



**UNIVERSIDAD MICHUACANA DE SAN NICOLÁS DE
HIDALGO.**

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS Y BIOLÓGICAS

“DR. IGNACIO CHAVEZ”

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

ÁCIDO ÚRICO Y ACTIVACIÓN ENDOTELIAL EN NIÑOS CON OBESIDAD.

RELACIÓN CON LA LEPTINA

Que para obtener el título de Maestra en Ciencias presenta:

Guillermina García Núñez

Médico Especialista en Pediatría

Directora de tesis

D en C Martha Eva Viveros Sandoval

Co-directora de tesis

D en Farmacología Anel Gómez García

Morelia, Michoacán. Julio de 2011



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS "DR. IGNACIO CHÁVEZ"

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

D en C Martha Eva viveros Sandoval

D en F. Anel Gómez García

D en C. Alain Rodríguez Orozco

M en C Victor Manuel Farías Rodríguez

M en C. Cleto Álvarez Aguilar

Este trabajo se realizó con pacientes del Instituto Mexicano del seguro Social y en las instalaciones del mismo: Unidad de epidemiología Clínica, Laboratorio Clínico de la UMF No. 75. Y en el Centro de Investigación Biomédica de Michoacán perteneciente al IMSS.

Investigador Principal

Guillermina García Núñez

Especialista en Pediatría

Directora de tesis

D en C Martha Eva Viveros Sandoval

Co-Directora de tesis

D en F Anel Gómez García

AGRADECIMIENTOS

A Dios: Por la vida.

A MIS ASESORAS DE TESIS

Dra. Martha Eva Viveros Sandoval y a La Dra. Anel Gómez García. Por su dedicación, su paciencia, su entrega, su amistad y su ayuda incondicional en la realización de este trabajo. Sin su apoyo no hubiera sido posible ¡Gracias!

Al D en C Sergio Gutiérrez Castellanos, director del laboratorio clínico de la UMF No. 75 del IMSS. Y a la Química farmacobióloga Yolanda Rangel Cervantes. Por su apoyo en el procesamiento de los estudios básicos de laboratorio realizados a nuestros pacientes

A todos los que transitaron este camino conmigo: mis padres, mis hermanos, mis sobrinos, mis amigos. Su presencia en mi vida hace que ésta valga la pena. ¡Los amo!, ¡Gracias por estar incondicionalmente a mi lado!

DEDICATORIA

A MI PADRE: quien inició este camino conmigo pero que desgraciadamente tuvo que partir antes de que este viaje concluyera, porque de él aprendí que la voluntad se forja en la batalla y que todo lo que se desea en la vida se puede conseguir con esfuerzo, perseverancia y honestidad. ¡Te amaré por siempre papi!

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	1
GLOSARIO.....	7
RESUMEN.....	10
ABSTRACT.....	12
INTRODUCCIÓN.....	14
1. Nutrición en la infancia.....	15
2. Epidemiología de la obesidad.....	16
2.1 Prevalencia de la obesidad en Latinoamérica.....	18
2.2 Prevalencia de la obesidad en México.....	19
3. Obesidad infantil.....	20
3.1 Introducción.....	20
3.2 Definición de obesidad.....	24
3.3 Etiopatogenia y fisiopatología de la obesidad infantil.....	25
3.4 Huésped.....	25
3.5 Agente.....	26
3.6 Vectores.....	26

4. Factores de riesgo para desarrollar obesidad en los niños.....	27
4.1 Factores sociodemográficos.....	28
4.1.1 Antecedentes de obesidad en los padres.....	28
4.1.2 Nivel socioeconómico bajo.....	28
4.1.3 Habitat en el medio rural vs urbano.....	29
4.1.4 Origen étnico.....	29
4.2 Antecedentes en la infancia.....	30
4.2.1 Precocidad del rebote adiposo antes de los 5 años.....	30
4.2.2 Peso al nacimiento.....	31
4.2.3 Retraso en el crecimiento intrauterino.....	31
4.2.4 Alteraciones en el tejido muscular.....	35
4.2.5 Alteraciones en el tejido adiposo.....	36
4.2.6 Peso alto para edad gestacional.....	37
4.2.7 Maduración puberal precoz.....	39
4.2.8 Protección de la lactancia materna.....	40
4.2.9 Regulación orosensorial.....	43
4.2.10 Ablactación temprana.....	44

4.3 Estilos de vida.....	46
4.3.1 Inactividad física.....	46
4.3.2 Duración del sueño.....	47
4.3.3 Características de la alimentación.....	47
5. Factores de riesgo para desarrollar complicaciones metabólicas.....	48
5.1 Antecedentes en los padres.....	50
5.2 Acantosis nigricans.....	50
5.3 Presión arterial por arriba del percentil 90.....	52
5.4 Circunferencia de la cintura por arriba del percentil 90.....	53
5.5 Índice de masa corporal por arriba del percentil 97.....	54
6. Clasificación de la obesidad.....	55
6.1 Desde el punto de vista etiológico.....	55
6.1.1 Obesidad exógena ó nutricional ó primaria.....	55
6.1.2 Obesidad endógena ó asociada ó secundaria.....	55
6.2 En relación al IMC en adultos.....	56
6.3 En relación al IMC en niños.....	56

6.4 De acuerdo a la distribución de la grasa corporal.....	57
6.4.1 Obesidad androide ó central ó en forma de manzana...	57
6.4.2 Obesidad ginecoide ó periférica ó en forma de pera.....	57
6.4.3 Obesidad de distribución homogénea ó general.....	57
6.5 En relación al tipo de crecimiento del tejido adiposo.....	58
6.5.1 Obesidad hiperplásica.....	58
6.5.2 Obesidad hipertrófica.....	58
7. Estimación de la obesidad infantil.....	58
7.1 IMC.....	59
8.-Métodos para evaluar la obesidad infantil.....	59
8.1 En la práctica clínica.....	60
8.1.1 Peso.....	60
8.1.2 Talla.....	60
8.1.3 IMC.....	60
8.1.4 Circunferencia de cintura.....	61
8.2 Para la investigación.....	61
8.2.1 Impedancia bioeléctrica.....	61

8.2.2 Absorciometría de rayos X.....	62
8.2.3 Tomografía axial computarizada.....	62
8.2.4 Resonancia magnética nuclear.....	63
8.2.5 Hidrodensitometría.....	63
8.2.6 Desplazamiento de aire por pletismografía.....	64
9. Complicaciones asociadas a la obesidad en niños.....	64
10. Tejido adiposo.....	65
11. Leptina.....	68
11.1 Gen de la leptina y sus receptores.....	69
11.2 Control hipotalámico.....	72
11.3 Leptina y efecto antilipotóxico.....	73
11.4 Leptina y obesidad.....	75
11.5 Leptina y enfermedad cardiovascular.....	77
11.6 Leptina e hipertensión.....	78
11.7 Leptina en la mujer.....	78
11.8 Leptina en edad prepuberal.....	81

12. Mecanismos implicados en la inflamación asociada a la obesidad.....	82
13. Endotelio vascular.....	85
14. Inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1).....	86
15. Factor Von Willebrand (FvW).....	88
16. Estrés oxidativo.....	91
16.1 Radicales libres.....	92
16.2 Antioxidantes.....	94
16.3 Clasificación de los antioxidantes.....	94
16.3.1 Antioxidantes no enzimáticos.....	95
16.3.2 Antioxidantes enzimáticos.....	95
16.3.2.1 Super óxido dismutasa (SOD).....	95
17. Ácido úrico.....	97
18. Planteamiento del problema.....	100
19. Justificación del estudio.....	101
20. Hipótesis.....	102
21. Objetivo.....	102
22. Material y métodos.....	103

23. Metodología.....	106
24. Análisis estadístico.....	114
25. Consideraciones éticas.....	114
26. Resultados.....	116
27. Discusión.....	134
28. Conclusiones.....	143
29. Perspectivas.....	144
30. Referencias bibliográficas.....	145
31. Anexos.....	171

RELACIÓN DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Antecedentes perinatales y postnatales de los grupos en estudio.....	117
Tabla 2. Antecedentes heredofamiliares de los niños y niñas en estudio.....	118
Tabla 3. Parámetros antropométricos de los niños y niñas en estudio.....	119
Tabla 4. Parámetros hematológicos de los niños y niñas en estudio.....	120
Tabla 5. Parámetros bioquímicos de los niños y niñas en estudio.....	121
Tabla 6. Correlación de Pearson entre variables bioquímicas y antropométricas de los niños en estudio.....	129
Tabla 7. Modelo de regresión lineal para disfunción endotelial, evaluada por el PAI-1 en los niños en estudio.....	132
Figura 1. Concentración de leptina en plasma de los grupos de estudio.....	122
Figura 2. Concentración de FvW en plasma de los grupos en estudio.....	123
Figura 3. Concentración de SOD de los grupos de estudio.....	124
Figura 4. Concentración de PAI-1 de los grupos de estudio.....	125
Figura 5. Correlación entre leptina y ácido úrico en los niños en estudio.....	126
Figura 6. Correlación entre el PAI-1 y ácido úrico en los niños en estudio.....	127
Figura 7. Correlación entre SOD e IMC; SOD y circunferencia de cintura.....	128

Figura 8. Comportamiento del FvW, Leptina y SOD con respecto a los factores de riesgo cardiovascular en los niños y niñas estudiados.....	130
Figura 9. Comportamiento del ácido úrico y PAI-1 con respecto a los factores de riesgo cardiovascular en los niños estudiado.....	131
Figura 10. Análisis de riesgo relativo que tienen los niños en estudio de padecer disfunción endotelial evaluado por el PAI-1 como variable dependiente.....	133

ABREVIATURAS

US.....Surgen General of United States

ENSA.....Encuesta Nacional de Salud

OMS.....Organización mundial de la salud

PCR.....Proteína C Reactiva.

IL6.....Interleucina 6.

TNFa.....Factor de necrosis tumoral alfa

FvW.....Factor von Willebrand

PAI-1.....Inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1

SOD.....Super óxido dismutasa.

IMC.....Índice de masa corporal

RCIU.....Retraso en el crecimiento intrauterino

PBEG.....Peso bajo para edad gestacional

GLUT 3.....Proteína transportadora de glucosa tipo 3

GLUT 1.....Proteína transportadora de glucosa tipo 1

IGF 1.....Factor de crecimiento insulínico tipo 1

HHA.....Eje hipotálamo hipófisis adrenal.

CRH.....Hormona liberadora de corticotropina

ACTH.....Hormona adrenocorticotrópica ó adenocorticotropina

PPAR.....Receptor activador de la proliferación de peroxisomas

DMG.....Diabetes mellitus gestacional

AN.....Acantosis Nigricans

DMT2.....Diabetes mellitus tipo 2

ADA.....Asociación Americana de Diabetes

HTA.....Hipertensión arterial

SNS.....Sistema nervioso simpático

RI.....Resistencia a la insulina

NHBPEP.....National High Blood Pressure education program

T.A.....Tensión arterial

HVI.....Hipertrofia ventricular izquierda

TG.....Triglicéridos

CT.....Colesterol Total

LDL.....Lipoproteínas de baja densidad

HDL.....Lipoproteínas de alta densidad

ECV.....Enfermedad cardiovascular

SNC.....Sistema nervioso central.

CDC.....Centro para el control y prevención de enfermedades

IB.....Impedancia bioeléctrica

DEXA.....Absorciometría de Rayos X.

Mrem.....Milirem

Rem.....Unidad de absorción de radiaciones ionizantes que tiene en cuenta el efecto biológico.

TAC.....Tomografía axial computarizada

RMN.....Resonancia magnética nuclear

GCSF.....Factor estimulante de colonias de granulocitos

UF.....Factor inhibidor de la leucemia

JAK-STAT.....Vias de señalización, factores de transcripción intracelulares

STAT 3.....Transductor de señal y activador de la transcripción 3.

NPY.....Neuropeptido Y

POMC.....Propiomelanocortina

AgRP.....Agouti-related protein

CART.....Transcrito relacionado con las anfetaminas y cafeína

SM.....Síndrome metabólico

AMPkinasa.....Cinasa activada por monofosfato de adenina

Malonil Coa.....Malonil coenzima A.

CPT-1.....Carnitina palmitil tansferasa

F VII.....Proconvertina

F VIIa.....Factor 7 activado

ET-1.....Endotelina 1

VEGF.....Factor de crecimiento derivado del endotelio vascular

HIF 1.....Factor de transcripción estimulado por la hipoxia

IL 1B.....Interleucina 1 B

ICAM 1.....Molécula de adhesión intracelular tipo 1

VCAM 1.....Molécula de adhesión intravascular tipo 1

PDGF.....Factor de crecimiento derivado de las plaquetas

TGFB.....Factor de crecimiento transformante beta

HGC.....Gonadotropina coriónica humana

RL.....Radicales libres

ERO.....Especies reactivas de oxígeno

ERN.....Especies reactivas de nitrógeno

ABPM.....Antioxidantes de bajo peso molecular

MDA.....Malonilaldehído

AO.....Antioxidantes

OH.....Radical hidroxilo

AU.....Ácido úrico

HGR No. 1.....Hospital General Regional No. 1

IMSS.....Instituto Mexicano del Seguro social

Kg.....Kilogramos

m.....Metro

R.....Resistencia

Xc.....Reactancia

MLG.....Masa libre de grasa

MG.....Masa grasa.

ACT.....Agua corporal total

VLDL.....Lipoproteínas de muy baja densidad

EDTA.....Ácido etilendiaminotetraacético

ELISA.....Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas

mg/dL.....Miligramos por decilitro

ng/dL.....Nanogramos por decilitro

DE.....Desviación estándar

GLOSARIO

Obesidad infantil: Enfermedad crónica, compleja, multifactorial que se puede prevenir. Es un proceso que suele iniciarse en la infancia y en la adolescencia, que se establece por un desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético.

Lactancia materna: Es el proceso a través del cual el R.N es alimentado con la leche de la madre y debería de ser la forma de alimentación exclusiva del lactante hasta los 6 meses de edad. La ausencia de lactancia materna se asocia a obesidad infantil

Ablactación temprana: Cuando se inicia la introducción de alimentos diferentes a la leche al lactante antes de los 6 meses de edad. La ablactación temprana se asocia a obesidad infantil.

Rebote adiposo: Es cuando se presenta una ganancia de tejido adiposo antes de la edad normal (6 años).

Inactividad Física: Es la escasa actividad física y el sedentarismo.

Factores de riesgo para presentar complicaciones metabólicas: Es la presencia en un niño con obesidad de cualquiera de las siguientes situaciones: antecedentes heredofamiliares de obesidad, Cifras de tensión arterial por arriba del percentil 90, índice de masa corporal por arriba del percentil 97,

Circunferencia de cintura por arriba del percentil 90 y presencia de acantosis nigricans.

Índice de masa corporal: Se calcula dividiendo el peso en kg por el cuadrado de la talla en metros.

Impedancia bioeléctrica: Es una técnica utilizada para medir la composición corporal, basada en la capacidad que tiene el organismo para conducir una corriente eléctrica.

Tejido adiposo. Formado por los adipocitos (células grasas), las cuales producen muchos mediadores (sustancias) que son responsables de la morbilidad y mortalidad de los pacientes con obesidad.

Leptina: Es una hormona importante en la regulación de tejido adiposo y el peso corporal, inhibiendo la ingesta de alimentos y estimulando la expedición de energía.

Endotelio vascular: Es un órgano dinámico que juega un papel clave en la homeostásis vascular al regular el tono vasomotor, la proliferación y el crecimiento de las células de la pared vascular, la adhesión de leucocitos a las células endoteliales, los procesos de hemostásis y el balance fibrinolítico.

PAI-1: Es una citoquina que se produce en el tejido adiposo y en el endotelio, es el inhibidor fisiológico de la fibrinólisis endógena más importante, por lo que va a

desempeñar un papel fundamental en la regulación de la actividad fibrinolítica en la circulación sistémica.

FvW: Es una glicoproteína plasmática que interviene en el momento inicial de la hemostasia. Su función junto con la fibronectina es permitir que las plaquetas se unan de manera estable a la superficie del vaso dañado. Se produce en forma constitutiva en el endotelio (en los cuerpos de Weibel-Palade), en los megacariocitos y el tejido conectivo subendotelial.

Daño Oxidativo: Es la exposición de la materia viva a diversas fuentes que producen una ruptura del equilibrio que debe de existir entre las sustancias o factores pro-oxidantes y los mecanismos antioxidantes encargadas de eliminar dichas especies químicas, ya sea por déficit de estas defensas o por un incremento exagerado de la producción de especies reactivas de oxígeno.

Radical libre: cualquier especie química de existencia independiente que poseé uno o más electrónes desapareados (o sea en número impar).

Ácido Úrico: Es el producto final del metabolismo de las purinas.

RESUMEN

ANTECEDENTES. Dado el incremento alarmante en la incidencia de obesidad infantil, se están buscando las estrategias para su prevención, tratamiento y para evitar sus complicaciones como la aparición temprana de Diabetes Mellitus e Hipertensión arterial. Dentro de estas estrategias está la búsqueda de marcadores tempranos para daño cardiovascular como el ácido úrico, la activación endotelial, el estrés oxidativo y su relación con la leptina en niños con obesidad.

OBJETIVO. Determinar si existe relación entre los niveles de leptina, los de ácido úrico, la activación del endotelio vascular y el estrés oxidativo en niños con obesidad.

MATERIAL Y METODOS. Se trata de un estudio transversal comparativo en el que se evaluaron 2 grupos de niños (con y sin obesidad), de ambos sexos entre 5 y 10 años con IMC igual o mayor a la percentila 75 y 85 (sobrepeso y obesidad de acuerdo a las tablas del CDC) para el grupo con obesidad, para el grupo sin obesidad entre la 50 y la 75. No se incluyeron niños con diagnóstico de endocrinopatías (hipotiroidismo, diabetes mellitus tipo 1. etc). Se les realizó una historia clínica, exploración física con toma de medidas antropométricas (peso, talla, circunferencia de cintura) y la medición de la grasa corporal con impedancia bioeléctrica. Se colectaron 10 ml sangre venosa para biometría hemática completa, perfil de lípidos, glucosa, ácido úrico (realizados en equipo automatizado en laboratorio clínico UMF N° 75, Morelia), leptina, activación endotelial (Medición de Factor Von Willebrand y PAI-1) que se realizaron con kits comerciales por la técnica de ELISA y estrés oxidativo (medición SOD) también con técnica de ELISA. Para el análisis estadístico se usaron medidas de dispersión como frecuencias, promedio y desviación estándar. Prueba t de Student para muestras independientes, correlación de Pearson. Los datos se analizaron en el paquete estadístico SPSS V. 18.0.

Resultados. Se estudiaron 89 niños en dos grupos: Grupo con obesidad (GO) n=50 y Grupo sin obesidad (GSO) n=39. La edad promedio es de 7.74 ± 1.44 para el grupo con obesidad, para el grupo sin obesidad fue de 7.20 ± 1.26 años. Se encontraron diferencias estadísticas significativas entre el grupo GO y el GSO en el peso, talla, IMC, Masa grasa, masa magra y circunferencia de cintura, hematocrito (P= 0.0001, respectivamente) y eritrocitos y hemoglobina (p=0.001). En la talla (p= 0.004) Con respecto a los parámetros bioquímicos se encontró diferencia en ácido úrico, (p=0.004), triglicéridos y VLDL (P= 0.0001) y HDL (P=0.011). En los estudios especiales encontramos diferencia significativa entre el GO y el GSO en la leptina con una p=0.0001, la SOD con una p=0.015, El PAI-1 con una p=0.013. En relación al FvW no encontramos diferencia significativa entre los grupos en estudio. Encontramos una correlación positiva entre la leptina y el ácido úrico, entre el PAI-1 y el ácido úrico. La SOD correlacionó positivamente con el IMC y la circunferencia de cintura. Hubo semejanza en el comportamiento de variables como FvW, SOD y leptina al asociarse en forma creciente a factores de riesgo cardiovascular. En un modelo de regresión lineal para disfunción endotelial evaluado por el PAI-1, encontramos como predictor de disfunción endotelial al ácido úrico. En el análisis de riesgo relativo que tienen los niños con obesidad de padecer disfunción endotelial evaluados por el PAI-1 encontramos que las variables que nos hablan de alto riesgo son: Incremento en las concentraciones de triglicéridos > 110mg/dL, ácido úrico >4.8 mg/dL, Leptina >15ng/dL y SOD >26.36 U/ml.

Conclusiones. El grupo de niños con obesidad (en edad prepuberal) tiene concentraciones elevadas de ácido úrico, Tendencia a presentar perfil de lípidos aterogénico, tendencia a presentar estado de hipercoagulabilidad y activación del endotelio.

.....ABSTRACT

ABSTRACT

Introduction. Childhood Obesity has increased in recent decades. Strategies for prevention and treatment have been searched to avoid complications such as early onset of diabetes mellitus and hypertension. Among these strategies is the search for early markers for cardiovascular damage such as uric acid, endothelial activation, oxidative stress and its relationship with leptin in obese children.

Objective. To determine the correlation between leptin levels, uric acid, endothelial activation, oxidative stress in the obese children.

Material and Methods. Cross-sectional study. Two groups (with and without obesity) were evaluated. Children between 5 and 10 years with BMI equal to or greater than the percentile 75 and 85 (overweight and obesity according to the tables CDC) were included in the obesity group. Children between BMI percentile 50 and 75 were included in the without obesity group. We did not include children diagnosed with endocrinopathies (hypothyroidism, diabetes mellitus type 1, etc.). Medical history, Weight, height, waist circumference, % body fat, hematic biometry, serum lipid profile, glucose, leptin, endothelial activation (von Willebrand Factor; PAI-1), and superoxide dismutase (SOD) were realized to each child. For Statistical analysis, measures of dispersion (frequencies, mean and standard deviation) and de Pearson correlation were used. The data were analysed in SPSS v.18.0.

Results. 89 children divided in two groups: Obesity group (OG, n=50) and without obesity group (WOG, n=39) were studied. In the weight, height, BMI, waist circumference, % body fat, hematocrit, erythrocytes and hemoglobin were different between two groups ($P < 0.001$), uric acid ($P = 0.004$), triglycerides ($P = 0.0001$), HDL ($P = 0.001$), leptin ($P = 0.0001$), SOD ($P = 0.015$), PAI-1 ($P = 0.013$) were different. Positive correlation between leptin and uric acid. ($r = 0.011$; $P = 0.004$) and, PAI-1 and uric acid ($r = 0.239$; $P = 0.027$) and, between SOD and BMI ($r = 0.233$; $P = 0.037$) were found. In the regression lineal analysis, serum uric acid was predictor for endothelial activation (β ; 8.241; $t = 2.104$; $P = 0.039$). In the relative risk analysis triglycerides (RR= 3.692 IC 95% 1.334 – 10.21). Uric acid (RR= 3.196 IC 95% 1.199 – 8.517), leptin (RR= 2.639 IC 95% 1.081 – 8.921) and SOD (RR= 1.813 IC95% 1.070 – 4.903) Were variables involved for endothelial activation.

Conclusions. In the group of obese children (prepuberal stage), the uric acid concentrations were elevated. They have a tendency to present an atherogenic profile and, a status of hypercoagulability and endothelial activation.

.....INTRODUCCIÓN

.....INTRODUCCIÓN

ÁCIDO ÚRICO Y ACTIVACIÓN ENDOTELIAL EN NIÑOS CON OBESIDAD. RELACIÓN CON LA LEPTINA.

1. Nutrición en la infancia

El estudio del crecimiento y estado nutricional tienen gran importancia en el cuidado de la salud de los niños y adolescentes ya que prácticamente todos los problemas orgánicos, afectivos y sociales que sufren en esas edades se reflejan en un cambio del patrón normal de crecimiento y desarrollo. La edad infantil se caracteriza por una evolución constante que se manifiesta por desarrollo, tanto funcional como psíquico y por crecimiento somático, aspecto fundamental que lo diferencia de la edad adulta. (1)

Cada niño tiene un patrón de crecimiento que es el resultado de la interacción de las características heredadas de los padres y el medio ambiente en el que se desarrolla, de este modo, se puede señalar que los factores que influyen en este proceso son numerosos y se clasifican en dos tipos: factores genéticos y factores ambientales. (1)

En la interacción de estos factores genéticos y ambientales, los primeros tendrán la mayor posibilidad de expresarse a medida que las condiciones del medio les

sean más favorables; en caso contrario, ante las condiciones adversas los factores hereditarios verán limitada la manifestación de su potencialidad. (1)

La identificación de las desviaciones de la normalidad (malnutrición y obesidad), tienen gran importancia en edades tempranas. (1)

En la actualidad se sabe que en los niños, los patrones alimentarios quedan establecidos en los primeros 2 años de vida, persistiendo prácticamente sin muchos cambios a lo largo de la misma. Siendo muy importante el estilo de vida (alimentación del niño, sedentarismo), la influencia del nivel de educación de la familia (madre), y el nivel socioeconómico de la misma. De ahí la importancia de conocer el medio ambiente y los factores genéticos del niño con problemas de obesidad para poder prevenir la enfermedad y sus complicaciones. (2) (3).

2. Epidemiología de la obesidad.

La prevalencia de obesidad se ha incrementado en las últimas décadas, considerándose una epidemia global y es la enfermedad no transmisible más prevalente en el mundo. Nunca como hasta ahora se ha tenido la oportunidad de presenciar el desarrollo tan rápido y generalizado de una epidemia de enfermedad no infecciosa. (4).

Este incremento en la prevalencia está asociado a profundos cambios socioeconómicos, tecnológicos y biotecnológicos, poblacionales y familiares que han ocurrido en el mundo en las últimas 2 a 3 décadas y que afectan tanto a países desarrollados como a aquellos en vías de desarrollo, llevando a un balance energético positivo en una gran parte de la población. (4).

En el 2004 la OMS estimó que a nivel mundial 17.6 millones de niños menores de 5 años tienen sobrepeso. En estados Unidos de acuerdo al US (Surgen General) se ha duplicado el número de niños con sobrepeso y el número de adolescentes con sobrepeso se ha triplicado desde 1980.

La prevalencia de niños obesos entre los 6 y 11 años se ha más que duplicado desde los años 60's. En los Estados Unidos la prevalencia de obesidad en niños entre los 12 y 17 años ha aumentado dramáticamente del 5% al 13% en niños y de 5 a 9% en niñas, entre 1966-1970 y 1988-1991. El problema es global y va en aumento en los países en desarrollo. De los países de América Latina, México se encuentra entre los de más alta prevalencia en exceso de peso en niños. Más del 50% de la población de adultos y casi un tercio de la población infantil en México tienen sobrepeso y obesidad. El hecho de tener sobrepeso u obesidad conlleva a un mayor riesgo de mortalidad así como al desarrollo de múltiples padecimientos especialmente enfermedad coronaria, diabetes tipo 2, cáncer y enfermedad cerebrovascular, que hoy por hoy son las principales causas de muerte en adultos en nuestro país. (5).

2.1 Prevalencia de Obesidad en Latinoamérica.

Las condiciones de vida de la población en las distintas regiones son claramente diferentes, así como las características del proceso de transición nutricional. América latina en particular tiene relación al resto de las regiones, condiciones más ventajosas. Sin embargo, al encontrarse en un punto intermedio en el proceso de transición, presenta características más heterogéneas. Las condiciones del cuidado infantil, los patrones alimentarios, la lactancia materna, la alimentación complementaria, la creciente inseguridad que disminuye las posibilidades de actividad física al aire libre, son los factores que influyen en este proceso, más que la accesibilidad o no a los alimentos.

Se ha observado que en América Latina el incremento en las tasas de obesidad se relaciona en forma directa con las mejoras en las condiciones económicas de los países, en contraste con lo observado en los países de ingresos medios, donde la obesidad tiende a descender a medida que aquellos aumentan. En países como Perú, Bolivia, Chile, Paraguay, México, Republica Dominicana, Brasil, Nicaragua, Colombia, Guatemala, El Salvador y Honduras, un tercio de la población supera el 20% en sobrepeso y obesidad. Con respecto únicamente a la obesidad, los valores de 17 países (se agregan Argentina, Costa Rica, Uruguay, Panamá y Venezuela a los anteriores) presentan un promedio de 4.5% de personas obesas (4).

