

Campus León
División Ciencias de la Salud
Departamento de Ciencias Médicas



Universidad
de Guanajuato

Tesis para obtener el grado de Doctor en Ciencias Médicas

**CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS,
METABÓLICAS Y GENÉTICAS DE OBESIDAD
INFANTIL EN NUESTRO MEDIO**

Presenta:

M.C. Liudmila Pisarchyk

Director de tesis:

Dr. Juan Manuel Malacara Hernández

Co-Director:

Dra. Ma Eugenia Garay Sevilla

Dra. Elva Leticia Pérez Luque

León, Guanajuato, México, Diciembre 2011


UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO
CAMPUS LEÓN
BIBLIOTECA DEL DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS



Universidad
de Guanajuato

CAMPUS LEÓN
DIVISIÓN DE CIENCIAS DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS

Agradecimientos

A quien corresponda:

León Gto., a 27 de Enero del 2010.

Por este conducto se hace constar que en los archivos del H. Comité de Ética del Instituto de Investigaciones Medicas de la Universidad de Guanajuato se encuentra registrado el protocolo de investigación titulado "*Características antropométricas, metabólicas y genéticas de la obesidad infantil en nuestro medio*" realizado por la alumna de Doctorado en Ciencias Médicas Liudmila Pisarchyk y dirigido por el Dr. Juan Manuel Malacara Hernández. El protocolo fue aprobado por este comité.

Se extiende la presente para los fines que al interesado convengan a los 27 días del mes de Enero del año 2010 en León, Guanajuato.

Dr. Maciste H. Macias Cervantes
Secretario del Comité de Ética

c.c.p Archivo folio 2011-13
c.c.p Interesado



Agradecimientos

A CONACyT por la beca otorgada para el estudio.

A CONACyT Fondo Mixto convenio 10-16-A-036 por el apoyo otorgado para la realización del proyecto.

A CONACyT por el apoyo CB 2007 – 84277.

A todos mis directores de tesis por la paciencia y el tiempo que siempre tuvieron para mí.

Admiro la excelente capacidad y el talento pedagógico del Dr. Malacara, quien a pesar de tener muchas ocupaciones organizaba su tiempo de tal manera que siempre me atendía y contestaba a todas mis preguntas e inquietudes. Me impresiona que una persona tan ocupada pueda dedicar el tiempo necesario para cada uno de sus estudiantes.

Agradezco mucho a la Dra. Ma. Eugenia Garay Sevilla por su preocupación constante y gran compromiso con todos sus estudiantes, siempre se acordaba de mí y me mandaba mensajes, lo que me motivaba a trabajar mejor.

La entrega de la Dra. Elva Pérez Luque, también era un factor motivador para mí. Encontrar una persona con semejante compromiso y pasión por la ciencia es muy importante para cada estudiante. Sus consejos me ayudaron mucho y su capacidad para entrar a un problema científico con profundidad, pueden ser ejemplo de un gran maestro.

A Dr. Carlos Cornhauser, Dr. Joel Ramírez Emiliano, Dr. Silvio Zaina por sus consejos y su apoyo que constantemente me brindaron.

A todo el equipo de las chicas del laboratorio clínico por su gran trabajo diario en la toma de muestras y determinación de niveles de metabolitos, y a M.C. Mónica Silva por su ayuda en las determinaciones por RIA y ELISA.

A mi familia, especialmente a mi esposo Alexander, por apoyarme de manera incondicional. Sus consejos y bromas me ayudaron enormemente.

Por la suerte de encontrar la amistad con Lorena Ibarra Reynoso, cuya honestidad y compañerismo fueron muy importantes para mí. A Mónica Preciado Puga, Lucía López Arriaga, Adriana Dávalos Pérez, mis compañeras de doctorado por estar cerca de mí.

Me gusta pensar que todo el tiempo de estudio en el Doctorado en Ciencias Médicas disfruté cada día tratando de aprender todo lo que estaba a mi alcance. Considerando que la mayoría de la gente, de acuerdo con las estadísticas mundiales, apenas aguanta su trabajo, los que estamos en minoría, deberíamos de sentirnos realmente felices por hacer nuestro trabajo con el amor y dedicación.

Y lo mas importante agradecer a México, ya que este país me ha dado posibilidad de realizar mi sueño.

ÍNDICE

Lista de abreviaciones usadas.....	4
Resumen.....	5
1. Introducción.....	6
1.1. Las causas de la obesidad infantil.....	6
1.2. Regulación neuroendocrina de la masa corporal.....	9
1.3. Fenotipo obeso metabólicamente sano.....	12
1.4. El componente genético de la obesidad.....	13
2. Planteamiento de problema.....	15
2.1. Justificación.....	15
2.2. Hipótesis.....	15
2.3. Objetivo general.....	16
2.4. Objetivos específicos.....	16
2.5. Tipo de estudio.....	16
2.6. Consideraciones éticas.....	16
2.7. Criterios de inclusión.....	17
3. Materiales y métodos.....	18
3.1. Mediciones antropométricas.....	18
3.2. Estudios del laboratorio.....	18
3.3. Determinaciones hormonales.....	18
3.4. Estudio de imagen (ultrasonido).....	19
3.5. Extracción de ADN.....	21
3.6. Genotipificación del polimorfismo <i>rs9930506</i> del gen <i>FTO</i>	21
3.7. Análisis estadístico.....	22
4. Resultados.....	23
4.1. Características demográficas, antropométricas y metabólicas de todo el grupo.....	23
4.2. Comparación de los niños con y sin resistencia a la insulina.....	24
4.3. Análisis de regresión múltiple para los factores asociados con IGFBP-1.....	25
4.4. Los genotipos del <i>FTO rs9930506</i> en los niños obesos.....	26
4.5. Análisis de niños con diferentes grados de hígado graso.....	27
5. Discusión.....	28
6. Conclusiones.....	33
7. Bibliografía.....	34
Anexo 1: Cuestionario estudio obesidad en niños.....	40
Anexo 2: Carta de Consentimiento Informado.....	43
Anexo 3: Carta de información al paciente.....	44

Lista de abreviaciones usadas

IMC	Índice de Masa Corporal
ICC	Índice Cintura-Cadera
TNF- α	Factor de Necrosis Tumoral- α
IL-6	Interleucina-6
CRP	Proteína C Reactiva
SPA	Actividad Física Espontanea
POMC	Pro opiomelanocortina
NPY	Neuropéptido Y
Agrp	Proteína relacionada con aguti
FFA	Ácidos Grasos Libres
VAT	Tejido Adiposo Visceral
CoA	Coenzima A
FACoAs	Acil CoA grasos
NF- κ B	Factor Nuclear- κ B
PPAR- γ	Receptor Activador de la Proliferación Peroxisomal- γ
EHGNA	Enfermedad de Hígado Graso No-Alcohólico
HFE	Hemocromatosis Hereditario
ALT	Alaninotransferasa
GH	Hormona de Crecimiento
IGF-1	Factor de Crecimiento Semejante a la Insulina-1
IGFBP-1	Proteína de Union-1 al factor de Crecimiento Semejante a la Insulina
FMSO	Fenotipo Obeso Metabólicamente Sano
RIA	Radioinmunoensayo
HOMA-RI	Modelo Homeostático de Valoración de la Resistencia a la Insulina
FTO	Gen asociado con la masa grasa y obesidad
ADN	Ácido desoxirribonucleico

RESUMEN

El incremento de la obesidad en los niños en última década es preocupante, ya que los niños obesos serán adultos obesos, con los riesgos para enfermedades metabólicas. En las personas obesas, hay grupos de menor y mayor riesgo para el desarrollo de las complicaciones. Las características del fenotipo obeso metabólicamente sano en población pediátrica, no están definidas.

Objetivo: determinar la prevalencia del fenotipo de los niños obesos metabólicamente sanos y analizar su perfil antropométrico, metabólico, hormonal y genético.

Materiales y métodos: estudiamos un grupo de 182 niños obesos de 6 a 11 años de edad en León, Gto. Se tomó una muestra de sangre después de 10-12 horas de ayuno en el laboratorio para cuantificar niveles de glucosa, perfil de lípidos, insulina, leptina, adiponectina, IGF-1, IGFBP-1. Se realizó ultrasonido hepático para determinar la frecuencia del hígado graso no-alcohólico, y se analizó la variante común del gen *FTO rs9930506* para analizar la distribución genotípica de nuestra población.

Resultados: en todo el grupo, 30.2% de niños con obesidad no tienen resistencia a la insulina (valores de HOMA-RI menores de 3.8). Mayores niveles de IGFBP-1 fueron asociados de manera negativa con la edad, insulina, leptina, IGF-1, y positivamente con adiponectina y horas de sueño. La evaluación ultrasónica mostró imagen normal de hígado en 57.4% de los niños, esteatosis leve en 27.7%, moderada en 12.2% y severa en 2.7%. La severidad de esteatosis correlaciona con IMC y niveles de leptina. En los niños la frecuencia de esteatosis fue mayor, que en las niñas (53.3% vs 31.5%, $p=0.055$). El análisis de diferentes genotipos de *FTO rs9930506* no mostró diferencias significativas en sus características somatométricas bioquímicas y hormonales.

Conclusiones: El 30.2% del grupo de niños obesos no tienen resistencia a la insulina, la mayor duración de horas de sueño está relacionada con niveles más altos de IGFBP-1, la esteatosis hepática correlaciona con IMC y leptina, y el polimorfismo *FTO rs9930506* no está asociado con las características de obesidad.

1. INTRODUCCIÓN

Actualmente mil millones de personas adultas y un 10% de todos los niños en el mundo tienen sobrepeso u obesidad [1]. En los niños mexicanos la prevalencia del sobrepeso varía por edad desde 10.8 hasta 16.1% en niños y desde 14.3 hasta 19.1% en las niñas, y prevalencia de la obesidad desde 9.2 hasta 14.7% en los niños y de 6.8 hasta 10.6% en las niñas [2]. Una gran cantidad de niños que mantienen la obesidad a lo largo de primera década de su vida, se convertirán en los adultos obesos [3]. La obesidad y sus consecuencias pueden ser la mayor amenaza a la salud en los países desarrollados a lo largo de este siglo [4]. La obesidad está fuertemente asociada con las co-morbidades del diabetes mellitus del tipo 2, hipertensión y enfermedades cardiovasculares, representando un gasto enorme para el sistema de salud pública [5, 6]. Aún más preocupante resulta el incremento de 40% en la prevalencia de la obesidad infantil en los últimos 20 años, con un aumento correspondiente en diabetes tipo 2 en la población pediátrica [7]. Ante una situación tan alarmante la importancia de la investigación del fenómeno de la obesidad, identificación del fenotipo con mayor riesgo son muy importantes para un manejo adecuado. El monitoreo de los niños con sobrepeso ayudará a no permitir que se conviertan en jóvenes obesos.

1.1. LAS CAUSAS DE LA OBESIDAD INFANTIL

Etiopatogénesis de la obesidad infantil es multifactorial. La interacción compleja que incluye factores genéticos, neuroendocrinos, metabólicos, psicológicos, fisiológicos, conductuales, y ambientales es claramente evidente en la obesidad infantil [3]. El incremento constante de la obesidad sugiere que las influencias ambientales y conductuales, más que las causas genéticas, mantienen la epidemia presente [8].

Existen etapas críticas en la evolución de la obesidad. Los patrones del crecimiento intrauterino tienen una función significativa en el desarrollo de la obesidad, modificando masa corporal magra y grasa, mecanismos neuroendocrinos de control de apetito, y las capacidades funcionales pancreáticas. Los estudios longitudinales identificaron una relación fuerte entre el peso al nacer y el índice de masa corporal (IMC) en la vida posterior al nacimiento. Peso alto al nacer ha sido asociado de manera independiente y lineal con la prevalencia incrementada de la obesidad infantil [9]. Los bebés nacidos con peso bajo

demonstraron una transición a la adiposidad central y resistencia a la insulina (RI) en la etapa de vida temprana (2-4 años) [10]. Estos dos factores aumentan el riesgo cardiovascular [10]. Hay evidencias epidemiológicas suficientes que indican que nacer con peso alto o bajo y crecer rápido en la vida postnatal puede estar asociado con el IMC o con aumento de la adiposidad visceral en la vida adulta [11]. El crecimiento acelerado de niños nacidos con el peso bajo, durante los 3 primeros meses de vida está asociado con los desequilibrios metabólicos, especialmente metabolismo de glucosa, apoyando la idea que la etapa postnatal muy temprana es la ventana crítica para los individuos quienes experimentaron restricción intrauterina [12].

