

NUEVOS ASPECTOS DE LA OBESIDAD

AUTOR

Dr Ramón Cañete Estrada
Dra. Mercedes Gil Campos
Unidad de Endocrinología Pediátrica
Hospital Universitario Reina Sofía
Córdoba

Ponencia presentada a la Mesa Redonda AVANCES EN ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS, en la XCIV Reunión Científica de la SPAOE, Córdoba, enero de 2008.
18-01-2008

La obesidad supone el trastorno nutricional más frecuente en los países desarrollados y muestra una tendencia creciente, para la que aún no existe una definición unívoca y en la que aún permanecen múltiples puntos oscuros en su patogenia.

Se acostumbra a definir la obesidad por el exceso del tejido graso (que no es sinónimo de exceso de peso), pero la mayor parte de la grasa se deposita en tejido subcutáneo y perivisceral; esta definición no es exacta porque además también se acompaña de aumento del tejido magro.

Por otra parte, no existe ningún método de medida de la grasa subcutánea fácil de realizar, preciso, reproducible y correlacionable con la morbilidad presente y futura. No obstante, las medidas antropométricas resultan eficaces y baratas para la medición de la grasa subcutánea (Cañete Estrada et al, 2001, 2002).

Mayores dificultades pueden encontrarse en la medición de la grasa perivisceral, que se puede hacer, de forma indirecta, por las alteraciones metabólicas que se pueden valorar en la clínica y cuya disfunción puede desencadenar el desarrollo del síndrome metabólico, que puede estar presente, aunque con menor expresividad en el niño obeso, ya entre los 6 y 9 años de edad (Martos Estepa 2001, Weiss et al, 2004).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) (WHO, 1997; SEEDO, 2000,2002,2007) han concluido que el índice de masa corporal (IMC) ofrece una medida razonable de estimación de la adiposidad en niños y adolescentes.

Durante las dos últimas décadas, en los países desarrollados la obesidad infantil ha emergido como una nueva enfermedad crónica que sobrepasa en frecuencia al resto de enfermedades. La obesidad infantil se considera el trastorno nutritivo crónico más frecuente en estos países, con una prevalencia global del 16% en edades entre los 6-12 años. En los niños, los cam-

bios en los estilos de vida occidentales han conducido a una reducción significativa del gasto energético y a un consumo de porciones de gran tamaño de alimentos energéticamente densos y ricos en grasa (Sokol, 2000, Viner et al, 2005).

Entre los estilos de vida podría considerarse además el consumo de bebidas dulces (Welsh et al, 2005)

Una forma aceptada para la definición de la obesidad es el índice de masa corporal o índice de Quetelet, expresado como z score de desviación estándar ajustado para la edad y el género, habiendo diversos estándares referencia (Cole et al, 2000).

La distribución del tejido adiposo tiene grandes connotaciones pronósticas ya que las anomalías metabólicas presentes en la obesidad se asocian más con el patrón de distribución de la grasa que con el grado de adiposidad. La grasa de predominio abdominal o visceral, se relaciona más con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes (Goran y Gower, 1999).

La relación del perímetro de la cintura con el perímetro de la cadera ha sido muy valorada clínicamente como índice antropométrico de distribución de la grasa al correlacionarse con la grasa abdominal y con determinados factores de riesgo (Moreno-Aznar et al, 1998). En los adultos, se ha observado que la medida de la cintura es aún más específica, pero en la población pediátrica aún no existen valores de referencia tan exactos.

No obstante, algunos autores proponen medir la circunferencia de la cintura, ya que un percentil superior al 75 indica un posible riesgo cardiovascular que habría que evaluar (Moreno-Aznar y Olivera, 2002). En el estudio Nacional Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) de EEUU en niños prepuberales, únicamente se correlacionaron los triglicéridos con la relación cintura/cadera, aunque en otros estudios previos también se han encontrado correlaciones positivas con la apo B y negativas con la apo A-I.