2.2 Prevalencia de Obesidad en México.

En México los porcentajes a nivel nacional en niños de edad escolar por arriba del percentil 85 fueron en promedio de 25.7% y 28.6% respectivamente. (5).

Estudios más recientes realizados en México, demuestran que la incidencia y la prevalencia de obesidad han aumentado de manera progresiva durante los últimos 6 decenios y de modo alarmante en los últimos 20 años, hasta alcanza cifras de 10-20% en la infancia, 30-40% en la adolescencia y hasta 60-70% en los adultos. De acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2006 se encontró que el incremento más alarmante fue en los niños, (77%) comparado con las niñas (47%). Los resultados señalan la urgencia de aplicar medidas preventivas para controlar la obesidad en los escolares (6), (7).

La obesidad infantil tiene especial trascendencia porque muchos niños obesos seguirán siéndolo al convertirse en adultos. Las observaciones indican que la prevalencia de obesidad infantil es elevada en medios en los que la obesidad es frecuente entre los adultos. (8).

Los trastornos metabólicos que en el adulto se han descrito asociados a la obesidad (resistencia a la insulina, dislipidemia, hipertensión, diabetes tipo 2, bajo grado de inflamación sistémica, estado protrombótico) se inician en el niño obeso a edades tempranas. En este proceso, el tejido adiposo desempeña un papel central, sintetizando y liberando una variedad de péptidos bioactivos, con

consecuencias metabólicas adversas. Estos productos del tejido adiposo se describen, también, alterados en el niño obeso, y pueden estar implicados en las complicaciones asociadas al síndrome metabólico.

La obesidad infantil es considerada una situación de riesgo para el futuro desarrollo de enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2, entre otros. La persistencia de obesidad desde la infancia se asocia a un aumento de morbi-mortalidad en la edad adulta. Los datos actuales evidencian la necesidad de poner en marcha estrategias terapéuticas desde la infancia, dirigidas a corregir la obesidad en sus fases iniciales.

3. OBESIDAD INFANTIL.

3.1 Introducción

Desde 1998 la OMS consideró a la obesidad como una epidemia global. (9). En la actualidad es un creciente e importante problema de Salud Pública al ser un factor de riesgo para patologías como la diabetes, la enfermedad cardiovascular y la hipertensión arterial. La obesidad en las sociedades desarrolladas es el trastorno nutricional más frecuente en la infancia y la adolescencia. (10).

La prevalencia de sobrepeso y obesidad está aumentando alarmantemente en Estados Unidos y en el resto de países desarrollados.

La rapidez del cambio de prevalencia de la obesidad ocurrido en solo 25 años excluye una base genética como única causa, ya que el pool de genes responsables de la susceptibilidad a la obesidad no puede variar en periodos tan cortos de tiempo. (10) (4).

La obesidad tiene una etiología multifactorial, donde la libre disponibilidad de los alimentos, los cambios en los hábitos alimentarios, el sedentarismo los factores psicológicos y sociales tienen una importancia fundamental. (11). Los estudios epidemiológicos sugieren que las causas principales están relacionadas con los cambios ambientales y de los estilos de vida ocurridos en las últimas décadas. (12).

Actualmente la obesidad es considerada un proceso inflamatorio debido a que se relaciona con incremento en los niveles circulantes de marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR), la interleucina 6 (IL6). Estos factores proinflamatorios van a ser producidos o sus niveles regulados por el tejido adiposo, que actúa como un órgano secretor y endócrino de gran complejidad. El patrón de producción de estas adipoquinas cambia con la obesidad. Disminuyen las que ejercen efectos protectores, como la adiponectina y aumentan aquellas con acciones proinflamatorias. Entre estas podemos mencionar la leptina, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), La resistina y la interleucina 6 (IL6) que además de otras acciones favorecen el daño vascular y la disfunción endotelial. En estas condiciones se va a favorecer el desarrollo del

proceso aterosclerótico, que determina la aparición de la enfermedad cardiovascular. Por lo tanto la disfunción endotelial puede ser el vínculo de unión entre obesidad y enfermedad cardiovascular. (13).

Se sabe también que los niños con obesidad tienen cierto grado de disfunción endotelial. La disfunción del endotelio vascular juega un papel central en la patogénesis de la aterosclerosis y aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares en el futuro. Desde la primera década de la vida se describe asociación entre disfunción endotelial y obesidad. El efecto sobre la función vascular probablemente es mediada en parte por la inflamación de bajo grado y la resistencia a la insulina asociada a la obesidad, junto a la producción de adipocinas por el tejido adiposo. (14).

Otras sustancias que en la actualidad han tomado auge en el desarrollo de las complicaciones de la obesidad son entre otras: la leptina, el factor Von Willebrand (FvW), el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1). Así como la superóxido dismutasa (SOD).

La distribución de la grasa en los niños tiene lugar principalmente a nivel subcutáneo, mientras que en los jóvenes y adolescentes al igual que en los adultos también se forman depósitos grasos intraabdominales, patrón que se asocia con un mayor riesgo de trastornos metabólicos. Los efectos adversos y los riesgos de la obesidad para la salud en etapas tempranas de la vida incluyen a corto plazo tanto problemas físicos como psicológicos.

Estudios longitudinales sugieren que la obesidad infantil después de los 3 años de edad, se asocia a largo plazo con un mayor riesgo de obesidad en la edad adulta y con un aumento en la morbilidad y mortalidad. La obesidad infantil se asocia con un aumento en el riesgo cardiovascular, y con hiperinsulinemia así como menor tolerancia a la glucosa, y con alteraciones en el perfil de lípidos en sangre e incluso con hipertensión arterial.

La evaluación de la obesidad infantil es importante porque es el momento para intentar evitar la progresión de la enfermedad y la morbilidad asociada a la misma. La edad escolar y la adolescencia son unas etapas cruciales para la configuración de los hábitos alimentarios y otros estilos de vida que persistirán en etapas posteriores, con repercusiones, no solo en esta etapa en cuanto al posible impacto como factor de riesgo, sino también en la edad adulta (15). Algunos autores han sugerido que la obesidad en la etapa infantil puede repercutir en términos de morbilidad y mortalidad en la edad adulta, incluso cuando la obesidad no persista en esta etapa. Estudios longitudinales han permitido constatar que los niños obesos, presentan un mayor riesgo de ser adultos obesos, sobre todo aquellos en los que la sobrecarga ponderal persiste en la segunda década. Hasta un 20% de los niños prepuberales y hasta un 80% de los adolescentes obesos se convierten en adultos obesos. (16).

Por tanto la prevención de la obesidad es una estrategia prioritaria de salud pública que debe comenzar desde la infancia y que requiere la participación activa

y comprometida de los pediatras junto con otros sectores. Cuanto más temprano sea su inicio los beneficios a corto, medio y largo plazo serán más importantes, manifiestos y duraderos (17).

3.2 Definición de la obesidad infantil

La obesidad es una enfermedad crónica, compleja y multifactorial que se puede prevenir. Es un proceso que suele iniciarse en la infancia y en la adolescencia, que se establece por un desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético. (18) (19). En su origen se involucran factores genéticos y ambientales, que determinan un trastorno metabólico que conduce a una excesiva acumulación de grasa corporal para el valor esperado según el sexo, la talla y la edad. (10).

El problema fundamental reside en como identificar al niño candidato a ser obeso, pues la obesidad se vincula no tanto con un aumento ponderal como con un exceso de tejido adiposo. Tan es así que su importancia y evolución van a depender sobre todo de la grasa acumulada y de la distribución de esta. (20) (21) (22).

Afrontar y considerar a los niños obesos como “Enfermos”, sería el primer paso para aplicar soluciones a este problema, tanto en los países desarrollados como en los países en vías de desarrollo, en donde conviven por igual obesidad y malnutrición. (23).

3.3 Etiopatogenia y fisiopatología de la obesidad infantil

La etiología de la obesidad en el niño y en el adolescente no esta bien dilucidada, (9). La obesidad no es simplemente el resultado de un balance positivo entre la ingestión de calorías y el gasto energético. La obesidad resulta de una conjunción de múltiples factores ambientales en una persona genéticamente predispuesta. (8) Para explicar la etiología compleja y multifactorial de la obesidad resulta muy útil aplicar el marco del modelo ecológico a la tradicional explicación etiológica de desequilibrio entre ingesta y gasto energético. De esta forma puede identificarse el papel que distintas influencias genéticas y ambientales tienen en este balance de energía y, a partir de ellas, plantear estrategias para la prevención (24). Los elementos en este modelo ecológico pueden ser agrupados alrededor de la clásica triada epidemiológica: Huésped, vector y ambiente.

3.4 Huésped

El huésped comprende los factores individuales e incluye los biológicos (Genéticos y metabólicos) así como los de comportamientos, conocimientos y actitudes. Aunque las influencias biológicas contribuyen el 30 al 70% a la determinación de obesidad (25). Las ambientales modulan su manifestación y el grado de obesidad. La mayor parte de la obesidad infantil es debida a factores relacionados con los estilos de vida, que son el reflejo combinado de factores genéticos, hábitos

aprendidos en la familia y las potentes influencias ambientales mediatizadas por el colegio y el entorno social.

3.5 Agente

El agente es el camino final que conduce a la ganancia de peso y que es definido como un balance energético positivo debido a una ingesta mayor que la consumida. En relación con la ingesta se define al “sobreconsumo pasivo” como la tendencia a consumir más energía de la necesaria mediante vectores densos en energía como ciertos alimentos, generalmente ricos en grasas y pobres en agua y fibra, como los tentempiés o los cereales de desayuno, bebidas con alto contenido en azúcares, como refrescos o zumos de frutas, así como el incremento en el tamaño de las raciones.

3.6 Vectores

Los vectores de la disminución del consumo de energía son los mediadores de la inactividad física, fundamentalmente las máquinas que reducen el trabajo físico (ascensor, automóvil etc) y aquellas que promocionan el ocio pasivo (televisión, videojuegos, ordenador).

El ambiente incorpora no solo al ambiente físico sino además el económico, el político y social que facilitan los vectores anteriores. (24).

4. Factores de riesgo para desarrollar obesidad en los niños

Es importante tener en cuenta que hay factores de riesgo para el desarrollo de la obesidad y saber que aquellos niños que los presentan constituyen un grupo vulnerable en el que se hace imprescindible comenzar tempranamente con estrategias de prevención. Esta inadecuación entre nuestra estructura genética y nuestros estilos de vida, en particular en lo que tiene que ver con los mecanismos involucrados en la reserva de energía los llevará a la obesidad (26). De tal manera que entre los factores de riesgo para desarrollar obesidad en el niño tenemos: los factores genéticos y los factores ambientales que podemos englobar de la siguiente manera.

- Factores sociodemográficos.
- Antecedentes en la infancia.
- Estilos de vida.

4.1 Factores sociodemográficos:

4.1.1 Antecedentes de obesidad en los padres

De los estudios publicados podría concluirse que existe una asociación significativa entre el IMC de los padres y de los hijos a partir de los 3 años y que la correlación es positiva y significativa con los hijos de 7 años en adelante. El riesgo relativo varía en razón de la afectación de uno o los dos progenitores y del grado de obesidad de los mismos, siendo el máximo el de los hijos varones de ambos padres obesos y el mínimo el de las hijas de un solo progenitor con sobrepeso.

(27)

La obesidad en los padres es el factor genético de más peso, de tal manera que si ambos padres son obesos, el riesgo de tener hijos obesos es mayor.

4.1.2 Nivel socioeconómico bajo.

A pesar de las dificultades para la comparación, debido a los diferentes planteamientos de las investigaciones existentes parece posible concluir que el nivel socioeconómico elevado es un factor de riesgo de obesidad en los países desarrollados y en los de transición nutricional (como China). Sin embargo en los países desarrollados el nivel socioeconómico bajo es generalmente un factor de riesgo de obesidad.

El Estudio enKid realizado en España encontró mayor prevalencia de obesidad infantil en niveles socioeconómicos y de estudios más bajos (28).

4.1.3 Habitat en el medio rural vs urbano.

Según los países, la influencia del lugar de residencia sobre el riesgo de obesidad en niños es variable. En los países pobres y en los de transición nutricional el medio rural parece un factor de protección, sin embargo, en estudios realizados en países desarrollados se ha identificado como riesgo (27).

4.1.4 Origen étnico

Aunque algunos estudios descriptivos muestran que el origen étnico podría predisponer a un mayor riesgo de obesidad infantil, existen estudios discordantes al respecto. Es imposible incluir a partir de sus resultados si estas diferencias son de origen biológico o son explicables por los distintos modos de vida de las comunidades. (27).

Los antecedentes medioambientales son numerosos y complejos para modificar pero se pueden influenciar a través de estrategias a nivel individual y comunitario. (4).

4.2 Antecedentes en la infancia

4.2.1 Precocidad del rebote adiposo antes de los 5 años.

El análisis de las curvas de IMC en función de la edad ha permitido describir su evolución a lo largo de la infancia. Se ha identificado una pendiente del crecimiento durante el primer año de la vida que decrece a partir de esta edad, llegando a sus valores mínimos entre los 4 y los 8 años, momento en el que se produce un nuevo aumento hasta la edad adulta.

Se ha observado que este incremento al que se ha denominado “rebote adiposo”, cuando se produce precozmente antes de los 5 años conduce a una elevación más rápida del IMC y se asocia significativamente a un mayor riesgo de obesidad en la edad adulta. Este carácter predictivo de la precocidad del rebote adiposo ha sido confirmado en al menos 6 estudios de cohortes realizados en diferentes países del mundo y actualmente es admitido por todos aunque se desconoce su carácter modificable o genéticamente programable.

La importancia del valor del IMC antes y en el momento del rebote adiposo deberá ser tomada en cuenta en próximos estudios para poder hacer una valoración más ajustada al riesgo.

4.2.2 Peso al nacimiento.

El peso al nacer es un factor muy importante para presentar obesidad en la edad adulta, influyendo tanto el bajo peso bajo para edad gestacional (RCIU menos de 2500 gramos) y la macrosomía (4000 gr o más)

4.2.3 Retraso en el crecimiento intrauterino (RCIU) o peso bajo para edad gestacional. (PBEG)

El crecimiento adecuado del feto depende de la viabilidad de la unidad feto-placentaria, la cual radica en el establecimiento de un flujo placentario adecuado, así como de un intercambio eficiente y suficiente de nutrientes y oxígeno a través de la misma. La insuficiencia placentaria se define por una incapacidad para abastecer en forma óptima las demandas del feto a lo largo de toda la gestación, lo cual condiciona el desarrollo de procesos de adaptación que suelen persistir a lo largo de la vida postnatal. Se ha descrito una disminución de las moléculas transportadoras de aminoácidos a nivel placentario, lo cual condiciona un insuficiente abastecimiento al feto. Algunos estudios han demostrado un incremento de la relación glicina/valina a nivel del líquido amniótico y en sangre de cordón umbilical, lo cual es un indicador de desnutrición proteico-calórica. Por otro lado, la disponibilidad de glucosa depende completamente del transporte activo mediado por GLUT-3 desde la madre hacia la placenta, y de GLUT-1 de la

placenta al feto, ya que generalmente la capacidad de glucogénesis y gluconeogénesis es limitada. Otros estudios han demostrado que en fetos con RCIU, la capacidad de respuesta de secreción de insulina por células beta pancreáticas está limitada, probablemente como una respuesta de adaptación ante niveles de glucosa depletados durante la gestación (29), (30), sin embargo, diferentes autores no encuentran esta alteración (31), (32).

Parecería no existir diferencia estadísticamente significativa en lo que respecta a la secreción de insulina cuando se comparan en forma transversal sujetos con bajo peso y peso adecuado al nacer (33). Sin embargo los estudios de seguimiento a largo plazo sugieren que sujetos y animales de experimentación que han manifestado RCIU, muestran una disminuida proliferación de células beta, con disminución progresiva en el número de las mismas. Estas condiciones se desarrollan probablemente por alteraciones en el transporte de electrones en la cadena respiratoria, con aumento de la síntesis de radicales libres de oxígeno que condicionan daño al ADN mitocondrial ante la insuficiencia útero-placentaria. Es factible además, que el ambiente adverso prenatal condicione modificaciones epigenéticas en los genes clave de la regulación del desarrollo y función de las células beta (34) (35). Así mismo, ha sido descrita resistencia a la leptina a nivel pancreático, lo cual mantiene inhibido el mecanismo fisiológico de retroalimentación negativa que evita hiperinsulinemia y por lo tanto la adipogénesis.

Se ha propuesto entonces que esta alteración perpetúa el hiperinsulinismo en los casos de obesidad y condiciona el desarrollo de diabetes (36).

Numerosos estudios han sugerido la presencia de una disminución en la captación periférica de glucosa, lo cual denota resistencia a la insulina, así como disminución en la sensibilidad a la misma. Siendo posible demostrar incluso con pruebas de pinza euglucémica-hiperinsulinémica, y desde etapas muy tempranas de la vida postnatal como los primeros 2 años y que se manifiesta bioquímicamente como hiperinsulinismo. Un hallazgo importante es el hecho de que solo los sujetos con RCIU que manifiestan un crecimiento de recuperación acelerado desarrollan resistencia a la insulina.

La insulina es un factor de crecimiento decisivo en los primeros años de la infancia, por lo que una secreción incrementada induce también elevaciones de la IGF-1 lo cual favorece la ganancia de peso y estatura. Levy y Loss (37) (38) valoraron la presencia de alteraciones metabólicas, la respuesta de secreción de cortisol y la prevalencia de hipertensión arterial en una población de sujetos no obesos que tenían antecedentes de RCIU, los compararon con sujetos que nacieron con peso adecuado. La nueva evaluación se realizó a los 20 años de edad, encontrando que a pesar de no haber mostrado crecimiento de recuperación, los sujetos con antecedente de RCIU mostraban mayor prevalencia de intolerancia a la glucosa y mayores niveles de presión arterial.

Se encontró además que los sujetos con RCIU manifestaban niveles elevados de hidroxiesteroides urinarios, así como una respuesta exacerbada de cortisol al estímulo con corticotropina, lo cual sugiere una programación temprana del eje hipotálamo hipófisis adrenal (HHA).

La exposición a factores de estrés, particularmente hipoxia e hipoglucemia en la última etapa del embarazo, induce programación crítica en el eje HHA. La hipercortisolemia provoca en el feto disminución en la síntesis de factores de crecimiento, lo cual exagera aún más el déficit ponderal. Los niveles elevados de cortisol, aún en etapa prenatal, son responsables de daño en el endotelio vascular, lo cual es un factor de riesgo cardiovascular importante en la vida adulta. De la misma manera, el efecto contrarregulador de los glucocorticoides puede contribuir al desarrollo de resistencia a la insulina y otros componentes del síndrome metabólico, incluida la obesidad abdominal. Con la finalidad de contrarrestar el estímulo excesivo de los glucocorticoides sobre el hipotálamo, el feto disminuye la expresión de receptores de glucocorticoides a este nivel; esta respuesta persiste a lo largo de la vida y, por lo tanto, el mecanismo de retroalimentación negativa sobre la secreción de CRH y ACTH se ve interrumpido, lo cual genera entonces un estímulo persistente de producción de cortisol sobre la glándula suprarrenal.

A pesar de existir mecanismos protectores a nivel de la placenta que impiden el paso excesivo de glucocorticoides hacia el feto, es factible que en situaciones de estrés materno exagerado estos esteroides alcancen la circulación fetal, induciendo todos los efectos antes mencionados de hipercortisolismo y programación.

4.2.4 Alteraciones en el tejido muscular

Los sujetos que han desarrollado RCIU tienden a manifestar un índice de masa corporal (IMC) inferior al de aquellos que tuvieron un mayor peso al nacer. Sin embargo, tienden a presentar una acumulación del tejido adiposo de predominio central y visceral, con una disminución muy significativa de la masa muscular que se hace evidente a partir de la pubertad (38) (39).

El músculo esquelético es el principal tejido periférico responsable de la oxidación de la glucosa y de los ácidos grasos, por lo tanto, el periodo de desarrollo del músculo en la vida fetal resulta crucial para el funcionamiento de estos sistemas en la vida postnatal, particularmente porque no se observa incremento en el número de fibras musculares después del nacimiento en algunos modelos animales (40) (41).

4.2.5 Alteraciones sobre el tejido adiposo.

La adipogénesis se inicia a nivel intrauterino y se acelera en el periodo postnatal intermedio y mediato. El segundo surgimiento de ganancia grasa se da alrededor de los 6 años. La ganancia de adiposidad en etapas más tempranas predispone al adulto a la obesidad. El ambiente intrauterino podría no predecir el tiempo en que se presenta el segundo pico de ganancia grasa, sin embargo, lo que si es claro es que en esta etapa se programa la morfología y el metabolismo de los adipocitos. El tejido graso, en contraposición con otros tejidos corporales, tiene un potencial limitado de crecimiento y no es reversible.

Los recién nacidos (RN) con RCIU manifiestan una reducción muy marcada del porcentaje de grasa corporal relacionada con bajo acumulo de lípidos a nivel del adipocito (37), secundario a la restricción calórica experimentada en la vida intrauterina. La resistencia temprana a la insulina ha sido igualmente demostrada en el tejido adiposo, lo cual se manifiesta por una acción antilipolítica alterada de la insulina (42) con un incremento en la síntesis de ácidos grasos libres, lo cual exagera sinérgicamente la resistencia a la insulina. Sin embargo parecería que el efecto lipogénico de la insulina esta preservado, con lo cual tiende a incrementar la cantidad total de masa grasa.

El crecimiento de recuperación promueve un exceso de adiposidad sin incremento paralelo en la masa magra debido a las alteraciones en las vías glucolíticas que conlleva a un disminuido metabolismo basal y de consumo energético a nivel muscular. El resultado es entonces desviación del metabolismo de carbohidratos ingeridos hacia la síntesis de novo de lípidos y acumulación de grasa en el tejido adiposo. Mas aún, las alteraciones adquiridas y persistentes de algunas proteínas que controlan el desarrollo del adipocito y los procesos de lipólisis, tales como el factor regulador transcripcional PPAR, el cual regula el almacenamiento de lípidos dentro del adipocito, particularmente triglicéridos, contribuyen a la proliferación e hipertrofia del tejido graso. Esta respuesta compensatoria se establece en los periodos de restricción calórica.

4.2.6 Peso alto para edad gestacional (PAEG).

Se ha sugerido fuertemente que la influencia del peso materno determina la relación del peso al nacer en el recién nacido (RN) y el subsecuente índice de masa corporal, lo cual está en relación al incremento del aporte de substratos energéticos en el binomio. El embarazo se ha caracterizado como un estado diabetogénico por todas las hormonas que participan en el desarrollo del feto. Los embarazos de madres con diabetes mellitus gestacional (DMG) se consideran como embarazos de alto riesgo por las complicaciones que pueden inducir en el neonato.

Característicamente son RN macrosómicos, dado el hiperinsulinismo que se genera por el estímulo del paso transplacentario de glucosa y el estímulo persistente de ésta sobre las células pancreáticas del feto. Los sujetos nacidos de madres con diabetes gestacional (DMG) tienen mayor prevalencia de sobrepeso, obesidad, intolerancia a la glucosa, hiperfagia, desregulación de la secreción de insulina y resistencia a la acción de la misma (43) (44) que son independientes de la susceptibilidad genética que pudiera tener el individuo. Estos fenómenos epigenéticos pueden ser heredados, incluso a través de varias generaciones. En estos casos se ha sugerido una influencia permanente que condiciona hiperplasia e hiperactividad de las células pancreáticas (45).

Los factores de riesgo prenatales, tales como la edad de la madre, la paridad, la incidencia de preeclampsia, el tabaquismo, el nivel socioeconómico y la obesidad, son todos condicionantes de alteraciones en el metabolismo y tolerancia a la glucosa y obesidad en su descendencia. La sobrealimentación materna influye de manera negativa en la composición corporal del feto y predispone al desarrollo de complicaciones relacionadas con obesidad (46). Resulta imperativo desarrollar programas preventivos que sensibilicen a la población a mantener una alimentación y un peso saludables desde las etapas más tempranas de la vida dadas las repercusiones mórbidas que se relacionan con la obesidad.

Los datos de la bibliografía van a favor de una asociación positiva entre macrosomía (peso igual o superior a 4 kg al nacimiento) y padecer obesidad en la infancia y la adultez. También hay bibliografía que muestra una relación positiva, tanto en el ámbito ecológico como individual, entre el bajo peso al nacimiento y el exceso de mortalidad por infartos y, en general, con los diversos componentes del síndrome metabólico (obesidad, hipertensión, dislipidemias), siendo la combinación de bajo peso al nacimiento y desarrollo de obesidad central la de mayor riesgo. (37) (47).

4.2.7 Maduración puberal precoz.

Los estudios realizados en poblaciones diferentes son concordantes en sus resultados en cuanto a que la aparición precoz de las primeras reglas (igual o menor de 11 años) incrementa el riesgo de obesidad en la adultez. Pero si se tiene en cuenta que la maduración sexual precoz es más frecuente en las niñas obesas, la relación de causalidad entre la edad adulta y la maduración sexual es difícil de discernir. Se deben considerar especialmente los “Periodos críticos” para el desarrollo de la obesidad: Prenatal tanto el bajo como el alto peso al nacer son factores de riesgo, el rebote adipocitario y la pubertad donde desvíos de lo normal incrementan el riesgo de desarrollo de obesidad.

4.2.8 Protección de la lactancia materna.

El tipo de alimentación durante la etapa neonatal y la lactancia, ya sea mediante leche materna o fórmulas industrializadas, es uno de los factores que más se ha estudiado en relación con el desarrollo de sobrepeso y obesidad. Las diferencias entre los pacientes alimentados con fórmulas a base de leche de vaca pueden ser difíciles de establecer, debido a factores confusores como las diferencias demográficas y los niveles socioculturales, que pueden influir en la elección entre un tipo de leche u otro (48). Sin embargo, la evidencia de estudios epidemiológicos sobre el impacto de la leche materna y la obesidad es controversial (49). Algunos estudios no han encontrado relación entre el tipo de lactancia (leche materna o fórmulas) y el porcentaje de grasa corporal (50) IMC (48) (49) (51) y sobrepeso en edades posteriores, y en otros estudios el efecto protector de la leche materna desaparece al ajustar variables confusoras (49) (52), existen estudios que tampoco han encontrado diferencia en otros factores de riesgo metabólico como el perfil lipídico (48). Por otro lado, también se ha señalado que tanto la lactancia prolongada como la leche de madres diabéticas y obesas, puede limitar el efecto protector de la leche humana sobre la obesidad (53) (54) y aun así, asociarse a mayor incidencia de aterosclerosis. (48).

A pesar de lo anterior, se encontró que la lactancia materna se asocia con menor incidencia de obesidad en niños en comparación con las fórmulas, a pesar del estado diabético de las madres. (55) No se han logrado confirmar estas asociaciones, así como tampoco se ha definido cual es el tiempo de lactancia en el que incrementan estos riesgos. Se han realizado diversos estudios que apoyan el hecho de que la lactancia materna disminuye la incidencia de obesidad en etapas posteriores de la vida, entre las evidencias más relevantes que apoyan esta hipótesis se encuentran: la asociación que existe entre el modo de alimentación en la etapa neonatal y las diferencias en la composición corporal en la infancia temprana, encontrándose una mayor velocidad de crecimiento en los pacientes alimentados con fórmulas industrializadas, (56) por el contrario, se ha encontrado que los niños alimentados con leche materna muestran una menor ganancia de peso y de grasa corporal. (57) Se ha señalado que el efecto protector de la lactancia materna es dosis dependiente, encontrándose una menor prevalencia de obesidad a mayor tiempo de lactancia materna durante el primer año de vida (58) (59) (60). Es difícil establecer si el efecto de la alimentación al seno materno es debida a factores propios de la leche humana o bien a las propiedades no benéficas de la formula. Se ha encontrado que la alimentación con fórmulas enriquecidas con macronutrientes es deletérea para las condiciones metabólicas y cardiovasculares en la adolescencia. (53).

