

**HOSPITAL PEDIÁTRICO DOCENTE CENTRO HABANA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS “CALIXTO GARCÍA IÑIGUEZ”
CENTRO DE INVESTIGACIONES Y REFERENCIA EN ATEROSCLEROSIS DE
LA HABANA**

**OBESIDAD Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN NIÑOS Y
ADOLESCENTES.**

Tesis para optar por el grado científico de Doctora en Ciencias Médicas

Dra. Lourdes María Pérez Clemente

La Habana

Año 2012

**HOSPITAL PEDIÁTRICO DOCENTE CENTRO HABANA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS “CALIXTO GARCÍA IÑIGUEZ”
CENTRO DE INVESTIGACIONES Y REFERENCIA EN ATEROSCLEROSIS DE
LA HABANA**

**OBESIDAD Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN NIÑOS Y
ADOLESCENTES.**

Tesis para optar por el grado científico de Doctora en Ciencias Médicas

Dra. Lourdes María Pérez Clemente

Tutor: DrCs. Raúl Herrera Valdés

La Habana

Año 2012

DEDICATORIA

A nuestros niños:

JoséLuis	<i>Barbara</i>	Veisa	Adalberto	Adriana	<i>Emmanuel</i>	Dayana	Yordanis
<i>Maciel</i>	Elizabeth	Yanaidys	<i>Orlando</i>	Raúl	Isael	FRANK	AnaIris
Ernesto	Jorge	Reinel	Liliana	<i>Melani</i>	<i>Alain</i>	Eduard	Eliam
Jenifer	José	Ramsés	Andrés	LÁZARO	YILIAN	José	Daniel
<i>Leonardo</i>	<i>Ocsan</i>	Jonathan	Joan	Estefany	Dayan	Rainer	Jorge
<i>Osmay</i>	Luis	Rocniel	Yailen	Arturo	Geidis	Melani	Brenda
Susana	Jesús	Lucía	DENZEL	<i>Rosabel</i>	Claudia	<i>Elizabeth</i>	Sergio
<i>Deyvis</i>	Luis	Eric	Adalberto	Elizabeth	Sergio	Julio	Leonardo
<i>Adriana</i>	Gipsi	Francisco	<i>Virgilio</i>	<i>Maitenis</i>	<i>Evelin</i>	Rainis	Randolph
Lorena	Liban	Dayelis	Ariel	Mardiel	<i>Bryan</i>	Andy	<i>Patricia</i>
Alejandro	<i>Sheila</i>	Elizabeth	Carla	Jesús	YENIFER	Yosnelys	<i>Elier</i>
ERNESTO	Jimmy	<i>Liset</i>	<i>Abraham</i>	Lilian	David	<i>Amalia</i>	<i>Gilbert</i>
Yosbany	Sabrina	<i>Ernesto</i>	Rainier	Carlos	<i>Lorena</i>	Ángel	Daymi
<i>Lilian</i>	<i>Maikol</i>	Yailén	<i>Colmis</i>	<i>JuanLuis</i>	Carlos	JORGE	Miguel
Juan	<i>Félix</i>	Yesenis	<i>Jorge</i>	Merilda	Adriana	Osniel	Ariel
<i>Arley</i>	Yanima	Diego	Elizabeth	Fernando	Jenifer	<i>Isabela</i>	Dayanis
Aracely	Emily	ANEL	Marcos	Daniela	Anabel	Lianet	Mariam
Abel	Odenis	Yinci	<i>Gabriela</i>	Ernesto	Osmay	Mohamet	Franklin
Kevin	<i>Rocniel</i>	Dayana	Silenay	Lidaimis			Francisco

AGRADECIMIENTOS

El examen público no es prueba derecha del saber del alumno, a quienes se adiestra con arte para estas respuestas o aquellas y a quienes se ha de adiestrar, porque es ardua la improvisación, en exámenes como en todo, y puede pecar por el rubor del alumno de más genio y poder. Pero el sistema no puede disimularse y por el examen se ve, si el maestro es de roncal y porrillo, que lleva el narigón a las pobres criaturas, o si es padre de hombres, que goza en sacar vuelo a las alas del alma.

José Martí.

Al **Dr.Cs Raúl Herrera Valdés**, por ser mi mentor, una persona que admiro y respeto no solo por su erudición académica, sino por su gran calidad humana, por su humildad y su apoyo absoluto en el desarrollo del proyecto en su totalidad.

A la **Dra. Irma Fernández Maderos** por su ayuda invaluable en el análisis estadístico de esta investigación, estando presta a compartir su discernimiento en todo momento.

A la **Dra.CsBelsis Díaz Rondón**, a quien agradezco por sus afirmaciones acertadas en el análisis de la magnitud del impacto de la obesidad pediátrica en la sociedad.

Al **Dr.C Jorge Berlanga Acosta** del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), le agradezco su colaboración, a pesar de sus múltiples proyectos e investigaciones, en el estudio del estrés oxidativo de los pacientes pediátricos con obesidad.

Al **Dr. Mario Wildfordde León** y demás compañeros del laboratorio clínico del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ), por sus contribuciones en la realización de exploraciones especializadas de los niños y adolescentes obesos.

Al **Dr. Agustín Chong López** por el análisis histopatológico de la biopsia renal.

A mis queridos profesores de la Carrera Certificativa del Centro de Investigaciones y Referencia de Aterosclerosis de la Habana (CIRAH), en especial y con mucho cariño al **Dr.Cs José E. Fernández-Britto Rodríguez** y al **Dr.C Jorge BacallaoGallestey**, quienes brindan desinteresadamente su saber a todos sus alumnos.

A la **Dra.C Minerva Nogueira Sotolongo** por su especial ayuda en la revisión final de la tesis.

Un reconocimiento especial al **Dr.C Julio Valdivia Arencibia**, Jefe del Servicio de Nefrología del CIMEQ; quien ha sido para mí un ejemplo de trabajo y dedicación, siendo además la persona que despertó en mí los deseos de investigar y de realizar el doctorado en ciencias.

Agradezco también a todos mis colegas del **Servicio de Nefrología del Hospital Pediátrico Centro Habana**, Centro de Referencia Nacional en Nefrología Pediátrica, por la solidaridad y compañerismo que caracteriza al Servicio.

A todos los compañeros del **Laboratorio Clínico del Hospital Pediátrico Centro Habana** por su gran ayuda en la obtención, conservación y procesamiento de las muestras para la realización de este estudio.

De igual forma, no podría dejar de mencionar a la **Dra. Doménica Villacís Ponce**, a quién siempre recordaré como “mi Residente”, ya ahora toda una Pediatra ejerciendo en su país Ecuador, le agradezco su trabajo, dedicación y aportes en este proyecto.

Finalmente, todos estos resultados, que son el reflejo de las personas extraordinarias que aportaron con su granito de arena al desarrollo de esta investigación, no hubiesen sido posibles de no ser por el respaldo incondicional de mi compañero de vida, **Rolando Hernández Santos**: Gracias a ti, por todas las horas a mi lado, compartiendo momentos difíciles y madrugadas de trabajo... gracias de corazón.

SÍNTESIS

SÍNTESIS

La obesidad y la enfermedad renal crónica forman parte de las grandes epidemias del siglo XXI. El objetivo fue confirmar que los niños obesos tienen un riesgo mayor de enfermedad renal crónica que los que no lo son. Se realizó un estudio observacional, analítico y transversal que incluyó a niños y adolescentes con obesidad exógena. Para comparar los resultados obtenidos en los obesos se seleccionó un grupo de niños normopesos. Se determinaron variables demográficas, antropométricas, clínicas y bioquímicas. El análisis estadístico fue realizado con el programa SPSS versión 13,0. Los niveles disminuidos de lipoproteínas de alta densidad, el síndrome metabólico, la resistencia insulínica, la hipertrigliceridemia y la hipertensión arterial fueron los factores de riesgo de enfermedad renal crónica más frecuentemente asociados a la obesidad. La microalbuminuria se asoció a la obesidad con elevada frecuencia. El factor de riesgo correlacionado de manera positiva a la microalbuminuria fue la hipertensión arterial. El filtrado glomerular estuvo aumentado en la mayoría de los obesos, encontrándose más de las dos terceras partes en el estadio 1 de enfermedad renal crónica. Los marcadores de estrés oxidativo tuvieron correlación positiva con los niveles de colesterol, insulinemia, lipoproteínas de alta densidad e índice HOMA. El efecto adverso de la obesidad en el metabolismo y la función renal puede ser detectable en edades tempranas de la vida.

ÍNDICE

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	pág. 1
Premisas.....	pág. 5
Problema científico.....	pág. 5
Objetivos.....	pág. 5
Novedad científica.....	pág. 6
Impacto social.....	pág. 6
Impacto económico.....	pág. 7
Alcance del impacto.....	pág. 7
Sostenibilidad del impacto.....	pág. 8
CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO	pág. 9
CAPÍTULO II. MATERIAL Y MÉTODO	pág. 22
II. 1 Diseño metodológico de la investigación.....	pág. 22
II.2 Técnica y procesamiento de la información.....	pág. 30
II.3 Aspectos éticos.....	pág. 31
CAPÍTULO III. RESULTADOS	pág. 32

CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN.....	pág. 50
CONCLUSIONES.....	pág. 73
RECOMENDACIONES.....	pág. 74
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	pág. 75
ANEXOS.....	pág.96

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

Se considera que en el mundo existen actualmente 1000 millones de personas con sobrepeso, y más de 300 millones con obesidad. Se estima que esta cifra superará los 1500 millones en el 2015. Cada año mueren, como mínimo, 2,6 millones de personas a causa de la obesidad o sobrepeso. Aunque anteriormente se consideraba un problema limitado a los países de altos ingresos, en la actualidad la obesidad también es prevalente en los países de ingresos bajos y medianos.⁽¹⁾

En América del Norte, 50% de la población canadiense tiene sobrepeso y de esta, el 13% es obesa; ⁽²⁾ en Estados Unidos el 66% de sus habitantes tiene sobrepeso y de estos el 32% tiene obesidad; ⁽³⁾ en México el 69% tiene sobrepeso y el 30% alcanza la obesidad. ⁽⁴⁾

Los alarmantes niveles de prevalencia de obesidad, afectan el desarrollo de todos los países y todos los grupos socioeconómicos, independientemente de la edad, sexo o etnia. ⁽⁵⁾

La obesidad infantil es uno de los problemas de salud pública más graves del siglo XXI. El problema es mundial y está afectando progresivamente a muchos países, sobre todo en el medio urbano. La prevalencia ha aumentado a un ritmo alarmante. Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2010 existían 42 millones de niños con sobrepeso en todo el mundo, de los que cerca de 35 millones vivían en países en desarrollo.⁽⁶⁾ La obesidad infantil se distribuye de forma desigual entre las distintas regiones del planeta e incluso dentro de la población de un mismo país, pero en general se incrementa rápidamente, llegando a presentar características epidémicas en algunas zonas. Proyecciones de la International Obesity Task Force (IOTF) indican que para el 2020 la prevalencia de obesidad infantil será mayor de 35% en Europa y más de 45% en América; igualmente en el sudeste asiático la prevalencia ascenderá a un 20%. ⁽⁷⁾

En Cuba, al comparar un estudio provincial sobre crecimiento, desarrollo y estado nutricional de niños y adolescentes entre 0 y 19 años efectuado en Ciudad de la Habana en 1993, con otro similar realizado en 1998, se pudo conocer que durante esos cinco años se incrementó el porcentaje de individuos con exceso de peso para la talla de 9,3 a 13,1% y aquellos con niveles elevados de adiposidad de 12,7 a 21,9%.⁽⁸⁾ En el último estudio realizado en el 2005 la obesidad alcanzó el 5,9%.⁽⁹⁾

Recientemente Herrera R et al.⁽¹⁰⁾ en el estudio ISYS (estudio epidemiológico realizado en la comunidad sobre enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus e hipertensión arterial en la Isla de la Juventud, Cuba) encontraron una prevalencia de 3,17% de obesidad en la población menor de 20 años.

Los niños con sobrepeso tienen muchas probabilidades de convertirse en adultos obesos y, en comparación con los niños sin sobrepeso, tienen más probabilidades de sufrir a edades más tempranas diabetes y enfermedades cardiovasculares, que a su vez se asocian a un aumento de la probabilidad de muerte prematura y discapacidad.⁽¹⁾ En una publicación previa a la investigación que se presenta, la autora reporta el riesgo que tienen los niños obesos de sufrir enfermedades crónicas no transmisibles.⁽¹¹⁾

Asociado al ascenso de la prevalencia de la obesidad, la enfermedad renal crónica tiene un comportamiento epidémico y se estima que estén afectados por ella, 18 millones de adultos en Estados Unidos.⁽¹²⁾

La obesidad se asocia a numerosos factores de riesgo cardiovascular como hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia y síndrome metabólico. Ellos no solo predisponen a la enfermedad cardiovascular, sino que además son considerados factores de riesgo independiente de la enfermedad renal crónica.⁽¹³⁾ No obstante, existen estudios indicadores

de que el alto riesgo de enfermedad renal crónica en el obeso es independiente de otros factores de riesgo asociados como la diabetes o la hipertensión. ⁽¹⁴⁾

La evidencia de la epidemia de obesidad puede apreciarse en los cambios demográficos de la población en diálisis.

Entre 1995 y 2002 el porcentaje de incremento del índice de masa corporal y la incidencia en la población de enfermedad renal crónica fueron aproximadamente dos veces superiores en la población de Estados Unidos acorde a todos los grupos de edad. ⁽¹⁵⁾

En el 2002, el 13% de todos los pacientes que iniciaron diálisis tenían un índice de masa corporal (IMC) mayor de 35 kg/m² y los niveles de obesidad muchas veces impedían el trasplante. Para el 2007 esta cifra aumentó a un 18%. ⁽¹⁵⁾

Se espera un incremento de obesos del 70% del total de pacientes con enfermedad renal crónica para la próxima década que llegaran a ser 700 000 pacientes para el año 2015. ⁽¹⁵⁾

En el estudio ISYS la condición nutricional en la población adulta se evidenció por un 6% de bajo peso y un 44,7% con un IMC igual o mayor de 25 kg/m², de ellos 31,3% con sobrepeso y 13,4% con obesidad. Con la edad aumentó el sobrepeso y la obesidad y el riesgo para ambas se incrementó a partir de los 40 años. ⁽¹⁰⁾

Al relacionar la condición nutricional con la positividad de marcadores en orina, aparece una distribución en J invertida con mayores expresiones de riesgo en los bajo peso (46,5%) y en los obesos (32,7%) que en los de peso normal (18,3%) o sobrepeso (21,2%), aunque estos también se incrementan con respecto a los normopesos. El desplazamiento del riesgo hacia los extremos de la condición nutricional se mantiene para todos los grupos de edades pero en la medida que avanza la edad aumenta el riesgo que suma la obesidad y a partir de los 70 años la distribución de riesgo adopta una morfología en U. ⁽¹⁰⁾

En la población en riesgo la positividad a la microalbuminuria es elevada en bajo peso en todos los grupos de edades. Aumenta proporcionalmente, en relación al peso normal, en el sobrepeso y la obesidad y en la medida que avanza la edad. ⁽¹⁰⁾

En la población adulta los pacientes con bajo peso, normopeso, sobrepeso y obesidad tienen una media de filtrado glomerular en ml/min con valores respectivos de 107, 91, 101 y 127, que ofrece una curva en J donde el punto más elevado le corresponde a la obesidad. ⁽¹⁰⁾

La hipertensión arterial se correlaciona directamente con el incremento de peso y alcanzó su acmé con la obesidad, donde el 51% de los obesos fueron hipertensos, mientras que la media de prevalencia de la población adulta fue de 26,5%. Las personas con bajo peso mostraron el 13,3%, las de peso normal el 18,3% y las sobrepeso el 31,5%. Al estratificarse la relación hipertensión arterial con la condición nutricional por grupo de edades, se conserva exactamente la misma tendencia en la que a la edad se añade la carga de la obesidad. ⁽¹⁰⁾

Al clasificar la función renal por estadios según la condición nutricional se constató un aumento en el porcentaje de pacientes con sobrepeso y obesidad dentro de los estadios 2 y 3 de disfunción renal con relación a los de bajo y normopesos. ⁽¹⁰⁾

Para la población adulta se cuantificó el riesgo ajustado para la edad quitando el efecto de la hipertensión arterial y la diabetes, y pudo constatarse que hay un gradiente lineal de riesgo acorde al incremento de la edad.