El efecto protector de la alimentación materna contra la ganancia de peso sigue siendo objeto de debates: algunos estudios encuentran asociación negativa con el riesgo de la obesidad en la etapa pediátrica posterior [13], otros no [14]. Una revisión sistemática de 9 estudios, sin embargo, concluye que la alimentación materna tiene un pequeño pero consistente efecto protector contra la obesidad en niños [15]. El riesgo de tener obesidad en la edad adulta es más elevado entre los adolescentes obesos que en los niños obesos.

Los estudios epidemiológicos iniciales sugieren que la restricción de crecimiento fetal correlaciona con la enfermedad en el futuro, implicando que la restricción nutricional fetal puede conducir a un riesgo elevado de enfermedades crónicas en la edad adulta o la herencia de factores de riesgo y el ciclo de la transmisión transgeneracional de las enfermedades [16, 17]. La ganancia excesiva de peso durante el embarazo y la obesidad son algunos de las complicaciones más comunes en países desarrollados, ya que la influencia de la obesidad materna resulta en riesgo de la enfermedad en la infancia y en las etapas posteriores [18, 19].

La epigenética parece contribuir también, junto con la predisposición genética, al desarrollo de la obesidad. Los estudios de herencia demuestran que el IMC de los niños correlaciona más estrechamente con el IMC materno que paterno, sugiriendo que en adición a las influencias genéticas, el ambiente intrauterino puede contribuir al desarrollo de la obesidad en la progeñie [20-22].

El incremento de peso ocurre cuando tiene lugar el sobre consumo de calorías junto con una baja actividad física a pesar de los procesos neurobiológicos de la regulación del balance de energía [23]. La regulación del balance energético es altamente compleja, involucra los componentes sociales, conductuales, genéticos, hormonales, neuronales. El aumento de grasa corporal favorece a la producción de las citocinas pro-inflamatorias como factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), interleucina-6 (IL-6) en los adipocitos, aparece proteína C reactiva (CRP), lo que está asociado con el proceso aterogénico [24].

El índice de masa corporal refleja la proporción del exceso de grasa corporal y correlaciona con los marcadores de las complicaciones secundarias de la obesidad [25]. Los valores de índice de masa corporal de 18.5 hasta 25 se consideraron normales en adultos [2]. El IMC mayor de 25 kg/m² se considera sobrepeso, y mayor de 30 obesidad. Los valores de IMC en los niños son más bajos que en los adultos, y la interpretación de estos depende de la edad y el sexo de los niños. Hay varias maneras de determinar el sobrepeso y la obesidad en niños. Cole y col. obtuvieron la base internacional utilizando datos de los estudios de crecimiento en niños de 6 países, las 6 curvas internacionales fueron promediadas para proporcionar los puntos de corte del IMC específicos para sexo y edad de niños de 2 a 18 años [26].

La obesidad y la inflamación conducen a la progresión al estado de la resistencia a la insulina. Se desarrolla la triada: obesidad, inflamación y la resistencia a la insulina, lo que está asociado con el síndrome metabólico [27].

La duración de sueño y el tiempo viendo la televisión, crecimiento persecutorio, están asociados de manera independiente con el riesgo de la obesidad [9]. La cantidad de sueño nocturno esta disminuida voluntariamente en los niños, lo que está demostrado recientemente como un nuevo factor de riesgo para la resistencia a la insulina y el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 [28]. Una revisión reciente resume los resultados de las investigaciones en los niños, Taheri y col. concluyen que existen bastantes evidencias para considerar el efecto de sueño en el balance energético e incluso en la obesidad, afirmando que “un buen sueño debe de ser parte de la estrategia de la prevención de la obesidad” [29]. Existe asociación entre las alteraciones de sueño y mayor valor de IMC o

obesidad: los niños que duermen menos tienen más tiempo para comer, son menos activos durante el día, lo que resulta en menor cantidad de energía gastada, aumento en los niveles de grelina, la sensibilidad a la insulina comprometida, y pueden tener lugar cambios en el sistema nervioso autónomo [30].

Otros datos indican que la composición de cuerpo y nivel de nutrición materna contribuyen a la programación de la obesidad en su descendencia, potencializando el ciclo intergeneracional de la obesidad, como las mujeres que inician el embarazo con el IMC alto y tienen bebés más grandes, quienes pueden ser programados a ser más pesados en la vida adulta [31]. La diabetes gestacional materna está asociada con la adiposidad y aumento en niveles de glucosa en niños [32].

La baja actividad física es una de las causas del aumento de prevalencia de la obesidad. El contenido de grasa corporal fluctúa con la diferencia entre el consumo y gasto de energía a través de tiempo [33]. El gasto de energía puede ser dividido en 3 categorías básicas: el metabolismo basal, efecto térmico de la comida y la actividad física espontánea (SPA) [34]. Incluso la actividad física trivial puede aumentar la tasa metabólica y puede explicar la mayoría de las necesidades energéticas del individuo [35].

1.2. REGULACIÓN NEUROENDOCRINA DE LA MASA CORPORAL

A pesar de fluctuaciones en la ingesta de comida en el curso del tiempo, la masa corporal se mantiene estable en la mayoría de los humanos gracias al homeostasis energético [36]. En respuesta a las alteraciones de adiposidad corporal, el cerebro desencadena adaptaciones fisiológicas compensatorias que resisten el cambio de peso. La pérdida de peso aumenta el hambre y disminuye la tasa metabólica, y el aumento de peso promueve respuestas contrarias [37]. El sistema homeostático se defiende contra la pérdida de peso más fuerte que contra el aumento de peso [38]. El estado de depósitos de energía corporales se comunica con el sistema nervioso central por las hormonas asociadas con la obesidad: leptina, insulina y posiblemente, grelina. Leptina es la hormona derivada de adipocitos, sintetizada y secretada por tejido adiposo. Esta hormona actúa como la señal circulante de masa grasa para disminuir ingesta de comida y aumentar utilización de energía

promoviendo pérdida de peso y apoyar señales de la obesidad [39]. La obesidad en adultos está asociada con niveles altos de leptina circulante y puede indicar función para la resistencia a la leptina en la obesidad [40]. Grelina, péptido acilado (en su forma activa) de 28 aminoácidos, inicialmente aislado de estómago de ratas [41] tiene efecto en los mismos blancos neuronales, pero ejerciendo efecto contrario. La pérdida de peso disminuye niveles de leptina y aumenta niveles de grelina [42]. Estos flujos de hormonas determinan las alteraciones en los neuropéptidos catabólicos y anabólicos y los neurotransmisores responsables de la homeostasis energética en los centros cerebrales. Uno de los centros más importantes es el hipotálamo, especialmente núcleo arqueado. La leptina e insulina estimulan la actividad de las neuronas que expresan precursor metabólico neuropéptido proopiomelanocortina (POMC), y las neuronas inhibitorias producen mediadores anabólicos neuro-péptido Y (NPY) y proteína relacionada con aguti (Agrp). Grelina ejerce efectos contrarios en este circuito, activando directamente NPY/Agrp células, y silenciando indirectamente las células POMC. Estas subdivisiones neuronales están interconectadas en diferentes niveles, y la activación de un grupo inhibe el otro y al revés. Los blancos de leptina, insulina y grelina se comunican con otras neuronas en el hipotálamo, regulando de esta manera el apetito y la liberación de energía para regular el peso corporal en respuesta a la entrada de hormonas sensibles a los cambios en los depósitos de energía a largo plazo [43]. Las alteraciones a corto plazo en el estado nutricional se comunican con el cerebro a través de los flujos relacionados con la ingesta de comida en el grupo de péptidos gastrointestinales, como variaciones en niveles de nutrientes, como glucosa, ácidos grasos y los aminoácidos. La mayoría de las señales gastrointestinales más relevantes son estimuladas por la ingesta de comida y contribuyen a la saciedad, promoviendo ganas de dejar de comer [44]. Sin embargo, el mantenimiento del balance energético empieza a fallar cuando tiene lugar el aumento en la ingesta de comida. Los ácidos grasos libres (FFA), producto de degradación enzimática de los triglicéridos, se liberan del tejido adiposo [45]. En este aspecto, el tejido adiposo visceral (VAT) es de especial importancia, porque es metabólicamente más activo que el tejido adiposo subcutáneo [46]. Lipólisis de VAT aumentada resulta en un flujo elevado de FFA directamente a la vena porta y el hígado, proceso referido como "hipótesis portal". Después los FFA son captados por los hepatocitos y se unen con coenzima A (CoA). Acil CoA grasos (FACoAs) pueden

reaccionar para formar triglicéridos hepáticos y también interfieren con la señalización de insulina [47], induciendo potencialmente inflamación intracelular a través de estimulación de factor nuclear- κ B (NF- κ B).

Aparte, los FFA son ligandos de receptores parecidos a Toll- 4 (TLR-4) unido a la membrana, y pueden inducir resistencia a la insulina e inflamación sin conversión a FFAcOs [48]. Las citocinas pro inflamatorias, en particular IL-6, suprimen la producción de adipocina como la adiponectina, que aumenta la sensibilidad a la insulina.

Hasta 64% de niños con obesidad desarrollan la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA), una entidad frecuentemente no diagnosticada de la enfermedad crónica de hígado con un pronóstico no claro. EHGNA comprende un espectro de cambios histológicos análogos a la enfermedad alcohólica de hígado, con lesiones definidas como no-progresivas y otras que tienen el potencial a progresar en cirrosis (no es frecuente en los niños). Existe la hipótesis de doble golpe: liberación de ácidos grasos libres de los tejidos periféricos conduce a la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia y su entrada al hígado conduce a la producción excesiva de los triglicéridos hepáticos. La acumulación de FFA promueve el desarrollo del estrés oxidativo (segundo evento), lo cual estimula expresión de citosinas como el factor de necrosis tumoral TNF- α (TNF- α), apoptosis y peroxidación lipídica. La predisposición genética también es considerada como el factor contribuyente mayor y los genes candidatos incluyen receptor activador de la proliferación peroxisomal- γ (PPAR- γ) o el gen de hemocromatosis hereditario (HFE). EHGNA está asociado con los depósitos de grasa viscerales en niños y adultos [49]. El estudio ultrasónico es el método de diagnóstico más comúnmente usado y no muy costoso, y puede ser usado para el diagnóstico de esteatosis moderada a severa, con la sensibilidad y la especificidad de 60% hasta 94% y de 88% hasta 95%, respectivamente [50]. La sensibilidad y especificidad aumentan 90% y 97%, respectivamente, en el grupo de pacientes con esteatosis hepática [51]. El ultrasonido hepático, niveles de alaninotrasferasa (ALT) en suero altos permiten sospechar EHGNA [52]. Las consecuencias metabólicas de hígado graso son resistencia a la insulina, aterosclerosis, síndrome metabólico [53].

Adiponectina es la hormona sintetizada abundante y exclusivamente en el tejido adiposo, con propiedades anti-inflamatorias y anti-ateroscleróticas [54]. En personas con la obesidad, diabetes tipo 2, concentraciones de esta hormona son bajas, contribuyendo a

patogénesis de enfermedades cardiovasculares e inflamación aumentada [55]. En los adolescentes obesos que tenían mayor cantidad de tejido adiposo visceral, la concentración de adiponectina era menor [56]. En los estudios longitudinales adiponectina tiene un valor predictivo en cuanto a los eventos cardiovasculares adversos [57]. Sin embargo, cambios en la alimentación y el ejercicio regular ayudan a restaurar los niveles de adiponectina [58]. La medición de esta hormona en el grupo de niños con obesidad puede tener un valor pronóstico alto.