Esto ha supuesto que en la obesidad infantil se correlacione el riesgo con la obesidad total y no tanto según la distribución grasa, aunque hay indicios de estas alteraciones más específicas de la relación entre el perímetro de la cintura y la masa grasa visceral también en la etapa infantil (Gillum, 2001; Taylor et al, 2000).

En los niños y adolescentes, a pesar del número limitado de estudios que han utilizado técnicas modernas de imagen, se ha demostrado que la acumulación temprana de tejido adiposo intraabdominal (IAAT) se rela-

ción con la aparición de factores de riesgo de ECV, tales como dislipidemia e intolerancia a la glucosa en diferentes grupos étnicos. Los riesgos de resistencia a la insulina y a la diabetes mellitus tipo 2 aumentan cuando lo hace el IAAT, con independencia del aumento en el BMI, tanto en niños como en adolescentes y adultos.

OBESIDAD E INSULINA. INSULINORRESISTENCIA

En el niño puede estar presente el síndrome metabólico que aparece en los adultos aunque con menor expresividad, con gran aumento de la insulina basal o tras sobrecarga de glucosa oral a las dos horas, siendo rara la presencia de diabetes tipo 2, aunque tienen factores de riesgo iniciales para poder desarrollar el síndrome metabólico en la época adulta temprana. (Speiser, 2005, Gil-Campos et al 2005a,b, Cañete et al, 2007).

El interés por la obesidad y por el síndrome metabólico que en ella se produce, también radica en el conocimiento de la fisiología del tejido adiposo. El tejido adiposo blanco es un almacén de energía en el organismo, haciéndolo en forma de triglicéridos, generalmente procedentes de quilomicrones y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) de la circulación, sobre todo en situación postprandial; la lipoproteín lipasa (LPL) va a hidrolizarlos hasta AGL y monoglicéridos. Los adipocitos captan los AGL y los reesterifican a TG.

Durante la lipólisis, estos TG vuelven a hidrolizarse mediante la lipasa sensible a hormonas (HSL), que a su vez está regulada por multitud de factores y hormonas. Las catecolaminas, al unirse a receptores adrenérgicos van a estimular la lipólisis, mientras que si se unen a receptores adrenérgicos la inhibirán; también la insulina es una hormona inhibidora de la lipólisis en el tejido adiposo (Gil Hernández, 2002)

La insulinorresistencia (IR) se caracteriza por una respuesta defectuosa o anormal a la acción de la insulina en los tejidos periféricos por lo que, a pesar de niveles fisiológicos o suprafisiológicos, los procesos regulados por ella no pueden llevarse a cabo.

El depósito de grasa intracelular en tejido adiposo y músculo induce generalmente IR. Reaven GM (2005) comunicó que la inflamación y estrés oxidativo eran mecanismos implicados en el desarrollo de IR. La importancia del desarrollo de IR como paso previo a la diabetes radica en su implicación para la aparición de complicaciones y su creciente aumento en la sociedad a edades precoces.

Al menos en el 30 por ciento de los niños menores de

doce años con obesidad aparece IR. Debido a que la obesidad central es la que más se relaciona con las alteraciones insulínicas se ha sugerido que la IR puede ser el factor sensibilizante inicial que conduce al SM.

La insulina es la hormona responsable del mantenimiento de la homeostasis energética y coordina el uso de depósitos de grasa en tejido adiposo, hígado y músculo. Durante el ayuno descienden los niveles de insulina, se moviliza glucógeno y se liberan ácidos grasos libres (AGL). El uso de glucosa está limitado a tejidos como el sistema nervioso central (SNC). Otros tejidos oxidan ácidos grasos liberados por el tejido adiposo.

Hasta el momento se han descrito dos teorías para el desarrollo de IR: hipótesis de AGL y el paradigma endocrino. La primera hacía referencia a la teoría portal que relacionaba la obesidad visceral a la IR basándose en el efecto directo de los AGL en el hígado. Los adipocitos del tejido intraabdominal son más sensibles a la resistencia a insulina que los del tejido subcutáneo lo que sugiere que la llegada de AGL al hígado vía porta está aumentada cuando los niveles de triglicéridos (TG) son elevados.

