



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

TRASTORNOS METABÓLICOS EN ADOLESCENTES
OBESOS ASMÁTICOS Y NO ASMÁTICOS Y SU
RELACIÓN CON PARÁMETROS DE FUNCIÓN
PULMONAR

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA

PRESENTA:
DRA. EUNICE SANDOVAL RAMÍREZ

DIRECTOR DE TESIS:
DRA. BLANCA E. DEL RIO NAVARRO

ASESOR DE TESIS:
DR. MIGUEL ANGEL ROSAS VARGAS



MÉXICO, D. F. FEBRERO, 2013





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.



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**TRASTORNOS METABOLICOS EN ADOLESCENTES OBESOS
ASMATICOS Y NO ASMATICOS Y SU RELACIÓN CON PARÁMETROS DE
FUNCIÓN PULMONAR**

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A

DRA. EUNICE SANDOVAL RAMÍREZ

DIRECTORA DE TESIS:

DRA. BLANCA ESTELA DEL RÍO NAVARRO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

MÉXICO, D.F.

FEBRERO, 2013

**TRASTORNOS METABOLICOS EN ADOLESCENTES OBESOS
ASMATICOS Y NO ASMATICOS Y SU RELACIÓN CON PARÁMETROS DE
FUNCIÓN PULMONAR**

Por

DRA. EUNICE SANDOVAL RAMIREZ

Tesis propuesta para obtener el título en

Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica

**Universidad Nacional
Autónoma de México**

**TRASTORNOS METABOLICOS EN ADOLESCENTES OBESOS
ASMATICOS Y NO ASMATICOS Y SU RELACIÓN CON PARÁMETROS DE
FUNCIÓN PULMONAR**

Por

Dra. Eunice Sandoval Ramirez

Directora:

Dra. Blanca Estela Del Río Navarro

Jefe del Departamento de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Profesor Titular del Curso Universitario de Alergia e Inmunología

Clínica Pediátrica.

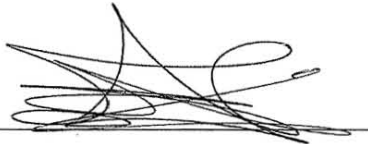
DIRECTORA DE TESIS:



DRA. BLANCA ESTELA DEL RÍO NAVARRO.


Encargada del Departamento de Alergia e Inmunología Clínica
Pediátrica Hospital Infantil de México Federico Gómez
Profesor titular del Curso Universitario de Alergia e Inmunología
Clínica Pediátrica

CO-ASESORES:



DR. MIGUEL ANGEL ROSAS VARGAS

Jefe de Servicio de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica
del Hospital Infantil de México Federico Gómez
Director Metodológico



DR. DINO PIETROPAOLO CIENFUEGOS

Adscrito al Departamento de Alergia e Inmunología Clínica
Pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez
Director Metodológico

Contenido

CAPÍTULO 1: ANTECEDENTES	1
CAPÍTULO 2: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
CAPÍTULO 3: JUSTIFICACIÓN.....	12
CAPÍTULO 4: PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	13
CAPÍTULO 5: HIPÓTESIS.....	14
CAPÍTULO 6: OBJETIVOS.....	15
CAPÍTULO 7: MATERIAL Y MÉTODOS.	16
CAPÍTULO 8: RESULTADOS.....	29
CAPÍTULO 9: DISCUSIÓN.....	42
CAPÍTULO 10: CONCLUSIONES.....	45
ANEXOS.....	46
BIBLIOGRAFÍA.....	54

CAPÍTULO 1: ANTECEDENTES

Durante las últimas dos décadas se ha observado un aumento sostenido de la prevalencia de asma y obesidad en muchos países y diversos estudios epidemiológicos han relacionado ambas entidades. En México, de acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud del 2000 (ENSA) y a la encuesta Nacional de Salud y Nutrición de 2006 (ENSANUT 2006) el sobrepeso y la obesidad en adolescentes representa entre el 28 y 30% del total, por otra parte, en el estudio Internacional de Asma y Alergia en niños ISAAC Fase III B, la mayoría de los países, incluido México, tuvieron un incremento en la prevalencia de síntomas asma en las edades de 13 a 14 años. Varios estudios epidemiológicos, tanto en adultos como en niños, han confirmado la existencia de una conexión entre la obesidad y la incidencia/prevalencia del asma, independientemente de la dieta, la actividad física o la condición alérgica; esta influencia de la obesidad ocurre principalmente con el asma y con la hiperreactividad bronquial pero no con otras enfermedades alérgicas.

Desde el punto de vista pulmonar la obesidad tiene un efecto en la mecánica ventilatoria pulmonar, al producir una disminución del volumen corriente y de la capacidad residual funcional, que va de acuerdo al grado de adiposidad. Dependiendo del grado de adiposidad el patrón restrictivo de la vía aérea se caracterizará por una disminución de la Capacidad Funcional Residual (CFR) y de la Capacidad Funcional Total (CPT). El depósito graso puede originar una reducción en el estiramiento del músculo liso y de esta forma afectar la habilidad

para responder al estrés fisiológico como el ejercicio. La obesidad se ha caracterizado por un estado de inflamación crónica coexistente, además, el tejido adiposo es el sitio de síntesis de varias proteínas metabólicamente activas, denominadas adipocinas, las cuales tienen un papel importante en la regulación del metabolismo local y sistémico.

Se ha demostrado que la leptina tiene un papel muy complejo en el metabolismo energético y en la función neuroendócrina humana, dependiente del estado nutricional y del almacenamiento de energía.

La adiponectina es otra de las adipocinas, que juega un papel importante en patologías muy diversas, como las enfermedades cardiovasculares, diabetes, obesidad, asma¹ y síndrome metabólico. Asimismo, se han reportado niveles disminuidos de adiponectina en plasma de sujetos con obesidad y en asmáticos.

La obesidad cursa con periodos de hipoxia, lo que origina a nivel de tejido adiposo necrosis tisular, que se relaciona a un proceso inflamatorio crónico de baja intensidad, demostrado por la elevación de reactantes de fase aguda (PCR). Dicho proceso es favorecido por la elevación de leptina y una disminución de adiponectina, tanto a nivel de tejido adiposo como a nivel plasmático. La mayoría de las investigaciones al respecto han sido en ratones y existe poca evidencia en humanos en edad pediátrica.

Varios estudios epidemiológicos², tanto en adultos como en niños, han confirmado la existencia de una conexión entre la obesidad y la incidencia/prevalencia del asma, independientemente de la dieta, la actividad física o la condición alérgica; esta influencia de la obesidad ocurre principalmente

con el asma y con la hiperreactividad bronquial pero no con otras enfermedades alérgicas.

Una medida clínica y epidemiológica adecuada de la adiposidad es el índice de masa corporal (IMC), el cual tiene relación con las co-morbilidades propias de la obesidad tanto en niños como en adultos y se ha observado una asociación positiva entre el IMC con las alteraciones metabólicas, cardiovasculares, problemas ortopédicos y trastornos respiratorios del sueño^{3,4}. Por tal razón, algunos investigadores sugieren que el diámetro de la cintura es una medida, objetiva y fácil de realizar, de la adiposidad visceral, que indica el riesgo en la salud, derivado de la obesidad^{5,6}.

La obesidad en niños y adolescentes se identifica cuando el IMC está por encima del percentil 95° y la obesidad mórbida se considera cuando el IMC es \geq percentil 99° de los valores de referencia para edad y género, según las tablas de los Centros de Control de Enfermedades de Estados Unidos.

Desde el punto de vista pulmonar la obesidad tiene un efecto en la mecánica ventilatoria pulmonar, al producir una disminución del volumen corriente y de la capacidad residual funcional, que va de acuerdo al grado de adiposidad, de ahí que las mayores alteraciones de la función pulmonar sean observadas en los pacientes obesos mórbidos. Dependiendo del grado de adiposidad el patrón restrictivo de la vía aérea se caracterizará por una disminución de la Capacidad Funcional Residual (CFR) y de la Capacidad Funcional Total (CPT)⁷. El depósito graso puede originar una reducción en el estiramiento del músculo liso y de esta forma afectar la habilidad para responder al estrés fisiológico como el ejercicio⁸.

Con respecto al paciente asmático, se observa un predominio del patrón obstructivo por disminución de la relación del VEF1/CVF⁹. En los niños obesos asmáticos se ha demostrado una relación inversa entre el IMC y el índice de Tiffeneau (VEF1/CVF)¹⁰, con un incremento de 5 unidades del IMC asociado a una disminución del 1% en el índice de Tiffeneau, lo cual parece apoyar una relación entre la gravedad de un patrón respiratorio obstructivo con la obesidad en pacientes asmáticos.

En los estudios de Bogalusa¹¹, se ha observado que la obesidad en la infancia se relaciona con los niveles alterados de colesterol, lipoproteínas, presión sanguínea, insulina y enfermedad coronaria en la edad adulta, además se mostró que el IMC elevado se relaciona con placas ateroscleróticas más extensas en las arterias coronarias entre los 15 y 24 años de edad.

La obesidad se ha caracterizado por un estado de inflamación crónica coexistente, al demostrarse una correlación positiva entre el IMC y los valores de proteína C reactiva (PCR), el cual es un marcador característico de inflamación sistémica. Además, el tejido adiposo es el sitio de síntesis de varias proteínas metabólicamente activas, denominadas adipocinas, las cuales tienen un papel importante en la regulación del metabolismo local y sistémico¹². Se ha identificado que las adipocinas pro-inflamatorias producidas por el tejido adiposo durante la obesidad, son la IL-6, IL-10, enzima convertidora de angiotensina (ACE), factor transformante de crecimiento beta (TGFβ1), factor de necrosis tumoral alfa (TNFα), IL-1β, inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) e IL-8, las cuales son liberadas principalmente por células no adiposas (macrófagos en su mayoría)

residentes en el tejido graso. En cambio, leptina y la proteína de unión a ácidos grasos 4 (FABP-4), están aumentadas en la obesidad y son producidas principalmente por células grasas del tejido adiposo¹³. Si bien se ha demostrado que hay un incremento de macrófagos en el tejido adiposo durante la obesidad¹⁴, no se ha esclarecido completamente qué función representan a ese nivel. El paradigma actual es que a mayor hipertrofia de las células adiposas, mayor probabilidad de producirse muerte celular por hipoxia, por lo cual los macrófagos, se acumularían a dicho nivel, para contribuir en la depuración de las células necróticas.

La adiponectina es otra de las adipocinas, que juega un papel importante en la regulación del metabolismo de grasas y glucosa¹⁵ y se ha descrito la existencia de dos isoformas circulantes en sangre: denominadas de alto y bajo peso molecular. En condiciones normales, la adiponectina se encuentra en sangre a altos niveles¹⁶; sin embargo, sus efectos dependen no sólo de sus concentraciones, sino también de las propiedades de las distintas isoformas, así como de la expresión de los subtipos de receptor en los tejidos. Se ha demostrado que la adiponectina tiene una amplia lista de efectos en patologías muy diversas, como las enfermedades cardiovasculares, diabetes, obesidad, asma¹⁷ y síndrome metabólico¹⁸. Asimismo, se han reportado niveles disminuidos de adiponectina en plasma de sujetos con obesidad¹⁹ y en asmáticos³¹.

En modelos animales, la adiponectina reduce la activación de NF- κ B inducida por TNF- α en células endoteliales y a nivel de macrófagos, disminuye la

producción de TNF- α inducida por lipopolisacáridos, e incrementa la expresión de IL-10²⁰, todo lo cual significa una actividad predominantemente anti-inflamatoria.

Okamoto y cols²¹. demostró en un estudio de cultivo celular de monocitos humanos que la adiponectina actúa inhibiendo la expresión, tanto a nivel de ARNm como de proteínas, de 3 quimiocinas: CXCL10, CxCL11 y CXCL9 en una forma dosis-dependiente. Tal acción se realiza a través de la inhibición de la vía de señalización de los receptores tipo-Toll 4 (TLR-4), con la consecuente disminución del factor nuclear kappa-B (NF- κ B) y de la cascada de citocinas proinflamatorias, la disminución de la activación de macrófagos y de linfocitos. Estos efectos parecen explicar las acciones antitrombóticas y antiaterogénicas que experimentalmente se han demostrado para adiponectina²².