En el campo de investigaciones relacionadas con la obesidad es importante analizar factores de crecimiento semejantes a insulina, como los IGFs. Son los péptidos que promueven el crecimiento y comparten homología estructural significativa con insulina, pero a diferencia con insulina, se unen a la familia de proteínas estructuralmente relacionadas [59]. El IGF-1 y su regulador más importante, la hormona de crecimiento, (GH), son esenciales para un crecimiento normal, y tienen función importante en la homeostasis [60]. El IGF-1 tiene fluctuaciones circadianas mínimas, y se usa ampliamente en los estudios clínicos y observacionales. En una investigación reciente acerca de la respuesta a ejercicio en grupo de personas obesas y delgadas se observó un aumento agudo en los niveles de IGF-1 en respuesta a ejercicio, y los niveles circulantes de proteína de unión a IGF-1, la IGFBP-1, están inversamente relacionadas con los niveles de insulina, y son bajos en adultos y niños obesos [61]. Investigación en niños desde el nacimiento hasta los 5 años de edad concluyó que los niveles altos de IGF-1 después de una ganancia rápida de peso durante la infancia puede promover la maduración sexual temprana y tiempo de crecimiento rápido, cuando la ganancia de peso es más lenta durante la infancia se relaciona con niveles de IGF-1 más bajos y el desarrollo puberal retardado [10]. Cambios en los niveles sistémicos de eje GH-IGF son reconocidos durante la obesidad, con la GH reducida pero niveles circulantes de IGF-1 normales o aumentados [62].

1.3. FENOTIPO OBESO METABÓLICAMENTE SANO

A pesar de que tener exceso de peso, existe aproximadamente un 20% de personas adultas obesas que tienen fenotipo metabólicamente sano (FMSO). Este tipo de la obesidad en humanos no está acompañado por resistencia a la insulina [63]. Además, las personas

obesas con el perfil metabólicamente benigno tienen concentraciones de adiponectina semejantes a las personas delgadas [64], y a pesar de tener el porcentaje de grasa total parecido a otras personas con obesidad, tienen menor porcentaje de grasa visceral y perfil de inflamación favorable [65]. En un estudio de corte transversal, donde se analizaron los parámetros metabólicos en un grupo de adolescentes, se encontró, que unas personas, a pesar de tener tolerancia a la glucosa normal, tienen niveles de insulina, depósito de grasa intramiocelular y intra-abdominal subcutánea mayor que otros adolescentes con el mismo IMC, y menores niveles de adiponectina [66]. De esta manera, es importante encontrar a los niños con un riesgo elevado para el desarrollo de diabetes para un monitoreo adecuado.

1.4. EL COMPONENTE GENÉTICO DE LA OBESIDAD

El componente genético de la obesidad es un objeto de gran interés [67]. Hay dos diferentes métodos para identificar a los genes de susceptibilidad para obesidad en humanos: determinación del gen candidato y el método que usa el polimorfismo del nucleótido sencillo (SNPs) en los estudios de asociación en toda la amplitud del genoma (GWAS). Los genes candidatos fueron seleccionados para las variantes asociadas con la obesidad basados en la fisiología y los mecanismos moleculares de la homeostasis energética en los animales experimentales. GWAS es un método más comúnmente usado para identificar los genes de susceptibilidad para las enfermedades comunes, incluyendo la obesidad, fue realizado en las poblaciones de descendencia Europea usando aproximadamente 350 000 SNPs, cubriendo más de 75% del genoma. Dos hallazgos principales fueron SNPs en el gen *FTO* y el polimorfismo común en el gen *MC4R*.

Sin embargo, los factores genéticos que predisponen a la obesidad siguen siendo poco entendidos, a pesar de que la herencia del IMC alcanza 77% [8]. De varios genes de susceptibilidad, diferentes variantes comunes en el gen *FTO* son blancos atractivos para el estudio de los componentes de la obesidad. Las investigaciones recientes identificaron un número de genes que juegan funciones importantes en la regulación central de la homeostasis energético. El gen *FTO* está asociado con masa grasa y obesidad, y se localiza en el cromosoma 16. Diferentes variantes en el primer intrón del gen *FTO* han sido relacionados con la obesidad [68]. Una de estas variantes es el polimorfismo de nucleótido

simple (SNP) *rs9930506*. Scuteri y col. realizaron un meta-análisis de una cohorte grande de población de Sardinia, Hispano-americanos y Europeo-Americanos, encontrando que el polimorfismo del gen *FTO* en la región *9930506*, que consiste en cambio de la base nitrogenada (los portadores del genotipo silvestre tienen dos alelos A/A en esta región, alelo heterocigoto G/A, y homocigoto para alelo en mutación G/G) está asociado con las características antropométricas de la obesidad, como el peso, IMC y circunferencia de cintura cadera. Los portadores de alelos heterocigoto y homocigoto para riesgo en mutación tienen circunferencia de cintura y IMC mayores comparando con las personas portadoras de alelo silvestre [69]. La expresión del gen *FTO* en los núcleos arqueados de ratón es regulada por el ayuno y la comida, sugiriendo una función potencial para este gen en el control central de homeostasis energético. La proteína codificada por el gen *FTO* ha demostrado tener actividad de desmetilasa de ácido nucleico dependiente de 2-oxoglutarato y participa en diversos procesos como reparación de ADN, metabolismo de ácidos grasos y modificaciones posttraduccionales, como por ejemplo hidroxilación de prolina y desmetilación de histonas [70].

En años recientes el progreso en el entendimiento de mecanismos moleculares que subyacen el desarrollo de la obesidad ha sido muy notorio. Existe una cantidad enorme de publicaciones que están abarcando la temática de la obesidad y sus complicaciones a largo plazo, tales como síndrome metabólico, CVD, diabetes mellitus tipo 2, aspectos psicológicos, conductuales, genéticos. Los resultados de las investigaciones revelan que no todos los niños obesos tienen resistencia a la insulina, a pesar de tener porcentaje de grasa elevado. Es necesario encontrar un marcador metabólico con gran sensibilidad y especificidad para encontrar y controlar a los niños con altos riesgos de obesidad.

2. PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA

Se plantea el problema de identificar las características somatométricas bioquímicas, hormonales y genéticas de los pacientes obesos, y la identificación de los factores asociados con los mismos, con el fin de definir las posibles estrategias de un manejo selectivo.

2.1. Justificación

La obesidad infantil amenaza con alcanzar los niveles epidémicos en muchos países. Los niños obesos o están enfermos ya, o pronto desarrollaran múltiples complicaciones relacionados con esta condición, y llevaran la obesidad a la edad adulta. El conocimiento del desarrollo de los primeros cambios metabólicos que tienen lugar durante la obesidad, la descripción del fenotipo del niño que tiene un riesgo elevado en cuanto a las complicaciones de la obesidad, ayudará a desarrollar las estrategias de la prevención de la obesidad mas personalizadas. Hasta el momento se desconoce el porcentaje de niños obesos sin complicaciones metabólicas.

Dados los avances recientes en el campo de la investigación se tienen abundantes elementos para la construcción de una clasificación que mejore el entendimiento de este problema y puede abordarlo de una manera más personalizada. La divulgación de los resultados de la investigación, sin duda, ayudara a los trabajadores de salud publica, nutriólogos, maestros y padres a estar más informados y no permitir que el sobrepeso infantil se convierta en la obesidad. Solamente uniendo los esfuerzos de todas las personas, que están cerca de los niños la triste estadística en las cifras de las obesidad infantil dejara de crecer.

2.2. Hipótesis

Se puede clasificar la obesidad infantil en tipos fisiopatológicamente diferentes utilizando parámetros antropométricos, metabólicos y genéticos.

2.3. Objetivo general

Analizar un grupo de niños obesos, y dividirlos en subgrupos de mayor y menor riesgo metabólico de acuerdo con los resultados de las mediciones antropométricas, metabólicas, hormonales y análisis genético.

2.4. Objetivos específicos

1. Reclutar un grupo de niños obesos con un rango de edad entre 6 y 11 años.
2. Obtener las medidas antropométricas: estatura, peso, IMC, circunferencia de cintura, cadera, grosor de cuatro pliegues cutáneos para calcular el porcentaje total de la grasa corporal.
3. Cuantificar los productos metabólicos y las principales hormonas que se modifican con la obesidad: insulina, leptina, adiponectina, IGF-1, IGFBP-1.
4. Genotipificar el gen *FTO rs9930506*.
5. Realizar exploración ultrasonográfica de hígado.
6. Separar en grupos de mayor y menor riesgo metabólico, aplicando análisis estadísticos.

2.5. Tipo de estudio

El presente estudio es clínico, descriptivo, transversal y analítico.

2.6. Consideraciones éticas

En el estudio se efectuó una toma de la sangre de vena periférica y un estudio de ultrasonido hepático, lo que comprende un riesgo mínimo para la salud. La naturaleza y propósito del estudio han sido explicados a los niños y sus padres, garantizando la confidencialidad de los resultados individuales. Uno de los padres y los niños(as) firmaron la carta de consentimiento informado. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética del Departamento de Ciencias Médicas.

2.7. Criterios de inclusión

Se incluyeron en el estudio niños de 6 a 11 años de edad que asisten a las escuelas de León, Gto., con el IMC mayor de 30 kg/m^2 (después de ajuste con las tablas de Cole y col. conforme el género y la edad), sin enfermedades endocrinos, infecciones crónicas, malformaciones congénitas, ni haber tomado medicamentos que alteran metabolismo de lípidos y carbohidratos.

A los padres de los niños se les aplicó un cuestionario que incluyó la historia de la instalación de la obesidad, preguntas que ayudaron a definir el grado de sedentarismo, el tipo de alimentación actual, antecedentes familiares de obesidad y diabetes.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Mediciones antropométricas

Medición de la estatura: se tomó con el estadímetro de Harpenden de acuerdo con las técnicas estandarizadas. Se tomó el peso con una balanza tipo romano calibrada, con ropa ligera, sin zapatos. El índice de masa corporal se calculó dividiendo el valor de peso entre valor de la estatura al cuadrado, corrigiendo el resultado con las tablas de Cole y col. [26], para transformar el valor correspondiente de IMC a los adultos.

Se midió la circunferencia de cintura y cadera para calcular la relación cintura-cadera.

A todos los niños se les realizó la toma de sangre de vena periférica después de 10-12 horas de ayuno, de 8 a 10 a.m. en el Laboratorio Clínico del Departamento de Ciencias Médicas. Se determinaron los parámetros bioquímicos, tales como niveles de glucosa de ayuno, insulina de ayuno, niveles de triglicéridos, colesterol total, medición de niveles de las siguientes hormonas: leptina, adiponectina, insulina, IGF-1, IGFBP-1.

3.2. Estudios del laboratorio

Control metabólico:

Glucosa, perfil de lípidos: colesterol total, triglicéridos fueron medidos por método espectrofotométrico de rutina en el aparato ControLab, modelo AutoKem II, se realizó examen general de orina (EGO).

3.3. Determinaciones hormonales

Los niveles séricos de insulina, leptina y adiponectina se determinaron por radioinmunoensayo (RIA) usando un kit marca Millipore, (St. Charles, Missouri). Los coeficiente de variación intra e inter ensayo fueron 4.4% y 6.0% para la insulina, y 3.4% y 3.6% para leptina y 6.2% y 9.25% para adiponectina. Las concentraciones séricas de IGF-1

y IGFBP-1 se midieron por el método de ELISA, con el equipo marca Mediagnost (Reutlingen, Germany). El coeficiente de variación inter y intra ensayo para IGF-1 de 5.1% y 6.8%, y para IGFBP-1 fue 6.2% y 7.4%.