La lactancia materna se ha asociado con otros efectos benéficos sobre la programación del riesgo metabólico y cardiovascular como el observado en la disminución de la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 en grupos de alto riesgo (61) (62) o en la prevalencia de menores niveles de presión arterial en pacientes adultos con el antecedente de prematuridad (58) (59) (63) (64). En términos generales se ha propuesto que la leche materna se asocia con una reducción de 4-20% (58) (64) (65) (60) del riesgo de obesidad, encontrando que estas diferencias pueden ser explicadas por múltiples factores, principalmente por las diferencias en la definición de lactancia materna exclusiva (65) (61) (59). Los estudios con mayor evidencia científica (estudios aleatorizados, revisiones sistemáticas y meta-análisis), concluyen que la lactancia materna protege contra el desarrollo de obesidad (66) reportándose incluso una diferencia de 0.04 kg/m^2 en el IMC entre los grupos, (58) A pesar de que con el ajuste de factores confusores se observa una disminución, la persistencia del efecto protector de la lactancia materna persiste (59). La mayoría de los autores concuerdan en que la alimentación con leche humana debe ser preferida sobre las fórmulas industrializadas, no solo por el efecto potencial en la reducción de la incidencia de la obesidad, sino por los demás efectos benéficos conocidos sobre otros sistemas (67) (68) aún en madres diabéticas (55).

Podemos señalar que el patrón de alimentación a libre demanda favorece la adquisición de una mejor capacidad de autocontrol de la ingesta, al permitir que el niño perciba y responda de forma más adecuada a las sensaciones internas de hambre y saciedad, hecho que no se produce de igual forma en la alimentación artificial, en que se proporciona alimento de forma programada desde fuera con cantidades y horarios fijos, por otra parte el efecto protector de la leche materna podría atribuirse al menor contenido proteico de la leche humana en relación con las fórmulas, lo que ocasiona menor ingestión de proteínas y menor influencia en el incremento ponderal, también se ha constatado mayor concentración de insulina plasmática en niños que fueron alimentados con formulas, lo cual podría estimular el depósito de lípidos y el temprano desarrollo de adipocitos. (1).

4.2.9 Regulación orosensorial

Aunque no ha sido comprobado, se ha llegado a proponer que la leche materna puede establecer una regulación orosensorial de la ingesta de alimentos (69). Se ha encontrado que los niños alimentados al seno materno suelen aceptar mejor la introducción de nuevos alimentos, probablemente en relación a la variación del sabor, sin embargo, esto no ha demostrado que incremente el consumo de frutas y verduras en etapas posteriores (61).

4.2.10 Ablactación temprana (antes de los 6 meses de edad).

La elección y el tiempo en el que se introducen los alimentos sólidos y su relación con el desarrollo de obesidad no han sido esclarecidos. Son escasos los estudios en este campo y la mayoría tienen un poder de evidencia bajo. Un estudio retrospectivo no encontró que el tiempo de introducción de alimentos complementarios se asociara con adiposidad a los 5 años (50). Sin embargo un estudio de cohorte en Inglaterra, encontró que la introducción de alimentos sólidos a los 4 meses de edad predice una mayor ganancia de peso y de IMC a los 5 años de edad, secundaria a un mayor aporte energético (70). En un estudio aleatorizado, no se encontraron diferencias en el crecimiento o composición corporal en el primer año de vida entre pacientes que fueron ablactados tempranamente y aquellos con ablactación tardía (71). Los resultados de estos estudios son insuficientes y no tienen un seguimiento a largo plazo; además, el tipo de alimentos introducidos en la lactancia son diversos para cada población, y de acuerdo a su composición pueden otorgar un diferente riesgo para el desarrollo de la obesidad. Sin embargo, parecería que la introducción temprana y abundante de jugos de frutas, particularmente industrializados, además de frutas y cereales que condicionan una ganancia de peso excesiva, alterando los mecanismos hormonales y de saciedad que repercuten en forma negativa en los hábitos de alimentación en etapas futuras.

Es importante también el trabajo en conjunto con ambos padres para lograr colaboración en adquirir hábitos de alimentación saludables. No es recomendable alimentar al bebé cada vez que llora, ya que existen muchos factores que intervienen en que experimente incomodidad (dolor abdominal, frío, enfermedad, etc.) La succión es per se un estímulo que condiciona placer, de tal forma que el recién nacido puede consolarse al ser alimentado aún cuando no tenga hambre. Esta conducta puede favorecer relación y dependencia psicológica del binomio alimentación-placer, lo cual puede convertirse en una fuente inapropiada de estabilidad que persista a lo largo de la vida. La combinación de ingesta de carbohidratos y grasa en exceso pueden generar acumulación aún mayor de tejido graso, ya que los carbohidratos tienen un efecto negativo sobre la beta-oxidación. (72).

4.3 Estilos de vida.

4.3.1 Inactividad física

La escasa actividad física y el sedentarismo, indirectamente estimado por el número de horas consumidas en actividades lúdicas sedentarias (televisión, ordenador, videojuegos), están significativamente asociados a la obesidad. Además, varios estudios epidemiológicos han evidenciado una relación directa entre la cantidad de horas consumidas en ver televisión y la ingesta energética y grasa. Por el contrario la actividad física moderada se identifica como un factor protector.

En el estudio enKid, la tasa de obesidad fue significativamente inferior entre los que caminaban en promedio más de una hora al día, los chicos que practicaban actividades deportivas 3 veces por semana y las chicas que lo hacía por lo menos dos veces semanalmente. A partir de los datos de los que se dispone actualmente es difícil concluir si es la actividad física el origen de la obesidad o es esta obesidad la que condiciona un modo de vida más sedentario.

4.3.2 Duración del sueño.

En el estudio realizado en niños y jóvenes españoles la prevalencia de la obesidad fue inferior en el grupo que dormía una media de 10 hrs en relación a los que duermen menos de 7 horas. Aunque otros estudios descriptivos han identificado una relación entre menor duración del sueño y obesidad infantil, son necesarias más investigaciones que la confirmen y la naturaleza de la misma.

4.3.3 Características de la alimentación.

Una revisión sistemática que evaluó la fuerza de la evidencia científica de estos factores clasificó como fuertemente implicada en la etiología la elevada ingesta de alimentos densos en energía como probables. La poderosa publicidad para el consumo de estos alimentos y el elevado consumo de refrescos con azúcar, y como posible (con menor nivel de evidencia) el gran tamaño de las porciones.

En el estudio español enKid, a partir de los 6 años, la prevalencia de obesidad fue más elevada en niños y jóvenes que aportaban mayor proporción de energía a partir de la ingesta grasa (> 40% Kcal). En este mismo estudio español se apreciaron diferencias significativas en el consumo de productos azucarados, bollería, embutidos, productos de pastelería, huevos y frutos secos entre el grupo de obesos y los no obesos, con algunas diferencias en cuanto a edades y sexo.

Además, la prevalencia de obesidad fue más elevada entre los niños y jóvenes que realizaban bajos consumos de frutas y verduras (<menos de 2 raciones/día). En el estudio enKid la prevalencia de obesidad infantil fue más elevada en los que no desayunaban o realizaban un desayuno incompleto, así como en los que fraccionaban en menor número de comidas la ingesta total diaria (1-2 comidas frente a 4 al día).

Así podemos concluir que la ingesta de energía esta relacionada, sobre todo, con el consumo de alimentos de alta densidad energética con un mayor deposito graso, aunque no es solo la cantidad sino también la calidad de los nutrientes relevantes en el desarrollo de la obesidad y de los factores de riesgo asociados (28) (73).

5. Factores de riesgo para desarrollar complicaciones metabólicas

Los niños en edad escolar y el adolescente con sobrepeso y obesidad deben considerarse de alto riesgo en el desarrollo de trastornos metabólicos como hiperinsulinemia y/o dislipidemia siempre y cuando presenten uno o más de los factores de riesgo para desarrollar complicaciones metabólicas (7) como son:

- **Antecedentes de padres** o familiares de primer grado con una o más de las siguientes patologías.

- a) Diabetes mellitus tipo 1 o 2 independientemente de la edad de presentación.
 - b) Hipertensión arterial sistémica, independientemente de la edad de presentación.
 - c) Enfermedad hipertensiva durante el embarazo.
 - d) Enfermedad isquémica del miocardio en varones menores de 55 años o mujeres menores de 60 años.
 - e) Síndrome vascular cerebral en varones menores de 55 o mujeres menores de 60 años.
 - f) Síndrome de ovarios poliquísticos.
 - g) Hipertrigliceridemia y/o hipercolesterolemia.
 - h) Hiperuricemia.
- **Presencia de acantosis nigricans** en la parte posterior e inferior del cuello independientemente de que esta se presente en axilas, región inguinal y otras localizaciones anatómicas.
 - **Presión arterial** en decúbito por **arriba de la centila 90** para la edad
 - **Circunferencia de cintura mayor al percentil 90** determinándola a nivel de la cicatriz umbilical.
 - **Índice de masa corporal superior a la centila 97** para la edad.

5.1 Antecedentes en los padres:

En los últimos 20 años ha surgido evidencia convincente que vincula factores de riesgo definidos en los adultos: Obesidad, hipertensión, hipercolesterolemia con procesos ateroscleróticos. En su patogenia se identifican factores hemodinámicos, trombóticos, y asociados al metabolismo de lípidos e hidratos de carbono y a las características propias de la pared arterial así como otras vinculadas con el estilo de vida. La progresión de la enfermedad cardiovascular y la gravedad que alcanza se relaciona con la presencia de estos factores de riesgo y con su persistencia a lo largo del tiempo.

5.2 Acantosis nigricans (AN).

Es una dermatosis que está clínicamente caracterizada por una hiperpigmentación y engrosamiento cutáneo de aspecto aterciopelado, ha sido reportada por algunos, como resultado de un incremento de melanocitos y melanina, mientras otros creen que probablemente está más relacionada al espesor del contenido de los queratinocitos de la piel. La AN ocurre en áreas de flexión y roce de la piel como la axila, ingle, zona antecubital, hueco poplíteo y área umbilical, pero es más comúnmente encontrada en la región posterior y lateral del cuello. Es conocida como un buen predictor de hiperinsulinemia, un hallazgo que puede preceder a la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).

La AN fue reportada por primera vez en 1980 como un signo cutáneo de malignidad. Posteriormente ha sido relacionada con obesidad, insulinoresistencia, hiperinsulinemia y diabetes mellitus tipo 2.

La AN es ahora común en gente joven, especialmente en población con altas tasas de DMT2, razón por la que el hallazgo de este signo clínico entre adolescentes y preadolescentes obesos constituiría un instrumento relativamente simple, económico y no invasivo (en referencia a la tradicional Prueba de tolerancia a la glucosa), para detectar individuos con hiperinsulinemia y propensos a desarrollar DMT2 u otras alteraciones metabólicas.

Un panel de expertos en niños diabéticos reunidos en el año 2000 por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomendó que los niños con sobrepeso que tienen 2 de los siguientes factores deberían hacerse el tamizaje para DMT2 cada 2 años a partir de los 10 años o al inicio de la pubertad: 1.-Pariente de 1er o 2º grado con DM tipo 2; 2.-Pertener a cierto grupo étnico incluyendo indios americanos; 3.- manifestar signos de resistencia a la insulina incluyendo acantosis nigricans, hipertensión y síndrome de ovarios poliquísticos.

Otros factores de riesgo para DMT2 incluyen: edad, disminución de la tolerancia a la glucosa, diabetes gestacional, historia familiar de enfermedad, pequeño y grande para la edad gestacional, obesidad, inactividad física y herencia.

El estudio de Storddart (74) muestra una alta prevalencia de valores altos de insulina en niños obesos de 5-9 años con AN e historia familiar de DMT2, por ello sugiere realizar un tamizaje de hiperinsulinismo, particularmente en familias con

historia de DMT2, desde los 5 años de edad para iniciar medidas preventivas en los individuos identificados. (75) (76).

5.3 Presión arterial por arriba del percentil 90.

Se ha demostrado ampliamente en diferentes estudios la existencia de una asociación entre la obesidad e hipertensión en niños obesos. (77).

En el estudio de Bogalusa se dice que los niños con sobrepeso tenían hasta 4.5 veces más posibilidades de sufrir de cifras tensionales altas (78).

Sorof y colaboradores observaron que la prevalencia de Hipertensión (HTA) era triple en los niños obesos (79). Normalmente en estos niños la presión más elevada ha sido la sistólica, como una primera manifestación de la HTA esencial, sin hipertensión diastólica concomitante (79) (80). La elevación de ambas cifras tensionales se asocia con la hipertensión secundaria como es el caso de la hipertensión secundaria a obesidad.

En la fisiopatología de la hipertensión en niños obesos como en el adulto se mencionan la hiperactividad del sistema nervioso simpático (SNS), la resistencia a la insulina (RI) y las alteraciones de la estructura y función vascular (81); el riesgo de HTA en niños aumenta a lo largo de todo el rango de valores del IMC (79) de manera continua, de forma independiente a la maduración física, junto al peso (77) uno de los factores mas fuertemente asociados a la HTA.

La HTA en niños se definió por la Task Force (82) en 1996 y se sigue definiendo por el National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP) como el valor de la tensión arterial sistólica y/o diastólica mayor o igual al percentil 95 para la edad y sexo, en 3 o más mediciones. Esta definición se basa en la distribución normal de dicha T.A. en niños sanos, según la edad y el tamaño corporal, considerándola en valores fisiológicos si es menor al percentil 90 y en límite superior de la normalidad si se encuentra entre el percentil 90-95.

Considerando a la Tensión Arterial como una variable continua que se correlaciona positivamente con el riesgo cardiovascular a lo largo de todo el rango de cifras tensionales, por lo que una medida aislada nunca será válida.

La repercusión que tiene la HTA en órganos diana en niños es muy difícil de medir, pues la mortalidad aparece más tarde, normalmente en la edad adulta. Tanto la obesidad como la hipertensión constituyen factores de riesgo independientes para el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) que persistirá hasta la edad adulta si no se pone en tratamiento adecuado, además esta HVI es también un importante factor de riesgo cardiovascular.

5.4 Circunferencia de cintura por arriba del percentil 90 para la edad y sexo.

Junto con la valoración del peso corporal, es fundamental contar con medidas de la distribución grasa.

La circunferencia de cintura es buen predictor de la distribución central de la grasa, se asocia igual que en el adulto, a mayor riesgo de padecer el síndrome metabólico. Se recomienda utilizar la medición de la OMS (anexo). (4).

Burrows y colaboradores encuentran en niños con obesidad troncal, una menor sensibilidad insulínica y unos promedios significativamente mayores de triglicéridos (TG), del índice Colesterol Total/Colesterol LDL (CT/c LDL) y menores de cHDL (83). Hirschler (84) encuentra que el perímetro de la cintura es un factor de riesgo independiente para la HTA, RI y los niveles de cHDL. Boden (85) así mismo encuentra una mejor relación entre perímetro de la cintura y los componentes del síndrome metabólico en niños que con el IMC, sobre todo al comparar la resistencia a la insulina entre niños obesos y niños con peso normal y por tanto, una asociación más fuerte entre la circunferencia de cintura y un mayor riesgo de ECV a edades tempranas. Por ello, para este grupo, la circunferencia de cintura pasa a ser el parámetro más valorado para evaluar la resistencia a la insulina en la edad infantil (86) (87).

5.5 Índice de masa corporal por arriba del percentil 97

Cuando hablamos de obesidad severa en niños nos estamos refiriendo a aquellos pacientes que presentan un IMC mayor al percentil 97.

Este grado de obesidad se asocia con el más alto riesgo de morbilidad y mortalidad.

En los adultos se considera obesidad severa con un IMC de 40.

6. Clasificación de la obesidad.

6.1 Desde el punto de vista etiológico se distinguen 2 tipos de obesidad: Exógena o nutricional o primaria y la Endógena o asociada o secundaria.

6.1.1 Obesidad exógena o nutricional o primaria: que representa el 95% de los casos y se produce por un balance positivo de energía, en la amplia mayoría de los casos la obesidad depende de la interacción de factores ambientales sobre individuos genéticamente predispuestos a la acumulación excesiva de tejido adiposo. (88)

6.1.2 Obesidad endógena o asociada o secundaria: Representa 5% de los casos y se presenta como síndromes que se asocian a obesidad, descartaremos: Síndrome de Prader Willi, Síndromen de Cohen, Síndrome de Laurence-Moon y Bardet Bield y Síndrome de Carpenter. Como causas de obesidad orgánica o endógena que cursan habitualmente con talla baja se incluyen endocrinopatías: hipotiroidismo, déficit de hormona de crecimiento, Síndrome de Cushing, pseudohipoparatiroidismo, lesiones del SNC: Craneofaringiomas; y fármacos: corticoides, ácido valproico, antihistamínicos. (89)

6.2 Clasificación de la obesidad en adultos en relación al IMC

Existen diversas clasificaciones de la obesidad así tenemos de acuerdo por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en adultos:

a) Clasificación por el índice de masa corporal

Normal.....IMC 18.5 – 24.9 kg/m²

Sobrepeso.....IMC 25 – 29 kg/m²

Obesidad

Grado I.....IMC 30 – 34 kg/m²

Grado II.....IMC 35 – 39.5 kg/m²

Grado III.....IMC + 40 kg/m²

Grado IV.....IMC + 50 kg/m² (2007).

6.3 Clasificación de obesidad en niños de acuerdo al IMC (CDC 2000)

Internacional (90)

Peso normal.....IMC < percentil 85

Sobrepeso.....IMC > percentil 85

Obesidad.....IMC > percentil 95

Ajustada a población mexicana. (Fuente: Islas O L y M Pequero. 2006) (7)

Normal.....IMC < percentil 75

Sobrepeso.....IMC = percentil 75 <85

Obesidad.....IMC = 85 < 97

Obesidad severa.....IMC > percentil 97.

6.4 Clasificación de la obesidad de acuerdo a la distribución de grasa corporal

6.4.1 Obesidad Androide Central o Abdominal o en forma de manzana. En esta el exceso de grasa se localiza en la cara, tórax y abdomen. Se asocia a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y mortalidad general. (91).

6.4.2 Obesidad Ginecoide o Periférica o en forma de pera. En esta la grasa se acumula básicamente en la cadera y en los muslos y se asocia a complicaciones vasculares periféricas, litiasis vesicular y alteraciones ortopédicas. (91)

6.4.3 Obesidad de distribución homogénea o general: Es la más frecuente en niños, es decir el exceso de grasa no predomina en ninguna zona del cuerpo. Sino que tiene una distribución generalizada. (91).

6.5 Clasificación de la obesidad en relación al tipo de crecimiento del tejido adiposo.

6.5.1 Obesidad Hiperplásica: Cuando el crecimiento del tejido adiposo es por el aumento en el número de células adiposas. (92).

6.5.2 Obesidad Hipertrófica: Cuando la obesidad es secundaria al aumento de tamaño del adipocito. (92).

7. Estimación de la obesidad infantil

El criterio más exacto para el diagnóstico de obesidad es la determinación del porcentaje de grasa que contiene el organismo. Es necesario comprobar que el niño es obeso y cuantificar la intensidad de su obesidad. Para ello el instrumento más útil, fácil y sencillo es el índice de masa corporal (IMC). El IMC es el parámetro antropométrico que mejor se correlaciona con la grasa corporal total y con las complicaciones asociadas (93) (89).

7.1 Índice de masa corporal (IMC)

El índice de masa corporal (IMC) o índice de Quetelet se calcula dividiendo el peso en kilogramos, entre la talla al cuadrado en metros. En los adultos se define la obesidad a partir del IMC superior a 30, pero en los niños no pueden darse cifras fijas y hay que recurrir a las gráficas para cada sexo y edad. Estas tablas deben de ser adecuadas a la población de referencia y actualizadas. En este trabajo utilizamos las tablas del CDC revisadas y actualizadas en el 2000. Y en el 2004.

El IMC refleja las fases del desarrollo del tejido adiposo en el niño: incremento rápido el primer año, disminución de 1-6 años y nuevo incremento a partir de esa edad. La edad en que comienza esta inflexión en la curva, denominada rebote adiposo, es el mejor predictor durante la etapa preescolar de la obesidad en el adulto; La precocidad en el rebote adiposo constituye un factor de riesgo para el desarrollo posterior de obesidad. (94) (89).

8. Métodos para valorar la obesidad infantil

Los diferentes métodos de medida de la cantidad de grasa corporal pueden clasificarse en directos e indirectos.

El método directo se realiza en cadáveres y los métodos indirectos se basan en estimación, no miden directamente la masa grasa. Estos a su vez se pueden agrupar generalmente en 2 tipos, en función de si utilizan dispositivos especiales o solo medidas antropométricas. El uso de los diferentes métodos dependerá de si la evaluación de la obesidad es para la práctica clínica o para la investigación.

8.1 Práctica clínica

Las utilizadas en la práctica clínica son la antropometría tomando como indicadores el peso, la talla, el IMC y la circunferencia de cintura.

8.1.1 El peso se valora con el niño en ropa interior (con la menor cantidad de ropa posible) por la mañana, a la misma hora y de preferencia en ayunas.

8.1.2 La talla, a partir de los 2 años con tallímetros de precisión, con el niño de pie, descalzo y con talones, occipucio y columna vertebral apoyados sobre una superficie plana y dura y con la mirada al frente.

8.1.3 El IMC expresa el cociente entre el peso y la talla al cuadrado. Este índice se modifica con la edad y es útil para valorar el estado nutricional tanto en la población normal como en la que sufre sobrepeso o malnutrición.

8.1.4 La circunferencia de cintura. El tejido adiposo se distribuye en 2 grandes compartimentos, visceral abdominal y subcutánea. En un gran número de trabajos se ha relacionado a la grasa abdominal con el incremento de riesgo de desarrollo de síndrome metabólico. En los niños la circunferencia de cintura por arriba del percentil 90 para la edad y el sexo es un factor de riesgo para complicaciones metabólicas como RI y DMT2 (7).

8.2 Para investigación

8.2.1 Impedancia bioeléctrica (IB) Es una técnica utilizada para medir la composición corporal, basada en la capacidad que tiene el organismo para conducir una corriente eléctrica. Resulta de la interacción de la resistencia de los líquidos intra y extracelulares y la capacitancia de la membrana celular y varía en función de la frecuencia y la talla del individuo (95). Es un estudio rápido, no invasivo y fiable. Precisa de complejas formulas para su calculo, dependientes del aparato de medida y de las características de la población en estudio. Las mediciones pueden variar con el estado de hidratación del paciente (96) (97).

8.2.2 Absorciometría de rayos X (DEXA) La absorciometría con rayos X de doble energía (DEXA) se diseñó inicialmente para el estudio de la masa ósea, pero permite valorar claramente la masa grasa y la masa libre de grasa, irradiando poco al individuo (0.05-1.5 mrem) durante 5 a 30 minutos/persona (98). Se basa en la absorción de los rayos X cuando pasan a través de los tejidos. Distingue distintos grados de atenuación, según el tipo de tejido, hueso, músculos y grasa. Sin embargo no distingue la grasa intrabdominal de la subcutánea. No se puede realizar a niños menores de 6 años y no ha sido evaluada su correlación en población adolescente y en sujetos muy obesos (96). Permite valorar la masa ósea, magra y visceral y su distribución anatómica, así como el contenido mineral óseo. Es una técnica que está desplazando a la Tomografía Axial Computarizada (TAC) y a la Resonancia Magnética Nuclear (RMN), por su grado de reproductibilidad, las bajas dosis de radiación que sufre el paciente y su realización en corto espacio de tiempo.

8.2.3 Tomografía Axial computarizada (TAC): técnica basada en los rayos X. al igual que la RMN permite reproducir imágenes de alta resolución del tejido graso, incluyendo pequeños depósitos. Permite estimar grasa corporal total y su proporción sobre la masa total del cuerpo. En los niños puede provocar efectos secundarios tras exposición a radiaciones ionizantes (96) (99).

8.2.4 Resonancia Magnética Nuclear (RMN): basada en la utilización de campos magnéticos, permite obtener imágenes visuales del tejido graso y no graso. A partir de los que se estima el volumen total de grasa corporal y su proporción. Da una información muy precisa y fiable sobre la distribución de la grasa. Permite distinguir entre grasa intraabdominal y grasa subcutánea. Sin embargo, es un estudio caro, consume mucho tiempo. Precisa personal técnico especializado para su ejecución y es de difícil realización en niños (96).

8.2.5 Hidrodensitometría: Mide la densidad de todo el cuerpo y determina la proporción relativa de cada componente. Se basa en que la grasa tiene menos densidad que el tejido magro. A través de distintos cálculos obtiene la densidad total del cuerpo y la proporción de grasa corporal. Es uno de los más aceptados patrones de medida de adiposidad total corporal. Requiere contener la respiración debajo del agua durante la medición por lo que es difícil realizar esta técnica en niños, NO es práctico para estudios epidemiológicos (96) (100).

8.2.6 Desplazamiento de aire por pletismografía. Se basa en la determinación indirecta de volumen de un sujeto. Mide el volumen de aire desplazado dentro de una cámara cerrada. Una vez conocido el volumen y masa, se aplican los principios de la densitometría para estimar el porcentaje de grasa corporal. Esta técnica precisa de ajuste individual según el volumen de gas torácico. La técnica es confortable y se acomoda a todos los tipos de cuerpo. Precisa de una moderada colaboración del paciente, por lo que a veces no es adecuado para niños (debe respirar a través de un tubo y debe de tener la nariz colapsada con una pinza) (101).

9. Complicaciones asociadas a la obesidad en niños

La obesidad constituye una patología crónica que presenta no solo una mayor mortalidad sino también comorbilidad en relación a su gravedad (a mayor IMC mayores complicaciones) y a su distribución (mayores comorbilidades con obesidad central que con la de distribución periférica). Por ello resulta evidente que la obesidad se identifique como un importante factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas que son de gran prevalencia en países desarrollados como la hipertensión arterial, las dislipidemias, la diabetes tipo 2 aunque también se ha asociado a otras como la cardiopatía isquémica, el accidente vascular cerebral y la hiperuricemia, entre otras. (102).

La obesidad se ha asociado con un incremento local y/o sistémico de una serie de hormonas (leptina) y citoquinas proinflamatorias que se sabe inducen resistencia a la insulina e hiperuricemia como factor de riesgo cardiovascular, incremento de estrés oxidativo y de la activación plaquetaria con el consecuente daño endotelial. (103).

10. Tejido adiposo

A medida que la prevalencia del sobrepeso y la obesidad se incrementan, también lo hace el interés por un mejor conocimiento del tejido adiposo, de tal forma que está demostrada la importancia de este tejido en patologías que se derivan de su exceso, las cuales se asocian con insulino-resistencia, con hiperglucemia, con dislipidemia, con hipertensión y con estados protrombóticos y proinflamatorios, componentes todos del síndrome metabólico, el cual se define como un grupo de factores de riesgo de origen metabólico que se acompañan de un riesgo aumentado de diabetes tipo 2 y de enfermedades cardiovasculares. (104) (105).

Para explicar la asociación entre adiposidad y patología se han postulado 3 teorías: (105).

La Portal/Visceral, la lipodistrofia adquirida y la teoría del paradigma endócrino.

La Portal/Visceral le otorga un papel central al aumento de grasa visceral y a su drenaje directo a la circulación porta, que lleva a una inhibición de la acción de la insulina, disminuyendo la oxidación de la glucosa y su utilización muscular, aumentando la producción hepática de glucosa y de lipoproteínas de muy baja densidad, además de un efecto lipotóxico sobre la célula beta, eventos todos que podrían explicar la relación entre obesidad, insulino resistencia y diabetes tipo 2.

