



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
"DR. EDUARDO LICEAGA"

"CORRELACIÓN ENTRE MARCADORES
ANTROPOMÉTRICOS Y FACTORES DE RIESGO
CARDIOVASCULAR EN PACIENTES PREPUBERALES
(ESTUDIO PILOTO)"

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA
SUBESPECIALIDAD DE:
ENDOCRINOLOGÍA

P R E S E N T A:

DRA. MIRIAM JALPILLA BARAJAS

DIRECTOR DE TESIS:
DR. VALENTÍN SÁNCHEZ PEDRAZA

JEFE DEL SERVICIO
ISMAEL JAVIER CHAVIRA LOPEZ
(2014)



DR. EDUARDO LICEAGA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Te dedico este esfuerzo Papá Vicente,
por ser un eslabón fundamental en mi vida...

También a mis amigos David, Talía, Mayra, Nadita, Ame, Víctor
por qué a través de su lealtad
tengo una familia.

A mi Universidad Nacional Autónoma de México
por seguirme formando como un científico
y a mi hospital el General de México por darme la oportunidad
de concluir este sueño.

ÍNDICE

Resumen.....	4
Antecedentes.....	5
Planteamiento del problema.....	15
Justificación.....	16
Hipótesis.....	17
Objetivos.....	17
Metodología.....	18
Tamaño de la muestra.....	19
Análisis estadístico.....	23
Resultados.....	24
Discusión.....	28
Conclusión.....	29
Bibliografía.....	30

RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en pacientes con DM, el sobrepeso y la obesidad son factores subyacentes de riesgo cardiovascular y en los últimos años, han aumentado la especulación sobre cuál es la medida antropométrica con mayor capacidad de discriminar entre las personas con un alto riesgo cardiovascular. El índice de masa corporal, utilizado por la OMS para definir la gravedad de sobrepeso y la obesidad entre la población prepuberal, ha sido durante muchos años el estándar en los trabajos de investigación para clasificar la obesidad y el sobrepeso, así como su relación con los diversos factores de riesgo cardiovascular.

Objetivos: Establecer la correlación entre marcadores antropométricos y factores de riesgo cardiovascular en pacientes prepuberales

Material y métodos: se incluyeron niños con IMC > a la percentila 95 (grupo de intervención), se les tomarán muestras sanguíneas para determinación de BH, QS, ES, PFH y EGO así como curva de tolerancia a la glucosa en ayuno.

Resultados: Se incluyeron 20 paciente escolares que aún no presentaban brote puberal siendo su media de edad de 9.5 años, en total fueron 3 niñas y 17 niños, la media de peso fue de 57.45 kg, la media del IMC fue de 29.11, de la misma manera su circunferencia de cintura, cadera y por lo tanto del índice de cintura cadera rebasa los rangos normales. Hay una correlación positiva entre IMC y triglicéridos, glucosa basal y glucosa a los 60 minutos. Sin embargo observamos una correlación negativa con la glucosa a los 90 minutos. El 25% de los pacientes con obesidad ya contaban con glucosa en ayuno alterada con una media de $101,60 \pm 2,510$, correspondiendo a un 25% de la población estudiada con alteraciones en el metabolismo de la glucosa.

Conclusiones: La mayor correlación encontrada entre los diferentes marcadores antropométricos que podemos utilizar fácilmente en la clínica para determinar riesgo cardiovascular es el índice de masa corporal.

PALABRAS CLAVE: CTGO (Curva de Tolerancia a la Glucosa oral), Índice de Masa corporal (IMC), índice cintura cadera (ICC), resistencia a la insulina (RI).

CORRELACIÓN ENTRE MARCADORES ANTROPOMETRICOS Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES PREPUBERALES (ESTUDIO PILOTO)

ANTECEDENTES

La obesidad es una enfermedad crónica, compleja que afecta millones de individuos. Se ha presentado un aumento notable de la obesidad y sobrepeso en todo el mundo en niños en la última década. La obesidad se ha convertido en un problema de salud en la gran mayoría de países en vías de desarrollo y subdesarrollados. De acuerdo al reporte del 2008 realizado por la OMS (organización mundial de la salud), actualmente existen más de un billón de adultos con sobrepeso y al menos 300 millones de ellos son obesos¹

Esta suele iniciarse en la infancia y adolescencia por un desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético. En su origen se involucran factores genéticos y ambientales, que determinan un trastorno metabólico que conduce a la excesiva acumulación de grasa corporal para el valor esperado de acuerdo a sexo, talla y edad.

En México, sumando las dos condiciones de sobrepeso y obesidad, 73% de las mujeres y el 69.4% de hombres lo padecen. México ocupar el primer lugar de Obesidad infantil a nivel mundial. En el 2012, la encuesta Nacional de Salud reportó una prevalencia de sobrepeso de 19.5% en niños y 20.2% en niñas, todos escolares de 5 a 11 años. En este mismo grupo etario, la prevalencia reportada de obesidad fue de 17.4% en niños y de 11.8% en niñas. En total, 36.9% de niños y 32% de las niñas en edad escolar tienen exceso de peso². La obesidad infantil se asocia a complicaciones inmediatas, mediatas y a largo plazo. Las inmediatas: pie plano, resistencia a la insulina, hiperandrogenismo, poliquistosis ovárica, dislipidemia, neuropatías, Diabetes Mellitus 2, psicológicas y autoimagen deteriorada, dentro de las causas mediatas: hipertensión arterial, hipercolesterolemia, LDL alta, HDL baja y a largo plazo: mayor probabilidad de muerte prematura, síndrome metabólico, apnea obstructiva, cáncer y discapacidad en la edad adulta³.

La obesidad es la manifestación de la acumulación de grasa corporal, resultantes de un desbalance entre el aporte y el gasto energético. La susceptibilidad para desarrollar la expresión fenotípica de obesidad está determinada por la interacción entre factores genéticos y un medio ambiente obesogénico (sobre nutrición, actividad física, factores psicosociales, etc)⁴. La evidencia científica actual indica que los factores genéticos están involucrados en el desarrollo de obesidad en aproximadamente 30 a 40% de los casos, el resto es secundario al ambiente del individuo⁵. Para establecer la presencia sobrepeso y obesidad, uno de los índices más accesibles y prácticos, en mayores de 2 años, que tienen una correlación adecuada con el exceso de grasa, es el Índice de masa corporal (IMC), que se obtiene dividiendo el peso en kilogramos sobre la talla en metros al cuadrado. De acuerdo al Centro de Control de Enfermedades de Estados Unidos (CDC), en niños y

adolescentes hay sobrepeso cuando el IMC está arriba del percentil 85 y obesidad si es mayor del percentil 95 para edad y sexo.

En base a consensos de expertos en endocrinología infantil y a las recomendaciones de Salud pública sobrepeso se diagnóstica con un IMC igual o superior a la percentila 75, obesidad cuando el valor del IMC es igual o superior del percentil 85 y obesidad grave cuando el valor del IMC es igual o esta por arriba del centil 97 (de acuerdo a las gráficas del Centro de estadísticas de Salud en colaboración con el Centro para la prevención de Enfermedades Crónicas y promoción de la salud (CDC) 2000 de IMC para niños mayores de 2 año (<http://www.cdc.gov/growthcharts>).