Un hecho consistente es que al disminuir de peso disminuyen los síntomas de asma, el uso de medicamentos antiasmáticos, la capacidad pulmonar total, la capacidad residual funcional y el volumen de reserva espiratoria,^{23,24}. Así se ha demostrado que la obesidad por sí misma puede empeorar la función pulmonar y causar mayor sintomatología en pacientes asmáticos^{25,26, 27} y la disminución de peso puede mejorar diversas variables del asma.

Las adipocinas, en especial el aumento de leptina y disminución de adiponectina, podrían estar asociadas a la inflamación de las vías aéreas en el asma. Jang AS y cols. estudiaron la relación de leptina y adiponectina sérica en 60 sujetos asmáticos adultos y lo compararon contra controles sanos, encontrando que tanto los valores logarítmicos de leptina (2.41 ± 0.05 ng/mL vs 2.01 ± 0.05

ng/mL, $p = 0.001$) como de la relación leptina/adiponectina, fueron significativamente mayores en pacientes femeninos asmáticos.

Recientemente, Kattan y cols²⁸. estudiaron en forma prospectiva a 368 adolescentes con asma moderada a grave durante 1 año, encontrando que a mayor IMC, mayor número de síntomas ($R = 0.18$, $p = 0.02$) y exacerbaciones ($R = 0.18$, $p = 0.06$) por asma en sujetos del sexo femenino. Además la adiponectina sérica se relacionó en forma inversa con síntomas de asma ($R = -0.18$, $p < 0.05$) y exacerbaciones asmáticas ($R = -0.20$, $p < 0.05$) y en forma positiva con el índice de Tiffeneau ($R = 0.15$, $p < 0.05$) solamente en sujetos masculinos en forma independiente del IMC.

Dada la alta prevalencia de hipercolesterolemia y asma en países desarrollados, se ha renovado el interés en la literatura de la interacción potencial de estas dos condiciones. Existe un gran número de estudios en humanos que examinan la relación y que han encontrado asociaciones positivas, negativas o ausencia de asociación entre los niveles de colesterol total, lipoproteínas de baja densidad, lipoproteínas de alta densidad y asma²⁹. En algunas ocasiones la relación de asma y niveles séricos de lípidos es confundida con adiposidad y actividad física³⁰. Esta ampliamente aceptada la relación positiva entre asma y adiposidad y la relación negativa con actividad física, mientras que los niveles de colesterol HDL se han mostrado asociados positivamente con actividad física y negativamente con índice de masa corporal³¹. Por lo tanto, es importante determinar si los niveles de lípidos séricos son independientemente asociados con asma o mediante la asociación de adiposidad y asma³².

La función protectora de la HDL se ha atribuido tradicionalmente a su participación activa en el transporte inverso de colesterol³³. Las moléculas de HDL tienen funciones adicionales, algunas de las cuales son: la capacidad de unión a lipopolisacáridos, estimular el movimiento endotelial, la inhibición de la síntesis del factor activador de plaquetas y la protección de los eritrocitos en contra de la actividad procoagulante. Parte de su actividad antioxidante es por su proteína principal, la apoA-I capaz de remover los hidroperoxidos del LDL *in vitro*³⁴. Se ha visto en animales de experimentación que la concentración de HDL se correlaciona inversamente con el desarrollo de arteriosclerosis. Además, la lesión arteriosclerótica tiende a involucionar en cuanto aumenta la concentración de HDL o de sus apolipoproteínas (apo) *in vivo*. En algunos ensayos experimentales se ha utilizado la HDL reconstituida (rHDL) como una estrategia terapéutica probable para el tratamiento de la enfermedad arterial coronaria ya que el rHDL es capaz de inhibir la recaptura de LDL oxidado por los macrófago y la producción de especies proaterogénicas³⁵.

Distintos estudios han demostrado una alteración en el metabolismo de lípidos y lipoproteínas en sujetos obesos, observándose tanto en niños como en adultos, cifras elevadas de colesterol y triglicéridos y bajas en las lipoproteínas de baja y alta densidad (LDL, HDL respectivamente). Dichas alteraciones se acompañan de un incremento en el daño oxidativo con mayor susceptibilidad a la peroxidación lipídica del LDL, sugiriéndose que el incremento en el daño oxidativo es secundario a una disminución de las propiedades antioxidantes.

Se ha demostrado en modelos animales que la oxidación del LDL en la obesidad esta asociada con una alteración en la defensa antioxidante del HDL y de las enzimas asociadas al HDL: paroxonasa (HDL – PON) y lecitina. El descenso en la actividad de la PON-1 junto con el HDL se debe a que la mayor parte de la paroxonasa plasmática se encuentra unida a la superficie del HDL; sin embargo, también se ha visto que la disminución en la actividad de la PON-1 puede observarse aún en ausencia de modificaciones en los niveles de HDL.

Se ha visto que la capacidad antioxidante total es inversamente proporcional al índice de masa corporal, de manera que un índice de masa corporal alto en niños puede contribuir a un mayor riesgo de aterosclerosis.

Se ha descrito que la dislipidemia, es decir, niveles elevados de colesterol LDL y niveles disminuidos de colesterol HDL promueven la inflamación vascular y la aterosclerosis.³⁶ Particularmente el colesterol HDL ha mostrado efecto protector contra el desarrollo de colesterol desde las células periféricas hasta el hígado, además de mostrar efecto antiinflamatorio y efecto protector en asma³⁷. La activación del receptor hepático X induce la expresión del transportador dependiente de ATP, ABCA1 en el músculo liso de la vía aérea en humanos, el cual media el flujo de colesterol a aceptores extracelulares como HDL y también inhibe la expresión de múltiples citosinas y la proliferación en respuesta a mediadores inflamatorios, por lo tanto, esta alteración en la regulación del equilibrio colesterol/ HDL en el músculo liso de vía aérea en humanos es potencialmente importante en la patogénesis del asma³⁸. Recientemente se demostró que la delección dirigida de lipasa endotelial, la cual resulta en niveles séricos elevados de

colesterol HDL, en ratones se asoció con inflamación alérgica en pulmones atenuada por disminución de infiltración eosinofílica, estos efectos antiinflamatorios fueron mediados por niveles altos de colesterol HDL serico y la disminución de proteínas de adhesión celular que regulan la acumulación de células inflamatorias en el tejido pulmonar.³⁹

Al-Shawwa B et al⁴⁰, en el 2006 en su estudio de la hipercolesterolemia como un potencial factor de riesgo para asma, evaluaron a 188 sujetos entre 14 y 20 años de edad, 50 de éstos con diagnostico de asma, los niveles de colesterol total serico en el grupo de asmáticos fue de 176.7 +/- 39.8 comparado con 162.9 +/- 12.8 en el grupo de no asmáticos (P=0.028). Un total de 21 de los 50 (42%) del grupo de asmáticos era obeso comparado con 31 de 138 (22%) de los pacientes no asmáticos (p=0.014). No hubo diferencia entre ambos grupos por edad y género. Se identifico por regresión logística que la hipercolesterolemia y la obesidad incrementaban la probabilidad de asma independientemente, concluyendo que la hipercolesterolemia es un potencial factor de riesgo para asma independiente de la obesidad, posiblemente promoviendo un estado pro-inflamatorio en la vía aérea.

Por otra parte, Yiallourous et al, en un estudio de una población en Chipre encontraron que los niveles séricos bajos de colesterol HDL a los 11 años se asoció con un riesgo incrementado de asma en 4 años posteriores, con un riesgo particularmente alto en niños con valores más bajos de HDL (<40mg/dL) con riesgo incrementado en aquellos niños de familias atópicas sugiriendo que el mecanismo causal es independiente del índice de masa corporal.⁴¹

CAPÍTULO 2: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El aumento del colesterol total sérico tiene un papel relevante en el metabolismo de lípidos, así como en la función pulmonar, debido a un estado proinflamatorio en la vía aérea. Es necesario conocer si la elevación de los niveles séricos de colesterol total se relacionan con el Índice de Masa Corporal y con el deterioro de la función pulmonar y si ésta relación se ve afectada por el género y la edad.

Debido a que pueden existir niveles elevados de colesterol total sérico independiente del Índice de Masa corporal, es importante conocer cuál de éstos parámetros afecta la función pulmonar.

Se han demostrado niveles reducidos de colesterol HDL en sujetos con obesidad y en obesos asmáticos en forma independiente de la edad y género. Así como también se ha demostrado que niveles disminuídos de colesterol HDL (<40mg/dL) se asocian a riesgo incrementado de presentar síntomas de asma independientemente del Índice de masa corporal.

CAPÍTULO 3: JUSTIFICACIÓN.

La obesidad se relaciona a un proceso inflamatorio crónico de baja intensidad, favorecido por dislipidemia es decir, niveles elevados de colesterol LDL y niveles disminuidos de colesterol HDL que promueven inflamación a nivel del endotelio vascular y en las vías aéreas para finalmente asociarse con asma.

Así, es necesario investigar cómo la elevación de los niveles séricos de colesterol total se relaciona con el Índice de Masa Corporal y con el deterioro de la función pulmonar y si ésta relación se ve afectada por el género y la edad; también si existe relación con los niveles séricos de colesterol HDL y su relación con la función pulmonar independientemente del Índice de Masa Corporal.

CAPÍTULO 4: PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

PREGUNTA PRINCIPAL

¿Cuáles son los niveles séricos de colesterol HDL en adolescentes mexicanos con obesidad y asma?

PREGUNTAS SECUNDARIAS

¿Qué diferencia existe entre los niveles de colesterol HDL en adolescentes mexicanos obesos con asma y adolescentes mexicanos obesos sin asma?

¿Qué diferencia existe entre los niveles de colesterol HDL en adolescentes mexicanos obesos y adolescentes mexicanos eutróficos?

¿Cuál es la relación entre el índice de masa corporal y los volúmenes pulmonares en adolescentes mexicanos?

¿Cuál es la relación entre índice de masa corporal y perfil de lípidos en adolescentes mexicanos obesos y eutróficos?

CAPÍTULO 5: HIPÓTESIS.

PRINCIPAL

Los adolescentes mexicanos obesos asmáticos tienen niveles séricos de colesterol HDL menores (<40 mg/dL), comparado con adolescentes mexicanos obesos sin asma y adolescentes eutróficos.

SECUNDARIAS

Los adolescentes mexicanos obesos asmáticos tienen niveles séricos de colesterol HDL similares a los adolescentes mexicanos obesos sin asma y adolescentes eutróficos.

A menores niveles séricos de colesterol HDL (<40mg/dL) los adolescentes presentan más deterioro en función pulmonar (disminución de FVC/FEV₁) de manera independiente del Índice de Masa Corporal.

CAPÍTULO 6: OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Medir y comparar los niveles séricos de colesterol total y de colesterol HDL de adolescentes mexicanos obesos asmáticos y no asmáticos con los niveles séricos de colesterol total y HDL en adolescentes eutróficos asmáticos y no asmáticos y su relación con parámetros de función pulmonar.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Medir en los adolescentes mexicanos obesos con y sin asma, los niveles séricos de colesterol total (CT), triglicéridos (TG), lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL).
- Realizar a los adolescentes obesos con y sin asma pruebas de función pulmonar para medir: Volúmen espiratorio Forzado en el primer segundo (VEF_1) e Índice de Tiffaneau (VEF_1/CV)
- Medir en los adolescentes obesos con y sin asma, los niveles séricos de colesterol total (CT), triglicéridos (TG), lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), glucosa y compararla con los valores obtenidos en adolescentes eutróficos con y sin asma.

CAPÍTULO 7: MATERIAL Y MÉTODOS.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Tipo de Estudio:	Observacional
Método de observación:	Transversal.
Tipo de análisis:	Comparativo y analítico.