La teoría de la lipodistrofia adquirida (síndrome de almacenamiento ectópico de grasa) se basa, primero, en la presencia de insulino resistencia severa y de diabetes, probablemente como consecuencia del almacenamiento de lípidos en el hígado, en el músculo y en las células beta pancreáticas, en pacientes con lipodistrofia; segundo, en la correlación entre insulino resistencia y el grado de infiltración lipídica en el tejido muscular esquelético, hígado y probablemente en las células beta en los pacientes obesos y tercero, en el hecho de que el incremento en el tamaño de la célula grasa se asocia con insulino resistencia y diabetes, representando esta situación una incapacidad para expandirse y para acomodar el alto flujo de energía.(106).

Por último la teoría del paradigma endócrino se basa en el conocimiento del tejido adiposo como un órgano endócrino que produce péptidos bioactivos. Que no solo influyen al adipocito en una forma autócrina y parácrina, sino que afecta varias funciones metabólicas a distancia (105) y en la presencia, en este tejido, de numerosos receptores que le permiten responder a diversas señales aferentes desde varios sistemas hormonales y el sistema nervioso central.

Gracias a estos conocimientos, el impacto del tejido adiposo en el metabolismo es cada vez más evidente, habiéndose descrito su papel en la regulación de la masa grasa, en la homeostasis de nutrientes, en la respuesta inmune, en el control de la presión arterial en la masa ósea y en las funciones reproductiva y tiroidea (107).

El concepto de que los adipocitos son células secretoras ha surgido hace pocos años. Hoy en día se conoce que el tejido adiposo expresa y libera una variedad de péptidos bioactivos, conocidos como adipocinas que actúan a nivel local y sistémico.

Además de estas señales aferentes, también expresa numerosos receptores que le permiten responder a las aferencias de sistemas hormonales tradicionales y del sistema nervioso central

Esta importante función endócrina queda enfatizada por las consecuencias metabólicas adversas que se derivan tanto de su exceso como de su deficiencia.

La obesidad, particularmente del compartimiento visceral, se asocia con resistencia a la insulina, hiperglucemia, dislipidemia, hipertensión y estados proinflamatorios y protrombóticos. En presencia de obesidad, estos productos del tejido adiposo se liberan en cantidades anormales. Cada uno de ellos se ha relacionado con la causa de algunos factores de riesgo metabólicos. Este aumento de adipocinas circulantes parece tener su origen en la infancia, describiéndose incrementadas en niños y adolescentes obesos respecto a los de peso normal y ya desde corta edad se asocian a características del síndrome metabólico. Esto subraya la importancia del tejido adiposo en una época precoz de la vida y la necesidad de prevenir y tratar la obesidad infantil (14).

De las proteínas bioactivas producidas por el tejido adiposo estudiaremos 2 relacionadas con la obesidad tanto infantil como en la edad adulta y son: la leptina y el Activador del inhibidor del plasminógeno tipo 1(PAI-1)

11. LEPTINA

La leptina del griego leptos: delgado, es una de las citoquinas recientemente descritas a partir de los estudios de Zang y Col. (108) en ratones Ob/Ob en 1994. Es una señal importante en la regulación de tejido adiposo y el peso corporal inhibiendo la ingesta de alimentos y estimulando la expedición de energía.

Los defectos en la producción de leptina causan obesidad severa, hiperlipidemia y resistencia a la insulina (109).

11.1 Gen de la leptina y sus receptores

La leptina es el producto del gen Ob/Ob que se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 7 (7q31) y es similar al de los roedores, está conformado por 4 hélices y 167 aminoácidos con un aminoterminal de 21 aminoácidos, es producida en 95% en el tejido adiposo especialmente subcutáneo y sus secreción es proporcional a la cantidad de tejido adiposo corporal y al estado nutricional, también se produce en pequeñas cantidades en otros tejidos como la placenta, hueso, cartílago y cerebro. La leptina circula en la sangre unida a una proteína de 16 Kd con 146 aminoácidos (110).

En individuos delgados la leptina circula ligada a proteínas, en individuos obesos predomina la forma libre (111).

Tiene una vida media de 30 minutos, es liberada en pulsos con una frecuencia de 3.6 pulsos cada 24 hrs generalmente 2 a 3 hrs después de los alimentos. La frecuencia de los pulsos varía de acuerdo a la cantidad de tejido adiposo. También tiene un ritmo circadiano relacionado al incremento de la insulina y al ritmo del cortisol con un pico a las 2 am. Su vía de eliminación es renal.

La regulación de la síntesis y secreción depende de múltiples factores. La leptina induce una regulación a través de una vía no autócrina que permite la reducción de su propio RNA mensajero. Su principal regulador es la cantidad de tejido adiposo, además de otros factores como el género; Las concentraciones son más elevadas en las mujeres que en los hombres, estas diferencias no son debidas solo a la diferencia de la masa grasa. La diferencia en la etnicidad no es aún bien entendida; la raza negra tiene mayores concentraciones que la raza blanca aun ajustados al volumen de grasa. En cuanto a la edad hay diferencias entre niños y adolescentes, siendo las concentraciones más elevadas en estados puberales. Además diversas sustancias modifican las concentraciones de leptina, por ejemplo una infusión de somatostatina e isoproterenol disminuye las concentraciones de leptina. La administración crónica de melatonina reduce también los niveles de leptina. (112)

La leptina ejerce sus efectos a través de los receptores localizados en diferentes tejidos como en el núcleo Arcuato en el hipotálamo, en el músculo esquelético, ovario, corteza adrenal y células beta del páncreas (109).

Los receptores para la leptina comparten homología con la subunidad gp 130 el receptor de la interleucina 6 (IL6), que pertenece a la familia de los receptores de las citoquinas clase 1 como la IL6, el factor estimulante de colonias de granulocitos (GCSF) y el factor inhibidor de la leucemia (UF) (110).

A nivel celular el receptor de la leptina tiene una proteína transmembrana que inicia la señal y la cascada de fosforilación vía Jak/STAT (transductores de señal y activadores de transcripción) que incrementa la fosforilación y señal de transductores y activadores de transcripción (STAT 3), El STAT 3 dimeriza, trasloca al núcleo y regula la actividad transcripcional de los genes blanco (110).

La leptina circulante atraviesa la barrera cerebral y se liga a su receptor en el hipotálamo y activa la vía Jak-STAT 3 (109) (111) y estimula o inhibe la liberación de varios neurotransmisores.

La resistencia a la insulina y la obesidad abdominal están asociadas con concentraciones bajas de receptor soluble para la leptina y con una baja relación entre la leptina unida a proteínas y la forma libre, independientemente de la masa grasa. Las concentraciones bajas del receptor soluble y las bajas fracciones de proteína ligada son marcadores de la resistencia a la leptina, la cual es un marcador independiente asociado con la resistencia a la insulina y obesidad abdominal y puede constituir un componente adicional del síndrome metabólico (111).

Se esperaba que las formas comunes de obesidad fueran deficientes de leptina. Sin embargo la mayoría de los casos de obesidad están caracterizados por niveles elevados de leptina.

11.2 Control hipotalámico

Los sitios del hipotálamo como el núcleo arcuato, núcleo ventromedial, núcleo dorsomedial del hipotálamo lateral están implicados en la regulación de la ingesta de alimentos y regulación del peso corporal. Los neuropéptidos hipotalámicos involucrados en la homeostasis de energía incluyen péptidos orexigénicos y anorexigénicos; el neuropéptido Y (NPY) y la proopiomelanocortina (POMC) respectivamente.

El NPY es el principal péptido que estimula el apetito y coexpresa la proteína Agouti-related protein (AgRP), también un péptido orexigénico. La leptina ejerce su función principal inhibiendo a ambos péptidos (113) (114).

La leptina estimula la actividad neuronal de POMC estimulando la actividad simpática y regulando el balance de energía (113) (114). En el núcleo arcuato las neuronas de la POMC coexpresan el péptido relacionado con la cocaína y anfetaminas (CART) también un potente inhibidor de la ingesta de alimentos. Una mutación en el gen de la POMC resulta en obesidad sugiriendo un papel importante de la melanocortina en el hipotálamo como regulador de energía (113).

La leptina tiene efectos anorexigénicos y otros neuropéptidos como las orexinas (orexina A y orexina B) conocidas también como hipocreatinas 1 y 2 (recientemente descubiertas en el hipotálamo) regulan la conducta alimentaria; generalmente se encuentran incrementadas durante el ayuno y disminuyen con la ingesta de energía. Las orexinas se encuentran reducidas cuando los niveles de leptina se encuentran incrementados. Al estar los niveles de orexinas disminuidos en la hiperleptinemia probablemente no participan en la hipertensión arterial del síndrome metabólico (SM). (113) (114).

11.3 Leptina y efecto antilipotóxico

La función principal de los adipocitos es almacenar energía para proveerla en períodos de ayuno a los tejidos no adiposos; en personas saludables con peso normal, cuando hay un balance positivo de energía los niveles de leptina disminuyen si el sujeto ingiere más calorías de las necesarias, en forma crónica los adipocitos se expanden y los niveles de leptina aumentan en proporción a la sobrecarga.

El mecanismo por lo cual sucede esto no está aún bien comprendido. (115). Al unirse la leptina a su receptor induce la fosforilación de STAT 3. A nivel transmembrana trasloca al núcleo y regula la actividad de los genes blanco. Activa la AMPKinasa, disminuye la actividad de la acetilcoenzima A carboxilasa (ACC) y sintetasa de los ácidos grasos y esto a su vez disminuye la actividad de la Malonil CoA, cuya acción principal es la síntesis de triglicéridos y ácidos grasos. Además es un poderoso inhibidor de la carnitina palmitil transferasa 1 (CPT-1) favoreciendo una adecuada oxidación mitocondrial de ácidos grasos. La leptina también regula la actividad de factores de transcripción lipogénicos disminuyendo la actividad de PPAPgama2) e incrementando la expresión intracelular del coactivador 1 alfa de PPAPgama (PGC-1alfa) incrementando también de esta manera la activación enzimática mitocondrial para la oxidación de ácidos grasos y la biogénesis mitocondrial; la combinación de un incremento en la oxidación de ácidos grasos y disminución de su síntesis reduce el contenido de grasa a nivel celular, probablemente esta es la acción principal antiesteatósica de la leptina (115).

La leptina y la insulina tienen efectos opuestos en el metabolismo de lípidos. La leptina favorece la oxidación de lípidos y la insulina favorece el almacenamiento de lípidos en forma de triglicéridos (110).

Cuando ocurre una falla en la señalización de la leptina a nivel de su receptor como ocurre en la obesidad se produce la lipotoxicidad (Incrementa la síntesis de ácidos grasos y de triglicéridos provocando hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina, falla de las células beta y finalmente diabetes mellitus, además de la acumulación de lípidos en el músculo esquelético e hígado, así como esteatosis cardiaca (llamada cardiomiopatía lipotóxica). Estas anomalías se observan en estados de lipoatrofia generalizada y en el síndrome metabólico, dichas anomalías parecen ser revertidas o prevenidas por una adecuada señalización de la leptina a nivel de su receptor (115).

11.4 Leptina y obesidad

Los adipocitos liberan leptina en proporción directa a la masa de tejido adiposo y al estado nutricional (116) (14).

La leptina, una hormona que une la adiposidad y circuitos nerviosos centrales para disminuir el apetito y aumentar el gasto energético, incrementa la actividad del sistema nervioso simpático, facilita la utilización de glucosa y mejora la sensibilidad a la insulina. El incremento en la sensibilidad a la insulina se produce gracias a que promueve la oxidación de ácidos grasos y reduce la acumulación de grasa ectópica en tejidos no adiposos.

Los niveles de leptina están aumentados en la obesidad. Teniendo en cuenta las acciones de la leptina, para explicar su contribución al riesgo cardiovascular que se observa en la obesidad, es lógico pensar en el concepto de “resistencia a la leptina selectiva”, por la cual la hiperleptinemia contribuiría a aumentar la actividad simpática y la tensión arterial, mientras que al mismo tiempo habría resistencia a sus acciones metabólicas (saciedad y reducción de peso).

También la leptinemia se correlaciona con la resistencia a la insulina y otros marcadores del SM. Como hiperlipidemia e hipertensión arterial. Se asocia con marcadores de hipofibrinólisis y de inflamación como la PCR y de hemostasia y activación endotelial como los factores Von Willebrand (FvW) y Factor VII activado (VIIa).

Los niveles elevados de leptina se presentan como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad arterial coronaria y accidente vascular cerebral.

En adolescentes se describe aumento de leptina, que se correlaciona con resistencia a la insulina, distribución central de la grasa y masa grasa, así como con la concentración plasmática de triglicéridos. (117)

Este aumento de leptina está también presente en niños obesos, sugiriendo que la mayoría son resistentes a la acción de esta hormona. Esta resistencia se correlaciona con el riesgo de síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular.

Los niveles elevados de leptina están presentes en niños obesos de muy corta edad (6 a 9 años), y se correlacionan con el IMC, insulinemia y concentraciones de triglicéridos, HDLc y PAI-1. A esta edad la concentración de leptina parece depender tanto del IMC como de la concentración de insulina. La hiperleptinemia y o resistencia a la leptina pueden ser un componente más del SM y estar envueltas en su etiopatogenia (118) (14).

11.5 Leptina y enfermedad cardiovascular

La leptina es una hormona circulante que actúa como señal que informa al hipotálamo de la cantidad de grasa acumulada. Participando en el control del peso corporal a través de sus efectos sobre la ingesta de los alimentos y el gasto energético. Factores proinflamatorios como la interleucina 6 (IL6) pueden estimular su síntesis así como su secreción en el tejido adiposo. La leptina puede actuar además en la pared vascular donde puede inducir daño ya que estimula la liberación de ET 1 (endotelina 1) y de especies reactivas de oxígeno, así como de moléculas de adhesión. Estos efectos pueden ser consecuencia de acciones directas de la leptina sobre el endotelio, puesto que las células endoteliales expresan el receptor de la leptina. Además de favorecer el estrés oxidativo y la inflamación vascular, la leptina estimula la proliferación y migración de las células endoteliales y del músculo liso por lo que favorece el desarrollo de aterosclerosis (13).

11.6 Leptina e hipertensión

La leptina además de regular el balance energético tiene acciones simpáticas vasculares y renales que pueden influenciar la presión arterial. La reciente investigación sugiere que el estrés oxidativo inducido por la hormona en células endoteliales puede activar procesos aterogénicos y contribuir al desarrollo de patología vascular. También se ha reportado que la leptina aumenta la producción de óxido nítrico endotelial en vasos sanguíneos aislados y que tiene acciones hipotensoras e hipertensoras. Concentraciones elevadas de leptina pueden inducir estrés oxidativo sistémico y disminuir las cantidades de óxido nítrico bioactivo posiblemente debido a su degradación por especies reactivas de oxígeno. Este podría considerarse uno de los mecanismos más importantes de la generación de hipertensión en la obesidad. (119).

11.7 Leptina en la mujer

La obesidad está asociada no solamente a niveles elevados de leptina, sino al bloqueo en las excursiones diurnas y a la pulsatilidad alterada que contribuye a la resistencia a la leptina. Estas alteraciones están presentes en los niños obesos y se relacionan con el estadio de Tanner y al incremento de la masa grasa durante la pubertad (112).

Hay diferencias en cuanto al sexo, en niños hay un pico puberal en los niveles de leptina precedidos de un aumento en los niveles de testosterona, hormona de crecimiento y factor de crecimiento insulinoide tipo 1. Después de 3 años del aumento de la testosterona, los niveles de leptina disminuyen a niveles basales, en niñas los niveles de leptina aumentan durante la pubertad concomitantemente con el aumento de los estrógenos (112).

Los niveles de leptina son más altos en las niñas que en los niños aun ajustados por el peso y la masa grasa (112). Los niveles de leptina son más altos en los pacientes con pubertad precoz (120).

Dado que el incremento de la masa grasa es crítica para iniciar el proceso de la pubertad, la leptina podría ser una señal de almacenamiento de energía para el eje reproductivo y el desarrollo sexual, sin embargo la leptina no es esencial en este proceso, dado que la pubertad, el desarrollo sexual y el embarazo han sido observados en pacientes con diabetes lipoatrófica (121).

Durante el ciclo menstrual la leptina se encuentra más elevada en la fase lútea y podría incrementarse en la fase folicular en ciclos estimulados para inducción de la ovulación; los estrógenos incrementan la producción de leptina. Los receptores de leptina han sido identificados en las células de la teca y granulosa e inhiben la producción de estradiol (122).

En la etapa de la menopausia los niveles de leptina generalmente disminuyen correlacionando negativamente con los niveles de estradiol, este perfil no se modifica con el tratamiento de reemplazo hormonal (122).

Durante el embarazo, los niveles de leptina se incrementan y se produce en la madre, el feto y la placenta, este incremento no se relaciona con el incremento de peso durante el embarazo. (122). El incremento de la leptina se observa desde las semanas 6-8 hasta la semana 38-40 de gestación y disminuye dramáticamente posterior al parto. Además puede estar relacionada con alteraciones durante el embarazo, es decir una disminución de los niveles de leptina se observan en casos de abortos espontáneos, lo que sugiere que los niveles de leptina pueden ser un indicador de la terminación del embarazo (123).

En el feto los niveles de leptina correlacionan con el peso del neonato y el peso de la placenta. Los fetos con retardo en el crecimiento intrauterino tienen niveles mas bajos de leptina debido a la reducción del tejido graso. Los hijos de madres diabéticas, macrosómicos o con historia familiar de obesidad tienen niveles elevados de leptina (122) (123).

Hay una correlación entre el índice de masa corporal y las concentraciones de leptina en mujeres con o varios poliquísticos (112) (122).

11.8 Leptina en edad prepuberal

Diversos estudios han reportado que los niños en la etapa prepuberal presentan mayores concentraciones de leptina que las niñas; en otras investigaciones se reportan concentraciones similares de esta hormona. En la pubertad las concentraciones de leptina difieren según el sexo, los cambios hormonales y las modificaciones que se presentan en la composición corporal expresando así la presencia de un dimorfismo sexual, en el cual las niñas presentan incremento en las concentraciones de leptina a medida que aumenta la edad, el porcentaje de masa grasa y el estado de maduración sexual; los incrementos de leptina en las niñas se han observado desde el estado 2 de Tanner, alcanzando la mayor concentración en el estado 4 y 5 de Tanner. En los niños púberes las concentraciones de leptina disminuyen hasta alcanzar los valores de la prepubertad. Esta disminución se observa a partir del estadio 2 de Tanner y se relaciona con incrementos de testosterona (124). Brandao et al. (125) reportaron que las concentraciones de leptina en niños y niñas se correlacionaron positivamente con el IMC y el porcentaje de grasa corporal y negativamente con el estado de Tanner, concluyendo de esta manera que el IMC y el porcentaje de grasa corporal serían los mejores parámetros para estimar las concentraciones de leptina en niños y niñas.

12. Mecanismos implicados en la inflamación asociada a obesidad.

Aunque está bien establecida la asociación entre inflamación y obesidad, no se conoce bien cual es la causa que determina que el tejido adiposo produzca citoquinas inflamatorias y proteínas de fase aguda. Una posible explicación es que el origen de este proceso sea intrínseco al propio tejido adiposo, siendo la hipoxia el factor desencadenante. La hipoxia se produciría por el crecimiento excesivo del tejido durante el desarrollo de la obesidad. En estas condiciones se produce un proceso inflamatorio inducido por agrupaciones de adipocitos hipóxicos, que permitirían aumentar el flujo sanguíneo y estimular la angiogénesis. Esta sugerencia se basa en estudios en los que se ha observado que el tejido adiposo es sensible a los inhibidores de la angiogénesis o en los que muestran que el tejido adiposo es capaz de producir factores estimuladores de la angiogénesis como el factor de crecimiento derivado del endotelio (VEGF), el PAI-1 y la Leptina.

En todos estos procesos parece jugar un papel central el factor de transcripción estimulado por la hipoxia (HIF-1) que se produce en los adipocitos (13).

13. Endotelio vascular

El endotelio es un órgano dinámico que juega un papel clave en la homeostasis vascular al regular el tono vasomotor, la proliferación y el crecimiento de las células de la pared vascular, la adhesión de leucocitos a las células endoteliales, los procesos de hemostasia y el balance fibrinolítico, además de ejercer una barrera selectiva entre los compartimentos extra e intravascular. La presencia de factores de riesgo cardiovascular como la hipercolesterolemia, la hipertensión, la diabetes, la obesidad, el envejecimiento, el tabaquismo etc., altera estas funciones. En estas condiciones, se pierde el papel homeostático que ejerce el endotelio sobre la función vascular como consecuencia de un desequilibrio entre los factores derivados del endotelio, produciéndose lo que se denomina disfunción endotelial.

Aunque el término de disfunción endotelial se identifica generalmente como una alteración de la función vasomotora caracterizada por una reducida relajación dependiente del endotelio, la disfunción endotelial implica cambios en una o varias funciones vasculares reguladas por los factores endoteliales. Por ello, el concepto de activación endotelial se utiliza en un sentido más amplio para referirse a la sobreexpresión de moléculas de adhesión, a la respuesta inflamatoria exagerada y a las alteraciones de la agregación plaquetaria, coagulación y fibrinólisis que se observan en situaciones de riesgo cardiovascular.

La disfunción endotelial favorece el desarrollo del proceso inflamatorio al aumentar la expresión de moléculas de adhesión y citoquinas que inducen el reclutamiento de monocitos y linfocitos en el espacio subendotelial. Esta activación del endotelio va a ser favorecida a su vez, por el proceso inflamatorio ya que algunos mediadores de la inflamación. Como la IL6, IL1B, el TNFa y especialmente la proteína C reactiva, alteran la función del endotelio. Considerado como una barrera inerte de difusión entre la sangre y el músculo liso vascular, el endotelio es ahora reconocido como un órgano vital endócrino y parácrino que juega un papel clave en la prevención de la aterosclerosis. Entre las funciones importantes del endotelio están el mantenimiento del tono vascular, la regulación del crecimiento celular vascular, regulación de la adhesión leucocitaria y plaquetaria, regulación de la trombosis y fibrinólisis y mediación de la inflamación.

El endotelio normal detecta cambios en distintos factores hemodinámicos (p.e. presión y fuerza de rozamiento) y hormonales (p.e. sustancias vasoactivas, así como mediadores que se producen en las células sanguíneas y plaquetas), y entonces sintetiza y libera sustancias biológicamente activas que mantienen la homeostasis vascular.

El tono vascular esta regulado por la producción y liberación de varios factores dilatadores y constrictores, el factor dilatador endógeno más importante es el óxido nítrico (ON). (126).

La presencia de disfunción endotelial se ha demostrado en los pacientes escolares con sobrepeso con resistencia a la insulina y con obesidad visceral (126). Pudiendo representar una unión importante entre obesidad y aumento del riesgo cardiovascular.

Desde la primera década de la vida se describe asociación entre disfunción endotelial y la obesidad. El efecto sobre la función vascular probablemente es mediado en parte por la inflamación de bajo grado y la resistencia a la insulina asociada a la obesidad junto a la producción de adipoquinas por el tejido adiposo. (127), (14).

La obesidad infantil se asocia con engrosamiento de la arteria carótida común y con disfunción endotelial (medidos por ultrasonido). Ambos están relacionados con el grado de sobrepeso, la resistencia a la insulina y una distribución androide de la grasa, factores de considerable interés como posibles hechos precoces en la génesis del ateroma. (14).

La etapa inicial de aterosclerosis involucra cambios en el endotelio vascular como el incremento en la expresión de las moléculas de adhesión intercelular 1 (ICAM 1) y la molécula de adhesión vascular celular 1 (VCAM1) las que regulan interacciones adhesivas entre, leucocitos y el endotelio (128). En la actualidad se postulan estas moléculas como marcadores precoces de aterosclerosis (129). La disfunción endotelial está considerada como el estadio más precoz en el proceso aterogénico (14).

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

Es una citoquina que se produce en el tejido adiposo y en el endotelio. (130).

El PAI-1 es el inhibidor fisiológico de la fibrinólisis endógena más importante, por lo que va a desempeñar un papel fundamental en la regulación de la actividad fibrinolítica en la circulación sistémica. Recientemente se le atribuye un nuevo papel en la regulación del tono del vaso sanguíneo.

La importancia fisiopatológica del PAI-1 se ve confirmada por el hecho de que los pacientes con escasa o nula actividad en plasma presentan tendencia hemorrágica moderada o grave, mientras que en situaciones clínicas asociadas con un elevado riesgo de trombosis, como sépsis, infarto de miocardio, cirugía o hipertrigliceridemia, y en procesos en los que tiene lugar una reacción de fase aguda, se han observado concentraciones de PAI-1 significativamente elevadas. En los últimos años diferentes estudios han mostrado que el PAI-1 es un importante factor de riesgo cardiovascular.

El IMC se correlaciona con los niveles de PAI-1 en hombres y mujeres (131) y en todas las edades. (132). Se ha sugerido que el aumento del PAI-1 que acompaña a la obesidad, reflejo de una hipofibrinólisis, puede contribuir a la enfermedad cardiovascular observada en sujetos obesos.

El tejido adiposo puede participar en el aumento del PAI-1 por varios mecanismos: de forma directa, el propio tejido adiposo puede ser fuente de PAI-1. Indirectamente vía alteraciones metabólicas encontradas en pacientes con obesidad como hiperinsulinemia, dislipidemia, estimulando la síntesis y liberación de PAI-1. O bien a través de la inflamación crónica de bajo grado que existe en sujetos obesos, ya que el tejido adiposo se describe como una fuente de citoquinas inflamatorias, pudiendo éstas aumentar la secreción de PAI-1 (133). Hoy en día se acepta que la hipofibrinólisis debida a un aumento del PAI-1 plasmático es una característica central del síndrome metabólico, estando sus niveles fuertemente asociados con los parámetros de dicho síndrome. Esta unión podría explicar la predisposición de los pacientes resistentes a la insulina a la aterotrombosis. Además niveles elevados de PAI-1 también se asocian con disfunción endotelial.

Distintos autores han descrito incremento del PAI-1 tanto en niños como en adolescentes obesos, describiendo disminución del PAI-1 con el descenso del IMC. Según Valle Jimenez y cols (14) los niños obesos prepúberes muestran un aumento de PAI-1 y de fibrinógeno, respecto a los pacientes no obesos. A su vez la concentración de PAI-1 se correlaciona positivamente con el IMC. En la infancia también se ha descrito asociación del PAI-1 con el tejido adiposo visceral (14).

15. Factor von Willebrand (FvW)

Es una glicoproteína plasmática que interviene en el momento inicial de la hemostasia. Su función junto con la fibronectina es permitir que las plaquetas se unan de manera estable a la superficie del vaso dañado. El gen que codifica la síntesis del FvW se encuentra en el cromosoma 12. El FvW es una glicoproteína multimérica presente en el plasma sanguíneo, y producida de forma constitutiva en el endotelio (en los cuerpos de Weibel-Palade), en los megacariocitos y el tejido conectivo subendotelial. (134).

Estructura:

El monómero básico de FvW es una proteína de 2050 aminoácidos. Cada monómero contiene varios dominios, cada uno, con una función concreta. El dominio D/D3 que se une al factor VIII, el dominio A 1 que se une a la GP β 1B de las plaquetas, a heparina y posiblemente al colágeno, el dominio A 3 que se une al colágeno de la matriz subendotelial, el dominio C1 en el que el motivo RGD se une a la integrina IIb β 3 de las plaquetas activadas y un nido de cisteína (en el extremo terminal de la proteína), que FvW comparte con el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento transformante beta (TGFB) y la gonadotropina coriónica humana (betaHCG que es la hormona del test del embarazo).

