



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO

Facultad de Química

Especialización en Bioquímica Clínica

Síndrome metabólico en niños: propuesta
de marcadores bioquímicos, hormonales y
moleculares para su diagnóstico.

TESINA QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
BIOQUÍMICA CLÍNICA PRESENTA:

Bióloga Martha María De Lourdes Fregoso Padilla



MÉXICO D.F., 2014.

Tutora: María de los Ángeles Granados Silvestre.



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.

Índice

Abreviaturas	3
Resumen	4
I. Introducción	5
II. Justificación	7
III. Objetivos	8
IV. Síndrome metabólico en adultos	9
V. Síndrome metabólico en niños	14
VI. Factores de riesgo del Síndrome metabólico en niños	19
VI.1 Obesidad	19
VI.2 Resistencia a la insulina	28
VI.3 Dislipidemia	34
VI.4 Hipertensión arterial	37
VI.5 Alteración del metabolismo de los carbohidratos	42
VI.6 Genética del SM	45
VII. Otros factores relacionados con la patogénesis del SM	55
VIII Propuesta de marcadores bioquímicos, hormonales y moleculares para diagnóstico de SM	59
IX. Propuesta del protocolo para diagnóstico temprano de SM	62
X. Discusión	64
XII. Conclusiones	66
XIII. Referencias bibliográficas	68

Abreviaturas

α -GT	Alfa–Glutamilttransferasa
AACE	Asociación Americana de Endocrinología Clínica
AGT	gen de la Angiotensina
AHA	Asociación Americana del Corazón
AHA/NHBLI	Asociación Americana del Corazón/Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre
AMA	Asociación Médica Americana
ASBP	Sociedad Americana de Médicos Bariátras
CDC	Centro de control de enfermedades
c-HDL	Lipoproteínas de alta densidad ligadas a colesterol
c-LDL	Lipoproteínas de baja densidad ligadas a colesterol
DT2	Diabetes tipo 2
DXA	Absorsometría de Rayos X de doble Haz
ECA	Enzima Convertidora de Angiotensina
ECC	Enfermedad Coronaria Cardíaca
ECV	Enfermedad Cardiovascular
EGIR	Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina
<i>FTO</i>	Gen asociado a masa grasa y obesidad
GA	Glucosa en ayuno
HGP	Hiperglucemia posprandial
HMGB1	Hemoglobina de alta movilidad 1
hsCPR	Proteína C reactiva de alta sensibilidad
IDF	Federación Internacional de la Diabetes
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de Masa Corporal
LP-PLA2	Lipoproteína asociada a fosfolipasa 2
MCP-1	Proteína-1 Quimioatrayente de Monocitos
NCEP: ATP III	Programa Nacional de Educación en Colesterol Tratamiento para Adultos Panel III
OMS	Organización Mundial de la Salud
Pa	Perímetro abdominal
PA	Presión arterial
PAI-1	Factor inhibidor del activador de plasminógeno
PCR	Proteína C reactiva
PS	Presión sanguínea
RI	Resistencia a la insulina
ROS	Especies reactivas de O ₂
SM	Síndrome Metabólico
SNPs	Polimorfismo de una sola base
TG	Triglicéridos
TNF- α	Factor de necrosis tumoral α
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad

Resumen

El síndrome metabólico (SM) agrupa una serie de factores de riesgo que predisponen a los individuos al desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV) y diabetes tipo 2 (DT2), cuya morbilidad y mortalidad tienen repercusiones sociales y económicas en todo el mundo. Las causas no son del todo conocidas pero parecen estar relacionadas con factores genéticos como el origen étnico y factores ambientales como el estilo de vida.

La prevalencia del SM va en aumento y se presenta cada vez a edades más tempranas. Diferentes grupos de estudio han llegado a acuerdos respecto a los parámetros clínicos que deben tomarse en cuenta para el diagnóstico de SM en adultos como los criterios de la ATP III (2005) que sugieren: glucemia alterada en ayuno (GA) > 110 mg/dL, triglicéridos (TG) >150 mg/dL; obesidad central (perímetro de cintura \geq 102 cm en hombres y \geq 88 cm en mujeres), hipertensión arterial (presión diastólica \geq 85 mm Hg o \geq sistólica 130 mm Hg) y C-HDL < 50 mg/dl. Sin embargo, para el diagnóstico de SM en niños no se ha llegado a un acuerdo debido a que la población pediátrica (hasta los 16 años) no ha completado su desarrollo, lo cual dificulta establecer puntos de corte para éstos marcadores. El objetivo de este trabajo es hacer una revisión actualizada de los avances en el conocimiento de la patogenia del SM y proponer, un conjunto de marcadores bioquímicos, hormonales, inmunológicos y genéticos que permitan llevar a cabo un diagnóstico oportuno de SM en niños. Los parámetros bioquímicos y hormonales propuestos son: glucosa postprandial, Lp-PLA-2, Apo A y Apo B, α -GT, insulina en ayuno y postprandial, adiponectina, resistina, leptina, cortisol, T3, T4, tiroglobulina y catecolaminas; otros factores ampliamente estudiados y que pueden ser determinantes en el diagnóstico del SM son las concentraciones en sangre de los marcadores de inflamación: IL-6, TNF- α , hsPCR y MCP-1. Entre los marcadores genéticos se proponen polimorfismos de una sola base (SNPs) de genes que han sido asociados con un rasgo fenotípico del SM y entre los que se encuentran: ***FTO*** (rs9939609); ***UCPP1*** (-3826A/G); ***PPAR γ*** (Pro12Ala); ***ADR- β 3*** (Trp64Arg); ***ADR- β 2*** (Gln27Glu y Arg16Gly); ***CAPN-10*** (SNP-19, SNP-43 y SNP-63); ***ABCA 1*** (R230C); ***ECA*** (inserción y delección de 250 pb en el intrón 16); ***ET-1*** ([K198N(G/T)]). Este conjunto marcadores permitirán llegar a un diagnóstico temprano que determine el tratamiento adecuado para evitar el Síndrome metabólico en la edad adulta.

I. Introducción

El SM comprende un conjunto de alteraciones metabólicas y factores de riesgo como: obesidad, hipertensión arterial, resistencia a la insulina y/o alteración en la regulación de la glucosa y dislipidemia, que conllevan a desarrollar ECV y/o DT2. Su morbilidad y mortalidad tienen repercusiones sociales y económicas en todo el mundo (Duvnjak L and Duvnjak M, 2009).

Las causas no son del todo conocidas pero el aumento en la incidencia del SM se ha relacionado principalmente con el estilo de vida (Ramírez- Vargas *et al.*, 2010) aunque también existen factores genéticos (entre ellos el origen étnico) que predisponen al desarrollo de alteraciones metabólicas que pueden conducir al SM (Burrows R, 2007).

Una de las complicaciones que presenta el diagnóstico del SM es que no es claro cuál de los factores de riesgo es el primero en aparecer. La dislipidemia, la obesidad, la hipertensión arterial, la alteración del metabolismo de los carbohidratos o la resistencia a la insulina además de ser factores que contribuyen directamente al desarrollo del SM también interactúan entre sí ocasionando lipotoxicidad y glucotoxicidad, lo cual potencia al SM (Serrano-Rios M, 2005).

Los factores más evidentes son el sobrepeso y la obesidad los cuales representan por si solos un problema de salud por su alta prevalencia, aunque no siempre es el factor que inicia el SM, pero que en conjunto con la resistencia a la insulina son los que más contribuyen a agravar el padecimiento, (Serrano-Rios M, 2005; Martínez de Morentin B.E, 2003). La figura 1 muestra la interacción entre los factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de SM.

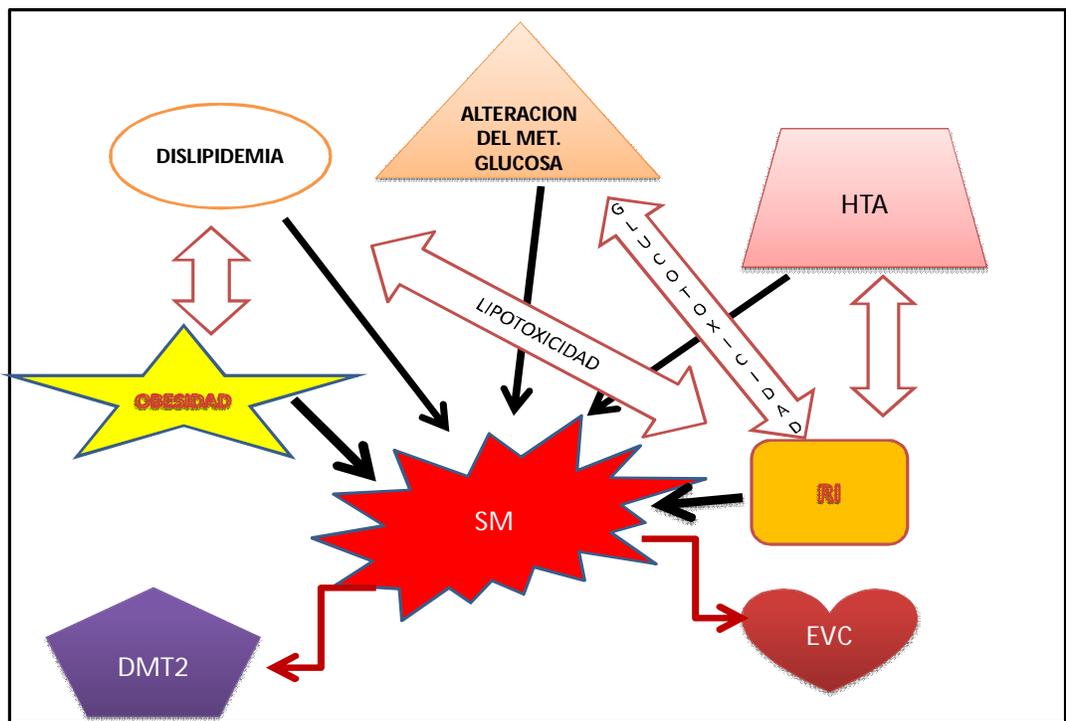


Figura 1. Interacción de factores que contribuyen al desarrollo de SM. Se muestra de manera simplificada la compleja interacción entre los principales factores de riesgo del SM.

La prevalencia del SM en adultos mexicanos se reporta entre 13 y 56%, y se presenta cada vez con mayor frecuencia a temprana edad. La prevalencia en niños se estima en 20% (Cárdenas-Villarreal *et al.*, 2010), este dato es diferente según la definición que se utilice para su diagnóstico (Camarillo-Romero *et al.*, 2010), se considera que los criterios para definir el SM en la población infantil resultan imprecisos porque varían según la edad y el sexo (Gronda M.N, 2006). Es importante tomar en cuenta que durante el desarrollo ocurren numerosos cambios metabólicos (bioquímicos y hormonales) que dificultan establecer puntos de corte para los diferentes parámetros con los que se evalúan los factores de riesgo, por lo que no se ha podido llegar a un acuerdo sobre los criterios para llegar al diagnóstico del SM en niños.

Este trabajo pretende reunir información actual acerca de la patogénesis del SM en niños y generar un modelo integral con parámetros metabólicos y moleculares para establecer un diagnóstico temprano de esta patología en niños.

II. Justificación

La prevalencia del SM continúa incrementándose en nuestro país, de tal manera que se ha convertido en un problema de salud con repercusiones económicas y sociales en un futuro cercano. Los factores de riesgo que contribuyen a esta enfermedad, así como los puntos de corte de los parámetros que los evalúan ya han sido identificados en la población adulta. Sin embargo, los criterios para diagnóstico de SM en la población infantil aún no han sido consensuados debido a los cambios fisiológicos originados por el desarrollo o crecimiento propio del niño. Ya se ha trabajado en establecer criterios diagnósticos para niños en otros países como: España, Venezuela, Colombia y Cuba, entre otros, considerando que los valores antropométricos son susceptibles no solo a la carga genética (factores intrínsecos) si no también al medio ambiente en el que se desarrollan (factores extrínsecos). Por lo que es necesario contar con parámetros que sean independientes de la edad, pero que estén relacionados con la patogénesis del SM y que a través de ellos se pueda realizar un diagnóstico certero de SM en la población infantil, particularmente la mexicana, lo que permitirá tomar las medidas necesarias para un manejo adecuado en este sector de la población y prevenir en un futuro el desarrollo de ECV y/o DT2 en la edad adulta.

III. Objetivos

General

- Realizar una revisión actualizada acerca de la patogénesis del Síndrome Metabólico para proponer marcadores bioquímicos, hormonales y genéticos que ayuden al diagnóstico del Síndrome Metabólico en la población infantil.

Particulares

- Definir los criterios mínimos para el diagnóstico de Síndrome metabólico en niños.
- Proponer marcadores bioquímicos y hormonales que tengan una mayor correlación con los factores causales del Síndrome metabólico en niños y que ayuden a proporcionar un diagnóstico temprano y confiable.
- Proponer marcadores genéticos que han demostrado tener una asociación con factores de riesgo del Síndrome metabólico y que junto con los marcadores bioquímicos y hormonales apoyen el diagnóstico de esta patología en niños.

IV. Síndrome metabólico en adultos

El SM comprende un conjunto de enfermedades o factores de riesgo en un mismo individuo que aumentan la probabilidad de padecer ECV o DT2. Uno de los factores al que se le ha dado mayor peso es la obesidad debido a su alta incidencia, aunque también se han encontrado otros factores que propician la aparición del SM como son: inflamación, estrés, edad, sedentarismo, síndrome de ovario poliquístico, origen étnico, *Acantosis nigricans*, hipotiroidismo primario, uso de inhibidores de proteasa en pacientes con VIH y uso de glucocorticoides (Pineda CA, 2008; Merino P *et al.* 2009).

La definición de SM en adultos ha variado a lo largo del tiempo desde que fue propuesta por Reaven en 1988 (Reaven GM, 1988). Diferentes grupos de estudio han llegado a establecer acuerdos respecto a los marcadores clínicos que deben tomarse en cuenta para el diagnóstico de SM en adultos.

Algunas organizaciones como la del Programa Nacional de Educación en Colesterol: Panel Tratamiento de Adultos III (NCEP: ATP III) y la Federación Internacional de la Diabetes (IDF) han basado la definición de SM principalmente en la circunferencia de cintura, la cual es un sustituto de la medida de obesidad central. Mientras que la definición de la Asociación Americana de Endocrinología Clínica (AACE), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR), se enfocan en la presencia de Resistencia a la Insulina (RI). Actualmente los criterios más aceptados para la detección de SM y por lo tanto de riesgo cardiovascular son los de la OMS, NCEP: ATP III e IDF. (Kassi E *et al.* 2011; American Association of Clinical Endocrinology criteria, 2003; Giovanni *et al.* 2007; Acosta G, 2011). Estos criterios incluyen la evaluación de la obesidad central, la hipertensión arterial, la alteración del control del metabolismo de la glucosa, y la dislipidemia.

Los criterios propuestos por diferentes grupos de estudio para diagnosticar SM en adultos, se muestran en el cuadro 1.

Cuadro 1. Criterios y puntos de corte propuestos por diferentes organizaciones para definir SM en adultos

CRITERIOS	WHO (1998)	IDF (2005)	EGIR (1999)	NCEP- ATPIII (2001)	AACE (2003)	AHA/NHL BI (2004)
DMT2 ó IR	C	C		C	C	C
Glucemia en ayuno (mg/dL)	>100	>100	>110	≥110 &		≥100
Intolerancia a la glucosa	C				C	
Presión arterial (mmHg)	≥140/90	≥130/85	140/90	130/85	130/85	≥130/85
Hipertrigliceridemia (mg/dL)	≥150	≥150	≥150	≥150	≥150	≥150
Bajo C-HDL (mg/dL)	<40 en H <50 en M	<40 en H <50 en M	< 39	<40 en H <50 en M	<40 en H <50 en M	<40 en H <50 en M
Índice de masa corporal (Kg/m ²)	>30	>30			≥25	
Circunferencia de cintura (cm)		>94 en H >80 en M	>94 en H >80 en M	>102 en H >88 en M		>102 H* >88 M*
Índice cintura/cadera	>0.9 H >0.85 M					
Microalbuminuria (µg)	≥20					
Relación albúmina/creatinina (mg/g)	≥30					
Hiperinsulinemia	C		C			

(C) considera la presencia de este parámetro como criterio para el diagnóstico de SM; **(H)** Hombres; **(M)** Mujeres (Kassi *et al.* 2011).

La relación entre la obesidad y la RI, dificulta la valoración del aporte de cada uno de estos factores al SM. Desde el punto de vista epidemiológico, la creciente epidemia de obesidad, se relaciona con el aumento de las ECV y el SM (Carrillo-Esper R, 2006).

La prevalencia del SM y la obesidad en los países en desarrollo puede ser consecuencia de las condiciones de vida actuales como son: baja mortalidad vs alta expectativa de vida y principalmente cambios en los patrones de alimentación y actividad física así como el control hormonal de la fertilidad, que altera el equilibrio y regulación natural de las hormonas esteroideas lo cual a su vez influye en el aumento ó disminución de la expresión de algunos genes de proteínas específicas para las respuestas metabólicas. Estos cambios en el estilo de vida afectan el metabolismo y composición del cuerpo llevando a menudo al incremento del índice de masa corporal, aumento de la obesidad abdominal, dislipidemia y DMT2. (Kassi E *et al.* 2011; Hanson MA *et al.* 2011). La figura 2 muestra los índices mundiales de obesidad registrados en la Encuesta Nacional de Salud 2006.

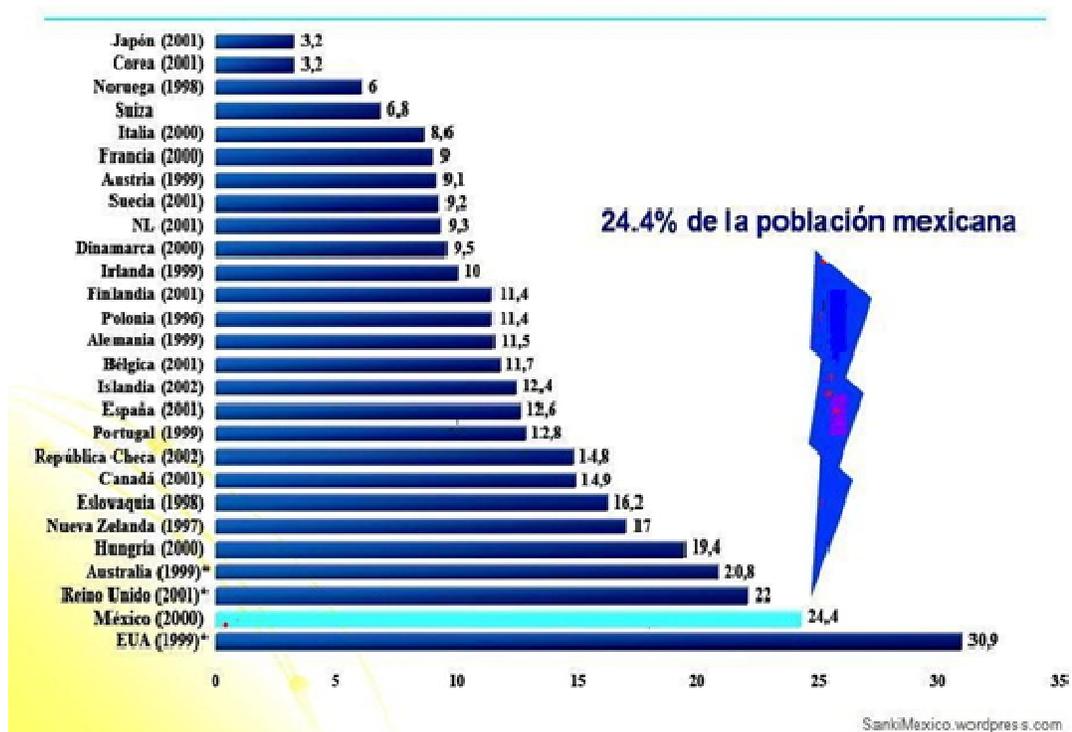


Figura 2. El problema de la obesidad: índices mundiales en adultos. Tomado de ENSANUT 2006.