La obesidad está ligada estrechamente al estilo de vida occidental (disminución de la actividad física, dieta hipercalórico abundante y peso excesivo o bajo al nacimiento). La urbanización, dietas no saludables y un estilo de vida sedentario han contribuido al incremento de la prevalencia de la obesidad en niños, particularmente en países desarrollados. Los cambios de hábitos alimenticios, que han traído un consumo elevado de alimentos hipercalóricos, ricos en grasas saturadas y la disminución de la actividad física son pilares fundamentales de esta pandemia.

En 2007, la Academia Americana de Pediatría publicó las recomendaciones para la prevención, evaluación y tratamiento del sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes. En estas recomendaciones se hace énfasis en la evaluación del paciente con sobrepeso y la detección de las comorbilidades asociadas, así como las medidas preventivas aplicables a toda la población pediátrica. Estas recomendaciones también incluyen el tratamiento de los pacientes pediátricos obesos; la meta primaria del tratamiento es la mejora en la salud a largo plazo mediante la implementación de hábitos de estilo de vida saludables a largo plazo, pero se reconoce que en algunos pacientes sería necesario añadir medidas de tratamiento adicionales. Las intervenciones de tratamiento se dividen en cuatro estadios: Prevención Plus, Manejo Estructurado del Peso, Intervención Multidisciplinaria Completa, e Intervención de Cuidado Terciario. En la intervención de cuidado terciario se consideran la dieta muy baja en calorías, el manejo farmacológico y los procedimientos de cirugía bariátrica. En el 2009 la misma academia vuelve hacer énfasis en las recomendaciones anteriores y en las conductas terapéuticas de actividad física, cambio de estilo de vida (cambio de malos hábitos y orientación alimentaría).

La obesidad visceral se ha asociado a Resistencia a Insulina (RI) y al Síndrome Metabólico, lo cual conlleva un alto riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y Diabetes Mellitus 2 (otros criterios de síndrome metabólico: hipertensión arterial sistémica, dislipidemia hiperuricemia, micro albuminuria, reactantes de fase aguda, interleucinas, etc.) Aproximadamente 10% de personas con IMC normal padecen síndrome metabólico. Pero cuando el IMC se incrementa a 35 o más, la prevalencia aumenta a un 40 a 50%⁶. En el centro de su fisiopatología se encuentra la Resistencia a la Insulina (RI), mecanismo que une a la mayoría de los componentes del síndrome, aunque no todas las características del síndrome metabólico pueden ser explicadas por la resistencia a insulina⁷. De hecho, la RI y la obesidad preceden a la Diabetes Mellitus.

La resistencia a la insulina se define como una menor respuesta hipoglucemiante a la acción de esta hormona, o bien, como una deficiente respuesta biológica a la insulina endógena o exógena. Como mecanismo de compensación, la concentración de insulina aumenta y modifica el patrón de secreción de la hormona. La insulina tiene múltiples efectos: estimula la síntesis de lípidos y proteínas en el músculo y en el hígado; reprime la liberación de ácidos grasos en el tejido adiposo; participa en la regulación de diversos factores de coagulación, de la función del endotelio, del metabolismo de diversas lipoproteínas, de la síntesis de las hormonas sexuales y del crecimiento⁷. En el síndrome metabólico y obesidad, la resistencia a la insulina varía entre los tejidos, pues hay un déficit cualitativo (funcional) de sus acciones normales, de manera que en una etapa preclínica podemos encontrar hiperinsulinemia pero ya con alteraciones en el metabolismo glucolipídico (hiperglucemia posprandial, hipertrigliceridemia, hiperuricemia, obesidad, reactantes de fase aguda, marcadores de inflamación)⁸. Clínicamente la podemos observar en niños y adultos a través de la acantosis nigricans.

El Índice HOMA (Homeostasis model assesment), es uno de los métodos más aceptados en pediatría por su menor invasividad y practicidad. Valora la relación de interdependencia entre la glucemia y la insulinemia (homeostasis)⁹. La determinación de HOMA no hace distinción entre la sensibilidad a la insulina hepática o periférica, simplemente refleja el balance entre la utilización de la glucosa hepática y la secreción de insulina que se mantiene por retroalimentación entre la célula Beta y el hígado. Comparando este modelo con el estándar de oro (clamp), se han realizado correlaciones entre ambos y va de -0.53 a -0.91 para HOMA. Algunos autores han tratado de establecer puntos de corte para el diagnóstico de RI en niños, sugiriendo 2.5 para población pediátrica. El punto de corte de 3.16 sugerido por Keskin y colaboradores para el diagnóstico de RI en niños es de los más utilizados y de mayor aceptación entre diversos autores. En varios estudios se ha observado que el índice HOMA aumenta con la edad y el estadio puberal de los niños y adolescentes, por lo que algunos autores prefieren utilizar valores un poco más altos¹⁰, tal es el caso de García Cuartero y cols., quienes considerando diversos estadios puberales, se obtuvo de forma global un índice de 3.43¹¹. Sin embargo la variabilidad de este índice es muy amplio dentro de niños con el mismo grado de obesidad.

La curva de tolerancia a la glucosa oral (CTGO) no diagnostica RI^{11,12}. En 1999, Matsuda y DeFronzo propusieron un índice de sensibilidad a la insulina obtenido a partir de las determinaciones de glucosa e insulina derivadas de una CTGO, que también es llamado índice de sensibilidad a la insulina compuesto (ISI Compuesto), y consiste en valorar la relación de la glucosa e insulina en ayuno con los promedios de la concentración de ambas en todos los puntos de la CTGO. El ISI-Compuesto ha reportado niveles de correlación aceptables contra el *clamp* hiperinsulinémico en adultos ($r = 0.73$).¹⁴ Abdul-Ghani y colaboradores propusieron un punto de corte 4.5 en adultos, valor útil para predecir la aparición de DM2 en un futuro¹², mismos resultados fueron obtenidos en el Hospital

Infantil de México confirmando el mismo punto de corte de <4.5 para definir RI^{11,12}. Hasta este momento, no se han propuesto puntos de corte para poblaciones pediátricas¹¹.

El Clamp hiperinsulinémico-hiperglucémico propuesto por DeFronzo y colaboradores en 1979, tiene dos variantes descritas: el *clamp* hiperinsulinémico, que nos permite cuantificar la utilización global de glucosa bajo un estímulo de hiperinsulinemia y el *clamp* hiperglucémico, que nos permite medir la respuesta pancreática a la glucosa bajo condiciones de hiperglucemia^{11,12,13,14}. Sin embargo el clamp hiperinsulinémico-euglucémico es considerado el estándar de oro para diagnosticar RI ya que provee la medida más confiable de sensibilidad tisular a la insulina (relación M/I), pues toda la insulina suministrada al organismo por vía exógena es biológicamente activa; su inconveniente es la limitada practicidad de su realización en los centros hospitalarios en cuanto a recursos se refiere^{13,15}.