POBLACIÓN

Adolescentes mexicanos con peso normal y obesidad

RECLUTAMIENTO

Los adolescentes obesos serán reclutados de la clínica de obesidad del Hospital Infantil de México “Federico Gómez” y de escuelas secundarias aledañas a la zona del Hospital y a los sujetos que cumplan con los criterios de inclusión se les invitará a participar en el protocolo. Una vez firmada los formatos de asentimiento y consentimiento se les realizará un historia clínica completa (anexo 1), toma de medidas antropométricas (peso, talla, circunferencia de cintura, IMC, impedanciometría). Para medir el peso en Kg, se usará una bascula marca Health-o-meter modelo 402 KL, con el sujeto de pie con ropa ligera, sin zapatos, con vejiga vacía. La talla se medirá con un estadímetro marca Holtain Limited Crymych, Dyfec (Gran Bretaña), anotando en centímetros (cm) el resultado. Con el

paciente descalzo sobre una superficie plana, haciendo ángulo recto con la barra vertical del estadímetro. La cabeza estará posicionada en el plano Frankfurt horizontal, (viendo directamente hacia el frente, con el borde orbitario inferior en el mismo plano que el conducto auditivo externo). Los brazos colgarán libremente, las manos se colocaran sobre la parte lateral externa del muslo, con talones juntos con los bordes internos medios de los pies y formando un ángulo de 60°. Antes de deslizar la cabecera sobre el máximo punto superior de la cabeza, inhalara el paciente. También se les realizará medición del desarrollo sexual mediante la escala de Tanner, la cual evalúa las características sexuales primarias y secundarias, tales como el tamaño de las mamas y los genitales, así como el desarrollo del vello púbico⁴².

A todos los pacientes se les hará una espirometría, de acuerdo a la Sociedad Torácica Americana para determinar el patrón fisiológico respiratorio. Las espirometrias se realizarán con un aparato Sensor Medics modelo Spectra Vmax (hecho en Estados Unidos de América) calibrado diariamente a 3Lts con un error esperado de +/- 3% de error. Se harán mediciones de acuerdo a la técnica establecida por la Sociedad Americana de tórax^{43, 44} para escoger el mejor esfuerzo de 3 espiraciones forzadas (máxima 8 esfuerzos). La temperatura y la humedad relativa se ingresará a diario en el sistema del aparato de espirometría, al inicio, en el momento de la calibración, conforme a las condiciones ambientales (BTPS y ATPS) reportadas y acorde con las recomendaciones de la Fuerza de Tarea Conjunta de la ATS/ERS⁴⁵.

También se les tomará sangre para medición de perfil de lípidos (TG, CT, HDL, LDL) y espirometría (VEF1, VEF1/CVF). Se obtendrán muestras de 15 mL de sangre en ayuno en tubo heparinizado y no.

En base a su IMC (tablas CDC) se harán cuatro grupos y en base a antecedentes médicos dos grupos: con y sin asma, de las mismas características:

1. Sin asma:
 - a) Obesos (con IMC \geq percentil 95°)
 - b) Eutróficos (con IMC entre percentil 10° y 75°)
2. Con asma:
 - a) Obesos (con IMC \geq percentil 95°)
 - b) Eutróficos (con IMC entre percentil 10° y 75°)

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Se incluyeron en el estudio a pacientes con las siguientes características:

Criterios de Inclusión

- Hombres y mujeres
- Adolescentes de 11 a 16 años
- IMC por encima del percentil 95°, según sexo y edad, de las tablas de CDC
- Firma del consentimiento informado
- Asmáticos leves controlados sin tratamiento con esteroide inhalados

Criterios de Exclusión:

- Retardo mental, retraso en el desarrollo psicomotor.
- Alteraciones del SNC (epilepsia).
- Pacientes con otras enfermedades pulmonares crónicas (fibrosis quística, displasia bronco-pulmonar, tuberculosis pulmonar).
- Pacientes con cardiopatías congénitas o adquiridas.
- Pacientes con reflujo gastroesofágico por historia clínica.
- Pacientes con endocrinopatías (hipotalámica, tiroidea, diabetes mellitus Tipo 1 ó 2).
- Hipertrigliceridemia familiar (TG mayor de 300 mg/dl e historia familiar positiva).
- Hipercolesterolemia familiar.
- Pacientes con síndrome de ovario poliquístico.
- Pacientes con síndromes somatodismórficos (Síndrome de Prader Willi, Barder-Biedl) o con algún síndrome mono- genético
- Tratamiento con esteroides sistémicos (ciclo corto o continuo desde tres meses antes).
- Tratamiento con esteroide inhalado o ciclo corto de esteroides en los últimos tres meses.
- Uso de anticonceptivos.
- Asma no controlada clasificada de acuerdo a GINA 2006.
- Infecciones respiratorias cuatro semanas antes.
- Tabaquismo activo y/o pasivo.

- Pacientes que se encuentren bajo tratamiento de control de peso con medicamentos
- Enfermedades somatodismórficas

Criterios de Eliminación

- Problemas para obtener el plasma
- Retiro del consentimiento informado

VARIABLES

VARIABLE(S) INDEPENDIENTES:

- Obesidad (IMC \geq percentil 95°) no asmáticos
- Obesidad con asma leve
- Eutróficos (con IMC entre percentil 10° y 75°) no asmáticos
- Eutróficos (con IMC entre percentil 10° y 75°) con asma leve

VARIABLE(S) DEPENDIENTES:

- Niveles séricos de triglicéridos, colesterol sérico total, colesterol-LDL, colesterol-HDL
- Parámetros de la mecánica ventilatoria
 - VEF1
 - Índice de Tiffaneau (VEF/CVF)

DETERMINACIÓN DE LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

La glucosa, el colesterol total, los triglicéridos, fosfolípidos y colesterol libre se determinarán por métodos enzimáticos colorimétricos comerciales (Boehinger-Mannheim, Alemania). El C-HDL se medirá en el sobrenadante después de haber precipitado a las lipoproteínas que contenían apo-B con fosfotungstato-magnesio. El colesterol LDL se calculará por el método de Friedewald. La insulina de ayuno se determinará por radioinmunoanálisis (Coat-A-Count, Diagnostic Product Corp., USA) y leptina así como la adiponectina se cuantificarán en las muestras plasmáticas por inmunoensayos colorimétricos comerciales (R&D Systems, USA).

DEFINICIONES OPERACIONALES:

Peso

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.

Categoría: cuantitativa continua.

Escala de medición: Intevalar

Unidad de medición: kilogramos.

Talla

Definición operacional: Resultado numérico en centímetros obtenido por el estadímetro.

Categoría: Cuantitativa continua.

Escala de medición: Intervalar.

Unidad de medición: metros.

Índice de masa corporal

Definición conceptual: Conocido como índice de Quelet para medición indirecta de la grasa corporal en la mayoría de las poblaciones, se obtiene de dividir el peso en kilogramos entre la talla en metros al cuadrado.

Definición operacional: Resultado aritmético del peso del paciente en kilogramos dividido por la talla en metros al cuadrado.

Categoría: Cuantitativa continua.

Escala de medición: Intervalar.

Unidad de medición: kg/m^2

Circunferencia abdominal

Definición operacional: Distancia medida con una cinta métrica graduada en centímetros a nivel de la cicatriz umbilical.

Categoría: Cuantitativa continua.

Escala de medición: Intervalar.

Unidad de medición: cm

Asma.

Es una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea en la cual participan muchas células y elementos celulares; dicha inflamación está asociada con hiperreactividad de la vía aérea que conlleva a episodios recurrentes de sibilancia, disnea, opresión torácica y tos, particularmente nocturnos. Estos episodios están relacionados con una obstrucción variable al flujo aéreo, que es reversible con tratamiento o en forma espontánea (Actualización de las guías de la GINA (Global Initiative for Asthma, por sus siglas en inglés 2009⁴⁶). El asma controlada se define como aquella en la que no hay presencia de síntomas diurnos, nocturnos, ni limitación de la actividad física y con uso de medicación de rescate menor a dos veces por semana, más parámetros de función pulmonar en valores normales. Para nuestro estudio se requerirá que el paciente no haya utilizado esteroides inhalados en los últimos 3 meses, pero puede requerir el uso de otros medicamento (antileucotrienos o uso de agonistas B2 de acción corta) para mantener el control. También se requiere que el Índice de Tiffaneau sea $\geq 80\%$ en la espirometría (pruebas de función pulmonar)

Obesidad exógena.

Es el trastorno nutricional que se manifiesta por un exceso de grasa corporal. Según las tablas de referencia de CDC que toman en cuenta edad, talla, sexo y peso. La obesidad se define cuando el IMC es \geq al percentil 95° y es obesidad mórbida cuando el IMC es \geq al percentil 99°.

Colesterol:

Es un lípido esteroideo, el cual puede obtenerse por la vía exógena o endógena a través de síntesis hepática. Es un componente importante de las membranas celulares, precursor de vitamina D, esteroides sexuales y sales biliares. Variable cuantitativa, continua y se expresa en mg/dl.

HDL (high density lipoproteins, por sus siglas en inglés):

Las lipoproteínas de alta densidad se encargan de recuperar el colesterol circulante y llevarlo nuevamente al hígado para su metabolismo. Variable cuantitativa, continua, se expresa en mg/dL.

Triglicéridos:

Son acilgliceroles, un tipo de lípidos formados por una molécula de glicerol que tiene esterificados sus tres grupos hidroxilo por tres ácidos grasos saturados o insaturados y forman parte de las grasas, principalmente de origen animal. Variable cuantitativa, continua y se mide en mg/dL.

Glucosa:

Es una molécula carbohidrogenada. Se forma de la unión de una aldohexosa y un monosacárido. La glucosa es el compuesto orgánico más abundante en la naturaleza. Es la principal fuente de energía de las células mediante la degradación catabólica y es el componente principal de polímeros de importancia

estructural como la celulosa y de polímeros de almacenamiento como el almidón.
Variable cuantitativa, se mide en mg/dL.

Insulina:

Hormona peptídica formada por 51 aminoácidos. Es segregada por las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas, en forma de precursor de inactivo (proinsulina), la cual pasa al aparato de Golgi, en donde es modificada y activada.
Variable cuantitativa, se reporta en $\mu\text{U/L}$.

Índice de HOMA (Homeostasis model assessment, por sus siglas en inglés):
Se define como la concentración de insulina en ayuno (mU/mL) multiplicada por la concentración de glucosa en ayuno (mmol/L)/22.5. Considerando que hay resistencia a la insulina cuando es mayor de 4. Variable cuantitativa, continua.

Hipertensión:

Es el aumento de la presión arterial por arriba de los valores de referencia para edad, sexo y talla según CDC. Normal: < percentil 90°. Pre-hipertensión: Entre percentil 90° y < percentil 95°. Hipertensión: > del percentil 95°. Variable cualitativa.

PARAMETROS DE FUNCIÓN PULMONAR

Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1)

Definición operativa: Volumen de una espiración forzada en un segundo, que ocupa aproximadamente 80% de la capacidad vital forzada. Un valor de FEV1 por debajo de los valores predichos de acuerdo a edad y género orientan a obstrucción bronquial.

Categoría: Cuantitativa

Escala de medición: Intervalar.

Unidad de medición: porcentaje.

Capacidad vital forzada (FVC)

Definición operativa: Máxima cantidad de aire que puede ser expulsada mediante una espiración máxima y prolongada, la cual va precedida de una inspiración máxima, se mide en litros y al ser comparada con la cifra teórica normal (predichos).

Categoría: Cuantitativa continua.

Escala de medición: Intervalar.

Unidad de medición: Lt (se puede expresar en porcentaje de acuerdo a los valores de referencia en base a edad y género con las tablas de Polgar Morris).

Índice de Tiffaneau (VEF1/CVF):

Definición operativa: es la relación PORCENTUAL entre el VEF1/CVF, valores normales van de 80 a 120% (± 5) para edad y género de acuerdo a las predichas de Morris/Polgar. Una disminución ($< 80\%$) orienta a proceso obstructivo.

Categoría: cuantitativa Escalar

Escala de medición: intervalar

Unidad de medición: porcentaje

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Con una alfa de 0.05 y un beta de 20%. Para la estadística descriptiva se obtuvieron medidas de tendencia central (media, frecuencias) y dispersión (desviación estándar, intervalo de confianza 95%). Para el análisis se utilizó ANOVA para los 6 grupos y análisis *pos hoc* T3 de Dunnett para evaluar las diferencias entre los grupos. Para correlaciones se uso la prueba de Pearson.

CAPÍTULO 8: RESULTADOS.