Sin embargo, uno de los mayores problemas con las definiciones establecidas por las diferentes organizaciones ha sido que no son aplicables a

todos los grupos étnicos, especialmente cuando se trata de establecer criterios y/o puntos de corte para la obesidad, por lo que los informes estadísticos de prevalencia cambian según los criterios aplicados por estas organizaciones (Maksimovic *et al.* 2012, Palacios C. *et al.* 2011). Esto tiene relevancia debido a que los informes de prevalencia del SM están directamente relacionados con las estadísticas de incremento del IMC tanto en hombres como mujeres (Kassi *et al.* 2011). En el Cuadro 2 se comparan los valores de prevalencia del SM, basados en los criterios empleados por la OMS, IDF y ATPIII, se puede apreciar que los criterios y puntos de corte para evaluar este parámetro no son homogéneos y por lo tanto los valores de prevalencia, tanto de obesidad como de SM, cambian aún tratándose de la misma población: adultos mexicanos >20 años (González-Chávez y *et al.*2008.).

Cuadro 2. Valores de prevalencia del SM según los criterios de diferentes organizaciones para evaluación de la obesidad central.

Organización y criterios para evaluar la obesidad.	Prevalencia de Obesidad en %	Prevalencia de SM en %
OMS (IMC en Kg/m²) >30	71.0	36.5
(IC/C) >0.9 hombres	72.4 total	
(IC/C) >0.85 mujeres		
IDF (IMC en Kg/m²) >30	57.3	43.3
Cintura (cm) >94 hombres	100.0 total	
Cintura (cm) >80 mujeres		
ATPIII (IMC en Kg/m²)	51.1	46.5
Cintura (cm) >102 hombres	86.3 total	
Cintura (cm) >88 mujeres		

Datos tomados de "Prevalencia del síndrome metabólico" González-Chávez A *et al.* 2008. En este cuadro se ejemplifica la variedad de criterios con los que se evalúa la obesidad central y se omite la intervención de otros factores de riesgo que contribuyen a la prevalencia del SM.

Para evaluar todas las manifestaciones del SM se emplean marcadores metabólicos (bioquímicos y hormonales) que pueden variar debido tanto por las

condiciones ambientales como por la edad (Sakurai *et al.* 2010). Sin embargo, no solo la exposición a los factores medioambientales y la edad influyen en la manifestación de los componentes del SM, también la predisposición genética influye en la presencia de alguno o algunos de los factores de riesgo. Un ejemplo es la incidencia de DMT2 en pacientes sin obesidad en la población asiática comparada con la europea, en esta última el principal factor de riesgo es la obesidad (Allemand- Jender, 2010; Weiss R. y *et al.*, 2004; o la alta prevalencia de esta enfermedad registrada por la población de Indios Pima en el norte de América (Allemand- Jender, 2010). Este riesgo puede ser evaluado a través de marcadores moleculares.

V. Síndrome Metabólico en Niños

Es cada vez es más frecuente encontrar niños y adolescentes con problemas metabólicos como obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión arterial, alteración del metabolismo de los carbohidratos y dislipidemia aterogénica (hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y c-C-HDL bajo), lo que ha llevado a proponer la existencia de un SM en la población pediátrica. La principal dificultad del diagnóstico de SM en niños es que los criterios establecidos para adultos no son aplicables a ellos.

Cabe mencionar que el SM es un concepto que fue desarrollado para identificar adultos en grave riesgo de ECV y DMT2 y la aplicación de este modelo no ha sido completamente validada para niños y adolescentes. Para aplicar este modelo es necesario considerar la etapa del desarrollo en que se encuentran, ya que estas etapas están regidas por cambios hormonales que a su vez influyen en su metabolismo de manera importante. (Gronda MN, 2006).

La presentación clínica del SM en niños tiene una variación fenotípica muy amplia, puede manifestarse al inicio como obesidad abdominal y son muy frecuentes la hipertrigliceridemia y los niveles bajos de c-C-HDL, la presencia de *acantosis nigricans* puede denotar con frecuencia resistencia a la insulina en la población no caucásica. Es poco frecuente la presencia de HTA en la población pediátrica (Guía ALAD, 2009), sin embargo puede presentarse como consecuencia secundaria a otras alteraciones (Gronda MN., 2006).

Actualmente no existe un acuerdo sobre los criterios que deberían tomarse en cuenta para el diagnóstico de SM en la población pediátrica, no obstante, la mayoría de los autores consideran que la presencia de tres de los cinco principales factores de riesgo establecidos para adultos: obesidad, alteración del metabolismo de los carbohidratos, dislipidemia aterogénica (triglicéridos ≥ 150 mg/dL, c-HDL < 40 mg/dL y presencia de LDL pequeñas y densas), resistencia a la insulina o hiperinsulinemia e hipertensión, determina el diagnóstico de SM en niños. Algunas propuestas de diferentes autores se muestran en el cuadro 3.

Cuadro 3. Criterios para el diagnóstico de SM en niños, propuestos por diferentes autores.

Cook 2003	Viner 2005	Weiss 2004	Barrios, López- Capapé 2007	Ferrantí <i>et al.</i> 2004	Tapia- Ceballos 2007	NCEP Pediatric Panel Report
≥3 de 5 criterios	≥ 3 de 4 criterios	≥ 3 de 5 criterios	≥ 3 de 5 criterios	4 de 5 criterios	4 de 5 criterios	
Pa ≥ p90	IMC ≥ p95	IMC ≥ p97	IMC ≥ p97 (+2 DE)	IMC > p95 por edad y sexo	Pc ≥ p90	
TA ≥ p90	Tas ≥ p95	TA ≥ p95	TA ≥ p95	S ó D > p95 por edad y sexo	≥ p90	
TG ≥ p 110 mg/dl	TG ≥ 150 mg/dL	TG ≥ 110 mg/dL	TG ≥ 110 mg/dL	TG ≥ 100 mg/dL	TG ≥ 110 mg/dl	TG ≥ 100 mg/dL
c-HDL ≤40 mg/dl	c-HDL < 35 mg/dL Colesterol ≥ p95	c-HDL ≤40 mg/dL	c-HDL ≤40 mg/dL	c-HDL ≤ 45 mg/dL	c-HDL ≤ 40 mg/dL	c-HDL ≤40 mg/dL
ATG	AGA, ATG ó Hiperinsuline- mia.	ATG	1 de 2 criterios: AGA ó ATG	Glucosa ≥100 mg/dL	Intolerancia a la Glucosa ó DMT2	Glucosa ≥100 mg/dL

Pa: Perímetro abdominal; TA: Tensión arterial; TAS: Tensión arterial sistólica; D: diastólica; TG: Triglicéridos; C-HDL: colesterol de Lipoproteínas de alta densidad; ATG: Alteración de la tolerancia a la glucosa; AGA: alteración de la glucosa en ayuno; DT2: Diabetes mellitus tipo 2. (Barrio R y López-Capapé, 2007; Camarillo-Romero E, *et al*, 2010; Saffari F *et al*, 2012; Weiss R, *et al*, 2004).

Algunos investigadores y grupos de estudio del SM, han intentado adaptar los criterios establecidos para el diagnóstico de SM en adultos a la población infantil y para ello han hecho uso de los percentiles, es decir toman en cuenta cómo se comporta el parámetro en el 100% de la población de estudio y en donde está ubicado el valor de cada paciente con respecto a la población (Weis, y *et al* 2004; Barrio y López-Capapé., 2007). En el cuadro 4 se muestran algunos de los criterios propuestos en percentiles y la coincidencia entre autores.

Cuadro 4. Criterios y puntos de corte recomendados por diferentes organismos y autores para definir el SM en niños y adolescentes.

Criterio	Valor del punto de corte	Referencia
Triglicéridos mg/dL	≥ 110	NCEP Pediatric Panel report ³⁰
HDL mg/dL	≤ 40	NCEP Pediatric Panel report ³⁰
Glucemia en ayunas mg/dL	≥ 100	International Diabetes Federation ³¹ AHA/NHLBI Scientific Statement ³²
Presión arterial en mm Hg	\geq percentil 90	NCEP Pediatric Panel report ³⁰
Obesidad central	Circunferencia de la cintura \geq percentil 90	Fernández et al. ³³ Cook et al. ⁹ Man et al. ¹²
	IMC \geq percentil 97	Weis et al. ²² McGillis et al. ³⁴
	\geq percentil 95	Rodríguez et al. ³⁵
	\geq percentil 85	Morrison et al. ³⁶ Agirbasli et al. ³⁷

Tomado de: Agudelo, O. *et al.*, 2008.

Otra propuesta es la de la Guía ALAD “Diagnostico, control, prevención y tratamiento del Síndrome Metabólico en Pediatría.” que emana del Consenso de la ALAD (Asociación Latinoamericana de Diabetes), en la cual se hace énfasis en

el diagnóstico oportuno y en la educación del paciente con SM (Guía ALAD, 2009).

Para obtener un diagnóstico más confiable en la población infantil, basado únicamente en marcadores antropométricos y metabólicos, es necesario establecer valores por grupos y/o rangos y dar un diagnóstico enfocado en el género, edad, etnia y etapas de desarrollo. Algunos autores han propuesto, establecer estos puntos de corte por grupos de edad y por género (Balas-Nakash M, 2008; Gronda MN, 2006; Saffari F. *et al*, 2012).

En estudios recientes algunos grupos de investigación clínica han llegado a la conclusión de que los puntos de corte de los parámetros del SM no son homogéneos durante la juventud y que éstos no se ajustan a la población pediátrica, por lo que sugieren que la prevención y tratamiento de los infantes y adolescentes debe estar enfocada en establecer los factores de riesgo, más que en el diagnóstico de SM (Kassi *et al*. 2011).

Por otra parte, ninguna de las definiciones considera otros factores asociados al desarrollo de SM como son: la edad gestacional, peso al nacer, si fue o no alimentado al seno materno, exposición a obesidad parental y/o DMG y la historia familiar (Boney ChM, 2005).

Al igual que en los adultos, en la fisiología del paciente pediátrico influyen también los factores ambientales a los que están expuestos: tipo de alimentación, actividad física, así como los antecedentes familiares y el estado emocional, lo que dificulta aún más el diagnóstico. Sin embargo no sólo la exposición a los factores medioambientales y la edad influyen en la manifestación de los componentes del SM. Se ha visto que también la predisposición genética (factor intrínseco) de cada población (etnia) y de cada individuo (herencia familiar), será de gran peso en la aparición de los factores de riesgo de SM en edad pediátrica (Summer y *et al*, 2009; Gaillard T y *et al*, 2009). A este respecto, los avances en el área de la genómica, han permitido contar con información acerca del genoma humano y de los genes que están relacionados con las enfermedades y sus

alteraciones fisiológicas. La Figura 3 muestra la frecuencia con la que se han estudiado marcadores genéticos relacionados con SM hasta 2013.

Frecuencia con la que se han estudiado los Marcadores Moleculares en relación al SM hasta 2013.

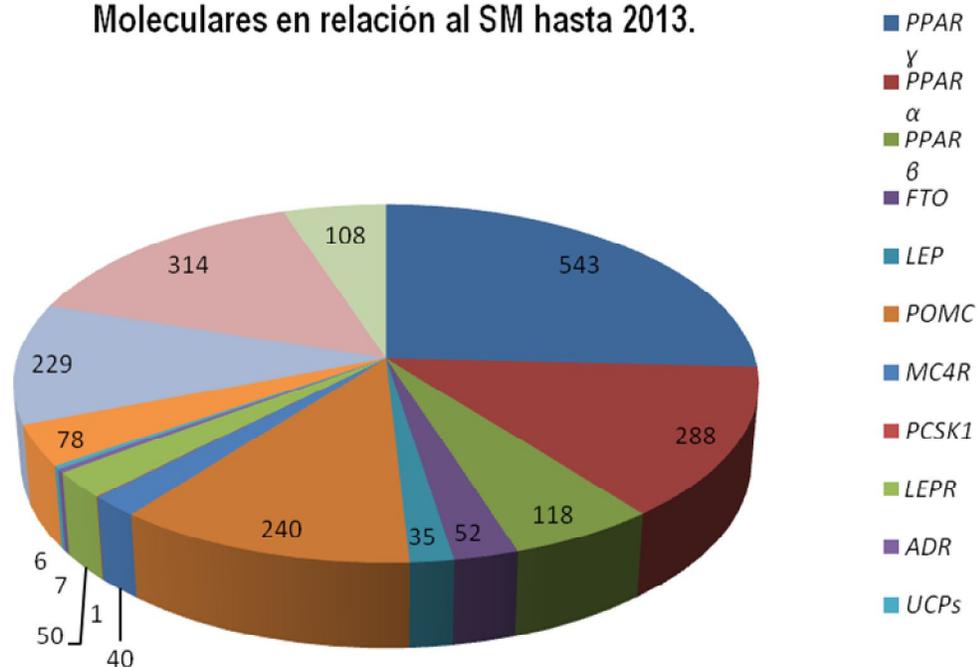


Figura 3. Frecuencia con la que se han publicado estudios hechos de los marcadores moleculares relacionados con SM hasta 2013. Datos tomados de NCBI.

VI. Factores de riesgo del SM en niños

VI.1 Obesidad

La obesidad es un fenómeno complejo que comprende toda una serie de mecanismos hormonales, inmunológicos, psicológicos, sociales y genéticos, todos ellos involucrados en las vías de regulación de energía. La obesidad se puede definir como un aumento en el porcentaje de grasa corporal total, por encima de un valor estándar, que refleja a nivel celular un aumento en el número y/o tamaño de los adipocitos. Esta situación es por lo general producto de un desequilibrio entre las calorías que se ingieren y las que se gastan. En 1995 la OMS definió la obesidad basada en el porcentaje de grasa corporal, de 25% o más para hombres y 35% o más para mujeres. En 2009 las directrices de la Sociedad Americana de Médicos Bariátricos (ASBP) de la Asociación Médica Americana (AMA) establecieron los puntos de corte para el diagnóstico de la obesidad en 25% y 30% de grasa corporal para hombres y mujeres respectivamente (Nirav R, 2012).

La prevalencia de obesidad se ha incrementado de manera alarmante a nivel mundial y de manera paralela están aumentando las alteraciones metabólicas asociadas a la misma tanto en adultos como en la edad pediátrica (Alcivar y Ceballos, 2001; Dasso y cols. 2007; Allemand-Jender, 2010). En 2004, la OMS estimó que aproximadamente 22 millones de niños menores de cinco años tenían exceso de peso, y la IOTF (International Obesity Task Force) informó que 17% de los jóvenes entre 5 y 17 años tenían sobrepeso u obesidad, lo que equivalía a 155 millones en todo el mundo. Los mayores incrementos se han encontrado en los jóvenes hispanos y afroamericanos (Agudelo-Ochoa y Arias-Arteaga, 2008). Actualmente las mayores prevalencias de sobrepeso en los jóvenes corresponden al Medio Oriente de Asia (7%), al norte de África (8%) y a Latinoamérica y el Caribe (entre 4.5 y 7%) (Múnera NE, *et al*, 2012).

En México la encuesta Nacional de Salud informó en 2012 una prevalencia de 9.7 % de obesidad en niños menores de 5 años y de 14.6 % en niños de 5 -11 años, mientras que la prevalencia en adolescentes fue de 13.3 % en el mismo año (Figura 4) (ENSANUT, 2012).

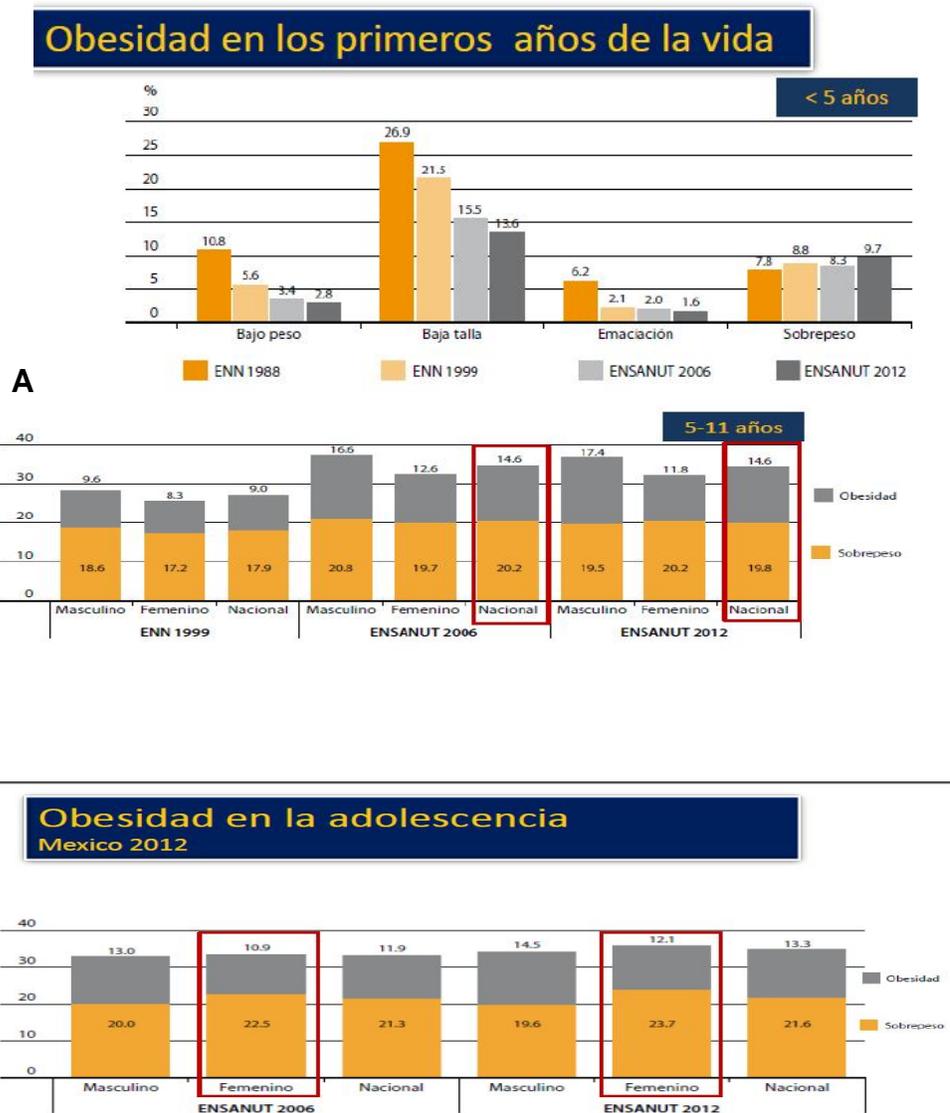


Figura 4. Porcentajes de prevalencia de obesidad en edad pediátrica en México. Figura 4A (< 5 años), 4B (5-11) y 4C (adolescentes). ENSANUT 2012.