Desde hace varios años existe evidencia de que el tejido adiposo es un órgano endocrino capaz de mediar efectos biológicos sobre el metabolismo y la inflamación, contribuyendo al mantenimiento de la homeostasis energética, y probablemente a la patogénesis de las complicaciones metabólicas relacionadas a la obesidad¹⁶. Se ha observado que la inflamación es una característica clave de la obesidad y de la DMT2. Se clasifica a este tipo distinto de daño como “inflamación crónica o de bajo grado”, o tal vez con un término denominado “meta-flamación”. Esta condición es desencadenada por nutrientes y sobrantes metabólicos, que al inducir la hipertrofia y/o hiperplasia del adipocito llega a enlazar a un conjunto similar de moléculas y vías de señalización con aquellas implicadas en la inflamación clásica (neutrófilos, eosinófilos y macrófagos)¹⁷. Así pues, la grasa visceral produce diversos compuestos que modulan la expresión de dicho proceso inflamatorio; por ejemplo, es el sitio donde se produce 30% de la interleucina 6 (IL-6), así como Factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) que regula la producción de la IL-6 en forma parácrina y otras citocinas como leptina, adiponectina, factor inhibidor del plasminógeno -I, etc.¹⁸. La proteína C reactiva es sintetizada por el hígado después de la estimulación de IL-6, que es producida fundamentalmente por los monocitos activados, forma parte de la inmunidad innata que activa la vía clásica del complemento, además se une a los polisacáridos C de la pared de las células. En condiciones de enfermedad (infecciones bacterianas, enfermedades inmunitarias, neoplasias) la PCR se incrementa hasta 100 veces su concentración normal en humanos, es pues, un marcador de inflamación de bajo grado. Recientemente se ha considerado que los valores mayores a 1mg/L son indicativos de riesgo cardiovascular¹⁹.

Estas citocinas, en especial TNF-alfa, favorecen la esteatosis, la síntesis de pro-oxidantes, inducen apoptosis de los hepatocitos y de las células B pancreáticas. La TNF-alfa actúa sobre la fosforilación de los receptores intracelulares de insulina, de tal manera que en vez de fosforilarse el residuo tirosina y seguir con la producción normal de ATP, se fosforila un residuo serina, con lo cual ya no actúa la insulina en la célula y por lo tanto no se activarían

los glucotransportadores, constituyendo con ello una vía inhibitoria de la acción de la insulina. Se ha demostrado que TNF alfa está sobre-expresado en el tejido adiposo y muscular de humanos obesos, y cuando se administra exógenamente conduce a resistencia a insulina¹⁷. Por otra parte, existen reportes actuales en donde se ha observado la interacción entre el sistema inmune y la micro biota intestinal sobre el desarrollo de enfermedades metabólicas (obesidad-resistencia a insulina) en animales de experimentación y en humanos²⁰.

En la actualidad sabemos que el término diabetes, engloba un conjunto heterogéneo de síndromes hiperglucémicos con características genofenotípicas diferentes y con múltiples factores interviniendo en su etiopatogenia. DeFronzo corroboró que la resistencia a la acción de la insulina que exhibían ciertos tejidos, necesita la presencia “sine equa non” de disfunción de la célula beta para desarrollar diabetes tipo 2. Teoría apoyada por múltiples estudios que evidenciaron que no todas las situaciones de resistencia a la insulina desencadenaban diabetes, surgiendo el concepto multifactorial de la diabetes tipo 2. De esta manera se evaluaron otros aspectos involucrados en la etiopatogenia como el genético y medioambiental, demostrando que la combinación de ciertas alteraciones genéticas brinda una susceptibilidad al desarrollo de diabetes, que puede ser desencadenado por condiciones ambientales adversas, que aumentan la demanda a una célula beta que no puede responder adecuadamente. Como se demostró en el estudio prospectivo de diabetes del Reino Unido (UKPDS), la diabetes tipo 2 es una enfermedad progresiva, en donde la pérdida de función de la célula beta y posiblemente la masa de dichas células subyace a ésta progresión²². Según avance la disfunción de la célula beta, se progresará desde estados disglucémicos conocidos como glucemia en ayunas alteradas, tolerancia alterada a la glucosa, hasta llegar a diabetes tipo 2, lo que destaca la función esencial de la célula beta en la determinación de la evolución natural de ésta enfermedad.

La regulación de la secreción de insulina puede producirse directamente por la glucosa como por su potenciación de secretagogos no glucídicos (aminoácidos y lípidos), como así también por hormonas insulínotropas y neurotransmisores.

La glucosa puede producir un efecto cebador por el cual la respuesta de la célula beta a un segundo estímulo glucídico, resulta en una amplificación de la secreción de insulina en sus dos fases; para ello es necesario alcanzar normoglucemia entre la primera y segunda carga. El efecto cebador reduce al aumentar el intervalo entre los estímulos²³.

La secreción de insulina en un periodo de 24 horas se estima que es de 0,25-1,5 U/hs (6-38 U/día) de las que un 50% se secretan en condiciones basales y el resto en respuesta a la ingesta. La secreción de insulina sigue un patrón pulsátil rápido, con una frecuencia de 5-10 minutos, lo que parece estar ligado a la glicólisis cíclica de la célula β . La pulsatilidad obtiene un efecto hipoglucemiante más intenso al inducir una mayor supresión de la gluconeogénesis hepática²³. Junto a esta pulsatilidad rápida existe también un patrón

oscilatorio más lento, de 11-15 oscilaciones en 24hs. Estas oscilaciones ultradiana siguen de cerca el patrón oscilatorio de la glucemia a lo que se denomina sincronización (entrainment). La secreción en forma de pulsaciones varía según sean necesarias para regular completamente la producción hepática de glucosa²³. A su vez, el contenido de los gránulos de insulina es heterogéneo constituyendo gránulos de rápida (milisegundos) y lenta liberación (segundos a minutos). Se han descrito variaciones circadianas con mayor respuesta secretora a la glucosa por la mañana y menor por la tarde-noche.

La relación entre la secreción de insulina y concentraciones de glucosa siguen una curva sigmoideal, con un dintel situado alrededor de las concentraciones fisiológicas de glucosa en ayuno y un rápido aumento en los niveles postprandiales normales. La administración de glucosa por vía oral da lugar a una mayor secreción de insulina que la administración endovenosa, fenómeno conocido como efecto incretinas, que refleja la acción de hormonas gastrointestinales liberadas por la ingesta aumentando la sensibilidad de la célula beta a la glucosa. La respuesta a la carga de glucosa endovenosa se ve en dos fases con un pico inicial rápido de insulina, al que sigue un segundo pico de aumento progresivo y más lento. La primera fase consiste en una liberación rápida de insulina con un pico en sangre periférica a los 3-5 minutos del inicio de la infusión con una duración de 10 minutos. Ésta respuesta se produce por la liberación de insulina almacenada en gránulos de secreción maduros unidos o cercanos a la membrana plasmática de la célula β y varía en función del ritmo y de la cantidad de glucosa en la infusión y del grado de sensibilidad (a menor sensibilidad, mayor respuesta secretora). La segunda fase de la respuesta de insulina empieza con la infusión de glucosa, pero no se detecta hasta que finaliza la primera fase y continúa mientras se mantiene la infusión de glucosa. La insulina secretada proviene de insulina ya sintetizada y almacenada, pero también de insulina de nueva síntesis.²⁴

Las comidas también inducen un patrón bifásico de secreción insulínica, aunque estas fases están menos diferenciadas: la fase inicial comprende los primeros 30 minutos y la segunda fase, 1 a 2 horas habitualmente. El patrón bifásico es necesario para la tolerancia normal a la glucosa durante las comidas, el concepto es que la primera fase prepara los tejidos insulinosensibles para los alimentos que se ingieren.