El estudio se realizó en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez en un periodo de 10 meses comprendido entre Agosto del 2011 a Junio del 2012. La población estudiada consistió de 158 pacientes distribuidos por género en 89 hombres (56.3%; IC95% 51 a 68%) y 69 mujeres (43.7%; IC95% 32 a 49%), figura 1, con un rango de edad entre 11 y 17 años (media muestral 12.26 años; IC95% 11.48 a 13.05 años). La distribución por grupos resultó (Tabla 1 y Figura 2):

TABLA 1. GRUPOS DE PACIENTES

	N (%)
EUTROFICO SANO	49 (31.0)
EUTROFICO CON ASMA	33 (20.9)
OBESO SIN ASMA	26 (16.5)
OBESO CON ASMA	19 (12.0)
MORBIDO SIN ASMA	25 (15.8)
MORBIDO CON ASMA	6(3.8)
Total	158 (100.0)

FIGURA 1. GRÁFICOS DE SECTORES PARA DISTRIBUCIÓN POR GÉNERO

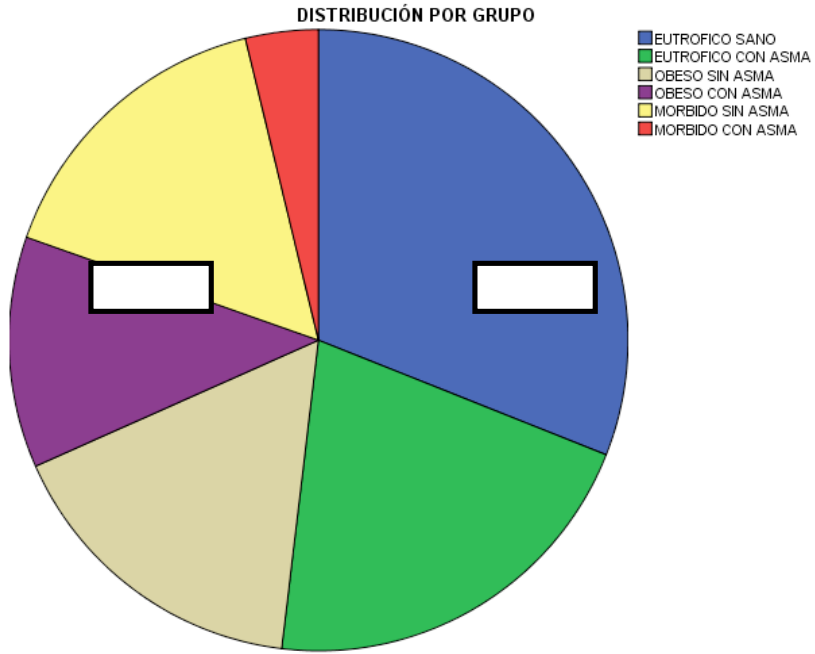
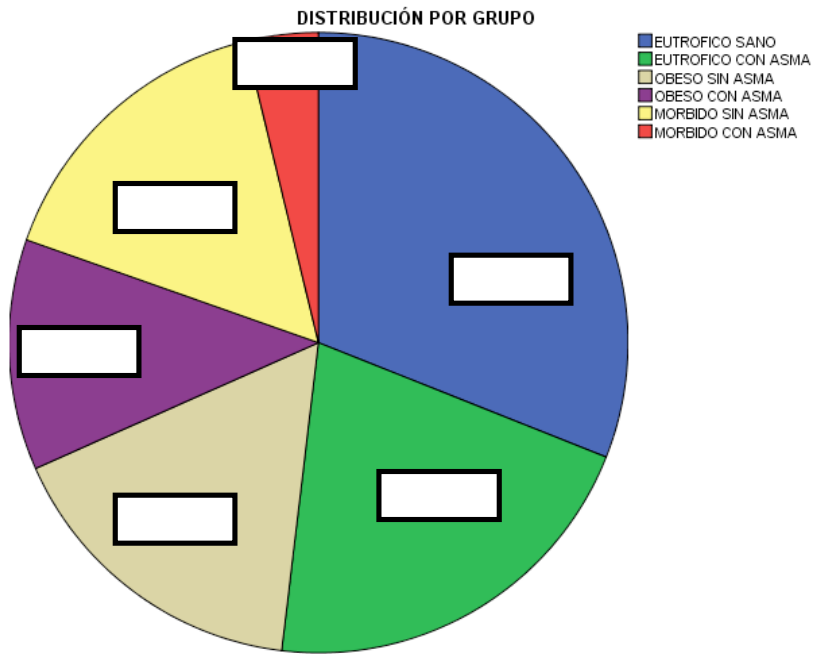


FIGURA 2. GRÁFICOS DE SECTORES PARA DISTRIBUCIÓN POR GRUPO



Se obtuvo peso y talla de los adolescentes, obteniéndose el Índice de Masa Corporal, para cada grupo, encontrando en el grupo de **ENA** media de 18.76 kg/m² (IC95% 17.66-19.87 kg/m²), el grupo **EA** 19.73 kg/m² (IC95% 18.45-21.01 kg/m²), el grupo **ONA** de 26.95 kg/m² (IC95% 25.90-27.96 kg/m²), el grupo **OA** 26.66 kg/m² (IC95% 26.53-27.78 kg/m²), el grupo **OMNA** 38.03 (IC95% 35.32-40.74 kg/m²) y el grupo **OMA** 34.18 (IC95% 27.51-40.85 kg/m²), encontrando diferencia significativa entre los grupos ENA vs ONA, OA, OMA y OMNA, EA vs ONA, OA, OMA y OMNA ($p < 0.05$ ANOVA Post hoc). El grupo OMNA tuvo las medias más altas para el IMC. La distribución por género de acuerdo a los grupos formados fue homogénea. (Tabla 2, Gráfica 3).

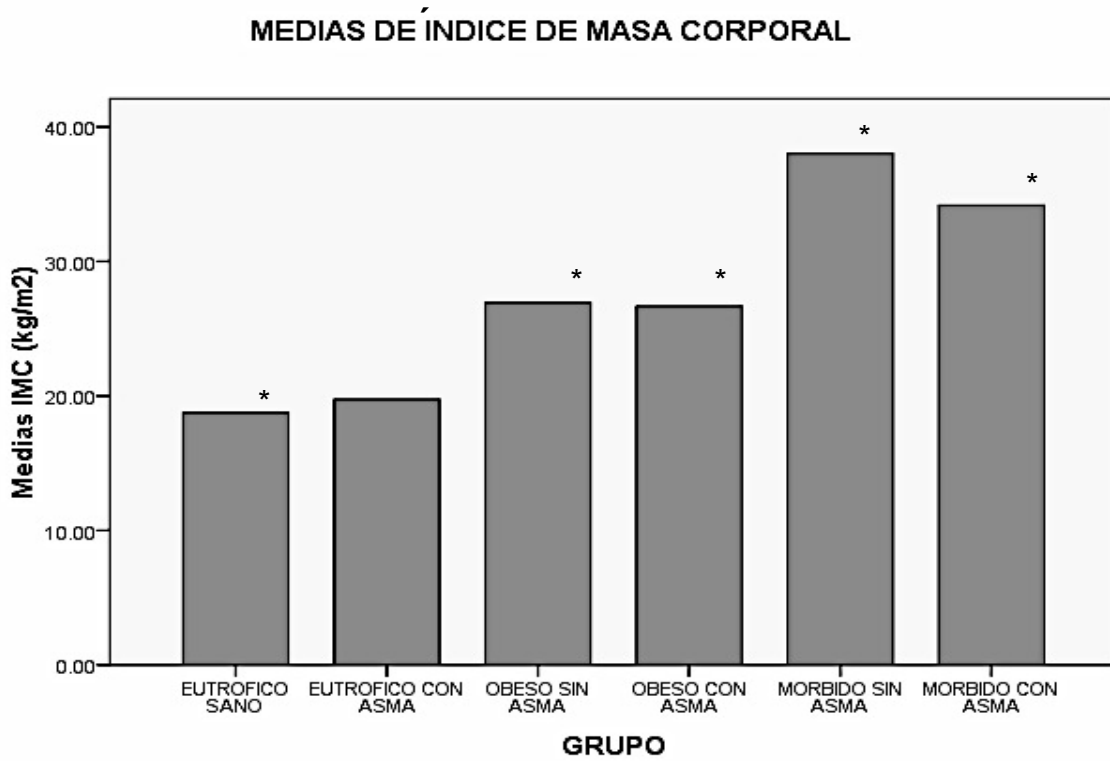
TABLA 2. INDICE DE MASA CORPORAL POR GRUPOS DE PACIENTES

	GRUPO	N	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	INTERVALO DE CONFIANZA PARA LA MEDIA AL 95%	
					Límite inferior	Límite superior
IMC	ENA*	49	18.76	3.858	17.66	19.87
	EA+	33	19.73	3.619	18.45	21.01
	ONA++**	26	26.95	2.598	25.90	27.96
	OA++**	19	26.66	2.336	25.53	27.78
	OMNA++**	25	38.03	6.562	35.32	40.74
	OMA++**	6	34.18	6.358	27.51	40.85

*ENA vs ONA, OA, OMA y OMNA** ($p < 0.05$ ANOVA Post hoc)

+EA vs ONA, OA, OMA y OMNA++ ($p < 0.05$ ANOVA Post hoc)

GRÁFICA 3. MEDIAS DE ÍNDICE DE MASA CORPORAL



*ENA vs ONA, OA, OMA y OMNA** (p<0.05 ANOVA Post hoc)

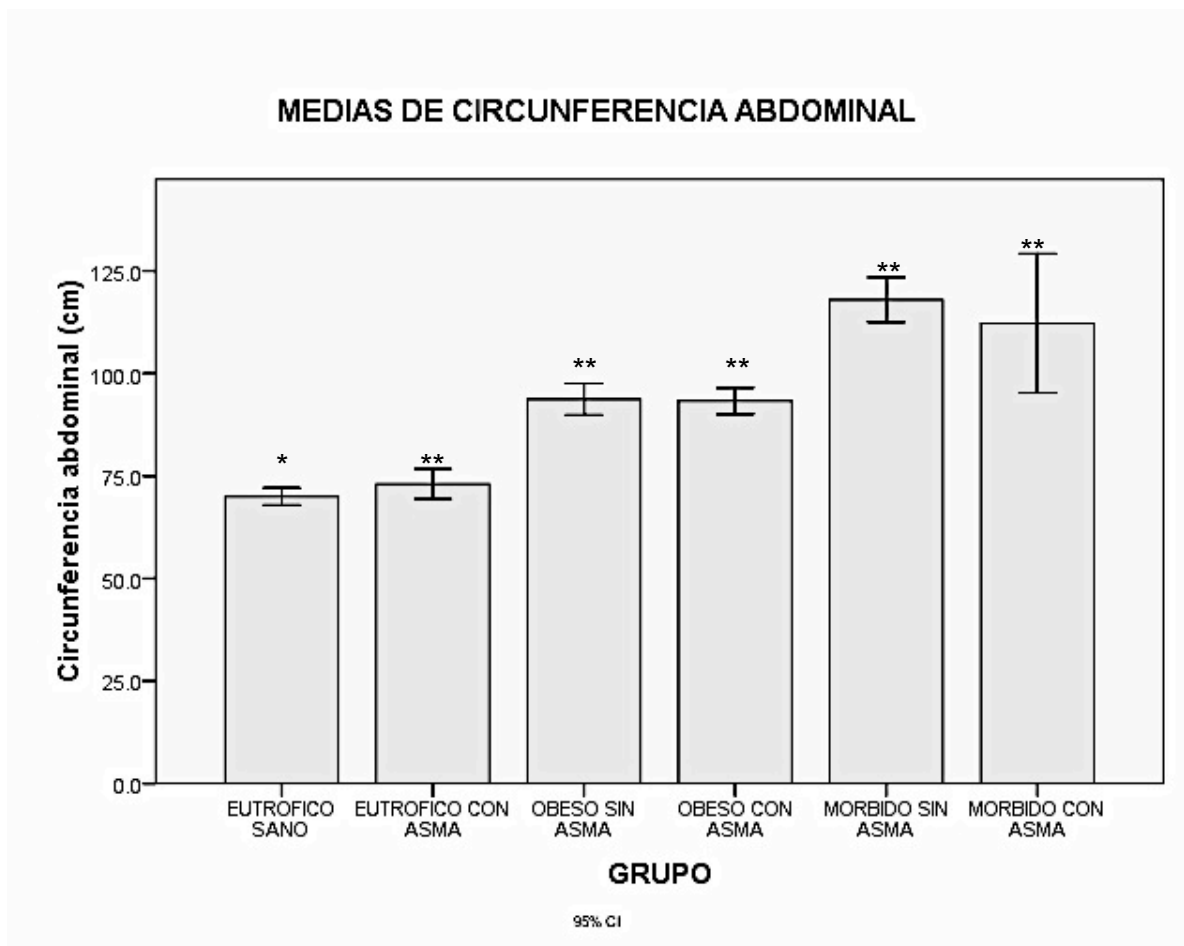
**TABLA 3. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y ANTROPOMETRÍA DE LOS
PACIENTES POR ÍNDICE DE MASA CORPORAL**