El riesgo de sufrir SM se relaciona con el número de factores de riesgo, pero principalmente con el grado de depósito graso y cada factor del síndrome empeora con el incremento del IMC. Esta relación es independiente del sexo y del estado puberal, existiendo un mayor porcentaje de niños afectados con SM entre los que presentan obesidad moderada y severa (66.6% y 68.4% respectivamente) que entre los que tienen solo sobrepeso o peso normal (Egea, GMM. 2008, Balas-Nakash M. 2008).

En la población infantil europea se observó que la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular aumenta con el grado de obesidad y las cifras de tensión arterial también aumentan conforme aumenta el IMC. En esta población también se observó que al incrementarse la obesidad disminuyen las concentraciones de c-HDL y se elevan los de triglicéridos y la uricemia (>4 g/mL) (Egea, GMN, 2008), como consecuencia de la resistencia a la insulina. La hiperinsulinemia estimula la reabsorción de urato en túbulo contorneado distal (Egea, GMM. 2008, D l'Allemand-Jander, 2010). Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Balas en una población pediátrica mexicana de 9 a 12 años de edad (Balas M, 2008). El aumento de los niveles séricos de ácido úrico se relaciona directamente con el aumento del IMC y con las alteraciones metabólicas subsecuentes tales como: disfunción endotelial, enfermedades cardiovasculares y en el 75% de los casos de hipertensión (Egea, GMN, 2008).

En los últimos años, se le ha dado mucha importancia a la distribución corporal del tejido adiposo, más que al volumen *per se*, ya que se sabe que la adiposidad visceral presenta una fisiología diferente a la del resto del cuerpo, y existe evidencia que asocia la obesidad central o superior al riesgo cardiovascular y metabólico. La grasa intra-abdominal o visceral es un factor de riesgo de ECV independiente de RI, intolerancia a la glucosa, dislipidemia e hipertensión, todos criterios del SM, lo cual sugiere un papel central en la patogénesis de éste (Kassi *et al.* 2011, Martínez de Morentin *et al.* 2003).

En el último consenso de la US Preventive Services Task Force se evaluaron varios métodos indirectos para definir la obesidad central, tales como la

relación cintura/cadera (c/c) y el Perímetro abdominal (Pa), recomendando el uso de éste último, aunque los límites del Pa se deben interpretar de acuerdo con el origen étnico y geográfico y se cuestiona la falta de estandarización de la medición del Pa. Sin embargo, todos estos métodos no son aplicables a niños, ya que los valores de c/c en niños cambian no solo de acuerdo al origen étnico y sexo sino también de acuerdo a la etapa de desarrollo en la que se encuentre el niño, las etapas del desarrollo están influidas genética y ambientalmente, puesto que no todos los niños alcanzan la misma etapa de desarrollo a la misma edad (Weiss R, 2004; Balas-Nakash *et al.*, 2008; Barrio y López-Capapé, 2007).

La Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) propone como necesaria la presencia de la obesidad abdominal como parte de su definición de SM ya que en niños obesos, con circunferencia de cintura elevada, tienen 2.3 veces mayor riesgo de tener SM que aquellos con menor circunferencia de cintura, además, existe alta correlación de la circunferencia de cintura con el índice de masa corporal, pero reconoce la necesidad de hacer investigación para validar los percentiles de referencia para cada población (Guía ALAD, 2009). El cuadro 5 muestra los valores de circunferencia de cintura de los percentiles 90 y 75 para niñas y niños Mexicoamericanos

Cuadro 5. Valores correspondientes al percentil 90 y 75 de circunferencia de cintura, en centímetros en población infantil Mexicoamericana.

Edad (años)	Percentil 90		Percentil 75	
	NIÑOS	NIÑAS	NIÑOS	NIÑAS
6	67	66	61	60
7	71	69	63	63
8	74	73	66	66
9	78	76	69	68
10	81	79	72	71
11	85	82	74	73
12	88	85	77	76
13	92	88	88	79
14	95	92	83	81
15	98	95	85	84
16	102	98	88	86
17	105	101	91	89
18	109	104	93	92

Tomado de la Guía ALAD “Diagnóstico, control, prevención y tratamiento del Síndrome Metabólico en pediatría”2009. Modificado de Fernández JR. J Pediatr 2004; Los valores fueron llevados al entero más próximo para quitar los decimales.

Otra medida de obesidad es por medio de la absorciometría de rayos X de energía dual (DXA), que provee mediciones simultáneas de músculo, masa ósea y adiposidad corporal. Aunque la DXA es un mejor medidor de adiposidad que el IMC, sus valores no se han correlacionado con el SM (Nirav, Braverman, 2012).

El Índice de Masa Corporal (IMC) en percentiles considerando edad, sexo y etnia es la medida de obesidad más utilizada en niños hasta los 16 años (Gronda MN, 2006), ya que tiene una alta correlación con la grasa corporal ($r = 0.7 - 0.8$). En niños el sobrepeso y la obesidad se evalúan por las relaciones peso/edad, peso/talla y peso relativo [peso actual/ peso ideal para la talla x (100)], y mediante los pliegues cutáneos y el cálculo del IMC en percentiles considerando $\geq p 85$ como sobrepeso, entre $p 85$ y $p 95$ como obesidad y $\geq p 95$ obesidad mórbida (Bouchard C. 2009; Gronda MN, 2006). El uso de percentiles permite contender con los cambios que ocurren en los valores del IMC durante el desarrollo. La interpretación de los valores se muestra en el cuadro 6.

Cuadro 6. Rangos establecidos para el diagnóstico de obesidad y su relación con riesgo de EVC

VALOR IMC	IMC PERCENTILES	INTERPRETACIÓN (EN >18 AÑOS)	RIESGO DE EVC
<18	< P 10	Desnutrición	Bajo
18-24.9	< P 10 – 85	Normal	Promedio
25-29.9	\geq P 85	Sobrepeso	Moderado
30-34.9	\geq P 95	Obesidad grado1	Alto
35-39.9	\geq P 97	Obesidad grado 2	Muy alto
\geq 40		Obesidad grado 3 ó severa	Grave

Guía ALAD, 2009 “Diagnostico, control, prevención y tratamiento del Síndrome Metabólico en Pediatría” (Modificado).

Sin embargo, Nirav y Braverman en 2012, consideraron que el IMC es “una estimación matemática imprecisa”, ya que no toma en cuenta la relación entre masa muscular, densidad ósea y peso, y por esta razón, puede dar evaluaciones incorrectas de la adiposidad en casos en los que disminuye la densidad ósea como ocurre en la desnutrición o bien en los casos en los que disminuye la musculatura como en la obesidad sarcopénica (Nirav y Braverman, 2012).

La obesidad y la inflamación crónica son factores de riesgo presentes en el desarrollo del SM, su relación ha propiciado el estudio de diferentes marcadores inflamatorios que se producen en los adipocitos como son TNF- α e IL6, recientemente Arrigo y cols. estudiaron la relación de los niveles de IL6 y de c-HDL con las concentraciones la Proteína de Alta Movilidad del Grupo Box1 (HMGB1), la cual desempeña un papel clave en los procesos de la inmunoestimulación y quimiotáxis, encontrando que HMGB1 presenta alta sensibilidad (detecta al 94.7% de pacientes con SM) y alta especificidad (el 97.5% de los pacientes con niveles elevados de HMGB1, reúnen los criterios del SM) para identificar SM en niños obesos, por lo que concluyeron que este péptido puede ser un marcador importante relacionado con SM (Arrigo T, *et al.* 2013).

El exceso progresivo de tejido graso puede producir secundariamente alteraciones de la regulación, metabolismo y secreción de diferentes hormonas, entre las que destacan las siguientes:

A) La **leptina** es un péptido de 167 aa (16 KDa), secretado principalmente en los adipocitos como producto del gen **OB**. Regula el balance energético a nivel del hipotálamo, actuando por retroalimentación negativa a la señal de adiposidad, disminuyendo la ingesta de alimento e incrementando el gasto de energía (Nirav y Braverman, 2012). Se ha comprobado que la leptina estimula al Sistema Nervioso Simpático, sobre todo en riñón, glándulas suprarrenales, y tejido adiposo. También tiene funciones sobre la angiogénesis, la hematopoyesis, la epitelización de heridas y la formación ósea, el control de la presión arterial y la reproducción (Martínez de Morentin *et al.* 2003, Gronda MN, 2006).

Los niveles de leptina son más altos en niñas que en varones en todas las etapas del desarrollo después del inicio de la pubertad y se elevan en adultos y niños obesos. El incremento de leptina se asocia también con el proceso inflamatorio y al incremento de la obesidad mórbida. Sin embargo, se ha observado que tanto en individuos con peso normal como en obesos con insensibilidad a la leptina y con altas concentraciones de leptina en sangre presentan comorbilidades paralelas, tales como inflamación crónica, DT2, hipertensión y daño al miocardio (Nirav, Braverman, 2012), por lo que se estima que en algunas personas existe la resistencia a la leptina independiente de la obesidad. (Martínez de Morentin *et al.* 2003; Gronda MN, 2006).

Una posible explicación de la resistencia a la leptina que si está relacionada con la obesidad multifactorial podría basarse en deficiencias en la señalización intracelular o en un deficiente transporte de la leptina a través de la barrera hematoencefálica, que pudiera estar facilitado por las formas cortas de su receptor (Santos M. JL, 2009).

Sin embargo, el gen *LEP* juega un papel clave en el sistema de retroalimentación entre el tejido adiposo y el núcleo ventromedial del hipotálamo por lo que un defecto en el receptor y pos-receptor ocasionaría una señalización defectuosa al cerebro (Serrano-Ríos *et al.* 2005).

B) La **adiponectina**, es la adipocina más abundante secretada por el tejido adiposo constituyendo aproximadamente el 0.01% de las proteínas plasmáticas totales con una concentración de 5-30 $\mu\text{g/mL}$. Su concentración en plasma presenta ritmo circadiano con reducción nocturna de sus niveles y un pico máximo a primera hora de la mañana (Restituto A, 2010). La Adiponectina también llamada Adipo Q o Acrp30 (adipocyte complement related protein). Desempeña un papel importante en la regulación de la homeostasis energética, de la glucosa y del metabolismo lipídico. La hipoadiponectinemia juega un papel importante en el desorden energético que lleva al sobrepeso en jóvenes (Shaibi GQ, 2007). Se ha comprobado que la concentración de esta proteína es más baja en personas

obesas que en delgadas, asimismo en personas diabéticas, en mujeres y especialmente en pacientes con enfermedad coronaria.

C) La **resistina** es otra proteína secretada por los adipocitos. Parece estar relacionada con la resistencia a la insulina, puesto que esta hormona se encuentra aumentada en roedores resistentes a la insulina, con obesidad genética o inducida por la dieta, y se ha sugerido que en estas condiciones la resistina es capaz de reducir el transporte de glucosa en los adipocitos. Sin embargo, su mecanismo de acción no se conoce en profundidad ya que el receptor mediante el que realiza sus acciones todavía no ha sido descubierto. Se conoce que en los roedores la resistina bloquea la señalización de insulina en los principales tejidos diana para la insulina: la grasa, el hígado y el músculo, mediante la disminución de la actividad de la AMP quinasa y el receptor 1 de la insulina. La resistina es una proteína de 114 aa y tiene una estructura similar a proteínas involucradas en procesos inflamatorios. Es producida en el estroma vascular del tejido adiposo y monocitos principalmente, se la encuentra además en medula ósea, células mononucleares periféricas, pulmón, placenta, células beta pancreáticas, hipotálamo, hipófisis, glándulas adrenales, miocitos y bazo. Su secreción está fuertemente controlada por condiciones nutricionales y hormonales. Se encuentran bajas concentraciones en el ayuno y su nivel aumenta con la ingesta. El IGF (insulin-like growth factor) por ser estimulante del proceso de adipogénesis disminuye la expresión del gen de resistina. La resistina tiene efectos antagónicos a la insulina, reduce el transporte de glucosa dependiente de insulina al músculo esquelético y al tejido adiposo, aumenta la producción hepática de glucosa y la glucemia en ayunas e inhibe la adipogénesis. Produce descenso de los niveles séricos de C-HDL, a nivel vascular, reduce la vasorelajación, ya que disminuye la expresión de óxido nítrico. Promueve la proliferación y activación de células musculares lisas y células endoteliales y estimula la expresión de moléculas de adhesión. Asimismo, estudios recientes en humanos, demuestran que los niveles de ARNm de la resistina están elevados en el tejido adiposo abdominal (Martínez de Morentin *et al.* 2003; Artola M S, *et al.* 2009; Nogueiras R., 2005). Actualmente es objeto de

controversia si la resistina puede ser considerada el factor de enlace entre la resistencia a la insulina y la obesidad. (Martínez de Morentin *et al.* 2003).

VI.2 Resistencia a la insulina (RI)

Se entiende como resistencia a la insulina (RI) la disminución de la capacidad de la insulina para producir la respuesta fisiológica de mantenimiento de la homeostasis de la glucosa en los diferentes tejidos. (Martínez de Morentin *et al.* 2003). El concepto de RI fue introducido hacia 1936 y fue considerado como uno de los marcadores tempranos del SM, dado que la RI se presenta generalmente en pacientes obesos en los cuales el metabolismo lipídico se encuentra alterado (Pineda, CA. 2008).

Se ha atribuido a la RI el nexo entre diferentes manifestaciones de SM ya que la mayoría de personas con SM presentan evidencia de RI, aunque para algunos autores no es un factor obligado para el diagnóstico de SM. (Martínez de Morentin *et al.* 2003; Kassi *et al.* 2011).

La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia son factores etiológicos de la esteatosis hepática (hígado graso) no alcohólica, ya que aumentan los niveles de ácidos grasos libres provenientes de los adipocitos de la grasa abdominal que presentan una gran actividad tanto de lipólisis como de lipogénesis, el hígado responde con una estimulación de la síntesis de ácidos grasos mientras que la oxidación de éstos se inhibe a largo plazo. En el músculo esquelético la resistencia a la insulina provoca una disminución de la oxidación de la glucosa y de ácidos grasos (abundantes en individuos obesos) lo cual provoca la tendencia a acumular triglicéridos intramuscularmente (Martínez de Morentin *et al.* 2003).

El método más utilizado para evaluar el metabolismo de la glucosa es la medición basal de los niveles de insulina y de glucosa en sangre. A partir de estos valores se obtienen índices que permiten evaluar la resistencia a la insulina. Entre estos están el Índice HOMA (siglas de Homeostasis Model Assessment), que se calcula multiplicando el valor de la insulina en ayuno ($\mu\text{U/mL}$) por la glucosa en ayuno (mmol/L) entre 22.5. Además de las mediciones basales, se utilizan otros indicadores como el nivel de glucemia después de 120 minutos de una carga de glucosa, en el caso de la población pediátrica se recomienda 1.75 g/Kg de peso y

hasta un máximo de 75 g de glucosa disuelta en 300 mL de agua. Con este valor se pueden calcular otros índices como el Insulin Sensitivity Index (ISI) y el Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICHI) este índice refleja la sensibilidad a la insulina. Egea en 2008 realizó un estudio en que encontró valores de índice QUICHI en niños no obesos de 0.382 ± 0.007 , en niños obesos 0.331 ± 0.010 y en diabéticos 0.304 ± 0.007 en este trabajo se consideró un valor ≤ 0.36 como indicador de pérdida de sensibilidad a la insulina (Egea GMM, 2008). Otros métodos para evaluar la sensibilidad a la insulina como: “Técnica del Clamp euglicémico”, “Modelo mínimo aproximado del metabolismo de la glucosa”, “Test de supresión de insulina” y “Test de tolerancia a la insulina modificado”, no se usan mucho en la práctica clínica diaria, y por tanto podrían tener poca reproducibilidad. (Martínez de Morentin *et al.* 2003).

En 2003, Mc Laughlin *et al.*, estudiaron marcadores prácticos de RI en adultos sanos con sobrepeso y obesidad, encontrando que los triglicéridos >130 mg/dL y la relación TG/LDL >3 están altamente correlacionados con RI, y alcanzan una sensibilidad y especificidad comparables con los criterios del ATP III para RI (Mc Laughlin *et al.* 2003).

Existen otros factores que predisponen a la insulinoresistencia, como la carga génica, el aumento de la expresión del gen *TNF- α* en músculo y tejido adiposo, la hemocromatosis, idiopática diabetes gestacional y poliquistosis ovárica, y factores ambientales como: el tipo de alimentación (de alto contenido energético) (Gronda MN, 2006).

En la resistencia a la insulina están involucrados también, los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPARs) miembros de una familia de factores de transcripción nucleares que pertenecen a la superfamilia de receptores esteroideos. Entre ellos se encuentran PPAR γ , α y δ que participan en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos, la diferenciación de los adipocitos y la respuesta inflamatoria (Gronda MN, 2006). De estas isoformas PPAR γ es la que se expresa predominantemente en tejido adiposo marrón y blanco promoviendo el almacenamiento de lípidos en este tejido y la síntesis de moléculas que participan

en la oxidación y síntesis de ácidos grasos de cadena larga (esterasas, oxidasas y deshidrogenasas, acyl-Co A sintasa), activa el transporte y consumo de ácidos grasos, de esta manera se remueven los lípidos del plasma. Al no estar activo o presente este factor de transcripción, los triglicéridos y ácidos grasos libres en el plasma se acumulan en otros tejidos provocando lipotoxicidad lo que lleva a aumentar la resistencia a la insulina en estos tejidos. La acumulación de diacilglicerol (DAG) y triacilglicerol (TAG) pudieran ser la causa de la inducción de resistencia a la insulina por la activación de diferentes isoformas de proteína cinasa C (PKC). Ciertos lípidos bloquean la actividad de la fosfatidilinositol-3`-OH cinasa (PI-3 cinasa) para fosforilar a Akt, esta fosforilación es crucial para la entrada de glucosa (por translocación de Glut-4) estimulada por insulina. La acumulación de ácidos grasos en la matriz mitocondrial, en donde se lleva a cabo el proceso oxidativo, propicia la peroxidación, lo cual consecuentemente daña las proteínas mitocondriales y reduce la capacidad oxidativa. Además PPAR γ reprime la expresión de varias adipocinas promotoras de la resistencia a la insulina como el factor de necrosis tumoral- alfa (TNF- α), interleucina-6 (IL-6) y resistina, mientras que promueve la expresión de adiponectina. (Serrano-Ríos, 2005; Alemán G, *et al*, 2004).