El defecto diferencial de las células beta en la diabetes tipo 2 es la pérdida de la primera fase de secreción de insulina inducida por la glucosa, lo que se manifiesta clínicamente como un exceso de las oscilaciones postprandiales de la glucemia, que genera una tolerancia alterada a la glucosa (TGA). La segunda fase también está alterada, pero en menor medida con una reducción y aplanamiento de la curva dosis-respuesta de secreción de insulina estimulada por glucosa. La alteración de la primera fase se detectó en estadios iniciales del desarrollo de hiperglucemia con concentraciones de glucosa en ayunas de 100mg/dl y está completamente establecido cuando la glucemia basal es de 115mg/dl, es decir con glucemia en ayuna alterada (GAA).²⁴

Se han detectado alteraciones en la primera fase de secreción de insulina, evidenciadas por una disminución en la respuesta aguda de insulina (AIR), en poblaciones de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), como lo son, mujeres con antecedentes de diabetes gestacional (DG), los hijos de madres con DG y los familiares de pacientes con DM2.

La respuesta de la célula β a secretagogos no glucosídicos está alterada en menor medida que la respuesta a la glucosa, esto se debe a la alteración del efecto potenciador de la glucosa. De esta manera, la diabetes tipo 2 entraña una regulación defectuosa de la secreción insulínica por parte de la glucosa a través de ambas vías (secreción inducida por la glucosa y potenciación de la glucosa).

La fructosa 1-6 bifosfatasa puede ser sobreexpresada en respuesta a altas concentraciones de glucosa y ácidos grasos, situaciones comunes en diabéticos, resultando en una reducción de la secreción de insulina mediada por la glucosa.²⁵

Se han descrito reducciones del 27% en la respuesta aguda de la insulina a la glucosa endovenosa, en la transición del estado de tolerancia normal al de intolerancia a la glucosa y del 57% en la evolución de intolerancia a DM2. Recientemente Festa y colaboradores sugirieron que las personas con TGA y estadio temprano, asintomático de diabetes tipo 2 poseen un defecto más pronunciado de la función de la célula beta; estimando en un 38% la función celular en diabéticos tipo 2.

En la diabetes tipo 2 se pierde el patrón oscilatorio sistemático de la secreción de insulina. Los familiares de los pacientes con diabetes tipo 2 presentan este defecto cuando su tolerancia a la glucosa es normal, lo que demuestra que se produce al principio de la evolución de la enfermedad.

Esta alteración del patrón temporal de secreción de insulina, produce que los diabéticos tipo 2 tengan ciclos rápidos de secreción de insulina más cortos e irregulares, con oscilaciones ultradiana que muestran una total ausencia de coordinación entre los pulsos de glucosa y la secreción de insulina. Existe evidencia que sugiere que la alteración en la oscilación radica en el agotamiento de un depósito fácilmente liberable de gránulos de insulina.²⁶

Los pulsos sufren la extracción del primer paso hepático (del 80% aproximadamente), por lo que sólo una pequeña fracción escapa del hígado en estados de alteración de la oscilación, la liberación insulínica hacia el hígado es muy distorsionada causando alteración de la regulación del sistema insulínico-hepático que relaciona el clearance hepático de insulina, determinante de la llegada de insulina a la circulación sistémica.

La pulsatilidad insulínica anormal altera el control regulador de la insulina sobre la producción hepática de glucosa, lo que puede ser explicado por una disminución en la

inhibición de secreción de glucagón. La hiperglucagonemia resultante, es un importante factor contribuyente de la no supresión de liberación hepática de glucosa en respuesta a la ingesta. Esto concuerda con lo observado en cultivos de islotes pancreáticos con disminución de la insulina intraislote, en los que se alteró la supresión de secreción de glucagón postprandial.²⁶

La pérdida del patrón pulsátil de secreción insulínica disminuye el efecto hipoglucemiante con la consiguiente alteración de la homeostasis de la glucosa.

En el sujeto sano, la masa de células beta es el resultado de la suma de neogénesis, replicación e hipertrofia celular, menos la muerte por apoptosis, considerada ésta última aproximadamente en el 0,5% de la masa celular. La vida media estimada de la célula beta en el adulto es de 60 días, con una masa celular que se mantiene estable desde la adolescencia y desciende significativamente en el anciano.²⁸

La masa de células beta es dinámica con una elevada capacidad de adaptación a los cambios metabólicos, pudiendo aumentar a expensa de neogénesis y diferenciación desde células acinares y ductales, durante un prolongado estado de hiperglucemia. Se ha postulado, a través de la observación de modelos animales, que la regeneración de la masa pancreática se produce principalmente mediante replicación de células beta preexistentes, que desde neogénesis de células ductales del páncreas. Para que se produzca expansión celular, existe un incremento de señales del GLP-1 que promueve proliferación, neogénesis y previene la apoptosis. Las señales de crecimiento pueden ocurrir en respuesta a glucemia postprandial, insulina, ácidos grasos y a varios factores de crecimiento (entre ellos factor de crecimiento similar a la insulina -IGF1 y 2-, factor de crecimiento epidermoide). Estas señales no pueden realizar una regeneración efectiva, debido a un incremento en la muerte celular por apoptosis consecuente al efecto glucotóxico de la hiperglucemia prolongada.²⁹

El volumen de células beta está incrementado un 50% en personas obesas (en respuesta compensadora a la insulinoresistencia existente) en comparación con delgadas, mientras que obesos con intolerancia a la glucosa y diabetes presentan una disminución celular del 40% y 63% respectivamente. Sujetos delgados diabéticos tienen una reducción del 41% en la masa de células beta. Tanto en diabéticos como en intolerantes la tasa de replicación y neogénesis están conservadas, con un aumento de la apoptosis de 3 veces en delgados y 10 veces en obeso

Es así que una disrupción en el balance entre la formación y muerte celular, secundaria a una menor neogénesis y replicación o un incremento en la apoptosis causa una disminución en la masa de células beta, con la consiguiente reducción en la capacidad de secretar insulina. Mecanismo que está presente en intolerantes a la glucosa e indicaría que la

pérdida del volumen de células beta es un proceso temprano que contribuye a la progresión a diabetes. La mayor apoptosis vista en pacientes con diabetes tipo 2 es el resultado de varios factores relacionados entre sí como lo son la glucotoxicidad, lipotoxicidad y el depósito de polipéptido amiloide insular entre otros.

Dentro de la historia natural de la enfermedad se ha señalado un estado metabólico previo que no corresponde a diabetes pero que tampoco se ubica dentro de la normalidad, es decir, se trata de un estado intermedio que se ha redefinido como prediabetes. La importancia de este conocimiento se ha puesto de manifiesto por que en una decena de estudios se ha demostrado que al identificar e intervenir en el estilo de vida a estos pacientes, es posible evitar su progresión a diabetes hasta en el 58% de los casos. Se estima que la prediabetes señala una disminución de la reserva pancreática y que al momento de manifestarse el estado diabético, la reserva esta reducida en un 50%, en teoría al intervenir a los pacientes en estado de prediabetes se podría evitar el deterioro progresivo de las células beta o por lo menos desacelerarlo.

La ADA en 2003 en base a los resultados del Programa de Prevención de Diabetes propone la definición de prediabetes como un “estado que precede al diagnóstico de diabetes tipo 2, caracterizado por un aumento de las concentraciones de glucosa en sangre más allá de los niveles normales sin alcanzar los valores diagnósticos de diabetes. Se puede identificar a través de una prueba de tolerancia oral a la glucosa (tolerancia a la glucosa alterada) o a través de a glucemia en ayunas (glucosa alterada de ayuno), la mayoría de las personas con cualquiera de las dos condiciones desarrollará diabetes manifiesta dentro de un periodo de 10 años.