Los monómeros se N-glicosilan posteriormente, se organizan en dímeros en el retículo endoplásmico y en multimeros en el aparato de Golgi mediante el ligamiento cruzado (crosslinking) de los residuos cisteína vía puente disulfuro. Con respecto a la glicosilación, El FvW es una de las pocas proteínas que portan los antígenos del sistema de grupos sanguíneos ABO.

Los multimeros del FvW pueden ser enormes, llegando a pesar hasta 20 000 kDa. y consisten de unas 80 subunidades de 250 kDa cada una. Solo los multimeros de mayor peso molecular son funcionales en la hemostasia.

Función:

El FvW no es una enzima, a diferencia de los demás Factores de la coagulación y por lo tanto no tiene actividad catalítica. Su función primaria es unirse a otras proteínas sobre todo el FVIII al que protege de la proteólisis y es importante en la adhesión de las plaquetas al tejido conectivo subendotelial en las heridas. Se une a una serie de células y moléculas de las cuales las más importantes son:

Factor VIII: Se une a FvW mientras está inactivo en la circulación, ya que si no está unido al FvW se degrada rápidamente. El factor VIII se libera de FvW por acción de la trombina.

El FvW se une al colágeno, por ejemplo cuando el tejido conectivo subendotelial es expuesto al flujo sanguíneo en un vaso dañado, se une a las plaquetas a través de Gp1B cuando éste forma un complejo con GPIIb/IIIa y GPIIb/IIIa; esta unión ocurre en todo momento, pero es más eficiente cuando aumenta la presión sanguínea (flujo rápido en los vasos) y se une a otros receptores de las plaquetas cuando están activadas, por ejemplo por la trombina (cuando se ha iniciado la coagulación).

Dado que más del 80% del FvW circulante es de origen endotelial, sus niveles elevados en el plasma son interpretados como un marcador de daño endotelial. (135).

16. Estrés oxidativo

De manera habitual el oxígeno se encuentra en su forma más estable (O_2) con los electrones que forman el enlace (σ) antienlazante con el mismo espín, es decir lo que se conoce como estado triplete, así el oxígeno es poco reactivo con una velocidad de reacción a temperatura fisiológica baja; sin embargo, por reacciones puramente químicas o por efecto de las radiaciones ionizantes se puede producir una serie de reacciones químicas o sustancias prooxidantes (moléculas o radicales libres altamente reactivos) que son capaces de dar lugar a múltiples reacciones con otros compuestos presentes en el organismo que llegan a producir daño celular (136).

El daño oxidativo se ha definido como la exposición de la materia viva a diversas fuentes que producen una ruptura del equilibrio que debe de existir entre las sustancias o factores prooxidantes y los mecanismos antioxidantes encargados de eliminar dichas especies químicas ya sea por déficit de estas defensas o por un incremento exagerado de la producción de especies reactivas de oxígeno. Todo esto trae como consecuencia alteraciones de la relación estructura función en cualquier órgano, sistema o grupo celular especializado, por lo tanto se reconoce como un mecanismo general de daño celular. Actualmente se sabe que en los pacientes adultos con obesidad y con resistencia a la insulina, el estrés oxidativo se encuentra aumentado (137).

16.1 Radicales libres

En el sentido estricto un radical libre (RL) representa cualquier especie química de existencia independiente que posee uno o más electrones desapareados (o sea en número impar) girando en sus orbitales atómicos externos (138). Un radical libre puede originarse por distintos mecanismos, pero el más frecuente en los organismos vivos es mediante la adición de un electrón a una molécula estable (138). La mayoría de las moléculas en un organismo son no radicales o sea solo contienen electrones apareados en sus orbitales atómicos (139). Una vez formados los radicales libres interactúan con otras moléculas a través de reacciones redox con el propósito de lograr una configuración electrónica estable. En una reacción redox ocurre una transferencia de electrones entre los espacios químicos participantes una de ellas cede electrones libres (oxida) y otra necesariamente los cede (se reduce).

Las sustancias oxidantes en los organismos vivos pueden provenir de una gran variedad de fuentes tanto endógenas como exógenas. Las fuentes exógenas incluyen la contaminación ambiental, los gases naturales deletéreos como el oxígeno hiperbárico, los efectos de la radiación ionizante y no ionizante, químicos, toxinas, bacterias patógenas y virus. Las fuentes endógenas incluyen reacciones y enzimas que pueden producir en forma directa o indirecta Especies Reactivas de Oxígeno (ERO) y Especies Reactivas de Nitrógeno (ERN), tales como la reacción de Fenton, la xantina oxidasa, la sintetasa del óxido nítrico y los neutrófilos.

El sistema de defensa antioxidante de las células vivas, constituye un mecanismo adaptativo de gran relevancia y puede ser clasificado en 2 grupos principales: el de enzimas que incluyen la superóxido dismutasa (SOD), catalasa y peroxidasa y algunas enzimas de soporte y los no enzimáticos o grupo de los antioxidantes de bajo peso molecular (ABPM), con un gran número de componentes capaces de disminuir la oxidación por medio de la interacción directa con los ERO entre los cuales tenemos la vitamina E, la vitamina C, el glutatión y el ácido úrico. (140).

El estrés oxidativo de los organismos vivos puede ser evaluado mediante la utilización de marcadores biológicos; los cuales se definen como características que pueden ser medidas y valoradas de forma objetiva como indicadores de los procesos biológicos normales, de los procesos patogénicos o de las respuestas farmacológicas a un tratamiento terapéutico. El estrés oxidativo puede evaluarse a través de la determinación de la peroxidación lipídica y de la capacidad antioxidante. La primera implica la valoración plasmática de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico como el malondialdehído (MDA), la medición de alcanos exhalados (etano, propano y metanol) y la oxidación de lipoproteínas de baja densidad). (141).

16.2 Antioxidantes

Dado que los ERO y otros radicales libres se producen constantemente en forma inevitable durante los procesos metabólicos, la célula ha desarrollado un poderoso y complejo sistema de defensa para limitar la exposición a estos agentes y reciben el nombre genérico de Antioxidantes (AO) (142) y pueden definirse como moléculas que previenen la formación descontrolada de RL o inhiben sus reacciones con estructuras biológicas (143).

16.3 Clasificación de los antioxidantes:

Muchos de los antioxidantes son enzimas o nutrimentos esenciales que incorporan nutrimentos esenciales en sus moléculas (144). Esta característica es utilizada por algunos autores para clasificarlos en Enzimáticos y no enzimáticos. Otra clasificación es en relación al mecanismo mediante el cual los antioxidantes ejercen su acción protectora agrupándolos en aquellos que ejercen una acción preventiva en la formación de radicales libres y aquellos que interceptan o capturan los radicales libres que se han producido.

También es posible clasificarlos conforma a su localización en intra o extracelulares (145).

16.3.1 Antioxidantes no enzimáticos

Constituyen un heterogéneo grupo de moléculas hidrófilas que capturan radicales libres y originan especies químicas menos nocivas para la integridad celular (146). Se localizan principalmente en el citosol, matriz mitocondrial y nuclear y en fluidos extracelulares e incluyen vitamina C, glutatión, ácido úrico, ergotioncina y flavonoides polifenólicos (139). Entre los hidrofobos están la vitamina E.

16.3.2 Antioxidantes enzimáticos.

Catalizan la transferencia de electrones desde un sustrato hacia los radicales libres. Posteriormente los sustratos o agentes reductores empleados en estas reacciones se regeneran para ser nuevamente activos y lo hacen expensas del NADPH producido en las diferentes vías metabólicas (143).

Dentro de los Antioxidantes enzimáticos se destacan:

16.3.2.1 Enzima super óxido dismutasa (SOD).

Es una enzima compuesta de metaloproteínas, presente en las células aerobias y fluidos extracelulares. Su función es catalizar la dismutación del radical libre superóxido a peróxido de hidrógeno. (146).

En humanos existen 3 isoformas de SOD dependiendo del metal que contengan. Las isoformas predominantes son la SOD 1, que se encuentra en el citoplasma como SOD-Cu y SOD-Zn localizados preferentemente en el citosol. La isoforma SOD 2 SOD Mn se encuentra en la matriz mitocondrial (143).

La biosíntesis de estas enzimas se encuentra fuertemente regulada por la concentración del sustrato sobre el cual actúan SOD 1 y SOD 3 contienen cobre y zinc mientras que SOD 2 tiene manganeso en su centro reactivo (142).

La SOD protege a la célula de las reacciones dañinas del superóxido.

La SOD es biológicamente necesaria porque el superóxido reacciona aún más rápido, algunos blancos como el radical de NO que forma peroxinitrilo el superóxido es una de las principales especies reactivas del oxígeno en la célula y la SOD tiene un papel fundamental como antioxidante.

17. Ácido úrico.

El ácido úrico si bien ha sido utilizado durante muchos años en la práctica clínica como un indicador de numerosas alteraciones metabólicas, sus propiedades como antioxidante solo han sido consideradas recientemente. Su concentración plasmática es 10 veces mayor que las de otros antioxidantes tales como la vitamina C y vitamina E lo cual le confiere mayor capacidad antioxidante. Su forma soluble en el plasma (urato) captura al ion radical superóxido, el radical hidroxilo (OH), el oxígeno singlete y es capaz de que las metales de transición. También es capaz de inhibir la reacción entre el óxido nítrico y el oxígeno para formar peroxinitrilo, sustancia sumamente tóxica que puede causar daño celular por nitración de los residuos de tirosina de las proteínas. De igual forma el AU es capaz de contribuir a mantener los niveles de NO y la función endotelial, al prevenir la degradación de la enzima SOD extracelular, enzima que juega un papel fundamental en el mantenimiento de la función vascular y endotelial al remover el anión superóxido evitando la reacción e inactivación del NO (140).

Se conoce que el ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas en humanos. La reacción última de la conversión de xantina a ácido úrico es catalizada por la xantina oxidasa que utiliza oxígeno molecular como aceptor de electrones y genera el anión superóxido y otros productos de especies reactivas de oxígeno como el peróxido de hidrógeno que es catalizado a su vez por la enzima superóxido dismutasa (103), (147).

Se ha descrito que las concentraciones elevadas de ácido úrico constituyen un riesgo para padecer cardiopatía isquémica en adultos. Por otro lado, existen nuevas evidencias de que los niveles elevados de ácido úrico se correlacionan con el grado de obesidad y con la distribución de la grasa; se ha encontrado recientemente una correlación positiva entre las concentraciones de ácido úrico e IMC, con el índice cadera cintura y la insulina en ayuno. Estos datos sugieren que la hiperuricemia está involucrada en el síndrome de resistencia a la insulina-obesidad y de esta forma podría explicarse el papel que desempeña el ácido úrico en la fisiopatología de la enfermedad arterial coronaria. (148) (149).

Los niveles séricos normales de ácido úrico en adultos son generalmente de 6.5-7 mg/100 ml en hombres y de 6-6.5 mg/100 ml en mujeres. El límite de solubilidad del ácido úrico en fluidos extracelulares es de 7.0 mg/dl y pacientes con concentraciones séricas elevadas son considerados hiperuricemicos. El ácido úrico es excretado en forma primaria por la vía renal, donde este es completamente filtrado por el glomérulo y totalmente reabsorbido en el interior del tubo proximal y es secretado (cerca del 50% de la carga filtrada) y de nuevo reabsorbida.

La elevación de las concentraciones séricas de ácido úrico pueden resultar de una sobreproducción de ácido úrico, pero usualmente son la consecuencia de una baja excreción renal. Los niveles elevados de ácido están asociados con ingesta de alcohol, dieta rica en purinas, función renal comprometida y obesidad. La insulina incrementa la reabsorción tanto de sodio como de ácido úrico por consiguiente el incremento de los niveles séricos de ácido úrico expresan un resultado de resistencia a la insulina y síndrome metabólico. (149)

Existe controversia en cuanto al papel nocivo del ácido úrico ya que (150) reportan que este es el antioxidante más abundante del plasma humano y predice el desarrollo de obesidad, hipertensión y enfermedad cardiovascular. Sin embargo encontraron también que el ácido úrico reacciona directamente con el óxido nítrico en una reacción irreversible que resulta en la formación de aminouracil con la disminución consecuente de óxido nítrico y por lo tanto, causar disfunción endotelial particularmente bajo condiciones de estrés oxidativo a pesar de que el ácido úrico se podría encontrar en concentraciones normales.

18. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Estudios recientes demuestran que la incidencia y prevalencia de la obesidad han aumentado de manera progresiva durante los últimos 6 decenios y de modo alarmante en los últimos 20 años, hasta alcanzar cifras de 10 a 20 % en la infancia, 30 a 40 % en la adolescencia y hasta 60 a 70% en los adultos. (5)

De acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2006 se encontró que el incremento más alarmante fue en la prevalencia de obesidad en los niños (77%) comparado con las niñas (47%) entre 5 y 11 años; Los resultados señalan la urgencia de aplicar medidas preventivas para controlar la obesidad y los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular en los escolares. Es necesario llevar a cabo estudios que contribuyan a describir marcadores tempranos de daño que conduzcan a detectar aquellos sujetos que posean un riesgo mayor de desarrollar complicaciones patológicas graves tales como diabetes o enfermedad cardiovascular.

Se desconoce el papel potencial de la leptina sobre el ácido úrico y su asociación con activación endotelial en patologías asociadas con estrés oxidativo como es la obesidad en niños.

Por lo anterior la pregunta a investigar es:

¿Cuál es la relación de la leptina con los niveles de ácido úrico, la activación endotelial y el estrés oxidativo en niños con obesidad?

19. JUSTIFICACIÓN

La obesidad en niños ha ido en incremento en los últimos años debido a factores tanto biológicos como ambientales. La obesidad infantil ha sido señalada como un factor de riesgo para el desarrollo temprano de patologías como diabetes mellitus, dislipidemia e hipertensión arterial que conducen al síndrome metabólico y a la aparición de enfermedades cardiovasculares.

El conocer si los niveles de leptina están relacionados con niveles incrementados de ácido úrico y con el grado de activación endotelial en patologías relacionadas con estrés oxidativo como es la obesidad nos permitirá detectar en forma temprana la aparición de las patologías antes mencionadas y darle un mayor interés a las cifras de leptina y sobre todo a las de ácido úrico en niños con obesidad y determinar si estos pudieran ser considerados marcadores tempranos de daño cardiovascular dado que este metabolito (ácido úrico) es un estudio que se lleva a cabo en forma rutinaria en el laboratorio clínico.

20. HIPÓTESIS

La leptina tiene relación sobre el ácido úrico, la activación endotelial y el estrés oxidativo en niños con obesidad.

21. OBJETIVO

Determinar si existe relación entre los niveles de leptina y los de ácido úrico y el grado de activación endotelial y estrés oxidativo en muestras de niños con obesidad.

Objetivos secundarios:

- Determinar los niveles de Leptina en niños con y sin Obesidad.
- Determinar niveles de ácido úrico.
- Determinar las concentraciones de la superóxido dismutasa en niños con y sin obesidad para evaluar estrés oxidativo.
- Determinar activación endotelial a través de la medición de factor von Willebrand y PAI-1

22. MATERIAL Y METODOS

Características generales del estudio.

Tipo de estudio: Prolectivo. Transversal comparativo

Población de estudio: Se evaluaron 2 grupos de niños:

Grupo 1: Niños con obesidad.

Grupo 2: Niños sin obesidad.

Tamaño de la muestra:

Se calculó con la ecuación de tamaño de muestra para estimar la proporción de la población.

$$N (Z_{\alpha/2})^2 P(1-P)$$

$$n = \dots\dots\dots$$

$$(N-1) e^2 + (Z_{\alpha/2})^2 P(1-P)$$

Donde:

$Z_{\alpha/2}$: Valor de Z que corresponde al nivel de confianza del 95% = 1.96

P: Proporción estimada del 10% en niños que podrían tener hiperleptinemia.

E: error máximo del 7% = 0.07

N: tamaño de la población de los niños de la UMF No. 80 con obesidad = 9426

$$9426 (1.96)^2 [0.10(1-0.10)]$$

n=.....

$$(9426-1) (0.07)^2 + (1.96)^2 [0.10(1-0.10)]$$

$$9426 (3.8416) [0.09]$$

n =.....

$$(9425) (0.0049) + (3.8416) [0.09]$$

$$36210.92 [0.09]$$

n =

$$46.18 + 0.3457$$

$$3258.98$$

n == 70.04 niños.

46.5257

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Inclusión:

- Niños de ambos sexos entre 5 y 10 años de edad.
- IMC igual o mayor a la percentila 85 (obesidad de acuerdo a las tablas del CDC)

(Anexo 1)

No inclusión

- Niños con diagnóstico de alguna alteración endocrinológica (hipotiroidismo, diabetes mellitus tipo 1, etc.)

Exclusión

- Aquellos niños cuyos padres no acepten que sus niños participen en el estudio.
- Niños a los cuales no sea posible llevar a cabo todas las mediciones y determinaciones de laboratorio.

23. METODOLOGÍA.

Estudio transversal comparativo realizado en 89 escolares prepuberes de sexo indistinto. Nuestra población de estudio se dividió en 2 grupos. Grupo 1 niños con obesidad y el grupo 2 niños sin obesidad. Con edades comprendidas entre los 5 y los 10 años. Derechohabientes del IMSS.

A cada niño (a) que reunió los criterios de selección y que aceptaron sus padres o tutores que participaran en el estudio, previo consentimiento informado por escrito (anexo 2) se le dio cita en la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica del HGR No. 1 del IMSS a las 7:30 de la mañana para:

La realización de una historia clínica completa con interrogatorio intencionado acerca de sus antecedentes heredofamiliares de obesidad y/o sus comorbilidades

Exploración física completa incluyendo evaluación antropométrica (peso, talla, cintura) con los lineamientos establecidos.

Variables antropométricas

Peso corporal (kg): para la medición del peso corporal se colocó al paciente en bipedestación en una báscula marca DETECTO® con estadímetro, con la menor cantidad de ropa posible y sin zapatos.

Talla (m): la medición de la talla se realizó en posición erecta, con talones juntos y los pies separados en un ángulo de 60°, con la cabeza en un plano horizontal de Francfort (línea imaginaria que une el borde superior del conducto auditivo con la órbita); brazos libres a los costados y las palmas hacia las caderas, y fue obtenida con el mismo estadímetro de la báscula.

Índice de masa corporal (IMC): con la obtención del peso y la talla se calculó el índice de masa corporal. El cual fue cotejado con las tablas del CDC en percentilas ajustadas para edad y sexo. (2000). El IMC se clasificó por percentiles de acuerdo con las siguientes categorías: Peso bajo < del percentil 50. Peso normal menor al percentil 75, sobrepeso IMC = p75 < p85, obesidad IMC = p85 y < p97. Obesidad severa IMC >p 97.

Circunferencia de cintura: la medición de la circunferencia de la cintura se realizó con cinta métrica convencional y se tomó como referencia la cicatriz umbilical. La medición de la cintura es uno de los parámetros más importantes para valoración del riesgo metabólico y cardiovascular ya que indirectamente nos habla de obesidad visceral, que como sabemos es un factor de riesgo para SM y enfermedad cardiovascular. El punto de corte es el percentil 90 y se utilizan las tablas de Percentiles de circunferencia de cintura según edad y sexo de la OMS. (anexo 3).

Medición de la grasa corporal

Porcentaje de grasa: la evaluación del porcentaje de grasa corporal se realizó con impedancia bioeléctrica. La medición es muy útil ya que por si misma nos refiere la cantidad de masa muscular, la masa magra y la cantidad de agua corporal del paciente.

La impedancia bioeléctrica se realizó con un aparato marca Tanita Modelo TBF 300 GS el cual se programa con los siguientes datos del paciente: edad y sexo. Se coloca al paciente en la superficie del tanita, sin zapatos, sin calcetines. Se ajustó el estadímetro a la cabeza del paciente y se realizó la determinación.

La técnica de impedancia bioeléctrica se basa en la medición de la impedancia, la cual está compuesta por 2 elementos: la resistencia y la reactancia a través de una o más frecuencias eléctricas. La resistencia (R) es la oposición de un fluido a una corriente alterna, en este caso a través de las soluciones intra y extracelulares y la reactancia (Xc), es la fuerza que se opone al paso de una corriente a causa de un conductor, dado también en este caso por la polaridad de las membranas celulares. El arco tangente entre la resistencia y la reactancia en un circuito en serie o paralelo se llama ángulo de fase. La R es inversamente proporcional al contenido de líquidos y electrolitos del cuerpo humano. Mientras que la Xc mide la conductividad de las membranas celulares. Los valores de R y Xc permiten obtener a través de diversas ecuaciones de predicción, la masa libre de grasa (MLG), agua corporal total (ACT) y la masa grasa (MG) (151).

Colecta de muestras biológicas.

Las determinaciones analíticas se realizaron en muestras de sangre venosa, tomadas de vena periférica para la realización de Biometría hemática completa, perfil de lípidos (colesterol total, triglicéridos, c-LDL, c-HDL c-VLDL), ácido úrico, leptina, superóxido dismutasa (SOD), Factor von Willebrand y PAI-1

La toma de muestras hemáticas fue realizada en el laboratorio clínico de la Clínica No. 75 del IMSS. Se les dio cita a las 7:30 h. con 12 h de ayuno. La punción se realizó en vena periférica. Se tomaron 10 ml de sangre en tubos vacutainer® con diferentes características dependiendo del destino que se daría a las muestras.

Biometría Hemática: Tubo con tapón morado con anticoagulante tipo EDTA. La cual se realizó con método automatizado en un aparato Nihon Kodem. De la NIHON KODEM CORPORATION. 1-31-4 NISHIOCHIAL, SHINJUKU-KU TOKIO 161-8560 JAPAN.

Perfil de Lípidos: Tubo con tapón amarillo sin anticoagulante, este perfil fue realizado por métodos enzimáticos colorimétricos en un aparato automatizado COBAS 400 PLUS, De ROCHE. Se midieron triglicéridos, colesterol total, c-HDL, c.LDL y VLDL.

Glucosa y ácido úrico: tubo con tapón rojo, la medición se realizó por medios enzimáticos colorimétricos. En un aparato automatizado COBAS 400 plus, de Roche.

Estudios especiales

Determinación de las concentraciones séricas de leptina, FvW, y PAI-1 así como SOD.

Leptina, FvW y PAI-1: la muestra fue tomada en tubo con tapon azul con anticoagulante citrato de sodio al 3.8% del cual se obtuvo plasma y se realizaron con Kits comerciales de ELISA.

Para la leptina se realizó la determinación de las concentraciones por el método de ELISA con estuche comercial marca Invitrogen™ Catalogo # KAC2281.

Para el FvW se realizó la determinación de las concentraciones por el método de ELISA con estuche comercial marca IMUBIND® Lote 101502.

Para el PAI-1 se realizó la determinación de las concentraciones por el método de ELISA con estuche comercial marca Prepro-Tech. USA. Catalogo # 900-K383. Lote # 0308383.

Para la SOD se colectó la muestra en tubo tapón rojo del cual se obtuvo suero y en este se realizó la determinación de las concentraciones por el método de ELISA en estuche comercial marca Cayman Chemical catalogo No. 706002.

Las muestras para perfil de lípidos, glucosa, ácido úrico y BHC se quedaron en el laboratorio de la clínica 75 donde fueron procesados. Los tubos para estudios especiales se transportaron en red fría hasta el laboratorio de la Unidad de Epidemiología Clínica del IMSS.

Al llegar a laboratorio se pesó cada una de las muestras en forma pareada con un tubo con agua, se colocaron en una centrifuga refrigerada marca Beckman Coulter® modelo Allegra TM X-22R y se centrifugaron a 4,500 revoluciones por minuto durante 5 minutos a una temperatura de 5°C. Se procedió posteriormente a separar el plasma y el suero en tubos eppendorf los cuales se colocaron en congelador® a -70 grados para realización posterior de pruebas con técnica de ELISA.

Puntos de corte.

Para concentraciones de colesterol total (152)

Alto..... \geq 200 mg/dL

Limítrofe.....170 – 199 mg/dL

Deseable..... $<$ 170 mg/dL.

Para concentraciones de LDL (152)

Alto..... \geq 130 mg/dL

Limítrofe.....110 – 129 mg/dL

Deseable.....< 110 mg/dL.

Para concentraciones de HDL (152)

Bajo..... <40 mg/dL

Bajo limítrofe..... 40 - 45 mg/dL

Deseable > 45 mg/dL.

Para concentraciones de Triglicéridos (4)

Alto.....> 110 mg/dL

Limítrofe.....75 – 99 mg/dL

Deseable.....< 75 mg/dL.

Para concentraciones de glucosa Recomendaciones de la ADA (4)

Alta..... \geq 100 mg%

Deseable..... $<$ 100 mg%

Para el ácido úrico. (153)

Alto..... $>$ 4 mg/dL

Deseable $<$ 4 mg/dL.

Para la leptina (154)

Leptina.....1 – 15 ng/ml

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para el análisis estadístico se realizó la prueba de Kolmogorov Smirnov para identificar la normalidad de los datos. Se utilizaron las medidas de tendencia central como frecuencia, promedio y desviación estándar (DE). Para estimar asociación de la leptina con el ácido úrico, estrés oxidativo y activación endotelial se realizó la correlación de Pearson y se utilizó regresión lineal para explorar y cuantificar la relación entre la leptina (variable dependiente), el ácido úrico, estrés oxidativo y activación endotelial (variables predictoras). Se estableció el Riesgo Relativo para la variable dependiente PAI-1. Se hablará de diferencia estadística significativa cuando resulte una $P < 0.05$.

8. Consideraciones éticas

Se respetaran las disposiciones contenidas en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la salud. De acuerdo a este reglamento, este tipo de investigación está clasificada como: Investigación con riesgo mínimo. (Sección de Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos. (pag.424, Capítulo I, Artículo 17)). El protocolo en ninguno de sus procedimientos atenta contra la integridad física y moral de las personas que se involucren en él.

La identidad de los pacientes se mantendrá en la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica donde acudirá para su tratamiento y/o evaluación. El personal médico codificará la muestra y la remitirá al laboratorio para su procesamiento. La información que se envíe al laboratorio no incluirá ninguna referencia que permitiese identificar directa o indirectamente al paciente. Para el acceso a otros datos de la historia clínica del paciente, será el investigador principal del proyecto quién acudirá a los diversos servicios clínicos para conseguir dicha información, salvaguardando el principio de confidencialidad. Por lo tanto, los datos personales de todos los individuos que participen en el estudio se manejarán con confidencialidad.

El protocolo se ajusta a los principios científicos y éticos prescritos para realizar estudios de investigación en sujetos humanos, tomando en cuenta lo contenido en la Norma Oficial Mexicana. En el presente estudio, el procedimiento que se realizará para la obtención de la muestra de sangre periférica está asociado a riesgos mínimos para el paciente.

Se respetarán cabalmente las enmiendas de la Declaración de Helsinki de 1964, revisado por última vez en 2004, los principios contenidos en el Código de Núremberg, el Informe Belmont y el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos.

Se anexa carta de consentimiento informado del paciente.

RESULTADOS:

1. Análisis estadístico

En nuestro estudio incluimos niños de 5 a 10 años de edad, (edad prepuberal), para evitar sesgos en los resultados, generados por el inicio de la pubertad. Con un total de 89 niños.

El 83% (n= 50) del grupo con obesidad y el 94.9% (n=39) del grupo sin obesidad recibieron lactancia materna. El 48% del grupo con obesidad y el 56.4% del grupo sin obesidad iniciaron la ablactación antes de los 6 meses. En relación a la actividad física únicamente el 12% del grupo con obesidad y el 15% del grupo sin obesidad tenían una actividad física adecuada. En cuanto al sedentarismo que se valoró en relación a las horas frente al televisor o videojuegos, encontramos que el 42% del grupo con obesidad y el 43% del grupo sin obesidad presentaron sedentarismo. (Tabla 1) 1.1

Tabla 1. Antecedentes perinatales y postnatales de los grupos en estudio

Variable n (%)	Grupo con obesidad	Grupo sin obesidad
Lactancia materna Si	43 (86%)	37 (94.9%)
No	7 (14%)	2 (5.1%)
Inicio de ablactación		
Antes 6 meses	24 (48%)	22 (56.4%)
A los 6 meses	24 (48%)	13 (33.3%)
Después 6 meses	2 (4%)	4 (10.3%)
Actividad Física Si	6 (12%)	6 (15.4%)
No	44 (88%)	33 (84.6%)
Sedentarismo (h Tv) +2h	21 (42%)	17 (43.6%)

Los datos se expresan en frecuencias n (%).