El aumento de AGL en hígado incrementa la gluconeogénesis hepática, inhibe la glucogenolisis y disminuye la recaptación de glucosa aumentando así la secreción de insulina (Bergman, 2000).

La teoría del paradigma endocrino sostenía que el tejido adiposo es metabólicamente activo y secreta hormonas y adipocitocinas que intervienen en el metabolismo lipídico y energético. Así, cambios hormonales pueden preceder a cualquier cambio en metabolitos tales como AGL y glucosa, y pueden poner sobre aviso del inicio de insulino resistencia precoz (Cañete et al, 2007a), El consumo elevado de proteínas animales, particularmente en los primeros años de vida, además de una dieta rica en ácidos grasos saturados trans, ácidos grasos poliinsaturados n-6 así como una dieta alta en la relación carbohidratos y grasas y baja en fibras puede aumentar la adiposidad y la resistencia a la insulina (Cañete et al, 2007b)

CARACTERÍSTICAS DE LA GRASA

Según sea el balance entre el almacenamiento y la movilización de grasa, se acumulará más en unas zonas que en otras. El tejido adiposo intraabdominal está compuesto de grasa visceral o intraperitoneal, que a su vez puede diferenciarse en omental y mesentérica, y retroperitoneal. En obesos con predominio de grasa visceral, la diferencia con la subcutánea es más marca-

da y la respuesta a catecolaminas del tejido subcutáneo es menor, mientras que en el intraabdominal hay una actividad lipolítica aumentada que hace que se liberen AGL, favoreciendo las alteraciones posteriores (hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia).

Además, éste es menos sensible a los efectos antilipolíticos de la insulina. Parece que la obesidad influye en la composición del tejido adiposo. Así, existe una alteración en la oxidación de TG de cadena larga, seguramente provenientes de la dieta, mientras que la oxidación de los de cadena media no cambia (Carraro et al, 2003)

EL TEJIDO ADIPOSO COMO GLÁNDULA ENDOCRINA

El tejido adiposo, actualmente, se considera una glándula endocrina con funciones autocrinas, paracrinas y endocrinas (Kershaw y Flier 2004, Cañete 2005). Parte de la funcionalidad del tejido adiposo está regulada por receptores y β adrenérgicos del que destaca el receptor β 3-adrenérgico que, por la vía de la adenociclasa, conduce a la formación de AMP cíclico, y a su vez activa la fosfoquinasa C la cual desencadena la activación varios factores de transcripción, como los CEBP y la propia lipasa hormono-sensible, lo que conduce a la lipólisis. Por otra parte se produce aumento de perilipinas cuya función actualmente no es del todo conocida.

Una mutación en el receptor puede conducir al aumento de adiposidad por inhibición la lipólisis, además de alterar el patrón de proliferación y diferenciación de los propios adipocitos. (Cañete Estrada, 2003)

Las UCPs son proteínas de la membrana mitocondrial que se encuentran en diferentes tejidos. Desacoplan la cadena respiratoria de la función oxidativa, evitando que se produzca ATP, y disipando la energía en forma de calor. Cuando se requiere un aumento del gasto energético, estas proteínas aumentan su actividad.

El tejido adiposo marrón es muy escaso en humanos, aparece en mayor medida en el feto y el neonato ya que al nacimiento es necesario la movilización de lípidos para aumentar la termogénesis tras la exposición al ambiente extrauterino (Simonds et al, 2003).

La UCP1 se produce principalmente en el tejido marrón, la UCP2 se expresa en diferentes tejidos de mamíferos, incluido el tejido adiposo, y la UCP3 se localiza fundamentalmente en el tejido muscular en humanos. En diferentes estudios se ha establecido un nivel de correlación negativo de estas proteínas con el IMC, por

lo que se sugiere que en los obesos puede existir un gasto energético en reposo más bajo y cuya actividad pueda estar más disminuida en la obesidad. (Lowell et al, 2000)

Otro aspecto a destacar son los llamados receptores de la activación de los peroxisomas (PPAR) de los cuales hay varios tipos como son los PPAR α , β , δ γ 1 y γ 2, estos dos últimos son los que tiene más interés. Parece que para su activación necesitan unos ligandos como son los ácidos grasos libres.