	GRUPO	N	MEDIA (años)	DESVIACIÓN STANDAR	INTERVALO DE CONFIANZA PARA LA MEDIA AL 95%		
					Límite inferior	Límite superior	
EDAD	ENA	49	12.16	1.519	17.66	19.87	
	EA	33	12.61	1.65	18.45	21.01	
	ONA	26	12.15	1.54	25.90	27.96	
	OA	19	12.26	1.62	25.53	27.78	
	OMNA	25	13.8	2.1	35.32	40.74	
	OMA	6	13	2.6	27.51	40.85	
TALLA	(cm)						
	ENA	49	150.02	11.13	129.5	176	
	EA	33	153.73	8.80	133	167.5	
	ONA	26	153.41	10.71	131.8	175	
	OA	19	154.22	9.98	138.5	180	
	OMNA	25	162.70	9.30	141.6	180	
PESO	(kg)						
	ENA*	49	41.82	10.09	26.6	72	
	EA	33	45.95	8.44	26.2	61.5	
	ONA**	26	64.5	13.42	41.1	90.3	
	OA**	19	66.12	12.18	47.4	92.6	
	OMNA**	25	101.2	20.3	57.4	147	
CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL	(cm)						
	ENA+	49	69.98	7.33	54	86	
	EA++	33	90.5	8.8	133	167.5	
	ONA++	26	93.72	9.56	41.4	90.3	
	OA++	19	93.34	6.67	82	102	
	OMNA++	25	118	13.11	87.5	145	
OMA++	6	112.25	16.14	97.5	135		

*ENA vs ONA, OA, OMA, OMNA (p<0.05 ANOVA Post hoc)

+ENA vs ++ EA, ONA, OA, OMA y OMNA (p<0.05 ANOVA Post Hoc)

GRÁFICA 4. MEDIAS DE CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL POR GRUPOS



+ENA vs ** EA, ONA, OA, OMA y OMNA ($p < 0.05$ ANOVA Post Hoc)

En cuanto al perfil metabólico de los adolescentes mexicanos, la cifras de **triglicéridos** obtenidas para los grupos de estudio fueron: en el grupo de ENA la media fue de 91.14 mg/dL (IC95% 81.56 – 100.72 mg/dL), para el grupo EA fue de 84.38 mg/dL (IC95% 72.57 - 96.19 mg/dL), en el grupo ONA fue de 127.10 mg/dL (IC95% 108.18 - 146.02 mg/dL), en el grupo OA fue de 131.70 mg/dL

(IC95% 104.92–158.48 mg/dL), OMNA fue de 138.83 mg/dL (IC95% 107.83-169.83 mg/dL) y para OMA media de 155.75 mg/dL (IC 95% 127.67 - 283.82 mg/dL); encontrando diferencias estadísticamente significativas al comparar ENA y EA vs ONA, OA, OMA y OMNA ($p < 0.05$ ANOVA Post hoc)(Tabla 4). En cuanto a las cifras de **colesterol total** encontramos diferencia estadística entre los grupos ENA vs ONA ($p < 0.05$ ANOVA Post hoc), con una media para el grupo ENA de 136.51 mg/dL (IC95% 128.11-144.91) y para el ONA de 147 mg/dL (IC95% 145.38-161.66) (Tabla 4, Figura 5).

Las cifras de **HDL** en ayuno para los grupos de estudio fueron: en el grupo de ENA la media fue de 45.58 mg/dL (IC95% 42.95-48.22 mg/dL), para el grupo EA fue de 44.32 mg/dL (IC95% 39.04-49.59 mg/dL), en el grupo ONA fue de 37.26 mg/dL (IC95% 33.91-40.61 mg/dL), en el grupo OA fue de 39.82 mg/dL (IC95% 35.39-44.26 mg/dL), en el grupo OMNA de 40.49 mg/dL (IC95% 35.70 – 45.28 mg/dL) y en el grupo OMA de 39.39 mg/dL (IC 95% 31.27 – 47.51 mg/dL) encontrando diferencia estadísticamente significativa al comparar los grupos ENA vs ONA, OA, OMA y OMNA ($p < 0.05$ ANOVA Post hoc) (Tabla 4). Con cifras séricas en ayuno de colesterol HDL en todos los grupos de adolescentes obesos. Las cifras séricas de colesterol **LDL** fueron muy similares entre los grupos, con la media más baja en el grupo de ENA con 86.81 mg/dL (IC95% 81.91-91.71), y la mas alta para el grupo OMA con 100.28 mg/dL (IC95% 80.38-120.19 mg/dL) sin mostrar diferencias significativas entre los grupos (Tabla 4)

TABLA 4. PARÁMETROS METABÓLICOS POR GRUPO

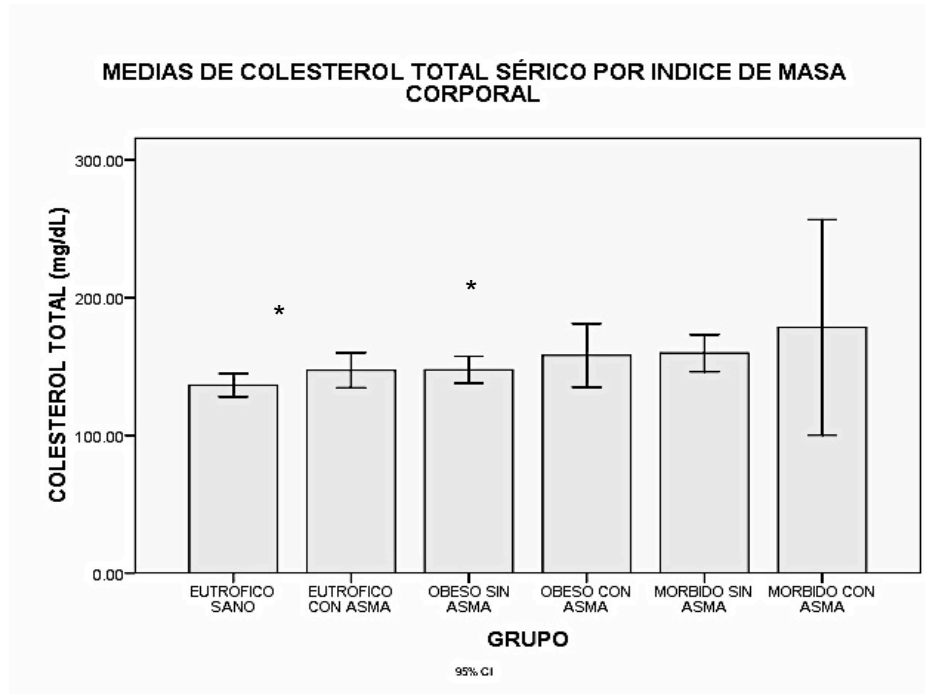
	GRUPOS	N	MEDIA (mg/dL)	DESVIACIÓN STANDAR	INTERVALO DE CONFIANZA PARA LA MEDIA AL 95%	
					LÍMITE INFERIOR	LÍMITE SUPERIOR
TRIGLICÉRIDOS	ENA+	49	91.14	33.36	81.55	100.72
	EA+	33	84.38	33.30	72.57	96.19
	ONA++	26	127.10	46.83	108.18	146.02
	OA++	19	131.70	55.56	104.92	158.48
	OMNA++	25	138.83	75.09	107.83	169.83
	OMA++	6	155.75	122.04	127.67	283.82
COLESTEROL HDL	ENA*	49	45.58	9.18	42.95	48.22
	EA	33	44.32	14.88	39.04	49.59
	ONA**	26	37.26	8.30	33.91	40.61
	OA**	19	39.82	9.20	35.39	44.26
	OMNA**	25	40.49	11.60	35.70	45.28
	OMA**	6	39.39	7.73	31.27	47.51
COLESTEROL LDL	ENA	49	86.81	17.07	81.91	91.71
	EA	33	96.07	33.84	84.07	108.07
	ONA	26	86.48	22.37	77.45	95.52
	OA	19	90.80	38.50	72.25	109.35
	OMNA	25	95.56	25.07	85.21	105.91
	OMA	6	100.28	18.97	80.38	120.19
COLESTEROL TOTAL	ENA°	49	136.51	29.24	128.11	144.91
	EA	33	147.41	36.01	134.41	159.95
	ONA°°	26	147.59	24.26	137.78	157.38
	OA	19	158.08	47.95	134.97	181.2
	OMNA	25	159.69	32.46	146.29	173.09
	OMA	6	178.39	74.53	100.17	256.60

*ENA vs **ONA, OA, OMA, OMNA (p<0.05 ANOVA Post hoc)

+ENA y EA vs ++ONA, OA, OMA y OMNA (p<0.05 ANOVA Post Hoc)

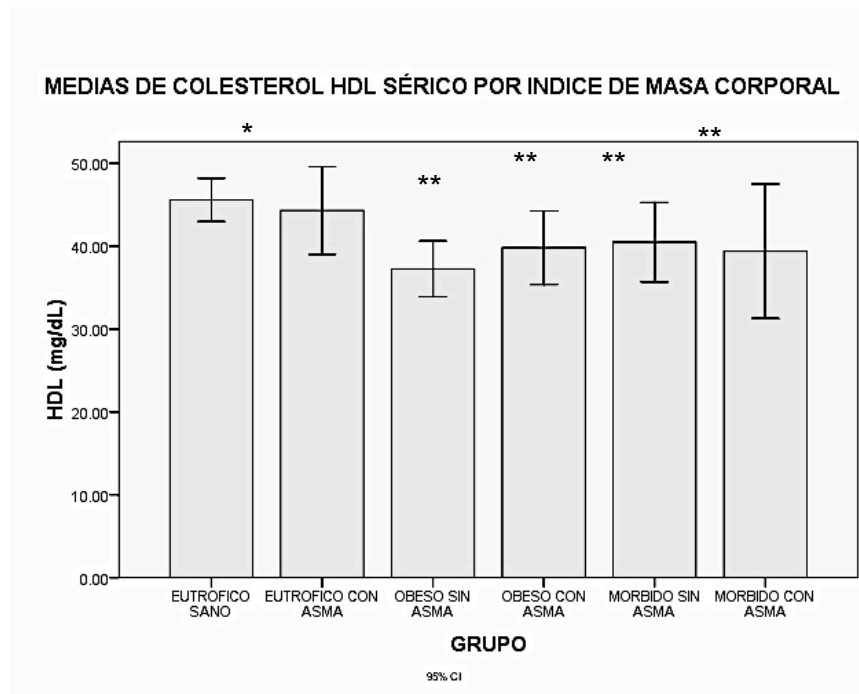
°ENA vs ONA°° (p<0.05 ANOVA Post hoc)

GRÁFICA 5. MEDIAS DE COLESTEROL TOTAL SÉRICO POR GRUPOS



* ENA vs ONA (p<0.05 ANOVA Post hoc),

GRÁFICA 6. MEDIAS DE COLESTEROL HDL SÉRICO POR GRUPOS



*ENA vs **ONA, OA, OMA, OMNA (p<0.05 ANOVA Post hoc)

Después de realizarles espirometría a los adolescentes y obtener valores de volúmenes pulmonares, encontramos que en cuanto al valor absoluto del **Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (VEF₁)** diferencias estadísticamente significativas al comparar el grupo ENA vs ONA, ONA vs OA y OMNA vs OMA ($p < 0.05$ ANOVA Post hoc); las medias por grupo fueron ENA 2.57 L (IC95% 2.34-2.79 L), ONA fue de 2.96 L (IC95% 2.62-3.30 L), OA fue de 2.56 L (IC95% 2.26-2.86 L), OMNA de 3.32 L (IC95% 3.06 – 3.57 L) y OMA de 2.99 L (IC95% 2.44 – 3.55) No hubo diferencias significativas al comparar los porcentajes de los valores predichos por grupos (Tabla 5, Figura 6).