Las investigaciones sugieren que la glucosa alterada en ayuno y la tolerancia a la glucosa alterada son categorías diferentes de tolerancia a la glucosa con fisiopatologías diversas. Los individuos con glucosa alterada en ayuno tienen resistencia a la insulina más acentuada mientras que la tolerancia a la glucosa alterada parece ser secundaria a deficiencia de secreción de insulina post ingesta de glucosa (o alimentos). El riesgo de diabetes aumenta cuando ambas categorías de tolerancia a glucosa alterada coexisten. No sorpresivamente la concentración de glucosa en el período post ingesta de glucosa se eleva en forma más acentuada en sujetos que presentan las 2 alteraciones que en aquellos que son muestran una de estas alteraciones.

Desafortunadamente, y debido a cambios ambientales negativos (obesidad, sedentarismo) la evolución más probable en ambos casos es hacia el deterioro metabólico con aparición de diabetes manifiesta en muy alta proporción de las personas con glucosa alterada en ayuno y tolerancia a la glucosa alterada. La evolución de estos estados metabólicos ha sido documentada en varios estudios prospectivos. En el estudio Singapur 2002, los investigadores documentaron que después de 8 años de observación, 14% de los sujetos

inicialmente tolerantes a la glucosa evolucionaron hacia la tolerancia de glucosa alterada y 4.3% a diabetes. Del total de sujetos que habían progresado a tolerancia a la glucosa alterada 41% reversionó a tolerancia normal, 23% permaneci3 en tolerancia de glucosa alterada y 35% progres3 a diabetes manifiesta. En Cuba, Amador Perichetal, document3 la evoluci3n de 114 sujetos con TGA por espacio de 18 a3os, al cabo de los cu3es 78% permanecieron vivos. El 54% evolucion3 a diabetes manifiesta, 23% reversionaron a tolerancia normal y el resto mantuvo TGA. El estudio HOORN incluy3 1428 individuos quienes fueron evaluados durante 6 a3os, de los casos incidentes de diabetes, 82% tuvieron intolerancia a carbohidratos antes de manifestar diabetes (40% TGA, 42% GAA).

Si utilizamos la primera fase de la secreci3n de la insulina como medida de la funci3n pancre3tica, encontramos que en individuos no diab3ticos se produce un deterioro de este par3metro a raz3n de un 0,7% anual, y que en individuos con intolerancia a la glucosa, dicho par3metro se deteriora a un ritmo de 1,25% anual. Al momento del diagn3stico de diabetes, el paciente ya tiene un deterioro del 80% en este marcador²⁴. Con respecto a la masa pancre3tica, 3sta disminuye hasta en un 40% en los individuos con hiperglucemia en ayunas y en un 60% en los pacientes diab3ticos^{23, 24}.

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en pacientes con DM, el sobrepeso y la obesidad son factores subyacentes de riesgo cardiovascular y en los 3ltimos a3os, han aumentado la especulaci3n sobre cu3l es la medida antropom3trica con mayor capacidad de discriminar entre las personas con un alto riesgo cardiovascular. El 3ndice de masa corporal, utilizado por la OMS para definir la gravedad de sobrepeso y la obesidad entre la poblaci3n prepuberal, ha sido durante muchos a3os el est3ndar en los trabajos de investigaci3n para clasificar la obesidad y el sobrepeso, as3 como su relaci3n con los diversos factores de riesgo cardiovascular. El hecho reconocido de que la obesidad abdominal, y m3s concretamente la cantidad de grasa visceral o intrabdominal, es la que mejor relaci3n tiene con el riesgo cardiovascular ha hecho que cada vez se hayan adaptado las medidas de adiposidad central, es decir, la circunferencia de la cintura y el 3ndice cintura/cadera, como predictores m3s precisos a la hora de discriminar el riesgo cardiovascular.

Con este trabajo se pretende evaluar y determinar a trav3s de marcadores antropom3tricos que se puedan asociar a factores de riesgo cardiovascular as3 como algunos marcadores de inflamaci3n en ni3os con obesidad como poblaci3n de riesgo para enfermedades como DM, con el fin de identificar cada vez m3s temprano para revertir desenlaces fatales.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Obesidad en México es un problema grave de Salud Pública, y no deja de ser alarmante que ocupamos el primer lugar de Obesidad Infantil a nivel Mundial(36.9% de niños y 32% de las niñas en edad escolar con exceso de peso), la presencia de esta entidad genera una base fundamental para el desarrollo de múltiples enfermedades entre ellas la diabetes mellitus, se ha buscado una serie de estrategias que permitan en base a las modificaciones del estilo de vida como el único aprobado internacionalmente en niños y el de mejores resultados para revertir esta etapa, sin embargo esto lleva implícito un esfuerzo constante y a largo plazo tanto del niño como de su familia, lo cual conduce a una falla terapéutica a mediano y largo plazo.

Los individuos con glucosa alterada en ayuno tienen resistencia a la insulina más acentuada mientras que la tolerancia a la glucosa alterada parece ser secundaria a deficiencia de secreción de insulina post ingesta de glucosa (o alimentos), siendo este grupo quienes cumple con los criterios para prediabetes.

Es razonable anticipar que la detección y tratamiento de la prediabetes sea una estrategia eficiente para lidiar con la epidemia de DM2. Para numerosos individuos el diagnóstico de DM2 es un suceso tardío, relativo al entorno global de su salud y es frecuente que coexista e incluso le antecedan otros factores de daño vascular que forman parte del síndrome metabólico, como la dislipidemia, la resistencia a la insulina, hipertensión arterial e inclusive que haya presentado alguna complicación vascular antes del diagnóstico de DM2. Los argumentos antes mencionados constituyen la base que fundamenta la búsqueda de herramientas para la detección de pacientes en vías de desarrollo de DM2, con el fin de abordar tempranamente su evolución siendo en los niños a través de algunos marcadores antropométricos un acercamiento que nos permita determinar datos de alarma y el riesgo vascular que esto conlleva.

JUSTIFICACION

México se encuentra dentro de los primeros lugares en obesidad infantil mundialmente (36.9% de niños y 32% de las niñas en edad escolar tienen exceso de peso). Después de los 6 años aumenta la probabilidad de que los niños sean adultos obesos sobre todo si los padres lo son (62%), en comparación con aquellos que no tienen padres obesos (24%).

El tratamiento de elección para Obesidad con y sin RI en niños son las Modificaciones del Estilo de Vida (MEV), sin embargo el efecto es temporal dado que el apego a las indicaciones en forma constante es difícil para la familia. La metformina sólo está aprobada como terapia de elección para niños y adultos con Diabetes Mellitus 2, en niñas con síndrome de ovario poliquístico, pero no está aceptada internacionalmente aún para obesidad y resistencia a insulina sin diabetes en niños. Sin embargo, ahora se sabe que un niño con sobrepeso u obesidad que no es tratado o en el cual no se toman medidas preventivas, persistirá con el problema hasta la vida adulta, con la resultante aparición de enfermedades crónicas en etapas muy tempranas: Diabetes Mellitus 2, hipertensión arterial, dislipidemias, aterosclerosis, morbilidad cardiovascular, entre otras, todas ellas relacionadas con Resistencia a la Insulina e inflamación. Por tanto es imperante la búsqueda de opciones clínicas tempranas que nos ayuden a abordar a la población en riesgo siendo estas medidas antropométricas las que por su fácil acceso en el consultorio se puedan correlacionar con etapas tempranas de riesgo cardiovascular y disfunción de la célula beta.