La cuantificación de riesgo ajustado para la condición nutricional eliminando el efecto de la hipertensión arterial y de la diabetes, reflejó con claridad la distribución en J invertida del riesgo que ya se había advertido anteriormente. A peso normal se le asocia el menor riesgo y después está el sobrepeso. ⁽¹⁰⁾

En la población menor de 20 años este estudio constató una prevalencia de obesidad de 3,17%. La positividad de marcadores vásculo-renales, determinados en una muestra única de orina, resultó en obesos de 56,9% y en los no obesos 8,9%. Estos parámetros por grupos de edades mantuvieron similar comportamiento. Hubo mayor positividad a cada uno de los marcadores por separado en los obesos que en los no obesos. La positividad de microalbuminuria en población de riesgo mostró un 38,3% en los obesos y 3% en los no obesos. Pudo constatar que en todos los grupos de edades, los pacientes obesos están hiperfiltrando con relación a los no obesos. ⁽¹⁰⁾

Premisas

- 1.- La obesidad es considerada por la OMS una epidemia mundial.
- 2.- Paralelo al aumento de la prevalencia de la obesidad se ha incrementado la prevalencia de la enfermedad renal crónica en todo el mundo.
- 3.- Estudios realizados en adultos indican que existe asociación entre la obesidad y la enfermedad renal crónica.
- 4.- Muy pocos estudios han sido realizados en niños.

Problema científico

Aunque existe evidencia acerca de la asociación entre la obesidad y la enfermedad renal crónica en adultos, es de interés para la comunidad científica y los servicios de salud conocer si las primeras señales del daño renal asociado a la obesidad están presentes desde edades tempranas de la vida.

Objetivos

Objetivo general:

1.- Confirmar que los niños obesos tienen un riesgo mayor de enfermedad renal crónica que los que no lo son.

Objetivos específicos:

1.- Relacionar la obesidad con factores de riesgo de enfermedad renal crónica, marcadores de daño renal en orina y valores del filtrado glomerular en niños y adolescentes.

2.- Relacionar los marcadores de estrés oxidativo con los factores de riesgo de enfermedad renal crónica y el filtrado glomerular en obesos.

Novedad científica

La asociación de la obesidad y la enfermedad renal crónica, así como los mecanismos fisiopatológicos que intervienen en ella son de conocimiento reciente. Los principales estudios han sido realizados en poblaciones de adultos. Los mecanismos de producción del daño renal en el obeso no están totalmente esclarecidos y dada la importancia de los mismos se hace necesaria su investigación. En niños es mucho menor el número de investigaciones al respecto y teniendo en cuenta que esta etapa de la vida representa una ventana de oportunidad, se hace cada vez más necesaria la detección temprana de los primeros cambios en el metabolismo y en la función renal.

La novedad científica de este estudio radica en que por primera vez se realiza en el país un análisis de la obesidad infantil enfocado a la detección del riesgo de padecer enfermedad renal crónica. Es especialmente novedosa la estimación del filtrado glomerular con cistatina C y la determinación de marcadores de estrés oxidativo en niños y adolescentes obesos.

Impacto social

Identificar los factores de riesgo de enfermedad renal crónica asociados a obesidad, así como los marcadores de daño vascular y renal en edades tempranas de la vida, permiten

actuar tempranamente sobre ellos y de esta manera prevenir la aparición de enfermedades vasculares crónicas en la juventud temprana y en la adultez.

La obesidad es una enfermedad social, al margen de los complejos mecanismos que rigen el equilibrio energético. Si bien es cierto que existe una base genética, es el entorno social el que desencadena la obesidad, por lo que urge hacer cambios en el estilo de vida de nuestros niños.

Impacto económico

Las enfermedades asociadas a una mala dieta o mala alimentación y poca actividad física, son responsables de aproximadamente 400 000 muertes anuales en los Estados Unidos, seguidamente de las asociadas al tabaco. El costo anual a la sociedad por la obesidad se estima en alrededor de 100 billones de dólares.⁽¹⁶⁾

El alto costo socioeconómico de la obesidad, es la limitante más importante para lograr una atención integral en muchos países del mundo. La cronicidad de los padecimientos asociados a obesidad causa costos permanentes para el paciente y para los servicios de salud.^(1,16)

En el futuro, esta epidemia de obesidad pediátrica puede desarrollar, de manera temprana, enfermedades que eleven el costo a la salud cubana afectando a niños y progresando a la adultez.

Alcance del impacto

Teniendo en cuenta que la prevalencia de obesidad infantil a nivel mundial alcanza cifras alarmantes, consideradas ya por la OMS como una epidemia⁽¹⁾, los resultados de la presente investigación tienen un alcance nacional y mundial. Los mismos contribuyen al desarrollo

de la Nefrología Pediátrica en Cuba, así como a todas aquellas especialidades clínicas que tratan las enfermedades asociadas a la obesidad infantil.

Sostenibilidad del impacto

La sostenibilidad del impacto de los resultados de la presente investigación está dada por ser aplicable a todo nuestro sistema nacional de salud en sus tres niveles de atención.

CAPÍTULO I MARCO TEÓRICO

En la prehistoria el hombre era recolector, su alimentación vegetal escasa y estaba desnutrido. Con la evolución, pasó de recolector a cazador, pescador y agricultor; aumentó su disponibilidad de alimentos mientras hacía actividad física y mejoró su talla y peso.

En el siglo XVI aparece la palabra obesidad en el idioma inglés. En el siglo XVII se empieza a hablar del impacto de la obesidad en la calidad de vida; pero no es hasta finales del siglo XVIII, después de la revolución industrial, cuando ocurre un incremento progresivo en la producción de alimentos. En el siglo XIX se asocia la obesidad con el deterioro de la salud y en la primera mitad del siglo XX se relaciona con elevada morbilidad y mortalidad. En la segunda mitad de esa centuria se genera como una enfermedad social con comportamiento pandémico. ⁽¹⁷⁾

La obesidad es una condición compleja donde la genética, el metabolismo, el comportamiento, los factores ambientales y sociales contribuyen a su desarrollo.

Los investigadores han estudiado tanto en animales como en humanos los mecanismos centrales que controlan la saciedad y la ingestión de alimentos, así como la tendencia del cuerpo a tener una masa adiposa. Se han encontrado factores genéticos que determinan que cada persona esté programada para tener un peso determinado. Esto explica por qué es tan difícil perder peso y por qué los individuos que lo hacen lo ganan de nuevo en un tiempo relativamente corto. Sin embargo, esto no explica la actual epidemia de obesidad. ⁽¹⁸⁾

Según la nota descriptiva de la OMS en el 2012 los cambios en la economía mundial de los alimentos han contribuido a la variación del modelo de alimentación, por ejemplo, incremento del consumo de dietas ricas en grasas, particularmente grasas saturadas, y bajo o pocos carbohidratos no refinados. Estos modelos son combinados con una disminución en

el gasto de energía asociado al sedentarismo o estilo de vida sedentario, transporte motorizado, a los mecanismos ahorrativos de las labores domésticas, a la poca demanda de trabajo manual en los centros de trabajo y a la disminución del tiempo dedicado al desarrollo físico. ⁽⁶⁾

Independientemente de los factores genéticos, el prerequisite para comenzar la obesidad es un imbalance entre el gasto de energía, modulado primariamente por la actividad física, y la ingestión de energía mediante alimentos y bebidas. ⁽¹⁹⁾

La disminución de la sensibilidad a la insulina representa el elemento más importante en la asociación de la obesidad y las complicaciones metabólicas que conducen al daño renal. La hiperinsulinemia, marcador de la disminución de la sensibilidad a la insulina, tiene un rol fundamental en la patogénesis de los cambios hemodinámicos en el riñón. A nivel tubular, la hiperinsulinemia tiene un efecto antinatriurético, incrementando la reabsorción de sodio, con afectación del índice de filtración glomerular, flujo plasmático renal, filtración de glucosa y niveles plasmáticos de aldosterona. A nivel glomerular, la insulina incrementa el filtrado glomerular posiblemente por un efecto vasodilatador directo o por el efecto antinatriurético. ⁽²⁰⁾Chagnac et al. ⁽²¹⁾ encontraron una fuerte relación entre el filtrado glomerular y la reducción de la sensibilidad a la insulina, sugiriendo además que la hiperfiltración glomerular encontrada en muchos obesos puede ser resultado de la diferencia de presión transcapilar hidráulica. La hiperinsulinemia se ha visto asociada al incremento directo y selectivo de la excreción de albúmina urinaria en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, sin afectación sistémica de la permeabilidad a la albúmina. ⁽²²⁾ La insulina incrementa la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona produciendo retención de sodio y expansión de volumen. ⁽²³⁾ Incrementa además, el efecto de la

angiotensina II en las células mesangiales, contribuyendo al desarrollo de hipertensión, aumento de la presión intraglomerular, exacerbación de proteinuria, inducción de citoquinas inflamatorias intrarenales y factor de crecimiento, y apoptosis.⁽²⁴⁾ La insulina *per se* puede promover la proliferación de células mesangiales y la producción de proteínas de la matriz extracelular, alterando el colágeno de la membrana basal excretado por las células mesangiales. Esto también estimula la expresión de otros factores de crecimiento como el factor transformador de crecimiento (TGF- β 1) y el factor de crecimiento insulina similar (IGF-1) que intervienen en un conjunto de procesos fibróticos y mitogénicos de la nefropatía diabética, y en el incremento de la actividad del factor de crecimiento en el tejido conectivo, con acción profibrótica en las células tubulares renales y fibroblastos intersticiales.⁽²⁵⁾ Los cambios histológicos del riñón pueden ser mínimos o asociarse a una glomeruloesclerosis segmentaria y focal secundaria llegando a producir severa reducción de la masa nefronal y estrés hemodinámico. La susceptibilidad genética y/o la reducción de la masa nefronal, más la obesidad puede potenciar el desarrollo y la progresión a una glomeruloesclerosis segmentaria y focal diferente de la primaria.⁽²⁶⁾

El tejido adiposo se considera en la actualidad como un órgano endocrino con una producción de hormonas y citoquinas cada vez más amplia. El tejido adiposo visceral, caracterizado por un tejido adiposo disfuncional, produce citoquinas proinflamatorias, incluyendo componentes del sistema renina angiotensina aldosterona, factor de necrosis tumoral α (TNF- α), interleukina-1, interleukina-6, proteína C reactiva, leptina, resistina, visfatina, entre otras, todas implicadas en la disminución de la sensibilidad a la insulina, pero que además intervienen como mediadores en la fisiopatología del daño renal, contribuyendo a la expansión mesangial, remodelado de los podocitos, pérdida de la

integridad del diafragma por aparición de pequeños poros y adelgazamiento de la membrana basal. ^(27,28)

El estrés oxidativo parece ser un mecanismo patogénico importante en el inicio y progresión del daño renal. Estudios sugieren que la obesidad está asociada con el incremento del estrés oxidativo por aumento en la producción de radicales libre y/o depleción del sistema de defensa celular antioxidante. ⁽²⁹⁾ No se conoce totalmente si la obesidad asociada a estrés oxidativo se relaciona con la acumulación de tejido adiposo, o es consecuencia de la obesidad relacionada con enfermedades como la hipertensión, la hiperlipidemia, la hiperleptinemia o la hiperglucemia. ⁽³⁰⁾

La obesidad ha sido enlazada con la glomeruloesclerosis segmentaria y focal desde 1974 cuando Weisinger et al. ⁽³¹⁾ reportaron por primera vez un caso de un adulto obeso con proteinuria. Al año siguiente, Cohen AH ⁽³²⁾ señaló que la glomerulopatía relacionada con obesidad está caracterizada por un aumento del volumen glomerular, ligera hiper celularidad, variable aumento del mesangio, engrosamiento de la membrana basal glomerular y en ocasiones esclerosis segmentaria y focal.

Años más tarde, Praga ⁽³³⁾ determina la existencia de glomeruloesclerosis focal y segmentaria como sustrato histopatológico en un grupo de obesos que debutaron con proteinuria que, a diferencia de las formas primarias de glomeruloesclerosis focal y segmentaria, no exhibían hipoalbuminemia. Las lesiones no necesariamente tenían una ubicación yuxtamedular, los podocitos no estaban tan alterados y la glomerulomegalia era un hallazgo constante.

En 2001 Adelman et al. ⁽³⁴⁾ reportaron los primeros casos de nefropatía asociada a obesidad en población infantil en siete adolescentes afro-americanos con obesidad muy severa,

quienes debutaron con proteinuria. En el estudio histológico de estos pacientes se encontraron los típicos hallazgos de hipertrofia y esclerosis glomerular, aumento de matriz mesangial y podocitos bien conservados. No obstante, poco se sabe referente a las alteraciones estructurales y funcionales que determina la obesidad *per se* en el no diabético, especialmente en el niño.

Obesidad es una condición caracterizada por el acúmulo de grasa corporal mas allá de los límites esperados para la edad y el sexo de un sujeto dado, que se manifiesta la mayoría de las veces por un peso superior al considerado como normal. ⁽³⁵⁾

El criterio de obesidad infantil contemplado en las normas cubanas incluye el peso y la talla, y está basado en la distribución de percentiles. Estos valores fueron elaborados con los datos obtenidos en la investigación nacional de crecimiento y desarrollo de la población cubana realizada en 1972. ⁽³⁶⁾ Valores que excedan el percentil 97 es considerado obeso. Merece atención especial aquellos sujetos que se ubican entre los percentiles 90 y 97, los denominados sobrepesos, ya que poseen mayor probabilidad de ser mal nutridos aunque pueden ser individuos constitucionalmente pesados.

De todos los indicadores que combinan el peso y la talla, el que guarda una relación más estrecha con el grado de adiposidad es el IMC o de Quetelet que es el resultado de dividir el peso corporal (kg) por la talla² (m), según la expresión: $IMC = \text{peso kg} / \text{talla}^2$. ⁽³⁵⁾

Los valores del IMC en niños y adolescentes cubanos fueron publicados en 1991 por Esquivel M, según datos de la Investigación Nacional de Crecimiento y Desarrollo de la Población Cubana. ⁽³⁷⁾

La obesidad está relacionada con el síndrome metabólico y se observa una alta incidencia de esta entidad en los pacientes obesos. ⁽³⁸⁾

Descrito como síndrome X por G. Reaven en 1988, se denomina síndrome metabólico al agrupamiento de diferentes factores de riesgo cardiovascular y metabólico en un mismo individuo. Su diagnóstico conlleva un mayor riesgo de desarrollo precoz de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica y/o diabetes mellitus tipo 2. Los componentes principales de este síndrome son: la alteración en el metabolismo de la glucosa (hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa o glucemia basal elevada), dislipidemia (hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, disminución del colesterol transportado por lipoproteínas de alta densidad (HDL-c), hipertensión arterial y obesidad (de tipo central). Otras anomalías asociadas son la esteatosis hepática de origen no alcohólico, la hiperuricemia, el estado protrombótico, el estado proinflamatorio y la disfunción endotelial, entre otras. Se trata pues de la aparición, simultánea o secuencial, de varias enfermedades en un mismo individuo, en la que influyen tanto factores genéticos como medioambientales (dieta y estilo de vida), considerándose la resistencia a la insulina el factor patogénico fundamental.

(39)

En adultos los criterios diagnósticos más utilizados son los enunciados por la OMS ⁽⁴⁰⁾ en 1999, el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR) ⁽⁴¹⁾, la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE) ⁽⁴²⁾, el Panel III de Tratamiento del Programa Nacional para la Educación sobre el Colesterol (NCEP-ATP III) en Estados Unidos ⁽⁴³⁾ y la Federación Internacional de Diabetes (IDF) ⁽⁴⁴⁾ en 2005. Todas coinciden en la mayoría de los componentes básicos, pero difieren en los valores de los umbrales, cuál de ellos es el factor clave de riesgo y la combinación de los componentes.

En cuanto a los criterios utilizados para definir el síndrome metabólico en la población pediátrica aún hoy no existe un consenso unánime, habiéndose utilizado los criterios

diagnósticos del adulto con límites adaptados a la edad pediátrica. Las propuestas más utilizadas por los autores son la clasificación para Niños y Adolescentes del NCEP-ATP III en Estados Unidos ⁽⁴⁵⁾, la clasificación de Cook et al. ⁽⁴⁶⁾, Ferranti et al. ⁽⁴⁷⁾, Cruz et al. ⁽⁴⁸⁾, Weiss et al. ⁽⁴⁹⁾, Ford et al. ⁽⁵⁰⁾ y más recientemente la clasificación propuesta en el 2007 por la Federación Internacional de Diabetes (IDF). ⁽⁵¹⁾

Se considera factor de riesgo a una característica personal o ambiental que debe estar presente antes del evento que se estudia, asociado a él y aumentar su probabilidad de ocurrencia. Marcador sería aquel hecho o parámetro biológico que acompaña indefectiblemente, y señala, el hecho lesional al factor de riesgo, o su alteración fisiopatológica inducida y su grado. Sin acción deletérea propia sobre el riesgo o sobre la fisiopatología lesional cardiovascular o renal. Dicha definición en la práctica no es siempre fácil de deslindar, ya que cuando se investigan a fondo las causas, mecanismos y consecuencias de los factores y los marcadores de riesgo, vemos que los segundos no son siempre inocuos, marcan al menos riesgos añadidos, que como es lógico se asocian a los primeros, y es difícil de distinguir cuál de ambos es realmente sólo factor de riesgo o sólo marcador del mismo. ⁽⁵²⁾

Para la enfermedad renal crónica varios han sido los factores de riesgo identificados, y se han agrupado de la siguiente manera: ⁽⁵³⁾

1.- Factores de susceptibilidad: edad avanzada, historia familiar de enfermedad renal crónica, reducción de la masa renal, bajo peso al nacer, estatus racial, minorías étnicas y factores socioculturales.

2.- Factores de iniciación: diabetes, hipertensión arterial, enfermedades autoinmunes, infecciones sistémicas, infección del tracto urinario, litiasis renal, obstrucción del tracto urinario, toxicidad por drogas o sustancias químicas y enfermedades hereditarias.

3.- Factores de progresión: altos niveles de proteinuria, hipertensión, pobre control de la glucemia en la diabetes, dislipidemia y hábito de fumar.

4.- Factores del estadio final: baja dosis de diálisis (Kt/V), acceso vascular temporal, anemia, hipoalbuminemia, altos niveles de fósforo.

La presencia de enfermedad renal crónica tiene su basamento en la presencia de daño renal y el grado de función renal (filtrado glomerular) independientemente del diagnóstico. ⁽⁵⁴⁾

El método para determinar el filtrado glomerular es esencial en la edad pediátrica. Varios métodos existen para su determinación pero ninguno es ideal. Los métodos basados en marcadores exógenos como el iodotalamato o la inulina son muy precisos pero engorrosos. En contraste, los métodos basados en marcadores endógenos son de fácil realización y los más utilizados en la práctica clínica. ⁽⁵⁵⁾

El empleo de creatinina enzimática como marcador endógeno disminuye o elimina la interferencia de sustancias como la bilirrubina, la glucosa y el ácido ascórbico, sustancias que interfieren la determinación de creatinina en el método Jaffé, aunque esta última es la más utilizada. ⁽⁵⁶⁾

Tradicionalmente la determinación del filtrado glomerular en niños se realiza utilizando ecuaciones basadas en creatinina. Sin embargo, la determinación del filtrado glomerular con cistatina C emerge como un nuevo método que combina precisión y exactitud, con facilidad para su realización ^(55, 57), desde que en el año 1985 Simonsen et al. ⁽⁵⁸⁾ encontraron

que los niveles séricos de cistatina C se correlacionaban con el filtrado glomerular estimado con un método exógeno (Cr-EDTA).

El grupo de trabajo K/DOQI define enfermedad renal crónica en niños y adolescentes con la presencia de los siguientes criterios: ⁽⁵⁴⁾

1.- Daño renal durante 3 meses o más, definido por anomalía renal estructural o funcional, con o sin disminución del filtrado glomerular, manifestado por uno o más de los siguientes factores:

- Anomalías en la composición de la sangre u orina.
- Anomalías en las pruebas de imágenes.
- Anomalías en la biopsia renal.

2.- Filtrado glomerular $< 60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ durante 3 meses o más, con o sin otros signos de daño renal descritos anteriormente.

Los estadios de la enfermedad renal crónica se basan en el grado de función renal, independientemente del diagnóstico, de acuerdo a la clasificación de K/DIGO. ⁽⁵⁹⁾ La decisión de usar los niveles del filtrado glomerular es porque ofrece la mejor estimación de la función renal global.

Clasificación por estadios de la enfermedad renal crónica según K/DIGO: ⁽⁵⁹⁾

Estadio	FG (ml/min/1,73m ²)	Descripción
1	≥ 90	Daño renal con FG normal o aumentado
2	60-89	Daño renal con ligera reducción del FG
3 a	45-59	Moderada reducción del FG
3 b	30-44	Moderada reducción del FG
4	15-29	Severa reducción del FG
5	< 15 (o en diálisis)	Fallo renal

Leyenda: FG: Filtrado glomerular

La correcta interpretación de los valores del filtrado glomerular es individual para cada paciente, especialmente en niños y adolescentes, en quienes se requiere una clara comprensión de los niveles normales según edad y sexo. El rango considerado como normal en las diferentes edades es el siguiente:

Valores normales de filtrado glomerular en niños y adolescentes según K/DOQI: ⁽⁵⁴⁾

Edad (Sexo)	Filtrado glomerular (ml/min/1,73m ²) media (DE)
1 semana (niñas y niños)	41 ± 15
2-8 semanas (niñas y niños)	66 ± 25
> 8 semanas (niñas y niños)	96 ± 22
2-12 años (niñas y niños)	133 ± 27
13-21 años (niños)	140 ± 30
13-21 años (niñas)	126 ± 22

Marcadores de daño renal: La microalbuminuria consiste en pequeños incrementos de albúmina urinaria, por encima de los valores considerados como normales. Según estudios poblacionales, se define microalbuminuria en niños y adolescentes cuando existe una excreción de albúmina urinaria entre 30 y 299 mg/24 horas. ^(60, 61) En nuestro país se

emplea para su determinación semicuantitativa, entre otros métodos, el de microalbuminuria látex, producido en el Laboratorio “Carlos J Finlay” de La Habana. El método se basa en una reacción inmunoquímica donde las partículas de látex sensibilizadas con anticuerpos anti-albúmina humana reaccionan con la albúmina presente en la muestra de orina en forma sensible y específica, produciendo una aglutinación visible macroscópicamente. Este método, ofrece numerosas ventajas entre las cuales se destacan su fácil aplicación y disponibilidad en todos los hospitales pediátricos. Su positividad, dada por la aglutinación en el tiempo de análisis indica contenido de albúmina en orina desde 0,02 g/L hasta no menos de 0,2 g/L. La sensibilidad clínica del método es de un 100% y la especificidad es de 94,7%.⁽⁶²⁾

Originalmente la microalbuminuria fue introducida como un biomarcador de nefropatía diabética precoz, pero varios estudios indican que no solamente es un fuerte predictor de progresión del daño renal, sino que la misma, es un poderoso e independiente marcador de riesgo de todas las causas de mortalidad y enfermedad cardiovascular en adultos con y sin diabetes. Aún con niveles de albuminuria considerados como normales, la excreción urinaria de albúmina es asociada al incremento de enfermedad cardiovascular, y este riesgo es mayor mientras mayor es el valor de albuminuria.^(63, 64, 65)

El mecanismo por el cual se relacionan la microalbuminuria y la enfermedad cardiovascular aún no está completamente esclarecido, sin embargo, existen evidencias que la eliminación glomerular de albúmina es un reflejo de daño vascular sistémico y denota una aterosclerosis preclínica. En consecuencia, la microalbuminuria es considerada un marcador de disfunción endotelial, injuria vascular, daño renal y enfermedad cardiovascular, considerada un factor de riesgo independiente de morbimortalidad. Se plantea que la correlación con las

anomalías funcionales de la vasculatura sea posiblemente debida a una disminución de la producción de óxido nítrico endotelial. Aún existe controversia en cuanto al mecanismo mediante el cual eleva los niveles de microalbuminuria las toxinas vasculares. ^(63, 65)

La microalbuminuria se ha convertido en objetivo terapéutico mayor para prevenir el riesgo cardiovascular, ya que los últimos trabajos científicos señalan su valor como predictor de daño y de muerte vascular tanto en diabéticos como en no diabéticos, habiéndose comprobado que los pacientes que tienen menos microalbuminuria en la orina sobreviven más. ⁽⁶⁶⁾

Los pacientes con obesidad (sobre todo abdominal y aumento del índice cintura-cadera), hipertensión, dislipidemia, resistencia a la insulina o hiperglucemia, y aumento de los triglicéridos o disminución del colesterol HDL, desarrollan microalbuminuria con mucha más frecuencia que la población que no tiene síndrome metabólico. Su prevalencia aumenta según el número de componentes que caracterizan el síndrome metabólico presentes en cada paciente, llegando a detectarse hasta el 20 por ciento de población general que reúne esas cinco características. ⁽⁶⁷⁾

En niños y adolescentes el término proteinuria se utiliza cuando se constatan proteínas en la orina por encima de valores considerados como fisiológicos: mayor de 100 mg / m² / día ó 4 mg / m² /h. ⁽⁶⁸⁾

De igual manera la proteinuria ha sido identificada como un factor de riesgo independiente de enfermedad renal crónica y un predictor de todas las causas de mortalidad. La misma es relativamente frecuente en los sujetos obesos. ⁽⁷⁹⁾

Las trazas de proteinuria son usualmente interpretadas como un resultado negativo y su significación clínica no ha sido suficientemente estudiada en la población general. Sin

embargo está reportado que las trazas de proteinuria son un factor de riesgo para desarrollar enfermedad renal crónica. ^(69, 70)

CAPÍTULO II MATERIAL Y MÉTODO

II.1 Diseño metodológico de la investigación

Se presenta un estudio observacional, analítico y transversal que incluyó a niños y adolescentes obesos atendidos en consultas de Endocrinología de los Hospitales Pediátricos “Centro Habana”, “William Soler”, “Pedro Borrás”, “Juan Manuel Márquez”, “Angel A. Aballí” y “San Miguel del Padrón” de La Habana; remitidos a consulta de referencia “Obesidad y riñón” en el Hospital Pediátrico Docente Centro Habana. El estudio fue realizado en el periodo comprendido entre enero de 2009 y diciembre de 2011.

Los niños y adolescentes que acudieron a consultas de Endocrinología en su mayoría fueron remitidos a ella por otros especialistas que sospecharon algún efecto negativo a su salud como consecuencia de la obesidad.

Criterios de inclusión: niños y adolescentes con obesidad exógena.

Criterios de exclusión: se excluyeron del estudio aquellos con obesidad no exógena y/o enfermedades renales previamente conocidas.

Se trabajó con la totalidad de pacientes que acudieron a la consulta en el periodo señalado.

De un total de 236 obesos remitidos se incluyeron en la investigación 202 obesos con edades entre 3 a 18 años de ambos sexos que cumplieron con los criterios de inclusión.

Para comparar los resultados obtenidos en los obesos se seleccionó un grupo de niños normopesos con igual edad y sexo que los obesos. Para la obtención de los mismos se realizó una coordinación con la atención primaria de salud (Policlínico y Consultorio del Médico de la Familia). Se pudo obtener una muestra de 50 niños y adolescentes normopesos provenientes de la misma área de salud que los obesos. Con este número de normopesos se logra el número de niños necesarios para la comparación que se pretende ya

que al suponer un desviación estándar de 27 ml/min/1,73m² a partir de estudios previos y que la mínima diferencia entre las medias de normopesos y obesos fuera de 20 ml/min/1,73m² y con un error tipo 1 de un 1% y error tipo 2 de un 20% el número de pacientes que se necesitarían en cada grupo sería de 42.

Definición de las variables:

- Variables demográficas:

Edad: Se consideró la edad en años cumplidos al momento de la primera consulta según la fecha de nacimiento.

Sexo: masculino y femenino.

- Variables antropométricas:

Peso al nacer: expresado en gramos.

Peso: expresado en kilogramos.

Talla: expresada en metros.

IMC: expresado en kg/m² según fórmula $IMC = \text{peso kg} / \text{talla}^2$.

Circunferencia de cintura: expresada en centímetros.

Estado nutricional: ⁽⁷¹⁾

- Obeso:IMC por encima del 97 percentil.
- Normopeso:IMC entre 10 y 90 percentil.

- Variables clínicas:

Tensión arterial sistólica y diastólica: expresada en mm/Hg.

Severidad de la obesidad según fórmula $\text{peso real/peso ideal (50 percentil)} \times 100$: ⁽⁷²⁾

- leve: cuando el resultado de la fórmula es entre 120-129%.
- moderada:cuando el resultado es entre 130-139%.

- severa: cuando el resultado es entre 140-149%.
- mórbida: cuando el resultado de la fórmula es mayor del 200%.
- Antecedentes familiares: se consideraron según la entrevista personal el antecedente de padre obeso, madre obesa, ambos familiares obesos, otros familiares obesos, hipertensión arterial, hábito de fumar y diabetes mellitus tipo 2.
- Variables bioquímicas: creatinina (Jaffé y enzimática), colesterol, triglicéridos, HDL-c y glucemia expresadas en mmol/L. Cistatina C expresada en mg/L e insulinemia expresado en $\mu\text{U/ml}$. Índice HOMA: expresado su valor absoluto según fórmula $\text{HOMA} = \text{Insulinemia en ayunas (mIU/mL)} \times \text{glucemia en ayunas (mmol/L)} / 22,5$.⁽⁷³⁾
- Marcadores de inflamación: proteína C reactiva expresada en mg/L y fibrinógeno expresado en mg/dL.
- Marcadores de estrés oxidativo: MDA y HPT expresados en $\mu\text{mol/L}$, HPT expresado en $\mu\text{mol/L}$, SOD expresado en u/ml/mto y CAT expresado en u/L/mto.
- Factores de riesgo de enfermedad renal crónica:

En el presente estudio se consideraron factores de riesgo de enfermedad renal crónica el bajo peso al nacer, el hábito de fumar, la obesidad, la hipertensión arterial, el síndrome metabólico, las dislipidemias (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, HDL-c disminuido) y los trastornos en el metabolismo de los carbohidratos (diabetes mellitus tipo 2, glucemia elevada en ayunas, hiperinsulinemia y resistencia insulínica).
- Marcadores de daño renal por imágenes: Anomalías estructurales renales (anomalías de número, tamaño o posición, quistes, duplicidad de vías excretoras o contornos irregulares) encontradas mediante ecografía renal.
- Volumen renal: expresado en ml.

- Filtrado glomerular:

- Filtrado glomerular normal: valores de 133 ± 27 ml/min/1,73m² en casos con edades entre 2 y 12 años independientemente del sexo. Para casos del sexo masculino entre 13 y 18 años se consideró filtrado glomerular normal a valores de 140 ± 30 ml/min/1,73m² y 126 ± 22 en casos del sexo femenino.⁽⁵⁴⁾
- Filtrado glomerular aumentado: valores superiores a los anteriores según edad y sexo.

-Enfermedad renal crónica: clasificada en los siguientes estadios:⁽⁵⁹⁾

- Estadio I: daño renal con filtrado glomerular aumentado o normal.
- Estadio II: daño renal con filtrado glomerular entre 60 y 89 ml/mto/1,73m².
- Estadio III a: filtrado glomerular entre 45 y 59 ml/mto/1,73m².
- Estadio III b: filtrado glomerular entre 30 y 44 ml/mto/1,73m².
- Estadio IV: filtrado glomerular entre 15 y 29 ml/mto/1,73m².
- Estadio V: filtrado glomerular <15ml/mto/1,73m².

Para el análisis de los factores de riesgo y marcadores de daño renal se realizaron las siguientes consideraciones:

Obesidad:

- con otros factores de riesgo asociados: presencia de otro factor de riesgo de enfermedad renal crónica además de la obesidad.
- sin otros factores de riesgo asociados: ausencia de otro factor de riesgo de enfermedad renal crónica además de la obesidad.

Bajo peso al nacer:

- con bajo peso al nacer: peso inferior a 2500 gramos.

- sin bajo peso al nacer: peso \geq a 2500 gramos.

Hipertensión arterial:

- hipertenso: cifras elevadas de tensión arterial para su edad, sexo \geq 95 talla percentil encontradas en tres determinaciones⁽⁷⁴⁾ y casos con diagnóstico previo.
- no hipertenso: cifras normales de tensión arterial para su edad, sexo y talla $<$ 95 percentil encontradas en tres determinaciones.

Hábito de fumar:

- fumadores: consumidores de al menos un cigarrillo diario.
- no fumadores: no consumidores de cigarrillos sin considerar el medio familiar en que se desarrollan.

Diabetes mellitus tipo 2:

- diabético: con valores de glucemia en ayunas \geq 7 mmol/L en dos ocasiones⁽⁷⁵⁾ y casos con diagnóstico previo.
- no diabético: con valores de glucemia en ayunas $<$ 7 mmol/L.

Colesterolemia:

- con hipercolesterolemia: niveles de colesterol plasmático \geq 5,20 mmol/L.⁽⁷⁶⁾
- sin hipercolesterolemia: niveles de colesterol $<$ 5,20 mmol/L.

Trigliceridemia:

- con hipertrigliceridemia: niveles de triglicérido \geq 1,24mmol/L.⁽⁴⁶⁾
- sin hipertrigliceridemia: niveles de triglicéridos $<$ de 1,24mmol/L

HDL- colesteroemia:

- con HDL-c normal: niveles de HDL-c \geq 1,03 mmol/L.⁽⁴⁶⁾
- con HDL-c disminuido: niveles de HDL-c $<$ 1,03 mmol/L.

Glucemia en ayunas:

- con glucemia elevada en ayunas: niveles de glucemia en ayunas $\geq 5,6$ mmol/L. ⁽⁷⁷⁾
- glucemia normal: niveles de glucemia en ayunas $< 5,6$ mmol/L.

Insulinemia:

- con hiperinsulinemia: niveles de insulina en ayunas $\geq 24,3$ μ U/l. ⁽⁷⁸⁾
- sin hiperinsulinemia: niveles de insulina en ayunas $< 24,3$ μ U/l.

Resistencia insulínica:

- con resistencia insulínica: índice HOMA $\geq 3,16$. ⁽⁷⁹⁾
- sin resistencia insulínica: índice HOMA $\leq 3,16$.

Síndrome metabólico:

- con síndrome metabólico: que reúna 3 o más de los siguientes criterios definidos

anteriormente:

1. Obesidad según IMC
2. Hipertrigliceridemia
3. HDL-c disminuido
4. Hipertensión arterial
5. Trastorno en el metabolismo de los carbohidratos (incluye solo la glucemia elevada en ayunas).

- sin síndrome metabólico: que no reúna 3 de los criterios anteriores.

Esta definición de síndrome metabólico coincide con la propuesta cubana para niños y adolescentes. ⁽⁸⁰⁾

Microalbuminuria:

- con microalbuminuria: valores de albúmina urinaria de 0,02 a 0,2 g/L ⁽⁶²⁾ en dos de tres muestras de orina matinal, mantenida durante más de 3 meses.
- sin microalbuminuria: valores de albúmina urinaria menores de 0,02 g/L en dos de tres muestras de orina matinal.

Proteinuria:

- con proteinuria: $\geq 100 \text{ mg/m}^2/\text{día}$.⁽⁶⁸⁾
- sin proteinuria: $< \text{de } 100 \text{ mg/m}^2/\text{día}$.

Procedimientos:

Al total de casos se le realizó un cuestionario por entrevista personal (Anexo 1). Se midió peso, talla, circunferencia de cintura, tensión arterial y se calculó el IMC.

Se midió el peso y la talla de acuerdo a normas internacionales (metodología de Frankfurt) con un equipo peso-tallímetro de fabricación China. Los niños se pesaron con ropa interior y sin calzados.

La circunferencia de cintura se midió con cinta métrica no distensible en el punto medio entre la última costilla y la cresta ilíaca. El paciente se encontraba de pie, con el abdomen relajado y el medidor al frente.

La tensión arterial se midió en tres oportunidades con esfigmomanómetro de mercurio y con manguito adecuado, de fabricación China, utilizando la metodología estandarizada por el “SecondTaskForce” sobre control de la presión arterial en niños del NationalHeart, Lung and BloodInstitute⁽⁸¹⁾, con el sujeto en posición supina y con el manguito cubriendo dos tercios del brazo. La presión sistólica se registró al identificar la fase I de Korotkoff y la diastólica en la fase V. Todas las determinaciones fueron promediadas para su análisis final.

Se determinaron marcadores de daño renal (microalbuminuria y proteinuria). La microalbuminuria se determinó en una muestra de orina matinal tomada en tres ocasiones con intervalo de 15 días entre cada una de ellas. Este procedimiento se repitió una vez más después de pasados tres meses. En todas las ocasiones en que fue recogida la muestra de orina para determinar microalbuminuria, se indicó que el niño no hiciera ejercicio físico vigoroso el día anterior a la recogida de la muestra y no presentara ningún proceso infeccioso o febril asociado. La proteinuria se determinó en una muestra de orina de 24 horas. Se determinaron además valores séricos de creatinina (Jaffé y enzimática), cistatina C, colesterol, triglicéridos, HDL-c, proteína C reactiva, fibrinógeno, glucemia e insulinemia en ayunas. En los primeros 70 obesos que acudieron a la consulta se determinaron marcadores de estrés oxidativo (malonaldehído (MDA), hidroperóxidos totales (HTP), superóxido dismutasa (SOD) y catalasa (CAT). Por su importancia dentro de los mecanismos fisiopatológicos, constituyó un estudio preliminar de estrés oxidativo en este grupo de estudio. Se realizó estimación matemática del filtrado glomerular mediante fórmula de Schwartz (filtrado glomerular= $k \times \text{talla} / \text{creatinina plasmática}$; $k=0,55$ para menores de 12 años y $0,70$ para niños entre 12 y 14 años)⁽⁸²⁾ y Modification of Diet in Renal Disease⁽⁸³⁾ a partir de los 15 años. Para la estimación del filtrado con cistatina C se utilizó la fórmula de Grubb ($\text{FG}=84,69 \times \text{cistatina C}^{(-1,68)}$ [$\times 1,384$ si edad menor de 14 años]).⁽⁸⁴⁾ El filtrado glomerular estimado con creatinina Jaffé se utilizó para clasificar en estadios la enfermedad renal crónica, teniendo en cuenta que es el método más utilizado en la práctica clínica.

La microalbuminuria fue determinada por el método de látex y la proteinuria se determinó por el método colorimétrico de Biuret. La glucemia, los triglicéridos, el colesterol total y el

HDL-c fueron determinados por métodos enzimáticos. La proteína C reactiva y la creatinina Jaffé se determinaron por método cuantitativo inmunoturbidimétrico en autoanalizador HITACHI 902. Los niveles de insulina en ayunas fueron determinados por método de quimioluminiscencia en Elecsys® 2010. Todos los reactivos utilizados fueron producidos por el Laboratorio “Carlos J. Finlay” de La Habana. La creatinina enzimática y la cistatina C se determinaron en HITACHI 902 con reactivos de los Laboratorios CPM ScientificaTecnologieBiomediche, Italia.

La determinación de MDA se basó en la reacción del μ -metil-2-fenil-indol. Los HPT se determinaron con silenol naranja, para los niveles de SOD se usó el método del pirogalol y para los niveles de CAT la descomposición del peróxido de hidrógeno en presencia de catalasa donde se aporta el catalizador.

Para determinar marcadores de daño renal por imágenes se realizó ecografía renal. Inicialmente se colocó al niño en posición supina, se visualizó la parte lateral y posterolateral de ambos riñones y posteriormente en posición prona se visualizó la parte posterior. El volumen renal total se calculó utilizando la fórmula elipsoide.⁽⁸⁵⁾

Volumen= largo x ancho x grosor x $\pi/6$.

Se realizó biopsia renal percutánea y análisis histopatológico en el caso que presentó proteinuria.

II.2 Técnica y procesamiento de la información

El análisis estadístico fue realizado con el programa SPSS versión 13,0. Los valores fueron expresados en medias, desviación estándar y porcentajes según el tipo de variable.

Para la comparación entre los grupos se utilizó la prueba de Chi cuadrado(X^2) de Mantel-Haenszel y la probabilidad exacta de Fisher en caso de que más del 20% de las celdas

tuvieran frecuencias esperadas menores de 5 en las variables cualitativas; y la prueba t para la comparación de medias de muestras independientes para las variables cuantitativas continuas.

Para analizar la posible relación entre los factores de riesgo y los marcadores de daño renal se calculó el Odds Ratio con Intervalo de Confianza del 95% y la prueba de Chi cuadrado (X^2) de Mantel-Haenszel.

Para el estudio de la asociación de los marcadores del estrés oxidativo con las variables antropométricas, clínicas y bioquímicas se calculó el coeficiente de correlación de Pearson; y la regresión lineal múltiple para la identificación de variables predictoras de los marcadores de estrés oxidativo.

Todas las pruebas estadísticas se realizaron a un nivel de significación de 0,05.

II.3 Aspectos éticos

Para la realización de la investigación se obtuvo el consentimiento informado de los padres (Anexo 2). La misma se realizó contando con la aprobación del comité de ética del Hospital Pediátrico Docente Centro Habana.

CAPÍTULO III RESULTADOS

Tabla 1. Datos demográficos, antropométricos y clínicos en los grupos estudiados.

Datos	Obesos (n=202)	Normopesos (n=50)	p
► Demográficos			
Edad (años)	9,9 (\pm 3,0)	8,9 (\pm 2,9)	0,050
Sexo			
masculino	117 (57,9)	28 (56)	0,806
femenino	85 (42,1)	22 (44)	
► Antropométricos			
Peso al nacer (g)	3545 (\pm 541,1)	3425,9 (\pm 203,7)	0,013
Peso (kg)	57,1 (\pm 18,3)	33,7 (\pm 8,9)	<0,001
Talla (m)	1,4 (\pm 0,2)	1,3 (\pm 0,1)	0,023
IMC (kg/m ²)	26,6 (\pm 3,8)	17,2 (\pm 0,9)	<0,001
Circunferencia de cintura (cm)	85,2 (\pm 12,5)	69,3 (\pm 2,4)	<0,001
► Clínicos			
Tensión arterial sistólica (mmHg)	107,8 (\pm 14,4)	100,3 (\pm 10,1)	<0,001
Tensión arterial diastólica (mmHg)	72,0 (\pm 10,4)	69,5 (\pm 8,3)	0,115

La edad promedio en el grupo de obesos fue de 9,9 años con una desviación estándar de \pm 3,0 mientras que en el grupo de normopesos la media fue de 8,9 años con una desviación estándar de \pm 2,9 siendo el más pequeño de 3 y el mayor de 18 años. No se encontraron diferencias entre ambos grupos en cuanto a edad y sexo. El grupo de obesos presentó un mayor peso, talla, IMC, mayor circunferencia de cintura y valores más elevados de tensión arterial sistólica que el grupo de normopesos, encontrándose diferencias significativas entre ellos. (Tabla 1)

Tabla 2. Clasificación de la obesidad según severidad en los obesos.

Obesidad según severidad	Obesos (n=202) n (%)
Leve	18 (8,9)
Moderada	36 (17,8)
Severa	142 (70,3)
Mórbida	6 (2,9)

La mayoría de los obesos (70,3%) presentaron una obesidad severa. (Tabla 2)

Tabla 3. Antecedentes familiares en los grupos estudiados.

Antecedentes familiares	Obesos (n=202)	Normopesos (n=50)	p
	n (%)	n (%)	
Madre obesa	37 (18,3)	3 (6)	<0,001
Padre obeso	39 (19,3)	3 (6)	<0,001
Ambos padres obesos	77 (38,1)	0 (0)	<0,001
Otros familiares obesos	49 (24,3)	44 (88)	<0,001
Hipertensión arterial	175 (86,6)	5 (10)	<0,001
Diabetes mellitus tipo 2	133 (65,8)	3 (6)	<0,001
Hábito de fumar	97 (48)	8 (16)	<0,001

La mayoría de los obesos tenían antecedentes familiares de obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y hábito de fumar, siendo significativa la diferencia respecto al grupo de normopesos. (Tabla 3)

Tabla 4. Analítica sanguínea en los grupos estudiados.

Determinaciones	Obesos (n=202)	Normopesos (n=50)	p
	media (DE)	media (DE)	
► Datos bioquímicos			
Creatinina Jaffé (mmol/L)	42,4 (±9,6)	51,3 (±3,7)	<0,001
Creatinina enzimática (mmol/L)	41,6 (±11,5)	50,8 (±3,7)	<0,001
Cistatina C (mg/L)	0,7 (±0,1)	0,8 (±0,1)	<0,001
Colesterol (mmol/L)	3,9 (±0,8)	3,4 (±0,5)	<0,001
Triglicéridos (mmol/L)	1,1 (±0,4)	0,9 (±0,2)	<0,001
HDL-c (mmol/L)	0,9 (±0,3)	1,9 (±0,2)	<0,001
Glucemia (mmol/L)	4,6 (±0,6)	3,7 (±0,3)	0,006
Insulinemia (μU/ml)	12,9 (±10,4)	8,8 (±2,5)	<0,001
Índice HOMA	2,6 (±2,1)	1,4 (±0,4)	<0,001
► Marcadores de inflamación			
Proteína C reactiva (mg/L)	2,7 (±1,9)	1,5 (±0,4)	<0,001
Fibrinógeno (mg/dL)	274 (±71,7)	251,9 (±35,9)	0,071

En la tabla 4 se muestran las medias y desviaciones estándar de todas las variables bioquímicas determinadas en ambos grupos. Los niveles de colesterol, triglicéridos, glucemia, insulinemia, índice HOMA y proteína C reactiva fueron significativamente más elevados en el grupo de obesos, mientras que los niveles de creatinina Jaffé, creatinina enzimática, cistatina C y HDL-c fueron significativamente más bajos en este mismo grupo. El valor del HDL-c tuvo una media por debajo del valor considerado normal en el grupo de obesos.

Tabla 5. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica en los grupos estudiados.

