

**A1.**

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO  
HOSPITAL REGIONAL PRIMERO DE OCTUBRE  
UNIDAD CARDIOVASCULAR

**FUNCIÓN ENDOTELIAL, GROSOR -INTIMA MEDIA CAROTIDEO (GIMc)  
Y MARCADORES DE LA INFLAMACIÓN EN ADOLESCENTES CON  
OBESIDAD**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD  
DE CARDIOLOGÍA

**PRESENTA:**

**DRA. CIELMAR GALEANA ABARCA**

**ASESOR DE TESIS:**

**DRA. ALEJANDRA MEANEY MARTÍNEZ**

**MÉXICO, D.F., ENERO 2008**

**REGISTRO UNAM. 169.2007**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

**Dr. Eduardo Meaney M.**  
**Coordinador de Cardiología**  
**Hospital Regional**  
**“1° de Octubre” ISSSTE**

---

**M. en C. Dr. José Vicente Rosas Barrientos**  
**Jefe de la Unidad de Investigación Clínica del Hospital Regional**  
**“1° de Octubre” ISSSTE**

---

**Dr. Gerardo de Jesús Ojeda Valdés.**  
**Coordinador de Capacitación, Desarrollo e Investigación del**  
**Hospital Regional**  
**“1° de Octubre” ISSSTE**

---

**Dra. Alejandra Meaney Martínez.**  
**Adscrita al Servicio de Cardiología**  
**Hospital Regional**  
**“1°. De Octubre” ISSSTE**  
**Asesor de Tesis**

**A.2.**

**INDICE.**

**AGRADECIMIENTOS**

**INTRODUCCIÓN**

**MATERIAL Y MÉTODOS**

**RESULTADOS**

**CONCLUSIONES**

**BIBLIOGRAFÍA**

## AGRADECIMIENTOS

A Dios

Por permitirme llegar hasta el final de mi carrera, gracias por darme salud, y por poner en el camino a las personas y el momento adecuado para enfrentar cada situación.

A mi familia

Por darme todos esos momentos de apoyo, alegría y comprensión a lo largo de toda mi carrera, especialmente a mi madre.

Dra. Alejandra Meaney Martínez

Por ser mi asesor de tesis, por el gran apoyo y consejos académicos con lo que fue posible terminar este trabajo.

Dr. Eduardo Meaney M.

Por creer en mí, por ayudarme a comprender lo mucho que puedo seguir adelante en mi preparación profesional y por ser mi maestro.

A mis maestros

Por sus enseñanzas, y su paciencia, especialmente a la Dra. Virginia Samaniego, que desde siempre me apoyó y me ayudó en mi preparación profesional.

A mis amigos

Que en los momentos más difíciles, me regalaron su tiempo, para escucharme y hacerme comprender que las cosas no son tan difíciles como parecen.

A mi corazón

Que desde que empecé a leer mis primeros libros de medicina, tú has estado conmigo, hasta el final, gracias por tu amor, paciencia y comprensión durante todos estos años.



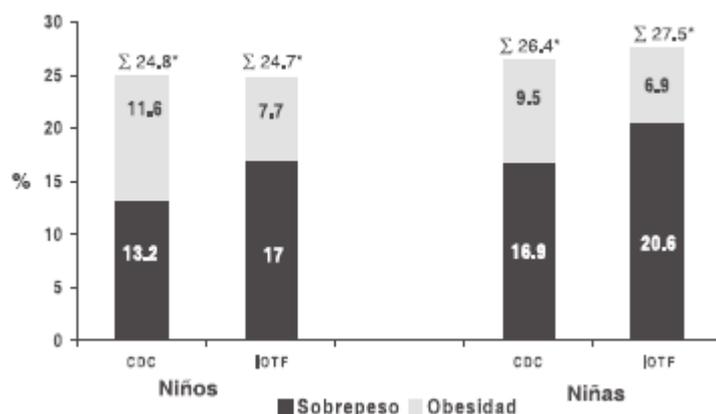
### A3.

#### ANTECEDENTES

La obesidad es un problema de salud pública, tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo.

Como otras enfermedades la obesidad tiene un sustrato multifactorial, sin embargo el incremento en las tendencias recientes se ha atribuido primordialmente a dos factores: los cambios en las formas de alimentación y la disminución de la actividad física. Entre la población infantil y adolescente también se ha observado mayor frecuencia de sobrepeso y obesidad, con porcentajes más elevados en localidades urbanas.

Estudios recientes demuestran que la incidencia y prevalencia de la obesidad han aumentado de manera progresiva durante los últimos seis 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 y 70% en los adultos. (1). En el año 2004 un estudio en México mostró que la prevalencia de obesidad en niños fue de 11.6% según los criterios del CDC y de 7.7% de acuerdo al IOTF y en niñas de 9.5% y 6.9% respectivamente. (2,3). (Ver gráfica 1)



Gráfica 1. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños y niñas de 10 a 17 años en México, definido por criterio de la CDC y la IOTF. (2)

La Encuesta Nacional de Salud ( ENSA) 2006 , encontró que el incremento más alarmante fue la prevalencia de obesidad en los niños ( 77%) comparado con las niñas ( 47%). (3). Cuadro. 1 y 2.

Cuadro 1. Prevalencia de Obesidad en Niños de 5 a 11 años

Obesidad en Niños de 5 a 11 años	1999	2006	Incremento 1999-2006
Prevalencia nacional en niños	5.3%	9.4%	77.0%
Prevalencia nacional en niñas	5.9%	8.7%	47.0%

Fuente: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, INSP. 2006.

Cuadro 2. Prevalencia de sobrepeso y obesidad de 5 a 11 años

Obesidad en niños de 5 a 11 años	1999	2006	Incremento 1999-2006
Prevalencia Nacional	18.6%	26%	39.7%

Fuente: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, INSP. 2006.

Los estudios NHANES (Nacional Health and Nutrition Examination Survey), realizado en población estadounidense de 1971 a 2000, observaron incremento en la prevalencia de obesidad en adolescentes. Esta prevalencia según los datos registrados en los estudios, NHANES 1 (1971- 1974) a NHANES 1999-2000 se incrementó de 6.1 a 15.5% en niños y de 6.2% a 15.5% en niñas (4).

## **DEFINICIÓN DE OBESIDAD.**

La obesidad es una enfermedad crónica, compleja y multifactorial que se puede prevenir. Es un proceso que suele iniciarse en la infancia y la adolescencia, que se establece por un desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético. (5). 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 género, talla y edad. (6)

Para definir la antropometría de un niño o adolescente, la Organización Mundial de la Salud ha recomendado usar como referencia los indicadores del Instituto Nacional de Estadística en Salud de los Estados Unidos, los cuales se han incorporado a la Norma Mexicana de atención a la salud del niño (Puntuaciones Z que expresan el número de desviaciones estándar, percentiles, que se refieren a la ubicación de un individuo en una determinada distribución de referencia y Porcentajes de la mediana, que son la expresión del indicador en porcentaje con respecto a la mediana de la población de referencia)

La CDC (centro para la prevención de Enfermedades crónicas y promoción de la Salud), utiliza el IMC (índice de masa corporal) para clasificar en 4 categorías a los niños como se muestra en el cuadro 3, sin embargo son claros al establecer que el IMC en el caso de los niños no es una herramienta diagnóstica, ya que el IMC en niños no necesariamente reflejan acumulo de grasa. (ver gráfica 2 y 3).

**Cuadro 3. Categorías de peso, de la CDC, según el IMC.**

CATEGORIA	RANGO PERCENTIL.
Bajo Peso	Menos del percentil 5
Peso Normal.	Entre el percentil y 5 menor de 75.
Sobrepeso.	Percentil igual o mayor de 75.
Obesidad.	Percentil igual o mayor a 85.





## **DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y OBESIDAD.**

El exceso de grasa corporal y la resistencia a la insulina acompañante se caracterizan por un estado de oxidación, trombosis e inflamación vascular aumentada. Los ácidos grasos liberados por el tejido adiposo interfieren con el metabolismo normal de los carbohidratos y los lípidos, además, se asocian a una producción aumentada del inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1 (PAI-1), de la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRhs), del factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), de la interleucina 6 (IL-6), del angiotensinógeno y de la angiotensina II, los cuales son sintetizados por el endotelio y el tejido adiposo. Estas citocinas proinflamatorias y protrombóticas son el vínculo molecular que podría explicar la relación existente entre el exceso de grasa corporal y las alteraciones endocrino-metabólicas e inmunológicas que se observan durante el desarrollo de la placa aterosclerosa.

Al unirse la insulina a su receptor en la membrana celular se activan los sustratos del receptor de insulina (IRS) intracelulares, fosforilándose. Estas moléculas conducen a la fosforilación de la fosfoquinasa 3 (PK3) dando lugar al transporte de glucosa hacia el interior de la célula. A nivel endotelial la insulina, estimula la producción de óxido nítrico (NO), produciendo un efecto benéfico vasodilatador. Cuando esta vía de señalización se encuentra alterada debido a diversas sustancias secretadas por el tejido adiposo, como los ácidos grasos libres o el TNF- $\alpha$ , no sólo se inhibe la acción de la insulina en el músculo esquelético, sino también existe una disminución en la producción de NO en la célula endotelial. La otra vía de señalización que se activa por acción de la insulina, da como resultado crecimiento celular. La insulina es capaz de activar

enzimas intracelulares denominadas Ras, Raf y MEK, que estimulan la vía de la proteína mitogénica activada cinasa (MAPK), que promueve el crecimiento del tejido vascular a través de la migración de células de músculo liso vascular, monocitos, macrófago y estimula la producción de endotelina y del PAI-1.(7,8 y 10)

La insulina tiene efectos paradójicos en el endotelio vascular, por un lado produce vasodilatación y por otro lado estimula la aterosclerosis mediante la migración de monocitos y macrófagos, el crecimiento de las células del músculo liso vascular y el incremento de la producción de endotelina y de PAI-1 en el endotelio. (9 y 10).

La grasa intraabdominal se asocia a una resistencia a la acción de la insulina en la captación de la glucosa endógena y un incremento en la producción de triglicéridos y VLDL (lipoproteína de muy baja densidad por sus siglas en ingles). (10, 11).

El tejido adiposo produce niveles elevados de citocinas proinflamatorias principalmente Interleucinas (IL-1 e IL-6) y TNF $\alpha$  en condiciones de sobrealimentación, estímulos genéticos o metabólicos. Estas citocinas actúan sobre el hígado produciendo un perfil dislipidémico altamente aterogénico caracterizado por HDL disminuido, triglicéridos aumentados y LDL densas y pequeñas, además se promueve la liberación de factores o marcadores de riesgo ateroesclerótico y de disfunción endotelial como son el fibrinógeno , amiloide sérico A, inhibidor del activador del plasminógeno (PAI) y proteína C reactiva. (10, 12).

El tejido adiposo maduro es considerado como un órgano endócrino y parácrino, que secreta una variedad de hormonas denominadas adipocinas.

Estas ejercen una profunda influencia en los fenómenos proinflamatorios y protrombóticos que desencadenan el proceso de daño vascular. Una de las adipocinas más importantes es la adiponectina, esta hormona se encuentra relacionada de manera inversa con la cantidad de grasa visceral, es decir, a mayor acumulación de grasa visceral menor adiponectina circulante. Se ha determinado que el TNF- $\alpha$  es un potente inhibidor del gen promotor de la adiponectina (10, 13, 18). Los ácidos grasos libres, que provienen de la grasa visceral, inducen sus efectos deletéreos en el músculo y el endotelio a través de la estimulación de la expresión de TNF- $\alpha$ . El TNF- $\alpha$  promueve la activación del factor nuclear kappa B (NF $\kappa$ B) que a su vez activa genes que aumentan el estrés oxidativo, la disfunción endotelial, el incremento en la expresión de las moléculas de adhesión, la resistencia a la insulina, la intolerancia a la glucosa y la aterogénesis. Todas estas acciones son bloqueadas por la presencia de niveles elevados de adiponectina (10, 14)

La asociación entre obesidad e inflamación esta bien caracterizada en el adulto. En adolescentes no hay datos suficientes acerca de esta asociación.

## **FUNCIÓN ENDOTELIAL**

El endotelio vascular, consta de una capa de células que alinean los vasos sanguíneos y juega un papel determinante en la prevención de la aterosclerosis. Los factores de riesgo cardiovascular tradicionales (dislipidemia, tabaquismo, Hipertensión arterial sistémica (HAS), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), edad y genero) contribuyen a la disfunción endotelial. (15, 16)

Entre las funciones importantes del endotelio están la regulación del tono vascular, el crecimiento celular vascular, la regulación de la adhesión leucocitaria y plaquetaria, la regulación de la trombosis y fibrinólisis y la mediación de la inflamación. El tono vascular está regulado por la producción y liberación de varios factores dilatadores y constrictores. El factor vasodilatador endógeno más importante es el NO, el cuál se produce por la conversión del aminoácido L- arginina por la isoforma endotelial de la sintasa de NO (eNos). El NO activa la guanilciclase (GMP) en el músculo liso vascular, produciendo un incremento de las concentraciones de guanidil monofosfato (GMPc). El GMPc a su vez activa la proteína cinasa dependiente de GMPc, que disminuye el tono vascular. La disfunción endotelial resulta de la reducción en la biodisponibilidad de NO debida a la disminución en su formación o al aumento en su degradación (14). Existen dos aproximaciones para evaluar la función endotelial, una invasiva y una no invasiva. En nuestro estudio utilizamos la medición no invasiva para evaluar la función endotelial, la cual consiste en medir la vasodilatación mediada por flujo, que es la capacidad de los vasos sanguíneos de vasodilatarse como respuesta al estrés por cizallamiento, a través de ultrasonido doppler vascular (14, 15,16).

Diversos estudios clínicos han mostrado asociación entre la presencia de disfunción endotelial y el grosor íntima-media carotídeo (GIMc ) aumentado en pacientes con aterosclerosis clínicamente significativa (19y 20). Sin embargo, estudios más recientes han mostrado también una asociación entre diversos factores de riesgo cardiovascular y la presencia de disfunción endotelial y aumento del GIMC, aún antes de que haya desenlaces clínicos. Más aún, estos

estudios han demostrado que la asociación entre disfunción endotelial / GIMC aumentado es directamente proporcional al número de factores de riesgo. (21).

## A4.1

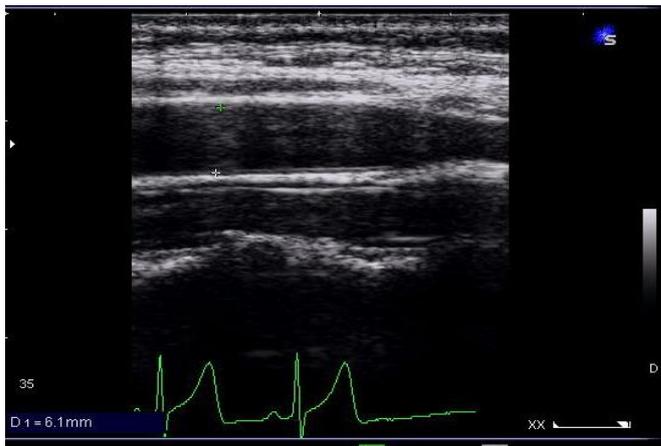
### MATERIAL Y MÉTODO

Se incluyeron 45 adolescentes derechohabientes del ISSSTE, 30 adolescentes con obesidad y 15 adolescentes sin obesidad. El protocolo fue aceptado por el comité de ética del Hospital Regional 1o de Octubre del ISSSTE. Previo a la inclusión de pacientes se solicitó el consentimiento informado de los padres y los adolescentes. A todos los sujetos estudiados se les realizó la medición de peso, talla, Circunferencia abdominal (CA), y se calculó el Índice de Masa Corporal (IMC) con la fórmula de talla en metros al cuadrado sobre el peso. La obesidad se clasificó de acuerdo a los lineamientos del CDC. La presión arterial se tomó con un esfigmomanómetro mercurial y brazalete de acuerdo a la circunferencia del brazo. Se tomó una muestra en ayuno de 12 horas, para determinación de glucosa, colesterol total (CT), triglicéridos (TG), colesterol de alta densidad (C-HDL), PCRhs y  $\text{TNF}\alpha$ . Se calculó el colesterol de baja densidad (C-LDL) con la fórmula de Friedwald. El  $\text{TNF}\alpha$  se determinó mediante citometría de flujo. El resultado se reportó en porcentaje.