HIPÓTESIS

Si los marcadores antropométricos (IMC, Circunferencia de cintura) se asocian con factores de riesgo cardiovascular (glucosa, triglicéridos, colesterol HDL, colesterol LDL, etc.) y marcadores de inflamación (AST, ALT) en los niños con obesidad, entonces al realizar una correlación entre estos marcadores antropométricos y los factores de riesgo cardiovascular se obtendrá un mejor modelo que permita identificar un coeficiente de correlación mayor con estos componentes.

OBJETIVO GENERAL

Establecer la correlación entre marcadores antropométricos y factores de riesgo cardiovascular en pacientes prepuberales

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar valores antropométricos (IMC, perímetro de cintura, perímetro de cadera e índice Cintura-cadera,) en niños con obesidad.
- Determinar valores y bioquímicos metabólicos (química sanguínea, perfil de lípidos, pruebas de función hepática así como examen general de orina) en niños con obesidad.
- Identificar pérdida de la primera fase de secreción de insulina en niños con obesidad a través de una curva de tolerancia a insulina.

METODOLOGÍA

Se invitarán a participar a los niños de la clínica de obesidad del Hospital de Pediatría del HGM siempre que accedan a firmar el consentimiento informado (padres) y el asentimiento (niño).

A los niños que tengan IMC > a la percentil 95 (grupo de intervención), se les tomarán muestras sanguíneas para determinación de BH, QS, ES, PFH y EGO así como curva de tolerancia a la glucosa en ayuno, se citarán acompañados de sus padres o tutores, previamente contaremos con el peso y en caso de contar con menos de 45 kilogramos se procederá a titular glucosa anhidra a 1.75 g kilo peso, en caso de superar 45 kilos se aplicará 75 g de glucosa anhidra, misma que se administrara en un vaso con agua.

Las muestras serán procesadas en el HGM.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Debido a que se trata de un estudio piloto se decidió llevar a cabo el estudio con 20 pacientes.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DEL GRUPO DE INTERVENCIÓN

Se invitaron a participar a niños en edad escolar (7 a 10 años) con obesidad que acudieron con sus padres a la consulta externa de Pediatría del Hospital General de México y/o captados en la clínica de obesidad.

A. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Niños y niñas con IMC por arriba de la percentil 95
- Con datos clínicos de resistencia a la insulina: acantosis nigricans
- EDAD: 7 a 10 años
- Tanner I
- Consentimiento informado por padre o tutor y consentimiento del niño.

B. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Presencia de Diabetes Mellitus (1 ó 2).
- Ingesta previa de medicamentos para obesidad – metformina- en los tres meses previos a la entrevista.
- Patología hepática, renal, cardíaca o metabólica previamente diagnosticada.
- Presencia de malformaciones congénitas o enfermedades congénitas que puedan intervenir con el tratamiento
- Hipotiroidismo descontrolado.
- No aceptación de consentimiento informado por el niño y/o padre(s).

C. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes que cursen durante la toma de muestras con alguna infección aguda.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	TIPO	DEFINICION OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDICIÓN	ANALISIS ESTADÍSTICO
Curva de Tolerancia a la Glucosa (CTGO)	Dependiente cuantitativa continua	Prueba de ingesta oral de 1.75 gr de glucosa/kg peso. Medición de glucemia a los 30-60 y 120 minutos.	<ul style="list-style-type: none"> • < 140 normal. • >140:intolerancia a la glucosa. • >ó=200:DM2 	Correlación lineal múltiple
Índice de Masa corporal (IMC)	Dependiente Cualitativa ordinal	Cociente de peso/talla ²	Se utilizaràn las tablas percentilares de la OMS	Correlación lineal múltiple
Perímetro de cintura	Dependiente cuantitativa/continua	Perímetro abdominal tomado del punto medio entre cresta ilíaca y borde costal inferior.	Centímetros. Obesidad > perc.95	Correlación lineal múltiple
Perímetro de cadera	Dependiente cuantitativa/continua	Perímetro abdominal tomado entre ambas crestas ilíacas	Centímetros. Obesidad > perc.95	Correlación lineal múltiple
Talla	Dependiente cuantitativa/continua	Individuo de pie descalzo en el plano de Frankfurt.	Centímetros.	Correlación lineal múltiple
Índice cintura cadera (ICC)	Dependiente cuantitativa/continua	Cociente de relación entre el perímetro de cintura y de cadera medidas en centímetros.	Cintura en Cm/cadera en cm x 100	Correlación lineal múltiple

PROCEDIMIENTOS

CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA

Para realizar la CTGO en población pediátrica se administran 1.75 g de glucosa anhidra por kilogramo de peso corporal, sin exceder de 75 g; posteriormente se determinan las concentraciones de glucosa plasmática en diferentes tiempos (a los 30, 60 y 120 minutos poscarga). Aquellos individuos con glucosa ≥ 140 mg/dl a los 120 min se diagnostican con intolerancia a la glucosa. Si el resultado es de ≥ 200 el diagnóstico es Diabetes Mellitus^{11,12}.

ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC)

Relación entre la Talla y el peso, el cociente se percentilará según las tablas de la OMS. Se considerará obesidad si la percentil del sujeto es ≥ 95 .

IMC= Peso/ Talla en m².

PERÍMETRO DE CINTURA

Se mide al sujeto parado, con el torso desnudo, los pies juntos y el abdomen relajado. Se marca el punto del borde inferior de las costillas, se marca el borde superior de la cresta ilíaca de cada lado; se determina así el punto medio entre ambas marcas y se mide con la cinta métrica, la cual debe quedar justa, pero sin presionar. La cinta debe ser flexible y no elástica. Las medidas de circunferencia de cintura se clasificarán en percentiles y se realizará Z score a partir de los datos obtenidos para varones y mujeres (tabla)

INDICE CINTURA-CADERA

Perímetro de la cintura a la altura de la última costilla flotante, y el perímetro máximo de la cadera a nivel de los glúteos.

ICC: Cintura (cm) X 100

Cadera (cm)

TALLA

Se utilizó un tallímetro telescópico SECA modelo 220, con división milimétrica intervalo 60-200 y adaptable a la báscula de columna clase III homologada SECA modelo 711, Los

individuos se colocaron de pie, descalzos con la cabeza de forma que el plano de Frankfurt, que une el borde inferior de la órbita de los ojos y el superior del meato auditivo externo, fuese horizontal, con los pies juntos, rodillas estirada, talones y espalda en contacto con la pieza vertical del aparato medidor. Los brazos permanecieron a lo largo de los costados con las palmas dirigidas hacia los muslos. La pieza horizontal y móvil del aparato se bajó hasta contactar con la cabeza del individuo presionando ligeramente el pelo. En el marcador se leyó la unidad completa más cercana el resultado se registró en centímetros con un decimal.

GLUCEMIA

Medida de la glucosa en plasma. Se utilizará el método de glucosa-oxidasa y las muestras se procesarán en el Analizador Advia 1200 (siemens Medical Solutions Diagnostics). Los resultados se reportarán en mg/dl.

ANALISIS ESTADISTICO

Se usó estadística analítica, para variables cuantitativas: medias, desviación estándar, y cualitativas nominales ordinales; frecuencias simples y porcentajes, y Correlación lineal múltiple para evaluar la asociación entre los marcadores antropométricos y factores de riesgo cardiovasculares.

Los datos se ingresaron al programa estadístico SPSS versión 21.

RESULTADOS

Se incluyeron 20 paciente escolares que aún no presentaban brote puberal siendo su media de edad de 9.5 años, en total fueron 3 niñas y 17 niños, la media de peso fue de 57.45 kg, la media del IMC fue de 29.11, de la misma manera su circunferencia de cintura, cadera y por lo tanto del índice de cintura cadera rebasa los rangos normales, encontrando con esto una población con características de obesidad.

Pacientes	X ± DE	
IMC	29.11	± 3.00
Circunferencia de cintura (cm)	91.11	± 7.51
Circunferencia de cadera (cm)	93.87	± 7.42
AST U/L	47.40	± 11.17
ALT U/L	58.45	± 13.10
Colesterol total mg/dl	159.90	± 26.47
HDL mg/dl	39.10	± 5.83
LDL mg/dl	103.45	± 21.50
TAG mg/dl	127	± 63.17
Glucosa (mg/dl)	91	± 7.69

1.- Tabla. Características de la población estudiada.

Lo que respecta a los parámetros de riesgo cardiovascular como AST, supera el límite superior de 41, mientras que para ALT no lo rebasa, los niveles de colesterol no se observan elevados, ni los del resto del perfil lipídico, de la misma manera la glucosa basal se mantiene en rangos normales.

2.- Tabla. Características de la curva de tolerancia a la glucosa

	Glucosa basal (mg/dl)	Glucosa 30 minutos (mg/dl)	Glucosa 60 minutos (mg/dl)	Glucosa 90 minutos (mg/dl)	Glucosa 120 minutos (mg/dl)
X ± DE	133 ± 7.69	110 ± 24.00	109 ± 25.14	104 ± 21.23	104 ± 15.88

Intervalo de confianza 95

3.- Tabla. Correlación entre IMC y marcadores de riesgo cardiovascular.

VARIABLE	COEFICIENTE DE CORRELACIÓN	R PARCIAL AJUSTADA A EDAD	P
AST	,072	,158	,577
ALT	,071	-,194	,553
COLESTEROL	,032	,216	,464
HDL	,181	,336	,370
LDL	,039	,098	,737
TAG	,014	,658	,067
GLUCOSA basal	,093	,377	,158
GLUCOSA – 30 min	,056	-,005	,991
GLUCOSA – 60 min	,057	,432	,394
GLUCOSA – 90 min	,043	-,984	,015
GLUCOSA – 120 min	,055	,482	,143

En el primer modelo observamos una correlación positiva e importante entre IMC y triglicéridos, glucosa basal y glucosa a los 60 minutos. Sin embargo observamos una correlación negativa con la glucosa a los 90 minutos.

4.- Tabla. Correlación de circunferencia de cintura y marcadores de riesgo cardiovascular.

VARIABLE	COEFICIENTE DE CORRELACIÓN	R PARCIAL AJUSTADA A EDAD	p
AST	,170	,547	,068
ALT	,168	-,650	,061
COLESTEROL	,074	-,065	,810
HDL	,426	-,564	,131
LDL	,092	,096	,727
TAG	,034	,195	,515
GLUCOSA basal	,219	,390	,126
GLUCOSA – 30 min	,131	,437	,331
GLUCOSA – 60 min	,134	-,122	,794
GLUCOSA – 90 min	,102	-,822	,025
GLUCOSA – 120 min	,130	,020	,943

La correlación positiva que se encuentra en relación a la circunferencia de cintura y los marcadores de riesgo cardiovascular es con los niveles de AST, glucosa basal y glucosa a los 30 minutos, sin embargo la correlación negativa se presenta en relación a los niveles de ALT, y de la misma forma con los niveles de glucosa a los 90 minutos.

5.- Valores bioquímicos y metabólicos en niños con obesidad

	X± DE	n: 20 (%)
Glucosa normal	88,40± 5,642	15 (75)
Glucosa alterada en ayuno >100 mg/dl	101,60±2,510	5 (25)
		n: 20 (%)
Triglicéridos normales	94,36 ± 30,063	14 (70)
Hipertrigliceridemia > 150 mg/dl	203,17 ±53,581	6 (30)
	X± DE	n: 20 (%)
Colesterol normal	156,74± 22,997	19 (95)
Hipercolesterolemia > 200 mg/dl	220,00±	1 (5)
	X± DE	n: 20 (%)
LDL < 100 mg/dl	103,45±21,503	20 (100)

Durante el estudio se pudo determinar que el 25% de los pacientes con obesidad ya contaban con glucosa en ayuno alterada con una media de 101,60±2,510, correspondiendo a un 25% de la población estudiada con alteraciones en el metabolismo de la glucosa. Los niveles de triglicéridos en ayuno se encuentran alterados en un 30% con una media de 203,17 ±53,581, siendo para los niveles de colesterol una alteración de menor frecuencia, solo de un 5% que corresponde a un paciente el cuál curso con niveles de colesterol de 220 mg, ningún paciente cursa con niveles de LDL en rangos anormales.

6.- Valores de alfalipoproteína en niños con obesidad

HOMBRES

VARIABLE	X± DE	n: 20 (%)
Alfalipoproteinemia	43,67± 3,011	6 (30)
Hipoalfalipoproteinemia	35,27 ±3,717	11 (55)

MUJERES

VARIABLE	X± DE	n: 20 (%)
Alfalipoproteinemia	50,00± 0	1 (5)
Hipoalfalipoproteinemia	41,00 ± 7,071	2 (10)

Los resultados en relación a los niveles de alfalipoproteinemia son en general bajos en el rango de los niños este se presenta en un 55%, la muestra de las niñas es muy pequeña ya que solo se cuenta con tres y solo dos de ellas presentó hipoalfalipoproteinemia

7.- Curva de tolerancia a la glucosa en pacientes obesos

	X± DE	n: 20 (%)
Glucosa normal 1 h	110,80± 25,147	20 (100)
	X± DE	n: 20 (%)
Glucosa normal 2 h	102,05± 12,998	19 (95)
Intolerancia a carbohidratos	145,00±	1 (5)

Al inicio de la curva de tolerancia a la glucosa hay 5 pacientes con glucosa alterada de ayuno y al final de la curva de tolerancia a la glucosa un 5 % de la población cursa con niveles de glucosa alterada perdiéndose con ello la primera fase de secreción de insulina.

DISCUSIÓN

El estudio describe la correlación entre el IMC y circunferencia de cintura y los riesgos cardiovasculares en pacientes prepuberales.

La población estudiada contaba con un estado de obesidad antropométricamente rebasando todos ellos la percentil 95, también es de destacar que en lo que respecta a el grado de acantosis esta población tiene en promedio un grado 3, se observa también hiper pigmentación en axilas, y múltiples pliegues, lo que permite considerar que el grado de resistencia a la insulina es relevante en esta población obesa.

Es de notar que las enzimas hepáticas basales son prácticamente normales.