Los PPAR γ 1 y γ 2 son estimulantes de la adipogénesis y al unirse a los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga estimulan la sensibilidad de la insulina y la disminución de la síntesis de lípidos, e intervienen también en la activación de la UCP1. Pues bien, en el obeso con resistencia a la insulina parece que los PPAR γ 1 y γ 2 está disminuida su expresión y se correlaciona con valores bajos del sustrato receptor de insulina, el transportador de glucosa dependiente de insulina (GLUT-4), mientras que estos no disminuyen en otros tejidos altamente termogénicos como el músculo.

Hasta ahora se conocía que el 70% de la acción de la insulina en el metabolismo de la glucosa ocurría en el músculo. Sin embargo, estos resultados evidencian un papel regulador alternativo del tejido adiposo en la sensibilidad de la insulina. (Hammarstedt et al, 2003).

Algunas de las hormonas y péptidos son: leptina, (gen ob), que es modulada por otras hormonas como la insulina, así como la IL-1 y el TNF- α , que parece aumentar su expresión, mientras que el sistema nervioso central (SNC) puede inhibirla y además está implicada en procesos tan diversos como la hematopoyesis, reproducción, angiogénesis e inmunidad (La Cava et al, 2004) e incluso es capaz de actuar e inducir apoptosis del tejido adiposo. (Gullicksen et al, 2003).

La adiponectina es otra adipocitoquina descrita en 1.996, cuyo papel fisiológico no ha sido aclarado completamente y se expresa y segrega exclusivamente en el tejido adiposo. Sin embargo, los datos experimentales acumulados, especialmente durante los últimos años, sugieren que la adiponectina desempeña un papel importante como modulador de la acción insulínica y tiene propiedades antiinflamatorias y antiaterogénicas. (Gil-Campos et al 2004b)

El gen de la adiponectina humana tiene una longitud de 17 kb, está situado en el cromosoma 3, locus 3q27, y tiene tres exones y dos intrones (Takahashi et al, 2000).

Entre sus efectos biológicos se debe destacar la implicación que puede tener en los procesos inflamatorios de los endotelios vasculares, también evita la transformación de los macrófagos en células espumosas, otra etapa crucial en el desarrollo de placas de ateroma y previene la estenosis vascular, por lo que tiene una acción beneficiosa sobre el desarrollo de arteriosclerosis. (Yamauchi et al, 2003). Se ha demostrado que está disminuida en niños obesos (Gil-Campos 2004).

El TNF- α es una citoquina multifactorial que ejerce una multitud de acciones biológicas en diferentes tejidos y especies, y muchas de estas acciones pueden perturbar la regulación del metabolismo energético. El TNF- α regula la producción de algunos factores sintetizados en los adipocitos implicados en la captación y el metabolismo lipídico, incluyendo LPL, la FATP-1 y la acetil CoA sintetasa (ACS) .

El efecto neto del TNF- α es disminuir la lipogénesis, es decir la captación de AGL y la síntesis de triglicéridos, y aumentar la lipólisis. Asimismo, el TNF- α también regula la formación de leptina, del factor inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1), de la proteína de adipocitos de unión a ácidos grasos (aP2) y del GLUT4, y podría desempeñar un papel regulador en la síntesis de proteínas G inhibitoras y de la perilipina. Además, el TNF- α inhibe la diferenciación de los adipocitos. El TNF- α parece ser un factor importante en el desarrollo de la resistencia insulínica. (Gil-Campos et al 2004c, 2005).

La IL-6 es otra citoquina asociada con obesidad y resistencia a la insulina, cuyo receptor es similar al de la leptina, y parece expresarse con mayor intensidad en el tejido adiposo visceral que en el subcutáneo, y sus concentraciones son predictoras del desarrollo de la diabetes tipo 2 y la enfermedad cardiovascular.