3.4. Estudio de imagen (ultrasonido)

Se realizó en ecógrafos Acuson Aspen Advanced y Acuson Squoia por la técnica estandarizada. Estos incluyeron un corte a nivel del lóbulo hepático izquierdo, un corte a nivel de la bifurcación portal, a nivel de las venas hepáticas, en lóbulo hepático derecho incluyendo riñón y uno de bazo; en el Hospital Regional de León Guanajuato en el área de rayos X.

Los criterios ecográficos evaluados fueron:

- a) Aumento de la ecogenicidad respecto al riñón.
- b) Áreas no comprometidas; definidas como zonas específicas del hígado sin infiltración grasa.
- c) Visualización de la pared de vasos portales y diafragma.
- d) Atenuación del sonido.
- e) Hepatomegalia.

Se consideraron diferentes grados de infiltración grasa que se resumen en la tabla I.

1. Leve cuando se observa un aumento de la ecogenicidad y hepatomegalia.
2. Moderada cuando se agrega atenuación del sonido.
3. Severa cuando no se visualizan la pared de los vasos portales y diafragma [71].

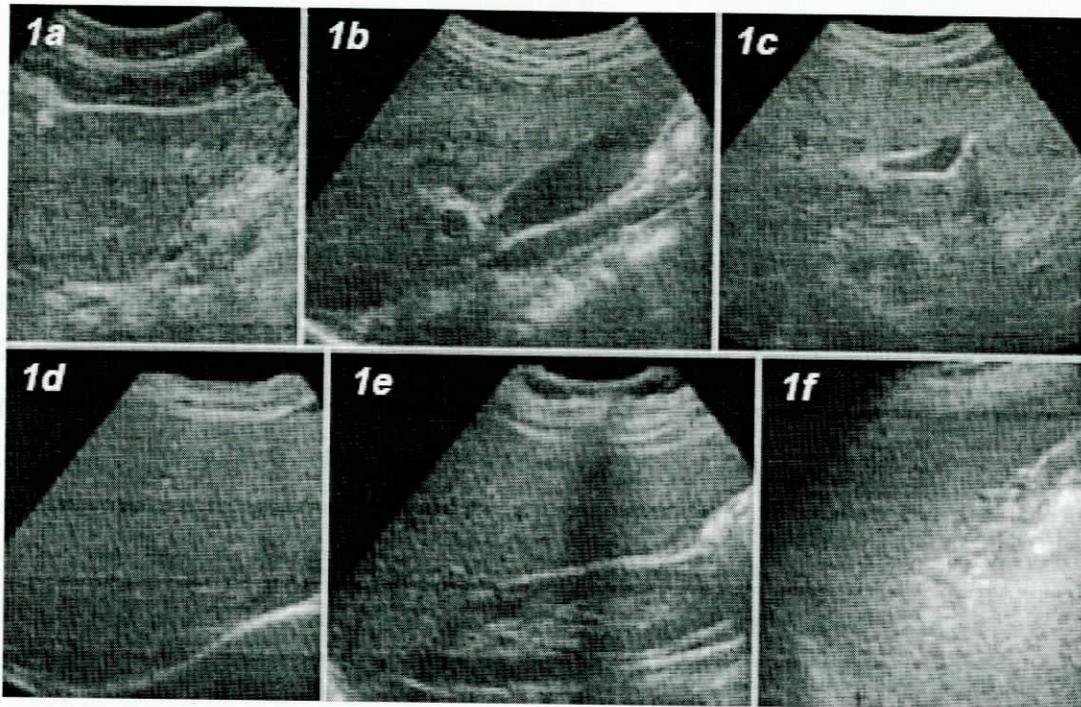


Figura 1. Imagen ultrasonográfica de cortes utilizados para la evaluación de infiltración de hígado con grasa. a-f: cortes utilizados para la evaluación de infiltración grasa. a: lóbulo hepático izquierdo, b: lecho vesicular, c: bifurcación portal, d: venas hepáticas, e: lóbulo derecho incluyendo riñón, f: bazo.

Tabla 1. Características ultrasonográficas de EHGNA.

Evaluación ultrasonográfica de la severidad de esteatosis		
Grados	Ecogenicidad (aumento)	Sonido (atenuación)
Leve (esteatosis)	leve	no
Moderada (esteatohepatitis)	moderado	si
Severa (cirrosis)	severo	si

3.5. Extracción de ADN

El ADN genómico se extrajo a partir de leucocitos de sangre periférica usando el método TSNT como se describe a continuación:

- 1.- Colocar 300-500 μ l de sangre en un tubo eppendorf, y centrifugar a 2500 rpm por 15 min. Separar el paquete globular y colocar en un tubo nuevo.
- 2.- Añadir a todo el paquete celular 300 μ l de buffer de lisis TSNT, mezclar perfectamente por inversión.
- 3.- Agregar 500 μ l de fenol saturado. Agitar en el vortex 1 min.
- 4.- Adicionar 100 μ l de Sevag. Agitar en el vortex por 5 min.
- 5.- Añadir 200 μ l de TE IX pH= 8.0. Agitar en el vortex 1 min.
- 6.- Centrifugar a 14,000 rpm por 8 min. Transferir la fase acuosa a un tubo nuevo.

Si la llegar a este paso la fase acuosa tiene un color chocolate proceder de la siguiente manera:

Repetir los pasos 3, 4, 5 y 6.

- 7.- Precipitar el ADN con 1 ml etanol frio al 96%. Mezclar lentamente por inversión hasta observar la precipitación del ADN en forma de hebra blanca.
- 8.- Centrifugar a 14,000 rpm por 8 min. Decantar el sobrante
- 9.- Lavar la pastilla con 500 μ l de etanol al 70%. Mezclar y centrifugar a 14,000 rpm por 8 min. Decantar el sobrenadante. Dejar secar la pastilla (temperatura ambiente).
- 10.- Resuspender la pastilla en 200 μ l de TE IX (2 hrs a baño maría entre 65-66 °C).
- 11.- Llevar a la plancha de agitación una noche a temperatura ambiente.

3.6. Genotipificación del polimorfismo rs9930506 del gen FTO

La genotipificación se llevó a cabo por PCR-RFLP usando 50 ng de ADN, $MgCl_2$ a 2.0 mM, dNTP a 0.5 mM, 2 Uds de Taq polimerasa (Invitrogen) con los siguientes iniciadores 5'-CTC TGG AGA ATG ATG AGA ATG TAA GAA GG- 3'; y 5'-GAG TAA GTA AGG ATT ACT TAA ATT TGG TTT AAC GTG- 3 a una concentración de 10 pMol en un volumen final de 30 μ l (las proporciones usadas se indican en tabla 2). El programa de amplificación consistió en: un ciclo a 94°C por 3', seguido por 35 ciclos a 94°C – 30',

60°C – 30' y 72°C – 30', y un ciclo final de 72°C – 10'. Los productos de PCR fueron digeridos con la enzima de restricción con BsaAI (New Engl BioLabs) que genera una banda de 304 pb para el alelo A y dos bandas de 83 + 221 pb para el alelo G.

Tabla 2. Proporciones usadas para preparar la mezcla de los productos del PCR.

FTO	μl	× 4.25
DNA	1	
Buffer	3	12.75
MgCl ₂	1.5	6.37
dNTP	1.2	5.1
FTO	1.0	4.25
FTO R	1.0	4.25
Taq	0.4	1.7
H ₂ O	20.9	88.8
Total	30	+
Tomar 29 μl		

MgCl₂= 2.0 Mm

dNTP= 0.5 mM

Primer= 10 pM

Temperatura de alineación 60°C

3.7. Análisis estadístico

Los resultados se muestran como medias y desviación estándar (DE). Características generales de grupo total de niños fueron analizados mediante la estadística descriptiva. Grupos con y sin RI fueron comparados por medio de prueba t de Student, o prueba U de Mann-Whitney, cuando se encontraron datos no paramétricos.

Nosotros examinamos factores asociados con niveles circulantes de IGFBP-1 mediante análisis de regresión paso a paso.

Las características de niños de acuerdo con los genotipos *FTO rs9930506*, al igual con diferentes grados de hígado graso fueron analizados por medio de Anova o Kruskal Wallis test para datos no paramétricos.

4. RESULTADOS

4.1. Características demográficas, antropométricas y metabólicas de todo el grupo

Al estudio se integraron 182 pacientes en total, con el rango de edad de 6 a 11 años, las características de objetos de estudio se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Características antropométricas y metabólicas de todo el grupo.

	Media \pm D.S. n = 182
Edad, años	9.15 \pm 1.35
IMC, kg/m ²	27.2 \pm 3.6
ICC	.96 \pm 0.06
% Grasa total	38.3 \pm 2.8
Glucosa, mg/dl	85.4 \pm 10.6
Triglicéridos, mg/dl	130.8 \pm 55.3
Colesterol total, mg/dl	152.4 \pm 28.4
HOMA-RI	5.7 \pm 3.3
Leptina, ng/ml	27.4 \pm 12.7
Insulina, μ U/ml	27.0 \pm 14.3
IGF-1, ng/ml	205.4 \pm 108.6
IGFBP-1, ng/ml	5.1 \pm 4.4
Adiponectina, μ g/ml	15.5 \pm 8.1

4.2. Comparación de los niños con y sin resistencia a la insulina

Tomando el punto de corte (índice HOMA-IR) de 3.8 para los niños prepúberes [72], se separaron los niños en dos grupos: con y sin la resistencia a la insulina (tabla 4). Encontramos diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a la edad ($p=0.004$), IMC ($p<0.0001$). En lo que se refiere a los parámetros metabólicos, las diferencias significativas se observaron con los niveles de glucosa ($p<0.0001$), triglicéridos ($p<0.0001$), leptina ($p=0.001$), insulina ($p<0.0001$), adiponectina ($p<0.0001$), IGF-1 ($p=0.03$), IGFBP-1 ($p<0.0001$).

Analizando los grupos con diverso grado de acantosis nigricans se encontró que había resistencia a la insulina en el 25.7% entre quienes estaba ausente, 39.5% en el grupo con grado 1, 22% de quienes tenían acantosis nigricans moderada, y 12.8% con acantosis nigricans severa ($\chi^2=12.60$, $p<0.006$).

Tabla 4. Comparación de los niños obesos con y sin la resistencia a la insulina.

Variable	Con RI n = 124 Media±DE	Sin RI n = 55 Media±DE	t	p
Edad, años	9.4±1.3	8.6±1.4	3.54	0.004
IMC, kg/m ²	27.8±3.6	25.6±3.0	4.06	0.0001
% grasa corporal	39.0±2.58	36.6±2.6	5.82	0.0001
Glucosa, mg/dl	87.4±10.6	80.8±9.0	4.0	0.0001
Triglicéridos, mg/dl	139±55.9	110.1±48.3	3.4	0.0001
Colesterol total, mg/dl	152.7±30	151.6±24.4	0.23	0.15
HOMA-IR	6.9±3.11	2.8±0.66	9.73	0.0001
Leptina, ng/ml	29.8±12.8	21.9±10.63	3.97	0.001
Insulina, µU/ml	32.4±13.67	14.2±3.3	9.68	0.0001
IGF-1, ng/ml	216.9±121.5	178.1±61.4	2.20	0.03
Adiponectina, µg/ml	14.0±6.8	19.0±9.6	-3.97	0.0001

IGFBP-1, ng/ml	3.76±2.7	8.0±5.8	-6.65	0.0001
	N (%)	N (%)	χ^2	
Acantosis nigricans no	28 (25.7)	26 (54.2)	12.6	0.006
leve	43 (39.5)	14 (29.2)		
moderada	24 (22.0)	5 (10.4)		
severa	14 (12.8)	3 (6.25)		

*HOMA-RI, con el punto de corte de la RI de 3.8, prueba t de Student.

4.3. Análisis de regresión múltiple para los factores asociados con IGFBP-1

De acuerdo al concepto de que IGFBP-1 es un marcador de la resistencia a la insulina hepática, buscamos los factores asociados con los niveles de IGFBP-1, mediante una regresión múltiple paso a paso y encontramos que tiene una asociación independiente, con la edad ($p=0.02$), horas de sueño ($p=0.045$), leptina ($p=0.002$), insulina ($p=0.0009$), IGF-1 ($p=0.03$), de manera inversa, y una correlación positiva con adiponectina ($p=0.047$) (tabla 5).

Tabla 5. Regresión múltiple paso a paso para los factores asociados con IGFBP-1.

R^2 ajustada =0.285, $F=14.92$, $p<0.0001$.

Factor	beta±E.E.	t	p
Intercepto		2.61	0.0097
Edad, años	-0.157±.065	-2.41	0.02
Insulina, μ U/ml	-0.224±.067	-3.36	0.0009
Leptina, ng/ml	-0.203±.065	-3.13	0.002
Adiponectina, μ g/ml	0.124±.062	1.99	0.047
IGF-1, ng/ml	-0.134±.063	-2.13	0.03
Sueño, horas/día	0.122±.061	2.01	0.046

4.4. Los genotipos del *FTO* rs9930506 en los niños obesos

Analizando la distribución genotípica en el locus rs9930506 del gen *FTO* encontramos que la frecuencia de la clase A/A (genotipo silvestre) fue de 0.433, G/A (genotipo heterocigoto) de 0.444 y G/G (genotipo homocigoto para alelo en mutación) de 0.122. La distribución de las frecuencias alélicas estuvo de acuerdo con la ley de equilibrio de Hardy-Weinberg. En comparación entre las características antropométricas, metabólicas y hormonales de los sujetos con diferentes genotipos, no encontramos diferencias significativas para ninguno de ellos (tabla 6).

Tabla 6. Características de los sujetos con diferente genotipo del gen *FTO* rs9930506.

Variables	Tipo silvestre A/A, n=78	Heterocigoto G/A, n=80	Homocigoto G/G, n=22	F	p
Edad, años	9.3±1.3	8.9±1.4	9.5±1.3	2.7	0.07
IMC, kg/m ²	27.8±4.1	26.6±3.3	27.0±2.4	1.94	0.15
% grasa corporal	38.2±3.0	38.1±2.5	39.1±3.1	1.05	0.35
Glucosa, mg/dl	85.4±10.5	85.6±11.0	84.7±10.7	.06	.94
Triglicéridos, mg/dl	129.7±55.6	127.8±57.7	145.4±43.2	0.9	0.41
Colesterol total, mg/dl	152.3±28.5	150.3±27.5	155.0±24.0	0.3	0.7
Leptina, ng/ml	28.9±12.6	25.3±12.6	28.9±12.9	1.8	0.18
Insulina, µU/ml	28.1±15.1	26.0±13.7	26.5±13.6	0.46	0.63
IGF-1, ng/ml	199.4±104	204.2±103.4	233.3±143.2	0.84	0.44
IGFBP-1, ng/ml	5.1±3.6	5.4±5.0	4.2±4.5	0.57	0.57
Adiponectina, µg/ml	16.1±8.6	15.8±7.8	12.8±6.6	1.6	0.2
Peso al nacer, kg	3.4±0.54	3.3±0.5	3.3±0.43	0.42	0.66
Resistencia a la insulina	69 (43.1%)	72 (45.0)	19 (11.9)	64.8 (3)	0.88
Acantosis nigricans no leve	22 (40.7)	26 (48.1)	6 (11.1)		
moderada	25 (44.6)	24 (42.9)	7 (12.5)		
severa	15 (53.6)	8 (28.6)	5 (17.9)		
	9 (52.9)	7 (41.2)	1 (5.9)		

4.5. Análisis de niños con diferentes grados de hígado graso

En el estudio ultrasonográfico del hígado se encontraron 84 (57.1%) casos negativos, y 63 (42.9%) con algún grado de esteatosis: 41 casos con esteatosis leve, 18 con esteatosis moderada y 4 con esteatosis severa. El índice de masa corporal aumentó con los grados de esteatosis, lo mismo que los niveles de leptina. No hubo diferencias en las demás variables, según el grado de hígado graso, aunque la frecuencia de la alteración fue marginalmente mayor en el sexo masculino (53.3%, vs 31.5%, $p=0.055$) (tabla 7). Grupos de niños con grados del hígado graso más avanzado tuvieron mayores valores del IMC y leptina. Otros parámetros no fueron diferentes cuando se compararon los grupos (tabla 7).

Tabla 7. Comparación de niños con diferentes grados del hígado graso.

	Sin hígado graso	Esteatosis leve	Esteatosis moderada	Esteatosis severa	t/ χ^2	p
N	84 (57.1)	41 (27.9%)	18 (12.1%)	4 (4.8%)		
Edad, años	8.9±1.4	9.7±1.2	9.4±1.14	9.2±0.8	5.88	0.12*
IMC, kg/m ²	26.1±3.0	28.4±3.5	29.3±5.27	29.3±2.9	10.07	0.018*
% grasa corporal	38.3±3.3	38.9±2.5	38.3±2.6	37.6±2.06	0.5	0.7
Glucosa, mg/dl	86.4±10.6	83.6±12.0	84.5±10.5	77.6±3.1	1.3	0.3
Triglicéridos, mg/dl	129.8±57.2	129.4±52.2	119.7±53.2	135.3±12.3	0.2	0.9
Colesterol total, mg/dl	148.0±25.2	161.0±30.0	149.4±30.7	148.3±25.2	2.2	0.09
Leptina, ng/mg	23.9±10.2	30.0±13.0	34.8±18.1	35.0±16	8.35	0.039*
Insulina, μ U/ml	26.0±13.8	30.0±18.8	30.5±13.3	26.6±7.8	0.9	0.4
IGF-1, ng/ml	216.6±129.1	201.7±100.6	187.2±73	153.2±34	0.7	0.6
IGFBP-1, ng/ml	5.44±4.3	5.1±4.4	3.8±2.9	5.56±4.42	0.8	0.5
Adiponectina, μ g/ml	15.3±7.8	15.4±8.9	16.0±7.5	20.8±7	0.62	0.6
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	χ^2 (g.l)	
Acantosis nigricans no	32 (71.1)	8 (17.8)	4 (8.9)	1 (2.2)	13.96 (9)	0.12
leve	24 (51.1)	17 (36.2)	4 (8.5)	2 (4.3)		
moderada	14 (60.9)	6 (26.1)	3 (13.0)	0 (0)		
Severa	5 (31.2)	5 (31.2)	5 (31.2)	1 (6.2)		
Sexo: masculino	35 (46.7)	25 (33.3)	12 (16)	3 (4.0)	7.60 (3)	0.055
femenino	50 (68.5)	16 (21.9)	6 (8.2)	1 (1.4)		
Resistencia a insulina	75 (59.7)	36 (27.7)	16 (12.3)	1 (5.6)	.65 (3)	0.88

*) Prueba de *Kruskal-Wallis*

5. DISCUSIÓN

La importancia en el estudio de la obesidad infantil se hace clara cuando consideramos que los niños obesos se convertirán en los adultos obesos con un riesgo de desarrollar diabetes mellitus del tipo 2 [73], enfermedades cardiovasculares [74], hipertensión, patologías renales [75]. De acuerdo a un estudio longitudinal reciente realizado con adolescentes obesos que en la etapa inicial fueron tolerantes a la glucosa, más de 10% del grupo de estudio desarrollaron intolerancia a la glucosa dentro de un año [76]. En los adultos, aproximadamente 30% de pacientes con intolerancia a la glucosa, se convierten en diabéticos del tipo 2 dentro de 5 siguientes años [77].

Sin embargo, un concepto introducido desde los años 1980s sostiene que la obesidad no es un estado homogéneo [78, 79]. Dentro de un grupo de personas obesas existe una subdivisión de personas con el fenotipo metabólicamente sano obeso [80], que tienen un riesgo menor en cuanto al desarrollo de las complicaciones metabólicas. Estas personas muestran tener perfiles favorables de glucosa y lípidos, niveles altos de adiponectina [81], marcadores de inflamación dentro del rango normal [65], a pesar de tener altos grados de la obesidad. Se tiene un buen avance en cuanto a los cambios en los parámetros metabólicos y hormonales, y genéticos (se determinó la existencia de los genes de susceptibilidad), los factores que facilitan la ganancia de peso, sin embargo, los mecanismos subyacentes que protegen a las personas contra los efectos dañinos de la obesidad no están claros. Hay estudios con los adultos, donde la prevalencia del fenotipo metabólicamente sano pero obeso se determina considerando varios parámetros metabólicos en poblaciones diferentes [82]. Los resultados acerca de la prevalencia del fenotipo metabólicamente sano pero obeso en los adultos demuestran que 15-25 % de personas obesas, que conservan sensibilidad a la insulina parecen tener el fenotipo favorable o de menor riesgo [83]. En nuestro trabajo encontramos que 29.8% de los niños obesos tienen valores de HOMA-RI dentro del rango normal. En 2008, un grupo de científicos comparó a los adolescentes con la RI y sin la RI en base a los resultados de clamp hiperinsulinémico-euglucémico [66]. De los parámetros, elegidos para el estudio, diferencias significativas fueron observadas en cuanto a los niveles de los triglicéridos,

insulina, adiponectina, en concordancia con nuestra investigación. En nuestro estudio, separamos nuestra población de niños con la obesidad en 2 grupos en base a valor de HOMA-IR, punto de corte 3.8 [72]. Las diferencias fueron muy significativas para todos los parámetros metabólicos elegidos para el estudio, con la excepción del colesterol total. En cuanto a los parámetros antropométricos como el IMC y porcentaje total de grasa, los niños en el grupo sin RI tienen menores valores de parámetros antropométricos. En el estudio, donde se comparan los niños con y sin hiperinsulinismo, el valor del IMC es menor en el grupo de las niñas únicamente [72]. Existen 2 explicaciones: primero, nosotros no hicimos separación de nuestros niños por sexo, y obtuvimos diferencia significativa en IMC cuando comparamos los subgrupos de niños con y sin la resistencia a la insulina; segundo, en la investigación citada los científicos definen el grupo de niños sin hiperinsulinismo con un rango de valores de insulina de 4.2 hasta 40.2 $\mu\text{U/ml}$, y nosotros tomamos un valor de insulina de 20 $\mu\text{U/ml}$ como máximo para el grupo de niños sin RI. Aparte, los niños sin RI de nuestro estudio tenían menor edad, que aquellos con RI, lo que puede significar que la sensibilidad a la insulina es un estado transitorio. Un estudio longitudinal con el objetivo de evaluar la dinámica en el comportamiento de glucosa e insulina en distintas etapas de vida aclararía esta duda.

Sugerimos de esta manera, que en la población pediátrica tanto el contenido total de grasa, como el IMC pueden funcionar como indicadores para el desarrollo del fenotipo en riesgo. Un estudio longitudinal realizado con una gran cantidad de adolescentes, demuestra que los parámetros como IMC, porcentaje total de grasa y circunferencia de la cintura a los 9-12 años son directamente proporcionales al desarrollo del riesgo cardiovascular entre los 15 y 16 años [84]. En cuanto a parámetros como triglicéridos, leptina, IGF-1, estos estuvieron más bajos en el grupo de los niños sin la RI, pero los niveles de IGFBP-1 y adiponectina resultaron más altos en este mismo grupo de población pediátrica. IGFBP-1 es producido por el hígado, su cantidad está regulada por la insulina. Otro estudio mostró que los niveles séricos de esta proteína están disminuidos durante la obesidad [85]. IGFBP-1 fue propuesta recientemente como marcador de la resistencia a la insulina hepática [86], y en la población pediátrica como un marcador conveniente y sensible de la RI [87]. La importancia de la medición del IGFBP-1 reside en su gran valor predictivo, ya que los estudios longitudinales demuestran que las personas con niveles séricos bajos de IGFBP-1

tienen el riesgo 40 veces mayor para el desarrollo del diabetes mellitus del tipo 2 y eventos cardiovasculares comparando con las personas con los mayores niveles séricos de IGFBP-1 [88]. En nuestro estudio consideramos importante realizar la medición de adiponectina, por sus propiedades anti-inflamatorias y anti-aterogénicas. Adiponectina es sintetizada exclusivamente en el tejido adiposo, tiene sus niveles más bajos en los sujetos obesos, los niveles séricos de adiponectina se elevan después de la reducción de peso [89]. En los estudios con los adultos, los niveles de adiponectina comparables con estos en las personas delgadas, se reportaron en los obesos metabólicamente sanos [81]. En nuestro grupo de niños, los niveles séricos de adiponectina correlacionan de manera inversa con el porcentaje total de grasa y HOMA-RI, insulina, IGF-1 y triglicéridos, de manera positiva con IGFBP-1. Nuestros resultados están en concordancia con una investigación reciente realizada en el grupo de 103 niños de 11-14 años. Los investigadores encontraron correlación negativa de adiponectina con los parámetros antropométricos de la obesidad como el porcentaje de grasa, IMC, valores de HOMA-RI y la edad, así como en una investigación reciente con los hombres jóvenes, donde se encontró una asociación inversa de los niveles de adiponectina con el contenido de grasa subcutánea [90]. En nuestros niños, sin embargo, no encontramos correlación de adiponectina con los valores de IMC. En nuestro estudio no discriminamos entre diferentes tipos del tejido adiposo, solo calculamos el porcentaje total grasa corporal. Probablemente, niños con el IMC semejante tienen diferente proporción de tejido adiposo visceral, metabólicamente más activo, y subcutáneo, cuya actividad metabólica es menor. Los niveles de adiponectina correlacionan de manera inversa con los parámetros antropométricos de la obesidad y resistencia a la insulina [91], lo que está en concordancia con los resultados que obtuvimos.

La enfermedad de hígado graso no-alcohólico es un problema frecuente en las personas obesas, incluyendo los niños. En nuestro grupo de estudio 42.9% de los niños tienen algún grado de esteatosis hepática. Perseghin et al [92] proponen que la acumulación de grasa intrahepática es un marcador sensible de las anomalías metabólicas. En otra investigación ellos reportan que los adolescentes con el hígado graso tienen mayor severidad de RI a nivel de todo el cuerpo [93]. En nuestro trabajo, sorprendentemente, los grados de esteatosis hepática fueron asociados solo con IMC los niveles séricos de leptina, pero no con RI, niveles de IGFBP-1 o adiponectina. La explicación posible a este evento es

que en nuestro grupo el número de niños con esteatosis moderada y severa es relativamente baja (dieciocho y cuatro, respectivamente). De acuerdo con Cohen y col, la asociación de EHGNA con la resistencia a la insulina es un gran problema no resuelto [94]. De manera experimental se ha comprobado que la acumulación de grasa en el hígado no siempre conduce a la resistencia a la insulina [95]. En nuestro estudio la frecuencia de EHGNA es marginalmente más alta en los niños, de acuerdo con los reportes previos [96]. EHGNA ha sido asociada con la etnicidad, en Estados Unidos esta patología es más frecuente en Hispánicos que en los individuos con ancestros Europeos o Africano-Americanos [96].

El componente genético de la obesidad atrae mucho interés por parte de los científicos. De varios genes de susceptibilidad, diferentes variantes comunes en el gen *FTO* se están estudiando en diferentes poblaciones. Recientemente se aclaró la función del gen *FTO* en lipólisis del adipocito, lo que puede ser importante para entender como el gen participa en la regulación del peso corporal [97]. El gen *FTO* se caracteriza por tener asociaciones con las características antropométricas de la obesidad, sin embargo, en nuestro grupo de niños obesos nosotros no confirmamos la asociación del polimorfismo *rs9930506* del gen *FTO* estas características. En la literatura no existen muchos reportes acerca de la investigación en esta región. Scuteri et al encontraron asociación de este polimorfismo con las características de la obesidad, como el peso, IMC y circunferencia de la cintura en la población europea, [69], sin embargo, otras investigaciones realizadas en población China [98] y Oceánica [99] no encontraron diferencias significativas con ninguna de las características de la obesidad. Scuteri et al reportaron una frecuencia mayor del genotipo G/G del *rs9930506* (0.21), que en nuestro estudio (0.122), de esta manera, en nuestro grupo la frecuencia del genotipo A/A de la misma región fue mayor (0.434 vs. 0.29). La frecuencias alélicas (0.655 para alelo A y 0.345 para alelo G) han sido semejantes a estas reportadas para la población Asiática (0.648 y 0.352) (HAPMAP-GIN). Este hallazgo puede ser explicado por la mezcla de los ancestros europeos y asiáticos en la población mexicana. Otra explicación posible a no encontrar las diferencias entre los genotipos del *FTO*, es que los efectos del gen *FTO rs9939609* se revelan en los niños después de 7 años de edad (la investigación se llevó a cabo en la población finlandesa) [100]. En nuestro grupo participaron niños con el rango de edad de 6 a 11 años. Probablemente, *rs9930506* tiene efecto parecido y la asociación con las características de la obesidad todavía no se

revela.

Nuestro entendimiento del fenómeno de la obesidad en los últimos años está progresando enormemente. Sabemos que las personas con la obesidad, al igual que aquellas con el peso normal, no están iguales en cuanto a sus parámetros metabólicos y hormonales. Tener el peso normal no siempre significa estar sano, y tener el peso elevado no quiere decir que la persona necesariamente está enferma. En la literatura en los últimos años el interés por investigar el fenotipo metabólicamente sano pero obeso creció enormemente. Sin embargo, si se sabe, como están las personas con dicho fenotipo en un corte de tiempo dado, son escasos los estudios longitudinales que analizan a estas personas, por lo que la causalidad del fenotipo metabólicamente sano pero obeso no está determinada. Existen varias preguntas el fenotipo metabólicamente sano pero obeso: a que se debe que estas personas parecen estar protegidas, por lo menos, un tiempo, de las complicaciones metabólicas habituales para el resto de las personas obesas, si ocurre el cambio del fenotipo favorable a desfavorable, en cuanto tiempo. Las investigaciones con los animales en experimentación ayudan a subir el telón, pero no por completo. Las fuertes diferencias interindividuales, que presentan los humanos, podrían esclarecer gracias a los estudios de nutrigenómica, genética y epigenética. El daño mitocondrial que tiene lugar cuando hay sobreconsumo constante de energía está relativamente bien estudiado, pero no se sabe todavía hasta qué grado de daño se puede revertir y reconstruir por completo la función mitocondrial comprometida. Son necesarios los estudios multidisciplinarios que analizaran los primeros cambios que tienen lugar cuando apenas se inicia la ganancia de peso. No está claro si el fenotipo metabólicamente sano obeso depende de la edad de la instalación de la obesidad. Futuros estudios son importantes para contestar estas preguntas.

6. CONCLUSIONES

Debido a la preocupante estadística en cuanto a la prevalencia de obesidad infantil en México y el mundo, los estudios en este campo son la piedra angular para entender los procesos neurobiológicos, comportamentales, influencias genéticas.

- En nuestro trabajo, en el grupo de niños obesos encontramos que 30.2% de niños no tienen la resistencia a la insulina y de esta manera su perfil metabólico es favorable.
- IGFBP-1 es un marcador sensible de la resistencia a la insulina hepática y a nivel de todo el cuerpo.
- La circunferencia de cintura y IMC correlacionan de manera positiva con los valores de HOMA y negativamente con los niveles séricos de IGFBP-1.
- Los grados de hígado graso no-alcohólico correlacionan con el IMC y niveles de leptina.
- No encontramos asociación de diferentes genotipos del *FTO rs9930506* con ninguno de los parámetros elegidos para el estudio.
- Probablemente el estado metabólicamente benigno es transitorio, ya que los niños de menor edad, en general, presentan el perfil metabólico y hormonal más favorable, que en el grupo de mayor edad. Los estudios longitudinales son necesarios para resolver esta suposición.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Kosti RI, P.D., *The epidemic of obesity in children and adolescents in the world*. Cent Eur J Public Health. , 2006. **14**(4): p. 151-9.
2. del Río-Navarro BE, V.-M.O., Sánchez-Castillo CP, Lara-Esqueda A, Berber A, Fanghanel G, Violante R, Tapia-Conyer R, James WP, *The high prevalence of overweight and obesity in Mexican children*. Obes Res. , 2004. **12**(2): p. 215-23.
3. Raj M, K.R., *Obesity in children & adolescents*. Indian J Med Res., 2010. **132**(5): p. 598-607.
4. Armitage JA, P.L., Taylor PD., *Developmental origins of obesity and the metabolic syndrome: the role of maternal obesity*. Front Horm Res. , 2008. **36**: p. 73-84.
5. Daniels SR, A.D., Eckel RH, Gidding SS, Hayman LL, Kumanyika S, Robinson TN, Scott BJ, St Jeor S, Williams CL., *Overweight in children and adolescents: pathophysiology, consequences, prevention, and treatment*. Circulation., 2005. **111**(15): p. 1999-2012.
6. Wang G, D.W., *Economic burden of obesity in youths aged 6 to 17 years: 1979-1999*. Pediatrics., 2002. **109**(5): p. E81-1.
7. Howie GJ, S.D., Kamal T, Vickers MH., *Maternal nutritional history predicts obesity in adult offspring independent of postnatal diet*. J Physiol., 2009. **587**(4): p. 905-15.
8. Wardle J, C.S., Haworth CM, Plomin R., *Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment*. Am J Clin Nutr. , 2008. **87**(2): p. 398-404.
9. Reilly JJ, A.J., Dorosty AR, Emmett PM, Ness A, Rogers I, Steer C, Sherriff A, *Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study*. BMJ., 2005. **330**(7504): p. 1357-61.
10. Ibáñez L, O.K., Dunger DB, de Zegher F., *Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in small-for-gestational-age children*. J Clin Endocrinol Metab. , 2006. **91**(6): p. 2153-8.
11. McMillen IC, E.L., Duffield J, Muhlhauser BS., *Regulation of leptin synthesis and secretion before birth: implications for the early programming of adult obesity*. Reproduction., 2006. **131**(3): p. 415-27.
12. Fabricius-Bjerre S, J.R., Færch K, Larsen T, Mølgaard C, Michaelsen KF, Vaag A, Greisen G., *Impact of birth weight and early infant weight gain on insulin resistance and associated cardiovascular risk factors in adolescence*. PLoS One. , 2011. **6**(6): p. e20595.
13. von Kries R, K.B., Sauerwald T, von Mutius E, Barnert D, Grunert V, von Voss H., *Breast feeding and obesity: cross sectional study*. BMJ., 1999. **319**(7203): p. 147-150.
14. Li L, P.T., Power C., *Breast feeding and obesity in childhood: cross sectional study*. BMJ. , 2003. **327**(7420).
15. Arenz S, R.R., Koletzko B, von Kries R., *Breast-feeding and childhood obesity--a systematic review*. Int J Obes Relat Metab Disord. , 2004. **28**(10): p. 1247-56.
16. Gluckman PD, H.M., Pinal C, *The developmental origins of adult disease*. Matern Child Nutr., 2005. **1**(3): p. 130-41.