En referencia a los resultados obtenidos para el **Índice de Tiffaneau (VEF₁/CVF)** mostraron diferencias significativas entre los grupos ENA vs EA, ONA, OA, OMA y OMNA ($p < 0.05$ ANOVA post Hoc), las medias más bajas se observaron en ambos grupos de adolescentes asmáticos EA fue de 0.83% (IC95% 0.79-0.86%) y OA fue de 0.82% (IC95% 0.78-0.86); las más altas, en el grupo ENA con 0.91% (IC95% 0.88 – 0.93%) (Tabla 5, Figura 7).

TABLA 5. PARÁMETROS DE FUNCIÓN PULMONAR POR INDICE DE MASA

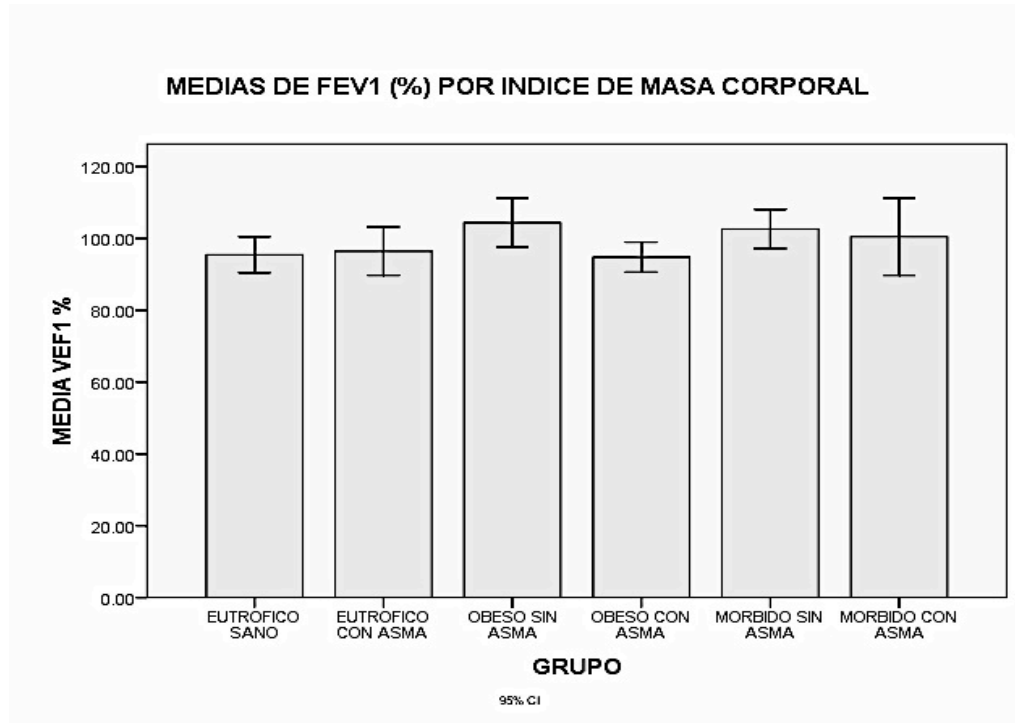
CORPORAL

		N	MEDIA	DESVIACIÓN STANDAR	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
VEF ₁ (LITROS)	ENA [^]	49	2.57	0.788	2.34	2.79
	EA ^{^^}	33	2.74	0.657	2.5	2.97
	ONA ^{^^}	26	2.96	0.836	2.62	3.30
	OA ^{^^}	19	2.56	0.617	2.26	2.86
	OMNA [°]	25	3.32	0.625	3.06	3.57
	OMA ^{°°}	6	2.99	0.528	2.44	3.55
VEF ₁ (%)	ENA	49	95.47	17.43	90.46	100.48
	EA	33	96.45	19.01	89.72	103.19
	ONA	26	104.42	16.77	97.65	111.20
	OA	19	94.79	8.61	90.64	98.94
	OMNA	25	102.64	13.19	97.20	108.08
	OMA	6	100.50	10.25	89.74	111.26
TIFFENEAU	ENA [*]	49	0.91	0.08	0.88	0.93
	EA ^{**}	33	0.83	0.09	0.79	0.86
	ONA ^{**}	26	0.85	0.07	0.82	0.88
	OA ^{**}	19	0.82	0.08	0.78	0.86
	OMNA ^{**}	25	0.83	0.10	0.79	0.87
	OMA ^{**}	6	0.84	0.04	0.80	0.88

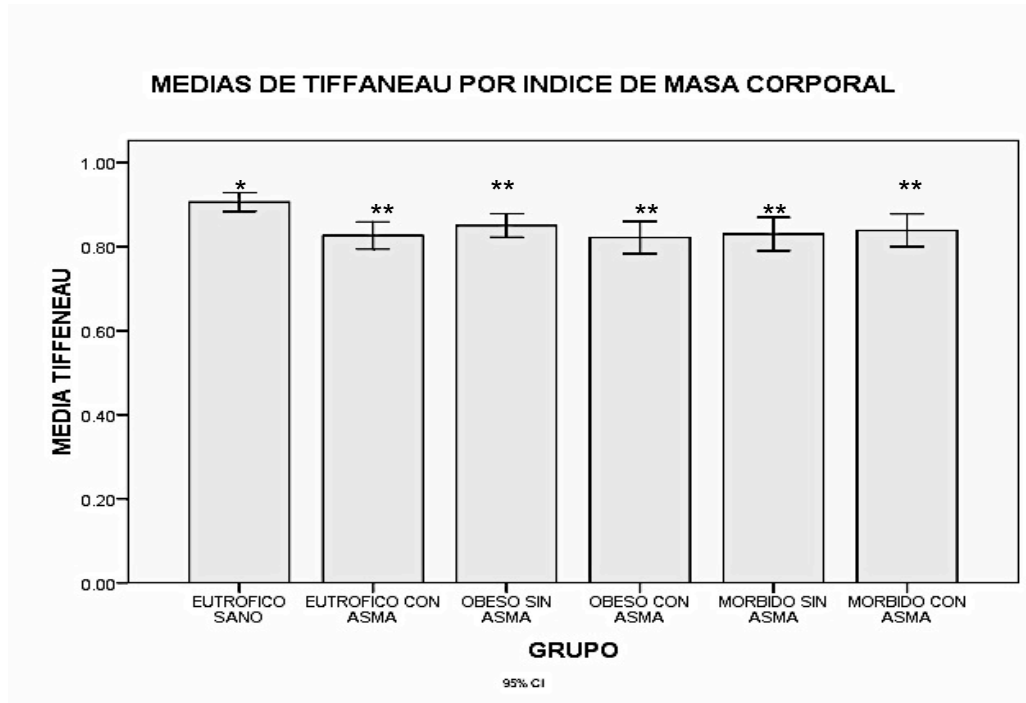
*ENA vs **EA, ONA, OA, OMA y OMNA (p<0.05 ANOVA post Hoc)

[^]ENA vs ^{^^}EA, ^{^^}ONA vs ^{^^}OA, [°]OMA vs ^{°°}OMNA (p<0.05 ANOVA post Hoc)

GRÁFICA 7. MEDIAS DE VEF₁ POR GRUPOS



GRÁFICA 7. MEDIAS DE INDICE DE TIFFANEAU POR GRUPOS



*ENA vs **EA, ONA, OA, OMA y OMNA (p<0.05 ANOVA post Hoc)

Al realizar comparaciones múltiples encontramos que de las variables metabólicas, la cifra de triglicéridos tuvo una correlación positiva con el colesterol total ($r=0.461$; $p=0.000$) y con el colesterol LDL ($r=0.179$; $p=0.024$) y una correlación negativa con el colesterol HDL ($r=-0.318$; $p=0.000$). También mostró una correlación positiva con el VEF₁ ($r=0.218$; $p=0.006$).

El Colesterol Total tuvo una correlación positiva con el LDL ($r=0.548$; $p=0.000$) y correlación negativa con el índice de Tiffaneau ($r=-0.237$; $p=0.003$). Las cifras de HDL con correlaciones negativas con el LDL ($r=-0.185$; $p=0.020$) y positivas con los valores relativos a los predichos del VEF₁ ($r=-0.182$; $p=0.022$) y el colesterol LDL mostró correlaciones positivas con triglicéridos y colesterol total (Tabla 6).

Por otro lado, el Índice de masa corporal mostró una correlación positiva con algunos parámetros metabólicos como con los triglicéridos ($r=0.317$; $p=0.000$) y colesterol total ($r=0.216$; $p=0.006$); así como una correlación negativa con el HDL ($r=-0.192$; $p=0.015$) y con el índice de Tiffaneau ($r=-0.247$; $p=0.002$) (Tabla 6).

TABLA 6. CORRELACIONES GENERALES ENTRE INDICE DE MASA CORPORAL, PARÁMETROS METABÓLICOS Y TIFFANEAU

		TIFFENEAU	HDL	TRIGLICÉRIDOS	LDL	IMC
TIFFENEAU	r (Pearson)	1.000	-.114	.129	-.082	-.247
	<i>p</i>	.	.157	.107	.308	.002*
HDL	r (Pearson)	-.114	1.000	-.262	-.169	-.192
	<i>p</i>	.157	.	.001*	.034	.015
TRIGLICÉRIDOS	r (Pearson)	.129	-.262	1.000	.154	.317
	<i>p</i>	.107	.001*	.	.054	.000*
LDL	r (Pearson)	-.082	-.169	.154	1.000	.061
	<i>p</i>	.308	.034	.054	.	.448
IMC	r (Pearson)	-.247	-.192	.317	.061	1.000
	<i>p</i>	.002*	.015*	.000*	.448	.

* $p < 0.005$

CAPÍTULO 9: DISCUSIÓN

Hemos mencionado previamente que a la obesidad y el asma son enfermedades crónicas que cursan con un estado inflamatorio sistémico y diversos estudios han demostrado que los sujetos obesos cursan con cifras elevadas de colesterol y triglicéridos, así como cifras bajas de lipoproteínas de baja y alta densidad. En este estudio en adolescentes mexicanos se encontraron diferencias significativas al comparar el Índice de masa corporal entre grupos de adolescentes eutróficos (ENA y EA) con los grupos de adolescentes obesos (ONA, OA, OMA, OMNA); a su vez, hubo diferencia significativa en el IMC entre los grupos de obesos, donde el grupo OMA tuvo las medias más altas de IMC ($p < 0.05$ ANOVA post hoc).

El perfil metabólico, es decir, niveles séricos de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos, que observamos en nuestra población se comportó como lo reportado en la literatura, con niveles séricos de triglicéridos mayores en los grupos de adolescentes con obesidad y niveles particularmente altos en los grupos de obesos mórbidos, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Los niveles séricos de colesterol total fueron mayores en el grupo de obesos comparado con los eutróficos y el grupo de pacientes asmáticos obesos presentó niveles más elevados siendo esta diferencia estadísticamente significativa. En lo que respecta a los niveles de colesterol HDL, se encontraron niveles disminuidos en los grupos de adolescentes mexicanos obesos, siendo los

grupos de obesos asmáticos y obesos mórbidos asmáticos los más afectados, ya que presentaron niveles séricos menores de 40 mg/dL.

Se ha reportado previamente en la literatura la asociación entre niveles elevados de índice de masa corporal y cifras bajas de HDL, dicha asociación fue encontrada en nuestro estudio de adolescentes mexicanos (correlación negativa débil).

Por otro lado, se han descrito los efectos mecánicos e inflamatorios de la obesidad sobre la función pulmonar, los cuales, determinan un descenso de los volúmenes pulmonares y flujos espiratorios, además de que la obesidad mórbida por sí sola se asocia con disminución del volumen pulmonar mediante una reducción del calibre de la vía aérea con el subsecuente aumento de la resistencia específica de la misma, así como disminución de los flujos respiratorios, mayor congestión vascular pulmonar e hiperreactividad bronquial aún en ausencia de asma, ya que el aumento en el tejido adiposo actúa como una obstrucción extratorácica. En nuestro grupo de estudio observamos que el aumento del índice de masa corporal se asoció con una disminución del índice de Tiffaneau ($r=-0.247$, $p<0.05$ Pearson), que se relaciona a lo descrito previamente en la literatura y sugiere que la obesidad es un factor determinante en disminución de las capacidades y volúmenes pulmonares en pacientes adolescentes; sin embargo, ya que los adolescentes asmáticos incluidos en nuestro estudio fueron catalogados como asma leve intermitente (GINA 2006), no pudo establecerse una asociación entre el índice de Tiffaneau con síntomas asmáticos.

Entre las limitaciones del estudio se encuentra el tamaño de muestra que si bien fue suficiente para establecer correlaciones significativas entre los grupos de nuestro estudio, se requiere de un tamaño de muestra mayor para que ésta sea representativa de cada población.

Por otro lado, no encontramos diferencias entre grupos en los volúmenes pulmonares, específicamente el VEF₁, como era esperado, esto pudo deberse a que los pacientes asmáticos incluidos en el estudio corresponden según su gravedad descrita en GINA 2006 a un asma de intensidad leve y curso intermitente, controlada al momento de ingreso al estudio, lo que no permitió establecer una correlación de los resultados y la gravedad de la sintomatología asmática.

CAPÍTULO 9: CONCLUSIONES

La obesidad, entendida como incremento de índice de masa corporal, incrementa los niveles séricos de lípidos como colesterol total y triglicéridos, y se asocia con niveles disminuidos de colesterol HDL. Los adolescentes que conformaron los grupos con cifras mayores de Índice de Masa Corporal presentaron menor índice de Tiffaneau (correlación inversa), sugiriendo mayor obstrucción pulmonar a mayores índices de masa corporal, ya que el Tiffeneau estuvo significativamente disminuido en los Obesos Mórbidos con y sin diagnóstico de asma. La reducción de los volúmenes y capacidades pulmonares fueron mayor en pacientes con obesidad, como lo ha reportado la literatura.

ANEXOS

ANEXO I. HISTORIA CLÍNICA.

Anexo 1	Folio: <input style="width: 50px;" type="text"/>
Fecha: ____ / ____ / ____ día / mes / año	
HISTORIA CLÍNICA	

No. de expediente:

IDENTIFICACIÓN	
Nombre completo: _____	
1. Sexo: 1. Masculino 2. Femenino	<input type="checkbox"/>
2 Edad: ____ años ____ meses	<input type="checkbox"/>
3. Fecha de nacimiento: ____ día ____ mes ____ año	<input type="checkbox"/>
4. Persona que informa: 1. madre 2. padre 3. paciente 4. abuelos 5. otro	<input type="checkbox"/>
Código: SI=1, NO=2	

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES	
5. Tiene sobrepeso u obesidad:	a. madre..... <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> b. padre..... <input type="checkbox"/> c. <input type="checkbox"/> abuela/o..... <input type="checkbox"/> d. hermano/a... <input type="checkbox"/> ... <input type="checkbox"/> e. no sabe..... <input type="checkbox"/>
6. Tiene Diabetes Mellitus 2	a. madre..... <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> b. padre..... <input type="checkbox"/> c. <input type="checkbox"/> abuela/o..... <input type="checkbox"/> d. hermano/a... <input type="checkbox"/> ... <input type="checkbox"/> e. no sabe..... <input type="checkbox"/>
7. Hipertensión arterial	a. madre..... <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> b. padre..... <input type="checkbox"/> c. <input type="checkbox"/> abuela/o..... <input type="checkbox"/> d. hermano/a... <input type="checkbox"/> ... <input type="checkbox"/>

	e. no sabe.....	<input type="checkbox"/>
	a. madre.....	<input type="checkbox"/>
	-	
	b. padre.....	<input type="checkbox"/>
	c.	<input type="checkbox"/>
8. Enfermedades del corazón	abuela/o.....	<input type="checkbox"/>
	d.	
	hermano/a...	<input type="checkbox"/>
	...	
	e. no sabe.....	<input type="checkbox"/>
	a. madre.....	<input type="checkbox"/>
	-	
	b. padre.....	<input type="checkbox"/>
	c.	<input type="checkbox"/>
9. Colesterol alto	abuela/o.....	<input type="checkbox"/>
	d.	
	hermano/a...	<input type="checkbox"/>
	...	
	e. no sabe.....	<input type="checkbox"/>
	a. madre.....	<input type="checkbox"/>
	-	
	b. padre.....	<input type="checkbox"/>
	c.	<input type="checkbox"/>
10. Algún tipo de cáncer	abuela/o.....	<input type="checkbox"/>
	d.	
	hermano/a...	<input type="checkbox"/>
	...	
	e. no sabe.....	<input type="checkbox"/>
ANTECEDENTES PERSONALES		
11. Edad gestacional (semanas): _____		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	Si.....1	
12. ¿La madre cursó con diabetes gestacional?	No.....2	<input type="checkbox"/>
	No sabe.....3	
	Si.....1	
13. ¿El niño o niña fue amamantado alguna vez?	No.....2	<input type="checkbox"/>
	No sabe.....3	
14. ¿Cuánto tiempo fue amamantado? ____ meses ____ días		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M
15. ¿A qué edad le empezó a dar leche diferente a la materna? ____ meses		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M
16. ¿A qué edad le empezó otros alimentos diferentes a la leche (verdura,		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M
17. Nombre de la madre: _____ Edad: _____ años		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	Si.....1	
18. Asistió a la escuela:	No.....2	<input type="checkbox"/>
	Pase a la 20	

19. Nivel de estudios:	primaria.....1 secundaria..... ...2 preparatoria/té cnica.....3 profesional... ...4 otro.....5	<input type="checkbox"/>
20. Nombre del padre: _____	Edad: ____ años	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
21. Asistió a la escuela:	Si.....1 No.....2 Pase a la 23	<input type="checkbox"/>
22. Nivel de estudios:	primaria.....1 secundaria..... ...2 preparatoria/té cnica.....3 profesional... ...4 otro.....5	<input type="checkbox"/>
23. Número de personas que habitan la vivienda: _____		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS		
	Si.....1	
24. ¿Padece alguna enfermedad crónica?	No.....2	<input type="checkbox"/>
	No sabe.....3	
	a. Asma	<input type="checkbox"/>
	
	b:	
	Diabetes.....	<input type="checkbox"/>
	
	c. Enfermedad	<input type="checkbox"/>
	renal	
	d.	
	Otra.....	
	Si.....1	
26. ¿Toma algún medicamento para este padecimiento?	No.....2	<input type="checkbox"/>
	No sabe.....3	
27. ¿Cuál? _____		
	Si.....1	
28. ¿Ronca cuando duerme?	No.....2	<input type="checkbox"/>
	No sabe.....3	
	Si.....1	
29. ¿Duerme con facilidad estando sentado durante el día?	No.....2	<input type="checkbox"/>
	No sabe.....3	

30. ¿Existen alteraciones del ciclo menstrual (frecuencia, ritmo, duración)? Si es niño pase a la 31	Si.....1 No.....2 No sabe.....3	<input type="checkbox"/>
EXPLORACIÓN FÍSICA		
31. Hipertrofia de amígdalas	Si.....1 No.....2	<input type="checkbox"/>
32. Acantosis nigricans:	Si.....1 No.....2	<input type="checkbox"/>
33. Bibliotecas:	Si.....1 No.....2	<input type="checkbox"/>
34. Tiroides palpable:	Si.....1 No.....2	<input type="checkbox"/>
35. Giba dorsal:	Si.....1 No.....2	<input type="checkbox"/>
36. Hirsutismo:	Si.....1 No.....2	<input type="checkbox"/>
37. Genu valgo:	Si.....1 No.....2	<input type="checkbox"/>
38. Genu recurvatum:	Si.....1 No.....2	<input type="checkbox"/>
Tanner en el varón		
39. Cambios en el vello púbico	1, 2, 3, 4	<input type="checkbox"/>
40. Cambios en los genitales	1, 2, 3, 4, 5	<input type="checkbox"/>
Tanner en la mujer		
41. Cambios en los senos	1, 2, 3, 4	<input type="checkbox"/>
42. Cambios en el vello púbico	1, 2, 3, 4, 5	<input type="checkbox"/>

Antropometría y Exámenes de laboratorio

1. Nombre del niño (a): _____

ANEXO II. CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO.



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

CARTA ASENTIMIENTO INFORMADO.

Nombre del niño _____ Fecha _____
N° Registro Hospital _____ N° paciente del estudio _____

Tanto la obesidad como el asma son dos enfermedades muy frecuentes entre ustedes los jóvenes, es clara esta relación, sin embargo necesitamos estudiarla a fondo para poder entender su comportamiento y proponer soluciones al problema.

¿Por qué se está haciendo este estudio?

El propósito del estudio es medir, en tu sangre la cantidad de las principales sustancias de almacenamiento de lípidos (Lipoproteínas de alta densidad) y relacionarlas con la producción de otras sustancias (actividad de paroxonasa y malondialdehído) que alteran las grasas y proteínas del cuerpo y las cuales tienen participación en el asma.

Te invito a participar, junto con otros adolescentes.

¿Qué procedimientos se me realizarán?

Se te pedirá que asistas a una sola cita, en ayunas, para tomarte una muestra de sangre (15 mililitros) para que podamos medir cantidad de grasa en tus células sanguíneas (colesterol, triglicéridos), además de glucosa, sustancias de la inflamación. Preguntaremos por tus datos generales para una historia clínica, antecedentes personales de enfermedad, mediremos tu peso, talla. Finalmente realizaremos una prueba de función pulmonar (se te pedirá que respires adentro de una cabina a través de un tubo conectado a un aparato llamado espirómetro para medir el flujo de aire que entra y sale de tus bronquios).

¿Qué me puede pasar?

Durante la toma de muestra de sangre pudieras sentir algo de dolor o molestia ocasionada por la aguja en tu vena, y a veces llega a formarse un pequeño moretón en el sitio de la inserción. Rara vez llega a ocurrir una pequeña hemorragia en el sitio por el que penetra la aguja en la vena.

Durante las pruebas de función pulmonar, pudieras presentar dificultad para respirar, tos, mareo o desvanecimiento, y opresión en el tórax. En cualquier caso planteado, eñil personal del departamento, que en todo momento esta con tigo, esta capacitado para resolver cualquier eventualidad.

¿Qué beneficios obtengo por participar en este estudio?

Si decides participar, de manera voluntaria, la consulta medica y todos los estudios que te realicemos serán gratis. Es muy importante decirte que NO te daremos ningún



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO

FEDERICO GÓMEZ

Instituto Nacional de Salud

estimulo económico o de otro tipo. Así mismo, los registros de participación en este estudio serán mantenidos en una forma de estricta confidencialidad y de seguridad.

NO estas obligado a participar, bajo ninguna condición. Si en algún momento decides no hacerlo, antes de iniciar o durante el procedimiento, solo indicalo al personal. Esto no te causara ningún reproche o sanción alguna.

Entiendo que yo _____ estoy participando voluntariamente en el estudio. Que puedo retirarme en cualquier momento sin perjuicio o pérdida de cualquier beneficio y cualquier pregunta que yo tenga relacionada con algún aspecto de este estudio o con mis derechos como persona en investigación, será contestada por la Dra. Blanca Estela Del Rio Navarro (Méd. Alergólogo, Jefa del Area de Alergia e Investigadora Principal) al 52289917 ext. 2150.

Nombre y firma del paciente

__/__/____
fecha: dd/mm/aaaa

Nombre y firma del padre o tutor

__/__/____
fecha: dd/mm/aaaa

Nombre y firma del Investigador

__/__/____
fecha: dd/mm/aaaa

Nombre y firma del testigo 1

__/__/____
fecha: dd/mm/aaaa

Dirección: _____
Relación con el paciente: _____

Nombre y firma del testigo 2

__/__/____
fecha: dd/mm/aaaa

Dirección: _____
Relación con el paciente: _____

ANEXO III. CARTA DE CONSENTIMIENTO
INFORMADO.



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

CARTA CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Nombre del niño _____ Fecha _____
N° Registro Hospital _____ N° paciente del estudio _____

Tanto la obesidad como el asma son dos enfermedades muy frecuentes entre ustedes los jóvenes, es clara esta relación, sin embargo necesitamos estudiarla a fondo para poder entender su comportamiento y proponer soluciones al problema.