En relación al factor inhibidor del PAI-1 su gen fue clonado en 1986 y se localiza en el cromosoma 7. Se han descrito varios polimorfismos que pueden contribuir a la expresión anómala del PAI-1 (Fernández-Real, 2003). Es producido y liberado en el endotelio vascular, hígado, tejido adiposo y plaquetas principalmente, también se produce en otros tipos de células (hepatocarcinoma). Niveles plasmáticos de PAI-1 se han correlacionado estrechamente con el síndrome de resistencia a la insulina, porque su producción por el tejido adiposo, está posiblemente inducido por la insulina, puede contribuir de forma importante a la elevación plasmática de éste.

Hemos podido comprobar como en niños obesos entre 6

y 9 años de edad que cursaban con hiperinsulinemia presentaban niveles muy superiores de PAI-1 y de fibrinógeno respecto de los controles. (Valle et al 2000, 2002).

Existen otros factores segregados por el adipocito como es la proteína quimioattractiva de macrófagos y monocitos (MCP-1), la proteína estimuladora de la adipsina y de la acetilación, la resistina, visfatina, proteínas del sistema renina angiotensina, enzimas implicadas en el metabolismo de las hormonas esteroideas y enzimas implicadas en el metabolismo de los glucocorticoides.

Como se deduce de lo expuesto el tejido adiposo es muy complejo y además es diferente la expresividad que tienen algunos de las hormonas o péptidos expuestos dependiendo si es tejido adiposo visceral o subcutáneo y asimismo interviene la distribución del mismo (Godsland, 2005).

GENÉTICA DE LA OBESIDAD

Se conocen varias formas de obesidad monogénicas y sindrómicas de obesidad, aunque su incidencia es muy escasa (alrededor del 5%). Sin embargo, la obesidad es usualmente una enfermedad compleja de naturaleza poligénica causada por la interacción de múltiples genes y el ambiente.

Utilizando desarrollos recientes en la tecnología del DNA, se han podido identificar un grupo de obesidades de tipo monogénico en roedores y humanos. Asimismo, se han descrito formas raras de obesidad monogénica en los humanos, encontrando mutaciones para los genes que codifican la leptina y su receptor, proopiomelanocortina, prohormona convertasa-1, receptor de la melanocortina tipo 4 y single-minded homolog 1 (SIM 1, un gen que codifica un factor de transcripción) (Gil, 2002).

Hasta la actualidad se han descrito 176 casos de obesidad relacionada con mutaciones en 11 genes diferentes, y 50 loci relacionados con síndromes mendelianos (Rankinen et al, 2006). El número de QTL en humanos continúa creciendo, habiéndose descrito hasta algo más de 250 casos. Los defectos monogénicos son extremadamente infrecuentes y están asociados a la obesidad mórbida de comienzo precoz en la infancia (Farooqi, 2005).

El mapa génico de la obesidad humana continúa expandiéndose de forma acelerada. En la última revisión, que alcanza todo lo publicado hasta abril de de 2006 (Rankinen et al, 2006), más de 600 genes, marcadores y regiones cromosómicas se han asociado a la obesi-

dad. Diversas mutaciones en 10 genes diferentes y 49 loci se han relacionado con síndromes mendelianos. El número de loci de rasgo cuantitativo (QTL), derivados de escaneados del genoma y asociados a fenotipos relacionados con la obesidad, asciende a 204, con un total de 38 regiones genómicas replicadas en 2 a 4 estudios. Asimismo, el número de genes candidatos de obesidad derivados de estudios de polimorfismos génicos alcanza la cifra de 113. Todos los cromosomas humanos, excepto los 9, 18, 21 e Y presentan al menos un locus candidato que influencia el peso y la obesidad (Perusse et al, 2005).