17. Gluckman PD, H.M., Beedle AS., *Early life events and their consequences for later disease: a life history and evolutionary perspective*. Am J Hum Biol., 2007. **19**(1): p. 1-19.
18. Catalano PM, T.A., Huston-Presley L, Amini SB., *Increased fetal adiposity: a very sensitive marker of abnormal in utero development*. Am J Obstet Gynecol., 2003. **189**(6): p. 1698-704.
19. Ehrenberg HM, M.B., Catalano PM., *The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia*. Am J Obstet Gynecol., 2004. **191**(3): p. 964-8.
20. Shankar K, H.A., Liu X, Gilchrist JM, Ronis MJ, Badger TM., *Maternal obesity at conception programs obesity in the offspring*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol., 2008. **294**(2): p. 528-538.
21. Danielzik S, L.K., Mast M, Spethmann C, Müller MJ., *Impact of parental BMI on the manifestation of overweight 5-7 year old children*. Eur J Nutr., 2002. **41**(3): p. 132-8.
22. Wu Q, S.M., *Parental obesity and overweight affect the body-fat accumulation in the offspring: the possible effect of a high-fat diet through epigenetic inheritance*. Obes Rev., 2006. **7**(2): p. 201-8.
23. McMillen IC, R.L., Duffield JA, Morrison JL, MacLaughlin SM, Gentili S, Muhlhauser BS., *The early origins of later obesity: pathways and mechanisms*. Adv Exp Med Biol., 2009. **646**: p. 71-81.
24. Skidmore PM, Y.J., *The obesity epidemic: prospects for prevention*. QJM., 2004. **97**(12): p. 817-25.
25. Barlow SE, D.W., *Obesity evaluation and treatment: Expert Committee recommendations. The Maternal and Child Health Bureau, Health Resources and Services Administration and the Department of Health and Human Services*. Pediatrics, 1998 **102**(3):E29. **102**(3): p. E29.
26. Cole TJ, B.M., Flegal KM, Dietz WH, *Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey*. BMJ., 2000. **320**(7244): p. 1240-3.
27. Battista M, M.R., Daniels S., *Use of the metabolic syndrome in pediatrics: a blessing and a curse*. Semin Pediatr Surg., 2009. **18**(3): p. 136-43.
28. Spiegel K, K.K., Leproult R, Tasali E, Van Cauter E., *Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and Type 2 diabetes*. J Appl Physiol., 2005. **99**(5): p. 2008-19.
29. Taheri, S., *The link between short sleep duration and obesity: we should recommend more sleep to prevent obesity*. Arch Dis Child., 2006. **91**(11): p. 881-4.
30. Al Mamun A, L.D., Cramb S, O'Callaghan M, Williams G, Najman J., *Do childhood sleeping problems predict obesity in young adulthood? Evidence from a prospective birth cohort study*. Am J Epidemiol, 2007. **166**(12): p. 1368-73.
31. Kral, J., *Preventing and treating obesity in girls and young women to curb the epidemic*. Obes Res., 2004. **12**(10): p. 1539-46.
32. Weiss R, K.F., *Metabolic complications of childhood obesity: identifying and mitigating the risk*. Diabetes Care, 2008. **31**(Suppl 2): p. S310-6.
33. York D, B.C., *How obesity develops: insights from the new biology*. Endocrine., 2000 **13**(2): p. 143-54.
34. Levine, J., *Non-exercise activity thermogenesis (NEAT)*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2002. **16**(4): p. 679-702.

35. Christ CY, H.D., Hancock J, Garcia-Macedo R, Mandarin LJ, Ivy JL., *Exercise training improves muscle insulin resistance but not insulin receptor signaling in obese Zucker rats.* J Appl Physiol., 2002. **92**(2): p. 736-44.
36. Morton GJ, C.D., Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW., *Central nervous system control of food intake and body weight.* Nature., 2006. **443**(7109): p. 289-295.
37. Leibel RL, R.M., Hirsch J., *Changes in energy expenditure resulting from altered body weight.* N Engl J Med., 1995. **332**(10): p. 621-8.
38. Schwartz MW, W.S., Seeley RJ, Barsh GS, Baskin DG, Leibel RL., *Is the energy homeostasis system inherently biased toward weight gain?* Diabetes, 2003 **52**(2): p. 232-8.
39. Ahima RS, F.J., *Adipose tissue as an endocrine organ.* Trends Endocrinol Metab. , 2000. **11**(8): p. 327-32.
40. Chessler SD, F.W., Shofer JB, Boyko EJ, Weigle DS., *Increased plasma leptin levels are associated with fat accumulation in Japanese Americans.* Diabetes., 1998. **47**(2): p. 239-43.
41. Kojima M, H.H., Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K., *Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach.* Nature, 1999. **402**(6762): p. 656-660.
42. Foster-Schubert KE, C.D., *Emerging therapeutic strategies for obesity.* Endocr Rev., 2006. **27**(7): p. 779-93.
43. Barsh GS, S.M., *Genetic approaches to studying energy balance: perception and integration.* Nat Rev Genet., 2002 **3**(8): p. 589-600.
44. Arvat E, D.V.L., Broglio F, Papotti M, Muccioli G, Dieguez C, Casanueva FF, Deghenghi R, Camanni F, Ghigo E., *Preliminary evidence that Ghrelin, the natural GH secretagogue (GHS)-receptor ligand, strongly stimulates GH secretion in humans.* J Endocrinol Invest., 2000. **8**: p. 493-5.
45. Heilbronn L, S.S., Ravussin E., *Failure of fat cell proliferation, mitochondrial function and fat oxidation results in ectopic fat storage, insulin resistance and type II diabetes mellitus.* Int J Obes Relat Metab Disord., 2004. **28**(Suppl 4): p. S12-21.
46. Lebovitz HE, B.M., *Point: visceral adiposity is causally related to insulin resistance.* Diabetes Care., 2005. **28**(9): p. 2322-5.
47. Morino K, P.K., Shulman GI., *Molecular mechanisms of insulin resistance in humans and their potential links with mitochondrial dysfunction.* Diabetes, 2006. **55** (Suppl.2): p. S9-S15.
48. Jinkwan Kim, R.B., Leila Kheirandish-Gozal, Abdelnaby Khalyfa, Oscar Sans Capdevila, Riva Tauman, and David Gozal, *Insulin Sensitivity, Serum Lipids, and Systemic Inflammatory Markers in School-Aged Obese and Nonobese Children.* Int J Pediatr, 2010. **84**(60): p. 98-101.
49. Nobili V, M.M., Ciampalini P, Diciommo V, Devito R, Piemonte F, Comparcola D, Guidi R, Marcellini M., *Leptin, free leptin index, insulin resistance and liver fibrosis in children with non-alcoholic fatty liver disease.* Eur J Endocrinol., 2006. **155**(5): p. 735-43.
50. Schreuder TC, V.B., van Nieuwkerk CM, Mulder CJ., *Nonalcoholic fatty liver disease: an overview of current insights in pathogenesis, diagnosis and treatment.* World J Gastroenterol., 2008. **14**(16): p. 2474-86.

51. Palmentieri B, d.S.I., La Mura V, Masarone M, Vecchione R, Bruno S, Torella R, Persico M., *The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mode examination in the diagnosis of liver steatosis.* Dig Liver Dis., 2006. **38**: p. 485-489.
52. Adams LA, A.P., *Role of liver biopsy and serum markers of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease.* Clin Liver Dis., 2007. **11**(1): p. 25-35.
53. Kotronen A, Y.-J.H., *Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome.* Arterioscler Thromb Vasc Biol., 2008. **28**(1): p. 27-38.
54. Shimada K, M.T., Daida H., *Adiponectin and atherosclerotic disease.* Clin Chim Acta., 2004. **344**(1): p. 1-12.
55. Ouchi N, K.S., Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K., *Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease.* Curr Opin Lipidol., 2003. **14**(6): p. 561-6.
56. Medina-Bravo P, M.-S.R., Rosas-Fernández P, Galván-Duarte R, Saucedo-García R, Velázquez-López L, Torres-Tamayo M., *Decrease in serum adiponectin levels associated with visceral fat accumulation independent of pubertal stage in children and adolescents.* Arch Med Res., 2011. **42**(2): p. 115-21.
57. Maiolino G, C.M., Sticchi D, Zanchetta M, Pedon L, Antezza K, Pessina AC, Rossi GP., *Plasma adiponectin for prediction of cardiovascular events and mortality in high-risk patients.* J Clin Endocrinol Metab., 2008. **93**(9): p. 3333-40.
58. de Mello MT, d.P.A., Carnier J, Sanches Pde L, Corrêa FA, Tock L, Ernandes RM, Tufik S, Dâmaso AR., *Long-term effects of aerobic plus resistance training on the metabolic syndrome and adiponectinemia in obese adolescents.* J Clin Hypertens (Greenwich)., 2011. **13**(5): p. 343-50.
59. Jones JJ, C.D., *Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions.* Endocr Rev., 1995. **16**(1): p. 3-24.
60. Le Roith D, B.A., *Insulin-like growth factors in pediatric health and disease.* J Clin Endocrinol Metab., 1999. **84**(12): p. 4355-61.
61. Eliakim A, N.D., Zaldivar F, McMurray RG, Culler FL, Galassetti P, Cooper DM., *Reduced exercise-associated response of the GH-IGF-I axis and catecholamines in obese children and adolescents.* J Appl Physiol., 2006 **100**(5): p. 1630-7.
62. Grohmann M, S.M., Holly J, Shield J, Crowne E, Stewart C., *Characterization of differentiated subcutaneous and visceral adipose tissue from children: the influences of TNF-alpha and IGF-I.* J Lipid Res., 2005. **46**(1): p. 93-103.
63. Stefan N, K.K., Machann J, Schick F, Thamer C, Rittig K, Balletshofer B, Machicao F, Fritsche A, Häring HU., *Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans.* Arch Intern Med., 2008. **168**(15): p. 1609-16.
64. Aguilar-Salinas CA, G.E., Robles L, Riaño D, Ruiz-Gomez DG, García-Ulloa AC, Melgarejo MA, Zamora M, Guillen-Pineda LE, Mehta R, Canizales-Quinteros S, Tusie Luna MT, Gómez-Pérez FJ., *High adiponectin concentrations are associated with the metabolically healthy obese phenotype.* J Clin Endocrinol Metab. , 2008. **93**(10): p. 4075-9.
65. Karelis AD, F.M., Bastard JP, St-Pierre DH, Brochu M, Prud'homme D, Rabasa-Lhoret R, *The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile.* J Clin Endocrinol Metab., 2005. **90**(7): p. 4145-50.
66. Weiss R, T.S., Dufour S, Yeckel CW, Papademetris X, Cline G, Tamborlane WV, Dziura J, Shulman GI, Caprio S, *The "obese insulin-sensitive" adolescent:*

- importance of adiponectin and lipid partitioning.* J Clin Endocrinol Metab., 2005. **90**(6): p. 3731-7.
67. Dermitzakis ET, C.A., *Genetics. Life after GWA studies.* Science., 2009. **326**(5950): p. 239-40.
 68. Frayling TM, T.N., Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, Perry JR, Elliott KS, Lango H, Rayner NW, Shields B, Harries LW, Barrett JC, Ellard S, Groves CJ, Knight B, Patch AM, Ness AR, Ebrahim S, Lawlor DA, Ring SM, Ben-Shlomo Y, Jarvelin MR, Sovio U, Bennett AJ, Melzer D, Ferrucci L, Loos RJ, Barroso I, Wareham NJ, Karpe F, Owen KR, Cardon LR, Walker M, Hitman GA, Palmer CN, Doney AS, Morris AD, Smith GD, Hattersley AT, McCarthy MI., *A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity.* Science., 2007. **316**(5826): p. 889-94.
 69. Scuteri A, S.S., Chen WM, Uda M, Albai G, Strait J, Najjar S, Nagaraja R, Orrú M, Usala G, Dei M, Lai S, Maschio A, Busonero F, Mulas A, Ehret GB, Fink AA, Weder AB, Cooper RS, Galan P, Chakravarti A, Schlessinger D, Cao A, Lakatta E, Abecasis GR., *Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits.* PLoS Genet., 2007. **3**(7): p. e115-20.
 70. Gerken T, G.C., Tung YC, Webby CJ, Saudek V, Hewitson KS, Yeo GS, McDonough MA, Cunliffe S, McNeill LA, Galvanovskis J, Rorsman P, Robins P, Prieur X, Coll AP, Ma M, Jovanovic Z, Farooqi IS, Sedgwick B, Barroso I, Lindahl T, Ponting CP, Ashcroft FM, O'Rahilly S, Schofield CJ., *The Obesity-Associated FTO Gene Encodes a 2-Oxoglutarate-Dependent Nucleic Acid Demethylase.* Science., 2007. **318**(5855): p. 1469-72.
 71. Mittelstaedt C. Churchill Livingstone, I., New York, NY, 1992, *General Ultrasound.* Churchill Livingstone, Inc, New York, NY, 1992.
 72. Kurtoğlu S, H.N., Mazicioğlu M, Kendirici M, Keskin M, Kondolot M., *Insulin Resistance in Obese Children and Adolescents: HOMA-IR Cut-Off Levels in the Prepubertal and Pubertal Periods.* J Clin Res Pediatr Endocrinol., 2010. **2**(3): p. 100-6.
 73. Foster GD, L.B., Baranowski T, Cooper DM, Goldberg L, Harrell JS, Kaufman F, Marcus MD, Treviño RP, Hirst K., *A school-based intervention for diabetes risk reduction.* N Engl J Med., 2010. **363**(5): p. 443-53.
 74. Baker JL, O.L., Sørensen TI., *Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood.* N Engl J Med. , 2007. **357**(23): p. 2329-37.
 75. Savino A, P.P., Chiarelli F, Mohn A., *Obesity-related renal injury in childhood.* Horm Res Paediatr., 2010. **73**(5): p. 303-11.
 76. Kleber M, d.S.G., Papcke S, Reinehr T, *Risk factors for impaired glucose tolerance in obese children and adolescents.* World J Diabetes., 2010. **1**(4): p. 129-34.
 77. Rasmussen SS, G.C., Sandbaek A, Lauritzen T, Borch-Johnsen K., *Determinants of progression from impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance to diabetes in a high-risk screened population: 3 year follow-up in the ADDITION study, Denmark.* Diabetologia., 2008. **51**(51): p. 249-57.
 78. Sims, E.A., *Are there persons who are obese, but metabolically healthy?* Metabolism, 2001. **50**(12): p. 1499-504.