La correlación realizada entre el IMC y los diferentes marcadores de riesgo cardiovascular determinan una fuerte asociación positiva con los niveles de triglicéridos, la glucosa basal ($r: 0.377$, $p: 0.15$) y la glucosa a los 60 minutos ($r: 0.432$, $p: 0.34$) lo cual podría traducirse en un insulínismo compensatorio dado que los niveles de glucosa a los 90 minutos se correlacionan negativamente ($r: -0.82$, $p: 0.25$), en este momento no se puede corroborar dado que no tenemos los niveles de insulina, sin embargo esto puede correlacionarse con los datos clínicos de acantosis que tienen todos los pacientes.

La correlación que se realiza respecto a la circunferencia de cintura y marcadores de riesgo cardiovascular denota lo observado en el modelo previo, una fuerte asociación con los niveles de glucosa basal e incluso mayor con los niveles de glucosa a los 30 minutos ($r: 0.43$, $p: 0.331$) y una correlación negativa con los niveles de glucosa a los 90 minutos ($r: -0.822$, $p: .025$). La mayor correlación encontrada fue con el IMC y dichos marcadores. En lo que respecta a la asociación que presenta con los niveles de AST no hay concordancia clínica para la asociación negativa que presenta con ALT.

El 25 % de la población ya cuenta con niveles de glucosa alterada en ayuno, además de obesidad, clínicamente con acantosis grado tres, por otro lado con un perfil lipídico alterado moderadamente, mismo que se esperaríamos sufriera mayores trastornos si consideramos las alteraciones antropométricas adquiridas y los grados elevados de circunferencia de cintura y cadera, finalmente solo un 5% de ellos presentó intolerancia a los carbohidratos pese al grado de obesidad.

CONCLUSIONES

La mayor correlación encontrada entre los diferentes marcadores antropométricos que podemos utilizar fácilmente en la clínica para determinar riesgo cardiovascular es el índice de masa corporal. La utilización de un indicador antropométrico simple, de fácil determinación y bajo costo para la identificación de grupos de alto riesgo en población pediátrica, permitiría una intervención temprana en aquellos niños en que se concentra el mayor riesgo cardiovascular y metabólico asociado al sobrepeso.

Es de relevancia mencionar que existe un alto porcentaje de estos pacientes que mantienen sus niveles de glucosa basal y que durante la curva de tolerancia a la glucosa desarrollan una gran compensación a través de un probable hiperinsulinismo, siendo esto último un gran factor de riesgo latente que nos obliga a realizar determinaciones drásticas que cambien el curso de la enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. World Health Statistics 2008. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. France; 2008.
2. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, Romero-Martínez M, Hernández-Ávila M. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX), 2012.
3. López AMG y cols., Epidemiología y genética del sobrepeso y la obesidad, *Bol Med Hosp Infant Mex*, 2008; 65; 421-430.
4. Sowers JR, et al. *Am J Med* 2003; 115:37S-41S.
5. Caballero B. The global epidemic of obesity: an overview. *Epidemiol Rev.* 2007; 29: 1-5.; López AMG y cols., Epidemiología y genética del sobrepeso y la obesidad, *Bol Med Hosp Infant Mex*, 2008; 65; 421-430.
6. Aschner P. Concepto y Epidemiología del Síndrome Metabólico. Asociación Latinoamericana de Diabetes, 2003, cap 1. Pard YW, et al. The Metabolic Syndrome, Prevalence and Associated Risk Factor Findings in the US Population from the Third National Health and Nutrition Examination survey, *Arch Intern Med* 2003; 163:356-59.
7. Aguilar-salinas, C. y cols. El Síndrome metabólico: un concepto en evolución, *Gac Méd Méx* Vol. 140, Suplemento No. 2, 2004.
8. Legro R, Castracane D, Kauffman R. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purpose and pitfalls. *Obstet Gynecol Survey* 2004; 59:141-54.
9. Ranganath Mi, et al. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 294:E15-E26, 2008
10. Lee J.M: Insulin resistance in children and adolescents. *Rev Endocr Metab Disor* 2006;7(3):141-147.
11. García-Cuartero B, García-Lacalle C, Jiménez-Lobo C, González-Vergaz A, Calvo-Rey C, Alcázar-Villa MJ, et al. Índice de HOMA y QUICKI, insulina y péptido C en niños sanos. Puntos de corte de riesgo cardiovascular. *An Pediatr (Barc)* 2007;66:481-490.
12. Abdul-Ghani M, Williams K, DeFronzo RA, Stern M. What is the best predictor of future type 2 diabetes? *Diabetes Care* 2007;30:1544-1548.
13. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;237:E214-E223.
14. Schwartz B, Jacobs DR, Moran A, Steinberger J, Hong CP, Sinaiko AR. Measurement of insulin sensitivity in children. *Diabetes Care* 2008;31:783-788.
15. Martínez A, Maldonado J, López M. Métodos diagnósticos de la resistencia a la insulina en la población pediátrica, *Bol Med Hosp Infant Mex* 2011;68(5):397-404.
16. Lara-Castro C. Insulin Resistance and Obesity: Zonin in on Data for Atkins Dieters Living in South Beach, *J Clin Endocrinol Metab*, 2004; 89:4197-205.
17. Hotamisligil G, Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 2006:444.
18. Paresh D, et al. *Trends Immunol* 2004; 25:4-7.

19. De Diego M, Gómez de Terreros M, Caro de Miguel J. Valor de la proteína C reactiva según su historia. *An Med. Interna* 2006; 23(1):3-10.
20. Quigley E, Therapies aimed at the gut microbiota and inflammation: antibiotics, prebiotics, probiotics, sinbiotics, ainti-inflammatory therapies. *Gastroenterol clin N Am*, 2011;40:207-22.
21. R. E. Ley, D. A. Peterson, J. I. Gordon, *Cell* 124, 837 (2006). P. J. Turnbaugh *et al.*, *Nature* 444, 1027 ,
22. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes* 44:1249-1258, 1995
23. Montanya Mías E, Téllez Besolí N. Control y Mecanismos Implicados en la Secreción de Insulina. En: *Tratado SED de Diabetes Mellitus. Bases moleculares, clínica y tratamiento.* Madrid, España. Editorial Médica Panamericana (Ed) P:111-122, 2011
24. Gerich J. Effect of aging on glucose homeostasis. *Diabetes Care* 2008;31:539-543.
25. 8. Festa A. Beta-cell dysfunction in subjects with impaired glucose tolerance and early type 2 diabetes. Comparison of surrogate markers with first phase insulin secretion from an intravenous glucose tolerance test. *Diabetes* 2011;57:1638-1644.
26. Peter Arner et al. Lipolysis in lipid turnover, cancer cachexia, and obesity-induced insulin resistance. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, May 2014, Vol. 25, No. 5 2
27. Koji Ohashi. Role of anti-inflammatory adipokines in obesity-related diseases. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, July 2014, Vol. 25, No. 7
28. Melkam A. Kebede y Alan D. Attie. Insights into obesity and diabetes at the intersection of mouse and human genetics. *Trends in Endocrinology and Metabolism* xx (2014) 1–9
29. Jens Juul Holst y Carolyn F. Deacon. Is there a place for incretin therapies in obesity and prediabetes?. 4 *Trends in Endocrinology and Metabolism*, March 2013, Vol. 24, No. 3
30. Amine Touba et al. Genomic and epigenomic regulation of adipose tissue inflammation in obesity. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, December 2013, Vol. 24, No. 12