BIBLIOGRAFÍA

- Cañete Estrada R, Cifuentes Sabio V. Valoración del estado nutricional. En: Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Trastornos del comportamiento alimentario. Barcelona. J & C, SL. 2001: 1-28
- Cañete Estrada R, Gil Campos M, Poyato Domínguez JL. Obesidad en el niño: nuevos conceptos en etiopatogenia y tratamiento. *Pediatr Integr* 2003; VII (79): 480-490
- Cañete Estrada R, Gil Campos M. Obesidad. *Pediatría Integral*. 2007a. XI (10):531-544
- Cañete Estrada R, Gil Campos MM, Martos Estepa R, Valle Jiménez M. Síndrome metabólico en Pediatría. Introducción. En: Quinteiro González S, Espino Aguilar R. IV Curso de Actualizaciones en Endocrinología Pediátrica. Madrid. Ergon. 2007: 289-299
- Cañete Estrada R, Poyato Domínguez JL. Concepto, prevalencia e importancia de la obesidad en la infancia y adolescencia. *Vox Paediatr* 2002; 10: 38-39
- Cañete R, Gil-Campos M, Aguilera C, Gil A. Development of insulin resistance and its relation to diet in the obese child. *Eur J Nut* 2007b; 46(4):181-7
- Cañete R, Gil-Campos M, Valle M, Martos R. Endocrinología del adipocito: En: Caro Cruz E, López-Canti Morales LF. V Curso de actualizaciones en Endocrinología Pediátrica. Universidad de Baeza. Jaén. 1ª ed. 2006: 9-19.
- Carraro R, Portillo MP, Garaulet M, Martínez JA, Obregón JM. Investigación básica en obesidad. *Rev Esp Obes* 2003;1: 71-76 2003
- Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM; Dietz WH. Establishing a standart definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000; 320:1240-1243
- Farooqi IS. Genetic and hereditary aspects of childhood obesity. *Best Practice Res Clin Endocrinol and Metab* 2005; 19: 359-374.
- Gil Hernández A. Obesidad y genes. *Vox Paediatrica* 2002; 10: 40-45.
- Gil-Campos M, Cañete R, Gil A. Hormones regulating lipid metabolism and plasma lipids in childhood obesity. *Int J Obes* 2004a; 28: S75-S80-
- Gil-Campos M, Cañete R, Villada I, Linde J, Ramírez-Tortosa MC, Gil A. Relaciones de la adiponectina con la resistencia insulínica, lípidos plasmáticos y TNF.alfa en el niño obeso prepúber. *An Pediatr* 2004; 60 (sup 2): 153
- Gil-Campos M, R Cañete, A Gil. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clin Nutr* 2004b; 24: 963-974
- Gil-Campos M, Villada Rueda I, Linde Gutiérrez J, Aguilera García C, Ramírez-Tortosa MC, Cañete Estrada R, Gil Hernández A. Relaciones de la Grelina, Leptina y Adiponectina con la adiposidad en niños obesos en edad prepuberal. *Nutrición Hospitalaria* 2005; 22 (sup 1): 46 47
- Gillum RF. Indices of adipose tissue distribution, apolipoproteins B and AI, lipoprotein (a), and triglyceride concentration in children aged 4-11 years: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 367-375.
- Godsland LF, Crook A, Proudler AJ, Stevenson JC. Hemostatic Risk Factors and Insulin Sensitivity, Regional Body Fat Distribution, and the Metabolic Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:190-197
- Goran MI, Gower BA. Relation between visceral fat and disease risk in children and adolescents. *Am J Clin Nutr* 1999; 70 (suppl): 149-156.
- Gullicksen PS, Della-Fera MA, Baile CA. Leptin-induced adipose apoptosis: Implications for body weight regulation. *Apoptosis* 2003; 8: 327-335.
- Hammarstedt A, Jansson PA, Wesslau C, Yang X, Smith U. Reduced expression of PGC-1 and insulin-signaling molecules in adipose tissue is associated with insulin resistance. *Bioch Bioph Res Comm* 2003; 301: 578-582.
- Kershaw EE, Flier JS Adipose tissue as an endocrine organ *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2548-56
- La Cava A, Alviggi C, Matarese G Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity. *J Mol Med* 2004; 82: 4-11.
- Lowell BB, Spiegelman BM. Towards a molecular understanding of adaptative thermogenesis. *Nature* 2000; 404: 652-660.
- Martos Estepa R. Contribución al estudio de la hemostasia y su relación con trastornos de la resistencia a la insulina, en niños obesos. Tesis Doctoral. Universidad de Córdoba. 2001
- Moreno-Aznar LA, Fleta Zaragoza J, Mur de Frenne L, Feja Solana C, Rodríguez Martínez G, Sarria Chueca A, Bueno Sánchez M. Distribución de la grasa en niños y adolescentes de ambos sexos. *An Esp Pediatr* 1998; 49: 135-139.
- Moreno-Aznar LA, Olivera JE. Obesidad. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. Asociación Española de Pediatría 2002; 5: 353-360.
- Perusse L, Rankinen T, Zuberi A, et al. The human obesity gene map: the 2004 update. *Obes Res*. 2005;13: 381-490.
- Raeven GM. Why syndrome X?. From Harold Himsworth to the insulin resistance syndrome. *Cell Metab* 2005; 1:9-13
- Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel J, Argyropoulos G, Wats B, Perusse L, Bouchard C. The human Obesity Gene Map. The 2005 Update. *Obesity* 2006; 14: 529-624



30. Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B y Grupo Colaborativo de la SEEDO. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)* 2007; 128:184-96
31. SEEDO. Consenso SEEDO'2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 587-597.
32. SEEDO. Documento de Consenso de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad. 2002.
33. Seidell JC: Obesity, insulin resistance and diabetes - a worldwide epidemic. *Br J Nutr* 2000; 83: 5-8.
34. Simonds ME, Mostyn A, Pearce S, Budge H, Stephenson T. Endocrine and nutritional regulation of fetal adipose tissue development. *J Endocrinology* 2003; 179: 293-299.
35. Sokol RJ. The chronic disease of childhood obesity: the sleeping giant has awakened. *J Pediatr* 2000; 136: 711-713.
36. Speiser PW, Rudolf MCJ, Anhalt H, Camacho-Hubner C, Chiarelli F, Eliakim A y Cols Consensus Statement: Childhood Obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90: 1871-1877
37. Takahashi M, Arita Y, Yamagata K, Matsukawa Y, Okutomi K, Horie M, Shimomura I, Hotta K, Kuriyama H, Kihara S, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 861-868.
38. Taylor RW, Jones IE, Williams SM, Goulding A. Evaluation of waist circumference, waist to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3-19 y. *Am J Clin Nutr* 2000; 7: 490-495.
39. Valle M, Gascón F, Martos R, Ruz FJ, Bermudo F, Morales R, Cañete R. Metabolic cardiovascular syndrome in obese prepubertal children: the role of high fasting insulin levels. *Metabolism* 2002; 51: 423-428.
40. Valle M, Gascón F, Martos R, Ruz FJ, Bermudo F, Ríos R, Cañete R. Infantile Obesity: A situation of atherothrombotic risk? *Metabolism* 2000; 49: 672-67
41. Viner RM, Segal TY, Lichtarowicz-Krynska E, Hindmarsh P. Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Arch Dis Child* 2005; 90:10-14
42. Weiss R, Dziura J, Burget TS et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004; 350: 2362-2374.
43. Welsh JA, Cogswell ME, Rogers S, Rockett H, Mei Z, Grummer-Strawan Overweight Among Low-Income Preschool Children Associated With the Consumption of Sweet Drinks: Missouri, 1999-2002. *Pediatrics* 2005;115:223-229
44. WHO. World Health Organization. Programme of Nutrition, Family and Reproductive Health. Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva, 3-5 Junio, 1997, WHO/NUT/NCD/981, 1998.
45. Yamauchi T, Kamon J, Iti Y. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003; 423: 762-769. Fernández-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rew* 2003; 24:278-301