79. Iacobellis G, R.M., Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F., *Prevalence of uncomplicated obesity in an Italian obese population*. *Obes Res.*, 2005. **13**(6): p. 1116-22.
80. Barbarroja N, L.-P.R., Mayas MD, García-Fuentes E, Garrido-Sánchez L, Macías-González M, El Bekay R, Vidal-Puig A, Tinahones FJ., *The obese healthy paradox: is inflammation the answer?* *Biochem J.*, 2010. **430**(1): p. 141-9.
81. Aguilar-Salinas CA, G.E., Robles L, Riaño D, Ruiz-Gomez DG, García-Ulloa AC, Melgarejo MA, Zamora M, Guillen-Pineda LE, Mehta R, Canizales-Quinteros S, Tusie Luna MT, Gómez-Pérez FJ., *High adiponectin concentrations are associated with the metabolically healthy obese phenotype*. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2008. **93**(10): p. 4075-9.
82. Labruna G, P.F., Nardelli C, Caso R, Vitale DF, Contaldo F, Sacchetti L, *High leptin/adiponectin ratio and serum triglycerides are associated with an "at-risk" phenotype in young severely obese patients*. *Obesity (Silver Spring)*, 2011. **19**(7): p. 1492-6.
83. Blüher, M., *The distinction of metabolically 'healthy' from 'unhealthy' obese individuals*. *Curr Opin Lipidol.*, 2010. **21**(1): p. 38-43.
84. Lawlor DA, B.L., Logue J, Tilling K, Howe LD, Fraser A, Cherry L, Watt P, Ness AR, Davey Smith G, Sattar N, *Association between general and central adiposity in childhood, and change in these, with cardiovascular risk factors in adolescence: prospective cohort study*. *BMJ.*, 2010. **341**: p. c6224.
85. Sandhu MS, G.J., Heald AH, Dunger DB, Wareham NJ, *Association between insulin-like growth factor-I: insulin-like growth factor-binding protein-1 ratio and metabolic and anthropometric factors in men and women*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004. **13**(1): p. 166-70.
86. Kotronen A, L.M., Hall K, Brismar K, Yki-Järvinen H., *Insulin-like growth factor binding protein 1 as a novel specific marker of hepatic insulin sensitivity*. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2008. **93**(12): p. 4867-72.
87. Motaghedi R, G.S., Sinha S, Sison C, Ten S, Maclaren NK, *Insulin-like growth factor binding protein-1 to screen for insulin resistance in children*. *Diabetes Technol Ther.*, 2007. **9**(1): p. 43-51.
88. Petersson U, O.C., Brudin L, Brismar K, Nilsson PM., *Low levels of insulin-like growth-factor-binding protein-1 (IGFBP-1) are prospectively associated with the incidence of type 2 diabetes and impaired glucose tolerance (IGT): the Söderåkra Cardiovascular Risk Factor Study*. *Diabetes Metab.*, 2009. **35**(3): p. 198-205.
89. Yang WS, L.W., Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CL, Tai TY, Chuang LM., *Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin*. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2001. **86**(8): p. 3815-9.
90. Frederiksen L, N.T., Wraae K, Hagen C, Frystyk J, Flyvbjerg A, Brixen K, Andersen M, *Subcutaneous rather than visceral adipose tissue is associated with adiponectin levels and insulin resistance in young men*. *J Clin Endocrinol Metab.* , 2009. **94**(10): p. 4010-5.
91. Arnaiz P, A.M., Barja S, Aglony M, Guzmán B, Cassis B, Carvajal J, Moreno M, Navarrete C, Berrios X, *Adiponectin levels, cardiometabolic risk factors and markers of subclinical atherosclerosis in children*. *Int J Cardiol.*, 2010. **138**(2): p. 138-44.

92. Perseghin, G., *Lipids in the wrong place: visceral fat and nonalcoholic steatohepatitis*. *Diabetes Care.*, 2011. **34**(Suppl.2): p. S367-70.
93. Perseghin G, B.R., Magni S, Lattuada G, De Cobelli F, Canu T, Esposito A, Scifo P, Ntali G, Costantino F, Bosio L, Ragogna F, Del Maschio A, Chiumello G, Luzi L., *Insulin resistance and whole body energy homeostasis in obese adolescents with fatty liver disease*. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, 2006. **291**(4): p. E697-703.
94. Cohen JC, H.J., Hobbs HH., *Human fatty liver disease: old questions and new insights*. *Science.*, 2011. **332**(6037): p. 1519-23.
95. Nagle CA, K.E., Coleman RA., *Hepatic triacylglycerol accumulation and insulin resistance*. *J Lipid Res.*, 2009. **50**: p. S74-9.
96. Browning JD, S.L., Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, Grundy SM, Hobbs HH., *Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity*. *Hepatology.*, 2004. **40**(6): p. 1387-95.
97. Wåhlén K, S.E., Hoffstedt J., *The common rs9939609 gene variant of the fat mass- and obesity-associated gene FTO is related to fat cell lipolysis*. *J Lipid Res.*, 2008. **49**(3): p. 607-11.
98. Li H, W.Y., Loos RJ, Hu FB, Liu Y, Wang J, Yu Z, Lin X., *Variants in the fat mass- and obesity-associated (FTO) gene are not associated with obesity in a Chinese Han population*. *Diabetes.*, 2008. **57**(1): p. 264-8.
99. Ohashi J, N.I., Kimura R, Natsuhara K, Yamauchi T, Furusawa T, Nakazawa M, Ataka Y, Patarapotikul J, Nuchnoi P, Tokunaga K, Ishida T, Inaoka T, Matsumura Y, Ohtsuka R., *FTO polymorphisms in oceanic populations*. *J Hum Genet.*, 2007. **52**(12): p. 1031-5.
100. Hakanen M, R.O., Lehtimäki T, Peltonen N, Pahkala K, Sillanmäki L, Lagström H, Viikari J, Simell O, Rönnemaa T., *FTO Genotype Is Associated with Body Mass Index after the Age of Seven Years But Not with Energy Intake or Leisure-Time Physical Activity*. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2009. **94**(4): p. 1281-7.

ANEXO 1

Cuestionario estudio obesidad en niños, 2010

Código _____

Fecha d ___ m ___ a ___

Nombre del niño: _____

Fecha de Nacimiento d ___ m ___ a ___

Sexo M=1 ___ F=2 ___

Edad Madre _____

Peso Madre _____ Talla Madre cm _____

Edad Padre _____

Peso Padre _____ Talla Padre cm _____

Diabetes Madre no=0, si=1 _____

Diabetes gestacional no=0, si=1 _____

Diabetes Padre no=0, si=1 _____

Hipertensión Madre no=0, si=1 _____

Hipertensión Padre no=0, si=1 _____

Enfermedades durante el embarazo (eclampsia u otras) _____

Diabetes de Abuelos maternos no=0, si=1 _____

Diabetes de Abuelos paternos no=0, si=1 _____

Obesidad Abuelos maternos no=0, si=1 _____

Obesidad Abuelos paternos no=0, si=1 _____

Peso al nacer kg _____

Estatura al nacer cm _____

Tiempo de lactancia meses _____

Inicio alimentos no lácteos _____

Inicio del exceso de peso edad en años _____

Edad de máxima ganancia de peso edad en años _____

Duración de sueño horas día +noche _____

Sueño interrumpido en la noche no=0, si=1 _____

Enfermedades previas _____

Estatura cm _____

Peso kg _____

Pliegue bicipital cm _____

Pliegue tricípital cm _____

Pliegue subescapular cm _____

Pliegue suprailíaco cm _____

Circunferencia de cintura cm _____

Circunferencia de cadera cm _____

Circunferencia de brazo cm _____

Circunferencia de muslo cm _____

Tensión arterial sistólica _____ diastólica _____

Acantosis nigricans no=0, grado 1,2,3,4 _____

Ejercicio juego en equipo, correr, bicicleta, gimnasio etc. Minutos por semana

Caminata: a la escuela, de compras, recreación _____

Horas frente a pantalla (TV, computadora, juegos) Minutos por semana _____

ANEXO 2

Universidad de Guanajuato Departamento de Ciencias Médicas Carta de Consentimiento Informado

Estoy de acuerdo que mi hijo (a)

participe en el proyecto de investigación llamado “Características antropométricas, metabólicas y genéticas de la obesidad infantil en nuestro medio”, que se va a realizar en el Departamento de Ciencias Médicas de la universidad de Guanajuato.

La participación en el proyecto implica la aplicación de un cuestionario que incluirá preguntas para mí y para mi hijo(a) acerca de los antecedentes gineco-obstétricos, desarrollo de mi hijo(a) en los primeros años de vida, información sobre la actividad física, hábitos alimenticios.

Aparte del cuestionario se le tomara sangre de la vena periférica después de 12 horas de ayuno, una muestra de primera orina de la mañana, se le tomaran las antropométricas, se realizara un ultrasonido hepático una sola vez.

Me han dado una explicación completa de los propósitos, beneficios y riesgos de estudio, asegurando que los datos relacionados con la privacidad de mi hijo(a) serán manejados de manera confidencial, y que el nombre de mi hijo(a) no aparecerá en la publicación.

Nombre del padre (madre) _____

Investigador responsable _____ M.C. Liudmila Pisarchyk

Testigo N1 _____

Testigo N2 _____

Fecha

ANEXO 3

**Universidad de Guanajuato
Departamento de Ciencias Médicas
Carta de información al paciente**

Yo, _____

Fui informado(a) acerca del estudio sobre los niños con sobrepeso y la obesidad. Me van a tomar una muestra de sangre de vena, me pidieron traer una muestra de orina de la mañana. Me harán mediciones de mi cuerpo con la cinta métrica.

Aparte me van hacer algunas preguntas sobre mi alimentación, cuáles son mis actividades en la casa y en el colegio, cuanto tiempo veo la televisión, hago la tarea, juego los videojuegos.

También me van a observar mi hígado con un aparato. Todo esto se me va a hacer por una sola vez, me explicaron para que se realiza este estudio y acepte participar.

Firma del participante _____

Investigador responsable _____

Nombre testigo _____

Fecha _____