Se realizó un ultrasonido vascular (SIEMENS SONOLINE G50), con un transductor vascular L10-S Hz, donde se obtuvieron mediciones de los diámetros diastólico y sistólico de la arteria carótida derecha, así como el grosor íntima-media carotídeo (GIM-c) tomado como referencia 1 cm. de la bifurcación de la carótida común. (Fig. 1). (19,20,21). La función endotelial se estudió mediante técnica no invasiva, determinando la dilatación mediada por el flujo, que consiste en realizar mediciones del diámetro máximo de la arteria braquial en situación basal y posterior a una compresión en el antebrazo con

un manómetro de mercurio entre 180 y 200 mmHg, durante 5 minutos, Posterior a la descompresión del antebrazo se midió el diámetro máximo de la arteria braquial, durante los siguientes 30 a 60 segundos (Fig. 2 y 3). Se consideró que existía disfunción endotelial si no se incrementaba el diámetro  $\geq$  al 10% del basal en la medición pos-isquemia. En nuestro estudio no se utilizó la medición de la vasodilatación independiente del endotelio con el uso de vasodilatadores exógenos como la nitroglicerina, por cuestiones éticas, y se ha validado en diversos estudios, realizar solamente la valoración dependiente del endotelio para valorar la función endotelial. (15,16,17).

### **ULTRASONIDO DOPPLER CAROTIDEO.**



**Fig. 1. Medición del grosor íntima- media carotideo.**

### **PRUEBA DE FUNCIÓN ENDOTELIAL**

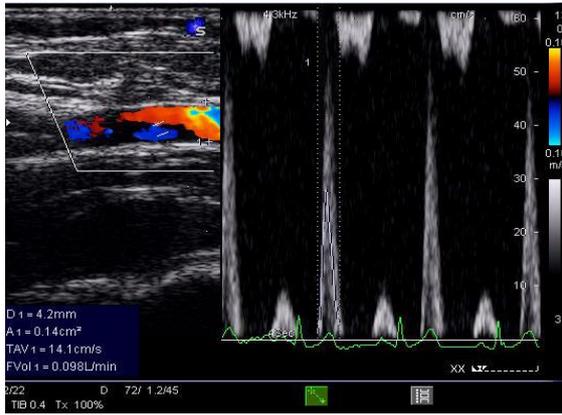


Fig. 2

**Fig. 2. Medición basal del diámetro de la arteria braquial.**



Fig. 3.

**Fig. 3. Medición post ischemia del diámetro de la arteria braquial**

#### A.4. 2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para los valores continuos, se expresan los valores promedio (+/- desviación estándar). Para los datos categóricos o frecuencia de valores, se expresan como número (porcentaje). Para comparar la diferencia entre los grupos, se utilizó prueba t de Student. Para comparar datos categóricos, se utilizó la prueba de Ji cuadrada, y donde correspondiera, la prueba exacta de Fisher. Se tomó como límite de significancia estadística, un valor de p menor de 0.05.

#### A.4.3 RESULTADOS

De los 30 pacientes del grupo problema y 15 pacientes del grupo control, no hubo diferencias significativas en relación a la edad y género. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el IMC, circunferencia abdominal,

presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD), entre el grupo de obesos en comparación con el grupo control. (Ver tabla 2)

**Tabla. 2. Resultados de variables antropométricas y de presión arterial sistólica y diastólica.**

Variable		Grupo control	Grupo Obesos	p
Edad ( años)		15.18 (+- 1.89)	14.27 (+-1.89)	0.18
Género	Femenino	55%	47%	
	Masculino	45 %	53%	
IMC kg/m <sup>2</sup> )		22.92 (+- 3.99)	33.57 (+-5.75)	0.0005
Circunferencia abdominal (cm)		73.16 (+- 7.61)	103.13(+13.44)	0.0002
PAS (mmHg)		102.18 (+- 8.74)	113.53 (+-13.32)	0.02
PAD (mmHg)		63.09 (+-4.59)	71.50 (+-9.56)	0.01

En el perfil de lípidos no se observaron diferencias significativas en los niveles de triglicéridos, CT y C- LDL en ambos grupos. El C- HDL se encontró más disminuido en pacientes obesos cuando se comparó con el grupo control. En cuanto a los marcadores de la inflamación no se observaron diferencias significativas para TNF $\alpha$ ., pero si, para los niveles de PCRhs, la cuál se observó más elevada para el grupo problema. ( Ver tabla 3)

**Tabla 3. Resultados de laboratorio en el grupo de obesos y en el grupo control.**

<b>Variables</b>	<b>Grupo Control</b>	<b>Grupo Obesos</b>	<b>P</b>
CT mg/dl	178.18 (+-38.37)	159.63 (+-31.54)	0.09
TG mg/dl	140.45 (+-44.50)	141.33 (+-57.06)	0.35
C-LDL mg/dl	99 (+- 40.61)	89.70 (+-25.28)	0.384
C-HDL mg/dl	51.09 (+-14.42)	41.67 (+-7.18)	0.032
Glucosa mg/dl	89.64 (+-10.03)	87.75 (+-11.87)	0.69
PCR	0.06 (+-0.07)	0.31 (+-0.18)	0.0002
TNF $\alpha$ %	1.40 (+- 0.87)	2.05 (2.27)	0.33

Se observó mayor disfunción endotelial en el grupo problema cuando se comparó con el grupo control (73 vs 22%). No se observaron diferencias significativas en los valores de GIMc. (Ver tabla 4).

**Tabla 4. Resultados de función endotelial y GIMc en el grupo problema y en el grupo control**

<b>Características</b>	<b>Grupo control</b>	<b>Grupo Obesos</b>	<b>P</b>
<b>GIMc (mm)</b>	<b>0.65 (+-0.14)</b>	<b>0.71 (+-0.17)</b>	<b>0.41</b>
<b>Disfunción endotelial (%)*</b>	<b>18 %</b>	<b>73 %</b>	<b>0.002</b>

\* No hay incremento en el diámetro  $\geq$  al 10% del basal en la medición pos-isquemia.

#### **A4.4 . DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES**

De acuerdo a los resultados obtenidos la obesidad en adolescentes facilita la presencia de disfunción endotelial, como se ha observado ya en estudios previos realizados en adultos. (15 y 16)

Contrariamente a lo esperado, los adolescentes con obesidad no tuvieron aumento del grosor íntima-media carotideo en relación a los no obesos, aún cuando las cifras de HDL fueron significativamente más bajas en los obesos. No consideramos que estos datos sean concluyentes, probablemente se requiera de un grupo de estudio mayor para poder evaluar con certeza si existe o no alguna diferencia en grosor de la intima-media y con evaluaciones prospectivas.

Las cifras de PCR se encontraron elevadas en los adolescentes con obesidad en forma estadísticamente significativa, sin embargo, esta situación no pudo extrapolarse a otro marcador de inflamación como lo es la TNF $\alpha$ , probablemente porque esta última se valoró en forma no cuantitativa y por citometría de flujo, metodología que probablemente no sea la más adecuada para medirla. Estos resultados, marcan pues la importante asociación que existe entre obesidad, disfunción endotelial e inflamación., de ahí que debemos considerar a la obesidad en adolescentes como una entidad patológica con potencial repercusión cardiovascular.

Por otra parte, los adolescentes con obesidad tuvieron cifras más elevadas de presión arterial sistólica y diastólica en comparación con los sujetos no obesos, si bien estas cifras no denotan un proceso hipertensivo si reflejan el proceso conocido como “encarrilamiento”, donde los factores ambientales sumados a

otros factores de riesgo, como los antecedentes familiares colocan a los sujetos en mayor o menor riesgo de enfermedades cardiovasculares.

En la actualidad la obesidad es un problema de salud pública en nuestro país, que afecta no solo a los adultos, sino que afecta a niños y adolescentes. De acuerdo a nuestro estudio, es posible observar alteraciones en la dinámica vascular desde la infancia o adolescencia, lo que en el adulto pudiera manifestarse como enfermedades cardiovasculares. De ahí que el control de peso y la aplicación de una dieta saludable sean puntos clave en el manejo de niños y adolescentes con obesidad, como medidas terapéuticas iniciales, además de la evaluación metabólica para prevenir daño vascular que en un futuro lleve a enfermedad cardiovascular.

#### **A4.5 .BIBLIOGRAFÍA**

1. Calzada León, obesidad en niños y adolescentes, Editores de Textos Mexicanos, México, 2003, pp: 81-83, 112.
2. Sánchez C, Pichardo E., López P., Epidemiología de la obesidad. Gac. Med. Méx, Vol. 140. suplemento No. 2, 2004.
3. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de salud y Nutrición 2006. México, D.F, :94-97.
4. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and Trends in overweight among Us children and adolescents, 1999-2000. JAMA 288: 1728-32. 2002.
5. Fernández Segura M E, Manejo práctico del niño obeso y con sobrepeso en pediatría de atención primaria. Rev. Foro Pediátrico, 2005; vol. II, sup 1: 61-69.
6. Azcona San Julián C, Romero Montero A, Bastero Miñón P, Santamaría Martínez E. Obesidad infantil. Rev. Esp. Obes, 2005; 3 (1): 26-39.
7. Le Roith D, Zick Y. recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance. Diabetes Care 2001; 24 (3): 588- 597.
8. Xi XP, Graf K, Goetze S, Fleck E, Hsuech WA, Law RE. Central role of the MAPK pathway in ang II-mediated DNA, synthesis and migration in rat vascular smooth muscle cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19 (1): 73- 82.
9. Hsueh WA, Law RE. PPAR gamma and atherosclerosis effects on cell growth and movement. Arterioscler Tromb. Vasc Biol 2001: 21(12): 1891-1895.

10. Bastarrachea R., López- Alveranga J.C, Comuzzie A. El eje adipovascular: Entendiendo la disfunción endotelial a través de la biología molecular del tejido adiposo. *Rev Mex Cardiol* 2005;16(3) 112- 120.
11. Kissebah AH, Vydellingum N. Murray R, Evans DJ, Hartz AJ. Kalkhoff RK, Adams PW. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54 (2) 254-60
12. Pickup JC, Crook MA. Is Type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system?. *Diabetología* 1998; 41 (10): 1241-8.
13. Sherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum Protein similar to C1, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem*, 1995; 270: 26746 – 26749.
14. Frühbeck G. Gómez- Ambrosi J, Muruzábal F J, Burrel MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol metb* 2001; 280: 827- 847.
15. Hinderliter A; Caughey M. Evaluación de la función endotelial como Factor de Riesgo en la patología Cardiovascular. *Current Atherosclerosis Reports Edition en Español* .2004, 3:191-197.
16. Correti M, Anderson T, Benajmin E, Celermajer D, Charbonneau F, Creager M et.al. Guidelines For the Ultrasound Assessment of endothelial - dependent Flow-Mediated vasodilatation of the Braquial Artery (A report of the international Brachial Artery Reactivity task Force). *J am Coll, Cardiol*, 2002;39:257-65.

17. Jarvisalo M, Ronnema T, Volamen I, Kaitosaari T, Kallio K, Kartiala J et, Al. Brachial artery dilatation responses in healthy children and adolescents. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* .2002;282:H87-H92.
- 18.- Daniels S; Arnett D; Eckel R; Gidding S; Hayman I; Kumanyika S; et. Al Overweight in Children and Adolescents Pathophysiology, Consequences, Prevention, and Treatment *Circulation*, 2005; 111: 199-2012.
19. Enderle M, Sochoroeder S, Ossen R, Meisner C, Baumbach A, Haering H, et, al Comparison of peripheral endothelial dysfunction and intimal media thickness in patients with suspected coronary artery disease. *Heart* 1998; 80: 349- 54
20. Hashimoto M, Eto, Akishita M, Kozaki K, Ako J, Iijima K, et al. Correlation Between flow- mediated vasodilatation of the braquial artery ad intima-media tchichness in the carotid artery in men. *Arterioscler Trhomb vasc Biol* 1999; 19: 2795-800.
21. Campuzano, R., Moya J., García L A., Salido L., Guzmán G., Et. Al. Asociación de la disfunción entotelial y el grosor mediointimal carotideo con los factores de riesgo coronario en pacientes sin evidencia clínica de aterosclerosis *Rev. Es, Cardiol*, 2003; 56 (6): 546- 54.