En la tabla 2, se muestra que tanto el grupo con obesidad como el grupo sin obesidad comparten los mismos antecedentes heredofamiliares en porcentajes muy similares. 1.2

Tabla 2. Antecedentes heredofamiliares de los niños (as) en estudio.

Variable		Grupo con obesidad	Grupo sin obesidad
		n= 50	n= 39
AHF de obesidad	Si	39 (78%)	24 (61.5%)
	No	11 (22%)	15 (38.5%)
AHF de diabetes	Si	40 (80%)	30 (76.9%)
	No	10 (20%)	9 (23.1%)
AHF de Hipertensión	Si	37 (74%)	25 (64.1%)
	No	13 (26%)	14 (35.9%)
AHF de E. Coronaria	Si	6 (12%)	7 (17.9%)
	No	44 (44%)	32 (82.1%)
AHF de E. cerebral V.	Si	4 (8.0%)	4 (10.3%)
	No	46 (92%)	35 (89.7%)

AHF :Antecedentes Heredofamiliares. E: Enfermedad. V: vascular.

Los datos se expresan en frecuencias n= (%).

La tabla 3 nos muestra los parámetros antropométricos (peso, talla, IMC, masa grasa, masa magra y circunferencia de cintura) en los grupos de estudio. La edad en ambos grupos fue semejante. 1.3

Tabla 3. Parámetros antropométricos de los niños (as) en estudio.			
Variable	Grupo con obesidad	Grupo sin obesidad	*P
	n= 50	n= 39	
Edad (años)	7.44±1.44	7.20±1.26	0.411
Peso (kg)	36.99±10.36	24.44±3.75	0.0001
Talla (cm)	130.34±11.09	123.95±8.35	0.004
IMC (kg/m²)	21.77±2.84	15.83±0.96	0.0001
Masa grasa (%)	31.56±6.37	18.06±3.61	0.0001
Masa magra (kg)	25.28±5.53	19.99±3.06	0.0001
C. cintura (cm)	74.76±10.01	57.94±3.6	0.0001

IMC: Índice de masa corporal; C: cintura. Los datos se expresan el promedio ± DE.

Prueba t Student para muestras independientes.

Al evaluar los parámetros hematológicos se observó una tendencia al incremento en los valores de eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, VGM, plaquetas y leucocitos en el grupo con obesidad, todos estos valores permanecen aún dentro de parámetros reportados en la literatura como normales. (tabla 4).1.4

Tabla 4. Parámetros hematológicos de los niños (as) en estudio.			
Variable	Grupo con obesidad	Grupo sin obesidad	*P
	n= 50	n= 39	
Eritrocitos (millón/uL)	5.25±0.27	4.93±0.29	0.001
Hemoglobina (gr/dL)	14.78±0.73	14.20±0.88	0.001
Hematocrito (%)	45.37±1.94	43.49±2.41	0.0001
V.G.M. (fentolitros)	88.18±3.7	88.23±3.57	0.954
Plaquetas (miles/uL)	358.74±71.80	331.92±65.49	0.073
Leucocitos (miles/uL)	9.27±11.66	7.00±1.62	0.231

V.G.M.:Volumen Globular Medio. Los datos se expresan el promedio ± DE.

Prueba t Student para muestras independientes.

Con respecto a los parámetros bioquímicos de los niños y niñas estudiados, no se encontró diferencia en la glucosa, colesterol y lipoproteínas de baja densidad. Además el Grupo con obesidad tuvo concentraciones mas bajas de HDL en comparación con el GSO y el ácido úrico mostró tendencia al incremento en el GO (Tabla 5).1.5

Tabla 5. Parámetros bioquímicos de los niños (as) en estudio.			
Variable	Grupo con obesidad	Grupo sin obesidad	*P
	n= 50	n= 39	0.693
Glucosa (mg/dL)	86±13	87±63	0.004
Ácido úrico (mg/dL)	4.51±1.03	3.91±0.85	0.0001
Triglicéridos (mg/dL)	106.84±48.47	73.73±23.44	0.0001
Colesterol (mg/dL)	167.10±34.92	160.47±22.81	0.308
HDL (mg/dL)	45.96±11.92	52.21±10.47	0.010
LDL (mg/dL)	98.81±24.57	93.51±19.90	0.197
VLDL (mg/dL)	21.79±9.36	14.74±4.68	0.0001

HDL: Lipoproteínas de alta densidad. LDL: Lipoproteínas de baja densidad. VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad. Los datos se expresan el promedio ± DE.

Prueba t Student para muestras independientes.

En la figura 1 podemos observar los resultados de las concentraciones séricas de leptina de los niños y niñas en estudio, encontrando cifras elevadas de leptina en el grupo con obesidad comparativamente con el grupo sin obesidad (26.41 ± 12 y 14.13 ± 5.11 respectivamente). Resultados esperados. 1.6

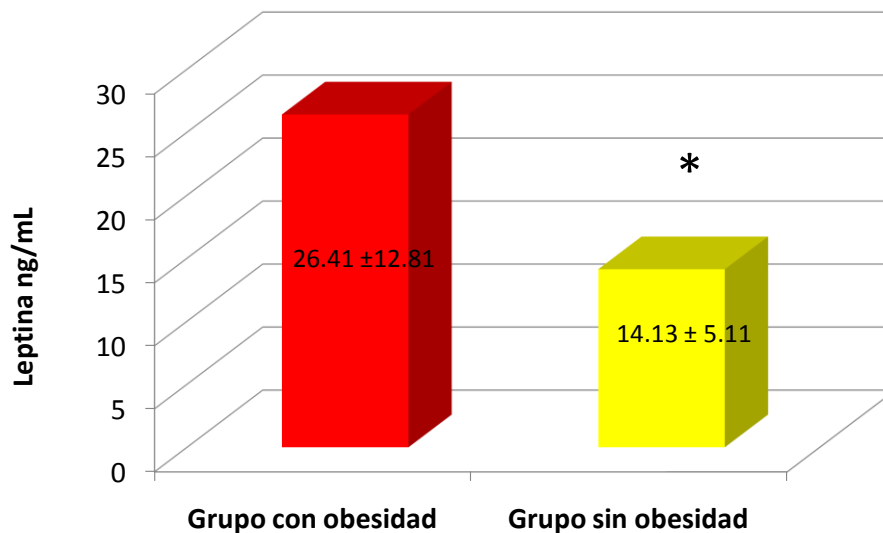


Fig. 1. Concentración de Leptina en plasma de los grupos de estudio.

*Prueba t Student para muestras independientes
P < 0.0001*

La figura 2 muestra los resultados de las concentraciones séricas de Factor Von Willebrand, los cuales aún no muestran la elevación esperada en el grupo con obesidad. 1.7

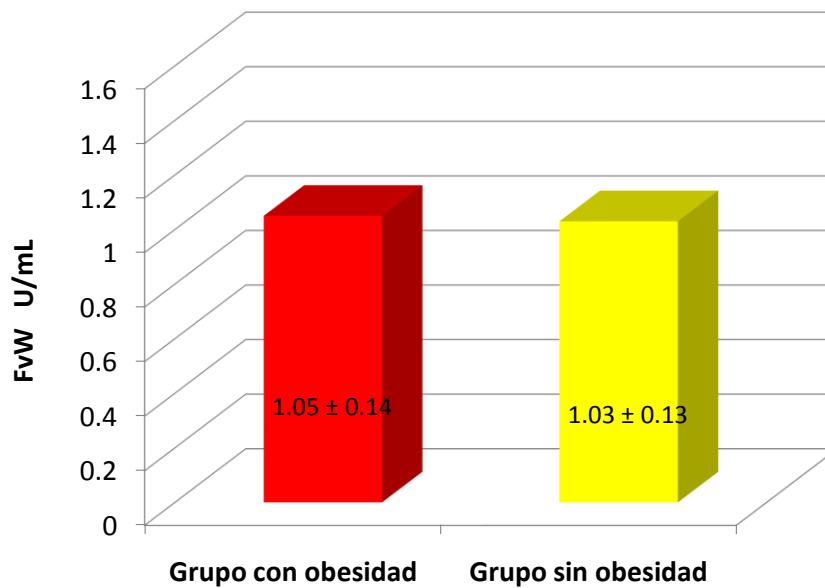


Fig. 2. Concentración de FvW en plasma de los grupos de estudio.

Prueba t Student para muestras independientes P = 0.440

La figura 3 nos muestra las concentraciones de SOD en los niños y niñas en estudio donde encontramos una diferencia significativa en los niños con obesidad con concentraciones elevadas en comparación con los niños sin obesidad. 1.8

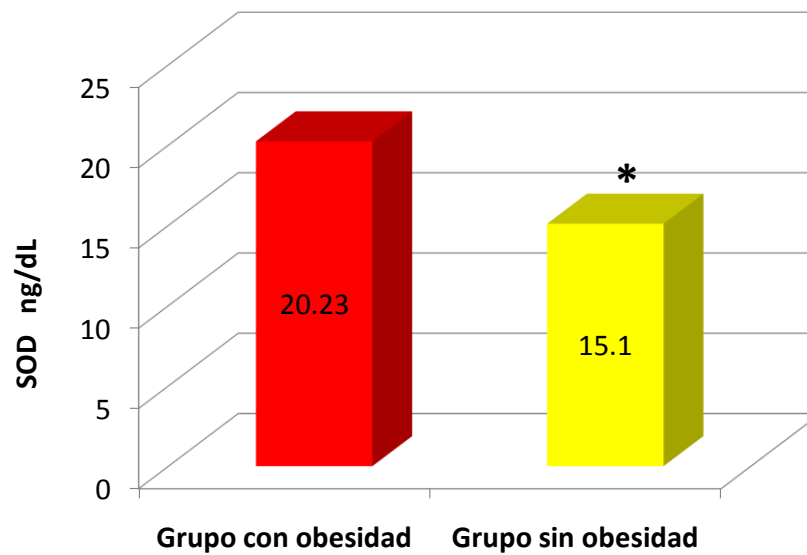


Fig. 3. Concentración de SOD de los grupos de estudio.

*Prueba t Student para muestras independientes
P= 0.015*

La figura 4 nos muestra las concentraciones séricas del PAI-1, el cual es un marcador de disfunción endotelial y encontramos diferencia significativa encontrándose elevado en el grupo con obesidad en relación al grupo sin obesidad (61.74 y 44.59 respectivamente).1.9

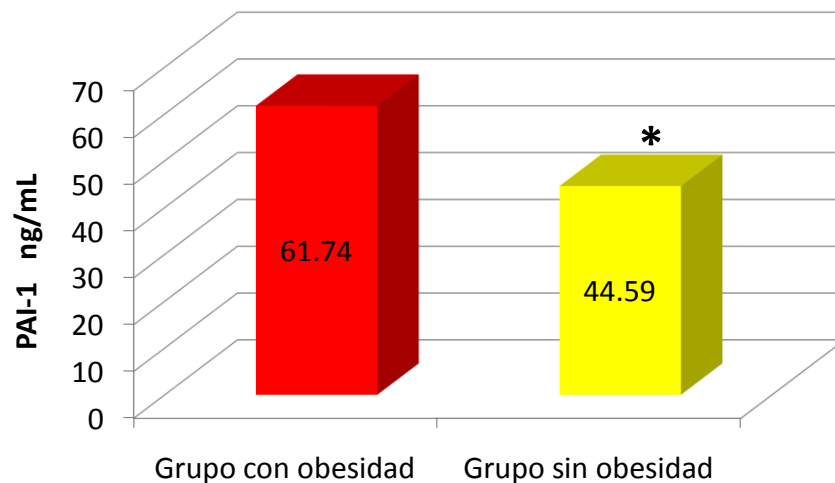


Fig. 4. Concentración de PAI-1 de los grupos de estudio.

*Prueba t Student para muestras independientes
P= 0.013*

En la correlación entre la leptina y el ácido úrico, se encontró que a mayores concentraciones de leptina, mayores concentraciones de ácido úrico. (Figura 5).

1.10

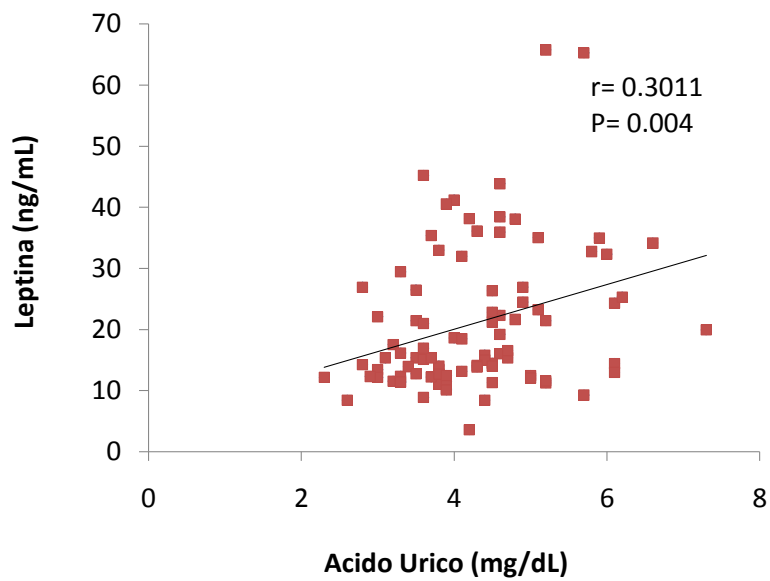


Fig. 5 Correlación entre Leptina y Ácido Urico en los niños en estudio.

La figura. 6 muestra que existe correlación positiva entre el PAI-1 y el ácido úrico. A mayores concentraciones de PAI-1, mayores concentraciones de ácido úrico.

1.11

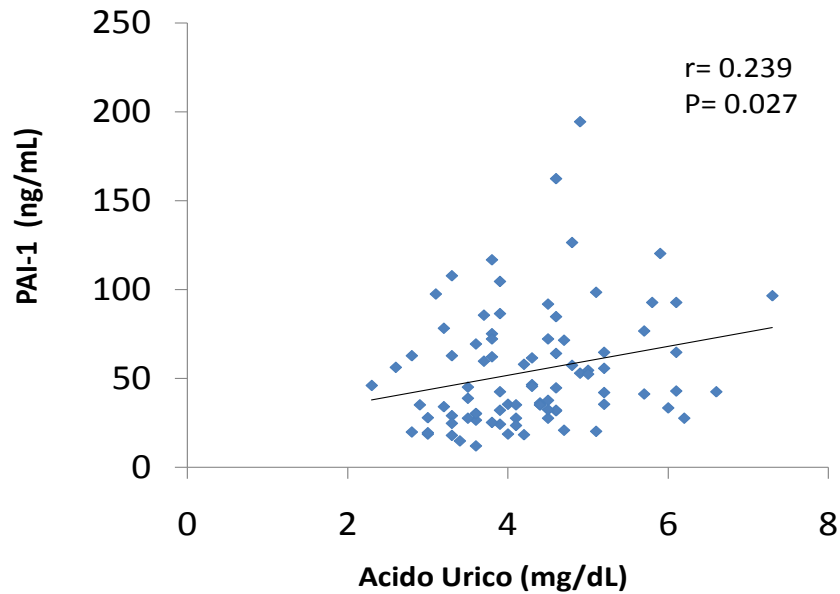


Fig. 6 Correlación entre PAI-1 y Ácido Urico en los niños en estudio.

La figura 7 nos muestra las correlaciones entre la SOD y el IMC así como la correlación entre SOD y circunferencia de cintura. Estableciéndose una correlación positiva con ambas variables. 1.12

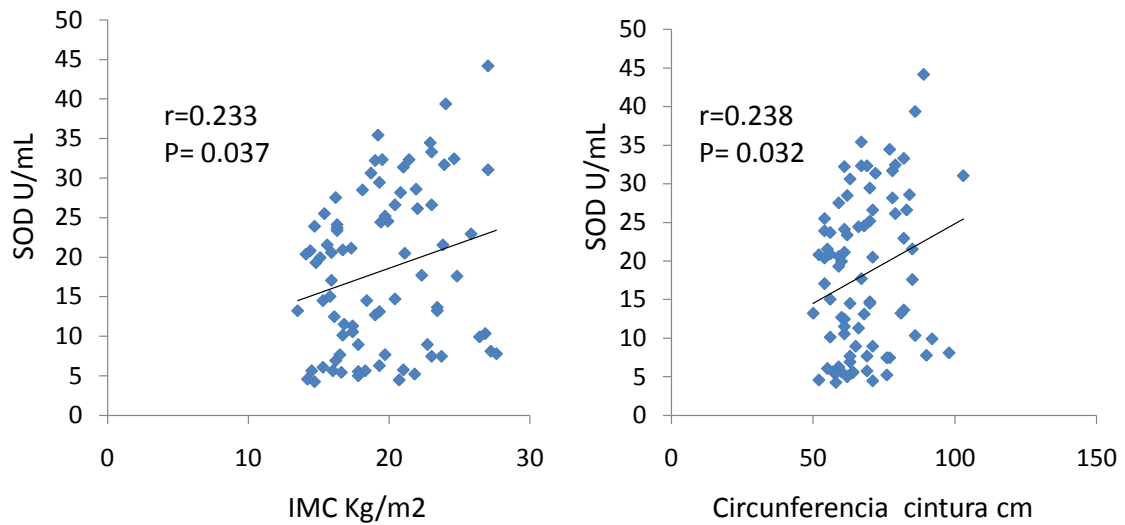


Fig 7. Correlación entre SOD e IMC y Circunferencias de cintura en los niños estudiados

En la tabla 6 se muestran otras correlaciones establecidas entre variables antropométricas y variables bioquímicas, correlaciones que ya han sido descritas en otros estudios. El AU se correlaciona positivamente con el IMC y con el porcentaje de grasa, La leptina se correlaciona con el porcentaje de grasa y la circunferencia de cintura. Las plaquetas correlacionan con el porcentaje de grasa., los triglicéridos tienen una correlación directa con porcentaje de grasa, AU, y leptina. El colesterol, la HDL y la LDL correlacionan con el porcentaje de grasa.

1.13

Tabla 6. Correlación de Pearson entre variables bioquímicas y antropométricas

	IMC	% grasa	C.cintura	A.úrico	leptina
IMC (k/m2)	1				
M. Grasa(%)	r=0.878 P=0.0001	1			
C.Cin (cm)	r=0.942 P=0.0001	r=0.849 P=0.0001	1		
A.úrico.	r=0.478 P=0.0001	r=0.379 P=0.0001	r=0.498 P=0.0001	1	
Leptina	r=0.594 P=0.0001	r=0.508 P=0.0001	r=0.559 P=0.0001	r=0.301 P=0.0001	1
Plaquetas	r=0.140 P=0.192	r=0.225 P=0.034	r=0.034 P=0.751	r=0.005 P=0.960	r=0.183 P=0.085
Triglicéridos	r=0.487 P=0.0001	r=0.456 P=0.0001	r=0.503 P=0.0001	r=0.327 P=0.002	r=0.383 P=0.0001
Colesterol	r=0.145 P=0.176	r=0.242 P=0.023	r=0.155 P=0.148	r=0.050 P=0.639	r=0.211 P=0.047
HDL	r=-0.370 P=0.0001	r=-0.345 P=0.001	r=-0.379 P=0.0001	r=-0.333 P=0.001	r=-0.182 P=0.090
LDL	r=0.161 P=0.133	r=0.272 P=0.010	r=0.174 P=0.103	r=0.091 P=0.396	r=0.179 P=0.090

La figura 8 nos muestra el comportamiento del AU y del PAI-1 al relacionarse en forma creciente con diferentes factores de riesgo cardiovascular. Observamos que el comportamiento del PAI-1 y el AU son semejantes.1.14

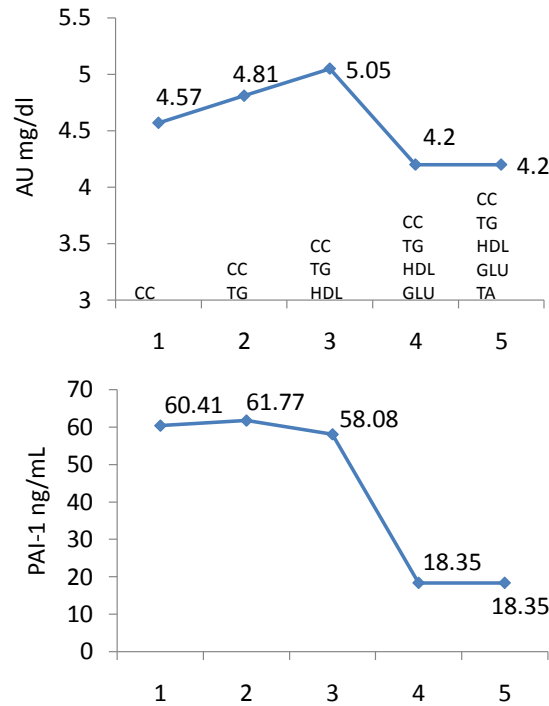


Figura 8. Comportamiento del Acido úrico y PAI con respecto a los factores de riesgo cardiovascular en niños.

En la figura 9 se muestra el comportamiento de las variables FvW, Leptina y SOD al asociarse a factores de riesgo cardiovascular y nuevamente podemos observar la similitud de su comportamiento. 1.15

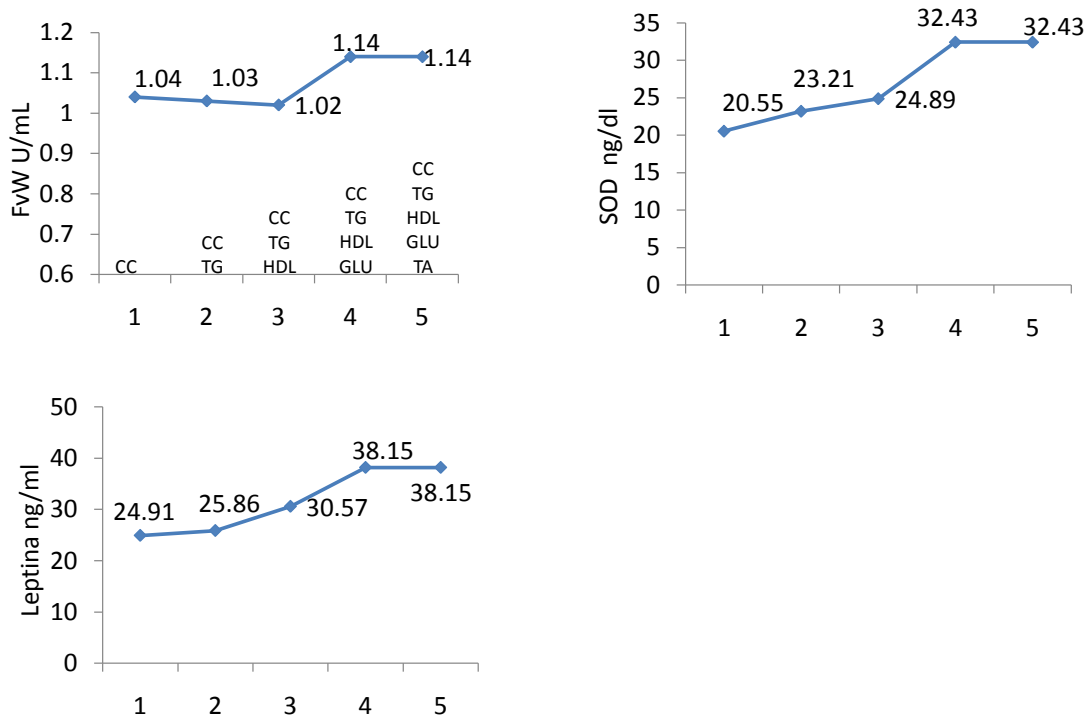


Figura 9. Comportamiento del FvW, Leptina y SOD con respecto a los factores de riesgo cardiovascular en niños.

Tabla 7. Esta tabla nos muestra un modelo de regresión lineal teniendo de variable dependiente al PAI-1, las variables incluidas fueron glucosa, CT, TG, HDL, LDL, leptina, SOD, FvW y AU encontrando como predictor de Disfunción endotelial al ácido úrico 1.16

Tabla 7. Modelo de Regresión Lineal para disfunción endotelial evaluado por el PAI-1 en los niños en estudio

a. Variables incluidas

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
1 (Constante)	20.050	17.163		1.168	.246
1 Ácido Úrico mg/dL	8.241	3.918	.235	2.104	.039

a. Variable dependiente: PAI-1

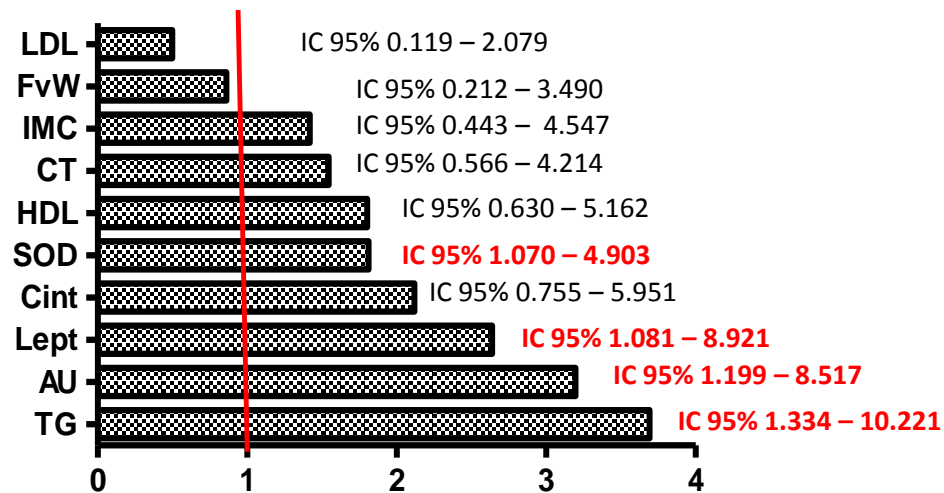
a. Variables excluidas

Modelo	Beta dentro	t	Sig.	Correlación parcial	Estadísticos de colinealidad	
					Tolerancia	
1	Glucosa mg/dL	.089 ^a	.792	.431	.091	1.000
	Colesterol mg/dL	.049 ^a	.439	.662	.051	.998
	Triglicéridos mg/dL	.136 ^a	1.134	.260	.130	.860
	HDL mg/dL	-.062 ^a	-.521	.604	-.060	.876
	LDL mg/dL	.033 ^a	.290	.773	.033	.995
	Leptina ng/mL	.129 ^a	1.085	.282	.124	.876
	SOD ng/dL	-.051 ^a	-.453	.652	-.052	.972
	FvW u/mL	-.134 ^a	-1.200	.234	-.137	.993

a. Variables predictoras en el modelo: (Constante), Ácido Úrico mg/dL

b. Variable dependiente: PAI-1

La Figura 10 muestra riesgos relativos que tienen los niños y niñas en estudio de padecer disfunción endotelial evaluado por el PAI-1 encontrando que las variables que nos hablan de riesgo alto son el incremento en las concentraciones de triglicéridos >110 mg/dL, ácido úrico > 4.8 mg/dL, leptina > 15 ng/dL y SOD 26.36 U/mL 1.17



Variable dependiente: PAI-1 ≥ 91.56 ng/mL

Fig 10. Análisis de Riesgo Relativo con el PAI-1 como variable dependiente

DISCUSIÓN

La obesidad infantil supone un problema de primer orden en nuestra sociedad. Es la enfermedad nutricional más frecuente en niños y adolescentes en los países desarrollados y también en los países subdesarrollados. Constituyendo la obesidad un problema sanitario de primer orden, al ser un factor común de riesgo para diversas patologías como son la diabetes, la enfermedad cardiovascular y la hipertensión arterial. En este estudio buscamos encontrar un marcador temprano de complicaciones metabólicas y cardiovasculares en los niños con obesidad, a través de la medición de moléculas que se elevan en forma temprana en los pacientes obesos como son: Leptina, ácido úrico, superóxido dismutasa, FvW, con las cuales medimos indirectamente inflamación, estrés oxidativo y activación del endotelio respectivamente. Además se evaluaron también perfil bioquímico, medidas antropométricas y porcentaje de grasa corporal con impedancia bioeléctrica.