El factor de necrosis tumoral- alfa (TNF- α), una citocina altamente expresada en tejido adiposo, induce resistencia a la insulina por fosforilación de la serina en la cadena β del receptor de insulina y del sustrato del receptor de insulina (ISR-1), esta fosforilación inhibe la actividad de la tirosin-cinasa en el ISR-1 (sustrato del receptor de insulina 1) y su unión a la PI-3 K (fosfatidilinositol 3-cinasa), eventos críticos que inhiben la cascada de señalización y que por lo tanto desactivan el transporte de glucosa. El polimorfismo Gly972Arg en el gen **ISR-1**, se ha identificado como marcador de riesgo metabólico, sin embargo, otros sustratos de receptores de insulina: ISR-2, ISR-3 y ISR-4 han mostrado resultados más consistentes con este riesgo (Serrano-Ríos, 2005).

La figura 5 representa de manera esquemática la cascada de fosforilaciones y las funciones celulares que se activan tras la unión de la insulina a su receptor. IRS-1.

ESQUEMA RECEPTOR DE INSULINA

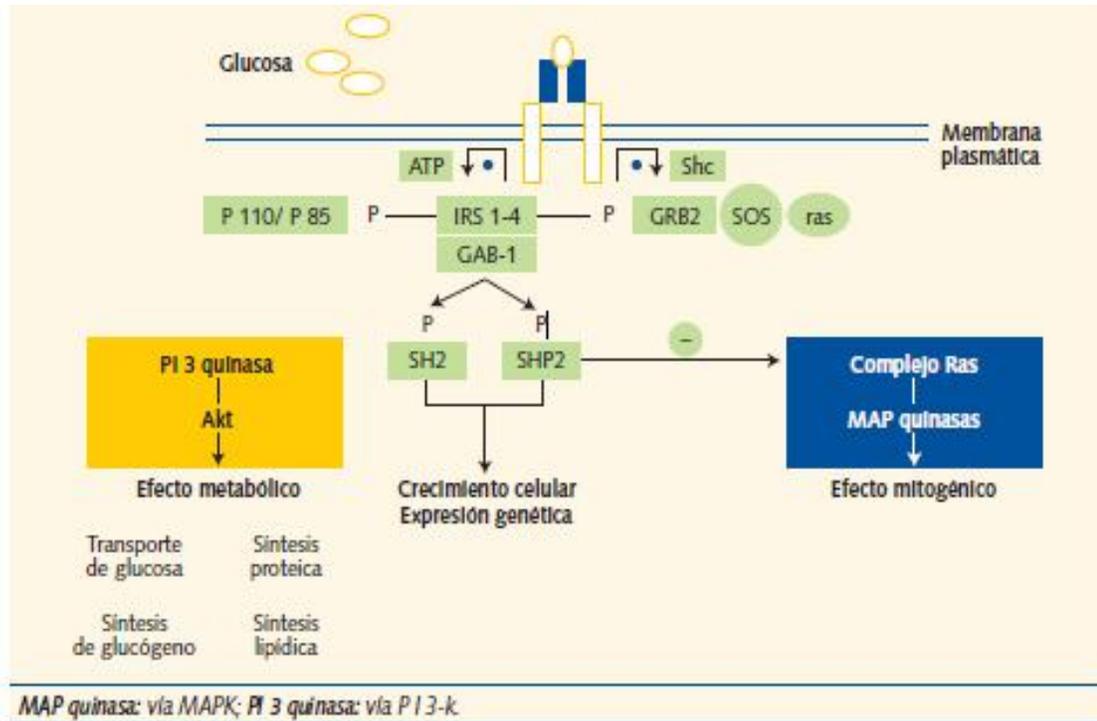


Figura 5 Cascada de fosforilaciones y funciones celulares que se activan tras la unión de la insulina a su receptor. IRS-1 (sustrato del receptor de insulina 1; PI3-K (fosfatidilinositol-3-cinasa); Akt (mediador celular de la actividad de ISR). Tomado de Artola M S, 2009. Revista Pediátrica de atención primaria.

La disminución de IRS2 y Akt2 se ha relacionado con una mayor incidencia de factores de riesgo para el desarrollo de SM, como: mayor índice de masa corporal, mayor perímetro de cintura, valores altos de lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas y/o menores de C-HDL. Estas alteraciones, presentes en los pacientes de SM con resistencia a la insulina, podrían participar en la aceleración del desarrollo aterosclerótico y explicar la mayor incidencia de enfermedad cardiovascular que presentan estos pacientes, ya que la resistencia a la insulina induce disfunción endotelial. (Cachofeiro V, 2009).

Los leucocitos de pacientes con resistencia a la insulina presentan valores menores de RNAm de **IRS2** (sustrato del receptor de insulina 2) y de su mediador celular **Akt2** (mediador celular de IRS2), en comparación con los individuos sensibles a la insulina, lo cual indica que la resistencia a la insulina está asociada a una disminución de la expresión génica del *IRS2* y de su efector *Akt2*, (Serrano-Ríos, 2005).

La RI provoca hiperinsulinemia como respuesta compensatoria, cuando el organismo no puede mantener esta respuesta de hiperinsulinemia, se desarrolla la DT2, pero en el caso contrario, si la hiperinsulinemia se sostiene, se desarrollan una serie de alteraciones, principalmente de tipo metabólico que llevan a la disfunción endotelial y aumentan el riesgo de sufrir ECV (Pineda, CA. 2008). En la figura 6 se muestra la influencia de la hiperinsulinemia en el desarrollo de disfunción endotelial.

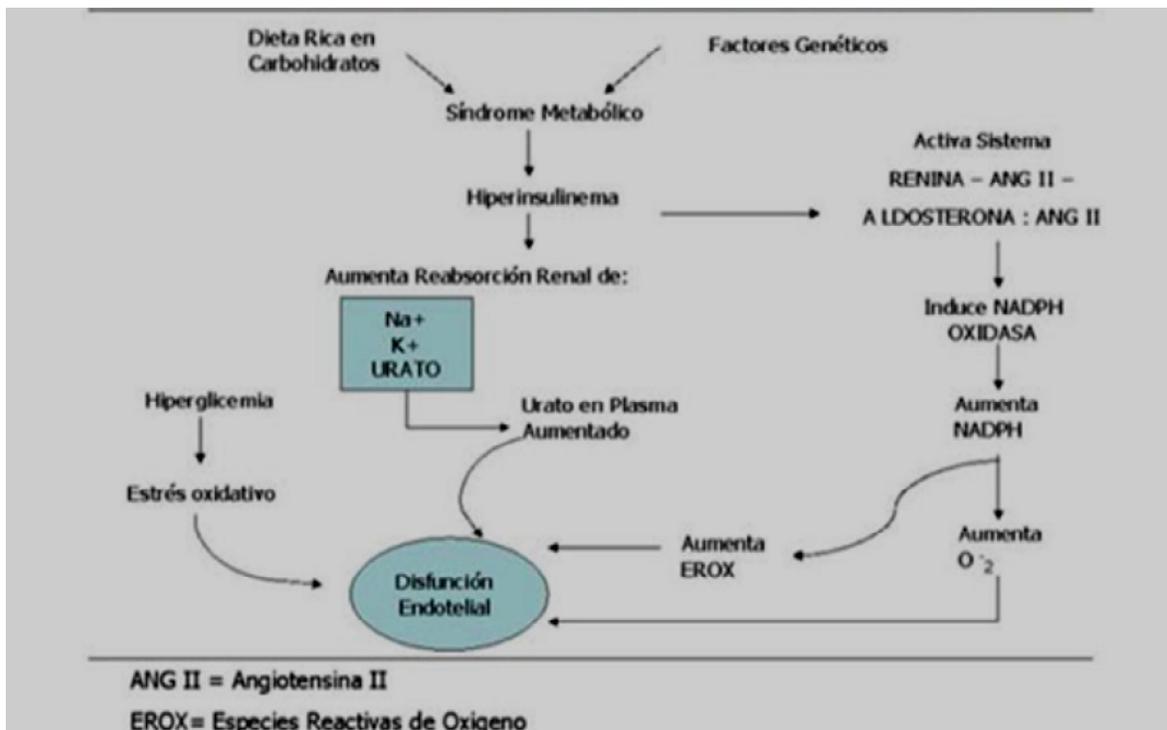


Figura 6. Secuencia de eventos que relacionan la hiperinsulinemia característica de la resistencia a la insulina, con la disfunción endotelial resultante de esta alteración metabólica. (Tomado de Egea GMM, 2008).

De acuerdo a Burrows R. *et al*, las concentraciones de insulina en sangre que caracterizan la hiperinsulinemia en niños son: ≥ 10 $\mu\text{UI/dL}$. Para niños en etapa Tanner 1 y 2 (Prepúberes); ≥ 15 $\mu\text{UI/dL}$. Para niños en etapa 3 – 5 de Tanner (Púberes). Mientras que considera que existe resistencia a la insulina en niños cuando el índice HOMA es ≥ 2.0 en etapas 1 y 2 de Tanner y ≥ 3.0 en etapas Tanner 3 – 5. (Burrows R. *et al* 2007).

VI. 3 Dislipidemia

La dislipidemia es otra importante característica del SM, que se incluye en todas las definiciones planteadas hasta el momento por los diferentes grupos de estudio. Se considera que la dislipidemia asociada con el SM es altamente aterogénica y se caracteriza por los parámetros y valores que se muestran en el siguiente cuadro.

Cuadro 7. Cuadro de valores para el diagnóstico de dislipidemia en niños y adultos.

Parámetros .	Valores en adultos	Valores en niños mexicanos
Triglicéridos	TG >150 mg/dL	≥ P 90
Colesterol de alta densidad	c-HDL <40 mg/dL en hombres	< 1.04 mmol
	c-HDL <50 mg/dL en mujeres.	< 1.04 mmol
Lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas.	≥130 mg./dL (Pineda CA, 2008).	
Ácidos grasos libres (AGL) No esterificados, en plasma.	2.8- 16.8 mg/dL. ó 0.1-0.6 mmol/L.	
Apolipoproteína B (Apo B) (mg/.dL.)	46 -174 en hombres *	47-106 de 5-7 años * 49-105 de 8-9 años * 52-110 de 10-11 años * 46-113 de 12-13 años * 44-103 de 14 -15 años * 48-139 de 16-17 años *
Apolipoproteína B (Apo B) (mg/.dL.)	46-142 en mujeres *	49-110 de 5-7 años * 53-112 de 8-9 años * 54-121 de 10-11 años * 46-110 de 12-13 años * 41-108 de 14-15 años * 41-96 de 16-17 años

Valores tomados de Minoniya, 2004; Balas- Nakash, 2008. *Valores guía para la población norteamericana tomados de www.infobioquímica.com. Para los valores de LDL y AGL en niños se utilizan los establecidos para adulto.

Tanto los triglicéridos como los niveles de c-HDL y c-LDL alterados se evalúan rutinariamente en la práctica clínica, mientras que las LDL pequeñas y densas, los AGL y Apo B no son consideradas en los criterios establecidos por las diferentes organizaciones para el diagnóstico de SM. Sin embargo, diversos

estudios demuestran su relación con la dieta y los valores séricos altos se relacionan con el SM y la ECV. (Minoniya JK 2004). La prevalencia de dislipidemia (triglicéridos \geq p 90; c-HDL <1.04 mmol/L) en niños y adolescentes mexicanos con sobrepeso y obesidad oscila entre el 20 y el 30% y ha mostrado tener relación importante y directa con la circunferencia de cintura (Balas-Nakash, 2008; Holst-Schumacher, 2009). Estos parámetros bioquímicos están relacionados también con el ataque isquémico.

Las bajas concentraciones de c-HDL y las concentraciones elevadas de triglicéridos son predictores independientes de riesgo cardiovascular en pacientes con SM (Minoniya JK 2004). A su vez la combinación de niveles bajos de c-HDL y glicemia basal elevada ha demostrado ser predictor de enfermedad coronaria. La figura 7 muestra la formación, maduración y función de c-HDL en el flujo reverso del colesterol, así como las enzimas participantes.

Apo B es el mayor componente proteico de todas las lipoproteínas excepto de las C-HDL. La apolipoproteína B 100 (**Apo B 100**) es el principal componente proteico de VLDL y LDL, por lo que si la secreción de estas proteínas por el hígado aumenta, se manifiesta la hipertrigliceridemia. Los niveles de Apo B en la circulación son más apropiados para la estimación del riesgo aterogénico, que los de c-LDL. Sin embargo siguen siendo más usados en práctica clínica las concentraciones de LDL (Benn M, 2007; Daniels TF. *et al*, 2009).

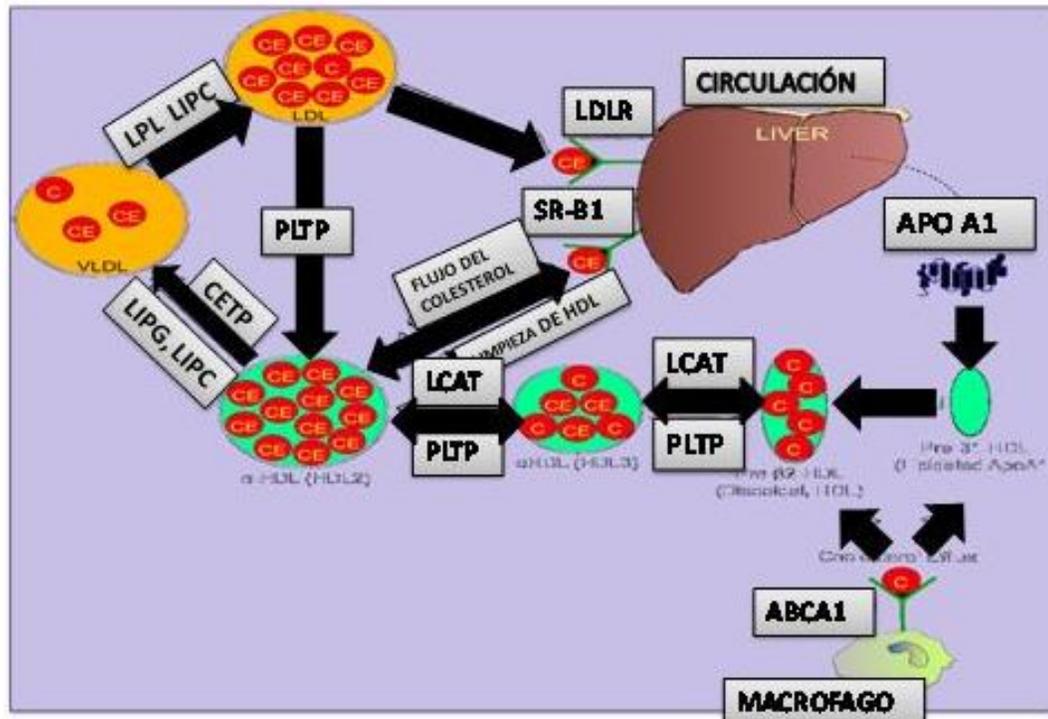


Figura 7. Transporte reverso del colesterol y las enzimas participantes. (c) Colesterol; (ce) colesterol esterificado; LDL (Lipoproteínas de baja densidad); VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad); HDL (lipoproteínas de alta densidad); LPL (Lipoproteinlipasa); LIPC (Lipasa hepática); LDLR (Receptor de LDL); CETP (Proteína de transferencia de colesteril-ésteres); LIPG (Lipasa endotelial); PLTP (Proteína de transferencia de fosfolípidos); SR-B1 (Receptor Scavenger B1); LCAT (Acetiltransferasa lecitín-colesterol); APO A1 (Apolipoproteína A1); ABCA1 (Casete de unión de ATP). Tomado de Daniels TF, *et al* 2009.

Como se puede ver en la figura 7, la proteína de transferencia del éster de colesterol (CETP) es una proteína clave en la transferencia de colesterol esterificado de HDL a VLDL. El polimorfismo en el locus **Taq1B** de esta proteína presenta una asociación consistente con concentraciones bajas de c-HDL en plasma (Serrano-Ríos, 2005).

VI. 4 Hipertensión arterial

De acuerdo a la IDF, NECP-ATP III, AACE y AHA/NHL BI el punto de corte para establecer hipertensión es una PA >130/85 mmHg en adultos. En población infantil la mayoría de los autores consultados coinciden en considerar hipertensión arterial > p 90, tanto para PAS como para PAD considerando edad, sexo y estatura, mientras que para adolescentes se adopta el punto de corte del NECP-ATP III: 130 mmHg sistólica y 85 mmHg diastólica. y en el que se considera que los pacientes se encuentran en condiciones que impliquen alto riesgo de accidente cerebrovascular o coronario. Sin embargo, hay evidencia que demuestra riesgo cardiovascular desde niveles de PA menores que las requeridas para diagnosticar hipertensión arterial (HTA). El riesgo de ECV comienza desde la PA de 115/75 mm Hg, y con cada incremento de 20 mm Hg en la presión sistólica ó 10 mm Hg en la presión diastólica, se dobla el riesgo cardiovascular (NIH, NHBPEP, 2003; ESH, 2003).

De acuerdo con la 4ª. Comunicación de la Academia Americana de Pediatría de agosto de 2004, se considera hipertensión arterial (HTA) en niños, cuando el promedio de tres lecturas de presión sistólica y/o diastólica sea menor al percentil 50 de acuerdo a la edad, sexo y talla como se muestra en el cuadro 8.

Cuadro 8. Criterios para el diagnóstico de hipertensión arterial en niños y adolescentes

PA Sistólica ó PA Diastólica	Clasificación
$\geq p 95$	hipertensión
$\geq p 90 - \leq p 95$	pre-hipertensión
$\leq p 50$	normo presión

Tomado de Gronda MN, 2006.

En pediatría la hipertensión es fundamentalmente secundaria a otras enfermedades como las renales, afecciones cardiovasculares o endocrinológicas. La hipertensión arterial primaria es de 15 a 20% más frecuente en los adolescentes (Gronda MN, 2006).

Un estudio realizado a lo largo de 17 años en niños y jóvenes de Río de Janeiro de los 10 a los 27 años de edad acerca de la prevalencia de hipertensión, encontró que la PA tiende a aumentar a partir del nacimiento, a lo largo de la infancia y la adolescencia. Uno de los principales factores determinantes de la PA en niños es la composición corporal. Existe una relación directa entre el peso (de acuerdo a la talla que corresponde a su edad) y la PA, en especial en la segunda década de vida. En este estudio de 17 años de seguimiento, se observó un aumento progresivo de la prevalencia de IMC y la hipertensión apoyando así el conocimiento de la asociación entre sobrepeso/obesidad e hipertensión. En este intervalo de edades también encontraron un perfil metabólico más desfavorable en los jóvenes con hipertensión con mayores promedios de colesterol total, c-LDL y TGL y menores promedios de c-HDL (casi el doble de la prevalencia), que en los jóvenes con PA normal, lo que refuerza el perfil de riesgo CV desfavorable en ese grupo de jóvenes (Gonçalves-Campana *et al.* 2009; Huerfano T, *et al.* 2012).

Los resultados del estudio realizado por Aregullin-Eligio y Alcorta-Garza en niños escolares mexicanos (de 6 a 12 años) muestran que el sobrepeso y la obesidad son el factor que más predispone a la hipertensión en niños encontrando una prevalencia de 4.9% (Aregullin-Eligio y Alcorta-Garza 2009).

El informe de salud pública de México presentó la siguiente grafica que muestra la elevación de la presión arterial en relación al IMC en una muestra de niños de 6 a 12 años de edad del Estado de Nuevo León (figura 8).

