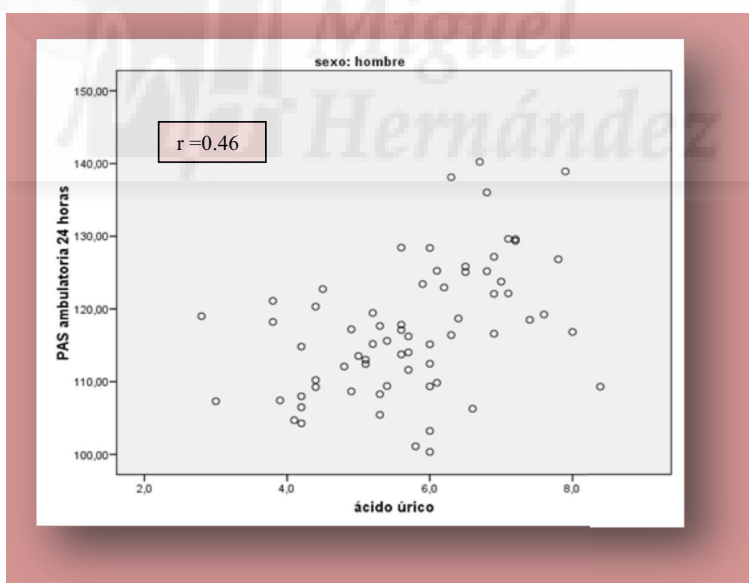


Fig 73. Correlación del ácido úrico con la PAS ambulatoria 24 h en los hombres.

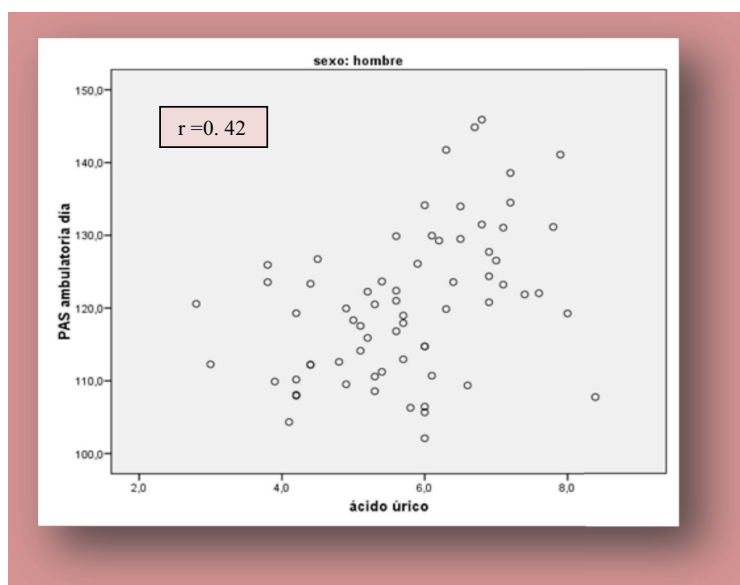


Fig 74 . Correlación del ácido úrico con la PAS ambulatoria día en los hombres.

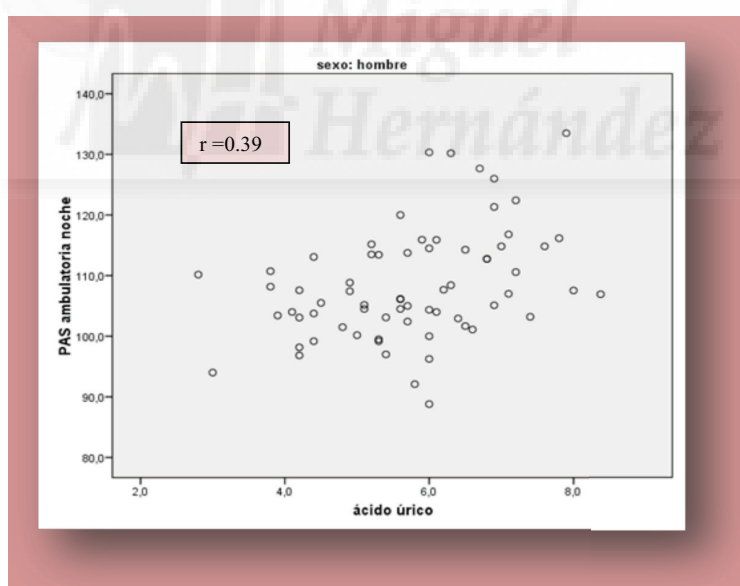


Fig 75. Correlación del ácido úrico con la PAS ambulatoria noche en los hombres.

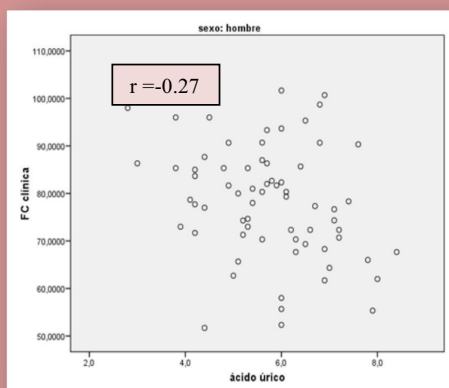


Fig 76. Correlación del ácido úrico con la FC clínica en los hombres.

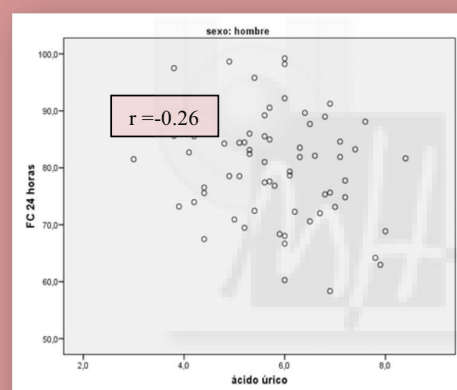


Fig 77. Correlación del ácido úrico con la FC 24 horas en los hombres.

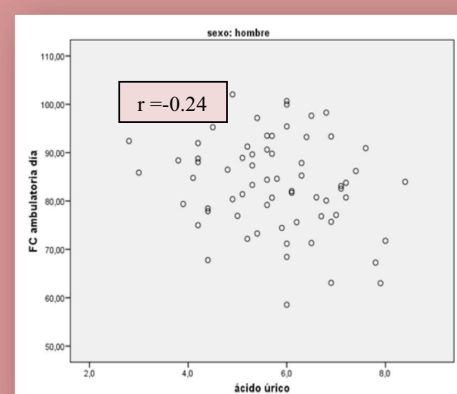


Fig 78. Correlación del ácido úrico con la FC ambulatoria día en los hombres.

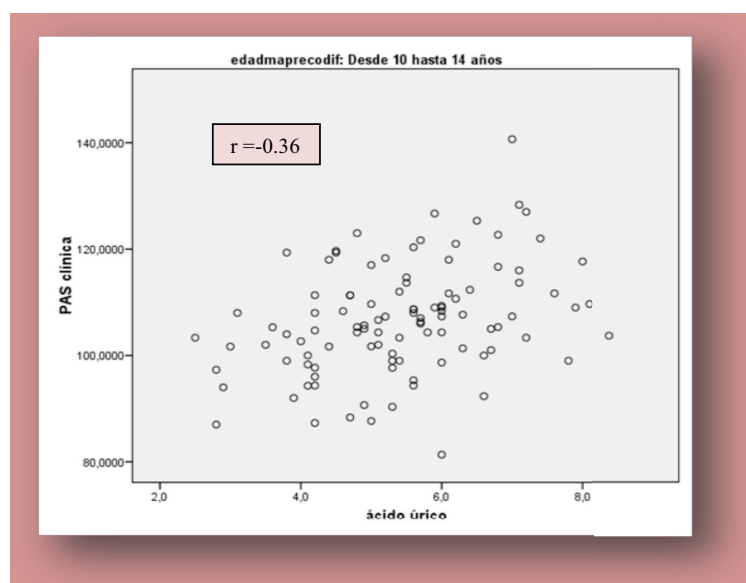


Fig 79 . Correlación del ácido úrico con la PAS clínica en el grupo de 10 hasta 14 años.

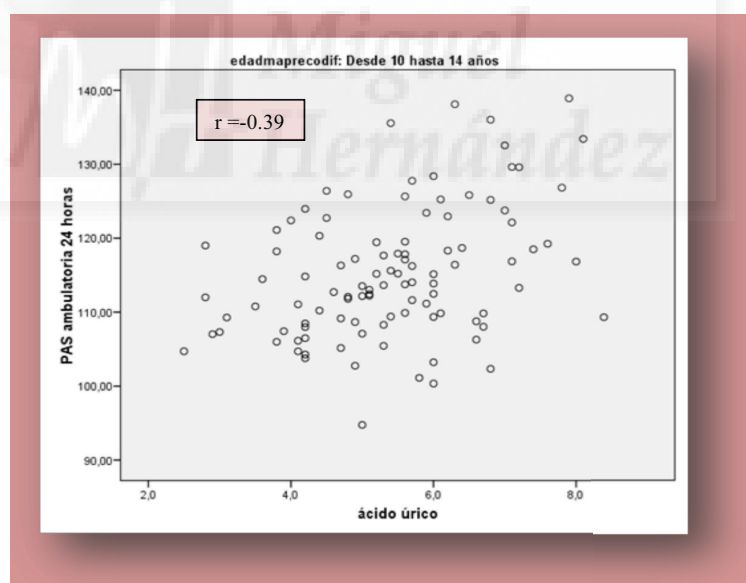


Fig 80. Correlación del ácido úrico con la PAS ambulatoria 24 horas en el grupo de 10 hasta 14 años

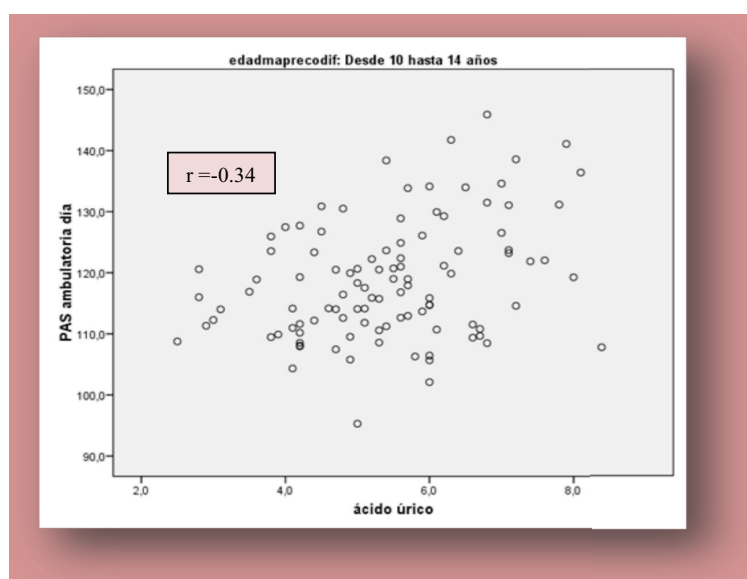


Fig 81. Correlación del ácido úrico con la PAS ambulatoria día en el grupo de 10 hasta 14 años.