Los factores de riesgo para presentar obesidad en el niño ya han sido establecidos y ampliamente estudiados; la lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses de vida es una forma de prevenir la obesidad. (7) En nuestro estudio ambos grupos recibieron lactancia materna, por lo que este factor no podría incidir en la presentación de la obesidad en los niños de la muestra en estudio.

Con respecto a la ablactación ésta fue iniciada en forma temprana en los niños con y sin obesidad. Varios estudios señalan que la ablactación temprana es un factor de riesgo para la obesidad infantil, ya que frecuentemente se inicia con alimentos procesados y jugos de frutas con alto valor calórico, así como con cereales. (155)

Nuestros niños en estudio, tanto el grupo con obesidad como el grupo sin obesidad no tuvieron una actividad física adecuada, motivo por el cual podemos suponer que la actividad física extra no fue un factor preponderante en nuestra muestra como promotor de obesidad, probablemente por la edad de los pacientes (5 a 10 años).

El sedentarismo se valora en relación al tiempo de inactividad en el que permanece el niño mientras ve televisión, está en la computadora, en los videojuegos etc. considerándose como periodo prolongado de inactividad 2 hrs o más. (4) y (156). En relación al sedentarismo ambos grupos en estudio son sedentarios, por lo que nuevamente ese factor de riesgo no fue al parecer un factor de riesgo decisivo para la obesidad de los pacientes. Se reporta que el sedentarismo es un factor de riesgo importante en los adolescentes obesos. Al analizar los antecedentes heredofamiliares de obesidad, diabetes, HTA, enfermedad cardiovascular y enfermedad cerebral vascular estuvieron presentes en ambos grupos, todos estos factores son factores de riesgo en los pacientes con obesidad para desarrollar complicaciones metabólicas. (7).

La ausencia de obesidad en el grupo control, que presenta los mismos factores de riesgo, no puede ser explicada con los resultados obtenidos de las variables investigadas en nuestro cuestionario y requerirá por lo tanto, de una investigación más profunda con interrogatorio intencionado en cuanto a duración de la lactancia materna, si esta fue exclusiva o complementada, si al iniciar la ablactación lo hicieron con verduras o con jugos de frutas y cereales. (1) razón probable por la cual este grupo no desarrolló obesidad, ya que es de todos sabido que la obesidad resulta de la conjunción de múltiples factores ambientales en una persona genéticamente predispuesta (8)

En relación al resto de las comorbilidades, estuvieron presentes en nuestros pacientes con obesidad: Acantosis nigricans, La incidencia de acantosis nigricans en la población pediátrica va en paralelo con el incremento de la obesidad en la infancia y la insulino-resistencia asociada y se presenta en el 66% de los adolescentes con un peso corporal mayor al 200% del peso ideal (157). Chalco y cols. Encontraron que la prevalencia de acantosis nigricans en niños escolares fue del 15.3%, siendo 17% hispanos y 21% afroamericanos. (158).

Investigaciones recientes han demostrado que el proceso de aterosclerosis y factores de riesgo asociados con su desarrollo comienzan en la infancia y se relacionan tempranamente con la obesidad y otros componentes del síndrome metabólico en niños y adolescentes.

En nuestro estudio encontramos que el grupo con obesidad presentó concentraciones más elevadas en triglicéridos, colesterol y LDL, así como concentraciones más bajas de HDL que el grupo sin obesidad. Esta tendencia ya ha sido reportada en otros estudios (14, 19, 78, 126, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 164). Sin embargo aunque las cifras de los niños con obesidad son mayores a las de los niños sin obesidad aún se encuentran dentro de límites normales. Por lo tanto podemos observar que ya a esta edad (niños prepúberes obesos) existe la tendencia a presentar las alteraciones del perfil de lípidos descritas en la literatura “perfil de lípidos aterogénico”. (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, disminución de HDL, elevación de LDL y VLDL (14, 19, 78, 126, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165). En los resultados por grupo de estudio, por lo menos en forma aparente, no existió dislipidemia franca.

En relación al ácido úrico encontramos que el grupo con obesidad presentó concentraciones séricas más elevadas que el grupo sin obesidad. Resultados esperados y similares a los reportados en la literatura en niños prepúberes con obesidad. (149, 166, 167).

La hiperuricemia es considerada como un desorden comúnmente relacionado con el estilo de vida y la obesidad, sin embargo la relación de los niveles elevados de ácido úrico y la obesidad en el niño y el adolescente no están bien dilucidados. Considerándose como hiperuricemia una concentración de ácido úrico por arriba de 7mg/dL (166). Datos en la literatura indican que las concentraciones séricas de ácido úrico incrementan con la edad durante la infancia y muestran diferencia entre niños y niñas durante la pubertad (168), (169). Los cambios en las concentraciones pueden ser atribuidas a una declinación progresiva en el aclaramiento de ácido úrico durante la pubertad (170) (169) Garbagnati 1996 (171) sugirió que quizá este incremento en la retención renal fuera el mecanismo subyacente principal de uricemia en niños sanos.

En 2006 Chikako Oyama et al (166) reportaron que las concentraciones séricas de ácido úrico se incrementan significativamente con la obesidad y que pueden ser usados como un indicador temprano de obesidad en niños y adolescentes japoneses.

Aún en la actualidad, proponer un mecanismo fisiopatogénico que relacione la obesidad con la hiperuricemia, es complicado ya que probablemente existan diversas causas que actúan de forma paralela o sinérgica especialmente si se considera a la población infantil.

En 2009 Gil Campos et al (149) proponen una hipótesis que dice que la menor depuración de los ácidos grasos libres ocasionaría un incremento de los ácidos grasos intracelulares y como consecuencia un incremento de la adenosina extracelular (Ado) y del ácido úrico circulante. La Ado elevada parece convertirse en ácido úrico a través del traslocador mitocondrial de nucleótidos de la adenina (ANT) que sirve para suministrar a la matriz mitocondrial de los tejidos y también para facilitar el paso al citoplasma del ATP, producido desde el ADP en la matriz mitocondrial. Por lo tanto los niveles elevados de acil-Coa, derivados de la menor depuración o niveles aumentados de ácidos grasos libres en el estado de obesidad, hipotéticamente pueden dar lugar a un exceso de ADP, y paralelamente a una disminución de ATP en el citoplasma. El aumento de las concentraciones de AMP en el citoplasma da lugar a un aumento en la desfosforilación de AMP a Ado. Este aumento ocasiona un desequilibrio en el transporte desde el espacio extracelular porque hay un menor gradiente y por ello, aumentan en el plasma los niveles de Ado y consecuentemente, las concentraciones de ácido úrico. Además por otra parte, si hay una elevada síntesis de ácidos grasos-acil-CoA en los tejidos periféricos, esto ocasiona una mayor síntesis de AMP y de nuevo da lugar a mayores niveles de ácido úrico. Esta hipótesis por supuesto necesita comprobación en la edad pediátrica. (medición intracelular (adipocito) de acil-CoA, TNF α y adiponectina y determinación de la expresión génica de ANT).

En la actualidad ya se acepta que en niños, las concentraciones séricas de AU son un factor de riesgo para SM (153).

En este estudio en el análisis de regresión se observó al ácido úrico con un punto de corte de 4.8 mg/dL. (percentila 85) como un factor de riesgo para que el niño con obesidad presente concentraciones altas de PAI-1 lo que favorecerá un estado protrombótico y a futuro el desarrollo de disfunción endotelial y enfermedad cardiovascular.

Las concentraciones séricas de leptina fueron superiores en el grupo de niños prepúberes con obesidad respecto a los niños prepúberes sin obesidad, como lo han descrito otros autores en la literatura (172, 173, 174, 175, 176, 175, 177).

La leptina es una hormona proteica sensora “lipostática”, atraviesa la barrera hematoencefalica y desencadena mecanismos relacionados con la saciedad, activación del gasto energético, contenido graso y desarrollo puberal. Se ha demostrado que las concentraciones séricas de leptina se incrementan en sujetos con obesidad al aumentar el IMC. El predominio de leptina alta y de resistencia a la insulina en niños con sobrepeso es explicable por el exceso de adipocitos, la asociación con el deterioro en la sensibilidad a la insulina y la contribución de la leptina a la resistencia periférica a la insulina. (154).

Se ha propuesto también a la leptina como la hormona reguladora de las concentraciones de ácido úrico, ya que estos se elevan paralelamente con el incremento del IMC y se asocian también con la resistencia a la insulina.

El factor von Willebrand es un marcador de disfunción endotelial y predictor de aterosclerosis y es también un factor de riesgo independiente de diabetes y de riesgos asociados a la misma (178). La elevación del factor von Willebrand en los niños con obesidad se ha publicado en varios estudios (178) (161). En este estudio observamos que las concentraciones de FvW fueron muy similares tanto en el grupo con obesidad como en el grupo sin obesidad, encontrándose en ambos grupos dentro de límites normales.

Una de las limitaciones de este estudio es que aun con estos resultados no podemos afirmar que nuestro grupo con obesidad presente activación endotelial y/o disfunción endotelial, para confirmar este supuesto se necesitaría medir otros biomarcadores de activación y disfunción endotelial como son moléculas de adhesión (VCAM1, ICAM 1, E-Selectina).

El PAI 1 es un importante factor regulador de la cascada de coagulación que inhibe la degradación de fibrina al inhibir el activador del plasminógeno tisular. Sus niveles se encuentran elevados en sujetos obesos (179) consecuencia de un aumento de la producción por el tejido adiposo y no de las plaquetas o las células endoteliales donde se produce prioritariamente en condiciones normales.

Una disminución de la fibrinolisis, consecuencia de un aumento de los niveles de PAI 1, induce un estado de hipercoagulabilidad que favorece las complicaciones de la aterosclerosis. El PAI-1, además de su papel en la hemostasia, es una proteína de la fase aguda que aumenta en respuesta a los procesos inflamatorios.

En nuestro estudio encontramos las concentraciones séricas de PAI 1, elevadas en el grupo con obesidad en comparación con el grupo sin obesidad. Resultados similares a los encontrados en otros estudios (162). Valle Jimenez y cols, en 2007, concluyen que la obesidad en la infancia por si está asociada con un estado proinflamatorio y protrombótico. (167)

Con este resultado podemos sugerir que el grupo con obesidad ya presenta cierto grado de activación del endotelio, situación también encontrada por Miguel Valle Jimenez, 2007 (167), quienes concluyen diciendo que los niños prepuberales obesos muestran alteraciones indicativas de disfunción endotelial, en suma síntomas de SM, esta asociación fue notada entre disfunción endotelial, IR, inflamación y una inapropiada fibrinolisis

CONCLUSIONES

-Los factores de riesgo para obesidad infantil como: lactancia materna, ablactación temprana, actividad física y sedentarismo, no fueron determinantes de obesidad en nuestro grupo de estudio.

-Ambos grupos compartieron antecedentes heredofamiliares de obesidad, hipertensión, DMT2 y enfermedad cardiovascular. La ausencia de obesidad en el grupo control no puede ser explicada con los datos obtenidos en nuestra revisión.

-En la valoración bioquímica existe la tendencia a presentar “perfil lipídico aterogénico”. Sin presencia de hiperlipidemia franca

-El grupo con obesidad presentó concentraciones séricas más elevadas de ácido úrico que el grupo sin obesidad.

En este estudio, en un modelo de regresión lineal teniendo como variable dependiente al PAI-1. Se encontró como predictor de disfunción endotelial al ácido úrico.

-Encontramos concentraciones séricas elevadas de. Leptina, SOD, PAI-1 y normales de FvW.

Los niños con obesidad en edad prepuberal ya tienen tendencia a presentar perfil aterogénico, estado de hipercoagulabilidad y activación endotelial.

PERSPECTIVAS.

- Reclutar nuevamente al grupo de pacientes, en 2 años y realizar las mismas mediciones, para valorar el comportamiento de las variables estudiadas.
- Realizar pruebas clínicas para medición de disfunción endotelial.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Guerra CCE, Cabrera RAC, Santana CI, González HAE, Almaguer SP, Urra CT. Manejo práctico del sobrepeso y la obesidad en la infancia. Revista Electrónica de las Ciencias Médicas en Cienfuegos: ISSN: 1727-89X. Medisur 2009. Fecha de consulta Junio 3 2009.
- 2.-Varela G, Ruiz RB, Fernández BC. Bollería, ingesta grasa y niveles de colesterol en sangre. Serie Diivulgación No. 14. Fundación española de nutrición, Madrid 1993.
- 3.-Kraus RM. Triglicerides and atherogenic lipoproteins: Rationalefor lipid manegement. Am J Med 1998; 105: 585-625.
- 4.- Durán P, Piazza N, Trifone L, Agnestein C, Casavalle P, DeGrandis S. Ferrara M. Mazza C y cols. Concenso sobre factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en pediatría. Obesidad. Arch Arg Pediat 2005; 103 (3).
- 5.-Sánchez CP, Pichardo OE, López RP. Epidemiología de la obesidad. Gac Med Mex Vol 140. Supl No. 2. 2004.
- 6.-Insituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. 2006; 81-83, 112.
- 7.- Islas OL, Pequeros GM. Obesidad Infantil. Boletín de Práctica Médica Efectiva. Noviembre 2006. pp 12-6.

- 8.- Mate del Rio M, Álvarez SW, Bilbao GJ. Manejo de la Obesidad en Atención Primaria. Medifam .2001; Vol 11 Num 1, enero 2001; 11: 4-10
- 9.- Rena IK, Demóstenes BP. The epidemic of obesity in children and adolescents in the world. Cent Eur J Publ Health 2006; 14 (4): 151-159.
- 10.- Azcona SJC, Romero MA, Bastero MP, Santamaría ME. Obesidad infantil. Rev Esp Obes. 2005; 3 (1): 26-39.
- 11.- Alustiza E, Aranzeta J. Prevención y tratamiento de la Obesidad Infantil en atención Primaria. Rev Esp Nutr Comunitaria. 2004; 10 (4): 192-196.
- 12.- Gutiérrez MMC. Prevención de la obesidad y promoción de hábitos saludables. Rev Foro Pediátrico. 2005. Vol II sup 1:54-59.
- 13.- Cachoreiro V, Miana M, Fernández B, De las Heras N, Iohera V. Obesidad, inflamación y disfunción endotelial. Rev Esp Obes 2006; 37 (5): 602.
- 14.- Valle JM, Martos ER, Morales CR. Obesidad Infantil ¿Una situación de riesgo? Rev Esp Obes 2005; 3 (6): 340-351.
- 15.- Aranzeta BJ, Pérez RC, Ribas BL, Serra ML. Epidemiología y factores determinantes de la obesidad infantil y juvenil en España. Rev Pediatr Aten Primaria. 2006; 7 supl 1:5 13-20.
- 16.- Guo SS, Churmiuea WC. Tracking of body mass index in children in relation overweight in adulthood. Am J Clin Nutr 1999; 70 suppt 145-148.

17.- Serra MI, Aranzeta BJ, Pérez RC, moreno EB, Tojo SR, Delgado R. Criterios para la prevención de la obesidad infantil y juvenil: Documento de Concenso AEP. SENC-SEEDO.

18.- Fernández SME. Manejo práctico del niño obeso y con sobrepeso en Pediatría de atención primaria. Rev Foro Pediatrico. 2005; Vol II supl 1: 61-69.

19.- Luna RMA, Rangel VD, Guizar MJM, Amador LN. Modificación de factores de riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2 en escolares obesos. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2007; 45 (1): 53-62.

20.- Durán TT, Sánchez VF. Obesidad infantil ¿Un problema de educación individual, familiar o social? Acta Pediatr Esp. 2006; 63: 204-207.

21.- Ruiz L, Zapico M, Zubiaur A, Alfayete R, Sánchez J, Sanguino L y cols. Prevalencia de la obesidad infantil en la población escolar de Alicante. XXV Congreso de la S.E.E.P. An Esp Pediatr 2003; 58 (supl 2): 139-84.

22.- Reparaz F, Chueca M, Eliarte J. Obesidad Infantil en Navarra: evolución, tendencia y relación entre obesidad infantil y adulta. Estudio PECNA. Am Sis Sem Navarra. 2003; 21: 331-40.

23.- Estrategia Mundial de la OMS sobre régimen Alimentario, actividad física y salud (DPAS) 2004.

24.- Swinburn B, Egger G. Preventive strategies against weight gain and obesity. *Obes Rev.* 2002; 3: 289-301.

25.- Jain A. What Works for obesity) A summary of the research behind obesity interventions. BMJ Publishing Group. 2004.

26.- Romero C. La obesidad y un kilo. *Rev Urug Cardiol* 2006; 21: 233-239.

27.- Colomer RJ y grupo Prev Infad. Prevención de la obesidad infantil. *Revista Pediátrica de Atención Primaria.* Vol VII. Núm. 26. Abril/junio 2005.

28.- Serra M, Ribas BL, Aranzeta BJ, Pérez RC, Saavedra SP, Peña QL. Obesidad Infantil y Juvenil en España. Resultados del estudio enKid (1998-2000). *Med Clin (Barc)* 2003; 121 (19) 725-32.

29.- Jensen CB, Storgard H, Dela F, Holst JJ, Madsbad S, Vaag AA. Early differential defects of insulin secretion and action in 19-year old caucasian men who had low birth weight. *Diabetes.* 2002; 51: 1271-80.

30.- Stefan N, Weyer C, Levy MC. Endogenous glucose production, insulin sensitivity and insulin secretion in normal glucose-tolerance. Pima Indians with low birth weight. *Metab Clin Esp.* 2004; 53: 904-11.

31.- Phillips DH, Hirsts, Clart PM. Fetal growth an insulin secretion in adult life. *Diabetology* 1994; 37:592-6.

- 32.- Jaquet D, Chevenn D, Czerniehow P. No evidence for a major beta-cell dysfunction in Young adults born with intrauterine growth retardation. *Pediatr Diabetes*. 2000; 1: 181-5.
- 33.- Beltrand J, Levy MC. Pathophysiology of insulin resistance in subjects born small for gestational age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008; 22: 503-515.
- 34.- Simmons RA. Role of metabolic programming in the pathogenesis of B-cell failure in postnatal life. *Rev Endocr Metab Discord*. 2007; 8: 95 - 104.
- 35.- Junien C, Nathanielsz P. Reporto on the IASO stock conference 2006: Early and lifelong environmental epigenomic programming of metabolic syndromic, obesity and type 2 diabetes. *Obes Rev*. 2007; 8: 487-502.
- 36.- Kieffer TJ, Haberner JF. The adipoinsular axis: effects of leptin on pancreatic beta cells. *Am J Physiology Endocrinol Metab*. 2000; 278: E1-14.
- 37.- Levy MC, Jaquet D, Czerniehow P. Long term metabolic consequences of being born small for gestational age. *Semin Neonatal*. 2004; 9: 657 - 74.
- 38.- Loss RJ, Brunen G, Fagard R, Derom C, Ulietink R. Birth weight and body composition in Young adult a perspective twin study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001; 25: 1537-45.

39.- Sinhal A, Wells J, Cole TJ, Fewtrell M, Lucs A. Programming of lean body mass: A link between birth weight, obesity and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr. 2003; 77: 726-730.

40.- Nissen PM, Danielsen VO, Jorgensen PF, Okobjerg N. Increased maternal nutrition of sows has no beneficial effects on muscle fiber number or postnatal growth and has no impact on the meat quality of the offspring. J Anim Sci. 2003; 81: 3018-27.

41.- Greenwood PL, Hut AS, Hermansen JW, Bell AW. Effects of birth weight, postnatal nutrition on neonatal sheep. Skeletal muscle growth and development. J Anim Sci 2000; 78: 50-61.

42.-Jaquet D, Gaboriau A, Czernichow P, Levy MC. Insulin resistance early in adulthood in subjects born with intrauterine growth retardation. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 1401-10.

43.- Silverman DL, Metzger BE, Cho NH, LOeb CA. Impaired glucose tolerance in adolescents offspring of diabetic mothers. Diabetes Care. 1995; 18: 611-7.

44.- Weiss PAM, Scholz HS, Haas J, Tamussino KP, Sessler J, Borkenstein MH. Long term follow up of infants of mothers with type 1 diabetes. Diabetes Care 2000; 23: 905-11.

- 45.- Aerts L, Holemans K, Van AFA. Maternal diabetes during pregnancy. Consequences for the offspring. *Diabetes Metab Res Rev.* 1990; 6: 147-67.
- 46.- Thomas C, Hypponen E, Power C. Prenatal exposure and glucose metabolism in adulthood. *Diabetes Care* 2007; 30: 918-24.
- 47.- Gnanalingham MG, Mostyn A, Symonds ME, Stephenson T. Ontogeny and nutritional programming of adiposity in sheep: potential role of glucocorticoid action and uncoupling protein -2. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005; 289: R1407-15.
- 48.- Lucas A. Programming by early nutrition: an experimental approach. *J Nutr* 1998; 128: 4015-465.
- 49.- Huxley RR. Protein programming and plumpness: Is there a link? *Clin Sci* 2004; 106: 113-4.
- 50.- Burdette HT, Whintaker RC, Hall WC, Daniels SK. Breast feeding; introduction of complementary foods and adiposity at 5 years age. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83: 550-8.
- 51.- Parsons TJ, Power C, Menor O. Infant feeding and obesity through the life course. *Arch Dis Child.* 2003; 88: 793-4.

52.- Nelson MC, Gordon LP, Adair LS. Are Adolescents who were breast-fed less likely to be over weight? Analysis of sibling pair to reduce coufounding epidemiology. 2005; 16: 247-53.

53.- Taylor PD, Poston L. Developmental programming of obesity in mammals. Exp Physiol. 2007; 287-98.

54.- Plagermann A, Harder T, Franke K, Kohlhoff R. Long-term impact of neonatal breast-feeding on body weight and glucose tolerance in children of diabetic mothers. Diabetes Care 2002; 25: 16-22.

55.- Mayer DE, Rifas SS, Zhan L, Hu FB, Colditz GA, Gillman MW. Breast-feeding and risk for childhood obesity. Does maternal diabetres or obesity status mother? Diabetes Care. 2006; 29: 2231-7.

56.- Bute NF, Wong WW, Hopkinson JM, O'Brien JE, Ellis KJ. Infant feeding made effects early growth and body composition. Pediatrics. 2000; 106: 1355-66.

57.- Heining MJ, Nommsen LA, Peerson JM, Lonnerda B, Dewey KG, Energy an protein in take of breast-fed and formula-fed infants during the first year of life and their association with growth velocity. The DARLING study. Am J Clin Nutr. 1993; 58: 152-61.

58.- Demmelari H, Von RJ, Koletzko B. Long-term consequences of early nutrition. Early Hum Dev. 2006; 82: 567-74.

59.- Stettler N, Demmelmar H, Von RJ, Koletzko B. Nature and strength of epidemiological evidence for origins of childhood and adulthood obesity in the first year of life. *Int J Obes.* 2007; 31: 1035-43.

60.- Harder T, Bergmann R, Kallischnigg G, Plagemann A. Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2005;162: 397-403.

61.- Dietz W. Breastfeeding may help prevent childhood overweight. *JAMA.* 2001; 285: 2506-7.

62.- Young TK, Martens PJ, Taback SP, Seller EAC, Dean HI, Cheang M, et al. Type 2 diabetes mellitus in children, prenatal and early infancy risk factors among native Canadians. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002; 156:651-5.

63.- Singhal A, Cole TJ, Lucas A. Early nutrition in preterm infants and later blood pressure: two cohorts after randomized trials. *Lancet.* 2001; 357: 413-9.

64.- Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, Kennedy K, Stephenson T, Elias JA, et al. Promotion of faster weight gain in infants born small for gestational age is there an adverse effect on later blood pressure? *Circulation.* 2007; 115: 213-20.

65.- Singhal A, Lanigan J. Breastfeeding early growth and later obesity. *Obes Rev.* 2007; 8: 51-4.

66.- Owen CG, Martin RM, Whincup PH, Davey G, Cook DG. Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: a quantitative review of published evidence. *Pediatrics*. 2005;M 219: 9-18.

67.- Dewey K. Is Breastfeeding protective against child obesity? *J Hum Lact*. 2003; 19: 9-18.

68.- Hediger M, Overpeck M, Kuczmarski R, Ruan J. Association between infant breast-feeding and overweight in Young children. *JAMA*. 2001; 285: 2453-60.

69.- Pothuallil JM. Breastfeeding and risk of overweight. *JAMA*. 2001; 286: 1448-1450.

70.- Ong KK, Emmett PM, Noble S, Ness a, Dunger DB. The ALSPAC study Team Dietary Energy intake at the age of 4 months. Predictor postnatal weight gain and childhood body mass index. *Pediatrics*. 2006; 117: c503-c8.

71.- Mentha KC, Specker BL, Bartholmy S, Giddens J, Ho ML. Trial on timing of introduction to solids and food type on infant growth. *Pediatrics*. 1998; 102: 569-73.

72.- Garibay NN, Miranda LAL. Impacto de la programación fetal y la nutrición durante el primer año de vida en el desarrollo de obesidad y sus complicaciones. *Bol Med Hosp Infantil*. Vol 65, Nov Dic 2008.

73.- Orden SCO/66/2004, por las que se establecen las directrices para la elaboración del plan integral de obesidad, nutrición y actividad física. Ministerio de sanidad y consumo. BOE Num 19. Jueves 22 de enero 2004. P. 2790-1.

74.- Stordard M, Blevins K, Lee E, Wang W, Blackett P. Association of Acantosis Nigricans with hyperinsulinemia compared with other selected risk factor for type 2 diabetes in Cherokee Indians. Diabetes Care. 2002; 25: 1009-14.

75.- Aranibar MJS. Acantosis Nigricans e hyperinsulinemia en niños y adolescentes obesos del Instituto Nacional de Salud del Niño. Paediatrica. 8 (1) 2006.

76.- Tulay G, Serap T, Teoman A, Abdullab B. Acantosis Nigricans en la obesidad de la niñez. Journal of Pediatrics and Chile Health. 2008; 44: 338-341.

77.- Sorof JM, Laid D, Turner J, Peffenbarger T, Portman RJ. Overweight ethnicity and prevalence of hypertension in school aged children. Pediatrics 2004; 113: 475-82.

78.- 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.

79.- Sorof JM, Daniel S. Obesity hypertension in children. Hypertension. 2002; 40: 441-50.

80.- Sorof JM, Portman RJ. Ambulatory blood pressure measurements. *Current Opinion in Pediatrics*. 2001; 13: 133-137.

81.- Ruiz PM, Miranda M, Santana VC, García NV, Valenzuela PC. Hipertensión arterial y obesidad. Conferencia Mayo-Agosto 2005.

82.- Falkner B, Daniel SR, Horan MJ, Loggie JHM, Prineas RJ, Rosner B et al. Update on the task force report from. The National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics*. 1996; 98: 649-38.

83.- Burrows R, Burgueño M, Leyva L, Ceballos X, Guillier, Gattas, Leral, Albalá C. Perfil metabólico de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes obesos con menor sensibilidad insulínica. *Rev Med Chile*. 2005; 133: 795-804.

84.- Hirschler V. et al. ¿Es la circunferencia de cintura un componente del síndrome metabólico en la infancia? *Arch Argent Pediatr*. 2005; 103 (1): 7-13.