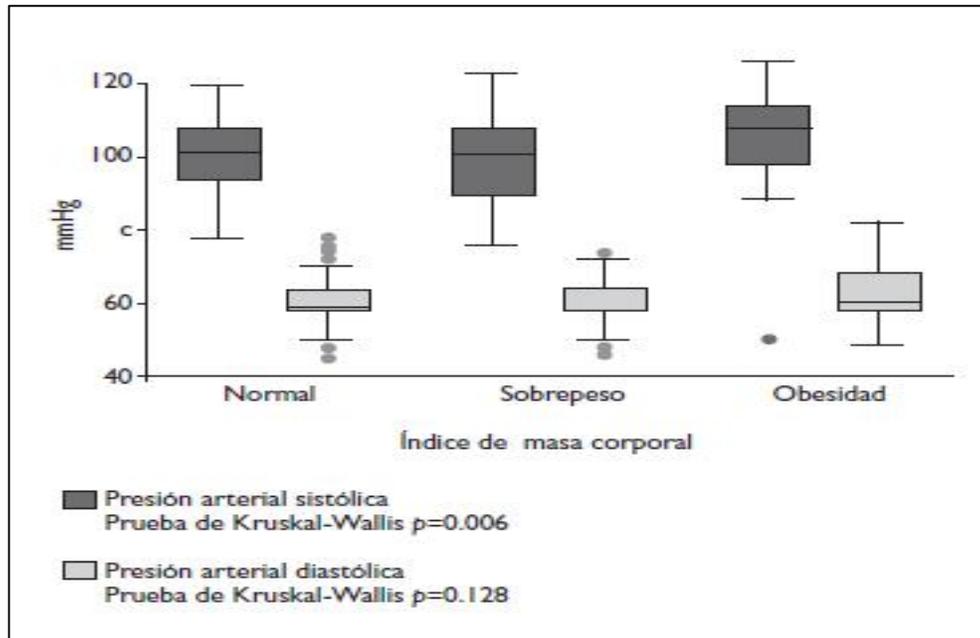


Figura 8. Incremento de la presión arterial sistólica y diastólica con respecto al IMC en niños de 6 a 12 años de edad del Estado de Nuevo León. Salud pública de México, 2009.

Por otra parte “El Bogalusa Heart Study” mostró una correlación positiva entre la presión sanguínea y los niveles de insulina en ayuno incluso después de ajustar por el IMC, a edades tempranas como 5 años de edad. La insulina incrementa la retención renal de sodio aumentando el “clearance” de agua libre, junto con estimulación del tono simpático vascular. (Artola M S, *et al*, 2009; Guía ALAD, 2009; Saffari 2012).

Actualmente existe amplia evidencia de la asociación lineal del aumento de PA, con el riesgo cardiovascular y varios estudios la relacionan también con la RI debido a la hiperinsulinemia característica. (Egea GMM, 2008). La figura 9. Muestra los efectos de la hiperinsulinemia característica de la resistencia a la insulina, sobre diferentes sistemas y tejidos, que conduce como consecuencia a hipertensión arterial.

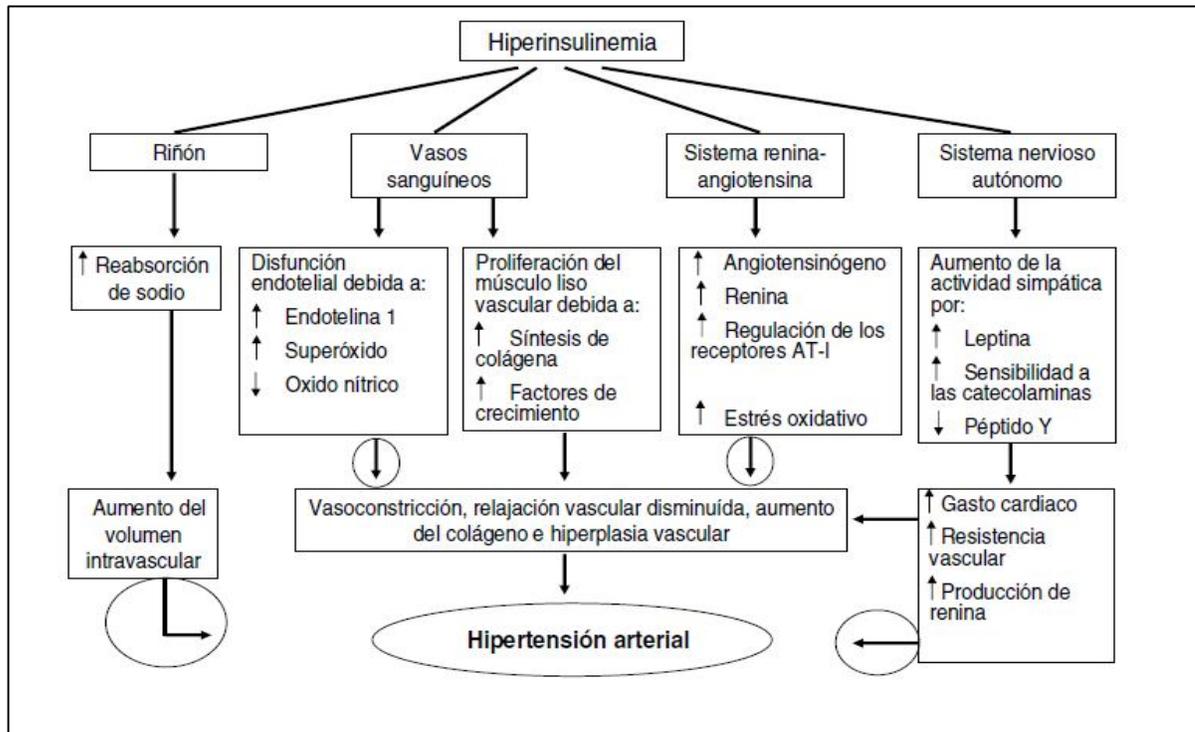


Figura 9. Diagrama de la secuencia de eventos que se desencadenan con la resistencia a la insulina y conducen a la hipertensión arterial. (Tomado de Centro Estatal de Información en Salud 2006. Gobierno del Estado de México).

Existe una fuerte influencia genética, en el control de la presión sanguínea. La predisposición a HTA puede ser identificada tempranamente en la infancia, a través de polimorfismos genéticos que pueden estar involucrados (Gronda MN, 2006). Los más extensamente estudiados han sido los de RAAS (Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona). La proteína ECA, una dipeptidil carboxipeptidasa (Enzima convertidora de Angiotensina) juega un papel importante en la regulación de la presión sanguínea y el balance de electrolitos, hidrolizando a la angiotensina I en angiotensina II, un potente vasopresor. El gen de la ECA presenta diversos polimorfismos, uno de los mejor estudiados es el denominado inserción/delección (I/D), el cual consiste en la presencia ó ausencia de 287 pares de bases en el intrón 16 del gen que codifica para esta enzima. Por su parte, la angiotensina II es el principal efector de RAAS controlando la presión y volumen sanguíneo en el sistema cardiovascular. La mayoría de estos efectos son mediados por el receptor

de angiotensina II tipo 1 (AGTR1R), una de las variantes del gen **AGTR 1R** es la A→C (sustitución de adenina por citocina) localizada en la región no traducida 3' en el nucleótido 1166 (A1166C), la cual ha sido extensamente explorada en estudios epidemiológicos, encontrando que parece estar relacionada con hipertensión en hombres pero no en mujeres (Serrano-Ríos, 2005; Huérfano T., 2012).

VI. 5 Alteraciones del metabolismo de carbohidratos

La homeostasis de la glucosa depende de la interacción entre la secreción de insulina, estimulación de la captación de glucosa y supresión de la producción hepática de glucosa (Barrio R, López-Capapé, 2007.)

La alteración del metabolismo de los carbohidratos tiene relación muy cercana con la obesidad abdominal, la hipertensión arterial y se puede presentar como una consecuencia de la resistencia a la insulina ocasionada por la obesidad central, la hipertrigliceridemia y la acumulación de ácidos grasos dentro de la célula, provocando la inhibición de las vías implicadas en el catabolismo de la glucosa, además de la deficiencia en el metabolismo de los ácidos grasos en los adipocitos y deficiencia de la oxidación de éstos en la mitocondria (D'Allemand-Jander, 2010), También se puede presentar por una predisposición genética a la DMT2, relacionada ya sea con la deficiencia de secreción de insulina o con la señalización intracelular para la entrada de la glucosa (Morlett-Chávez, 2008).

La alteración del metabolismo de los carbohidratos puede ser evaluada a través de los niveles de glicemia, entendida como los niveles de glucosa en sangre en diferentes momentos; la intolerancia a la glucosa (IG): comportamiento de los niveles de glucosa a lo largo de dos horas posprandial (curva de tolerancia a la glucosa), con valores ≥ 140 mg/dL a los 120 minutos; la alteración de la glicemia basal ó glucosa en ayuno (AGA) con valores ≥ 100 mg/dL, ambas asociadas al aumento del riesgo cardiovascular; aunque el último en menor proporción. La glicemia basal es la variable con el mayor valor predictivo positivo, y su valor entre 110 y 126 mg/dL sirve para identificar RI y eventualmente RCV, este indicador no es tan sensible, por lo que la mayoría de personas con RI/hiperinsulinemia tendrán una glicemia basal <110 mg/dL. Es más útil la medición de glicemia a los 120 minutos tras una carga de 75 g de glucosa vía oral, con valores >140 mg/dL (>7.7 mMol/L), este valor es altamente predictivo para RI/hiperinsulinemia. La prevalencia de DM 1 ó 2, aumenta el riesgo de la ECV (Pineda CA, 2008).

En los últimos 10 años se ha reportado un incremento de DT2 en niños y adolescentes en forma paralela al incremento de obesidad en esta misma población. La DT2 puede ser asintomática en sus estadios tempranos aunque puede presentarse con los síntomas cardinales y aún con cetoacidosis en niños obesos. La obesidad que da comienzo en la infancia a menudo precede al estado hiperinsulinémico y a la resistencia a la insulina con la consiguiente pérdida del control glucémico, que se manifiesta al inicio como intolerancia a la glucosa y posteriormente como DT2. Hay mayor RI y mayor intolerancia a la glucosa cuanto mayor es el grado de obesidad, ambos, factores de riesgo del SM. Las nuevas recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) determinan una glucemia basal en ayuno ≤ 100 mg/dL como normal; si se realiza curva de tolerancia a la glucosa, la glucemia < 140 mg/dL a los 120 minutos es normal, entre 140 y 200 mg/dL es intolerancia a la glucosa y > 200 mg/dL es diabetes (Gronda MN, 2006). En la figura 10 se presenta la prevalencia de las diferentes manifestaciones de alteración del metabolismo de los carbohidratos y su relación con el SM.

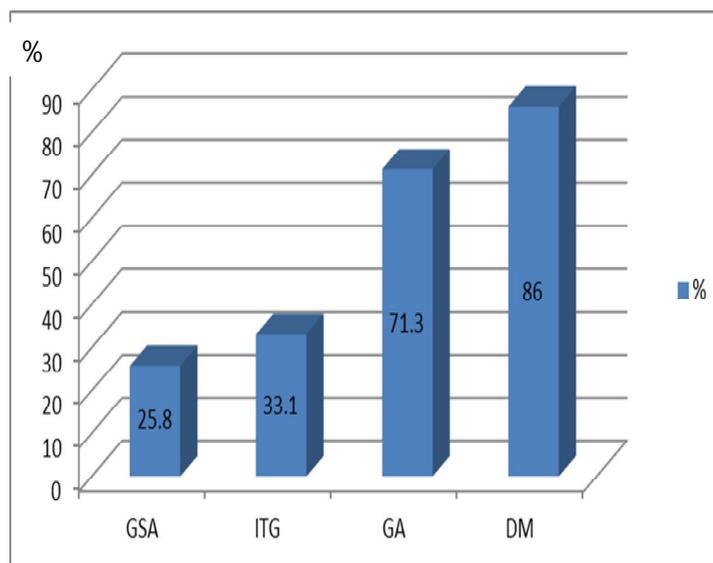


Figura 10. Prevalencia de SM en las diferentes manifestaciones de alteración del metabolismo de la glucosa en población de US adultos de 52 años de edad. GSA: glucosa sin ayuno; ITG: intolerancia a la glucosa; GA: glucosa en ayuno y DM: diabetes mellitus. Tomado de Diabetes, 2003; vol. 52, (modificado).

Sin embargo no todos los niños obesos desarrollan intolerancia a la glucosa o diabetes. Existe una fuerte asociación con los antecedentes familiares (predisposición genética), por lo tanto los antecedentes familiares son importantes como punto de partida para evaluar el riesgo del niño obeso, a presentar SM o DT2 (Gronda MN, 2006).

VI.6 Genética del Síndrome metabólico

El SM es una entidad poligénica y multifactorial (Groop L, 2000). Los datos disponibles de estudios de familia y poblacionales, muestran que el SM está influenciado por un fuerte componente genético, con una gran variabilidad entre diferentes grupos étnicos. El impacto genético en la variación del IMC se encuentra entre un 40 y 70% con diferencias entre individuos y grupos étnicos. Esta situación es incluso más importante en la obesidad visceral (Bouchard y *et al*, 1996; Desprès y *et al*, 1999), una condición clave en la patogénesis del SM, en el que el 60% de la variación de los depósitos de grasa abdominal se debe probablemente a factores genéticos de acuerdo a los hallazgos reportados por Groop y cols., en familiares de pacientes con DT2 (Groop L. *et al*, 1996). Se ha demostrado que el 45% de los familiares de primer grado de pacientes con diabetes tipo 2, incluso con niveles de glucosa normales, presentan RI (Groop *et al*, 1996).

Existen una gran cantidad de genes que son expresados en las distintas patologías que constituyen el SM, pero actualmente sólo se conoce la función de una pequeña fracción de posibles genes candidatos relacionados a la patogénesis del SM. Los genes candidatos son aquellos genes identificados según la patología que su alteración causa en animales, o de los que se sospecha su relación con algún proceso fisiológico del que dependa esa patología, como son los genes implicados en la regulación de la homeostasis de la glucosa, metabolismo lipídico, coagulación y fibrinólisis, secreción y acción de la insulina, así como todos aquellos que se piensa que pueden ser relevantes en la patogénesis de la diabetes tipo 2, obesidad central y otros componentes del SM.

A pesar de que hace ya tiempo que existen numerosas evidencias de las bases genéticas de la obesidad, su aceptación es un avance relativamente reciente, al que han contribuido especialmente los estudios en familias y los estudios de obesidad monogénica en modelos animales que han permitido identificar, clonar y caracterizar varios genes, cuya mutación podría causar obesidad. Pero estos genes simples no son causantes (excepto casos muy

aislados) de los casos más comunes de obesidad en humanos, en los que la situación es mucho más compleja. Algunos de estos genes podrían promover la obesidad mediante interacciones gen-gen o genes-ambiente.

Genes relacionados con la obesidad

Se han evaluado genes candidatos a favorecer el desarrollo de la obesidad, de los cuales más de 20 han sido asociados al desarrollo de obesidad entre los que se encuentran: *ADIPOQ*, *ADRB2*, *ADRB3*, *DRD2*, *FTO*, *GNB3*, *HTR2C*, *IL6*, *INS*, *LDLR*, *LEP*, *LEPR*, *LIPE*, *MC4R*, *NR3C1*, *PPAR γ* , *RETN*, *TNF α* , *UCP1*, *UCP2* y *UCP3* (Serrano-Rios, 2005). De estos genes son de particular importancia debido a la relación directa causa- efecto los siguientes: el de la *LEP*, hormona que regula la saciedad a nivel hipotalámico y el del receptor de Leptina (*LEPR*).

Se han encontrado pocos polimorfismos comunes del gen ***LEP*** asociados con la obesidad. Por lo tanto, además de los niveles séricos de la leptina y de su receptor, es posible encontrar en su gen y el de su receptor (*LPR*), marcadores moleculares que contribuyan al diagnóstico temprano de SM. La unión de la leptina con su receptor en el hipotálamo promueve la dimerización de este y activa a las cinasas llamadas JAK2 que promueven la auto-fosforilación y la de los residuos de tirosina del *LEPR*, lo que lleva a la activación de factores de transducción (*STAT3*) que se dimerizan y translocan al núcleo promoviendo la expresión de péptidos anorexogénicos (Santos M. JL, 2009). La leptina también activa la vía de la fosfatidilinositol 3 cinasa (*PI3K*), en la que induce la fosforilación de residuos de tirosina en el receptor insulínico 2 (*IRS2*), mediante JAK2 que a su vez fosforila a *PI3K*. La vía *PI3K* también es activada por la unión de la insulina a su receptor, lo que sugiere un punto de confluencia entre la señalización de estas dos hormonas relacionadas con la homeostasis energética (Santos M. JL, 2009).

Otros genes relacionados con obesidad son: el de proopiomelanocortinas (*POMC*) y el del receptor de melanocortina 4 (*MC4R*). Es esencial la comprensión de los elementos del sistema leptina-melanocortinas que actúan sobre la regulación de la ingesta y del control ejercido por la leptina en el sistema nervioso

central a través de las melanocortinas tanto en la obesidad monogénica como en la multifactorial (Serrano-Ríos M, 2005; Santos M. JL, 2009). POMC es una prohormona cuyos péptidos derivados son: la hormona adrenocorticotropa (ACTH); las hormonas estimulantes de melanocitos α , β y γ (MSH α , β y γ), que actúan como ligandos de los receptores de melanocortinas, estos son elementos del sistema de melanocortinas, junto con una familia de cinco receptores de melanocortinas (MC1R- MC5R), receptores acoplados a proteína G; y los elementos antagonistas de los ligandos derivados de POMC: AGRP (proteína relacionada con agouti) y ASIP (proteína señalizadora de agouti) (Santos M. JL, 2009). *MC3R* y *MC4R* se expresan en regiones del sistema nervioso central relacionadas con el control del apetito. En humanos se han descrito más de 100 diferentes mutaciones que constituyen la causa más frecuente de obesidad de tipo monogénica (de 0.5 a 6 % de pacientes con obesidad mórbida) (Santos M. JL, 2009). La deficiencia de POMC se caracteriza por polifagia y obesidad severa, pigmentación alterada (debida a la falta de señal en *MC1R* que se expresa en piel), hiperleptinemia y ausencia de hormona adrenocorticotropa así como defectos en la esteroidogénesis (debidos a la falta de acción de ACTH sobre *MC2R* que se expresa en glándulas suprarrenales (Santos M. JL, 2009).

Las prohormonas convertasas PCSK 1 y 2 son hormonas que actúan escindiendo POMC en un proceso postraduccional que es diferente en hipotálamo e hipófisis. El gen de la prohormona convertasa 1 (*PCSK1*) es el responsable del procesamiento postraduccional de diferentes hormonas y neuropeptidos. La deficiencia genética de esta enzima por mutación en estado heterocigoto se ha asociado con obesidad, sin embargo los bajos niveles de PCSK1 se caracterizan por defectos endocrinos tales como niveles indetectables de insulina y altos niveles de proinsulina pero no con un fenotipo obeso (Serrano-Ríos M, 2005; Santos M. JL, 2009).