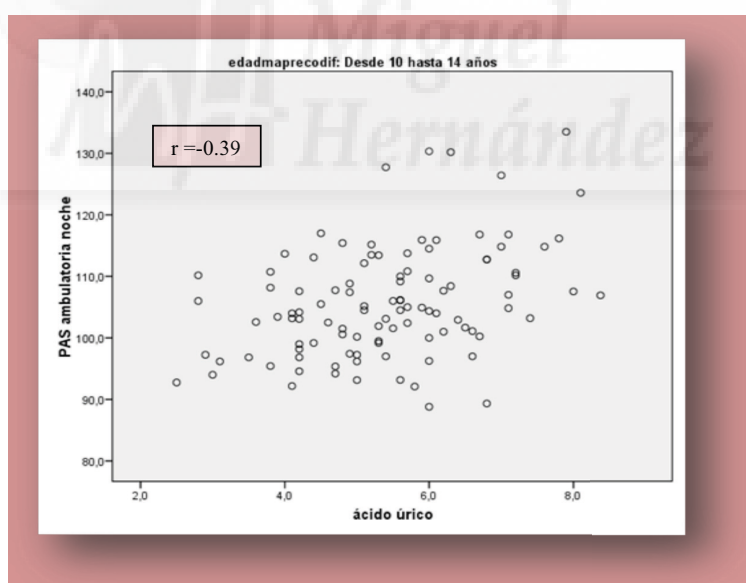


Fig 82. Correlación del ácido úrico con la PAS ambulatoria noche en el grupo de 10 hasta 14 años.

6.DISCUSIÓN



6.1 DISCUSIÓN DE MÉTODO

El aumento de la prevalencia de la obesidad, así como su severidad son responsables de la presencia de otros factores de RCV en etapas precoces de la vida. Frente a los factores clásicos como son la obesidad, la HTA y las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y lipídico, se encuentra el ácido úrico, escasamente contemplado en la literatura pediátrica, pero si ampliamente estudiado en el adulto, siendo considerado como un importante factor de RCV.

Este estudio se diseñó con una población de 118 niños y adolescentes con sobrepeso y obesos, con edades comprendidas entre 10 y 18 años, seleccionados de la consulta de la Unidad de Riesgo Cardiovascular en niños y adolescentes del Servicio de Pediatría del Consorcio del Hospital General Universitario de Valencia. La muestra se obtuvo de los niños remitidos a esta consulta para estudio y control de PA o de otros factores de riesgo que cumplieran los criterios de inclusión, lo que ha permitido la obtención de una muestra grande y con un amplio intervalo de valores de IMC, encontrando niños y adolescentes con sobrepeso u obesos tanto moderados como graves.

La condición de obesidad se ha establecido a partir del IMC, dado que es el parámetro métrico más utilizado en la actualidad para determinar el exceso de grasa corporal, y aceptado como indicador para la estimación del sobrepeso y la obesidad en niños de 2 a 18 años, tanto para estudios epidemiológicos como para el cribado clínico (*Colomer J, 2004*). Existen trabajos que examinan la capacidad del IMC en valores altos para identificar a los niños con exceso de grasa corporal, viendo que su sensibilidad aumenta conforme lo hace el grado de grasa corporal, como así lo mostró el estudio de Rossetta y colaboradores, indicando que los IMC elevados para la edad son un buen índice para determinar el exceso de grasa corporal (*Freedman DS y cols, 2005*). Además, el IMC es un buen parámetro para estimar el RCV como así lo demuestra el trabajo del grupo Bogalusa, en el que se estudia la relación del IMC para la edad con un conjunto de factores de RCV en niños y adolescentes, encontrando una asociación no lineal, aumentando la prevalencia de los factores de RCV de forma significativa en los valores más elevados de IMC (*Freedman DS y cols, 2007*)

Otra herramienta antropométrica aplicada en la población de este estudio en relación con el ácido úrico es el perímetro de la cintura, teniendo un rendimiento similar al IMC en la determinación de la masa grasa, sobre todo porque representa la distribución corporal de ésta, permitiendo estimar la grasa visceral, la cual cada vez adquiere un mayor interés, dada su relación con las alteraciones metabólicas tanto en los niños como en los adultos. No obstante, se

ha de tener en cuenta que no existen datos disponibles para determinar el punto de corte para identificar a los niños con más grasa visceral o aquellos con mayor RCV que hayan sido clasificados como sobrepeso (*Krebs NF y cols, 2007*).

Para el estudio de la relación del ácido úrico con la PA, se ha utilizado tanto la PA clínica como la ambulatoria 24 horas. La monitorización ambulatoria de la PA es una técnica que permite realizar la toma de PA en el medio habitual y en las condiciones cotidianas del individuo. Aunque introducida en el estudio y valoración de la HTA de pacientes adultos durante la década de los años 1980. Su incorporación al campo pediátrico ha sido más reciente, en base a los avances obtenidos en aspectos fundamentales, como es la reducción del tamaño de los equipos, conocer la tolerancia de la técnica y disponer de valores de referencia (*Lurbe E y cols, 1994*).

Las medidas obtenidas con este método poseen un valor pronóstico superior a las obtenidas en clínica por el método convencional, y tienen una mejor correlación con las repercusiones orgánicas de la HTA. Los estudios que han demostrado la superioridad de la monitorización ambulatoria, han sido realizados en poblaciones cuyas características basales son muy diferentes, entre los que se encuentran los realizados por Lurbe y colaboradores, cuyas aportaciones han sido fundamentales y han extendido el uso de esta técnica tanto en el ámbito clínico como en el epidemiológico. El primero de ellos, publicado en el *New England Journal of Medicine*, se demostró en adolescentes y adultos jóvenes con DM tipo 1 que el aumento de la PA nocturna, detectada por monitorización ambulatoria continua, predice el desarrollo de microalbuminuria (*Lurbe E y cols, 2002*). Unos años más tarde estudian la prevalencia, persistencia y significado clínico de la HTA enmascarada en jóvenes, encontrando que este tipo de HTA es causa de daño en órgano diana y que un porcentaje cercano al 40% durante su seguimiento, por medio de la monitorización ambulatoria, presentan un aumento anormal de la PA ambulatoria del periodo día (*Lurbe E y cols, 2005*).

Existen también otros trabajos más recientes que respaldan lo hallado por los anteriores (*Fujita H y cols, 2012*). Respecto al valor pronóstico de la PA ambulatoria en niños y adolescentes, el ensayo clínico ESCAPE es el más importante de estos últimos en el que se confirma que un control estrecho de la PA, proporcionado por la monitorización ambulatoria, retrasa la progresión de la enfermedad renal crónica en los pacientes pediátricos (*Wühl y cols, 2008*).

Para estudiar la relación del ácido úrico con el resto de variables se han utilizado cuatro herramientas estadísticas (descriptiva, comparativa, asociativa y estudio de regresión lineal

múltiple). Para el estudio comparativo la variable principal se ha categorizado en terciles de ácido úrico y se ha empleado un procedimiento de análisis de la varianza (ANOVA), que es el adecuado para comparar una variable en más de dos poblaciones. Posteriormente, para establecer el grado de asociación entre el ácido úrico con el resto de variables se ha realizado un estudio de correlaciones de Pearson. Y finalmente, con el estudio de regresión lineal múltiple se ha podido conocer que el perímetro de la cintura, la PAS clínica, la FC 24 horas, la PAS y la PAD ambulatorias noche son los parámetros con mejor capacidad de predicción de la variabilidad del ácido úrico.

La falta de homogeneidad de las poblaciones, derivada de los diferentes criterios de selección de la población, hace difícil la comparación de los resultados de este estudio con los de otros trabajos. La definición de obesidad utilizada, así como la idoneidad de las herramientas antropométricas usadas y de cómo se ha realizado la medida de la PA es muy variable. Por un lado se encuentran aquellos trabajos en los que se establece la condición de obesidad a partir del perímetro de la cintura, como es el estudio realizado por Ford y colaboradores, donde la definen ante un valor $\geq$ al percentil 90; O bien el estudio de Hongo y colaboradores, que considera obesidad si el perímetro de la cintura es ≥ 80 cm. Y por otro lado están los trabajos en los que se usa el IMC como parámetro antropométrico, como puede ser el trabajo italiano de Pacífico y colaboradores y el español realizado por Gil-Campos y colaboradores, que establecen la condición de obesidad a partir de un valor de IMC es mayor o igual al percentil 97 para su sexo y edad (*Ford ES y cols, 2007*) (*Hongo M y cols, 2010*) (*Pacifico L y cols, 2009*) (*Gil-Campos M y cols, 2009*). La PA clínica y no la PA ambulatorio ha sido la que se ha estudiado en todos ellos, encontrando sólo un estudio realizado por Deborah P.Jones y publicado en el año 2008 en el que se valora la relación de la PA ambulatorio con el ácido úrico en niños y adolescentes con cifras de PA clínicas en percentil igual o mayor al 90 (*Jones DP y cols, 2008*).

El presente estudio es el primero en el que se analiza la relación del ácido úrico con la PA clínica y ambulatoria, así como con las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y lipídico, realizado en población amplia de niños y adolescentes con sobrepeso u obesidad tanto moderada como grave y con cifras de PA clínicas dentro de la normalidad.

6.2 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

6.2.1 Parámetros antropométricos.

Utilizando la definición de obesidad a partir del IMC y teniendo en cuenta el perímetro cintura como medida de distribución de la grasa corporal, los resultados de este trabajo

demuestran que existe relación entre el ácido úrico y el exceso de tejido adiposo, sobre todo en la población con valores más extremos de IMC. No obstante esta relación se ve modificada pero no eliminada, cuando se tiene en cuenta otras variables como es el sexo y la edad. En el caso de los hombres el IMC pierde fuerza en esta asociación, pero se mantiene la buena correlación con el perímetro de la cintura. En este estudio se debe tener en cuenta la influencia de los diferentes estadios puberales dado el intervalo de las edades de esta población. Analizando los resultados obtenidos según los dos grupos de edad, se puede ver que los niños y adolescentes de 10 a 14 años mantienen la relación tanto del IMC como del perímetro de la cintura debido a que el impacto del estadio puberal es menor en este grupo de edades.

En la literatura existen trabajos anteriores en los que encuentran relación entre los niveles de ácido úrico y el exceso de masa grasa, como es el estudio de Ford y colaboradores en el que se mantiene esta relación incluso cuando los resultados son ajustados según la edad, el sexo y la raza (Ford *ES y cols*, 2007). Igualmente el trabajo de Hongo y su grupo establecen la relación entre los niveles de ácido úrico clasificado en cuartiles y el perímetro de la cintura (Hongo *M y cols*, 2010). A nivel nacional se encuentra el estudio de Gil-Campos y colaboradores, cuyos resultados demuestran que las concentraciones plasmáticas de ácido úrico en plasma son significativamente mayores en el grupo de niños obesos respecto a los controles (valores ajustados según la edad y el sexo). Destaca la asociación entre el perímetro de la cintura y el úrico (Gil-Campos *M y cols*9). En el estudio de regresión lineal múltiple de nuestros resultados el perímetro de la cintura se encuentra dentro del modelo que explicaría parte de la variabilidad de los valores de ácido úrico. Finalmente el estudio italiano del grupo de Pacífico, encuentran la asociación entre los niveles de ácido úrico y los valores del IMC tanto en el grupo de obesos como en los controles, pero tras realizar un subanálisis en el grupo de los obesos clasificándolos según cuartiles de ácido úrico, observan que la prevalencia del conjunto de los factores de RCV aumentaba de forma significativa conforme lo hacían los niveles de ácido úrico (Pacífico *L y cols*, 2009).

6.2.2 Otros factores de riesgo cardiovascular.

En el estudio de la relación del metabolismo hidrocarbonado y lipídico con el ácido úrico se han visto asociados los niveles de triglicéridos, los valores bajos de HDL colesterol y el índice de Homa en los niños con sobrepeso u obesos. Estas relaciones se pueden ver afectadas tras ajustar los resultados en función de variables que actúan como factor de confusión, siendo éstas la edad, el sexo, el IMC o el estadio puberal. Tras ajustar los resultados según el sexo, los hombres pierden su relación con las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y en las

mujeres se deja de observar su asociación con las alteraciones lipídicas. La explicación a estas diferencias nuevamente podrían ser los diferentes estadios puberales. De tal forma, que en el caso de los hombres podemos encontrar niños con valores elevados de insulina debido a su desarrollo puberal, y por otro lado niños que pueden ser prepúperes pero con valores de insulina elevados, secundarios a insulinoresistencia. En las mujeres dada sus edades es más probable que tengan estadios puberal similares, por lo que los valores de insulina serán más homogéneos lo que permite detectar las diferencias existentes. El por qué en las mujeres no se mantiene la relación del úrico con el HDL colesterol y los triglicéridos, podría ser debido al tamaño de la muestra, es decir, los valores basales fisiológicos de las mujeres son menores en comparación al de los hombres, y la tendencia a la dislipemia es también menor en las mujeres, al menos hasta la menopausia. Por lo que para encontrar las diferencias esperadas en relación a los valores del ácido úrico se necesitaría un tamaño muestral más grande que el de los hombres, ya que las diferencias son menores.

La asociación encontrada entre las alteraciones del metabolismo lipídico e hidrocarbonado con el ácido úrico han sido también descritas anteriormente en el estudio americano de Ford y colaboradores donde encuentran que la hiperglicemia, el HDL colesterol y los triglicéridos están relacionados con el ácido úrico tras ajustar los resultados según el sexo, la edad y la raza. El estudio japonés de Hongo y colaboradores encuentra una asociación entre el ácido úrico, con el HDL colesterol y los TG, observando una mayor prevalencia de dislipemia ($TG \geq 120$ mg/dl y/o HDL colesterol < 40 mg/dl) en los hombres con cifras más altas de úrico. El estudio italiano de Pacifico y colaboradores observan que en el análisis de los dos grupos (obesos y normopeso) de forma conjunta, el úrico está asociado con las alteraciones lipídicas y las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. Sin embargo al estudiar la relación por separado, sólo el grupo de los obesos la mantiene. En el trabajo de Gil-Campos y colaboradores, también observan la asociación entre el ácido úrico con los niveles bajos de HDL colesterol y con los triglicéridos, así como con los niveles de insulina en ayunas y el Índice de Homa. Sin embargo cuando sus resultados se ajustan en función del sexo, la edad y el IMC, las alteraciones lipídicas perdían su relación y sólo se mantienen las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado (*Ford ES y cols, 2007*) (*Hongo M y cols, 2010*) (*Pacifico L y cols, 2009*) (*Gil-Campos M y cols, 2009*).

Los parámetros antropométricos no son herramientas suficientes para la selección de los niños y adolescentes con mayor RCV, es por ello que se deben buscar la presencia de otros factores de riesgo como son las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, lipídico, y el estudio de la PA. En los adultos la asociación entre el ácido úrico y la PA está bien establecida

desde hace décadas (*Cannon PJ y cols, 1996*); (*Klein R y cols, 1973*). El hecho de que el ácido úrico sea predictor en el desarrollo de la HTA, independientemente de otros factores de riesgo bien conocidos, ha enfatizado el potencial papel del ácido úrico en el RCV (*Johnson RJ y cols, Krishnan E y cols, 2007*).

Existen trabajos realizados en niños y adolescentes en los se observa la asociación entre el ácido úrico y la PA clínica. Uno de estos trabajos es el de Feig y colaboradores, realizado sobre 125 niños hipertensos con edades comprendidas entre 6 y 18 años, de los cuales 63 estaban diagnosticados de HTA primaria, 40 HTA secundaria y 22 HTA de bata blanca. Otros 40 niños sanos fueron el grupo control. Evaluaron la correlación del ácido úrico con la PA clínica y vieron que los niveles de ácido úrico estaban directamente correlacionados con la PAS (R:0.80 P=0.0002) y la PAD (R:0.66 P:0.0006) en los niños diagnosticados de HTA primaria, comparándolas con un grupo control de niños normotensos. La correlación del ácido úrico con la PA era continua y lineal, de tal forma que el aumento de 1 mg/dl de ácido úrico correspondía con un incremento de 10 mmHg en la PAS. Esta correlación se mantenía en la HTA secundaria aunque con una significación menos marcada, tanto para la PAS (R: 0.4357 P:0.002) como para la PAD (R:0.3076 P:0.005). Por otro lado obtuvieron que en el 89% de los niños con HTA primaria las concentraciones de ácido úrico eran >5.5 mg/dl, encontrando sólo el 30% de niños con cifras altas de úrico en el grupo de HTA secundaria y 0% en el resto de los dos grupos (HTA de bata blanca y controles). Los niveles de ácido úrico están directamente asociados con los valores de PA independientemente del IMC, dado que la condición de obesidad no podría explicar la condición de HTA en los pacientes de este estudio (*Feig DI y cols, 2003*).

El estudio Bogalusa para ver la relación de los niveles de ácido úrico con los valores de PA en la infancia y en la vida adulta, siguió durante un periodo de 12 años a una población de 334 individuos de raza blanca y 243 de raza negra. En toda su cohorte de población, los niveles de ácido úrico en la infancia mostraron una asociación con los valores de PAS y PAD clínica (R:0.31 P<0.0001; R: 0,2 P<0.0001 respectivamente), al igual que el periodo de vida adulta (R:0.29 P<0.0001 para la PAS y R:0.28 P<0.0001 para la PAD), pero al analizarlas según el sexo y la raza, ajustadas en función de la edad, estas correlaciones variaban significativamente, de tal forma que la mujeres de ambas razas mostraban una correlación significativa entre al ácido úrico y la PA tanto en la infancia como en el periodo de la vida adulta. Sin embargo, los hombres de raza blanca mostraron una correlación significativa o marginal desde el punto de vista estadístico, no encontrando diferencias significativas en los hombres de raza negra. También se evaluó el ácido úrico como factor predictor, demostrando que los sujetos que desarrollaron HTA

tenían unas medias más elevadas de ácido úrico en su infancia, y que la correlación entre el úrico en la infancia y los valores de PA en la vida adulta permanecía significativa en los sujetos normotensos, teniendo estos últimos una media de ácido úrico más baja en la infancia (*Arnold B y cols, 2005*). Este resultado pone de manifiesto la influencia temprana del ácido úrico en los valores de PA en etapas posteriores de la vida.

El análisis realizado por Jones y colaboradores en el año 2008 es el primer trabajo realizado en niños y adolescentes donde se estudia la relación de la PA ambulatoria con el ácido úrico, encontrando una asociación entre ambas. Se trata de un estudio realizado en 104 niños con edades comprendidas entre los 6 y 18 años con cifras de PAS o PAD clínicas mayor o igual al percentil 90 de las cifras de PA para su sexo, talla y edad, siendo 67 hombres y 37 mujeres. Se realiza un análisis siguiendo tres modelos estadísticos diferentes, en el primero de ellos no se tiene en cuenta las variables de sexo, edad, raza e IMC, obteniendo resultados similares a los nuestros, encontrando una asociación entre el ácido úrico y la PAS en sus tres periodos (periodo 24 horas, periodo día y periodo noche). Esta asociación también se encuentra con la PAD en el periodo 24 horas y el periodo noche. Sin embargo, estos resultados cambian cuando se ajustan según las variables de sexo, edad, raza y el IMC. Manteniéndose la relación de la PAS 24 horas y PAS noche pero de forma límite ($P=0.048$ y $P=0.043$ respectivamente). Sin embargo la PAD 24 horas y PAD noche mantiene una importante significación estadística ($P=0.018$ y $P=0.0048$ respectivamente), en su relación con el ácido úrico (*Jones DP y cols, 2008*).

El presente estudio es el primero realizado en niños y adolescentes con exceso de masa grasa, cuyo objetivo es estudiar la relación del ácido úrico con la PA clínica como ambulatoria. Los resultados muestran que las presiones arteriales sistólicas, tanto clínicas como ambulatorias en sus tres periodos, están asociadas con las cifras de ácido úrico, siendo más relevante el periodo 24 horas y el periodo noche. Tras realizar el análisis según el sexo, los hombres con cifras más altas de ácido úrico tienen la PAS del periodo 24 horas y del día más altas respecto a los que tienen cifras medias y bajas, en las mujeres también existe asociación entre la PAS 24 horas y la PAS periodo noche, pero no se observan las diferencias que están presentes en los hombres respecto a las diferentes categorías de ácido úrico. Al analizar los resultados teniendo en cuenta la edad, los niños y adolescentes entre los 10 y 14 años mantiene la relación tanto la PAS clínica como la ambulatoria en sus tres periodos. Sin embargo, en los adolescentes de 15 a 18 años es la PAS ambulatoria, en concreto el periodo 24 horas y el periodo noche, son las que mantienen la relación con las cifras de ácido úrico, poniendo de manifiesto la utilidad de la

monitorización ambulatoria en el estudio de la PA en niños y adolescentes con sobrepeso u obesos, que además presenta otros factor de RCV como son las cifras de ácido úrico.

Los mecanismos que podrían explicar la asociación entre los diferentes factores de RCV como son la obesidad, HTA y las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y lipídico son complejos. El papel de la insulinoresistencia en la PA fue sugerido por el estudio Bogalusa, mostrando una asociación entre la persistencia de valores elevados de insulina basal y valores altos de la PA después de 8 años de seguimiento (*Bao W y cols, 1996*). Aunque la obesidad parece estar presente en la relación que existe entre la insulina y los valores elevados de PA, es sólo en parte, ya que la insulinoresistencia en la infancia predice los valores de PA a la edad de los 19 años de forma independiente a los efectos de la obesidad (*Sinaiko AR y cols, 2006*).

Lurbe y colaboradores, han establecido la asociación entre valores elevados de presión ambulatoria noche y la insulinoresistencia medida por medio del Índice de Homa en niños y adolescentes con sobrepeso y obesos. Se encontró que a igual grado de obesidad, los niños con mayor índice de Homa presentaban valores más altos de PAS durante el periodo noche. La obesidad abdominal, medida por el perímetro de la cintura, es el nexo de unión entre la obesidad, la insulinoresistencia y la PA noche (*Lurbe E y cols, 2008*). La relación hallada durante el periodo noche, momento en el que la PA está fuera de la influencia de otros factores externos que acontecen en el periodo día, refuerza el papel de la insulinoresistencia en el desarrollo de la elevación de la PAS, aunque no hay que olvidar que parte pueda ser debida por la condición de obesidad. No obstante sus resultados mostraban que para un mismo grado de obesidad, los sujetos con los valores más elevados de Índice de Homa, no sólo tenían los valores más altos de PAS noche, sino que también se apreciaba un mayor incremento según aumentaba el grado de obesidad (*Lurbe E y cols, 2008*). La presencia de los valores elevados de la PA en el periodo noche puede ser consecuencia de los efectos de la insulinoresistencia, produciendo una hiperactividad del sistema nervioso simpático central, lo que contribuye a incrementar las resistencias periféricas, la disfunción de los baroreceptores, y el aumento de la reabsorción de sodio a nivel renal. Además la propia insulinoresistencia puede incrementar la reabsorción de sodio con el consecuente aumento del volumen circulante durante el descanso nocturno. (*Rahmouni K y cols, 2005*) (*Hall JE y cols, 1999*) (*Lurbe E y cols, 2008*).

El estudio actual va un paso más allá, encontrándose la relación del ácido úrico con la obesidad, factores hemodinámicos y factores metabólicos, como son la PA y la insulinoresistencia respectivamente (Fig 1). El ácido úrico está implicado en los mecanismos celulares responsables de la producción de ROS y de citoquinas proinflamatorias que conducen a la alteración

mitocondrial, siendo el resultado final la atenuación de la función celular y la secreción defectuosa de la insulina, contribuyendo al desarrollo de la insulinoresistencia (*Sautin YY y cols, 2007*), (*Feig DI y cols, 2008*) (*Bremer AA y cols, 2012*). Así mismo existen datos que apoyan su implicación en los efectos de la insulinoresistencia sobre el desarrollo de la disfunción endotelial por medio de la activación del SRAA, el SNS y la disminución de los niveles de óxido nítrico (*Feig DI y cols, 2008*).

Por otro lado la condición de obesidad se acompaña de un aumento de la lipólisis así como del recambio de los ácidos grasos libres. A nivel del tejido adiposo la insulina inhibe la lipólisis, sin embargo este mecanismo se ve acelerado por la condición de insulinoresistencia, dando lugar a un aumento de la liberación de ácidos grasos libres. Igualmente la obesidad también está relacionada con la activación del SRAA y el SNS contribuyendo de esta manera al daño vascular (*López de Fez CM y cols, 2004*) (*Grassi G y cols 2005*) (*Grassi G y cols 2007*) (*Bremer AA y cols, 2012*).

La hiperuricemia media-moderada, desencadenada por una serie de factores genéticos y ambientales, entre los que la obesidad desempeña un papel fundamental, daría lugar a un estado de inflamación y alteración en la producción de óxido nítrico, así como a la activación del SRAA y el SNS, originando una HTA vasoreactiva reversible si se actúa sobre los niveles de ácido úrico, pero mantenida en el tiempo originaría una serie de cambios histopatológicos a nivel renal y de la célula endotelial. Cambios que consisten en la arteriopatía de la arteria renal aferente y fibrosis intersticial, secundaria a una disminución de la producción de óxido nítrico y aumento de radicales libres de oxígeno, favoreciendo la proliferación de las células musculares lisas y el infiltrado inflamatorio, cambios que ya son independientes de los valores de ácido úrico, dando lugar al desarrollando una HTA sal-sensible (*Feig DI y cols, 2008*).

Los resultados de este trabajo muestran asociación entre los cambios de la PA en los niños y adolescentes con exceso de masa grasa, sobre todo el incremento de la PAS ambulatoria, con la condición de insulinoresistencia y la hiperuricemia. Esto podría ser un estadio inicial de HTA, acompañado de otros factores de RCV. La incorporación del ácido úrico en las determinaciones habituales en la población pediátrica de mayor riesgo ayudaría a decidir cuáles sería los niños y adolescentes obesos candidatos a realizar la monitorización ambulatoria de la PA.

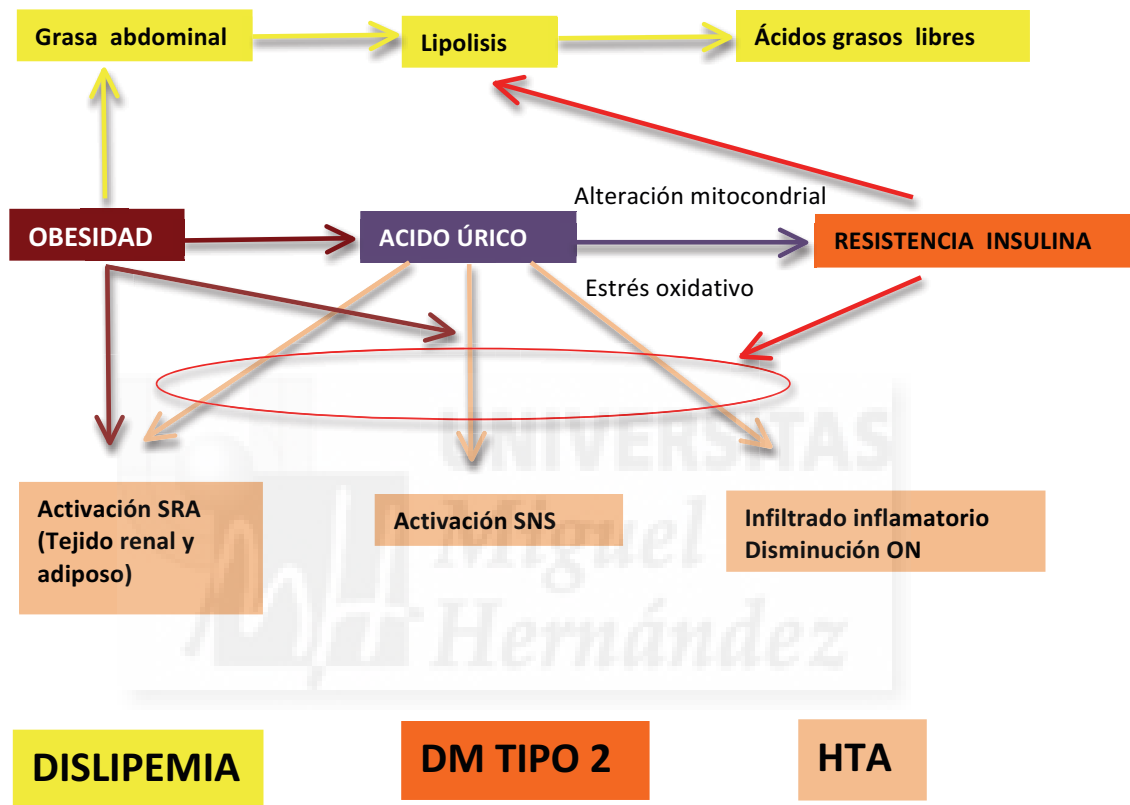


Fig 1. Relación del ácido úrico con la obesidad, factores hemodinámicos y metabólicos.

7.CONCLUSIONES



- Conclusiones -

- 1) El grado de obesidad y la distribución de la grasa corporal influyen de forma directa en los valores de ácido úrico.
- 2) La monitorización ambulatoria de la presión arterial demuestra superioridad frente a la presión arterial clínica en el estudio de los factores hemodinámicos y su relación con el ácido úrico.
- 3) Las presiones arteriales sistólicas de 24 horas son las que aportan una información más relevante en el estudio de la obesidad y su relación con el ácido úrico, facilitando la identificación de los obesos con mayor riesgo cardiovascular.
- 4) El ácido úrico tiene un papel relevante en el desarrollo de la insulinoresistencia.
- 5) En presencia de obesidad, el ácido úrico muestra un efecto en las alteraciones lipídicas encontradas.
- 6) En presencia de alteraciones de presión arterial, hidrocarbonadas y lipídicas el ácido úrico es un denominador común a todos estos factores de riesgo cardiovascular.
- 7) La valoración del ácido úrico contribuye a una mejor aproximación al conocimiento de los fenotipos intermedios en el estudio del riesgo cardiovascular en época pediátrica.
- 8) El estudio del ácido úrico aporta información relevante en relación con el riesgo cardiovascular en los niños obesos, y por lo tanto, debe incluirse dentro de las determinaciones rutinarias como factor de riesgo cardiovascular.

8.BIBLIOGRAFIA



-Bibliografía-

Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Estrategia Naos. Estrategia para la nutrición, actividad física y prevención de la obesidad. Madrid 2005.

Ahrén B, Larsson H. Quantification of insulin secretion in relation to insulin sensitivity in nondiabetic postmenopausal women. *Diabetes* 2002; 52 Suppl 1: 202 – 211.

Akerblom HK, Viikari J, Raitakari OT, Uhari M. Cardiovascular Risk in Young Finns Study: general outline and recent developments. *Ann Med.* 1999; 31 Suppl 1: 45-54.

Albareda M, Rodríguez-Espinosa J, Murugo M, de Leiva A, Corcoy R. Assessment of insulin sensitivity and beta-cell function from measurements in the fasting state and during an oral glucose tolerance test. *Diabetología* 2000; 43: 1507 – 1511.

Alper AB Jr, Chen W, Yau L, Srinivasan SR, Berenson GS, Hamm LL. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: The Bogalusa Heart Study. *Hypertension* 2005; 45: 34-38.

Aranceta-Bartrina J, Serra-Majem L, Foz-Sala M, Moreno-Esteban B; Grupo Colaborativo SEEDO. Prevalencia de obesidad en España. *Med Clin (Barc).* 2005; 125(12): 460-6.

Aranceta J, Foz M, Gil B, Jover E, Mantilla T, Millán J et al. Documento de Consenso: obesidad y riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl* 2003; 15: 196 – 233.

Armellini F, Zamboni M, Rigo L y cols. The contribution of sonography to the measurement of intra-abdominal fat. *J Clin Ultrasound* 1990; 18: 563-567.

Arnold B, Alper Jr, Wei Chen, Lillian Yau, Sathanur RS, Gerald SB, L. Lee Hamm. Childhood Uric acid predicts adult blood pressure: The Bogalusa Heart Study. *Hypertension* 2005; 45: 34-8

Arslanian SA, Kalhan SC. Correlations between fatty acid and glucose metabolism. Potential explanation of insulin resistance of puberty. *Diabetes* 1994; 43: 908 – 914.

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

Aviv A. The role of Ca, protein kinase and the Na⁺H⁺ antiporter in the development of hypertension and insulin resistance. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1049-1063

Axerol L. Insulin, prostaglandins, and the pathogenesis of hypertension. *Diabetes* 1991; 40: 1223-1227

Balakrishnan VS, Coles GA, Williams JD. A potential role for endogenous adenosine in control of human glomerular and tubular function. *Am J Physiol.* 1993; 265: F504-F510

Balakrishnan VS, Coles GA, Williams JD. Effects of intravenous adenosine on renal function in healthy human subjects. *Am J Physiol.* 1996; 271: F374-F381

Bao W, Srinivasan SR, Berenson GS. Persistent elevation of plasma insulin levels is associated with increased cardiovascular risk in children and Young adults: the Bogalusa Heart Study. *Circulation.* 1996; 93: 54-59.

-Bibliografia-

Barker D, Winter PD, Osmond C. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989;11:577-580

Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 1989;298:564-7

Baker JL, Olsen LW, Sorensen TIA. Childhood Body-Mass and The Risk of coronary Heart Disease in Adulthood. *N Engl J Med* 2007;357:2329- 37

Bakker SJ, Gans RO, ter Maaten JC, Teerlink T, Westerhoff HV, Heine RJ. The Potential Role of adenosine in the pathophysiology of insulin resistance syndrome: Atherosclerosis. 2001;155(2):283-90.

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.

Barlow SE, Dietz WH. Obesity evaluation and treatment: Expert committee recommendations. The Maternal and Child Health Bureau, health Resources and Services Administration and the Department of Health and Human Services. *Pediatrics*. 1998;102:E29

Berenson GS, Srinivasan RS, Bao W, Newman WP III, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart study. *N Engl J Med*. 1998;338:1650-56.

Bergman RN, Phillips LS, Cobelli C. Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and β – cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. *J Clin Invest* 1981; 68: 1456 – 67.

Bibbins-Doming K, Coxson P, Pletcher MJ, Lightwood J, Goldman L. Adolescent Overweight and Future Adult Coronary Heart Disease. *N Engl J Med* 2007;357:2371-9.

Bonnard C, Durand A, Peyrol S, Chanseaux E, Chauvin MA, Morio B, et al. Mitochondrial dysfunction results from oxidative stress in the skeletal muscle of diet-induced insulin-resistant mice. *J Clin Invest*. 2008;118(2):789-800.

Bornfeldt KE, Arnquist HJ, Capron L. In vivo proliferation of rat vascular smooth muscle in relation to diabetes mellitus insulin-like growth factor I and insulin. *Diabetologia* 1992;35:104-8.

Brambilla P, Bedogni G, Moreno LA, Goran MI, Gutin B, Fox KR, et al. Crossvalidation of anthropometry against magnetic resonance imaging for the assessment of visceral and subcutaneous adipose tissue in children. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30:23-30.

Brambilla P, Manzoni P, Sironi S, Simone P, Del Maschio A, di Natale B, et al. Peripheral and abdominal adiposity in childhood obesity. *Int J Obes* 1994; 18:795-800.

Bray GA, Delany JP, Volaufova J, Harsha DW, Champagne C. Prediction of body fat in 12-year-old African American and White: evaluation of methods. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(5).

-Bibliografía-

Bremer AA, Mietus-Snyder M, Lustig RH. Toward a unifying hypothesis of metabolic síndrome. *Pediatrics* 2012;129:557-70.

Brenner BM, Garcia DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure: less of one, more the other? *Am J Hypertens* 1988;1:335-47

Brown CM, Dulloo AG, Yepuri G, Montani JP. Fructose ingestión acutely elevates blood pressure in healthy Young humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008;294:R730-R737.

Cannon PJ, Stason WB, Demartini FE, Sommers SC, Laragh JH. Hyperuricemia in primary and renal hypertension. *N Engl J Med* 1966;275:457-64.

Caprio S, Broson M, Sherwin RS, Rife F, Tamborlane WV 1996 Co-existence of severe insulin resistencia and hiperinsulinaemia in pre-adolescent obese children. *Diabetologia* 39:1489-97.

Caprio S, Hyman LD, McCarthy S, Lange R, Broson M, Tamborlane WV. Fat distribution and cardiovascular risk factors in obese adolescent girls: importance of the intraabdominal fat depot. *Am J Clin Nutr.* 1996;64:12-17.

Carlyle M, Jones OB, Kuo JJ, Hall JE. Chronic cardiovascular and renal actions of leptin: role of adrenergic activity. *Hypertension.* 2002;39:496-501.

Carrascosa A, Fernández JM, Ferrández A, López-Siguero JP, López D, Sánchez E, Grupo Colaborador. Estudios españoles de crecimiento 2010. Disponible en: <http://www.estudiosdecrecimiento.es/estudio-transversal-publicaciones.html>. Acceso el 10 de mayo 2013.

Chaves FJ, Corella D, Blesa S, et al. Xanthine oxidoreductase polymorphisms: influence in blood pressure and oxidative stress levels. *Pharmacogenet Genomics* 2007;17:589-96.

Chen W, Srinivasan Sr, Elkasabany A, Berenson GS. Cardiovascular risk factors clustering features of insulin resistance síndrome (Syndrome X) in a biracial (black-white) population of children, adolescents, and young adults. The Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol.* 1999;150:667-74.

Chi C, Wang Y, Wilson D, Robinson T. Definition of metabolic síndrome in preadolescent girls. *J Pediatr.* 2006;148:788-92.

Chinn S. Definitions of childhood obesity: current practice. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60(10):1198-1194.

Christakis NA, Fowler JH. The spread of obesity in a large social network 32 years. *N Engl J Med.* 2007. Jul 26;357(4):370-9.

Civitarese EA, Ravussin E. Mitochondrial energetics and insulin resistance. *Endocrinology.* 2008;149(3):950-54.

-Bibliografía-

Clarke WR, Woolson RF, Lauer RM. Changes in ponderosity and blood pressure in childhood: The Muscatine Study. *Am J Epidemiol* 1986;124:195-206.

Commission of the European communities. White paper on A Strategy for Europe on Nutrition, Overweight and Obesity related health issues Brussels, 30.5.2007.

Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*.2000;320:1240-3.

Colino E, Lecumberri B, Revenga M, de Bobadilla F, Barrio R, Alonso M. Evaluación de la resistencia a la insulina en niños y adolescentes obesos. *An Esp Pediatr* 2002; 56(s4): 151 – 51.

Colomer Revuelta, J. Prevención de la obesidad infantil. Recomendación. En Recomendaciones PrevInfad / PAPPs. Actualizado octubre 2004. Disponible en http://www.aepap.org/previnfad/rec_obesidad. Acceso el 22 de abril del 2013.

Conselleria de Sanitat. Plan de Salud de la Comunidad Valenciana 2010-2013. Valencia: Conselleria de sanitat;2011. Disponible en: http://www.san.gva.es/documents/153218/167779/III_Plan_de_Salud_10_13.pdf. Acceso el 22 de abril del 2013.

Costa A, Iguala I, Bedini J, Quinto L, Conget I: Uric acid concentration in subjects at risk of type 2 diabetes mellitus: relationship to components of the metabolic syndrome. *Metabolism* 2002;51:372-75.

Cremades B, Tacons J, Álvarez V, Rodríguez C, Torró I, Lurbe E. Impacto de la obesidad y la distribución de la grasa abdominal en la presión arterial ambulatoria en niños. *An Esp Pediatr* 1997; s93: 90 – 90.

Daniels SR, Loggie JMH, Burton T, Kaplan S. Difficulties with ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents. *J Pediatr* 1987;111:397-400.

Daniels SR, Khoury PR, Morrison JA. The utility of body mass index as a measure of body fatness in children and adolescents: differences by race and gender. *Pediatrics* 1997; 99: 804 -07.

Daniels SR, Khoury PR, Morrison JA. Utility of different measures of body fat distribution in children and adolescents. *Am J Epidemiol* 2000;152:1179-84.

DeFronzo RA. The effect of insulin on renal sodium metabolism: a review with clinical implications. *Diabetologia*. 1981;21:165-71.

Dehghan A, Van Hoek M, Sijbrands EJ, Hofman A, Witteman JC. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:361-2

De Paula RB, da Silva AA, Hall JE. Aldosterone antagonism attenuates obesity-induced hypertension and glomerular hyperfiltration. *Hypertension*. 2004;43:41-47.

-Bibliografía-

Dietz WH, Robinson TN. Use of body mass index (BMI) as a measure of overweight in children and adolescents. *J Pediatr* 1998; 132: 191 – 193.

Dyer AR, Liu K, Walsh M, Kiefe C, Jacobs DR Jr, Bild DE. Ten-year incidence of elevated blood pressure and its predictors: the CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. J Hum Hypertens.* 1999 Jan;13(1):13-21.

Ehrhart-Bornstein M, Lamounier-Zepter V, Schraven A, Langenbach J, Willenberg HS, Barthel A, Hauner H, McCann SM, Scherbaum WA, Bornstein SR. Human adipocytes secrete mineralocorticoid-releasing factors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100:14211-14216.

Ferrández A; Baguer L; Labarta JI, Labena C; Mayayo E; Puga B; Rueda C; Ruiz-Echarri M: Longitudinal Study of Normal Spanish Children from birth to adulthood: anthropometric, pubertal, radiological and intellectual data. *Pediatric Endocrinology Reviews* 2005; 2 (suppl 4): 425-42.

Ferrández-Longás A, Mayayo E, Labarta JI, Bagué L, Puga B, Rueda C et al. Estudio longitudinal de crecimiento y desarrollo. Centro Andrea Prader. Zaragoza 1980-2002. En *ERGON*, Editores. Patrones de crecimiento y desarrollo en España. Atlas de gráficas y tablas. Madrid:2004. p. 61-115.

Feig DI, Johnson RJ Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension* 2003;42:247-252.

Feig DI, Nakagawa T, Karumanchi SA, et al. Uric acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension. *Kidney Int* 2004;66:281-7

Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008;359:1811-1821.

Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on the blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension. *JAMA* 2008;300:924-32.

Fields DA, Goran MI. Body composition techniques abd the four-compartment model in children. *J Appl Physiol.*2000;89(2):613-20.

Finch J, Mu W, Parra G, Nakagawa T, Johnson Rj: Hyperuricemia induces endothelial dysfunction in rats (Abstract). *J Am Soc Nephrol* 14:143A,2003.

Flodmark CE, Sveger T, Nilsson-Ehle P. Waist measurement correlates to a potentially atherogenic lipoprotein profile in obese 12-14-year-old children. *Acta Paediatr* 1994; 83:941-45.

Folk B. Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev* 1982;62:347-504.

Ford ES, Li C, Cook S, Choi HK. Serum concnetration of uric acid and the metabolic síndrome among US children and adolescents. *Circulation* 2007;115:2526-32.

Forriol F, Rother P. Comportamiento de cuatro índices ponderales con relación al peso y a la altura desde los tres a los diecisiete años. *An Esp Pediatr* 1990; 33: 359 – 61.

-Bibliografía-

Franco MC, Christofalo DM, Sawaya AL, Ajzen SA, Sesso R. Effects of low birth weight in 8- to 13-year-old children: implications in endothelial function and uric acid levels. *Hypertension* 2006;48:45-50.

Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 1999;103:1175-82.

Freedman DS, Mei Z, Srinivasan SR, Berenson GS, Dietz WH. Cardiovascular risk factors and excess adiposity among overweight children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *J Pediatr*. 2007;150(1):12-17.e2.

Freedman DS, Sherry B. The validity of BMI as an indicator of body fatness and risk among children. *Pediatrics* 2009;124 Suppl 1:S23-34.

Freedman DS, Thornton JC, Mei Z, Wang J, Dietz WH, Pierson RN Jr, et al. Height and adiposity among children. *Obes Res*. 2004;12(5):846-853.

Freedman DS, Wang J, Maynard LM, Thornton JC, Mei Z, Pierson RN, et al. Relation of BMI to fat and fat-free mass among children and adolescents. *Int J Obes (Lond)*. 2005;29(1):1-8.