85.- Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest*. 2002; 32: (suppl 3): 14-23.

86.- Moreno LA, Pineda I, Rodríguez G, Fleta J, Sama A., Bueno M. Waist circumference for the screening of metabolic syndrome in children. *Acta Paediatr*. 2002; 91: 1307-12.

87.- Scarcella C, Depress JP. Treatment of obesity: The need to target attention on high-risk patients characterized by abdominal obesity. *Cad Soude Public.* 2003; 19 (suppl 1): 57- 519.

88.- Fernández SME. Manejo práctico del niño obeso y con sobrepeso en pediatría de atención primaria. *Rev Foro Pediatrico.* 2003; vol 11 supl 1: 61-69.

89.- Fernández SME. Experiencias de tratamiento integral de la obesidad infantil en pediatría de atención primaria. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2005; 7 supl 1-5.

90.- Batch JA, Baur LA. Management and prevention of obesity and its complications in children and adolescents. *MJA* volumen 182. No. 37 February 2005.

91.- 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.

92.- Bastos AA, González BR, Molinero GO, Salguero del VA. Obesidad, nutrición y actividad física. *Revista Internacional de Medicina y Ciencias de la Actividad Física y del Deporte* 2005.

93.- Committee and nutrition: Prevention of pediatric overweight. *Pediatrics.* 2003; 112: 424-430

94.- Sierra SC. Obesidad. An Esp Pediatr. 2001; 55: 469-472.

95.- Cornejo BJ, Llanas RJD, Velazclo MA, Mújica SM, Pérez BFJ, Hamilton HR. Composición corporal por impedancia bioeléctrica y prevalencia de sobrepeso y obesidad en escolares de Ciudad Victoria Tamaulipas. Revista de Endocrinología y Nutrición. 2008; 16 (3): 108-113.

96.- Pariskova J, Hills A. Physical characteristics of the obese child and adolescent in childhood obesity. Prevention and treatment. 2005; 3: pp. 26-39.

97.- Wello JCK. A critique of the expression of pediatric body composition data. Arch Dis Child. 2001; 85: pp. 67-72.

98.- Valtueña S, Kehayias J. Determinación de la grasa corporal in vivo: de las técnicas bicompartimentales al análisis de la activación de neutrones y la absorciometría de rayos X de doble energía (DEXA). Med Clin (Barc). 2001; 116: 590-597.

99.- Govan MI, et al. Gross calibration of body-composition techniques against dual Energy X-Ray Absorptiometry in young children. AM J Clin Nutr 1991; 63: pp. 299-305.

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

101.- Fields DA, Govan MI, Mc Crory MA. Body-composition assesement via air displacement plethysmografy in adults and childrens: a review. Am J Clin Nutr. 2002; 75: 453-467.

102.- Cabrerizo L, Rubio MA, Ballesteros M, Moreno C. Complicaciones asociadas a la obesidad. Rev Esp Nutr Comunitaria. 2008; 4(3): 156-162.

103.- Glonzounis GK, Tsimogiannis EC, Kapa Am, Galaris DA. Uric acid and oxidative stress. Curr Pharm Des. 2005; 11(32): 4145-4151.

104.- Rosen ED, Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. Nat 2006; 444 C (5483): 848-853.

105.- Ronti T, Lupatelli G, Marnnasrino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. Clin Endocrinol. 2006; 64: 355-365.

106.- Yki JH. Ectopic fat accumulation: an important cause of insulin resitance in humans. Journal of the Royal Society of Medicine. 2002; 95: 39-45.

107.- Trayhurn P. Endocrine and signallin role of adipose tissue: new perspectives of fat. Acta Physiol Scan. 2005;184: 285-293.

108.- Zhang Y, Procncá R, Maffei M, Borone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature. 1994; 372 (6505): 425-432.

109.- Paraccchin V, Pedoti E. Genetics of leptin and obesity: A Huge reviews. Am Epidemiol. 2005; 162: 101-114.

110.- Ceddia RB. Review Direct Metabolic regulation in skeletal muscle fat tissue by leptin implications for glucose and faty acids homeostásis. Int J Obes. 2005; 29: 1175-1183.

111.- Meler U, Gresnert Am. Endocrine regulation of energy metbolism. Review fo pathobiochemical and c.linical chemikal aspects of leptin, ghrelin, adiponectin and resitin. Clin Chem. 2004; 1511-1525.

112.- García SN. Leptina. Revista de Endocrinología y Nutrición 2007; 15(3):132-137.

113.- Abhiram Sahu. Mini review: A hypothalamic role in energy balance with special amphasis on leptin. Endocrinology. 2004; 145: 2613-1620.

114.- Hou L, Grill HJ, Orbeck BC. Divergent regulation of propiomelanocortin neurons by leptin in the nucleus of the solitary tract an in the arcuate hypothalamic nucleus. Diabetes. 2006; 55: 567-5743.

115.- Unger RH. Minireview: Weapons of the lean body mess destruction: The role of ectopic lipids in the metabolic síndrome. Endocrinology. 2003; 144: 5169-5165.

116.- Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cherema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology*. 2004; 145: 2273-2282.

117.- Huang KC, Lin RCY, Korman N, Lee T, Chen CY, Gill TP et al. Plasma leptin is associated with insulin resistance independent of age body mass index, fat mass, lipids and pubertal development in non diabetic adolescents. *Int J Obes*. 2004; 28: 470-5.

118.-Valle JM, Grascon F, Martos R, Bernardo F, Ceballos P, Suanes A. Relationship between high plasma leptin concentrations and metabolic syndrome in obese pre-pubertal children. *Int J Obes*. 2003; 27: 13-18.

119.- Konokoglu ND, Senn O, Sulton TM. Plasma, leptin and its relationship with lipid peroxidation and nitric oxide in obese female patients with or without hypertension. *Arch Med Res*. 2006; 37(5) 602

120.- Shalitin S, Phillip M. Role of obesity and leptin in the pubertal process and pubertal growth a review. *Int J Obes*. 2003; 27: 869-874.

121.- Andrelli F, Hanaire BH, Laville M, et al. Normal reproductive function in leptin deficient patients with lipotrophic diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 715-719.

122.- Sabogal JC, Muñoz L. Leñptin in obstetrics sand gynecology: A review.Ob Gyn Survey. 2001; 56: 225-230.

123.- Kratzch J, Hockel M, Kiess W. Leptin and pregnancy autcome. Curr Opin Obstrect Gynecol. 2000; 12: 501505.

124.- Poveda E. Callas NE, Baracaldo CB, Castillo C, Hernandez P. Concentración sérica de leptina en población escolar de cinco departamentos del centro oriente colombiano y s relación con parámetros antropométricos y perfil lipidico. Biomédica. 2007; vol 24, No. 4 pp. 505-514.

125.- Brandao CM, Lombardi MT, Nishuda SK, Huache OM, Vieyra JG. Serum leptin concentrations during puberty in healthhy no-obese adolescents. Med Biol Res. 2003; 36: 1293-1296.

126.- Vendejo PJ. Función endotelial. Vol 76, supl 2 abril-junio 2006; 52: 164-169.

127.- Singhal A. Endothelial dysfunction role in obesity related disorders and the early origins of CUD. Proc Nutr Soc. 2005; 64: 15-22.

128.- Roldan V, Marin F, Lip GY, Blann AD. Soluble E Selectin in cardiovascular disease and risk factors. A review of the literatura. Thromb Haemost. 2003; 90: 1007-1020.

129.- Devaraj S, Glaser N, Griffen S, Wang PJ. Activity and biomarkers of inflammation in patients with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2005; 55: 774-779.

130.- Burrows AR, Leyva BL, Weistaub G, Ceballos SX, Gattas ZU, Lera ML, Alcala BC. Síndrome Metabólico en niños y adolescentes: Asociación con sensibilidad insulínica y con magnitud y distribución de la obesidad. *Rev Med Chile*. 2007; 135: 174-181.

131.- Boules LK, Cooper JA, Howmarth DJ, Miller GJ, McCullen PK. Associations of haemostatic variables with body mass index: a community-based study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003; 14: 569-573.

132.- Von Elm E, Mlouritsen E, Holm J, Montvilas P, Dimeevsk G, Suciú G, et al. Intraabdominal obesity and metabolic risk factors a study of young adults. *Int J Obes*. 2003; 27: 941-949.

133.- Vague J, Alessi MC, Mauri A, Mirange PF. Plasminogen activator, inhibitor-1, inflammation, obesity insulin resistance and vascular risk. *J Thromb Haemost*. 2003; 1: 1575-1579.

134.- Sadler JE. Biochemistry and genetics of von Willebrand factor. *Annu Rev Biochem*. 1998; 67: 395-424.

135.- Nieuwdop, Stores E, Meijers J, Buller H. Hypercoagulability in the metabolic syndrome. *Current Opinion in Pharmacology*. 2005; 155-159.

136.- Venereo GJR. Daño oxidativo. Radicales libres y Antioxidantes. Rev Cubana Med Milit. 2002; (2): 126-133.

137.- Bueno LG, Moreno ALA, González GE, Bueno LD. Síndrome cardiometabólico en el adolescente. Libros de Ponencias (Zaragoza) 2009; 1(414) 204-207.

138.- Chesman KH, Slader TF. An introduction to free radical biochemistry. In free radical in medicine. London (UK) Churchill Livingston. 1992; 481-493.

139.- Ricardo H, Chihuailaf PA, Cabrerías FG. Wirttever Pathogenesis of oxidative stress consequences and evolutoion in animal healt. Vet México. 2002; 33(3).

140.- Souki A, Cano C, Mengual E, García E, Torres D, Almanza J, Urdaneta Y, Leon L, Chavez Z, Molero E, Medina M, Amell A. Marcadores biológicos de estrés oxidativo y distribución por edad y sexo delas concentraciones basales de MDA, NO y ácido úrico en niños y adolescentes de Maracaibo, Venezuela. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapútica. 2007; 26 (2): 92-97.

141.- Dalle DI, Rossi R, Colombo R, Giustarini D, Milzani A. Biomarkers of oxidative Damage in human disease (review). Clinical Chemistry. 2006; 169-176.

142.- Yu BP. Cellular defense against damage from reactive osigen species. Physiol Rev. 1994; 139-62.

143.- Chaudiere J, Ferrari IR. Intracellular antioxidants: from chemical to biochemical mechanisms. Food Chem Toxicol. 1999; 37: 943-962.

144.- Mochlin LJ, Benedich A. Free radicals tissue damage: protective role of antioxidants nutrient. FASEBJ. 1987; 1: 441-445.

145.- Larkin NJ, Free radical biology and pathology. J equine Vet Sci. 1999; 19: 84-89.

146.- Banyopadhyay U, Das D, Banerjee RK. Reactive oxygen species: oxidative damage and pathogenesis. (review) Curr Sci. 1999; 658-666.

147.- Cañete ER, Gil CM. Nuevos aspectos de la obesidad. VOX PAEDIATRICA. Vol 15 No. 1 2007.

148.- Moreno EB, Foz SM. La obesidad como factor de riesgo cardiovascular. Órgano oficial de la sociedad española de hipertensión para la lucha contra la hipertensión arterial ISSN 0212, 2005; pp. 32-26.

149.- Gil CM, Aguilera CM, Cañete R, Gil A. Uric acid is associated with features of insulin resistance syndrome in obese children at prepuberal stage. Nutr Hosp 2009; 24 (5): 607-613

150.- Gersch C, Palli SP, Kim KM, Argenhofer A, Johnson RJ, Henderson GN. Inactivation of nitric oxide by uric acid. Nucleosides, nucleotides, nucleic acids. 2008; 27 (8): 467-504.

151.- Espinoza CMA, Rivas RL, Gonzalez MEC, Atilano CX, Miranda AP, Correa RR. Vectores de impedancia bioeléctrica para la composición corporal en población mexicana. Rev Invest Clin. Vol 59, Num 1. 2007; 15-24.

152.- Esquivel V, Suarez DRP, Calzada L, Sandi L, Urena J. Factores de riesgo cardiovascular en un grupo de niños escolares, obesos, constarricenses. Acta Pediatric. Costarrc V 16 n 1 San José 2002.

153.- Lambert M, Delven E, Paradis G, O'louglin J, Hamley J, Levy E. C-reactive protein and features of the metabolic síndrome in a population-based sample of children and adolescents. Clinical Chemistry. 2004; 50(10): 1762-1768.

154.- Gonzalez YMGE, Madero F del CMA, Martínez OVA, Serrano GLB. Insulina, leptina y grado de resistencia a la insulina en niños escolares con y sin obesidad. Revista de Especialidades Médico Quirúrgicas. 2010; 15(4): 196-203.

155.- Hurtado VJG, Sotelo CN, Avilés RM. Aumento en la prevalencia de obesidad en niños y adolescentes de la consulta ambulatoria. Bol Clin Hosp Inf. 2005: 22(2) 81-86.

156.- Molnar D, Livingston B. Physical activity and obesity in childrens and adolescents. Eur J Pediatr. 2000; 159 (supl): 48-55.

157.- Sinha S, Schwarts R. Acantosis Nigricans posible marcador cutáneo de insulino-resistencia. J of the American Academy of Dermatology. 2007; Vol 57. No. 3.

158.- Chalco OJP, Bada MCA, Rojas GRA. Los niños con sobrepeso y acantosis nigricans presentan mayor riesgo de tener elevada la presión arterial. Evid Pediatr. 2007; 3-7.

159.- De Torres M, Tormo MA, Campillo C, Carmona MI, MOn taño T, Raymundo M, García P, Campillo SE. Factores etiológicos y de riesgo cardiovascular en niños extremeños con obesidad. Su relación con la resistencia a la insulina y la concentración plasmática de adipocitocinas. Rev Esp Cardiol. 2008; 61 (9) 923-929.

160.- Ruiz DD, Cañete ER, Gil CM. Cambios en el perfil lipídico de niños obesos prepuberales. Vox PAEDIATRICA. 2007; Vol 15. No. 1. Pp 12-13.

161.- Garanty BB, Syrenicz M, Syrenicz A, Gabala A, Lulka D, Walczak M. Serum markers of inflammation and endothelial activation in children with obesity-related hypertension. Neuroendocrinology letter. 2005; No. 3. Vol 26, pp 242-246.

162.- Giordano P, Del Vecchio GC, Cecinati V, Delvecchio M, Altomare M, De Palma F, De Matia D, Cavallo L, Faienza MF. Metabolic, inflammatory, endothelial and haemostatic markers in a group of Italian obese children and adolescents. 2011; European Journal of Pediatrics.

163.- Desideri G, De Simone M, Lughetti L, Rosato T, Lezzi ML, Ferri C. Early activation of vascular endothelial cell and platelet in obese children. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90 (6): 3145-3152.

164.- Romero VE, Campollo RO, Celis de la RA, Vazquez GEM, Castellano HJF, Cruz ORM. Factores de riesgo de lipídemia en niños y adolescentes con obesidad. Salud Publica de Mexico. 2007 Vol 49, No. 2. Pp 103-108.

165.- American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition Cholesterol in childhood. Pediatrics. 1998; 101: 141-147.

166.-Oyama CH, Takahashi T, Oyamada M, Oyamada T, Ohno T, Miyashita M, Saito S, Konatsu K, Takashina K, Taqueda G. Serum acid as an obesity related indicator in early adolescents. Tohoku J. Exp Med. 2006; 299: 257-262.

167.- Valle JM, Martos ER, Morales CCRM, Cañete ER, Gascón LF, Bermudo GF. Endothelial dysfunction is related to insulin resistance and inflammatory biomarkers levels in obese prepubertal children. European Journal on Endocrinology. 2007; 156: 497-502.

168.-Passwel JH, M Odan M, Brish M, Orda S, Boichis H. Fractional excretion of uric acid in infancy and childhood. Index of tubular maturation. Arch Dis Child 1974; 49, 878-882.

169.- Stapleton FB, Linshaw MA, Hassaneim K, Gruskin AB. Uric acid excretion in normal children. J Pediatr. 1978; 92: 911-914.

170.- Munan L, Kelly A, Petitclerc C. Serum urate levels between ages 10 and 14: changes in sex trends. J Lab Clin Med. 1997; 90: 990-996.

171.- Garbagnati E, Urate changes in lean and obese boys during pubertal development. Metabolism. 1996; 45: 203-225.

172.- Hung YJ, Chu NF, Wang SC, Hsieh CH et al. Correlation of plasma leptin and adiponectin with insulin sensitivity and beta-cell function in children-the Taipei Children Heart Study. Intern J Clin Pract. 2006; 60 (12): 1582-1587.

173.- Martos MGA, Barrios V, Argente J. Normative data for adiponectin, resistin, interleukin 6, and leptin/receptor ratio in a healthy Spanish pediatric population: relationship with sex steroids. Eur J Endocrinol. 2006; 155 (Supl 3): 429-426.

174.- Valle M, Martos R, Gascón F, Cañete R et al. Low-grade systemic inflammation, hypoadiponectinemia and a high concentration of leptin are present in very young obese children, and correlate with metabolic syndrome. Diabetes Metab. 2005; 31: 55-58.

175.- Moreno LA, Pineda I, Rodríguez G, Fleta J, et al. Leptin and metabolic syndrome in obese non obese children. Horm Metab Res. 2002; 34: 394-396.

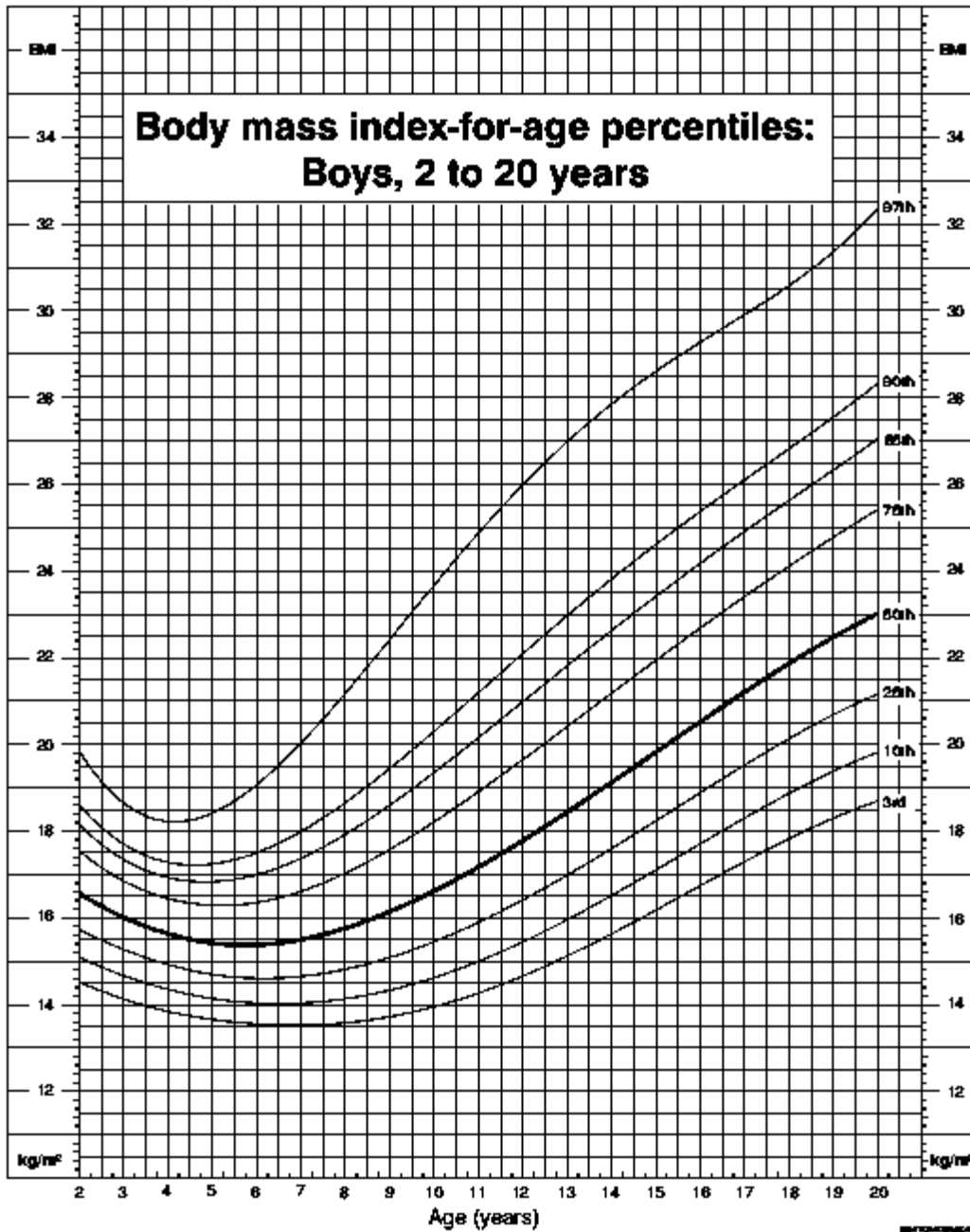
176.- Reinehr T, Kratzsch J, Kiess W, Andler W. Circulation soluble leptin receptor, leptin, and insulin resistance before and after weight loss in obese children. *Int J Obes (Lon)* 2005; 29(10):1230-1235.

177.- Tresaco B, Bueno G, Pineda I, Moreno LA et al. Homeostatic model assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children. *J Physiol Biochem.* 2005; 61(supl 2): 381-388.

178.- Meigs JB, O'Donnell CJ, Tofler GH et al. Hemostatic markers of endothelial dysfunction and risk of incident type 2 diabetes: The framingham Offspring study. *Diabetes.* 2006; 55: 530-537.

179.- Ver AH. Adipose tissue. Inflammation and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2005; 96: 939-949.

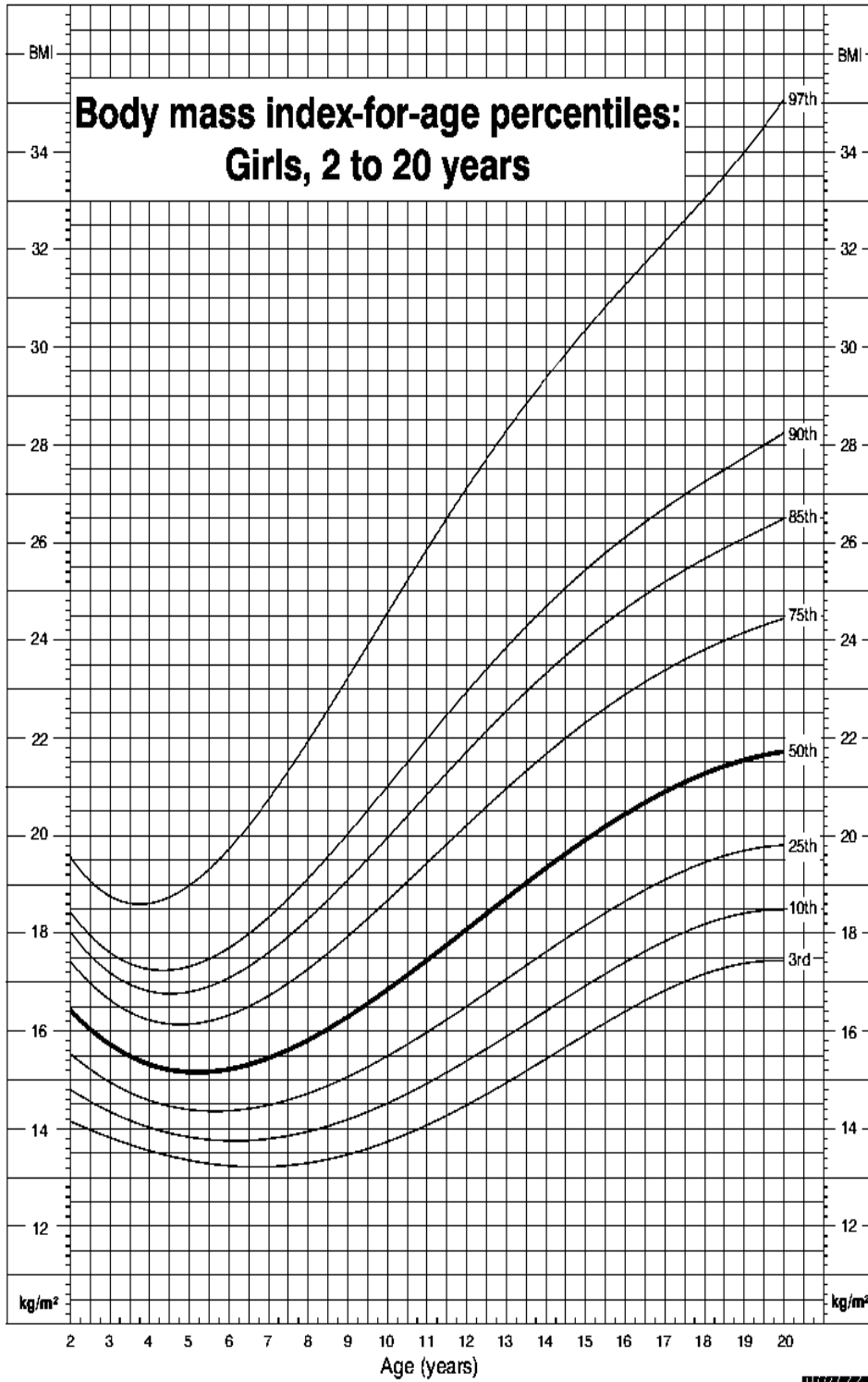
CDC Growth Charts: United States



Published May 20, 2000.
SOURCE: Developed by the National Center for Health Statistics in collaboration with
the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).



CDC Growth Charts: United States



Published May 30, 2000.

SOURCE: Developed by the National Center for Health Statistics in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).



SAFER · HEALTHIER · PEOPLE™

Anexo 2.

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Lugar y fecha: Morelia, Michoacán

Por medio de la presente autorizo que mi: Hijo/a.....

A Participar en el Protocolo de investigación titulado: ÁCIDO ÚRICO Y ACTIVACIÓN ENDOTELIAL EN NIÑOS CON OBESIDAD. RELACIÓN CON LA LEPTINA.

Registrado ante el comité local de investigación o la CNIC con número: R-2009-1602-8

El objetivo del estudio es: Valorar la influencia o actividad de la leptina, sobre el ácido úrico y la activación endotelial en niños con obesidad. Ya que la leptina favorece el incremento del índice de masa corporal junto con otras citocinas proinflamatorias.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en: Acudir a las 7:00 hrs en ayuno. A la Unidad de Investigación del HGR No. 1. Morelia Michoacán. En donde se le tomará a mi hijo una muestra de sangre venosa para la realización de estudios de laboratorio, en donde se medirá el ácido úrico, perfil de lípidos, leptina, super-óxido, dismutasa, PAI-1, FvW, glucosa y BHC. Además le realizarán una historia clínica detallada buscando intencionadamente antecedentes de obesidad y otras enfermedades. Así como la medición de la grasa corporal y una evaluación antropométrica esto es la medición de peso, talla, cintura.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio que son los siguientes.

Dolor en el sitio de punción al obtener la muestra de sangre. Es probable en algunos casos la formación de un pequeño hematoma o de una zona de equimosis. No hay riesgos graves como consecuencia de la punción.

Beneficios: Participar en un proyecto de investigación que beneficiará a todos los niños obesos, que permitirá tomar medidas para evitar o disminuir la obesidad en los niños. Recibir apoyo para tratar la obesidad ya presente (Enseñar a comer, indicar tipo de ejercicios que favorecen a estos niños etc.) Así evitar las complicaciones que se presentarán en los niños obesos como son cardiovasculares (HTA) Metabólicas (DM) Síndrome metabólico.

Nombre y firma de Ambos padres o tutores o representante legal del paciente.

Mamá:..... Papá:.....

Nombre, firma y matrícula del investigador responsable.

Dra. En Farmacología: Anel Gómez García.

Medico pediatra: Dra. Guillermina García Núñez.

Testigos:

Testigo 1:

Testigo 2:

