



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
 FACULTAD DE MEDICINA  
 DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION  
 SECRETARIA DE SALUD  
 HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

Efecto de suplementación con grenetina en adolescentes obesos con y sin asma con hipertrigliceridemia.

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
**ALERGOLOGÍA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA**

TRABAJO FINAL QUE PRESENTA  
**DR. ENRIQUE EMMANUEL CASTELÁN CHÁVEZ**

Director de Tesis: Dra. Blanca Estela Del Río Navarro  
 Jefe de Departamento de Alergología e Inmunología Clínica  
 Pediátrica



MÉXICO D.F., Febrero del 2013

HOSPITAL INFANTIL *de* MÉXICO

FEDERICO GÓMEZ

Instituto Nacional de Salud



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

Efecto de suplementación con grenetina en adolescentes obesos con y sin asma con hipertrigliceridemia.

TRABAJO FINAL QUE PRESENTA  
**DR. ENRIQUE EMMANUEL CASTELÁN CHÁVEZ**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
**ALERGOLOGÍA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA**

Dr. Rebeca Gomezchico  
Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dra. Blanca Estela Del Río Navarro  
Jefe de Departamento de Alergología e Inmunología Clínica Pediátrica  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

MÉXICO D.F., Febrero del 2013



HOSPITAL INFANTIL *de* MÉXICO  
FEDERICO GÓMEZ  
Instituto Nacional de Salud

# ÍNDICE.

	<b>Página.</b>
1. ANTECEDENTES.....	4
2. MARCO TEÓRICO.....	6
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
4. PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	11
5. JUSTIFICACIÓN.....	12
6. OBJETIVOS.....	13
7. METODOLOGÍA.....	14
7.1. Diseño del estudio.....	14
7.2. Criterios de selección.....	14
7.3. Descripción de variables.....	15
7.4. Plan de Análisis Estadístico.....	16
8. RESULTADOS.....	17
9. DISCUSIÓN.....	20
10. CONCLUSIÓN.....	22
11. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	22
12. CRONOGRAMA.....	23
13. BIBLIOGRAFÍA.....	24
14. ANEXOS.....	27

## 1. ANTECEDENTES.

Existen estudios a favor y en contra sobre la obesidad como un factor de riesgo para el asma, que puede explicarse por un calibre menor de la vía aérea a menores volúmenes pulmonares e hiperreactividad bronquial, manifiesta con estrechamiento de la vía aérea y ausencia de los efectos broncoprotectores de la respiración profunda. La obesidad podría también inducir reactividad de la vía aérea por mecanismos inmunológicos. Tanto el tejido adiposo humano y los macrófagos de ratones obesos deficientes en leptina producen IL-6 y COX2, que se inducen en tándem. La prostaglandina E<sub>2</sub> promueve respuesta de citocinas tipo Th2 como IL-4, IL-5 e IL-13, que se asocian con inflamación asmática. Así, en individuos obesos, la actividad biológica del tejido adiposo puede incrementar el riesgo de desarrollar asma e hiperreactividad bronquial<sup>1</sup>.

Muchos estudios epidemiológicos transversales han demostrado una asociación entre obesidad y prevalencia de asma. Usando distintas definiciones de asma, el riesgo relativo de obesidad varía desde 1.0 hasta 3.0, y en algunos estudios se ha demostrado que este riesgo está aún más incrementado en mujeres que en hombres. Aunque estos estudios tienen la ventaja de examinar grandes poblaciones, no pueden sugerir de manera contundente una causalidad en la relación asma-obesidad. Por otro lado, los estudios epidemiológicos prospectivos tienen la ventaja de aclarar la dirección de esta relación y han sugerido que el antecedente de obesidad lleva a un incremento en la incidencia de asma diagnosticada, como en el estudio de Camargo<sup>2</sup> y col. donde se encontró en un grupo de mujeres del estudio de salud de enfermeras, que el riesgo relativo para asma incremento con un IMC incrementado, hasta 2.7 para un IMC > 30<sup>3</sup>.

Los estudios en población pediátrica han sido mucho más heterogéneos, incluyendo a la dirección de la relación asma/obesidad obtenida. Un estudio de 9,828 niños de 6 a 14 años en seguimiento por 5 años demostró que la obesidad incrementa el riesgo de padecer asma, una tendencia más pronunciada en mujeres (aquellas por encima de la quinta percentila tuvieron un riesgo 2.2 veces mayor de padecer asma en años subsecuentes<sup>4</sup>. Un estudio contemporáneo al previo con 3,792 niños demostró que el sobrepeso y la obesidad incrementan el riesgo de asma, pero más en niños que en niñas<sup>5</sup>. Un estudio en Finlandia con 4,179 pacientes demostró que la obesidad a los 14 años incrementaba el riesgo de padecer asma en la edad adulta (31 años). Aquellos sujetos que fueron obesos tanto a los 14 como los 31 años tuvieron riesgo doble de ser asmáticos con respecto a los que no fueron obesos en ninguna de esas 2 edades<sup>6</sup>. Hay estudios que no han podido corroborar esa relación<sup>7</sup>, pero más recientemente, en un estudio de 4,393 niños sin síntomas de asma en sus primeros 2 años de vida, se encontró que el grupo con percentil de peso en rango de sobrepeso tuvo 2.4 veces mayor riesgo de desarrollar asma que aquellos con IMC bajo<sup>8</sup>.

De acuerdo al NHANES III (3<sup>a</sup> encuesta nacional de examinación de salud y nutrición, por sus siglas en inglés), la prevalencia de asma (8.7%/9.3%/10.3%/14.9%

por cuartil de índice de masa corporal) y atopía (48.6%/50.5%/53%/53.2%) incrementó de manera significativa con los cuartiles en incremento de IMC en niños de 4 a 17 años, y esta relación significativa positiva se mantuvo aún al ajustar por factores confusores (OR 1.77, IC95% 1.44-2.19), aunque esta relación no se mantuvo al ajustar los factores para atopía<sub>9</sub>.

Con respecto a la gravedad del asma y la obesidad, el CAMP (Programa de manejo del asma en la infancia, por sus siglas en inglés) encontró en niños de 5 a 12 años, que al cuantificar la gravedad por síntomas obtenidos por cuestionario, sólo la tos/sibilancias causadas por ejercicio se relacionaron a IMC incrementado (OR 1.05, IC95% 1.01-1.10). Con respecto a los parámetros obtenidos por espirometría y retos con metacolina, una ganancia de 5 unidades de IMC, se asoció a un aumento del FVC de 60ml. En contraste, también se asoció a una disminución de la relación FEV<sub>1</sub>/FVC. La fuerza de este efecto del IMC en la función pulmonar fue distinta de acuerdo al sexo. Aunque la dirección fue la misma, la relación fue solamente significativa en mujeres con relación a su FEV<sub>1</sub>. Al contrario la disminución de la relación FEV<sub>1</sub>/FVC pre y post broncodilatador fue mayor en hombres<sub>10</sub>.

Contrario a los resultados anteriores, se hizo un estudio de 5,993 caucásicos niños de 7 a 12 años obtenidos de 7 distintos estudios epidemiológicos, tras ajustar por atopía, sexo, y tabaquismo en casa, el IMC fue un factor de riesgo significativo para sibilancias (OR 1.06) y tos (OR 1.08), pero no para asma reciente, o hiperreactividad pulmonar. En las niñas, un IMC mayor se asoció de manera significativa con mayor prevalencia de atopía, sibilancias y tos. Esta relación no se observó en niños<sub>12</sub>.

## 2. MARCO TEÓRICO.

### Definiciones

En ausencia de criterios establecidos que definan obesidad con base a la grasa corporal total y su relación con resultados en la salud, se usan puntos de corte con respecto a medidas antropométricas (peso, talla, IMC) (Figura 1 y 2). Para definir obesidad en los niños de los Estados Unidos, se usan la distribución en las percentilas, con base en las tablas de crecimiento por peso, edad y sexo. Estas tablas de crecimiento no se desarrollaron como un estándar relacionado a la salud de como los niños saludables deberían de crecer. Más bien, las percentilas de las tablas de crecimiento sirven como un punto de referencia, con sus datos obtenidos principalmente de encuestas nacionales en niños de Estados Unidos.

Muchos grupos de expertos han recomendado el IMC como la medida de elección para evaluar niños y adolescentes de 2 a 19 años. El IMC se expresa como la relación del peso y la talla como una proporción, peso (en kilogramos)/estatura (en metros)<sup>2</sup>. Lo recomiendan por que puede obtenerse con facilidad, se correlaciona fuertemente con el porcentaje de grasa corporal (especialmente en niveles extremos de IMC), se asocia de manera débil con la estatura e identifica correctamente a los individuos más obesos, con precisión adecuada en el extremo superior de la distribución (por encima de la percentila 85 y 95 para edad y sexo).

En 1994, el Expert Committee on Clinical Guidelines for Overweight in Adolescent preventive services recomendó que los niños con IMC por arriba de 30 o en la percentila 95 para edad y género (siendo menor esta última) se denominaran en obesidad. El límite de 30 se recomendó porque, en las edades finales de la adolescencia, donde la percentila 95 está por encima de 30, el IMC elevado se asocia con los patrones de adultos de riesgo de enfermedad relacionada a la obesidad y muerte. El comité de expertos considero que los adolescentes con IMC entre 85 y 95 se consideraran “en riesgo de obesidad”. Este comité evitó el término “obeso” debido a la interferencia entre adiposidad y composición corporal, así como incapacidad de las medidas antropométricas de medir específicamente grasa total.

En el 2005 el Institute of Medicine cambió la terminología previamente descrita para definir obesidad por encima de la percentil 95 en vez de sobrepeso, debido a la seriedad, urgencia y la necesidad de tomar acciones con respecto a la obesidad infantil. El comité actual apoya este último término, asimismo por encima del percentil 95 se considera sobrepeso, en vez de “en riesgo de sobrepeso”.

Para menores de 2 años las percentilas de peso para talla de la CDC al 2000 son apropiadas para evaluar el peso con respecto al crecimiento lineal, sin embargo no se deben de usar los términos previos en los niños de este grupo etario<sup>11</sup>.

Según la Global Initiative por Asthma (GINA, por sus siglas en inglés), el asma se define como una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea donde muchas células y componentes celulares juegan un papel. Esta enfermedad crónica se asocia a hiperreactividad de la vía aérea que lleva a episodios recurrentes de sibilancias, falta de aliento, opresión torácica y tos, especialmente en la noche o al principio de la mañana. Estos episodios habitualmente se asocian con obstrucción variable del flujo de aire dentro del pulmón que es habitualmente reversible, ya sea espontáneamente o con tratamiento<sup>13</sup>.

En adultos, la International Diabetes Federation (IDF) define el síndrome metabólico con la presencia de al menos 3 de los siguientes factores de riesgo:

- Obesidad abdominal medida por la circunferencia de cintura
- Triglicéridos séricos  $\geq 150$  mg/dL
- Lipoproteínas de alta densidad (HDL) séricas  $< 40$  mg/dL en hombres y  $< 50$  mg/dL en mujeres
- Presión sanguínea  $\geq 130/85$  mmHg
- Niveles de glucosa en suero en ayuno  $\geq 100$  mg/dL.

En la población pediátrica se han aplicado tres variaciones (Cook y col, Cruz y col y Weiss y col) basadas en la definición del ATP III. Todas las definiciones del síndrome metabólico incluyen  $\geq 3$  factores de riesgo, incorporando diferentes puntos de corte dependiendo de edad, sexo y etnia. Los criterios originales se han modificado en 2003 y 2004 y desde esas fechas, se han revisado los puntos de corte para muchos de los factores de riesgo individualmente desde que se emitieron<sup>14</sup>. (Cuadro 1)

## Epidemiología

Muchos países han presenciado incrementos importantes en la prevalencia de obesidad y asma durante las últimas décadas. En los Estados Unidos la prevalencia de obesidad ha incrementado desde 13.4% de los hombres de 20 a 74 años de 1960 a 1962 hasta 27.6% de 1999 al 2002, y de 15.8% a 33.2% entre mujeres. De la misma manera de 1980 a 1996 la prevalencia de auto reporte de asma incremento un 73.9%. El incremento concomitante de estas 2 enfermedades pudiera significar una relación entre ellas<sup>15</sup>. Datos de la encuesta nacional de salud y examinación nutricional (NHANES) de 1999 al 2002 en Estados Unidos indican que 31% de los niños de 6 a 19 años están en sobrepeso o en riesgo de sobrepeso<sup>16</sup>.

Según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en menores de 5 años ha registrado un ligero ascenso a lo largo del tiempo (de 7.8% a 9.7%, respectivamente de 1988 a 2012), alcanzando el mayor aumento en la región norte del país, con una prevalencia de 12% al 2012, 2.3% arriba del promedio nacional.

En escolares la prevalencia nacional combinada de sobrepeso y obesidad en 2012, utilizando los criterios de la OMS, fue de 34.4% (19.8 y 14.6%, respectivamente). Para las niñas esta cifra es de 32% (20.2 y 11.8%, respectivamente) y para los niños es



de 36.9% (19.5 y 17.4%, respectivamente). Estas prevalencias en niños en edad escolar representan alrededor de 5 664 870 niños con sobrepeso y obesidad en el ámbito nacional.

Con respecto a los adolescentes, se estima que 35% tiene sobrepeso u obesidad. En el ámbito nacional esto representa alrededor de 6 325 131 individuos entre 12 y 19 años de edad. La prevalencia nacional combinada de sobrepeso y obesidad en adolescentes fue de alrededor de 35.8% para el sexo femenino (lo que representa a 3 175 711 adolescentes del sexo femenino en todo el país) y 34.1% en el sexo masculino (representativos de 3 148 146 adolescentes varones) en 2012. La proporción de sobrepeso fue más alta en mujeres (23.7%) que en hombres (19.6%); y para obesidad los datos revelan que el porcentaje de adolescentes de sexo masculino con obesidad fue mayor (14.5%) que en las de sexo femenino (12.1%)<sup>17</sup>.

De acuerdo al estudio Internacional de Asma y Alergia en niños Fase III A (ISAAC por sus siglas en inglés International Study of Allergy and Asthma in Childhood), en la mayoría de los países, incluido México hubo un incremento en la prevalencia de asma en las edades de 13 a 14 años<sup>18</sup>. Son similares las cifras encontradas en el norte del Distrito Federal (DF) donde la prevalencia fue de 8.2% (IC 95% 7-9.4) en hombres y 11.7% en mujeres (IC 95% 10.3-13.2)<sup>19</sup>.

### Obesidad y asma

Se han realizado múltiples estudios que sugieren que la presencia de obesidad pudiera aumentar el riesgo de padecer asma, sin embargo la metodología de estos estudios ha sido diversa, y los resultados no han sido constantes. Ante esto, en un intento de homogeneizar resultados, Noal y colaboradores realizaron una revisión sistemática al 2011 encontrando que la obesidad precede al asma, que puede explicar la persistencia e intensidad de los síntomas y que esta asociación cobra distinto peso entre hombres y mujeres<sup>20</sup>. Inclusive la Sociedad Americana de tórax supone que el asma en obesos puede representar un fenotipo más grave y de más difícil control<sup>21</sup>. Holguin y colaboradores encontraron resultados similares, concluyendo que la obesidad se asocia a un asma de inicio más temprano, con mayor obstrucción de la vía aérea, requerimiento más frecuente de esteroides orales, más ingresos a la terapia intensiva, y mayores periodos sin control<sup>22</sup>.

Como factor predisponente, se realizó en Estocolmo un estudio observacional, donde se encontró que el índice de masa corporal incrementado durante el embarazo, se asociaba a un incremento del riesgo de asma en el producto de al menos 11%<sup>23</sup>.

### Manejo de la Obesidad

Las medidas no farmacológicas, como las estrategias para bajar de peso y reducir triglicéridos que combinan una dieta adecuada y el aumento en la actividad física tienen eficacia limitada, ya que no se observan efectos duraderos, y la falta de apego y el abandono a ellas, las hace poco prácticas. En niños las medidas farmacológicas hipolipemiantes (fibratos y estatinas) para manejar dislipidemias solo

están indicadas en las formas familiares de la enfermedad y aún son necesarios más estudios de seguridad y eficacia al respecto para usarlas en este grupo etéreo<sup>24</sup>.

Por el otro lado, como opción terapéutica, en adultos obesos se ha encontrado que la reducción de peso se ha asociado a una mejoría significativa en los volúmenes pulmonares, reducción de disnea y número de exacerbaciones<sup>25</sup>. Aún en estudios que no han podido reproducir los resultados objetivos de las pruebas de funcionamiento pulmonar, al menos los resultados con respecto a la calidad de vida han sido constantes, y se han encontrado disminuciones en algunos marcadores de inflamación (Factor de necrosis tumoral  $\alpha$ )<sup>26</sup>, o en la prescripción de medicamentos respiratorios<sup>27</sup>.

En un trabajo de tesis de este servicio, Pascual<sup>28</sup> y col. realizaron un ensayo terapéutico sobre el efecto de la suplementación de ácidos grasos  $\omega$ -3 y los niveles séricos de triglicéridos en obesos, usando grenetina como placebo para el grupo control. En este estudio, se encontró una disminución significativa de los niveles de triglicéridos en el grupo de  $\omega$ -3, pero, no siendo el objetivo de ese trabajo, también se encontró una disminución significativa, aunque menor, de los niveles séricos de triglicéridos en el grupo de suplementación con Grenetina, lo que abrió la puerta a mayor investigación.

### Grenetina

La grenetina es el producto que se obtiene por hidrólisis ácida o alcalina del colágeno, habitualmente de pieles de puerco, res o huesos. Está compuesta de la siguiente manera:

- 84-80% proteína de colágeno
- 1-2% sales minerales
- 8-15% agua

Es una mezcla heterogénea de proteínas solubles en agua, compuesta de: Glicina 25.5%, Alanina 8.7%, Valina 2.5%, Leucina 3.2%, Isoleucina 1.4%, Cisteína 0.1%, Metionina 1.0%, Fenilalanina 2.2%, Prolina 18%, Hidroxiprolina 14.1%, Serina 0.4%, Treonina 0.9%, Tirosina 0.5%, Ácido aspártico 6.6%, Ácido Glutámico 11.4%, Arginina 8.1%, Lisina 4.1%, Histidina 0.8%. Carece de niveles significativos de Valina, Tirosina y triptófano (este último esencial para la síntesis de serotonina-melatonina).

Se usa en la industria alimenticia y en la farmacéutica, principalmente para el recubrimiento de cápsulas. Cuando se emplea un sustituto del azúcar con la gelatina, los postres obtenidos requieren más calorías para ser digeridos de las que ellos mismos aportan. La acción dinámica específica de las proteínas para su digestión y absorción puede ser de hasta un 30% de su contenido energético<sup>39</sup>.

En un modelo animal (ratas) de 120 días, realizado en 1997 se alternaron grupos de estudio con alimentación con base a caseína vs grenetina, contenido proteico alto vs bajo y lipídico alto vs bajo, cuantificando a los 30 y 120 días colesterol, triglicéridos y

HDL. Independientemente del contenido lipídico en la dieta, la alimentación proteica basada en gelatina, tanto a dosis altas como bajas, se asoció a menores niveles de colesterol total y triglicéridos<sup>30</sup>.

En ensayos clínicos humanos, más recientes, se han encontrado diversas asociaciones con beneficios, tales como menor glicemia luego de administración de glucosa por vía oral y mayor tiempo de vaciado gástrico<sup>31</sup>. Un estudio del 2009 encontró que una dieta de 10% de proteínas, basadas en grenetina, mostró 44% mayor supresión de apetito y un balance proteico más negativo vs alimentación basada en Caseína con un 10% de proteínas<sup>22</sup>. En ese estudio se propone que la naturaleza de este efecto anorexigénico puede ser el hecho que la grenetina es una proteína incompleta (no contiene todos los aminoácidos esenciales), y la caseína si, y que la ingesta exclusiva de una proteína que no cubrirá toda nuestra demanda de aminoácidos esenciales induce la supresión de apetito, fomentando la búsqueda de otras fuentes de aminoácidos<sup>32</sup>.

El efecto anorexigénico previamente comentado suponía grandes beneficios potenciales en el interés de medidas para bajar de peso, sin embargo, su mismo autor principal, al intentar demostrarlo en el largo plazo, evidenció mediante ensayos clínicos en humanos, que al menos en un periodo de 24 semanas luego de una exitosa pérdida de peso, la suplementación exclusiva de grenetina como fuente única de proteína no mostró superioridad en el mantenimiento de peso vs una dieta con proteínas no grenetina<sup>33</sup>.

Se ha visto que los pacientes obesos tienen niveles disminuidos de hormona del crecimiento, y que esto es un factor independiente para grasa corporal incrementada, masa magra disminuida, riesgo cardiovascular, de DM2 y síndrome metabólico, con menor respuesta a somatotropina. En un estudio en mujeres adultas delgadas vs obesas, se vio que la administración de hormona liberadora de hormona de crecimiento resultó en mayor liberación de GH en mujeres delgadas sobre obesas, lo interesante para nuestro tema en cuestión, es que la administración de grenetina se asoció de manera lineal a la liberación de GH ocasionada por la administración de hormona liberadora de GH<sup>34</sup>.

En cuanto a la expresión génica, se ha visto que la suplementación de grenetina y ácidos grasos Omega 3 ha resultado en una expresión alterada de al menos 184 genes (75 a la alza, 109 a la baja), sólo 4 de estos comunes con los asociados a una suplementación exclusiva de ácidos grasos Omega 3 sin grenetina<sup>35</sup>.

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

El asma y la obesidad son enfermedades sistémicas inflamatorias, al integrar síndrome metabólico abarcamos a la hipertrigliceridemia como un factor de riesgo independiente para diabetes mellitus y alteraciones cardiovasculares. Siendo estas enfermedades sistémicas, el manejo debe ser multidisciplinario, y ya que estas enfermedades tienen un origen multifactorial, hay muchas oportunidades terapéuticas para abordar.

Ya se ha descrito de manera extensiva la utilidad de las medidas no farmacológicas, que implican disminuir los niveles de triglicéridos y bajar de peso mediante dieta y ejercicio. A pesar del bajo costo y la relativa accesibilidad a los pacientes, se ha visto que no se produce un efecto duradero, y se acompañan de muy mal apego y altas tasas de abandono.

Por el otro lado se encuentran las medidas farmacológicas (como los fibratos y las estatinas), sin embargo sólo están indicadas en las formas familiares de la enfermedad, y adicionalmente a la falta de estudios de seguridad en población pediátrica, su costo puede llegar a ser un factor limitante en los estratos socioeconómicos bajos<sup>24</sup>.

### **4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿Cuál es el efecto de la suplementación de tres gramos diarios de grenetina vs placebo durante tres meses sobre los niveles de triglicéridos y en el VEF1 en adolescentes obesos con hipertrigliceridemia?

## 5. JUSTIFICACIÓN.

A pesar de que ya hay guías de diagnóstico y tratamiento de obesidad y sus comorbilidades, en la práctica las distintas opciones terapéuticas, o presentan una alta tasa de abandono del tratamiento, o implican costos muy altos y requieren de periodos largos de tratamiento para considerarse efectivos<sup>24</sup>.

Las diversas comorbilidades que se presentan con la obesidad, como el espectro del síndrome metabólico, conllevan una reducción significativa en la calidad de vida de los pacientes, y un drástico incremento en su morbilidad y mortalidad. A pesar de un diagnóstico oportuno y un tratamiento precoz, es muy limitado el resultado que se obtiene en la prevención de estas comorbilidades.

En estudios previos en esta institución<sup>28</sup> se han identificado opciones terapéuticas económicas y con un espectro pequeño de efectos adversos, como la suplementación de ácidos grasos Omega 3, y es el interés de este estudio, el de proponer nuevas opciones terapéuticas, y de evaluar su efectividad y seguridad, como la suplementación de grenetina, la cual podría ser un adyuvante económico en el tratamiento de los pacientes con síndrome metabólico. De demostrarse su utilidad, siendo que tanto la obesidad como el asma son condiciones inflamatorias sistémicas, es prudente verificar si la mejoría en una puede acompañarse con un efecto benéfico en los parámetros de la otra.

## **6. OBJETIVOS.**

### **Objetivo general**

Evaluar el efecto de la suplementación con grenetina durante 3 meses en adolescentes asmáticos con obesidad e hipertrigliceridemia y comparar estos resultados con un grupo testigo que recibirá suplementación con placebo.

### **Objetivos específicos**

Evaluar en adolescentes obesos asmáticos el efecto de la suplementación con grenetina durante 3 meses sobre el nivel plasmático de triglicéridos y comparar los resultados con un grupo testigo que reciba placebo.

Evaluar en adolescentes obesos asmáticos el efecto de la suplementación con grenetina durante 3 meses sobre el Volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF<sub>1</sub>%) y comparar los resultados obtenidos con un grupo testigo que reciba suplementación con placebo.

## **7. METODOLOGÍA.**

### **7.1. Diseño del estudio.**

El diseño del estudio fue de tipo experimental, controlado, aleatorizado, paralelo, longitudinal, ciego simple, prospectivo y comparativo, en dos grupos de adolescentes obesos con triglicéridos arriba de 150mg/dL. Se realizó una evaluación inicial (Visita 1), y 3 visitas posteriores (Visita 2, 3 y 4). En cada una de ellas se verificó la ingesta de las cápsulas mediante interrogatorio y conteo de cápsulas remanentes, asimismo se les dieron instrucciones generales de cómo reducir en un 10% su ingesta calórica total (Ingesta diaria 1200-1500kcal (55% carbohidratos/30% grasas/15% proteínas). En todas las visitas se realizó somatometría, toma de signos vitales, y paraclínicos (Triglicéridos séricos, HDL y Colesterol sérico, así como una espirometría)

### **7.2. Criterios de selección**

#### **-Criterios de inclusión:**

Pacientes de 10 a 16 años, sexo femenino o masculino, triglicéridos  $\geq$  150 mg/dL, con obesidad de origen exógeno de acuerdo a las tablas de los CDC  $\geq$  percentil 95, procedentes del área conurbada, con consentimiento y asentimiento informado firmado por el paciente y padres o tutores, con cooperación para la toma de exámenes de laboratorio y función pulmonar.

#### **-Criterios de exclusión:**

Retraso en el desarrollo psicomotor, Alteraciones del SNC (epilepsia), pacientes con otras enfermedades pulmonares (fibrosis quística, displasia bronco-pulmonar, tuberculosis pulmonar), pacientes con cardiopatías, pacientes con reflujo gastroesofágico, pacientes con endocrinopatías (hipotalámica, tiroidea, diabetes mellitus tipo 1 o 2), hipertrigliceridemia familiar (Triglicéridos séricos mayores de 300 mg/dl e historia familiar de esta), hipercolesterolemia familiar, pacientes con síndrome de ovario poliquístico, pacientes con síndromes somatodismórficos (síndrome de Prader Willi, Barder-Biedl), tratamiento con esteroide sistémicos ciclo corto o continuo tres meses antes, tratamiento con esteroide inhalado tres meses antes, uso de anticonceptivos, uso de vitamina, asma no controlada (clasificada de acuerdo a GINA 2006), infecciones respiratorias cuatro semanas antes, hipersensibilidad al aceite pescado, tabaquismo activo y/o pasivo.

#### **-Criterios de eliminación:**

Inasistencia a una cita, ingesta menor del 90% del número de capsulas con el suplemento, retiro del consentimiento informado, uso de esteroide sistémico e inhalado durante el estudio.

## **7.3 Descripción de variables**

### **Variables dependientes**

- **Peso**  
Variable numérica continua. Expresada en kilogramos.  
Definición conceptual: Masa de algo determinada por medio de una balanza u otro instrumento equivalente.  
Definición operacional: Resultado numérico en kilogramos y gramos obtenido de la medición en báscula del paciente al estar sin zapatos y con la menor cantidad de ropa posible.
- **Talla**  
Variable numérica continua. Expresada en centímetros.  
Definición conceptual: Estatura o altura de las personas.  
Definición operacional: Resultado numérico en centímetros obtenido por el estadiómetro.
- **Índice de masa corporal**  
Variable numérica continua. Expresada en  $\text{kg}/\text{m}^2$ .  
Definición conceptual. Conocido como índice de Quetelet para medición directa de la grasa corporal en la mayoría de poblaciones, se obtiene al dividir el peso en kilogramos entre la talla en metros al cuadrado.  
Definición operacional: Resultado aritmético del peso de paciente en kilogramos dividido por la talla en metros al cuadrado. Los puntos de corte para el IMC utilizados en este estudio serán los de CDC.
- **Triglicéridos séricos**  
Variable numérica continua. Expresada en mg/dL.  
Definición conceptual: Lípido que consiste de tres cadenas de ácidos grasos esterificados a una molécula de glicerol.  
Definición operacional: Resultado de valores en sangre con valor en mg/dL de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos consideradas de acuerdo a medias y percentiles sugeridas para edad y género.
- **Volumen espiratorio forzado en un segundo**  
Variable numérica continúa. Expresada en %.  
Definición conceptual: Volumen obtenido del primer segundo de una espiración forzada, obtenido mediante un espirómetro.  
Definición operacional: Resultado en porcentaje con base a medias y percentiles sugeridas para edad y género.

### **Variables independientes**

- Tipo de suplemento.  
–3 gramos diarios de grenetina durante 3 meses.
- Tipo de control.  
–Cápsulas con doble capa vacías.
- Edad



-Obtenida por aplicación de cuestionario. Variable numérica discreta

### **Variables confusoras**

- Consumo de alimentos con alto contenido de omega 3.
- Descenso de peso

### **7.4. Análisis Estadístico**

Se capturó la información en el programa SPSS 16. Se usaron medidas de tendencia central (media, DS, IC95%) y T de Students para muestras pareadas y para análisis de muestras independientes. Una  $p < 0.05$  se consideró como estadísticamente significativa.

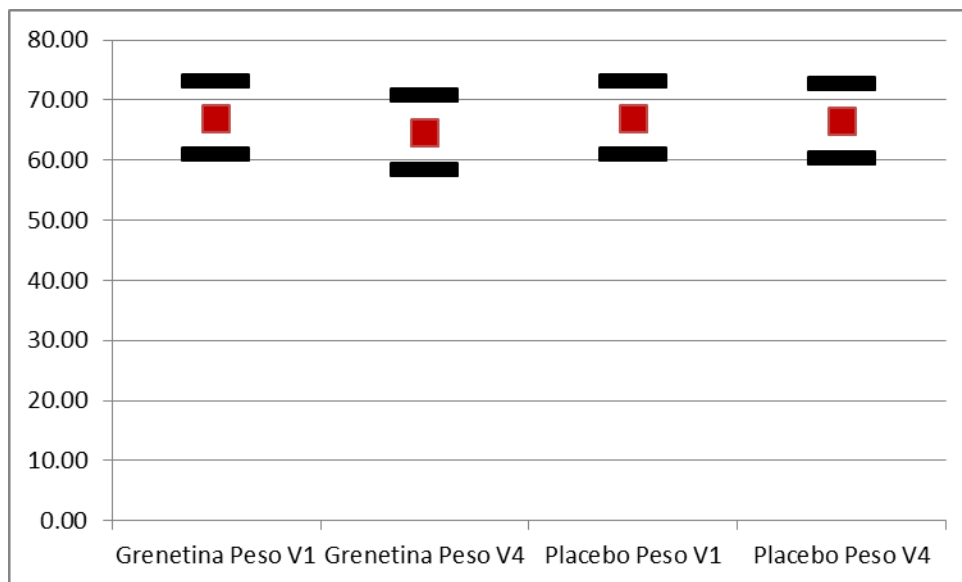
## 8. RESULTADOS.

Las características demográficas de la población en estudio fueron las siguientes:

	Número de Casos	Porcentaje
<b>Género</b>		
Hombres	37	49.3%
Mujeres	38	50.6%
<b>Suplemento</b>		
Grenetina	42	56%
Placebo	33	44%
<b>Edad</b>		
	Rango	Media
Grenetina	9-16 años	12.07
Placebo	10-16 años	12.42

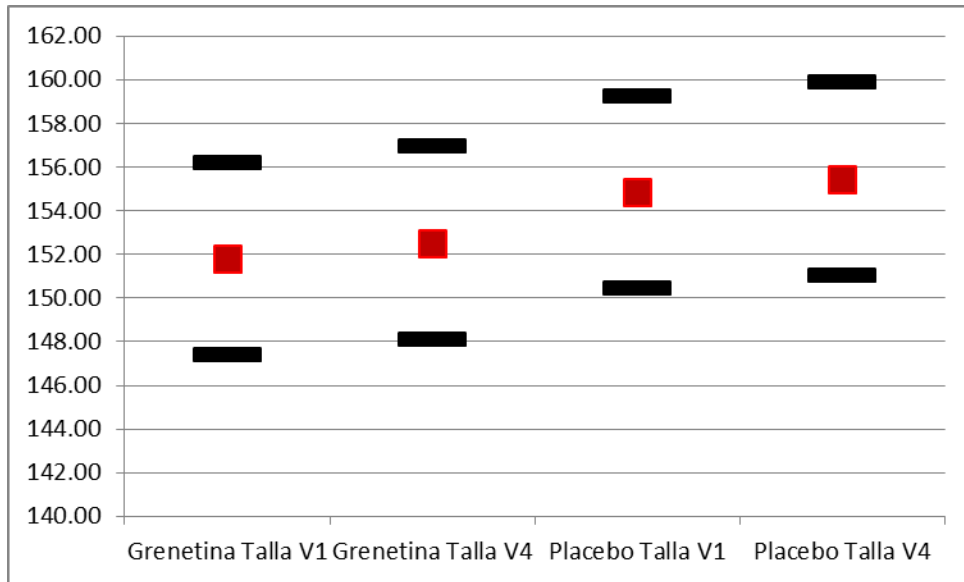
**Tabla 1. Características de género, edad y suplemento de 75 pacientes incluidos en la visita 1**

Los resultados comparativos de la visita 1 contra la visita 4 en cuanto a las medias y el índice de confiabilidad 95% del peso, talla, índice de masa corporal, niveles séricos de triglicéridos y porcentaje de volumen espiratorio forzado en un segundo se demuestran en las siguientes tablas (Gráficas 1 a 5):

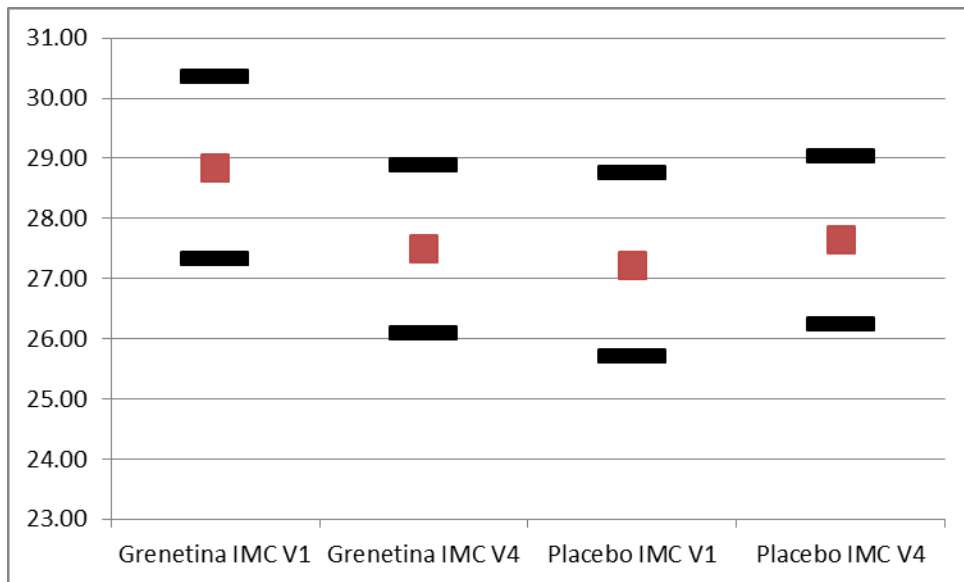


**Gráfica 1. Comparativa de medias e IC95% de peso (Kg) Grenetina vs Placebo.**

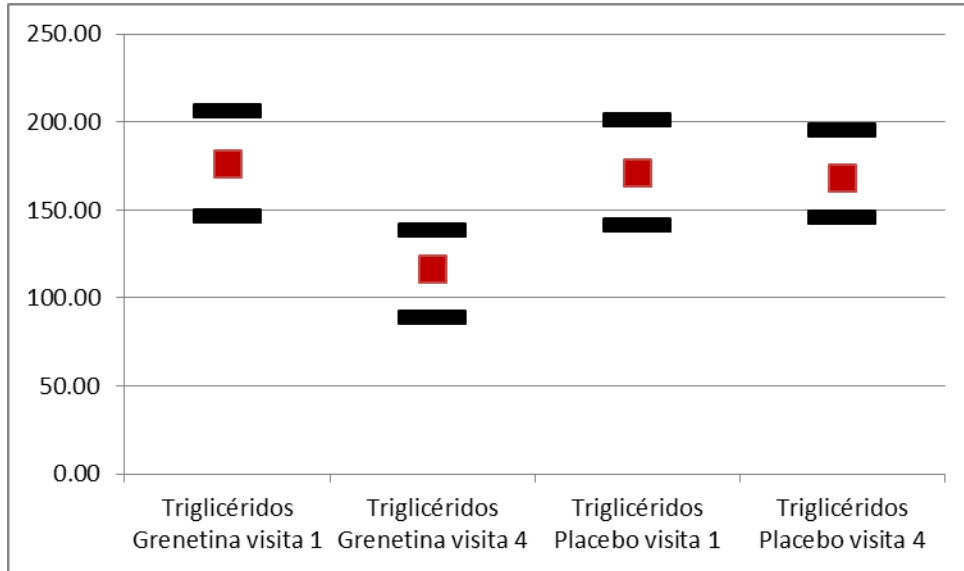
**Visita 1 (p= 0.551) vs Visita 4 (p=0.401)  
Análisis por T de Student pareada**



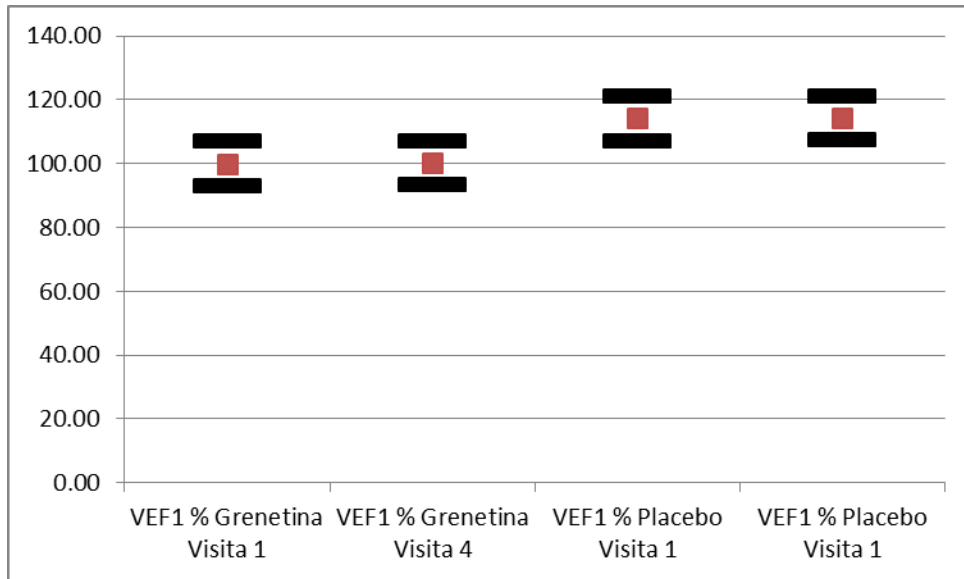
**Gráfica 2. Comparativa de medias e IC95% de talla (cm)  
Grenetina vs Placebo.  
Visita 1 (p= 0.821) vs Visita 4 (p=0.876)  
Análisis por T de Student pareada**



**Gráfica 3. Comparativa de medias e IC95% de IMC (Kg/m<sup>2</sup>SC)  
Grenetina vs Placebo.  
Visita 1 (p= 0.618) vs Visita 4 (p=0.753)  
Análisis por T de Student pareada**



**Gráfica 4. Comparativa de medias e IC95% de triglicéridos séricos (mg/dL) Grenetina vs Placebo. Visita 1 (p= 0.330) vs Visita 4 (p=0.023) Análisis por T de Student pareada**



**Gráfica 5. Comparativa de medias e IC95% de VEF1 (%) Grenetina vs Placebo. Visita 1 (p= 0.079) vs Visita 4 (p=0.131) Análisis por T de Student pareada**

## 9. DISCUSIÓN.

Como podemos ver, el grupo de pacientes obesos con hipertrigliceridemia que recibió suplementación de grenetina presentó de manera significativa una reducción en los niveles de triglicéridos. Previo a este trabajo podríamos suponer que es la disminución de peso la que se provocaría una disminución en los niveles de triglicéridos séricos, sin embargo, al revisar la literatura nos encontramos con que el efecto anorexigénico atribuido a la grenetina es no sostenido, y con resultados no significativos con respecto a pérdida ponderal. Esto apoya los hallazgos documentados por el presente estudio, puesto que la disminución de los triglicéridos séricos fue independiente a la pérdida ponderal de acuerdo al análisis estadístico.

Buscando mecanismos adicionales a este efecto benéfico de la grenetina sobre el metabolismo de los lípidos, nos remontamos a un estudio de Gabr y colaboradores de 1990 en modelos murinos, donde encontraron que infundiendo de manera intravenosa solución de grenetina a dosis de 1mg/100gr de peso corporal, obtenían una disminución significativa de lípidos, triglicéridos y colesterol, con un efecto que persistió en administración de una dosis diaria durante un mes, y se mantuvo al menos una semana tras el retiro de las infusiones. En ese artículo documentan por primera vez efectos benéficos de la grenetina en este contexto, pero no generan hipótesis sobre el mecanismo de acción<sup>36</sup>.

En estudios recientes se ha descrito un beneficio indirecto de la grenetina<sup>37</sup>, el Dr. Fernando Olguin ha descrito una relación entre la producción de óxido nítrico y la suplementación de Arginina.

Está bien documentada la relación de la frecuencia y gravedad de exacerbaciones de asma con los niveles de óxido nítrico sérico. Sería razonable adjudicarle una relación de causalidad a éste último sobre el primero, pensando en la formación de especies reactivas de nitrógeno, aunque realmente no se conoce su papel en la fisiopatogenia del asma grave. De hecho, la inhibición de óxido nítrico no tiene ningún beneficio en humanos, y la inhalación de este previene, en vez de inducir, la hiper respuesta bronquial. Esto se puede explicar debido a que el óxido nítrico se produce de manera constitutiva en el epitelio de la vía aérea, y contribuye a mantener un funcionamiento adecuado de ésta, por ejemplo, el óxido nítrico mejora el aclaramiento ciliar, mantiene la broncodilatación por compuestos de s-nitrosotiol, y cuenta con funciones bactericidas, así que los niveles de óxido nítrico disminuidos en la obesidad pudieran ser realmente nocivos para la función respiratoria.

Algunos de los mecanismos que podrían explicar esta baja de óxido nítrico son: sustrato reducido de sintasa de óxido nítrico (L-arginina), inhibición endógena de sintasa de óxido nítrico, combinación de estos 2 primeros, o consumo incrementado de óxido nítrico en la vía aérea. La expresión incrementada de arginasas puede disminuir la biodisponibilidad de la arginina mediante su conversión a ornitina. En pacientes asmáticos se han encontrado niveles disminuidos de arginina e incrementados de arginasas. Esto no se ha demostrado claramente en la obesidad, pero si se ha asociado

la expresión de las arginasas con el incremento en el IMC, lo que podría hablar a favor de esta relación.

La dimetil arginina asimétrica (ADMA por sus siglas en inglés) es uno de los análogos de la L-arginina que se generan durante las modificaciones post traducción, sin embargo, esta es la única que puede inhibir competitivamente todas las isoformas de sintasa de óxido nítrico. Esta se sintetiza a partir de L-Arginina por la metiltransferasa proteína-arginina (PRMTs) y se degrada a Citrulina por la dimetilarginina dimetilaminohidrolasa (DDAH, por sus siglas en inglés). La obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes se han relacionado a actividad incrementada de PRMTs y/o disminuida de DDAH, lo cual podría explicar cómo la obesidad en el asma contribuye a mayores niveles de ADMA. En ese mismo estudio se evidencia como la administración de ADMA en modelos murinos incrementa la resistencia de la vía aérea.

Estas alteraciones parecen encontrarse más en los pacientes en donde el asma se manifiesta después de la infancia y que tienen menos atopia. Ellos ocupan más recursos del sistema de salud, y tienen peor funcionamiento pulmonar y menores niveles de óxido nítrico exhalado. Esta relación se explica en la Figura 3, y bajo este supuesto es que la suplementación de arginina puede mejorar la función pulmonar en pacientes obesos y con síndrome metabólico, probablemente, en nuestro estudio, la dosis no fue suficiente para normalizar la relación L-Arginina/ADMA y, en teoría mejorar la función pulmonar.

Otro de los aminoácidos al que pueden atribuírsele algunos de los efectos terapéuticos es a la glicina, puesto que constituye un 25.5% de la composición de aminoácidos de la grenetina, A pesar de ser un aminoácido simple y no esencial, la administración de este aminoácido se ha asociado a efectos benéficos en patologías diversas como choque hipovolémico, aumento en la reparación hepática por consumo de alcohol, disminución del daño inducido por fármacos hepatotóxicos, disminución de la nefrotoxicidad por ciclosporina A, prevención de hipoxia y generación de radicales libres, sepsis, quemaduras y hemorragias<sup>38</sup>. En general es considerado tanto nutriente, como protector celular<sup>39</sup>. Su función biológica se ha intentado dilucidar en modelos murinos. En adipocitos de ratón de la línea 3T3-L1, con la administración de glicina provocó disminución en los niveles de RNA mensajero de IL-6, FNT- $\alpha$  y resistina, así como aumento de adiponectina. En ratones obesos inducidos con glutamato monosódico, la administración de glicina disminuyó la expresión y secreción de adipocinas proinflamatorias, donde se observó una tendencia al incremento de adiponectina<sup>40</sup>.

A pesar de no haber demostrado mejoría en la función pulmonar, y no tener dilucidado el mecanismo por el cual se consiguió una reducción significativa de los niveles de triglicéridos, en este estudio se ha propuesto la suplementación de grenetina como una opción eficaz en el manejo de hipertrigliceridemia. Adicionalmente a su efecto terapéutico, en la dosis que utilizamos no se reportó ningún tipo de efectos adversos, y ningún paciente abandonó el estudio, lo que sugiere la adecuada tolerancia de esta intervención por parte de los pacientes. Esto, aunado al bajo precio de esta intervención, proporciona suficientes razones para realizar estudios más grandes y

elaborados sobre el uso de grenetina para fines terapéuticos en pacientes con hipertrigliceridemia, así también como aquellos que nos ayuden a dilucidar como es que ocurre este efecto terapéutico.

## **10. CONCLUSIONES.**

La suplementación con grenetina es una intervención terapéutica económica, segura y efectiva, como auxiliar en el manejo de la hipertrigliceridemia. Es necesario realizar más estudios para confirmar la efectividad de esta intervención.

## **11. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.**

Los resultados no podrán generalizarse ya que este estudio se realizará en una población específica, con características muy precisas imposibilitando la descripción de manera general de todos los niños que tienen obesidad y alteraciones metabólicas

## 12. CRONOGRAMA.

Actividad	2011							2012												2013					
	J	J	A	S	O	N	D	E	F	M	A	M	J	J	A	G	O	N	D	E	F	M	A	M	J
Búsqueda bibliográfica								X	X	X	X	X	X												
Marco Teórico											X	X	X												
Reclutamiento pacientes	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X												
Toma de paraclínicos	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Recolección de datos																						X			
Procesamiento de datos																						X	X		
Análisis de datos																							X	X	
Redacción del borrador del informe																								X	
Revisión y corrección																								X	
Presentación del informe																									X



## 13. BIBLIOGRAFIA

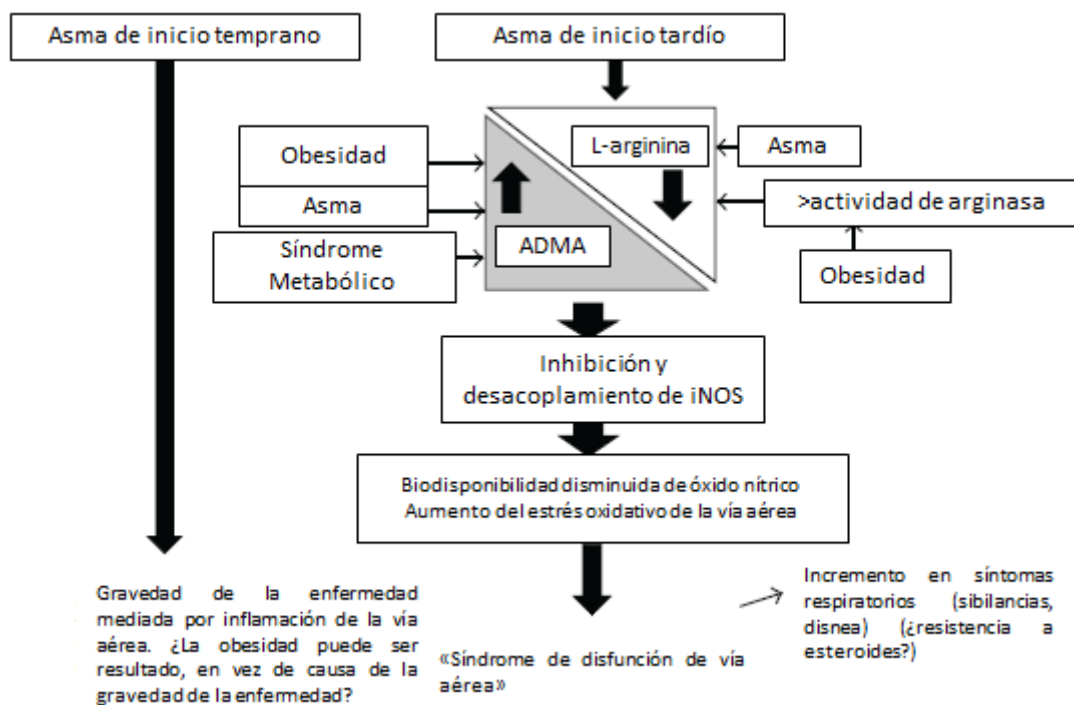
1. Parameswaran K, Todd DC, Soth M. Altered respiratory physiology in obesity. *Can Respir J* 2006; 13 (4): 203-210.
2. Camargo CA Jr, Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med* 1999;159:2582–2588.
3. Beuther A, Sutherland E. Overweight, Obesity, and Incident Asthma. A Meta-analysis of Prospective Epidemiologic Studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 661–666.
4. Delgado J, Barranco P, Quirce S. Obesity and Asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; Vol. 18(6): 420-425
5. Gilliland FD, Berhane K, Islam T, McConnell R, Gauderman WJ, Gilliland SS, Avol E, Peters JM. Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children. *Am J Epidemiol.*2003; 158:406-15.
6. Xu B, Pekkanen J, Laitinen J. Body build from birth to adulthood and risk of asthma. *Eur J Public Health.* 2002; 12:166-70.
7. Chinn S, Rona RJ. Can the increase in body mass index explain the rising trend in asthma in children? *Thorax.* 2001; 56:845-50.
8. Mannino DM, Mott J, Ferdinands JM, Camargo CA, Friedman M, Greves HM, Redd SC. Boys with high body masses have an increased risk of developing asthma: findings from the National Longitudinal Survey of Youth (NLSY). *Int Obes (Lond)* 2006;30:6-13
9. Mutuis E, Schwartz LM, Dockery D, Weiss S. Relation of body mass index to asthma and atopy in children: the National Health and Nutrition Examination Study III. *Torax* 2001; 56: 835-838.
10. Tantisira KG, Litonjua AA, Weiss ST, Fuhlbrigge AL. Association of body mass with pulmonary function in the Childhood Asthma Management Program. *Thorax* 2003; 58: 1036-1041.
11. Schachter LM, Peat JK, Salome CM. Asthma and atopy in overweight children. *Thorax* 2003; 58: 1031-1035.
12. Krebs NF, Himes JH, Jacobson D, Nicklas TA, Guilday, Styne D. Assessment of Child and Adolescent Overweight and Obesity. *Pediatrics* 2007; 120: 193.
13. Global Initiative for Asthma. WHO 2013
14. Shaibi GQ, Goran MI. Examining metabolic syndrome definitions on overweight Hispanic youth: a focus on insulin resistance *J pediatr* 2008;152:171-6.
15. Ford ES. The epidemiology of obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;115(5): 897-909.
16. Beuther D, Weiss S, Sutherland E. *Obesity and Asthma.* *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 112-119.
17. Gutiérrez JP, Rivera J, Shamah T, Oropeza C, Hernández-Ávila M. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2012.
18. Del Rio-Navarro BE, Baeza M, García-Almaraz R, Mérida V, Carbajal S, Romero