¿Por qué se está haciendo este estudio?

El propósito del estudio es medir en la sangre de su hijo, la cantidad de las principales sustancias de almacenamiento de lípidos (Lipoproteínas de alta densidad) y relacionarlas con la producción de otras sustancias (actividad de paroxonasa y malondialdehído) que alteran las grasas y proteínas del cuerpo y las cuales tienen participación en el asma.

Le invito a participar, junto con otros adolescentes.

¿Qué procedimientos se le realizarán?

Se le pedirá que asista a una sola cita, en ayunas, para tomarle una muestra de sangre (15 mililitros) para que podamos medir cantidad de grasa en sus células sanguíneas (colesterol, triglicéridos), además de glucosa, sustancias de la inflamación. Preguntaremos por sus datos generales para una historia clínica, antecedentes personales de enfermedad, mediremos su peso, talla. Finalmente realizaremos una prueba de función pulmonar (se te pedirá que respire dentro de una cabina a través de un tubo conectado a un aparato llamado espirómetro para medir el flujo de aire que entra y sale de tus bronquios).

¿Qué le puede pasar?

Durante la toma de muestra de sangre pudiera sentirse algo de dolor o molestia ocasionada por la aguja en su vena, y a veces llega a formarse un pequeño moretón en el sitio de la inserción. Rara vez llega a ocurrir una pequeña hemorragia en el sitio por el que penetra la aguja en la vena.

Durante las pruebas de función pulmonar, pudieras presentar dificultad para respirar, tos, mareo o desvanecimiento, y opresión en el tórax. En cualquier caso planteado, eñil personal del departamento, que en todo momento esta con tigo, esta capacitado para resolver cualquier eventualidad.

¿Qué beneficios obtiene por participar en este estudio?

Si decide participar, de manera voluntaria, la consulta medica y todos los estudios que le realicemos serán gratis. Es muy importante decirle que NO le daremos ningún estímulo económico o de otro tipo. Así mismo, los registros de participación en este estudio serán mantenidos en una forma de estricta confidencialidad y de seguridad.



NO esta obligado a participar, bajo ninguna condición. Si en algún momento decide no hacerlo, antes de iniciar o durante el procedimiento, solo indíquelo al personal. Esto no le causara ningún reproche o sanción alguna.

Entiendo que mi hijo _____ esta participando voluntariamente en el estudio. Que puedo retirarme en cualquier momento sin perjuicio o pérdida de cualquier beneficio y cualquier pregunta que yo tenga relacionada con algún aspecto de este estudio o con mis derechos como persona en investigación, será contestada por la Dra. Blanca Estela Del Rio Navarro (Méd. Alergólogo, Jefa del Area de Alergia e Investigadora Principal) al 52289917 ext. 2150.

_____ Nombre y firma del paciente	_____ fecha: dd/mm/aaaa
_____ Nombre y firma del padre o tutor	_____ fecha: dd/mm/aaaa
_____ Nombre y firma del Investigador	_____ fecha: dd/mm/aaaa
_____ Nombre y firma del testigo 1	_____ fecha: dd/mm/aaaa
Dirección: _____ Relación con el paciente: _____	
_____ Nombre y firma del testigo 2	_____ fecha: dd/mm/aaaa
Dirección: _____ Relación con el paciente: _____	

BIBLIOGRAFÍA.

¹Shore SA, Terry RD, Flynt L, Xu A, Hug C. Adiponectin attenuates allergen-induced airway inflammation and hyperresponsiveness in mice. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:389-95.

² Fernandez Camilo D, Dirceu Ribeiro J, Dalbo Contrera Toro A, Elias Baracat EC, Barrio Filho A. Obesity and asthma: association or coincidence? *J Pediatr* 2010;86:6-14

³ Ogden CL, Carroll MD, Flegal KM. High body mass index for age among US children and adolescents, 2003-2006. *JAMA* 2008; 299:2401-5.

⁴ Zhu H, Yan W, Ge D, et al. Relationships of cardiovascular phenotypes with healthy weight, at risk of overweight, and overweight in US youths. *Pediatrics* 2008; 121:115

⁵ Shen W, Punyanitya M, Chen J et al. Waist circumference correlates with metabolic syndrome indicator better than percentage fat. *Obesity* 2006; 4 (14): 727-736.

⁶ Scherzer R, Shen W, Bacchetti P et al. Simple anthropometric measures correlate with metabolic risk indicators as strongly as magnetic resonance imaging-measured adipose tissue depots in HIV-infected and control subjects. *Am Journal of Clin Nutr* 2008; 6 (87): 1809-1817.

⁷ Deane S, Thompson A, Obesity and the pulmonologist. *Arch Dis Child* 2006; 91:188-191.

⁸ Shore S, Jeffrey J, Fredberg P, Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115: 925-7.

⁹ Mazzei JA, Mazzei ME. Interpretación integrada de las pruebas de función pulmonar (sección 2, cap. 20). En *Manual de Pruebas de función pulmonar, de la fisiología a la práctica*. Prous Science Editors, Barcelona, 2009

¹⁰ Tantisira K.G. et al. Association of body mass with pulmonary functions in the Childhood Asthma Management Program. *Thorax* 2003; 58: 1036-1041.

¹¹ Freedman DS, Kettel Khan L, Dietz WH, Srinivasan SR, et al. Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood; The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*; 2001;108 (3): 712-18

¹² Kershaw EE and Flier JS. Adipose Tissue as an endocrine organ. *Journal Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2548-2556

¹³ Fain JN. Release of inflammatory mediators by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily by the nonfat cells: a review.

¹⁴ Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G et al. Adypocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *Journal of Lipidic Research* 2005; 11 (46): 2347-2355

¹⁵ Bulcão C, Ferreira SR, Giuffrida FM, Ribeiro-Filho FF. The new adipose tissue and adipocytokines. *Curr Diabetes Rev.*2006; 2 (1): 19-28.

-
- ¹⁶ Pajvani UB, Du X, Combs TP et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormones Acrp30/adiponectin: implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem* 2003; 278: 9073-9085
- ¹⁷ Shore SA, Terry RD, Flynt L, Xu A, Hug C. Adiponectin attenuates allergen-induced airway inflammation and hyperresponsiveness in mice. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:389-95.
- ¹⁸ Baha AA, Nidal HA, Laure D. Asthma and insulin resistance in morbidly obese children and adolescents. *Journal of asthma* 2007; 44: 469-473.
- ¹⁹ Kelly AS, Steinberger J, Kaiser DR, Olson TP, Bank AJ, Dengel DR. Oxidative stress and adverse adipokine profile characterize the metabolic syndrome in children. *J Cardiometab Syndr* 2006; 1 (4): 248-252.
- ²⁰ Shore SA. Obesity and asthma: lessons from animal models. *J Appl Physiol* 2007; 102: 516-528
- ²¹ Okamoto Y, Folco EJ, Minami M, Wara AK, Feinberg MW et al. Adiponectin inhibits the production of CXC receptor 3 chemokine ligands in macrophages and reduces T-lymphocyte recruitment in atherosclerosis. *Circulation Research* 2008; 102: 218-225
- ²² Steffens S and Mach F. Adiponectin and adaptive immunity, linking the bridge from obesity to atherosclerosis. *Circulation Research* 2008 feb; 102 (2): 140-2
- ²³ Jones RL, Nzekwu MM. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest* 2006; 130(3):827-33.
- ²⁴ Beuther D. Obesity and asthma. *Clin Chest Med* 2009; 30:479-488.
- ²⁵ Aaron SD, Fergusson D, Dent R, et al. Effect of weight reduction on respiratory function and airway reactivity in obese women. *Chest* 2004;125(6): 2046-52.
- ²⁶ E.M. Clerisme-Beaty Does higher body mass index contribute to worse asthma control in an urban population?, *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:207-12.
- ²⁷ Hakala K, Stenius-Aarniala B and Sovijrvi A. Effects of weight loss on Peak Flow variability Airways obstruction, and lung volumes in Obese patients with asthma. *Chest*.2000;118:1315-1321.
- ²⁸ Kattan M, Kumar R, Bloomberg GR, Mitchell HE, Calatroni A, et al. Asthma control, adiposity, and adipokines among inner-city adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 584-92
- ²⁹ Al-Shawwa B, Al-Huniti N, Titus G, Abu-Hasan M. Hypercholesterolemia is a potential risk factor for asthma. *J Asthma* 2006; 43:231-3.
- ³⁰ Schafer T, Ruhdorfer S, Weigl L et al. Intake of unsaturated fatty acids and HDL cholesterol levels are associated with manifestations of atopy in adults. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:1360-7.
- ³¹ Murray C, Canoy D, Buchan I, Woodstock A, Simpson A, Custovic A. Body mass index in young children and allergic disease: gender differences in a longitudinal study. *Clin Exp Allergy* 2010; 41:78-85.
- ³² Salome CM, Marks GB. Sex, asthma and obesity: an intimate relationship? *Clin Exp Allergy* 2011; 41:6-8.

33 Tomás M; LAtorre G; Sentí M; MARRUGAT J. Función antioxidante de las lipoproteínas de alta densidad: un nuevo paradigma en la arteriosclerosis. *Rev Esp Cardiol* 2004;57(6):557-69.

34 Barter PJ; Nicholls S; Rye KA. Antiinflammatory Properties of HDL. *Circ Res.* 2004;95:764-772

35 Kyung-Hyun C; Jae-Ryong K. A reconstituted HDL containing V156K or R173C apoA-I

exhibited anti-inflammatory activity in apo-E deficient mice and showed resistance to myeloperoxidase-mediated oxidation. *Exp. Mol. Med.* 2009, 41(6): 417-428.

³⁶ Stokes KY, Cooper D, Tailor A, Granger DN. Hypercholesterolemia promotes inflammation and microvascular dysfunction: role of nitric oxide and superoxide. *Free Radic Biol Med* 2002; 33:1026–36.

³⁷ Voyno-Yasenetskaya TA, Dobbs LG, Erickson SK, Hamilton RL. Low density lipoprotein- and high density lipoprotein-mediated signal transduction and exocytosis in alveolar type II cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90:4256–60.

³⁸ Delvecchio CJ, Bilan P, Radford K et al. Liver X receptor stimulates cholesterol efflux and inhibits expression of proinflammatory mediators in human airway smooth muscle cells. *Mol Endocrinol* 2007; 21:1324–34.

³⁹ Otera H, Ishida T, Nishiuma T et al. Targeted inactivation of endothelial lipase attenuates lung allergic inflammation through raising plasma HDL level and inhibiting eosinophil infiltration. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009; 296:L594–602.

⁴⁰ BAHA AL-SHAWWA, M.D.,1,* NIDAL AL-HUNITI, PH.D.,2 GREGORY TITUS, M.S.NHypercholesterolemia is a Potential Risk Factor for Asthma. *Journal of Asthma*, 43:231–233, 2006

⁴¹ P. K. Yiallourous1, S. C. Savva2, O. Kolokotroni1Low serum high-density lipoprotein cholesterol in childhood is associated with adolescent asthma. *Clinical & Experimental Allergy*, 42, 423–432

⁴² Ballal SA, McIntosh P. *Endocrinology*. En Custer J and Rau RE. John Hokins: The Harriet Lane Handbook. Philadelphia 2009, 18th edition, Elsevier Mosby. Pp 167-168.

⁴³ Committee of the scientific assembly on pediatrics, American Thoracic Society. *A J Respirat Crit Med.* 1996:866-878.

⁴⁴ Stocks J., Godfrey S., Beardsmore C., bar-Yishay E. Castile R., et al. Plethysmographic measurements of lung volume and airway resistance. *Eur Respiratory Journal* 2001; 17: 302-312.

⁴⁵ Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R. et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2006; 26: 319-338

xliii.Dedoussis GVZ, Kapiri A, Kalogeropoulos N, Samara A, Dimitriadis D, et al. Adipokine expression in adipose tissue and in peripheral blood mononuclear cells in children, correlation with BMI and fatty acid content. *Clinica Chimica Acta* 2009; 410: 85-89

⁴⁶ Bateman ED, Boulet LP, Cruz AA, FitzGerald M, Haahtela T, et al. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2009 (update). Available at: www.ginasthma.org