Fundación Thao. Programa de prevención de la obesidad infantil en los municipios. Disponible en: <http://www.Thaoweb.com/es/publicaciones/estudio-longitudinal-5-municipios-piloto-thao-2007-2011>. Acceso el 2 de mayo del 2013.

Fujita H, Matsuoka S, Awazu M. Ambulatory blood pressure in prehypertensive children and adolescents. *Pediatr Nephrol*. 2012 Aug;27(8):1361-7.

Garbagnati E, Boschetti M. Uric acid homeostasis in lean and obese girls during pubertal development. *Metabolism* 1994;43:819-21.

Garbagnati E. Urate changes in lean and obese boys during pubertal development. *Metabolism* 199;45:203-25.

García M, Ramos I, Caldera J, Mulas-Granados C, Maroto R, Plaza M, et al. El reto de la obesidad infantil. La necesidad de una acción colectiva. Informe Julio 2011. Disponible en http://www.fundacionideas.es/sites/default/files/pdf/I-El_Reto_de_la_obesidad_infantil-pol.pdf. Acceso el 12 de enero del 2013.

Geiss HC, Parhofer KG, Schwandt P. Parameters of childhood obesity and their relationship to cardiovascular risk factors in healthy prepubescent children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 830 – 37.

Gil-Campos M, Aguilera CM, Cañete R y Gil A. Uric acid associated with features of insulin resistance syndrome in obese children at prepubertal age. *Nutr Hosp*. 2009;24(5):607-13.

Goodfrien TL, Ball DL, Egan BM, Campbell WB, Nithipatikom K. Epoxy-keto derivative of linoleic acid stimulates aldosterone secretion. *Hypertension*. 2004;43:358-63.

-Bibliografía-

Goodfriend TL, Calhoun DA. Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldosterone: theory and therapy. *Hypertension*. 2004;43:518-24.

González CA; Pera G, Agudo A. Factores asociados a la acumulación de grasa abdominal estimada mediante índices antropométricos. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 401-06.

Grassi G, Dell'Oro R, Quarti-Trevano F, Scopelliti F, Seravalle G, Paleari F, et al. Neuroadrenergic and reflex abnormalities in patients with metabolic syndrome. *Diabetologia*. 2005 Jul;48(7):1359-65.

Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F, Scopelliti F, Dell'Oro R, Bolla G, et al. Excessive sympathetic activation in heart failure with obesity and metabolic syndrome: characteristics and mechanisms. *Hypertension*. 2007 Mar;49(3):535-41.

Grupo Cooperativo Español para el Estudio de los Factores de Riesgo Cardiovascular en la Infancia y Adolescencia. Factores de riesgo cardiovascular en la infancia y adolescencia en España. Estudio RICARDIN II: Valores de referencia. *An Esp Pediatr* 1995; 43: 11 – 17.

Hall JE, Brands MW, Henegar JR. Mechanism of hypertension and kidney disease in obesity. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;892:91-107.

Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension*. 2003;41:625-33.

Havel PJ. Dietary fructose: implications for dysregulation of energy homeostasis and lipid/carbohydrate metabolism. *Nutr Rev* 2005;63:133-57

Hernández M, Castellet J, García M, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruiz I, et al. Curvas de crecimiento. Instituto de Investigación sobre crecimiento y desarrollo. Bilbao: Fundación Orbeagozo;1988.

Himes JH, Dietz WH. Guidelines for overweight in adolescent preventive services: recommendations from an expert committee: the Expert Committee on Clinical Guidelines for Overweight in Adolescent Preventive Services. *Am J Clin Nutr*. 1994;59:307-16.

Hongo M, Hidaka H, Sakaguchi S, Nakanishi K, Ichikawa M, Hirota N, et al. Association between serum uric acid levels and cardiometabolic risk factors Japanese junior high school students. *Circulation Journal* 2010;74:1570-7.

Horton JD, Goldstein J, Brown MS. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest*. 2002;109(9):1125-31.

Hozawa A, Folsom AR, Ibrahim H, Nieto FJ, Rosamond WD, Shahar E. Serum uric acid and risk of ischemic stroke: the ARIC Study. *Atherosclerosis*. 2006 Aug;187(2):401-7.

Hubert HB, Feinleib M, Mcnamara PM, Catelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-years-follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983;67:968-77.

-Bibliografía-

Hu RM, Levin ER, Pedram A, Frank HJL. Insulin stimulates production and secretion of endothelium from bovine endothelial cells. *Diabetes* 1993;42:351-58.

Hrebicek J, Janout V, Malincikova J, Horakova D, Cizek L. Detection of insulin resistance by quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 144 – 47.

Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001;24:683-9.

Jiang X, Srinivasan SR, Bao W, Berenson GS. Association of fasting insulin with longitudinal changes in blood pressure in children and adolescents: the Bogalusa heart Study. *Am J Hypertens*. 1993;6:564-9.

Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, et al. Is there a pathogenetic role for uric in hypertension and cardiovascular and renal disease?. *Hypertension*. 2003;41:1183-90.

Johnson RJ, Rodriguez-Iturbe B, Scheriener GF, Herrera-Acosta J: Hypertension: A microvascular and tubulointerstitial disease. *J Hypertens* 20(Suppl 3):S1-S7, 2002.

Johnson RJ, Segal MS, Sautin Y, Nakagawa T, Feig DI, Kang DH, et al. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2007;86:899-906.

Jonhson RJ, Segal MS, Srinivas T, Ejaz A, Mu W, Roncal C, et al. Essential hypertension, progressive renal disease, and uric acid: a pathogenetic link? *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1909-19.

Jones DP, Richey PA, Alpert BS, Li R. Serum uric and ambulatory blood pressure in children with primary hypertension. *Pediatr Res* 2008;64:556-61.

Jones DW. Body weight and blood pressure. Effects of weight reduction on hypertension. *Am J Hypertens* 1996;9:50-54.

Jossa F, Farinara E, Panico S, Krogh V, Celentano E, Galasso R, et al. Serum uric acid and hypertension: the Olivetti heart study. *J Hum Hypertens*. 1994 Sep;8(9):677-81.

Jover E. Índice cintura/cadera. Obesidad y riesgo cardiovascular. *An Med Intern* 1997; 14: 1-2.

Julius S, Gudbrandsson T, Jamerson K, Andersson O. The interconnection between sympathetics, microcirculation, and resistance in hypertension. *Blood Press*. 1992;1:9-19.

Kahn HS, Austin H, Williamson DF, Arensberg D. Simple anthropometric indices associated with ischemic heart disease. *J Clin Epidemiol* 1996; 49:1017-24.

Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, Boyko EJ, Bergman RN, Schwartz MW et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and β – cell function in human subjects: evidence for a hyperbolic function. *Diabetes* 1993; 42: 1663 – 72.

-Bibliografia-

Kanellis J, Watanabe S, Li JH, Kang DH, Li P, Nakagawa T, et al. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension* 2003; 41:1287-93.

Kang DH, Nakagawa T, Feng L, Johnson RJ. Nitric oxide modulates vascular disease in the remnant kidney model. *Am J Pathol* 2002, 161:239-248.

Kang DH, Nakagawa T, Feng L, Watanabe S, Han L, Mazzali M, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2888-97.

Kannel WD, Anderson K, Wilson PWF. Secular blood pressure trends in normotensive persons: the Framingham study. *Am Heart J* 1993;125:1154-58.

Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G et al. Quantitative insulin check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *JCEM* 2000; 85: 2402 – 10.

Kelly AS, Wetzsteon RJ, Kaiser DR, Steinberger J, Bank AJ, Dengel DR. Inflammation, insulin, and endothelial function in overweight children and adolescents: the role of exercise. *J Pediatr*. 2004;145:731-36.

Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek M, Yazici M. Homeostasis Model Assessment is more reliable than fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005;115:500-3.

Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, Nakagawa T, Roncal C, Mu W, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int* 2005;67:1739-1742.

Klein R, Klein BE, Cornoni JC, Maresky J, Cassel JC, Tyroler HA. Serum uric acid. Its relationship to coronary heart disease risk factors and cardiovascular disease, Evans County, Georgia. *Arch Intern Med* 1973;132:401-10.

Koester RS, Hunter GR, Snyder S, Khaled MA, Berland LL. Estimation of computerized tomography derived abdominal fat distribution. *Int J Obes* 1992; 16:543-54.

Koplan JP, Liverman CT, Kraak VI; Committee on Prevention of Obesity in Children and Youth. Preventing childhood obesity: health in the balance: executive summary. *J Am Diet Assoc*. 2005 Jan;105(1):131-8.

Krebs NF, Himes JH, Jacobson D, Nicklas TA, Guilday P, Styne D. Assessment of child and adolescent overweight and obesity. *Pediatrics*. 2007;120(suppl 4):S193-S228.

Krebs NF, Jacobson MS, American Academy of Pediatrics. Prevention of pediatric overweight and obesity. *Pediatrics*. 2003;112:424-30.

Krishnan E, Kwok CK, Schumacher HR, Kuller L. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. *Hypertension* 2007;49:298-303.

-Bibliografía-

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

Kunsch C, Medford RM. Oxidation-sensitive transcription and gene expression in atherosclerosis. In: Keaney JF, ed. *Oxidative Stress and Vascular Disease*. Boston, Mass: Kluwer; 2000:135-54.

Lansberg L. Diet, obesity and hipertensión: A hipótesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptative thermogenesis. *Q J Med* 1986;61:1081-90.

Landsberg L, Krieger DR. Obesity, metabolism and sympathetic nervous system. *Am J Hypertens* 1989;2(suppl2):125S-132S.

Law CM, Barker DJP, Bull AR, Osmond C. Maternal and fetal influences on blood pressure. *Arch Dis Child* 1991;66:1291-95.

Law CM, de Swiet M, Osmond C, Fayers PM, Barker DJP, Crudas AM, et al. Initiation of hypertension in utero and its amplification throughout life. *BMJ* 1993;306:24-28.

Lechin F, van der Dijs B. Central nervous system circuitry involved in the hyperinsulinism syndrome. *Neuroendocrinology*. 2006;84(4):222-34.

Lee S, Bacha F, Gungor N, Arslanian SA. Waist circumference is an independent predictor of insulin resistance in black and white youths. *J Pediatr*. 2006;148:188-94.

Lim JS, Mietus-Snyder M, Valente A, Schwars JM, Lustig RH. The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(5):251-64.

Lissau I, Overpeck MD, Ruan J, Due P, Holstein BE, Hediger ML. Body mass index and overweight in adolescents in 13 European countries, Israel, and the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 27 – 33.

López de Fez CM, Gaztelu MT, Rubio T, Castaño A. Mecanismos de hipertensión en obesidad. *An Sist Sanit Navar*. 2004 May-Aug;27(2):211-9.

Lughetti, Bedogni G, Ferrari M, Pagliato E, Manzieri AM, De Simone M, Battistini N, et al. Is fasting insulin associated with blood pressure in obese children? *Ann Hum Biol*. 2000;27:499-506.

Lurbe E, Alvarez V, Liao Y, Taconis J, Cooper R, Cremades B, et al. The impact of obesity and body fat distribution on ambulatory blood pressure in children and adolescents. *Am J Hypertens* 1998; 11: 418 – 424.

Lurbe E, Cifkova R, Cruick JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, et al. Manejo de la hipertensión arterial en niños y adolescentes: recomendaciones de la sociedad europea de hipertensión. *Hipertens riesgo vasc*. 2010;27(2):47-74.

Lurbe E, Redón J. Assessing ambulatory blood pressure in renal diseases: facts and concerns. *Nephrol Dial Transpl* 1999;14:2564-68.

-Bibliografía-

- Lurbe E, Redón J, Liao Y, Tacons J, Cooper R, Alvaez V. Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive children. *J Hypertens* 1994;12:1417-23.
- Lurbe E, Redón J, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, Batlle DC. Altered blood pressure during sleep in normotensive subjects with type I Diabetes. *Hypertension* 1993;21:227-35.
- Lurbe E, Redón J, Tacons J, Alvarez V. Presión arterial ambulatoria en niños normotensos. *Med Clin* 1995;104:6-10.
- Lurbe E, Thijs L, Redón J, Alvarez V, Tacons J, Staessen J. Diurnal blood pressure curve in children and adolescents. *J Hypertens* 1996;14:41-46.
- Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2002 Sep12;347(11):797-805.
- Lurbe E, Simón J, Alvarez V. Monitorización ambulatoria de la presión arterial en niños. *Nefrología* 1991;XI(2):144-49.
- Lurbe E, Sorof JM, Daniels SR. Clinical and research aspects of ambulatory blood pressure monitoring in children. *J Pediatr* 2004; 144: 7 – 16.
- Lurbe E, Torro I, Aguilar F, Alvarez J, Alcon J, Pascual JM, et al. Added Impact of obesity and insulin resistance in nocturnal blood pressure elevation in children and adolescents. *Hypertension* 2008;51:635-41.
- Lurbe E, Torro I, Alvarez V, Nawrot T, Paya R, Redon J, et al. Prevalence, persistence, and clinical significance of masked hypertension in youth. *Hypertension* 2005; 45:493-8.
- Macedo ME, Trigueiros D, de Freitas F. Prevalence of high blood pressure in children and adolescents. Influence of obesity. *Rev Port Cardiol*.1997;16:27-8.
- Maffeis C, Pietrobelli A, Grezzani A, Provera S, Tato L. Waist circumference and cardiovascular risk factors in prepubertal children. *Obes Res* 2001; 9: 179 – 87.
- Marriot BP, Olsho L, Hadden L, Connor P. Intake of added sugars and selected nutrients in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2006. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2010;50(3):228-58.
- Cruz ML, Huang TT, Johnson MS, Gower BA, Goran MI. Insulin Sensitivity and Blood Pressure in Black and White Children. *Hypertension*.2002;40(1):18-22
- Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. *Diabetes Care* 1999; 22: 1462 – 70.
- Matsumoto M, Han S, Kitamura T, Accili D. Dual role of transcription factor FoxO1 in controlling hepatic insulin sensitivity and lipid metabolism. *J Clin Invest*. 2006;116(9):2464-72.

-Bibliografía-

Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Taylor B, Treacher D, Turner R. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*.1985;28:412-19.

Massiera F, Bloch-Faure M, Ceiler D, Murakami K, Fukamizu A, Gase JM, et al. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. *FASEB J*.2001;15:2727-29.

Masuzaki H, Yamamoto H, Kenyon CJ, Elmquist JK, Morton NM, Paterson JM, et al. Transgenic amplification of glucocorticoid action in adipose tissue causes high blood pressure in mice. *J Clin Invest*. 2003;112:83-90.

Maynard LM, Wisemandle W, Roche AF, Chumlea WC, Guo SS, Siervogel RM. Childhood body composition in relation to body mass index. *Pediatrics* 2001; 107: 344 – 50.

Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel cristal-independent mechanism. *Hypertension* 2001;38: 1101-6.

Mazzali M, Kanellis J, Han L, Feng L, Xia YY, Chen Q, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriolopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;282:991-7.

Mei Z, Grummer-Strawn M, Pietrobelli A, Goulding A, Goran MI, Dietz WM. Validity of body mass index compared with other body-composition screening indexes for the assessment of body fatness in children and adolescents. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 978 – 85.

Mercuro G, Vitale C, Cerquetani E, Zoncu S, Deidda M, Fini M, et al. Effect of hyperuricemia upon endothelial function in patients at increased cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2004;94:932-5.

Mikhail N, Golub MS, Tuck ML. Obesity and hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 1999;42:39-58.

Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Estrategia naos. Estudio de prevalencia de obesidad infantil “Aladino”. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. 2011. Disponible en:
<http://www.naos.aesan.mssi.gob.es/naos/ficheros/ficheros/investigacion/ALADINO.pdf>.
Acceso el 22 de abril del 2013.

Ministerio de sanidad servicios sociales e igualdad. Estrategia naos. Programa Perseo. Guía sobre obesidad infantil para profesionales sanitarios de atención primaria. 2007.Disponible en:http://www.perseo.aesan.msps.os/docs/docs/guía/guía_obesidad_infantil_profesionales_sanitarios_atencion_primaria.pdf. Acceso el 26 de noviembre del 2012.

Montalbán J. Índice cintura/cadera, obesidad y estimación del riesgo cardiovascular en un centro de salud de Málaga. *Medicina de Familia* 2001;2: 208-15.

-Bibliografía-

Moran A, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Cohen P, Hong CP, Prineas R, et al. Association between the insulin resistance of puberty and the insulin-like growth factor-1/growth hormone axis. *J Clin Endocrinol Metab.*2002;87:4817-20.

Moran A, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Hong CP, Prineas R, Luepker R, et al. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes.*1999;48:2039-44.

Moreno LA, Fleta J, Mur L, Feja C, Rodriguez G, Sarria A, et al. Distribución de la grasa en niños y adolescentes de ambos sexos. *An Esp Pediatr* 1998;49:135-9.

Morgenstern B. Blood pressure, hypertension and ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents. *Am J Hypertens* 2002;15(2 Pt 2):64S-66S.

Morrison JA, Barton BA, Biro FM, Daniels SR, Sprecher DL. Overweight, fat patterning, and cardiovascular disease risk factors in black and white boys. *J Pediatr.* 1999;135:451-57.

Morse SA, Bravo PE, Morse MC, Reisin E. The heart in obesity-hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2005 Jul;3(4):647-5.

Must A, Dallal GE, Dietz WH. Reference data for obesity: 85th and 95th percentiles of body mass index (wt/ht²) and triceps skinfold thickness. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 839 – 46.

Nagahama K, Inoue T, Iseki K, Touma T, Kinjo K, Ohya Y, Takishita S. Hyperuricemia as a predictor of hypertension in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertens Res.* 2004 Nov;27(11):835-41.

Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, Tuttle KR, Short RA, Glushakova O, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal* 2006;290:F625-31.

Nakanishi N, Okamoto M, Yoshida H, Matsuo Y, Suzuki K, Tatara K. Serum uric acid and risk for development of hypertension and impaired fasting glucose or Type II diabetes in Japanese male office workers. *Eur J Epidemiol.* 2003;18(6):523-30.

Ogden CL, Kuczmarski RJ, Flegal KM, Mei Z, Guo S, Wei R, et al. Centers for disease control and prevention 2000 growth charts for the united states: improvements to the 1977 National Center for Health Statistics versión. *Pediatrics.*2002;109(1):45-60.

OMS. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet.* 2004; 10;363(9403):157-63.

OMS. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Informe de un grupo científico de la OMS. Ginebra: OMS;2000. Serie informes técnicos;894.

Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, Savastano S, Lombardi G, Colao A. Cardiovascular complications of obesity in adolescents. *J Endocrinol Invest.*2007 Jan;30(1):70-80.

Pacifico L, Cantisani V, Anania C, Bonaiuto E, Martino F, Pascone R, et al. Serum uric acid and its association with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in obese children. *Eur j Endocrinol* 2009;160:45-52.

-Bibliografía-

Paidós' 84. Estudio epidemiológico sobre nutrición y obesidad infantil. 1ª ed. Madrid: Gráficas Jogamar, 1985.

Passwell J, Modan M, Brish M, Orda S, Boichis H. Fractional excretion of uric acid in infancy and childhood. Index tubular maturation. *Arch.Dis.Child* 1974;49:878-82.

Perseghin G, Caumo A, Caloni M, Testolin G, Luzi L. Incorporation of the fasting plasma FFA concentration into QUICKI improves its association with insulin sensitivity in nonobese individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4776 – 81.

Pontremoli R, Zavaroni I, Mazza S, Battezzati M, Massarino F, Tixianello A et al. Changes in blood pressure, plasma triglyceride and aldosterone concentration, and red cell cation concentration in patients with hyperinsulinemia. *Am J Hypertens* 1991;4:159-63.

Potau N, Williams R, Ong K, Sánchez-Ufarte C, de Zegher F, Ibáñez L et al. Fasting insulin sensitivity and post-oral glucose hyperinsulinaemia related to cardiovascular risk factors in adolescents with precocious pubarche. *Clin Endocrinol (Oxford)* 2003; 59: 756 – 62.

Power C, Lake JK, Cole TJ. Measurement and long-term health risks of child and adolescents fatness. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21: 507 – 26.

Prentice AM. Body mass index standards for children. Are useful for clinicians but not for yet for epidemiologists. *BMJ* 1998; 317: 1401 – 02.

Price KL, Sautin YY, Long DA, Zhang L, Miyazaki H, Mu W, Endou H, Johnson RJ. Human vascular smooth muscle cells express a urate transporter. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Jul;17(7):1791-5.

Qing H, Ding ZY, Fong DYT, Karlberg J. Blood pressure is associated with body mass index in both normal and obese children. *Hypertensión* 2000; 36: 165 – 70.

Quiñones Galvan A, Natali A, Baldi S, Frascerra S, Sanna G, Ciociaro D, et al. Ferrannini E. Effect of insulin on uric excretion in humans. *Am J Physiol.* 1995 Jan;268(1 Pt 1):E1-5.

Radikova Z. Assessment of insulin sensitivity/resistance in epidemiological studies. *Endoc Reg* 2003; 37: 189 – 94.

Radziuk J. Insulin sensitivity and its measurements: structural commonalities among the methods. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4426 – 33.

Rahmouni K, Correia ML, Haynes WG, Mark AL. Obesity-associated hypertension: new insights into mechanism. *Hypertension.* 2005;45:9-14.

Rahmouni K, Haynes WG, Morgan DA, Mark AL. Selective resistance to central neural administration of leptin in agouti obese mice. *Hypertension.* 2002;39:486-90.

Redon J. Hypertension in obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2001 Oct;11(5):344-53.

-Bibliografia-

Reinehr T, Andler W. Changes in the atherogenic risk factor profile according to degree of weight loss. *Arch Dis Child* 2004; 89: 419 – 22.

Reinehr T, Kiess, Kapellen T, Andler W. Insulin Sensitivity Among Obese Children and Adolescents, According to Degree of Weight Loss. *Pediatrics* 2004;114:1569-73.

Rocchini AP, Katch V, Anderson J, Hinderliter J, Becque D, Martin M, Marks CH. Blood pressure in obese adolescents: effect of weight loss. *Pediatrics* 1988;82:16-23.

Rocchini AP, Katch V, Kveselis D, Moorehead C, Martin M, Lampman R, et al. Insulin and renal sodium retention in obese adolescents. *Hypertension*. 1989;14:367-74.

Rocchini AP, Key J, Bondie D, Chico R, Moorehead C, Katch V, et al. The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. *N Engl J Med*. 1989;321:580-85.

Rocchini AP, Moorehead C, DeRemer S, Goodfriend TL, Ball DL. Hyperinsulinemia and the aldosterone and pressor responses to angiotensin II. *Hypertension* 1990; 15:861-66.

Rocchini AP. Obesity hypertension. *Am J Hypertens*. 2002;15:50S-52S.

Rolland-Cachera MF, Deheger M, Bellisle F. Définition actuelle et évolution de la fréquence de l'obésité chez l'enfant. *Cah Nutr Diét* 2001; 36: 108 – 12.

Rolland-Cachera MF, Deheger M, Bellisle F, Sempé M, Guilloud-Bataille M, Oatois E. Adiposity rebound in children: a simple indicator for predicting obesity. *Am J Clin Nutr* 1984; 39: 129 – 35.

Rosner B, Prineas R, Daniels SR, Loggie J. Blood Pressure Differences between blacks and white in relation to body size among US children and adolescents. *Am J Epidemiol*. 2000;151:1007-19.

Ross R, Shaw KD, Martel Y, de Guise J, Avruch L. Adipose tissue distribution measured by magnetic resonance imaging in obese women. *Am J Clin Nutr* 1993; 57:470-75.

Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Bautista-García P, Soto V, Avila-Casado C, Vega-Campos IP et al. Effects of febuxostat on metabolic and renal alterations in rats with fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol renal Physiol* 2008;294:F710-718.

Sarría A, Moreno LA, García-Llop LA, Fleta J, Morellón MP, Bueno M. Body mass index, triceps skinfold and waist circumference in screening for adiposity in male children and adolescents. *Acta Paediatr* 2001; 90:387-92.

Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, Johnson RJ. Adverse effects of the classical antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007;293:C584-96.

Saxena S, Ambler G, Cole TJ, Majeed A. Ethnic group differences in overweight and obese children and young people in England: cross sectional survey. *Arch Dis Child* 2004; 89: 30 – 36.

-Bibliografía-

Schwartz GL, Turner ST, Sing CF. Twenty-four hour blood pressure profiles in normotensive sons of hypertensive parents. *Hypertension* 1992;20:834-40.

Serra LL, Ribas L, Aranceta J, Pérez C, Saavedra P, Peña L. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del Estudio enKid (1998 - 2000). *Med Clin (Barc)* 2003; 121: 725 – 32.

Serra Majem L, Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo C, Moreno Esteban B, Tojo Sierra R, Delgado Rubio A. Curvas de referencia para la tipificación ponderal. Población Infantil y Juvenil. 1ª ed. Madrid: IM&C SA, 2002.

Sharma AM, Schorr U, Distler A. Insulin resistance in young salt-sensitive normotensive subjects. *Hypertension* 1993;25:384-90.

Sinako AR, Donohue RP, Jacobs DR, Prineas RJ. Relation of weight and rate of increase in weight during childhood and adolescence to body size, blood pressure, fasting insulin, and lipids in young adults. The Minneapolis children's blood pressure study. *Circulation* 1999;99:1471-76.

Sinako AR, Steinberger J, Moran A, Hong CP, Prineas RJ, Jacobs DR Jr. Influence of insulin resistance and body mass index at age 13 on systolic blood pressure, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol at age 19. *Hypertension*. 2006;48:730-36.

Sinako AR, Steinberger J, Moran A, prineas RJ, Jacobs DR Jr. Relation of insulin resistance to blood pressure in children. *J Hypertens*. 2002;20:509-17.

Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity (published correction appears in *N Engl J Med*. 2002;346:1756). *N Engl Med*. 2002;346:802-10.

Slaughter MH, Lohman TG, Boileau RA, Horswill CA, Stillman RJ, Van Loan MD, et al. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. *Hum Biol*. 1988 Oct;60(5):709-23.

Sobradillo B, Aguirre A, Aresti U, Bilbao A, Fernández-Ramos C, Lizárraga A, et al. Curvas y tablas de crecimiento. Estudios longitudinal y transversal. Fundación F.Orbegozo. In *ERGON*, ed. Patrones de crecimiento y desarrollo en España. Atlas de gráficas y tablas.,pp 145-68. Madrid:2004.

Sokolow M, Werdegard D, Kaim HK, Hinman AT. Relationship between level of blood pressure measured casually and by portable recorders and severity of complications in essential hypertension. *Circulation* 1966;34:279-98.

Sorof J, Daniels S. Obesity hypertension in children: a problema of epidemic proportions. *Hypertension*. 2002;40:441-47.

Sorof JM, Lai D, Turner I, Poffenbarger T, Portman RJ. Overweight, ethnicity, and the prevalence of hypertension in school-aged children. *Pediatrics*. 2004;113(pt 1):475-82.

-Bibliografía-

Sorof JM, Poffenbarger T, Franco K, Bernard L, Portman RJ. Isolated systolic hypertension, obesity, and hyperkinetic hemodynamic states in children. *J Pediatr*. 2002;140:660-66.

Steingender J, Daniels SR, Eckel RH, Hayman L, Lustig RH, McCrindle B, et al. Progress and Challenges in Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Circulation* 2009;119:628-47.

Steinberger J, Daniels SR. Obesity, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk in children an American Heart Association scientific statement from the Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young) and the Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism). *Circulation* 2003; 107: 1448 – 53.

Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Järvinen H, Van Haeften TV et al. Use of oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23: 295 – 301.

Sundström J, Sullivan L, D'Agostino RB, Levy D, Kannel WB, Vasan RS. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension*. 2005 Jan;45(1):28-33.

Su HY, Sheu WH, Chin HM, Jeng CY, Chen YD, Reaven GM. Effect of weight loss on blood pressure and insulin resistance in normotensive and hypertensive obese individuals. *Am J Hypertens*. 1995;8:1067-71.

Sun SS, Grave GD, Siervogel RM, Piekoff AA, Arslanian SS, Daniels SR. Systolic blood pressure in childhood predicts hypertension and metabolic syndrome later in life. *Pediatrics*. 2007;119(2):237-46.

Taittonen L, Uhari M, Nuutinen M, Turtine J, pokka T, Akerblom HK. Insulin and blood pressure among healthy children:cardiovascular risk in young Finns. *Am J Hypertens*.1996;9:194-99.

Tapia L, López JP, Jurado A. Prevalencia del síndrome metabólico y sus componentes en niños y adolescentes con obesidad. *An Pediatr (Barc)*.2007;67(4):352-61.

Task Force on blood pressure control in children. Report of the second Task Force on blood pressure control in children, 1987. *Pediatrics* 1987;79:1-25.

Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2526 – 39.

Tojo R, Leis R. Estrategia NAOS, USC-HCU 2007. II Convención NAOS. AESAN-MSC. Febrero 2008.

Tojo R, Leis R. La obesidad en niños y adolescentes: una epidemia del siglo XXI, causas y consecuencia, estrategias de prevención e intervención. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela: 2004.

-Bibliografía-

Tounian P, Aggoun Y, Dubem B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D, et al. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children a prospective study. *Lancet*.2001;358:1400-04.

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

Tuck ML. Obesity, the sympathetic nervous system and essential hypertension. *Hypertension* 1992;19(suppl 1):67-77.

Van der Kooy K, Leenen R, Seidell JC, Deurenberg P, Droop A, Bakker CJ. Waist-hip ratio is a poor predictor of changes in visceral fat. *Am J Clin Nutr* 1993; 57:327-33.

Watanabe S, Kang DH, Feng L, Nakagawa T, Kanellis J, Lan H, et al. Uric acid hominoid evolution and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension* 2002; 40:355-60.

Vaz M, Jennings G, Turner A, Cox H, Lambert G, Esler M. Regional sympathetic nervous activity and oxygen consumption in obese normotensive human subjects. *Circulation*. 1997;96:3423-29.

Vera O, Velasco M, Carballo J, Flores E, Espinoza M, De la Parte M et al. Insulinemia: relationship with obesity and high blood pressure. *Am J Hypertens* 2002;15:A187.

Weigley ES. Adolphe Quetelet. *Am J Clin Nutr*.2000;71:853.

Wells JCK. A critique of the expression of paediatric body composition data. *Arch Dis Child* 2001; 85: 67 – 72.

Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2004 Jun 3;350(23):2362-74.

Whitlock EP, Williams SB, Gold R, Smith PR, Shipman SA. Screening and interventions for childhood overweight: a summary of evidence for the US Preventive Services Task Force. *Pediatrics*. 2005;116:e125-44.

WHO. European Charter on counteracting obesity. Ministerial Conference on Counteracting Obesity, held in Istanbul, Turkey on 15-17 November 2006. Disponible en: <http://www.euro.who.int/obesity>. Acceso el 23 de abril del 2013.

WHO. European Ministerial Conference on counteracting obesity. Copenhagen: OMS; 2007. Disponible en: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0006/96459/E90143.pdf. Acceso el 22 de abril del 2013.

WHO. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health WHA57.17. The Fifty-seventh World Health Assembly of 22 May 2004. Geneva: WHO; 2004. Disponible en <http://www.who.int/dietphysicalactivity/goals/en/index.html>. Acceso el 23 de abril del 2013.

-Bibliografía-

WHO. *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report of a WHO Consultation*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2000.

WHO. *Physical status: the use and interpretation of anthropometry*. Geneva: WHO; 1995.

WHO. Prevalence of overweight and obesity in children and Adolescents. *Fact Sheet 2.3*. December 2009. CODE: RPG2_HOUS_E2. Disponible en <http://www.euro.who.int>. Acceso el 22 de abril del 2013.

WHO. *The challenge of obesity in the who European Region the estrategias for response*. Copenhagen: Branca F, Nikogosain H, Lobstein T. 2007. Disponible en <http://www.euro.who.int/pubrequest>). Acceso el 22 de abril del 2013.

Wühl E, Mehls O, Schaefer F. ESCAPE Trial Groudephroprotect- tion by intensified blood pressure control: final results of the ESCAPE trial [abstract]. *J Hypertens*. 2008;26(Suppl 1):S37.

Yeste D, Betancourt S, Gussinyé M, Carrascosa A. Prevalencia de intolerancia a la glucosa en niños y adolescentes obesos. *Acta Pediatr Esp* 2004; 62: 377 – 77.

Young-Hyman D, Schlundt DG, Herman L, De Luca F, Counts D. Evaluation of the insulin resistance syndrome in 5-to 10-year-old over-weight/obese African-American children. *Diabetes Care*. 2001;24:1359-64.

Zhang R, Reisin E. Obesity-hypertension: the effects on cardiovascular and renal system. *Am J Hypertens* 2000; 13: 1308-14.

Zinner SH, Martin LF, Sacks F, Rosner B, Kass EH. A longitudinal Study of blood pressure in childhood. *Am J Epidemiol* 1975;100:437-42.

Zoccali C, Maio R, Mallamaci F, Sesti G, Perticone F. Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1466-71.