- S, Linares F, Sienna-Monge J, Berber A. Prevalence of asthma in nine cities of Mexico in the ISAAC survey. *Allergy European journal of allergy and clinical immunology* 2007; 62: 425.
19. Del-Rio-Navarro B, Del Rio-Chivardi JM, Berber A, Sienna-Monge JJ, Rosas-Vargas MA, Baeza-Bacab M, Asthma prevalence in children living in north Mexico City and a comparison with other Latin American cities and world regions. *Allergy Asthma Proc.*2006; 27:334-340.
  20. Noal RB, Menezes AM, Macedo SE, Dumith SC. Childhood body mass index and risk of asthma in adolescence: a systematic review. *Obes Rev.* 2011; 12:93-104
  21. Dixon AE, Holguin F, Soos A, et al., American thoracic society Ad Hoc subcommittee on obesity and lung disease. An official american thoracic society workshop report: obesity and asthma. *Proc Am Thorac Soc.* 2010;7:325-35
  22. Lowe A, Braback I, Ekeus C, et al., Maternal obesity during pregnancy as a risk factor for early-life asthma. *J Allergy Clin IMMUNOL.* 2011;128:1107-9
  23. Holguin F, Bleecker ER, Busse WW, et al., Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127:1486-93
  24. US Preventive Services Task Force. Screening for Lipid Disorders in Children: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Pediatrics* 2007; 120: 215-219.
  25. Stenius-Aarniala B, et al., Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma. *BMJ.*2000;320:827-832.
  26. Johnson JB et al., Alternate day calorie restriction improve clinical findings and reduces markers of oxidative stress and inflammation in overweight adults with moderate asthma. *Free Radic Biol Med.* 2007;42(1):665-674
  27. Sikka N et al., Respiratory medication prescriptions before and after bariatric surgery. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010; 104: 326-330.
  28. Pascual, E. (2010). Efecto de la suplementacion de Omega tres sobre triglicéridos y volumen respiratorio forzado en un segundo (VEF1) en adolescentes obesos asmáticos y no asmáticos. Tesis, Facultad de Ciencias, UNAM.
  29. Ward, A.G.; Courts, A. (1977). *The Science and Technology of Gelatin*. New York: Academic Press
  30. Nimal Ratnayake et al. Influence of dietary protein and fat on serum lipids and metabolism of essential fatty acids in rats. *British J of Nutr* 1997; 78, 459-467.
  31. Karamanlis A. Effects of protein on glycemic and incretin responses and gastric emptying after oral glucose in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 1007; 86 (5), 1364-1368.
  32. Hoxhstenbach-Waelen A. Single-protein casein and gelatin diets affect energy expenditure similarly but substrate balance and appetite differently in adults. *J Nutr* 2009; 139 (12) 2285-82.
  33. Hoxhstenbach-Waelen A. No long-term weight maintenance effects of gelatin in a supra-sustained protein diet. *Physiology & behavior* 101 (2010) 237-244.
  34. H van Vught AJA. The effects of protein ingestion on GH concentrations in visceral obesity. *Horm Metab Res* 2010; 42(10): 740-745
  35. Rudkowska I. Effects of supplementation of n3 polyunsaturated fatty acids with or without fish gelatin on gene expression in peripheral blood mononuclear cells in obese, insulin resistant subjects. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2011; 4: 192-202.

36. Gabr Y, et al. Effect of gelatin infusions on blood serum lipid pattern. *Arzneimittelforschung*. 1990 Jul; 40(7):761-2.
37. Holguin F. Arginine and Nitric Oxide Pathways in Obesity associated Asthma. *Journal of Allergy* 2013; (2013): 1-5.
38. Zhong Z. L-Glycine: a novel antiinflammatory, immunomodulatory, and cytoprotective agent. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2003; 6(2):229-40.
39. Matilla, B., Matriz, J.L., Culebras, J.M., Gallego, J., Gonzalez, P., 2002. La glicina: un nutriente antioxidante protector celular. *Nutr. Hosp.* 1, 2–9.
40. Alarcon-Aguilar FJ, Almanza-Perez J, Blancas G, Angeles S, Garcia-Macedo R, Roman R, Cruz M. Glycine regulates the production of pro-inflammatory cytokines in lean and monosodium glutamate-obese mice. *Eur J Pharmacol*. 2008;599:152–158.







**Figura 3. Esquema teórico de la interacción de L-Arginina y ADMA en obesidad y asma.**

Característica	Cook y col	Cruz y col	Weiss y col
Nivel de triglicéridos elevados	≥110 mg/dL	≥90% para edad y sexo	≥95% para edad, sexo y etnia
Nivel bajo de colesterol HDL	≤40 mg/dL	≤10% para edad y sexo	≤10% para edad, sexo y etnia
Adiposidad abdominal	≥90% para edad y sexo	≥90% para edad, sexo y etnia	IMC-z ≥2
Hiperglucemia	≥110 mg/dL	≥140 mg/dL <200 mg/dL	≥140 mg/dL <200 mg/dL
Presión sanguínea elevada	≥90% para edad y sexo y talla	≥90% para edad, sexo y etnia	≥95% para edad, sexo y etnia

**Cuadro 1. Definiciones del síndrome metabólico**