Factores de riesgo	Obesos (n=202)	Normopesos(n=50)	p
	n (%)	n (%)	
HDL-c disminuido	143 (70,8)	0 (0)	<0,001
Síndrome metabólico	90 (44,6)	0 (0)	<0,001
Resistencia insulínica	76 (37,6)	0 (0)	<0,001
Hipertrigliceridemia	60 (29,7)	0 (0)	<0,001
Hipertensión arterial	46 (22,8)	0 (0)	<0,001
Hipercolesterolemia	15 (7,4)	0 (0)	0,047
Hiperinsulinemia	15 (7,4)	0 (0)	0,047
Bajo peso al nacer	8 (4)	0 (0)	0,362
Glucemia elevada en ayunas	7 (3,5)	0 (0)	0,182
Diabetes mellitus tipo 2	3 (1,5)	0 (0)	0,386
Hábito de fumar	1 (0,5)	0 (0)	0,618

Los factores de riesgo identificados con mayor frecuencia en los obesos fueron el HDL-c disminuido(70,8%), el síndrome metabólico (44,6%), la resistencia insulínica (37,6%), la hipertrigliceridemia (29,7%) y la hipertensión arterial (22,8%), existiendo una diferencia significativa entre ambos grupos. También hubo diferencias significativas en cuanto a la hipercolesterolemia y la hiperinsulinemia.(Tabla 5)

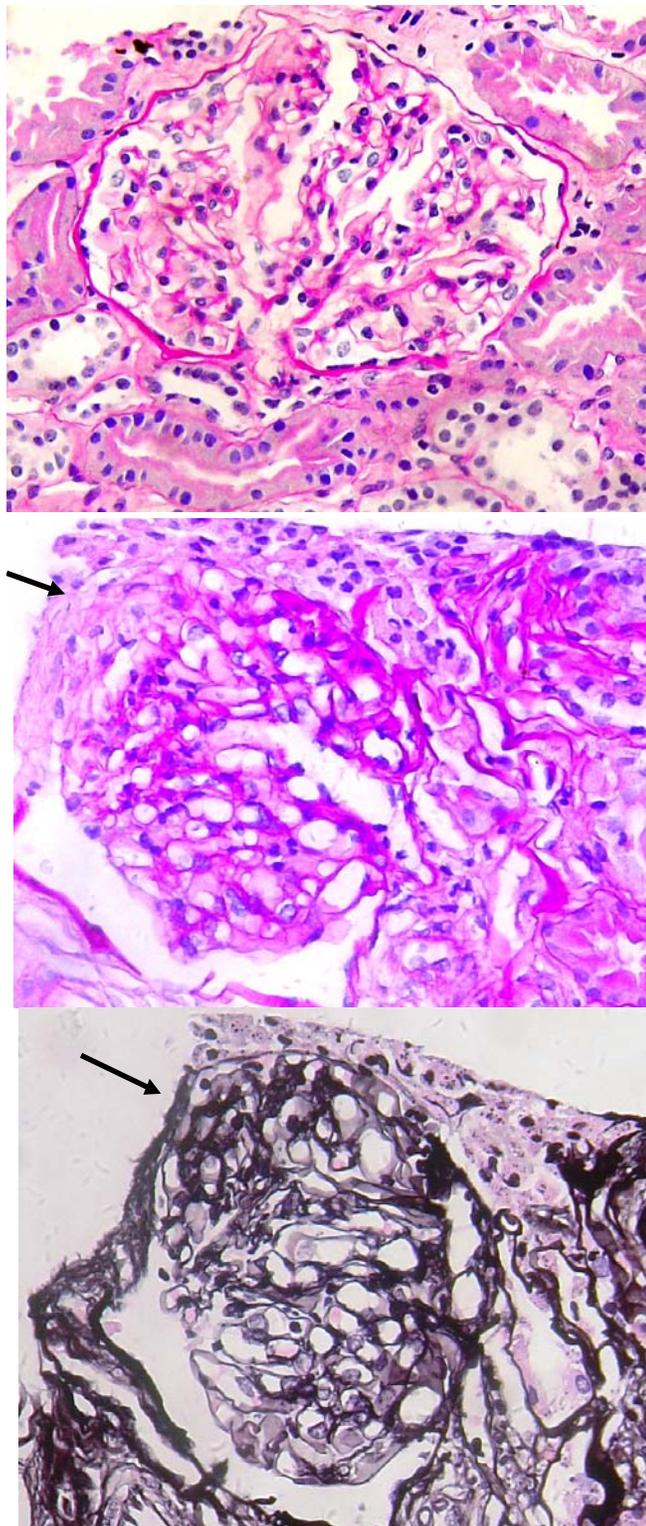
Tabla 6. Marcadores de daño vascular y renal en orina en los grupos estudiados.

Marcadores	Obesos (n=202)	Normopesos(n=50)	p
	n (%)	n (%)	
Microalbuminuria	143 (70,8)	7 (14)	<0,001
Proteinuria	1 (0,5)	0 (0)	0,618

En la mayoría de los obesos (70,8%) se encontró microalbuminuria. Solamente un paciente presentó proteinuria, lo que representó 0,5% del total de casos. En este paciente se encontró además, hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2 asociadas a la obesidad.

(Tabla 6)

Figura 1. Biopsia renal del paciente obeso en el que se encontró proteinuria.



En la biopsia renal realizada al paciente obeso que presentó proteinuria se observaron 10 glomérulos que mostraban de forma segmentaria y focal ligero ensanchamiento y proliferación mesangial. Llamó la atención que los penachos glomerulares rellenaban el espacio de Bowman. En un glomérulo se observó una lesión segmentaria con esclerosis y adherencia a la cápsula de Bowman, no existiendo lesiones tubulointersticiales ni vasculares. En la inmunofluorescencia habían 4 glomérulos, uno de ellos con depósitos mesangiales de IgA +++ e IgG+++, más escaso IgM y C₃.

Conclusión: Glomerulomegalia con lesión segmentaria de esclerosis y adherencia a la cápsula de Bowman. (Figura 1)

Las fotografías y el informe de la biopsia son cortesía del Profesor Dr. Agustín Chong López, Especialista de Segundo Grado en Anatomía Patológica del Hospital “Hermanos Ameijeiras”.

Tabla 7. Asociación de los marcadores de daño renal con la obesidad.

Obesidad	Con	Sin	Con	Sin
	microalbuminuria n (%)	microalbuminuria n (%)	proteinuria n (%)	proteinuria n (%)
- con otros factores de riesgo	115 (56,9)	46 (22,8)	1 (0,5)	161 (79,7)
- sin otros factores de riesgo	28 (13,8)	12 (5,9)	0 (0)	40 (19,8)

p=0,858p=1,000

En la Tabla 7 se observa que la mayoría de los niños y adolescentes que presentaron marcadores de daño renal positivos eran obesos con otros factores de riesgo asociados. Aunque no hubo diferencias significativas entre ambos grupos, es de destacar que hubo pacientes obesos sin otros factores de riesgo asociados, que presentaron microalbuminuria como marcador de daño renal positivo.

Tabla 8. Asociación de la microalbuminuria con los factores de riesgo de enfermedad renal crónica en obesos.

Factores de riesgo	Con MA n (%)	Sin MA n (%)	OR	IC (95%)	Valor p
▶ HDL-colesterolemia					
- con HDL-c disminuido	104 (72,7)	39 (27,3)	1,37	(0,71-2,62)	0,346
- con HDL-c normal	39 (66,1)	20 (33,9)			
▶ Síndrome metabólico					
- con síndrome metabólico	70 (77,8)	20 (22,2)	1,87	(1-3,51)	0,050
- sin síndrome metabólico	73 (65,2)	39 (34,8)			
▶ Resistencia insulínica					
- conresistencia insulínica	52 (68,4)	24 (31,6)	0,83	(0,45-1,55)	0,565
- sinresistencia insulínica	91 (72,2)	35 (27,8)			
▶ Trigliceridemia					
- con hipertrigliceridemia	43 (71,7)	17 (24,3)	1,06	(0,54-2,07)	0,858
- sin hipertrigliceridemia	100 (70,4)	42 (29,6)			
▶ Hipertensión Arterial					
-hipertensos	41 (89,1)	5 (10,9)	4,34	(1,62-11,63)	0,002
-no hipertensos	102 (65,4)	54 (34,6)			
▶ Colesterolemia					
- con hipercolesterolemia	13 (86,7)	2 (13,3)	2,85	(0,62-13,04)	0,858
- sin hipercolesterolemia	130 (69,5)	57 (30,5)			
▶ Insulinemia					
- conhiperinsulinemia	9 (60)	6 (40)	0,59	(0,20-1,75)	0,339
- sin hiperinsulinemia	134 (71,7)	53 (28,3)			
▶ Bajo peso al nacer					
-con bajo peso al nacer	6 (75)	2 (25)	1,25	(0,22-9,24)	0,789
-sin bajo peso al nacer	137 (70,6)	57 (29,4)			
▶ Glucemia en ayunas					
- glucemia elevada en ayunas	7 (100)	0 (0)		Indefinido	0,083
- glucemia normal	136 (69,7)	59 (30,3)			
▶ Diabetes mellitus tipo 2					
- diabéticos	3 (100)	0 (0)		Indefinido	0,262
- no diabéticos	140 (70,4)	59 (29,6)			
▶ Hábito de fumar					
-fumadores	0 (0)	1 (100)		Indefinido	0,404
-no fumadores	143 (71,1)	58 (28,8)			

Leyenda: MA: microalbuminuria.

El factor de riesgo asociado de manera significativa con la microalbuminuria fue la hipertensión arterial. Merece ser señalado que la asociación del síndrome metabólico y la microalbuminuria estuvo muy próxima a la significación estadística.

Al determinar el riesgo de microalbuminuria según factores de riesgo, se encontró que para un intervalo de confianza de 95% los pacientes hipertensos tuvieron 4,34 veces más riesgo de desarrollar microalbuminuria que los no hipertensos. Los pacientes que presentaron síndrome metabólico tuvieron 1,87 veces más riesgo de desarrollar microalbuminuria que los que no lo presentaron. (Tabla 8)

Tabla 9. Volumen renal total en los grupos estudiados.

Volumen renal (ml)	Obesos (n=202)	Normopesos (n=50)	p
	media (DE)	media (DE)	
Volumen del RD	84,3 (±31,9)	63,5 (±15,9)	<0,001
Volumen del RI	99,8 (±33,0)	73,7 (±16,1)	<0,001
Volumen renal total	184,2 (±60,2)	137,3 (±27,3)	<0,001

Leyenda: RD: riñón derecho.
RI: riñón izquierdo.

No se encontraron marcadores de daño renal por imágenes mediante ecografía en los grupos estudiados. Al calcular el volumen renal total se observaron diferencias significativas entre ambos grupos, siendo mayor el volumen renal total en el grupo de obesos. (Tabla 9)

Tabla 10. Filtrado glomerular estimado en los grupos estudiados.

Filtrado glomerular estimado (ml/mto/1,73m²)	Obesos media (DE)	Normopesos media (DE)	p
Con creatinina Jaffé	180,4 (±39,9)	139,2 (±14,5)	<0,001
Con creatinina enzimática	187,9 (±55,7)	137,8 (±14,2)	<0,001
Con cistatina C	221,3 (±65,1)	179,4 (±36,6)	<0,001

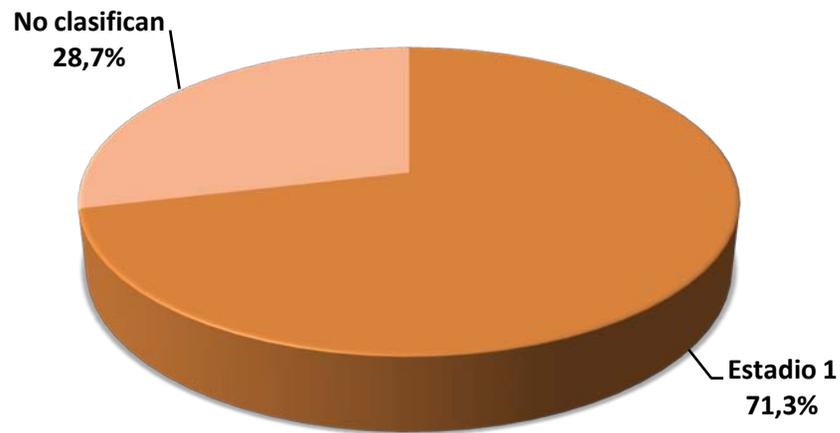
El grupo de obesos tuvo un filtrado glomerular más elevado que el grupo de normopesos con los tres métodos empleados para su estimación, existiendo diferencias significativas entre ambos grupos. (Tabla 10)

Tabla 11. Clasificación del filtrado glomerular estimado en los obesos.

Filtrado glomerular (ml/mto/1,73m²)	Filtrado glomerular aumentado n(%)	Filtrado glomerular normal n(%)	p
Con creatinina Jaffé	140 (69,3)	62 (30,7)	<0,001
Con creatinina enzimática	134 (66,3)	68 (33,7)	<0,001
Con cistatina C	171 (84,6)	31 (15,3)	<0,001

Al clasificar el filtrado glomerular en el grupo de obesos se encontró que el número de obesos con filtrado glomerular aumentado fue significativamente mayor que el número de obesos con filtrado glomerular normal mediante los tres métodos empleados.(Tabla 11)

Gráfico 1. Clasificación por estadios de la enfermedad renal crónica en los obesos.



La mayoría de los niños y adolescentes obesos (71,3%) se encontraron en el estadio 1 de la enfermedad renal crónica. Es de destacar que 58 obesos (28,7%) aunque no presentaron enfermedad renal crónica, tienen un riesgo incrementado de enfermedad renal crónica al tener presente al menos un factor de riesgo. (Gráfico 1)

Tabla 12. Asociación de la obesidad según severidad y estadio de enfermedad renal crónica.

Grados de obesidad	Obesos en estadio 1 de ERC n (%)	Obesos que no clasifican n (%)
Leve	14 (9,7)	4 (6,9)
Moderada	25 (17,4)	11 (18,9)
Severa	103 (71,5)	39 (67,2)
Mórbida	2 (1,4)	4 (6,9)

p=0,190

La mayoría de los obesos que se encontraron en el estadio 1 de la enfermedad renal crónica eran niños y adolescentes severamente obesos, aunque no hubo diferencias significativas entre ambos grupos. (Tabla 12).

Tabla 13. Datos antropométricos, clínicos y bioquímicos de los obesos en quienes se determinaron marcadores de estrés oxidativo. (n=70)

Datos	Valor mínimo	Valor máximo	Media	DE
IMC (kg/m ²)	19,62	37,90	26,83	3,92
Circunferencia cintura (cm)	33,40	104,20	79,35	15,32
TA sistólica (mmHg)	80	140	108,41	16,46
TA diastólica (mmHg)	40	100	71,85	11,61
Creatinina Jaffé (mmol/L)	20	75	43,48	10,46
Creatinina enzimática (mmol/L)	17,30	77,40	42,51	12,64
Cistatina C (mg/L)	0,56	1,10	0,74	0,11
Colesterol (mmol/L)	1,57	6,93	3,89	1,02
Triglicéridos (mmol/L)	0,66	3,60	1,29	0,46
HDL-c (mmol/L)	0,5	1,3	0,8	0,20
Glucemia (mmol/L)	3,28	6,71	4,64	0,63
Insulinemia (μU/ml)	0,20	95,18	16,31	15,67
Índice HOMA	0,05	20,05	3,37	3,20
Proteína C reactiva (mg/L)	1,10	10,90	3,06	2,18
Fibrinógeno (mg/dL)	113,0	445,0	295,0	63,34
MDA (μmol/L)	0,36	3,36	1,55	0,66
HPT (μmol/L)	3,38	117,69	43,23	31,24
SOD (u/ml/mto)	0,00	79,58	7,79	12,58
CAT (u/L/mto)	150,00	6450,00	1744,50	1278,90

Leyenda: MDA: malonilaldehído.

HPT: hidroperóxidos totales.

SOD: superóxido dismutasa.

CAT: catalasa.

En la tabla 13 se muestran los valores mínimos, valores máximos, medias y desviaciones estándar de todas las variables bioquímicas determinadas en los obesos en quienes se determinaron marcadores de estrés oxidativo. El valor de HDL-c estuvo por debajo del valor considerado normal, y los valores de triglicéridos y el índice HOMA estuvieron por encima de los estándares de normalidad considerados en este estudio.

Tabla 14. Asociación de los marcadores de estrés oxidativo con los datos antropométricos, clínicos y bioquímicos determinados en obesos (n=70).

Datos	MDA		HPT		SOD		CAT	
	r	p	r	p	r	p	r	p
IMC	0,103	0,395	0,124	0,305	-0,057	0,661	-0,011	0,929
Circunferencia de cintura	-0,037	0,763	0,084	0,488	0,055	0,651	0,009	0,938
Tensión arterial sistólica	0,020	0,871	-0,137	0,257	0,041	0,736	0,202	0,094
Tensión arterial diastólica	-0,33	0,788	-0,096	0,429	0,052	0,671	0,148	0,220
Creatinina Jaffé	-0,149	0,218	0,352**	0,003	-0,048	0,691	-0,301*	0,011
Creatinina enzimática	-0,043	0,725	0,041	0,739	-0,164	0,176	0,045	0,711
Cistatina C	0,154	0,204	0,016	0,892	-0,249*	0,038	-0,134	0,270
Colesterol total	0,252**	0,036	0,299**	0,012	-0,108	0,373	0,108	0,375
Triglicéridos	0,073	0,546	0,406**	0,001	-0,066	0,588	0,092	0,447
HDL-c	0,257*	0,032	0,033	0,784	0,112	0,356	-0,105	0,388
Glucemia	0,097	0,424	0,126	0,300	0,053	0,661	0,016	0,898
Insulinemia	0,381**	0,01	0,376**	0,001	-0,032	0,792	0,122	0,313
Índice HOMA	0,399**	0,001	0,393**	0,001	-0,021	0,866	0,125	0,301
PCR	0,162	0,181	0,115	0,345	-0,144	0,233	0,056	0,646
Fibrinógeno	-0,123	0,311	0,053	0,663	0,047	0,700	0,009	0,938

Leyenda: MDA: malonilaldehído.

* Significación estadística

HPT: hidroperóxidos totales.

** Elevada significación estadística

SOD: superóxidodismutasa.

CAT: catalasa.

Se encontró asociación positiva entre los niveles de MDA y los niveles de colesterol, insulinemia, índice HOMA y HDL-c, siendo esta correlación altamente significativa para los tres primeros. En el caso de los HPT hubo correlación positiva con los niveles de creatinina Jaffé, colesterol total, triglicéridos, insulinemia e índice HOMA, siendo todas altamente significativas.

Se encontró asociación negativa entre los niveles de SOD y los niveles de cistatina C. En el caso de la CAT hubo asociación negativa con los niveles de creatinina Jaffé. (Tabla 14)

Tabla 15. Análisis de regresión múltiple con los marcadores de estrés oxidativo como variables dependientes en obesos (n=70).

Variable dependiente		Coefficiente β	Valor p
MDA	HDL-c	0,330	0,003
	Índice HOMA	0,452	<0,001
HPT	Triglicéridos	0,317	0,006
	Índice HOMA	0,299	0,009
SOD	Cistatina C	-0,249	0,038
CAT	Creatinina Jaffé	-0,301	0,011

Al realizar el análisis de regresión múltiple tomando los marcadores de estrés oxidativo como variables dependientes (Tabla 15) se encontró que los niveles de HDL-c, y el índice HOMA son variables predictivas de los niveles de MDA; los niveles de triglicéridos y el índice HOMA son variables predictivas de los niveles de HPT; mientras que los niveles de cistatina C son predictivos de los niveles de SOD y la creatinina Jaffé es predictiva de los niveles de catalasa.

CAPÍTULO IV DISCUSIÓN

Los datos demográficos, antropométricos y clínicos permiten caracterizar los grupos de estudio, lo cual es de suma utilidad en la interpretación de los resultados. De acuerdo con la presente investigación otros autores han encontrado valores de tensión arterial significativamente más altos en obesos que en normopesos. ^(86, 87, 88)

Los antecedentes familiares de obesidad en los niños obesos tienen un importante papel en la génesis y mantenimiento de la obesidad infantil mediante la conjugación de hábitos de vida y predisposición genética. ⁽⁸⁷⁾ El número de familiares obesos encontrados en el grupo de obesos del presente estudio, avala este conocimiento.

Si un padre es obeso, hay un 50% de probabilidades de que los niños sean también obesos. Sin embargo, cuando ambos padres son obesos tienen un 80% de probabilidades de ser obesos. El riesgo de ser obeso a los 35 años es 8-10 veces si se ha sido obeso a los 10 años, y de 35-36 veces si ha sido a los 18 años. ⁽³⁵⁾

Cindik et al. ⁽⁸⁹⁾ también encontraron una elevada frecuencia de historia familiar de obesidad en un grupo de niños obesos, de ellos 18% tuvieron los dos padres obesos, y 31% uno de los padres obeso; siendo significativamente mayor la presencia de miembros obesos en las familias del grupo de obesos ($p < 0,05$).

Aunque las personas tienen algún control sobre los aspectos ambientales de sus vidas, el establecimiento del límite de peso normal a obesidad depende del estado nutricional de la madre, y como la obesidad se está haciendo más común a través de este efecto, tiene un impacto creciente en los hijos y generaciones futuras. ⁽¹⁸⁾

Abrass ⁽⁹⁰⁾ señala el origen fetal de la resistencia insulínica y su contribución a la enfermedad en adultos. La diabetes gestacional asociada a obesidad influye en el desarrollo

pancreático intraútero y el desarrollo de resistencia a la insulina, hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2 en los hijos cuando llegan a la adultez.

La elevada frecuencia de antecedentes familiares de obesidad, hipertensión y diabetes en los obesos, señala la predisposición genética de este grupo de estudio a las enfermedades mencionadas.

Savino et al. ⁽²⁰⁾ encontraron valores significativamente altos de glucosa en ayunas, índice HOMA y triglicéridos en el grupo de obesos respecto a normopesos, así como niveles significativamente más bajos de HDL-c en los primeros, lo cual coincide con los resultados que se muestran. A diferencia de la autora no reportaron diferencias en cuanto a los niveles de colesterol.

Otros autores también han encontrado niveles significativamente altos de colesterol, triglicéridos, proteína C reactiva e índice HOMA en obesos con respecto a controles de peso normal. ^(86, 87, 91)

En particular, la elevación significativa de los niveles de proteína C reactiva en los obesos de la presente investigación, reafirma la hipótesis de que la obesidad es responsable de un bajo grado de inflamación crónica, el cual predice enfermedad aterosclerótica en la juventud. ^(91, 92)

Los hallazgos en la analítica sanguínea de los obesos permiten la identificación de factores de riesgo de enfermedad renal crónica en este grupo de estudio.

La morbilidad relacionada con obesidad en niños no es tan prevalente como en adultos; en parte porque las complicaciones de la obesidad frecuentemente tardan años en desarrollarse, y los cambios del IMC ocurren durante toda la infancia. ^(93, 94)

No todos los autores coinciden en los criterios para determinar los factores de riesgo asociados a la obesidad en la edad pediátrica, incluso, para determinar obesidad no todos concuerdan en el mismo punto de corte según IMC. ^(95, 96) No obstante, la mayoría de los autores coinciden en que el incremento de la prevalencia de obesidad pediátrica, va unido al incremento de factores de riesgo asociados a obesidad en niños. ^(93, 97, 98)

Es preocupante la alta frecuencia de niveles bajos de HDL-c que reflejan los resultados. Los niños obesos con disminución del HDL-c tienen un potencial aterogénico. ⁽⁹⁹⁾

Los niveles plasmáticos de HDL-c son inversamente proporcionales al riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica en humanos. El mecanismo clave en las propiedades ateroprotectoras del HDL-c es su rol en el transporte revertido del colesterol, un proceso fisiológico mediante el que el colesterol periférico en exceso es transportado al hígado para su eliminación en la bilis y las heces. Además, el HDL-c puede prevenir la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad, actuando como anticoagulante y con propiedades anti-inflamatorias, todo lo cual contribuye al efecto antiaterogénico del HDL-c. ^(100, 101)

Se debe tener presente que la aterosclerosis es un proceso acumulativo que comienza en la infancia y puede ser reversible con cambios tempranos e intensivos en el estilo de vida. ⁽¹⁰⁰⁾

Coincidiendo con los resultados que se muestran, Glowinska et al. ⁽¹⁰²⁾ y Friedland et al. ⁽¹⁰³⁾ han observado que los niños y adolescentes obesos tienen una disminución de HDL-c, así como un incremento de los valores de LDL colesterol y triglicéridos, comparado con niños y adolescentes no obesos. Estos valores en la infancia tienden a mantenerse en la adultez, contribuyendo al desarrollo de aterosclerosis y enfermedad renal.

Las alteraciones lipídicas encontradas en los niños obesos, en especial el descenso significativo de las cifras de HDL-c, coinciden con los datos publicados también en diversos estudios realizados en niños españoles. ^(104,105)Torres M et al. ⁽¹⁰⁶⁾, en su investigación encontraron descenso del HDL-c, pero ausencia de cambios significativos en los valores de triglicéridos. Las bajas cifras de HDL-c se asociaron significativamente con la obesidad infantil.

Igual a lo encontrado en el presente estudio, una alta prevalencia de síndrome metabólico también ha sido reportada en varias cohortes de poblaciones norteamericanas e hispanas. ^(107, 108)

En la población infantil, la prevalencia de síndrome metabólico es muy dispar y depende de los criterios de definición utilizados, de sus puntos de corte y del tipo de población estudiada. A pesar de ello, se estima que se sitúa entre el 3 y el 4%, muy por debajo de lo publicado para población adulta. Estas cifras aumentan si lo que se estudia es población obesa. ^(108, 109)

En adolescentes americanos obesos entre los 12 y los 19 años se ha encontrado una prevalencia de 28,7% mientras que en poblaciones europeas entre los 8 y 18 años, las cifras son de 8,9%. ⁽¹¹⁰⁾

Cruz et al. ⁽⁴⁸⁾ determinaron una prevalencia de síndrome metabólico de 30% en niños hispanos sobrepeso y Weiss et al. ⁽⁴⁹⁾ encontraron una prevalencia de 39% y 49,7% en adolescentes obesos que estaban en el 97 y 99 percentil respectivamente según el IMC.

Invitti et al. ⁽¹¹¹⁾ en una investigación realizada por el Departamento de Enfermedades Metabólicas y Diabetes del Instituto Auxológico Italiano en Milán, Italia, estudiaron 588 niños obesos y encontraron un 23,3% de los niños obesos con síndrome metabólico. Esta

prevalencia fue baja al compararla con el 29-50% previamente reportada en el estudio de cohorte Americano Multiétnico e Hispano de niños obesos.

Un estudio mexicano⁽¹¹²⁾ realizado en 268 niños obesos reportó una frecuencia de síndrome metabólico de 26% utilizando una definición que incluía la presencia de historia familiar de obesidad y diabetes mellitus tipo 2. La alta prevalencia reportada en cohortes americanos e hispanos de niños obesos con síndrome metabólico puede estar relacionada con factores étnicos, culturales y sociales.⁽¹¹¹⁾

El síndrome metabólico se está convirtiendo en uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI. La morbilidad y mortalidad prematuras que acarrea podrían desequilibrar, según algunos autores, el presupuesto sanitario de muchos países desarrollados o en vías de desarrollo. Los factores de riesgo que conforman el síndrome metabólico están asociados con una futura enfermedad cardiovascular y renal en adultos;⁽¹¹³⁾ sin embargo, no se conoce como la presencia de alguno de estos factores en la infancia predicen enfermedad cardiovascular en la vida adulta. Morrison et al.⁽¹¹⁴⁾ utilizaron datos del LipidResearchClinics (LRC) Princeton PrevalenceStudy (1973–1976) y del Princeton Follow-up Study (PFS; 2000–2004) para investigar esta asociación. Los autores concluyen que el síndrome metabólico pediátrico predice enfermedad cardiovascular durante los subsecuentes 25 años de vida. Sus resultados ponen a la luz la importancia de intervenciones preventivas en la infancia e inicio de la vida adulta, particularmente con la ganancia de peso y el control de IMC.

La resistencia insulínica, el tercer factor de riesgo encontrado en orden de frecuencia en la presente investigación, es considerado como un elemento importante en el síndrome metabólico del niño asociado a obesidad; suele estar presente mucho antes que aparezcan

otras alteraciones metabólicas como la intolerancia a la glucosa, dislipidemia, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular.⁽¹¹⁵⁾ Podría inferirse que los obesos que tienen resistencia insulínica en el presente estudio, pueden desarrollar algunas de estas alteraciones en los próximos años.

Los niños obesos con similar IMC pueden diferir en el grado de sensibilidad insulínica y sus consecuencias. El conjunto de factores de riesgo cardiovascular observado en niños y adolescentes obesos con bajo grado de sensibilidad insulínica, indica que las consecuencias de la obesidad en adultos, con blanco en órganos vitales incluidos los riñones, comienzan su desarrollo probablemente en personas jóvenes.⁽¹¹⁶⁾

La hiperinsulinemia cursa inicialmente con cifras normales de glucemia en ayunas y tras sobrecarga oral de glucosa. Posteriormente, tal y como corresponde en la etiopatogenia de la diabetes tipo 2, llega un momento de fracaso en la función de la célula β pancreática, que se expresa como intolerancia hidrocabonada tras sobrecarga oral con glucosa. La alteración de la glucemia en ayunas es el último paso que da lugar al diagnóstico clínico de diabetes tipo 2.⁽⁷⁵⁾

En la patogénesis de la resistencia insulínica se ha invocado el papel de los receptores activadores de proliferación de peroxisomas. Ellos tienen un rol fundamental en la regulación del colesterol celular y en el metabolismo de los triglicéridos con efecto directo sobre la sensibilidad a la insulina. Las anomalías de este sistema pueden causar el desarrollo de resistencia insulínica y obesidad. Los agonistas para estos receptores trabajan modificando el metabolismo lipídico celular y tiene un efecto directo sobre la síntesis de la matriz mesangial y pueden prevenir y revertir la glomeruloesclerosis diabética.⁽¹⁸⁾

Se ha señalado además que el hiperinsulinismo, si bien logra una acción normal de esta hormona en órganos con insulinoresistencia, en otros, donde existe adecuada insulinosensibilidad, puede llevar a un exceso de incorporación de glucosa y promover así la lipogénesis/lipotoxicidad.⁽¹¹⁵⁾

La dislipidemia, relacionada comúnmente con la obesidad, es otro factor importante a considerar como un elemento potencial de daño renal. Existen suficientes evidencias experimentales que señalan a los lípidos como una variable independiente de este daño.^(96, 100)

La asociación entre las alteraciones del metabolismo lipídico y la obesidad está ampliamente documentada desde los clásicos estudios epidemiológicos norteamericanos. Los niños y adolescentes obesos tienden a tener elevado el colesterol total, las LDL-c y los triglicéridos y disminuido el HDL-c. Así mismo, la tendencia a que estas concentraciones patológicas persistan en el tiempo (tracking) aumenta la probabilidad de que los niños obesos se conviertan en adultos obesos y con dislipidemia alta, por lo que tienen un especial riesgo de aterogénesis y de enfermedad renal. Se estima que el 77% de los niños obesos serán adultos obesos, y es probable que la persistencia de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y renal a lo largo de la infancia sea la que confiera dicho riesgo, más que la obesidad en sí misma; de ahí la importancia de la identificación de estos factores de riesgo en niños obesos.^(117, 118, 119, 120, 121, 122)

El desarrollo de hipertensión arterial e hiperlipidemia durante la infancia incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular y trombosis en la juventud.⁽¹²³⁾ Estudios previos han observado que los niños y adolescentes obesos tienen un alto riesgo de desarrollar hipertensión arterial e hipercolesterolemia. Este efecto es especialmente pronunciado en

aquellos que tienen una actividad física limitada.⁽¹²⁴⁾ Se ha reportado también que el riesgo de hipertensión arterial aumenta con el incremento del IMC.^(123, 124)

Ianuzi et al.⁽¹²⁵⁾ observaron en niños obesos cambios fisiológicos como hipertensión arterial y otros efectos ateroscleróticos como elevación de los niveles de colesterol, triglicéridos, insulina, proteína C reactiva en comparación con niños de peso normal. Esto coincide con los resultados que se muestran.

Falkner et al.⁽⁹⁴⁾ en una investigación realizada en la Universidad Thomas Jefferson de Philadelphia, estudiaron 18 618 niños con edades entre 2 y 19 años encontrando 16,7% de casos con sobrepeso y 20,2% de obesos. Con el incremento del IMC hubo un incremento significativo ($p < 0,05$) tanto de la presión sistólica como de la diastólica para todos los grupos de edad lo cual evidenció el efecto de la obesidad en las cifras de tensión arterial en la infancia, incluso pudo ser detectada en los niños que se encontraban en el grupo de 2 a 5 años.

Field et al.⁽¹²⁶⁾ en un estudio prospectivo, realizado en 314 niños con edades entre 8 y 15 años que fueron seguidos durante 8-12 años después, encontró que el incremento del IMC durante la infancia predice el riesgo de hipertensión arterial en la juventud.

A diferencia de la baja incidencia de diabetes mellitus tipo 2 que muestran los presentes resultados, otros autores^(127, 128, 129) han señalado un incremento sustancial de diabetes mellitus en niños obesos.

Confinada a los adultos mayores por más de 20 años, la diabetes mellitus tipo 2 afecta ahora a niños obesos, incluso antes de la pubertad. En un estudio completado en 1994, la mínima incidencia de diabetes mellitus tipo 2 tiene un incremento de 0,7/100,000 a 7,2/100,000 en niños en edades de 10-19 años desde 1982.⁽¹³⁰⁾

En el año 2000, 8 a 45% de todos los nuevos casos de diabetes mellitus en niños en Estados Unidos fueron categorizados como diabetes mellitus tipo 2. ⁽¹³¹⁾ Datos más recientes recolectados entre 2002 y 2003, muestran un porcentaje de diabetes mellitus tipo 2 para los nuevos casos de diabetes pediátrica, en casos de 10 a 19 años es de 14,9% en caucásicos, 46,1% en hispanos, 57,8% afroamericanos, 69,7% asiáticos y 86,2% indios americanos. ⁽¹³²⁾

Similar tendencia ha sido notada en otras partes del mundo. En Japón más del 80% de los casos nuevos de diabetes en Pediatría son diabetes mellitus tipo 2. Se prevé que este tipo de diabetes sea la forma predominante para los niños en el 2015. El mayor factor de riesgo de diabetes mellitus tipo 2 en los niños es la obesidad. ⁽¹³³⁾ La autora de la presente investigación considera que aunque en el grupo de estudio la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 es baja, esta entidad puede aparecer en etapas futuras ya que un número importante de obesos presentan hiperinsulinemia, resistencia a la insulina y en algunos existe glucemia elevada en ayunas, lo cual evidencia que desde edades tempranas ya existen alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, correspondiéndose con estados de pre-diabetes, que posiblemente en un futuro mediato sean los diabéticos (tipo 2) de aparición precoz.

Aunque el bajo peso al nacer no tiene una elevada frecuencia en el presente estudio, se debe destacar que los niños nacidos con bajo peso tienen un patrón fenotípico de los llamados “genes hambrientos” que acelera el desarrollo de obesidad una vez que el niño se encuentra ante una mayor disponibilidad de alimentos. Este proceso de desnutrición fetal y bajo peso al nacer se acompaña de disminución de los islotes de Langerhans y una predisposición a la diabetes mellitus; también a una oligomeganefronia que favorece la hipertensión arterial y

la esclerosis glomerular, por lo tanto, los factores de daño renal que se generan con la obesidad se van a encontrar con un riñón ya meoprágico, que se someterá al mecanismo lesivo de la diabetes y la hipertensión, que la propia obesidad exagera en estos pacientes.
(10)

Según algunos estudios la prevalencia de microalbuminuria para adultos obesos es de 12% y entre 10-15% para la población adulta de mediana edad. ^(134, 135) Sin embargo, una alta proporción de niños obesos no diabéticos tienen microalbuminuria en población general y se ha visto un incremento asociado al grado de obesidad. ⁽¹³⁶⁾

Burgert et al. ⁽¹³⁷⁾ reportaron una prevalencia de 10,1% de microalbuminuria en 287 niños obesos procedentes de la Clínica Pediátrica de Obesidad de Yale, en Estados Unidos. No encontraron diferencias significativas entre el grupo de pacientes que tenían microalbuminuria y el grupo que no la tuvo, en relación a datos antropométricos. Los autores señalaron que estuvo por determinar cómo se presenta la microalbuminuria en los diferentes grados de obesidad, o sea, conocer si los jóvenes con baja obesidad tienen una baja prevalencia de microalbuminuria.

Savino et al. ⁽²⁰⁾ encontraron una prevalencia de 4,2% de microalbuminuria en niños obesos cuya media de edad era de $14,0 \pm 2,1$ años. A pesar de esta baja prevalencia la diferencia respecto al grupo de normopesos fue significativa.

La diferencia de esos reportes en relación a la investigación que se presenta puede corresponder con el método empleado para la determinación de microalbuminuria. En la mayoría de los reportes internacionales el índice albúmina creatinina ha sido el método empleado para determinar excreción urinaria de albúmina.

Los resultados del presente estudio se aproximan más a los reportes nacionales como el de Piñeiro et al. ⁽¹³⁸⁾ en su estudio de 57 adolescentes obesos entre 10 y 15 años procedentes de la consulta de Endocrinología del Hospital Pediátrico Universitario «Juan Manuel Márquez», donde encontraron que la microalbuminuria fue positiva en 32 obesos (56,1 %) y en 25 obesos negativa (43,9 %).

Herrera R. et al. ⁽¹⁰⁾ en el estudio ISYS encontró una prevalencia de microalbuminuria de 38,3% en obesos menores de 20 años. La diferencia en comparación a los resultados que se presentan puede estar dada por la muestra obtenida para el estudio que fue un estudio poblacional y el método de determinación de la microalbuminuria (Micral) en una muestra única de orina.

En niños obesos la microalbuminuria parece ser un consistente predictor de resistencia insulínica e hipertensión arterial, dos importantes factores de riesgo de futura enfermedad cardiovascular y muerte prematura. ⁽¹²²⁾

El análisis de los diferentes reportes realizados en el estudio de la microalbuminuria por los distintos autores anteriormente señalados y los resultados del presente estudio, permite señalar que la presencia de microalbuminuria en niños y adolescentes obesos puede representar el primer signo de daño vascular y renal, así como una aterosclerosis preclínica. La asociación entre proteinuria y enfermedad renal crónica es conocida. En comparación con la hematuria, la proteinuria es un mayor predictor de enfermedad renal crónica tanto en hombres como en mujeres. La misma es un predictor de enfermedad cardiovascular en pacientes diabéticos, hipertensos o ambos. Se considera que es consecuencia del daño vascular intrarrenal producido por la microalbuminuria. ^(79,70)

La obesidad afecta a adultos en relación a la aparición de proteinuria y a la posibilidad de tener daño renal progresivo. Aunque Adelman et al.⁽³⁴⁾ y Fowler et al.⁽¹³⁹⁾ observaron proteinuria en adolescentes obesos existe poca evidencia de lo que sucede con los niños.

En cuanto a las alteraciones histopatológicas que causa la obesidad a nivel renal, los autores señalan que aunque pueden ser lesiones ya existentes, la característica fundamental son las lesiones glomerulares con entidad propia que se conocen como “glomerulopatía de la obesidad”: presencia de glomerulomegalia asociada o no a una glomeruloesclerosis/hialinosis segmentaria y focal (HSF). Estas lesiones, descritas por primera vez en pacientes que presentaban obesidad mórbida, se han encontrado en enfermos con diferentes grados de obesidad, de proteinuria o de insuficiencia renal. Además de estas lesiones, estos pacientes pueden presentar otras alteraciones glomerulares incluyendo el incremento de la matriz mesangial, la proliferación de las células mesangiales, la hipertrofia y fusión de los podocitos y la esclerosis glomerular global. Asimismo, diversos grados de lesión vascular, fibrosis intersticial y atrofia tubular pueden acompañar a las lesiones glomerulares.⁽¹⁴⁰⁾

Los pacientes que presentan lesiones de HSF tienen más lesiones tubulointersticiales y albuminuria que los pacientes que presentan otro tipo de lesión glomerular. El porcentaje de hallazgo de lesiones de HSF o de exclusivamente glomerulomegalia varía. Así, en pacientes con proteinuria importante y/o insuficiencia renal, las lesiones de HSF son la patología que se encuentra más frecuentemente y se ven en un porcentaje situado entre un 24% y un 76% de los estudios histológicos renales (biopsias o estudios de autópsicos). La presencia exclusivamente de glomerulomegalia se observa en un 14-24% de estos estudios. Existen

pocos datos sobre la existencia de lesiones de “glomerulopatía de la obesidad” en pacientes con función renal normal. ⁽¹⁴¹⁾

Serra et al. ⁽¹⁴²⁾ estudiaron la biopsia renal de pacientes con obesidad mórbida, encontrando que un 5% de ellos presentaban lesiones de HSF, y un 38%, glomerulomegalia (de ellos, en un 7,5% era la única lesión glomerular), pero asimismo presentaban otras lesiones glomerulares: el 60%, incremento de la matriz mesangial (cambios diabetoideos), el 20%, proliferación de las células mesangiales, y el 40%, hipertrofia podocitaria. La biopsia renal de los controles no mostró lesiones de HSF, proliferación de las células mesangiales o hipertrofia de los podocitos, y sólo un 5% presentó incremento leve de la matriz mesangial, y un 2%, glomerulomegalia.

La aparición de estas lesiones podría estar condicionada por varios factores incluyendo el tiempo de evolución de la obesidad, diferente predisposición genética o enfermedades asociadas.

En el análisis de la asociación de los marcadores de daño renal con la obesidad otros autores ^(63, 66, 67) han encontrado que las consecuencias metabólicas de la obesidad (la disminución de la sensibilidad a la insulina y las alteraciones en el metabolismo de la glucosa especialmente) parecen contribuir a la presencia de microalbuminuria en obesos, más que la obesidad per se, lo cual coincide con los resultados que se muestran. No obstante, existen todavía diferentes aspectos en estudio en lo referente a las alteraciones funcionales y estructurales que determina la obesidad sin otros factores de riesgo especialmente en edades pediátricas. ⁽¹⁴³⁾

En el estudio de la microalbuminuria con respecto a otros factores de riesgo asociados a la obesidad, diversos investigadores también han reportado la asociación de microalbuminuria

con la hipertensión arterial, la hiperlipidemia, la diabetes mellitus tipo 1, la resistencia insulínica en pacientes diabéticos y no diabéticos y con la inflamación.⁽¹³⁷⁾

Lin et al.⁽¹⁴⁴⁾ en el año 2007 realizaron un estudio en población adulta encontrando que la microalbuminuria estaba fuertemente asociada al síndrome metabólico y a sus componentes individuales excepto a la obesidad central en mujeres y a la elevación de la glucosa en ayunas en hombres. En ese mismo año Wang et al.⁽¹²⁾ realizaron una investigación sobre el síndrome metabólico y sus componentes individuales incluyendo la microalbuminuria como predictor de riesgo cardiovascular. Concluyeron que el síndrome metabólico es un marcador de riesgo cardiovascular pero no es superior al riesgo asociado a sus componentes individuales.

Invitti et al.⁽¹¹¹⁾, encontraron que los niños obesos que presentaban síndrome metabólico tenían una alta frecuencia de microalbuminuria (78,7%).

En el estudio realizado por Savino et al.⁽²⁰⁾ la microalbuminuria estuvo positivamente correlacionada con los índices de adiposidad y con el índice de resistencia insulínica. Burgert et al.⁽¹³⁷⁾ en su investigación no encontraron asociación entre la hipertensión arterial y la microalbuminuria. Tampoco encontraron asociación entre esta última y el síndrome metabólico. Sin embargo el mayor hallazgo del estudio fue la correlación fuertemente positiva entre la presencia de microalbuminuria y los altos valores de glucosa e insulina en plasma.

Hay reportes que sugieren que la presencia de microalbuminuria es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular más allá de la hipertensión arterial por sí misma. Por esta razón esto debe ser discutido como factor adicional en los pacientes

hipertensos, como la resistencia a la insulina, como contribuyente al desarrollo de microalbuminuria.⁽¹³⁷⁾

La microalbuminuria es un criterio clínico para la definición de síndrome metabólico según la OMS, esta incrementa en la medida que se presente hiperglicemia en ayunas (5-10%) o diabetes mellitus tipo 2 (25-40%), más aún hasta un 7% de la población general puede presentar microalbuminuria como lo demostró el estudio Prevend, con una prevalencia de 16% en diabéticos, 11% en hipertensos y 6.6% de sujetos sin factor de riesgo claro.⁽¹⁴⁵⁾

En el estudio realizado por Piñeiro et al.⁽¹³⁸⁾ de un total de 18 hipertensos, 11 presentaron microalbuminuria. Sin embargo, no hubo asociación significativa, lo que ellos atribuyeron a que el diagnóstico precoz de la hipertensión arterial influyó en las acciones de salud e impidió la aparición de este marcador de lesión endotelial en muchos casos.

Recientemente Shankar et al.⁽¹⁴⁶⁾ observaron cómo la albuminuria predice el aumento en el colesterol total y el colesterol LDL.

Es conocido que las dislipidemias de por sí pueden producir daño endotelial, expresado como microalbuminuria además del daño que produce la resistencia insulínica y el estado inflamatorio crónico de la obesidad.⁽⁹⁸⁾

Liese et al.⁽¹⁴⁷⁾ encontraron que la albuminuria predice en forma significativa obesidad central e hipertensión, con riesgo relativo de 3.3 y 4.0 respectivamente.

Rowley et al.⁽¹⁴⁸⁾ describieron la asociación independiente de albuminuria con hipertensión (RR 6.39), diabetes (RR 3.49), y obesidad abdominal (RR 4.56).

El estudio de las anomalías estructurales renales mediante ecografía es de suma importancia en la evaluación y seguimiento de las patologías nefrourológicas. Los límites de normalidad

en la medición de las estructuras renales han sido establecidos de acuerdo a la edad, peso, talla y superficie corporal. ⁽¹⁴⁹⁾

El mayor volumen renal total encontrado en el grupo de obesos del presente estudio, tiene relación directa con el IMC y el filtrado glomerular. Dicha relación, ha sido ampliamente documentada en la literatura ^(150, 151, 152). Se ha sugerido realizar estudios que evidencien el valor diagnóstico del cálculo del volumen renal total, ya que puede ser un predictor apropiado de la función renal. ⁽¹⁴⁹⁾

De acuerdo con la presente investigación, Savino et al. ⁽²⁰⁾ y Cindik et al. ⁽⁸⁹⁾ reportaron un valor aumentado de la media del filtrado glomerular estimado con creatinina en niños obesos, aunque al compararlo con el grupo de pacientes no obesos las diferencias no fueron significativas. No obstante, Cindik et al. ⁽⁸⁹⁾ encontraron una correlación positiva entre el IMC y el filtrado glomerular en el grupo de obesos.

También Retnakaran et al. ⁽¹⁵³⁾ en un estudio realizado en niños de una comunidad aborigen de Canadá, encontraron una media superior en el filtrado glomerular estimado con creatinina en el grupo de pacientes con síndrome metabólico, condición asociada a la obesidad con elevada frecuencia, aunque al compararlo con el grupo de pacientes que no tenían síndrome metabólico las diferencias no fueron significativas.

No se encontraron estudios que estimaran filtrado glomerular con cistatina C en niños obesos, lo cual imposibilita la comparación de los resultados. Vupputury et al. ⁽¹⁵⁴⁾ reportaron en un estudio reciente realizado en adultos, que las ecuaciones basadas en cistatina C para estimar filtrado glomerular, pueden resultar en una sobreestimación de enfermedad renal crónica en pacientes con elevado IMC. La mayoría de los estudios

reportan la asociación de los niveles de cistatina C con factores de riesgo cardiovascular asociados a obesidad tanto en niños como en adultos. ^(155, 156, 157, 158)

Tampoco fue posible en el presente estudio la estimación del filtrado glomerular mediante un método exógeno, lo cual permite conocer con exactitud la función renal de los grupos estudiados y realizar una comparación con los métodos endógenos empleados.