Algunos polimorfismos del gen asociado con la masa grasa y la obesidad (*FTO*) se han relacionado con la obesidad. Una de estas variantes genéticas (rs9939609), situada en el primer intrón del gen *FTO*, se ha relacionado con un

mayor riesgo de obesidad y DT2. El gen *FTO* codifica para una dimetilasa de ácidos nucleicos dependiente de 2-oxoglutarato, con elevada expresión hipotalámica lo que indica una posible relación con la ingesta, está fuertemente asociado con la masa grasa y obesidad con efecto relevante sobre el SM (Wojciechowski P., 2012; Buochard C. 2009).

Otros estudios reportan que las variaciones en los genes para los receptores adrenérgicos (*ADR*), las proteínas desacoplantes (UCPs), los receptores activados de proliferación de peroxisomas (PPARs), también contribuyen al desarrollo de SM (Serrano-Ríos M, 2005). La expresión y/o función de estos genes puede estar alterada ya sea por variación de la secuencia de una base o por silenciamiento al estar metilado.

Los *ADRs* son genes involucrados en la regulación de la lipólisis estimulada por catecolaminas. Esta familia de proteínas catecolamina-sensibles ($\beta 2$, $\beta 3$) estimulan la lipólisis a nivel de la grasa visceral. Los genes que controlan su expresión se han postulado como potenciales genes candidatos para explicar la predisposición de formas comunes de obesidad en humanos, y más específicamente en favorecer los depósitos de grasa abdominal (Arner *et al*, 1999). Una mutación sin sentido en *ADR β 3* (Trp64Arg) fue considerada un primer candidato para el desarrollo de la obesidad (Serrano-Ríos M, 2005).

Las UCPs (UCP1 a UCP5) son proteínas desacoplantes de la fosforilación oxidativa, funcionan como canales de protones en la membrana interna de la mitocondria y juegan un papel importante en la respuesta termogénica adaptativa. Un polimorfismo (G3826A) de *UCP1* ha sido asociado con el IMC y la ganancia de peso (Serrano-Ríos *et al*. 2005). La regulación de la transcripción de *UCP2* y *UCP3* es modulada por ácidos grasos (vía PPARs), por citocinas, por señalización de leptinas (vía hipotalámica), por tiroides y por estimulación $\beta 2$ -adrenérgica, lo que sugiere una interacción muy compleja en la genética de la obesidad (Serrano-Ríos *et al*. 2005).

PPARs son factores de transcripción cruciales en la regulación del balance energético, forman un heterodímero con el receptor nuclear del ácido 9cis retinoico (RXR) la formación de este heterodímero es esencial para muchas de las funciones reguladoras de PPARs (Carvajal K, *et al* 2007). Existen tres isoformas: PPAR α , PPAR β y PPAR γ . Cada isoforma muestra diferente distribución en los tejidos y es activada bajo diferentes condiciones fisiológicas. PPAR α se expresa primordialmente en tejidos con alta oxidación de ácidos grasos como son el hígado, riñón y musculo cardiaco y se activa por la presencia de ácidos grasos polinsaturados y fibratos, participa en el metabolismo lipídico (síntesis de colesterol), regula la síntesis de lipoproteínas (C-HDL) y la respuesta inflamatoria. PPAR α al ser activado por ácidos grasos se internaliza al núcleo celular para la regulación de la transcripción de factores que participan en el metabolismo lipídico. Hasta hace poco el papel de PPAR δ era poco conocido, ahora se sabe que participa en la adaptación metabólica ante cambios ambientales como el ejercicio, mediante el control de la expresión de genes implicados en la absorción de ácidos grasos y la beta-oxidación. De las diferentes isoformas de PPARs la que ha mostrado tener mayor relación con la patología del SM es PPAR γ , que se expresa predominantemente en tejido adiposo blanco y marrón, es poco expresada en hígado, músculo esquelético, monocitos, macrófagos, colon y placenta. PPAR γ regula la adipogénesis, mejora la sensibilidad a la insulina y ha mostrado acción anti-inflamatoria en modelos de inflamación de colon. Estudios genéticos en población humana han ubicado el locus de PPAR γ en el cromosoma 3p25.2-p24, está ligado a obesidad en Indios Pima y la mutación específica Pro12Ala en PPAR γ 2 conduce a pérdida parcial de la función. (Serrano- Ríos *et al.*2005).

Los mecanismos de activación de PPAR γ inician cuando al heterodímero PPAR γ - RXR se le unen sus ligandos respectivos (por ejemplo, ácido graso insaturado de cadena larga), llevando a cabo un reclutamiento proteico activador e iniciando la transcripción del gen. El heterodímero puede también reprimir la transcripción de genes al unirse directamente a las regiones promotoras y ser activados por sus ligandos, en este caso interactúan directamente con represores

proteicos de los genes blanco, éste es otro mecanismo de regulación genética por PPARs que funciona independientemente de RXR, pero dependiente de otros ligandos específicos, el mecanismo consiste en la unión del complejo ligando-PPAR al promotor del gene, como es el caso del gene que codifica para factor de necrosis tumoral- $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$), inhibiendo su transcripción (Carvajal K, *et al* 2007). La figura 11 muestra estos mecanismos.

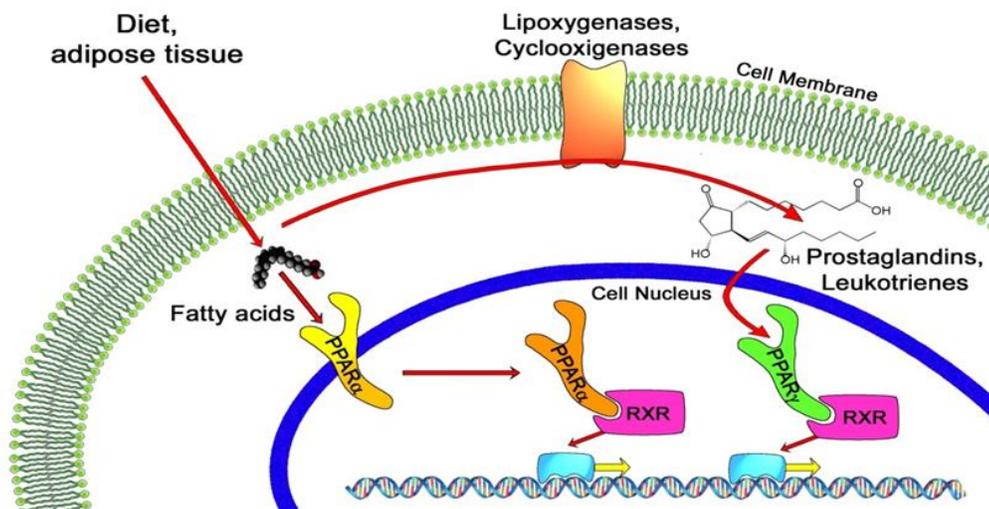


Figura 11. Mecanismos de acción de los factores PPARs. (Extraída y modificada Savage DB *et al*, 2003).

Genes relacionados con la Resistencia a la Insulina

Por otro lado genes relacionados con la acción de la insulina y metabolismo de carbohidratos como el gen del Sustrato del Receptor de Insulina (*IRS-1*) entre otros muchos, localizado en el cromosoma 2 (2q36). Este *IRS-1* es miembro de una familia de proteínas que unen la fosforilación de la subunidad β del receptor de insulina activado con una cascada de señales, que conducen finalmente a los múltiples efectos metabólicos y no metabólicos de la hormona. Se han identificado múltiples polimorfismos, uno de ellos el Gly972Arg ha sido asociado a RI y a un

mayor riesgo de desarrollar DT2, incrementándose en el caso de sujetos obesos (Sigal *et al*, 1996; González Ch A. *et al.* 2004; Serrano R., 2005; Morlett-Chávez, 2008).

Glicoproteína de membrana (PC-1). La glicoproteína de membrana PC-1 es una proteína transmembrana con múltiples funciones bioquímicas y está presente en la mayoría de las células. Esta PC-1 inhibe la actividad tirosin-cinasa del receptor de insulina y se ha observado que cuando está sobreexpresada podría jugar un papel en la RI. El gen de la glicoproteína de membrana PC-1 está organizado en 25 exones en el cromosoma humano 6q22-q23, en cuyo cromosoma también se han encontrado otros genes relacionados con diabetes, la variante polimórfica K121Q (sustitución de lisina por glutamina en el codón 121) ha sido identificada, en el exón 4 del gen *PC-1* y ha sido asociada con RI en algunas poblaciones Caucásicas (González-Sánchez, 2003).

El gen de *CAPN10* se localiza en el cromosoma 2 y codifica para la Calpaína 10, una cisteín proteasa, los SNP 19, 43, 63 de este gen están asociados con el riesgo de desarrollar DT2. Se ha comprobado, a nivel celular, que CAPN10 interviene en la regulación de varias funciones celulares, incluyendo señales reguladas por calcio, proliferación, diferenciación y apoptosis, expresándose en los tejidos fetales y adultos. Se conoce que una de las funciones más importantes de la CAPN10 es facilitar la translocación del transportador de glucosa 4 que responde a insulina (GLUT4), e interviene en la liberación de insulina actuando en tejidos periféricos. El gen *CAPN10* interviene en un proceso esencial para mantener la homeostasis de la glucosa, corroborando su función y su relación con la etiología de la DT2 (González Ch A. *et al.* 2004).

Genes relacionados con el Metabolismo de lípidos

Los diferentes polimorfismos del gen *APO B* se han relacionado tanto con niveles elevados como bajos de LDL (Benn M, 2007), esto puede deberse a que éstos polimorfismos pueden afectar o no el sitio activo de la Apo B 100, que se ha

determinado, por medio de anticuerpos sintéticos, entre los residuos de aminoácidos 3300–3600, lugar en el que se lleva a cabo la interacción entre LDL y su receptor LDLR. (Daniels TF. *et al*, 2009).

La familia de genes de la lipasa, como: *LIPC* (gen de la lipasa hepática), *LPL* (gen de la lipoproteína lipasa), *LIPG* (gen de la lipasa endotelial), *PL* (gen de la lipasa pancreática), etc., representan una superfamilia de genes, en la cual las variaciones comunes han sido repetidamente asociadas con los niveles c-HDL y de triglicéridos, pero también esporádicamente a presión sanguínea, obesidad y resistencia a la insulina. El más estudiado ha sido el gen *LPL* que codifica para una proteína multifuncional que hidroliza triglicéridos del centro de los quilomicrones circulantes y de las VLDL, los cuales son degradados en el hígado o convertidos a LDL por la lipasa hepática. Se han identificado numerosas variantes en la secuencia de *LPL* asociadas con concentraciones bajas de c-HDL y triglicéridos elevados, por ejemplo: Hindi III, S447X, D9N y N291S. Sin embargo, algunos estudios sugieren la interacción con otros factores (Serrano-Ríos, 2005; Daniels TF, *et al*, 2009).

También han sido estudiados numerosos polimorfismos en el gen *LIPC* que codifica para la lipasa hepática, encontrando cuatro SNPs en el promotor: -250G/A, -514C/T, -710T/C y -763A/G (Serrano-Ríos, 2005). Recientemente se ha encontrado que el SNP -514C/T se asocia con elevados niveles de c-HDL y el SNP I405V se asocia con niveles bajos de LDL y se demostró que estos efectos fueron dependientes del género y de los niveles de triglicéridos (Todur y Ashavaid, 2013).

Recientemente Jin X. *et al*, estudiaron el riesgo de ataque isquémico asociado a niveles disminuidos de c-HDL y los polimorfismos del gen del Factor de Transcripción Regulador del Elemento de Unión de Esteroles 1 (*SREBF 1*) 54G/C y (*SREBF 2*) 1784G/C, concluyendo que el genotipo CC de éste último, está altamente relacionado con el riesgo de ataque isquémico probablemente a través del decremento de los niveles de c-HDL, ya que están inversamente relacionados con éste riesgo (Jin X. *et al.*, 2012).

Uno de los genes candidatos para el diagnóstico de dislipidemia es el del Receptor Scavenger Clase B tipo 1 (*SR-B1* o *SCARB1*). *SCARB1* es una glicoproteína de superficie celular que funciona como receptor de c-HDL (figura 10) se han descrito tres variantes (en el exón 1: G→A; en el exón 8: C→T y en el intrón 5: C→T), las cuales fueron asociadas con disminución de c-HDL y aumento de triglicéridos e IMC, sugiriendo que el gen *SCARB1* está fuertemente involucrado en determinadas características del SM (Serrano-Ríos, 2005).

El Casete Transportador de Unión de ATP A1 (*ABCA 1*) está involucrado en el flujo de colesterol de los macrófagos a c-HDL. El gen *ABCA1* tiene 147,153 pares de bases y 50 exones. Codifica para una proteína de membrana dependiente de ATP de 2261 aminoácidos, cuya función es transportar principalmente colesterol y fosfolípidos a través de membranas. El gen *ABCA1* se localiza en el cromosoma 9 (9q31). Actualmente se conoce la existencia de unas 100 mutaciones en este transportador, de las que solo algunas se pueden considerar polimorfismos (aparecen en más del 1% de la población). El eflujo de colesterol dependiente de *ABCA1* se da hacia apolipoproteínas con bajo o nulo contenido lipídico. En cambio, las apolipoproteínas con mayor contenido lipídico (como las partículas maduras de C-HDL) promueven el eflujo de colesterol por otros mecanismos, incluyendo la difusión pasiva, la interacción con *SR-B1* y la actividad de otros transportadores como *ABCG1* y *ABCG4*. Es importante mencionar que la variante R230C del gen *ABCA1* sólo ha sido reportada en población Amerindia, y ha sido asociada con la aparición de DT2 en población mexicana (Acuña-Alonzo V, Flores-Dorantes T, *et al*, 2010).

Genes relacionados con hipertensión

El gen *ECA* se expande a lo largo de 21 kb, (26 exones y 25 intrones), se localiza en la región cromosómica 17q23, y pertenece al sistema renina-angiotensina (SRA) junto con los genes de la renina, del angiotensinógeno (*AGT*), y de los receptores de tipo I y II de la angiotensina II (*AGTR1* y *AGTR2*). La

principal función de este sistema es la conversión del angiotensinógeno en angiotensina II por parte de las enzimas renina y ECA. El gen de la *ECA*, es una dipeptidil carboxipeptidasa, este gen presenta diversos polimorfismos, uno de los mejor estudiados es el denominado inserción/delección (I/D), el cual consiste en la presencia ó ausencia de 287 pares de bases en el intrón 16 del gen que codifica para esta enzima. El papel central de ECA se encuentra en la conversión de Angiotensina I a Angiotensina II y la degradación de bradiquinina (Hubert C, *et al*, 1991).

El gen (*ET-1*) de la Endotelina-1, péptido vasoconstrictor, expresado en las células endoteliales de los vasos sanguíneos, tiene un polimorfismo común G→T que ocasiona un cambio de aminoácido de lisina a aspargina en 198 [K198N (G/T)], los niveles de Endotelina-1 en plasma han sido relacionados con hipertensión, por lo que se considera un marcador promisorio, aunque su efecto es regulado por la obesidad (Serrano-Ríos, 2005).

VII. Otros factores relacionados con la patogénesis del SM

Trombogénesis. El SM se asocia con un estado protrombótico, aumento del fibrinógeno y del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1). El PAI-1 es un marcador de alteración de la fibrinólisis y aterotrombosis. Un aumento del PAI-1 se ha demostrado en pacientes en enfermedad coronaria y accidentes cerebrovasculares, no existe claridad sobre el valor de agregar las mediciones de estos factores en la práctica clínica para el diagnóstico de SM (Pineda CA, 2008).

Inflamación. Existe evidencia importante de una relación entre el SM y la inflamación. Se ha comprobado que existe una desregulación de adipocinas en los pacientes con SM, al aumentar la resistina y la leptina, aumentan las adipocinas implicadas en el proceso inflamatorio: **PCR** (Proteína C reactiva), **TNF- α** (factor de necrosis tumoral), **IL-6** (Interleucina 6) y **MCP-1** (Proteína-1 Quimioatrayente de Monocitos), disminuyendo las adipocinas con efecto antiinflamatorio como la adiponectina (Restituto AP, 2010).

Al evaluar el papel predictor de riesgo cardiovascular de la PCR, (hsCRP o PCR de alta sensibilidad) y TNF- α y el de otros marcadores de inflamación con riesgo cardiovascular como son: nivel de leucocitos en la biometría hemática, velocidad de eritrosedimentación, citocinas, moléculas de adhesión, (aunque su utilidad clínica todavía es discutible), se encontró que la velocidad de eritrosedimentación y los distintos marcadores de inflamación tuvieron correlación significativa con los accidentes cardiovasculares. Los niveles de hsPCR aumentaban de modo lineal con el número de características de SM, pero además el riesgo relativo de accidentes cardiovasculares era mayor de manera significativa para los enfermos con hsCRP >3 mg/dL (los valores se muestran en el cuadro 9), en cada uno de los grupos según el número de características del SM presentes. Los niveles de PCR elevados y los de lipoproteína-asociada fosfolipasa A2 (LP-PLA2) se asociaban con riesgo CV de manera significativa aún en pacientes con valores normales de LDL (principal lipoproteína asociada con ECV) <130 mg/dL, (Pineda CA, 2008).

Las guías de la American Heart Association (AHA) y el Center for Disease Control (CDC) recomiendan a los médicos la medición de hsPCR, además del perfil lipídico en los individuos con riesgo moderado (riesgo de Framingham 10%-20%) para ECV. La recomendación para filtrar o cribar la población general se deja a discreción del médico. En estas mismas guías se recomienda que la hsCRP no se mida si hay presencia de infección aguda o trauma, y si el valor es >10 mg/dL se repita a las 2 semanas. (Pineda CA, 2008). El cuadro 9 muestra los valores de hsCPR para calcular el riesgo de Framinham (riesgo de sufrir ataque isquémico).

Cuadro 9. Valores hsCPR para evaluar el riesgo de Framinham. Datos tomados de Daniels TF, *et al* 2009

VALORES DE hsCPR PARA EVALUAR EL RIESGO DE FRAMINGHAM DE EVC		
hsPCR	<1 mg/dL	(riesgo bajo)
hsPCR	1-3 mg/dL	(riesgo moderado)
hsPCR	>3 mg/dL	(riesgo alto)

El TNF- α , parece desempeñar un papel importante en la fisiopatogenia de la resistencia a la insulina, es considerada como una citocina inductora de la respuesta inflamatoria. Recientemente se ha comprobado que hay expresión y síntesis en tejidos, como en el músculo esquelético, el músculo cardíaco y el adipocito, en éste es capaz de inhibir la actividad y la expresión de la lipoproteína lipasa, por lo que podría contribuir a la obesidad. (Pineda CA, 2008). Se ha comprobado *in vitro*, que TNF- α es además, capaz de disminuir la función de la insulina a través de la fosforilación en serina del receptor de la insulina. Como ya se menciono antes, esta fosforilación inhibe la actividad de la tirosina cinasa asociada al receptor, con el consiguiente bloqueo de la cascada de señalización. Por otra parte, estudios *in vivo* demuestran que, aunque la expresión del TNF- α

está aumentada en el tejido adiposo en obesos, no lo está en la circulación sanguínea. Las evidencias de que exista una relación entre la expresión de este factor y la resistencia a la insulina son débiles, excepto en los casos de obesidad mórbida. (Pineda CA, 2008; Daniels TF, *et al* 2009).

Existe amplia evidencia de la correlación de marcadores de inflamación, principalmente la hsPCR con el riesgo cardiovascular, pero hay pruebas que son tema de discusión para aprobar su inclusión como factor de riesgo independiente, y por tanto como un criterio adicional del SM, ya que en particular las mujeres presentan altas concentraciones de marcadores inflamatorios como: alta sensibilidad a la proteína C reactiva (hsCRP) comparado con los hombres, además de otros factores como disfunción endotelial y pequeñas LDL densas oxidadas. (Pineda CA, 2008).

Otros parámetros la α -glutamilttransferasa (α -GT) y el ácido úrico, asociados con la disfunción de la apolipoproteína A-1 (Apo A-1) y C-HDL están estrechamente ligados a obesidad (Pineda CA, 2008).

Hiperuricemia. La insulina disminuye la producción de ácido úrico y aumenta su depuración renal. Dentro del estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), se estudiaron los factores que predisponen a hiperinsulinemia, y se halló que la hiperuricemia (> 6.4 mg/dL) se asociaba positivamente con SM, (Ballantyne CM *et al.* 2004).

Estrés. El conocimiento popular asocia el estrés con el riesgo cardiovascular, sin embargo, es difícil medirlo objetivamente, ya que el estrés es un conjunto de elementos complejos. Un meta-análisis de estudios de cohorte sostiene que factores psicosociales como, depresión, ansiedad, pobre apoyo social están asociados con los accidentes cardiovasculares. Maria del Mar Egea G menciona que “El aumento de la frecuencia de niños obesos se debe en un 95% a un cambio en estilo de vida que incluye exceso de ingesta energética en la dieta e incremento del sedentarismo.” Y que “En nuestra sociedad el acto de comer está

asociado con estados anímicos, adquiriendo un valor de gratificación emocional independiente de la necesidad biológica de alimentarse.” (Egea GMM, 2008).

Con la evidencia actual se puede considerar al estrés como un factor de riesgo cardiovascular y asociado con el SM, pero la dificultad de su evaluación hace que no se pueda incluir como criterio del SM. (González Ch A. *et al.* 2004; Pineda CA, 2008).

VIII. Marcadores Bioquímicos, hormonales y moleculares propuestos para diagnóstico de SM en niños

De acuerdo a la relevancia de su función para mantener la homeostasis en el metabolismo de carbohidratos y lípidos, y de su asociación con fenotipos característicos del SM, se proponen los siguientes marcadores bioquímicos, hormonales y moleculares (tablas 1, 2 y 3). Sin embargo, es muy importante mencionar que es necesario realizar estudios clínicos y epidemiológicos que validen la utilidad de estos marcadores en el diagnóstico del SM en niños.

Tabla 1. Marcadores bioquímicos propuestos para el diagnóstico del Síndrome Metabólico en niños.

• Marcadores Bioquímicos	• Valores de referencia
• Glucosa postprandial	• 2 horas de posprandio < 140 mg/dL.
• LP-PLA2 (lipoproteína-asociada fosfolipasa A2)	• Óptimo < 100 mg/dL.; cercano al óptimo 100-129 mg/dL.; limite alto 130-159 mg/dL.; alto 160- 189 mg/dL; muy alto 190 mg/dL.
• IL-6	• Suero: 12.7 pg/mL • Plasma: 13 pg/mL
• TNF- α	• 100-186 pg/mL
• hsPCR (alta sensibilidad a Proteína C reactiva)	• Riesgo bajo: \leq 1.0 mg/L.; riesgo intermedio: 1.0-3.0 mg/L.; riesgo alto > 3.0 mg/L.
• MCP-1 (Proteína-1 Quimioatrayente de Monocitos) \uparrow	•
• Glutamyltransferasa (α -GT)	• Mujer: 1-70 U/L * • Hombre: 1-94 U/L *
• Apo B	• 52-163 μ g/ dL.*
• Apo A1	• 119-240 mg/dL.
• Ac. Úrico	2.9 a 7.1 mmol/L.
• HMGB1 (Proteína de alta movilidad grupo B1)	•
• ECA (enzima convertidora de angiotensina)	• 9-67 U/L.

Tabla 2. Marcadores hormonales propuestos para el diagnóstico del Síndrome Metabólico en niños

Marcadores hormonales	Valores de referencia
• Insulina en ayuno • postprandial	• Ayuno: 5 - 15 μ U/ml. Posprandial: 50-200 μ U/mL* • Hiperinsulinismo: ≥ 10 μ UI/mL en Tanager 1 y 2; ≥ 15 μ UI/mL en Tanager 3 a 5
• Adiponectina ↓	Mujeres 3.75 a 23.5 μ g/mL * Hombres: 0.84 a 16.5 μ g/mL *
• Resistina ↑	•
• Leptina ↑↓	• Hombres: 3.8 \pm 1.8.ng/ml, • Mujeres: 7.4 \pm 3.7 ng/ml
• Cortisol ↑	• De 8-12 hrs: 5 a 25 g/dL. • De 12 - 20 hrs: 5-15 g/dL. • De 20-8 hrs: 0-10 g/dL. • Cortisol libre: 20 a 70 g/24 h.
• T3 libre ↓	• 2.4- 4.2 pg/mL. ó 3.7- 6.5 pmol/L
• T4 libre ↓	• 0.7 -1.24 ng/dL. ó 9.0 -16 pmol/L
• Tiroglobulina ↓	0-60 ng/mL (quimioluminiscencia) *

Tabla 3. Marcadores moleculares propuestos para el diagnóstico de SM en niños

Gen	Proteína	Expresión/función	Polimorfismos conocidos
FTO 16 (16q12.2)	FTO	Codifica para una dimetilasa de ácidos nucleicos dependiente de 2- oxoglutarato, controla la ingesta de alimentos.	rs9939609
UCP1 4q28-q31	UCP1	Tejido Adiposo marrón/ Regulación de la termogénesis por desacoplamiento de la fosforilación oxidativa	-3826A/G
PPARγ 3 (3p25, p24)	PPAR γ -1	Principalmente en tejido Adiposo y menos en hígado, músculo esquelético, monocitos, macrófagos, colon y placenta. Participa en la diferenciación de adipocitos y expresión de varios genes.	Pro12Ala
ADR-β3 1p36.11	Receptor β 3	Tejido. Adiposo marrón y blanco/	Trp64Arg
ADR-β2 5p31-q32	Receptor β 2	Tejido adiposo blanco/ receptor lipolítico asociado con hipertensión y/o obesidad, sin embargo se han encontrado resultados contradictorios.	Gln27Glu Arg16Gly
CAPN-10 2q37.3	Calpaína-10 (Cisteín proteasa)	Todos los tejidos. Dependiente de Ca/probable participación en la regulación de secreción y acción de la insulina y en la producción hepática de glucosa	SNP-19, SNP-43, SNP-63,
ABCA 1 9q31.1	Ttransportador de unión de ATP A1	El cual está involucrado en el flujo de colesterol de los macrófagos a c- HDL.	R230C
ECA 17q23.3	ECA	Proteína que hidroliza a la angiotensina I en angiotensina II, un potente vasopresor. Importante en la regulación de la presión sanguínea y el balance de electrolitos	inserción y deleción de 250 pb en el intrón 16
ET-1 1p34.3	ET-1 (endotelina-1)	Péptido vasoconstrictor producido por las células endoteliales de los vasos sanguíneos. Su efecto es regulado por la obesidad.	G→T cambio de aminoácido de lisina a aspargina en 198 [K198N(G/T)],

IX. Propuesta de protocolo a seguir para el diagnóstico temprano de SM en niños

1º Evaluación antropométrica y PA de acuerdo a su edad sexo, estado de desarrollo y etnia.

2º Investigación de antecedentes familiares y perinatales de SM, DTM2, ECV, HTA y/o obesidad (Historia Clínica), así como estilo de vida y hábitos alimenticios.

3º Pruebas de laboratorio sugeridas por la ATPIII en busca de parámetros alterados de acuerdo a su edad sexo, estado de desarrollo y etnia. Y pruebas de laboratorio sugeridas en la tabla 2 y 3.

4º Elegir los marcadores moleculares (tabla 3) relacionados con los parámetros (que presenten alteración con respecto a los valores de referencia) de los factores de riesgo para SM.

- ✓ Si el factor obesidad esta presente: *PPAR γ* , *FTO*, *UCP1*, *ADR- β 3*, *ADR- β 2*.
- ✓ Si hay resistencia a la insulina/hiperinsulinemia y/o alteración en el metabolismo de carbohidratos (Índice HOMA 2 – 3; ≥ 10 μ UI/mL en Taner 1 y 2; ≥ 15 μ UI/mL en Taner 3 a 5) está presente, buscar alteraciones en los genes: *PPAR γ* , *CAPN 10*.
- ✓ Si hay dislipidemia (triglicéridos ≥ 130 mg/dL, c-HDL < 40, c-LDL ≥ 130 mg/dL, Ácidos grasos libres (AGL) No esterificados, en plasma 2.8- 16.8 mg/dL.) y/o ECV está presente buscar alteraciones en los genes: *ABCA1*, *PPAR γ* .
- ✓ Si hay hipertensión arterial (promedio de tres mediciones a diferentes tiempos \geq P 95) está presente, buscar alteraciones en los genes: *ECA*, *ADR- β 2*.

X. Discusión

La importancia de realizar el diagnóstico de SM radica en que cuando está presente en un paciente, es indicador de un elevado riesgo cardiovascular y/o de presentar DT2 en un futuro cercano y es una alerta para mantener la vigilancia del paciente. La presente revisión muestra que no existe un consenso en cuanto a los parámetros que deben tomarse en consideración o de los puntos de corte, por ejemplo, los referentes a la circunferencia abdominal en las poblaciones amerindias; así, en el caso de la población infantil el diagnóstico de SM se torna más complicado en el sentido de que por el propio desarrollo de los niños los parámetros no tienen puntos de corte o no son los mismos que en la población adulta, debiéndose realizar adecuaciones como es calcular percentiles en algunos marcadores (PA, perímetro abdominal, IMC entre otros). Otra complicación del diagnóstico de SM en niños, es el número de factores que deben tomarse en cuenta, de esta manera han surgido diversas definiciones como la de Cook, De Ferranti, la de la OMS o de la IDF, y que a nivel epidemiológico pueden causar controversia en cuanto a variaciones en la prevalencia de acuerdo al criterio empleado para su diagnóstico.

La estrategia que se propuso en este trabajo de actualización es la presentación de marcadores bioquímicos, hormonales y moleculares tendientes a identificar a los pacientes pediátricos con SM a través de parámetros que no sean dependientes de la etapa de su desarrollo, lo cual permitirá elegir la terapia individual adecuada, ya sea farmacológica, cambio de estilo de vida y/o supresión de factores predisponentes, que promuevan la fisiología adecuada.

Los marcadores propuestos tomaron como base la fisiopatología del SM, la cual se encuentra en constante estudio. De esta manera se tomaron en consideración aquellas moléculas que participan en el metabolismo de lípidos y que se encuentran alteradas en este síndrome y entre las que se encuentran: LP-PLA2, ApoB, ApoA1, las hormonas leptina, adiponectina y resistina. La disfunción en el metabolismo de lípidos provoca cambios en el metabolismo de carbohidratos, ocasionando entre otros eventos disminución de la captación de glucosa, disminución de la secreción de insulina y

aumento en la síntesis de triglicéridos, por lo que se sugiere llevar a cabo una curva de tolerancia a la glucosa, determinaciones de insulina y ácido úrico.

Existen otros aspectos relevantes como la participación de la respuesta inflamatoria en SM, la cual puede ser monitoreada a través de la hsPCR, concentraciones de IL6 y TNF- α . No menos importante y que nos indican la participación de la herencia en la aparición de SM son los SNPs de genes relacionados con fenotipos del SM, por ejemplo con el origen de la obesidad como el caso del gen *FTO* rs9939609, o de la inserción/delección en el intrón 16 de la *ECA* que se relaciona con hipertensión, o en cambios originados en el gasto energético, el gen *UCP1* con el SNP, 3826 A/G., o modificaciones en el metabolismo de carbohidratos y los polimorfismos del gen de *CAP10*, SNP-19, SNP-43, SNP-63.

Es importante señalar que los avances en las técnicas genómicas (para el estudio del transcriptoma, exoma, metaboloma, proteoma, entre otros.) nos permitirán ir descubriendo nuevos marcadores que podrán ser agregados a los propuestos y permitirán realizar un diagnóstico oportuno de SM en niños y conocer la causa de la alteración en su metabolismo.

Resulta evidente la necesidad de continuar investigando con el propósito de establecer un consenso para el diagnóstico oportuno y certero del SM en niños, así se podrán establecer programas de salud con fines preventivos que eviten su aparición y con ello el riesgo de presentar en un futuro DT2 o ECV.

XI. Conclusiones

- El incremento de los casos de SM en la edad pediátrica, indica que tanto los factores genéticos (intrínsecos) como los medioambientales (extrínsecos) interactúan en la predisposición y desarrollo del SM.
- Es importante la identificación oportuna de los factores de riesgo: obesidad, dislipidemia, resistencia a la insulina y metabolismo alterado de los carbohidratos, para el diagnóstico de SM en la población infantil considerando alteración de los valores establecidos como normales por edad, sexo y etnia.
- Los marcadores bioquímicos, hormonales y moleculares contribuyen al diagnóstico oportuno de SM ya que se encuentran muy relacionados con la fisiopatología del SM.
- Los marcadores moleculares con mayor probabilidad de estar relacionados con el SM son aquellos involucrados en el metabolismo de los carbohidratos, la obesidad, la hipertensión arterial y el metabolismo de los lípidos medidos en percentiles, además de marcadores relacionados con otros factores de riesgo como los marcadores de inflamación, TNF- α , IL-6 y hsPCR.
- Los marcadores bioquímicos que se proponen son: glucosa postprandial, insulina en ayuno. LP-PLA2, Apo B, ApoA1, α -GT, HMGB1.
- Los marcadores hormonales que se proponen son: adiponectina, resistina, leptina, cortisol, T3, T4, tiroglobulina y catecolaminas.
- Los marcadores moleculares que se proponen para apoyar el diagnóstico de SM son: rs9939609 del gen *FTO*, 3826 A/G *UCP1*, Pro12Ala de *PPAR γ* , *trp64Arg* *ADR- β 3*, *gln27gly* y *arg16gly* de *ADR- β 2*, *SN-19*, *SN-43* y *SN-63* de *CAPN10*, I/D del intrón 16 del gen de *ECA*; R230C de *ABCA1* y K198N(G/T) de *ET-1*.

- Es necesaria una campaña de reeducación alimenticia a nivel familiar y escolar, que detenga la aparición del SM infantil.
- Es necesaria una campaña de fomento de la actividad física a nivel familiar y escolar, que detenga la aparición del SM en la edad pediátrica.
- Es necesario seguir trabajando en el establecimiento de los criterios específicos por edad, sexo y etnia, para el diagnóstico del SM en la población pediátrica.

XII. Referencias bibliográficas

-
- Acosta García E. **Vigencia del Síndrome Metabólico.** Acta Bioquím Clín Latinoam 2011; 45:423-30.

 - Acuña-Alonzo V, Flores-Dorantes T, *et al.* **A functional ABCA1 gene variant is associated with low HDL-cholesterol levels and shows evidence of positive selection in Native Americans.** Human Molecular Genetics. 2010; 19, No. 14: 2877–2885.

 - Agudelo Ochoa GM y Arias Arteaga R. **Prevalencia del síndrome metabólico en niños y adolescentes escolarizados del área urbana de la ciudad de Medellín.** Universidad de Antioquia, Colombia. Latreia 2008; 1: 260-270.
-
- Aguilar- Salinas CA. **Las enfermedades crónicas no transmisibles: El principal problema de salud en México.** Departamento de Endocrinología y Metabolismo Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición. ENSANUT 2012.

 - Aguilar-Salinas CA., Canizales-Quinteros S, Rojas-Martínez R, García-García E, Olaiz-Fernández G, Gómez-Pérez FJ. y Tusié-Luna MT. **Colaboraciones exitosas entre tres instituciones mexicanas en el estudio de las dislipidemias, la obesidad y la diabetes.** Gac Méd Méx 2007; 5: 355

 - Alcivar Bravo IA y Cevallos Vélez ÁJ **Incidencia De Síndrome Metabólico En Los Alumnos De La Escuela Juan Benigno Vela De La Parroquia Crucita.** Portoviejo-Manabi-Ecuador. 2011. Tesis doctoral.
-
- Alemán G, Torres N y Tovar A. **PPARS en el desarrollo de obesidad y resistencia a la insulina.** Rev Invest Clin. 2004; 56 supl 3: 351-367.

 - Allemand- Jender D I'. **Clínical diagnosis of metabolic and cardiovascular risks in overweight children: early development of chronic diseases in the obese child.** International Journal Obesity. 2010; 34: 532 – 536. Macmillan Publishers Limited.
-
- Argente JGÁ. Martos-Moreno MH. **Mesa Redonda: El tejido adiposo como glándula endocrina. Obesidad y síndrome metabólico.** Bol Pediatr 2006; 46: 269-274.

- Artola M S., Duelo M M., Escribano C E. **Síndrome metabólico**. Rev Pediatr Aten Primaria. 2009; 11 Supl 16: 259-277.
- Aregullin-Eligio EO, Alcorta-Garza MC. **Prevalencia y factores de riesgo de hipertensión arterial en escolares mexicanos: caso Sabinas Hidalgo**. Salud Publica Mex 2009; 51:14-18.
- Arrigo T, Chirico V, Salpietro V, Munafò C, Ferraù V, Gitto E, Lacquaniti A, Salpietro C. **High-mobility group protein B1: a new biomarker of metabolic syndrome in obese children**. Eur J Endocrinol. 2013; 15; 631-8.
- Balas-Nakash M, Villanueva-Quintana A, Tawil-Dayana S, Schiffman-Selechnik E, Suverza-Fernández A, Vadillo-Ortega F, Perichart-Perera O. **Estudio piloto para la identificación de indicadores antropométricos asociados a marcadores de riesgo de síndrome metabólico en escolares mexicanos**. Bol Med Hosp Infant Mex.2008: 100-110. **Medigraphic** Artemisa
- Barrio R y López-Capapé. **Obesidad y síndrome metabólico en la edad pediátrica**. XXIV. Jornada de Pediatría de Gipuzkoa. Gipuzkoako XXIV. Pediatría Jardunaldia. Octubre de 2007.
- Benn M. **Apolipoprotein B levels, APOB alleles, and risk of ischemic cardiovascular disease in the general population, a review**. Atherosclerosis 2009; 206:17-30.
- Boney ChM., Verma A, Tucker R and Vohr BR. **Metabolic Syndrome in childhood: Association with birth weight, maternal obesity and gestacional Diabetes Mellitus**. Pediatrics 2005; 115; 1542.
- Bouchard C. **Childhood obesity: are genetic differences involved?** Am J Clin Nutr.2009; 89 (suppl.) USA.
- Bouchard C RT, Lemieux S, Despres JP, Perusse L and Rao DC. **Major gene for abdominal visceral fat area in the Quebec Family Study**. Int J Obes Relat Metab Disord. 1996; 20: 420-27.
- Brassat E and Sévertine Ch. **Epigenetics and transgenerational inheritance**. Genome Biology 2013; 14: 306.
- Burrows AR, Leiva BL, Weistaub G, Ceballos SX, Gattas ZV, Lera ML, Albala BC. **Síndrome metabólico en niños y adolescentes: asociación con sensibilidad insulínica y con magnitud y distribución de la obesidad**. Rev Méd Chile 2007; 135: 174-181.

- Burrows AR. **Síndrome metabólico En niños y adolescentes.** Arch Latin Nefr Ped 2008; 8.
 - Cachofeiro V. **Comentarios bibliográficos.** Clin Invest Arterioscl 2009; 21: 83-6.
 - Camarillo-Romero E, Domínguez-García MV, Amaya-Chávez A, Huitrón-Bravo G, Majluf-Cruz A. **Dificultades en la clasificación del síndrome metabólico. El ejemplo de los adolescentes en México.** Salud Pública Méx 2010; 52: 524-527.
 - Cárdenas-Villarreal VM, López-Alvarenga JC., Bastarrachea RA., Rizo-Baeza MM, Cortés-Castell E. **Prevalencia del síndrome metabólico y sus componentes en adolescentes de la Ciudad de Monterrey, Nuevo León.** Arch Cardiol Méx 2010; 80: 19-26.
 - Carranza Madrigal JM, López Correa S. **El síndrome metabólico en México.** Med Int. Mex 2008; 24 (4):251-61.
-
- Carrillo-Esper R., Sánchez-Zuñiga MDJ., Elisondo-ArguetaS. **Síndrome Metabólico.** Revista de la Facultad de Medicina. UNAM. 2006: 49; 98-104.
 - Carvajal K, Hernández-Esquivel ML y Moreno-Sánchez R. **PPARs, síndrome metabólico y enfermedad cardíaca.** Arch Cardiol Mex 2007; 77: 66-76.
 - Daniels TF., Killinger KM., Michal JJ., Wright RW. and Jiang Z. **Lipoproteins, cholesterol homeostasis and cardiac health.** Int. J. Biol. Sci. 2009; 5: 474-488.
 - Dasso, A; Ramírez, E; Runzer, F; Schiafino, F; Lister, P; Acarley, A; Medina, J; Franco, J; Falconi, R.y Lizaraso. S, **Incidencia del síndrome metabólico en adolescentes de 12 a 17 años del distrito de Ate-Vitarte de Lima metropolitana 2005;** Revista Horizonte Médico 2007.
 - Deprés JP, Lamarche B, Mauriége P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S and Lupien PJ. **Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease.** N Eng Med. 1999; 334:952-57.
 - De Simone G, Devereux RB, Chinali M, Best LG, Lee ET, Galloway JM y Resnick HE. **Pronostic Impact of metabolic syndrome by different definitions in a population with high prevalence of obesity and diabetes.** Diabetes Care 2007; 30: 1851-1856.
-

- Deng S, Zhu G, Liu F, Zhang H, Qin X, Li L, Zhiyi H. **CYP4F2 gene V433M polymorphism is associated with ischemic stroke in the male Northern Chinese Han population.** Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2010; 34: 664-8.
- (Duvnjak L and Duvnjak M. **The metabolic syndrome an ongoing story.** JPP. 2009; 60: 19-24.)
- Egea Gil M M. **Obesidad marcadores inflamatorios y Síndrome Metabólico en niños de la zona de Úbeda (Jaén).** Tesis doctoral. Departamento de Bioquímica, Biología Molecular e Inmunología. Universidad de Granada. España. 2008.
- European Society of Hypertension (ESH). **European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension 2003.**
- Eyzaguirre F, Silva R, Román R, Palacio A, Cosentino M, Vega V y García H. **Prevalencia de síndrome metabólico en niños y adolescentes que consultan por obesidad.** Rev Med Chile 2011; 139: 732-738.

- Fernández M, Acosta M, Airaudo C Fernández J, Ferrero R, Javiel G, Pena A, Simonelli B, Soto E, Vitarella G, Mimbacas A. **Estudio comparativo de prevalencia del gen de la ECA en muestras de diabéticos y población general.** Rev Med Urug 2009; 25: 110-115.
- Fernández-Montero A, Beunza JJ, Bes-Rastrollo M, Barrio MT., De la Fuente-Arillaga C, Moreno-Galarraga L, Miguel A. Martínez-González MA. **Validity of self-reported metabolic syndrome components in a cohort study.** Elsevier España. In Gaceta Sanitaria 25:303-307.

- Gaillard T, Schuster D, Osei K. **Metabolic syndrome in Black people of the African diaspora: the paradox of current classification, definition and criteria.** Ethn Dis. 2009 Spring;19: 1-7.
- Gonçalves Campana EM, Araújo Brandão A, Pozzan R, França M de F, Lopes Fonseca F, Pizzi OL, Campos Magalhães ME, Viana de Freitas E y Pires Brandão A. **Presión Arterial en Jóvenes como Marcador de Riesgo Cardiovascular en Jóvenes Estudio de Rio de Janeiro.** Arq Bras Cardiol 2009; 93: 639-647.

- González-Chávez A. **Factores de riesgo cardiovascular asociados a obesidad abdominal en adultos parentemente sanos.** Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2008; 46: 273-279.

- González Ch A., Lavalle G F. y Ríos González JJ. **Síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular. Criterios clínicos aplicables a la práctica médica.** Ed. Escuela de Medicina. Universidad Anáhuac. México, 2004.

- González-Chávez y *et al* **Prevalencia del síndrome metabólico.** Rev Med Hosp Gen Mex 2008; 71: 11-19.
- González- sánchez JL. **Genética del Síndrome Metabólico.** Tesis Doctoral Universidad Complutense de Madrid Facultad de Farmacia. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II. Madrid, España 2003.
- Gronda MN. **Diagnóstico del Síndrome Metabólico en niños obesos.** Monografía 2006. España. Grundy Scott M., Brewer H B, Cleeman J I, Smith SC., Lenfant C, for the Conference Participants. **Definition of Metabolic Syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart. Association Conference on Scientific Issues Related to Definition.** Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004;24:13-18.
- Groop L. **Genetics of the metabolic syndrome.** Br J Nutr. 2000; 83 suppl 1: 39-48.
- Groop L, Forsblom C, Lehtovirta M, Tuomi T, Karanko S, Nissen M, Ehrnstrom BO, Forsen B, Isomaa B, Snickars B and Taskinen MR. **Metabolic consequences of a family history of NIDDM (The Botnia Study).** Diabetes 1996; 45: 1585-93.
- Guía ALAD “**Diagnostico, control, prevención y tratamiento del Síndrome Metabólico en Pediatría.**” Consenso ALAD. Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes. VOL. XVII - N° 1 - Año 2009. Editores: Dr. Rosas Guzmán J Dra. Torres Tamayo M (México), Dr. Calzada León R (México).
- Hanson MA., Low FM. and Gluckman PD. **Epidemiología epigenética: el renacimiento de la herencia “blanda”.** Ann Nutr. Metab 2011; 58: 8–15.
- Holst-Schumacher I, Núñez-Rivas H, Monje Rojas R, and Barrientes-Santamaría M. **Components of the Metabólic syndrome among a sample of the overweight and obese Costa Rican schoolchildren.** The United Nations University. Food and Nutritión Bulletin 2009; 30.
- Hubert C, Houot AM, Corvol P, Soubrier F. **Structure of the angiotensin I-converting enzyme gene. Two alternate promoters correspond to**

evolutionary steps of a duplicated gene. J Biol Chem 1991; 266 supl 23: 15377-83.

- Huerfano T, Gómez E, Vecchionacce H, Lares M y Contreras F. **Angiotensina II y PCR en pacientes con síndrome metabólico e hipertensión.** Diabetes Internacional 2012; IV: 21-25.
- Isordia-Salas I, Santiago-German D, Rodríguez-Navarro H, Almaráz-Delgado M, Leañós-Miranda A, Anaya-Gómez F, Borrayo-Sánchez G and Maijuf-Cruz A. **Prevalence of the Metabolic Syndrome Components in an urban Mexican sample: Comparison between two classifications.** Experimental Diabetes Research 2012; 8 p.
- Jin X., Zeng F., Zhang N., Huang T., Meng Q. and Liu Y. **Association of Sterol Regulatory Element binding Transcription Factor Gene Polymorphisms with Ischemic Stroke.** The Journal of International Medical Research 2012; 40: 157 – 166.
- Jover A, Corbella E, Muñoz A, Millán J, Pintó X, Mangas A, Zúñiga M, Pedro-Botet J, Hernández-Mijares A. **Artículo original: Prevalencia del síndrome metabólico y de sus componentes en pacientes con síndrome coronario agudo.** Elsevier España, In Revista Española de Cardiología 2011; 64: 579-586.
- Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, and Chrousos G. **SINDROME METABÓLICO: Definiciones y Controversias.** BMC Medicine 2011; 9: 48.
- Koutsovasilis A, Protopsaltis J, Triposkiadis F, Kokkoris S, Milionis HJ., Zairis MN., Skoularigis J, Koukoulis G, Korantzopoulos P, Melidonis A and Foussas SG. **Comparative Performance of Three Metabolic Syndrome Definitions in the Prediction of Acute Coronary Syndrome.** Inter. Med 2009; 48:179-187.
- Liu F, Zhiyi H, Deng S, Zhang H, Li N and Xu J. **Association of adiponectin gene polymorphisms with the risk of ischemic stroke in a Chinese Han population.** Mol Biol Rep 2011; 38:1983–1988.
- Lloyd LJ, Langley-Evans SC and McMullen S. **Childhood obesity and risk of the adult metabolic syndrome: a systematic review.** International Journal of Obesity 2012; 36: 1–11. Macmillan Publishers Limited.
- Maksimovic M Z, Vlajinac H D, Radak D J, Marinkovic J M and Jorga J B. **Prevalence of the metabolic syndrome in patients with carotid disease according to NHLBI/AHA and IDF criteria: a cross-sectional study.** Cardiovascular Disorders 2012; 12: 2.

- Martínez de Morentin B.E, Rodríguez M.C, y Martínez J.A. **Síndrome Metabólico, resistencia a la insulina y metabolismo tisular.** Endocrinol Nutr 2003; 50: 324-33.
- Mirrakhimov AE, Kerimkulova AS, Lunegova OS, Moldokeeva ChB and Zaleskaya Y V. **An association between TRP64ARG polymorphism of the B3 adrenoreceptor gene and some metabolic disturbances.** Cardiovascular Diabetology 2011, 10: 89.

- Meis SB, Schuster D, Gaillard T. and Osei K. **Metabolic syndrome in nondiabetic, obese, first-degree relatives of African American patients with type 2 diabetes: African American triglycerides-HDL-C and insulin resistance paradox.** Ethn Dis. 2006; 16: 830-6..
- Mendivil-Anaya CO.,Sierra-Ariza ID. **Acción insulínica y resistencia a la insulina: aspectos moleculares.** Rev Fac Med univ Nal Colomb. Universidad de Colombia.2005.
- Merino P, Schulin-Zeuthen C, Codner E. **Diagnóstico del Síndrome de Ovario Poliquístico: nuevos fenotipos, nuevas incógnitas.** Rev Méd Chile 2009; 137: 1071-1080.
- Morlett Chávez J, Esquivel T, Flores Pedraja I, Zugasti Cruz A, De la Cruz Galicia G y Cepeda Nieto AC. **Marcadores moleculares para el diagnóstico temprano de la Diabetes Mellitus.** Universidad Autónoma de Coahuila, Unidad Saltillo. 2008.
- Múnera NE, Uscátegui RM, Parra BE, Manjarrés LM, Patiño F, Velázquez CM, Estrada A, Bedoya G, Parra V, Muñoz AM, Orozco AC y Agudelo GM. **Factores de riesgo ambientales y componentes del Síndrome Metabólico en adolescentes con exceso de peso.** Biomédica 2012; 32: 77-91.
- Nirav R. Braverman E R. **Measuring adiposity in patient; The utility of Body mass index (IMC), percent body fat, and leptin.** Aga Khan University. Pakistan 2012; 4. Ed. Qamanuddin Nizami.
- Nogueiras R. **Resistina: Una Nueva Hormona Expresada en el Tejido Adiposo.** Obesidad 2005, 3 supl 4: 1942-11.

- Oquendo de la Cruz Y, Piñeiro Lamas R, Duarte MC, Guillen Dosal A. **Síndrome metabólico en niños y adolescentes hipertensos obesos.** Revista Cubana de Pediatría 2010; 82: 31-40.

- Palacios C, Pérez CM, Guzmán M, Ortiz AP, Ayala A, and Suárez E. **Association between adiposity indices and cardiometabolic risk factors among adults living in Puerto Rico.** Public Health Nutr 2011; 14: 1714–1723.
 - Pérez CM., Ortiz AP, Guzmán M, and Suárez E. **Distribution and Correlates of the Metabolic Syndrome in Adults Living in the San Juan Metropolitan Area of Puerto Rico.** P R Health Sci J 2012; 31: 114–122.
 - Pineda CA. **Síndrome metabólico: definición, historia, criterios.** Colombia Med Cali 2008; 5: 1657-9534.
 - Ramírez-Vargas E, Arnaud-Viñas MR, Delisle H. **Prevalencia del síndrome metabólico y su asociación con estilo de vida en hombres adultos de Oaxaca, México.** Salud Pública Mex 2007; 49: 94-102.
 - Reaven GM. Diabetes 1988; 37: 1595-1607.
 - Restituto Aranguibel P. **Estudio de la diada CD40/CD40L y su regulación por la adiponectina en el Síndrome Metabólico.** Tesis doctoral, Universidad de Navarra. Pamplona, España 2010.
 - Rivera JA, Irizarry LM, González-de Cossío T. **Overview of the nutritional status of the Mexican population in the last two decades.** Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca Morelos, México. 2009; 51: 5644-5656.
 - Saffari F, Jalilolghadr S, Esmailzadehha N, Azinfar P. **Metabolic syndrome in a sample of the 6- to 16-year-old overweight or obese pediatric population: a comparison of two definitions.** Ther Clin Risk Manag.2012; 8: 55-63.
-
- Santos M. JL. **Sistema leptina-melanocortinas en la regulación de la ingesta y el peso corporal.** Rev Méd Chile 2009; 137: 1225-1234.
 - Savage DB, Tan G, Acerini CL, Jebb SA, Agostini M, Gurnell M, Williams RL, Umpleby A M, Thomas E L, Bell JD, Dixon AK, Dunne F, Boiani R, Cinti S, Vidal-Puig A, Karpe F, Chatterjee V. K and O’Rahilly S. **Human Metabolic Syndrome Resulting From Dominant-Negative Mutations in the Nuclear Receptor Peroxisome Proliferator–Activated Receptor-γ.** Diabetes 2003; 52:910–917.
-
- Serrano Rios M., Coro J.F., Carrero R. y Gutierrez Fuentes J.A. **The Metabólic Syndrome at de Beginning of the XXI st Century. A Genetic and Molecular approach.** España, 2005. Ed. ELSEVIER S.A.

- Shaibi G Q, Cruz M L., Weigensberg M J, Toledo-Corral C M., Lane Ch J, Kelly L A, Davis J N, Koebnick C, Ventura E E, Roberts Ch K. and Goran M I. **Adiponectin Independently Predicts Metabolic Syndrome in overweight Latino Youth.** The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2007; 92: 1809-1813.
- Sheng B. **Dorsomedial hypothalamic NPY modulation of adiposity and thermogenesis.** Physiology & Behavior 121 2013: 56–60.
- Centro estatal de información en Salud. **Síndrome Metabólico.** Marzo 2006.
- Srinivasa NR, Gurumurthy P, Gururajan P, Sarasa Barathi A, Kirthivasan V, Saibabu R, and Cherian K.M. **Comparación between serum insulin levels and its resistance with biochemical, clinical and anthropometric parameters in South Indian children and adolescents.** Ind J Clin Biochem 2011; 26: 22-27.
- Sumner, AE. **Ethnic Differences in Triglyceride Levels and High-Density Lipoprotein Lead to Underdiagnosis of the Metabolic Syndrome in Black Children and Adults.** J Pediatr 2009; 155: 1-10.
- Sun H J, and Jaeseong J, **Linkage of Epidemiologic Evidence With the Clinical Aspects of Metabolic Syndrome.** <http://dx.doi.org/10.4070/kcj>. 2012; 42: 371 .Print ISSN 1738-5520.
- Takashi S, Satoshi I, Atsushi A, Hiroyuki U, Yasuo O, Koichi Y and Ito H. **Age-Associated Increase in Abdominal Obesity and Insulin Resistance, and Usefulness of AHA/NHLBI Definition of Metabolic Syndrome for Predicting Cardiovascular Disease in Japanese Elderly with Type 2 Diabetes Mellitus.** Gerontology 2010; 56: 141–149.
- Tenenbaum A., Motro M., Fizman EZ. **Dual y pan-peroxisome los receptores activados por el proliferador (PPAR) co-agonism: el bezafibrate lecciones** Cardiovascular Diabetology 2005:
- The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention. Department of Health and Human Services. National Institute of Health, National High Blood Pressure Education Program (NIH,NHBPEP 2003) **Detection and Treatment of High Blood Pressure.**US 2003. [en línea].
- Todur SP, Ashavaid TF. **Association of CETP and LIPC Gene Polymorphisms with HDL and LDL Sub-fraction Levels in a Group of Indian Subjects: A Cross-Sectional Study.** Indian J Clin Biochem. 2013; 8:116-23.

- Vila G, Riedi M, Anderwald Ch, Resl M, Handisurya A, Clodi M, Prager G, Ludvik B, Krebs M, and Luger A. **The relationship between insulin resistance and the cardiovascular biomarker growth differentiation factor-15 in obese patients.** *Clinical Chemistry* 2011; 57: 309- 316.
 - Rhee K E., Phelan S, and McCaffery J. **Early Determinants of Obesity: Genetic, Epigenetic, and In Utero Influences.** *International Journal of Pediatrics.*2012.
 - Weiss R, Dziura J, Burgert TS y *et al* **Obesidad y Síndrome Metabólico en Niños y Adolescentes.** *New England Journal of Medicine* 2004; 350:2362-2374.
 - Winer JC, Zern TL, Taksali SE, Dziura J, Cali A MG, Wollschlager M, Seyal AA, Weiss R, Burgert TS and Caprio S. **Adiponectin in Childhood and Adolescent Obesity and Its Association with Inflammatory Markers and Components of the Metabolic Syndrome.** *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4415–4423.
 - www.omim.org consultado el 4 de noviembre de 2013.
 - Wojciechowski P., Lipowska A., Rys P., Ewens K.G., Franks S., Tan S., Lerchbaum E., Vcelak J., Attaoua R., Straczkowski M., Azziz R., Barber T M., Hinney A., Obermayer-Pietsch B., Lukasova P., Bendlova B., Grigorescu F., Kowalska I., Goodarzi MO. Strauss J F., McCarthy MI. and Malecki MT. **Impact of *FTO* genotypes on BMI and weight in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis.** *Diabetologia.* 2012:2636-45.
-