Aunque es conocido que la obesidad se asocia con hiperperfusión e hiperfiltración glomerular, su identificación en edades tempranas de la vida tiene un significado importante. La hiperfiltración junto al incremento de la presión venosa renal, la hipertrofia glomerular, la hiperlipidemia, la angiotensina II y el TGF- β son algunos de los elementos claves en la patogénesis de la proteinuria asociada a la obesidad. ⁽¹⁵⁹⁾ La hiperfiltración mantenida daña las células renales favoreciendo el depósito de macromoléculas en la cápsula de Bowman, lo cual es uno de los pasos iniciales en el camino hacia la glomeruloesclerosis. ⁽¹⁶⁰⁾

Un gran número de obesos se encuentran en el estadio 1 de enfermedad renal crónica en la investigación que se presenta, dado que en su mayoría tienen un filtrado glomerular aumentado y presentan microalbuminuria. Este resultado señala el impacto de la obesidad y los factores de riesgo asociados en la función renal de este grupo de estudio.

Este estadio de enfermedad renal crónica es potencialmente reversible si se logran controlar el peso corporal y los factores de riesgo asociados ⁽⁵⁹⁾, por lo que urge hacer cambios en el estilo de vida de esos niños para lograr su regreso a un estado de normalidad.

El hecho de que la mayoría de los obesos padezcan de una obesidad severa pudiera explicar la elevada frecuencia de factores de riesgo de enfermedad renal crónica, marcadores de

daño renal positivos en orina y aumento del filtrado glomerular. Los autores señalan que el aumento del grado de severidad de la obesidad entraña un mayor riesgo a la salud. ⁽¹⁶¹⁾

En el análisis del estrés oxidativo, a diferencia de los resultados que se presentan, la mayoría de los autores han encontrado asociación positiva significativa entre los marcadores de estrés oxidativo y los índices de adiposidad^(162, 163), a lo que se suman recientes estudios que reportan que la peroxidación lipídica se correlaciona con el IMC sugiriendo además que el grado de obesidad influye en el aumento del riesgo de peroxidación lipídica. ⁽¹⁶⁴⁾

Codoñer-Franch et al. ⁽¹⁶⁵⁾ encontraron que los niños obesos tenían altas concentraciones de óxido nítrico, asociados con el incremento de marcadores de estrés oxidativo; y estos marcadores se asociaron a parámetros antropométricos indicadores de obesidad abdominal y marcadores de inflamación.

La mayor causa de incremento de estrés oxidativo en sujetos obesos no ha sido totalmente esclarecida, sin embargo, Keaney⁽¹⁶⁶⁾ encontró en un estudio de cohorte poblacional, una fuerte asociación entre marcadores de estrés oxidativo, el IMC y la circunferencia abdominal, implicando la adiposidad como factor mayor.

Se conoce que la acumulación de adipocitos en diferentes compartimentos anatómicos (adiposidad regional), puede ser una la única característica relacionada con las diferentes expresiones del mecanismo molecular responsable la síntesis de triglicéridos, lipólisis y síntesis de adipocinas, y es una evidencia que sugiere además que los depósitos regionales de grasa tienen diferentes implicaciones clínicas; por ejemplo, la adiposidad abdominal está estrechamente asociada al riesgo cardiovascular, mientras que la distribución periférica de grasa, se asocia a un perfil lipídico favorable y menos efectos adversos de la obesidad. ^{(99,}

100)

Araki et al.⁽¹⁶⁷⁾ señalan que el estrés oxidativo puede ser inducido por una disfunción de los adipocitos causada por la obesidad y la activación de la inflamación por los macrófagos. Esta inducción de estrés oxidativo puede futuramente acelerar el daño al tejido adiposo.

La determinación de peroxidación lipídica es la medida más frecuentemente empleada para definir estrés oxidativo. El malonilaldehído, está altamente relacionado con la peroxidación lipídica y su determinación en plasma, es el método más frecuentemente empleado en la práctica clínica como indicador de daño oxidativo lipídico debido a su alta sensibilidad y relativa simplicidad. Por su parte, los HPT, son indicadores de estado oxidativo y miden fundamentalmente peróxido de hidrógeno, una especie reactiva del oxígeno.⁽¹⁶⁸⁾

Varios autores han reportado que la elevación del IMC, es un factor que predispone al daño oxidativo, lo cual es reflejado por los marcadores de daño oxidativo fundamentalmente los marcadores de peroxidación lipídica.⁽¹⁶⁹⁾

La peroxidación lipídica asociada con la obesidad en niños, ha sido relacionada con el incremento del riesgo aterosclerótico. La producción incrementada de especies reactivas del oxígeno puede limitar la biodisponibilidad de óxido nítrico convirtiendo al óxido nítrico en peroxinitrito, un poderoso pro-oxidante que puede modificar la tirosina en nitrotirosina, quien se considera tiene un papel fundamental en el proceso citotóxico vascular.⁽¹⁷⁰⁾

Codoñer-Franch et al.⁽¹⁶⁸⁾ en un estudio realizado a 68 niños (48 obesos y 20 de peso normal) encontraron que los niveles de MDA estaban significativamente elevados en el grupo de niños severamente obesos al compararlos con los niños de peso normal. Los niveles de MDA estuvieron correlacionados positivamente con el IMC y negativamente con los niveles de HDL-c. En el análisis de regresión múltiple se confirmó que el IMC y el HDL-c son determinantes de los niveles de MDA; y al tener en cuenta que el IMC es un

determinante importante de este marcador los autores sugieren que la asociación entre el estrés oxidativo y la obesidad está influenciada por un perfil aterogénico.

Otros autores ⁽¹⁷¹⁾ también han encontrado correlación entre los niveles de MDA y los niveles de HDL-c, y han encontrado los niveles de HDL-c como determinante de los niveles de MDA, lo cual coincide con los resultados del estudio que se presenta.

Así como en la presente investigación varios autores ⁽¹⁶⁶⁾ han descrito una fuerte correlación entre el estrés oxidativo y la resistencia insulínica. La hiperlipidemia y la resistencia insulínica en niños se ha asociado de manera significativa al incremento del estrés oxidativo que futuramente puede agravar la morbilidad y mortalidad cardiovascular. ⁽¹⁶⁷⁾

Mohn et al. ⁽¹⁶⁴⁾ también encontraron correlación directa entre el índice HOMA y los niveles de MDA en un estudio realizado a niños obesos.

Se ha sugerido que la resistencia insulínica *per se* o por vía del incremento de las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres incrementa la producción de especies reactivas del oxígeno. También se ha reportado su efecto en la generación de peróxido de hidrógeno mediante su correlación con citoquinas como el TNF- α . ^(168, 169)

Matsuzawa-Nagata et al. ⁽¹⁷²⁾ señalan que el estrés oxidativo puede ser el evento inicial en el desarrollo de resistencia insulínica, destacando que la disregulación de las citocinas y el estrés oxidativo juegan sinérgicamente un rol importante en el desarrollo de anomalías metabólicas relacionadas con la obesidad y síndrome metabólico.

Un estudio reciente ⁽¹⁶⁵⁾ reporta como mecanismo mayor en la disfunción vascular asociada a la resistencia insulínica el incremento en la generación, disponibilidad y acción de las especies reactivas del oxígeno. Otros autores ⁽¹⁶⁷⁾ señalan la fuerte asociación entre el incremento de la resistencia insulínica y los diferentes factores de riesgo cardiovascular; lo

cual es plausible porque la generación de peróxido de hidrógeno parece estar vinculada a la acción directa de la insulina, la que además podría inducir la producción de citoquinas.⁽¹⁶⁴⁾

El subsecuente incremento del estrés oxidativo es responsable del daño a las células de membrana y oxidación de lipoproteínas de baja densidad, quienes representan la clave en la generación de células espumosas y estrías grasas iniciando el desarrollo y la progresión de la aterosclerosis.⁽¹⁶⁵⁾

Los niveles plasmáticos de SOD y CAT representan el estado del sistema de defensa antioxidante. Estudios experimentales realizados en ratas Zucker han encontrado una disminución de la capacidad antioxidante aunque otros han reportado un incremento paradójico de la actividad de enzimas antioxidantes (CAT y SOD).⁽¹⁷³⁾

Zhu et al.⁽¹⁷⁴⁾ en un estudio realizado que incluyó a 85 niños sobrepesos y obesos, así como a 85 controles de peso normal, reportaron niveles de SOD y CAT disminuidos significativamente en el grupo de obesos y sobrepesos. El análisis de regresión demostró que estos niveles estaban negativamente correlacionados con el IMC.

De acuerdo con los resultados que se presentan Brown et al.⁽¹⁷¹⁾ en un estudio realizado en adultos obesos no encontraron asociación significativa entre los niveles séricos de SOD y la circunferencia abdominal, la distribución corporal de grasa y el IMC.

La cistatina C emerge como un poderoso marcador de riesgo cardiovascular asociado a obesidad tanto en adultos como en niños. Un gran número de estudios señalan que los factores de riesgo cardiometabólicos asociados a obesidad están positivamente correlacionados con los niveles séricos de cistatina C.^(153, 155) Esto pudiera explicar la asociación negativa con los niveles de SOD encontrada en el presente estudio, lo cual puede ser indicativo de una disminución del sistema antioxidante en los niños obesos.

La asociación negativa entre la resistencia insulínica y los valores de SOD encontrada en el presente estudio, aunque no es significativa habla a favor de que factores de riesgo asociados a la obesidad disminuyen las defensas antioxidantes del organismo.

La asociación negativa encontrada entre los niveles de creatinina Jaffé y los niveles de CAT señala que los obesos con filtrado glomerular aumentado tienen menor actividad del sistema antioxidante.

La imposibilidad de determinación de marcadores de estrés oxidativo en el grupo de normopesos del presente estudio, no permite conocer el grado de estrés oxidativo en los obesos. Sin embargo, el valor del estudio está dado por la asociación positiva altamente significativa encontrada entre los marcadores de daño oxidativo (MDA y HPT) con los niveles de colesterol, triglicéridos, insulinemia e índice HOMA; lo cual sugiere que los obesos con otros factores de riesgo asociados tienen mayor estrés oxidativo.

En la actualidad, el estudio de la obesidad infantil constituye un nuevo perfil de trabajo que debe tenerse en cuenta; la OMS, en su Informe Mundial sobre la Salud en el Mundo, describe las líneas prioritarias sobre la Gestión de la Salud Pública y destaca la situación en que las sociedades han evolucionado como consecuencia de interacción con las tecnologías y sobre todo de la integración en procesos de globalización, donde lo económico afecta lo social, lo cultural, lo político, lo comunicativo y por ende, la salud.⁽¹⁸⁴⁾ Por tanto, si bien en los países subdesarrollados, la pobreza extrema conlleva a la desnutrición, a elevada incidencia de enfermedades infecciosas y por ende, a niveles alarmantes de mortalidad infantil; en estos países, así como en los denominados “en vías de desarrollo” y “de primer mundo”, la expansión de la cultura occidental con su dieta inadecuada, la falta de ejercicio físico asociado a la inseguridad en las calles y el mayor acceso a medios electrónicos que

fomentan el sedentarismo, entre otros, han determinado el aumento del sobrepeso y la obesidad de los niños, sumándose entonces, las enfermedades crónicas no transmisibles, antes poco mencionadas en edades pediátricas.

La autora considera que los hallazgos encontrados en la presente investigación, constituyen la base para posteriores estudios y trabajos intervencionistas, quedando demostrada la importancia de la promoción de estilos de vida más saludables y prevención de la aparición de la obesidad y otras enfermedades asociadas; acciones que deben llevarse desde la Atención Primaria de Salud, con el médico y la enfermera de la familia, así como del especialista en Pediatría.

La interrelación de la familia de un niño obeso con el personal médico es vital, debiendo incluirse un grupo multidisciplinario constituido por pediatras, nutricionistas, entrenadores físicos, endocrinólogos, cardiólogos, psicólogos, entre otros; no solo para ayudarles a comprender que la obesidad es una enfermedad que conlleva múltiples riesgos, sino además garantizarles la atención médica y el seguimiento adecuado que requieren, buscando prevenir la aparición de complicaciones, que de presentarse, deben detectarse precozmente, pudiendo así revertirse muchas de ellas o al menos frenar el deterioro de la salud de estos pacientes.

CONCLUSIONES

- Los niños y adolescentes obesos presentan factores de riesgo de enfermedad renal crónica con elevada frecuencia.
- La microalbuminuria como marcador de daño renal, se asocia a la obesidad con elevada frecuencia y se correlaciona de manera positiva con la hipertensión arterial.
- La mayoría de los obesos tienen un filtrado glomerular aumentado encontrándose más de las dos terceras partes en el estadio 1 de enfermedad renal crónica.
- Los obesos con mayores niveles de lípidos y mayor resistencia insulínica presentan mayor actividad de estrés oxidativo.
- El efecto adverso de la obesidad en el metabolismo y la función renal puede ser detectable en edades tempranas de la vida.

RECOMENDACIONES

- Desarrollar acciones para combatir la obesidad como enfermedad en niños y adolescentes a nivel de la atención primaria de salud; y si ya son obesos, realizar prevención secundaria con el control de los factores de riesgo, teniendo en cuenta que la obesidad es una enfermedad y a la vez es un factor de riesgo para múltiples enfermedades.
- Incluir como un elemento educativo en los círculos infantiles y escuelas la educación nutricional, dado que la obesidad es un problema social y necesita un enfoque intersectorial.
- Incluir el estudio del estrés oxidativo en la caracterización de patrones de normalidad que se hagan en niños y adolescentes.
- Incluir el estudio de la cistatina C como marcador de función renal en niños y adolescentes normopesos y obesos.
- Determinar microalbuminuria cuantificada por índice albúmina creatinina en niños y adolescentes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- OMS. 10 Datos sobre la obesidad. Disponible en: <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/es/index1.html>
- 2.- Statistic Canada, National Population Health Survery 1994-1995, Canada, 1998-1999.
- 3- Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. JAMA. 2006; 295: 1549-1555.
- 4.- Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. Informe de Salud, México 2001-2005, Secretaría de Salud, México, 2005.
- 5.- Vliet M, Heymans M, Rosenstiel I, Brandjes D, Beijnen J, Diamant M. Cardiometabolic risk variables in overweight and obese children: a worldwide comparison. Cardiovascular Diabetology. 2011,10:106-114.
- 6.- Obesidad y sobrepeso. Nota descriptiva de la OMS N°311. 2012. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
- 7.- El-Sayed A, Scarborough P, Galea S. Ethnic inequalities in obesity among children and adults in the UK: a systematic review of the literatura. Obesity. 2011;12:516-534.
- 8.- Departamento de crecimiento y desarrollo: Variaciones del desarrollo físico y el estado nutricional en la población de Ciudad de La Habana, 1972-1998. Informe al Ministro de Salud Pública, Facultad de Ciencias Médicas Julio Trigo López, La Habana, 1999.
- 9.- Llapur R, González R. Obesidad en niños y adolescentes. Un problema epidémico. En: Alfonso J. Obesidad. Epidemia del siglo XXI. Editorial Científico Técnica, La Habana; 2008. p.272.
- 10.- Herrera R. Obesidad y Enfermedad renal crónica. En: Alfonso J. Obesidad. Epidemia del siglo XXI. Editorial Científico Técnica, La Habana; 2008. p.231-249.

- 11.- Pérez L, Herrera R, Fernández I, Villacís D. Marcadores de daño renal y otros factores de riesgo asociados a obesidad pediátrica. *Revista Española de Obesidad*. 2011;9(1):29-37.
- 12.- Wang Y, Chen X, Song Y, Caballero B, Cheskin LJ. Association between obesity and kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Kidney Int*. 2008;73:19-33.
- 13.-Eknoyan G. Obesity and chronic renal disease. *Nefrología*. 2011;31(4):397-403.
- 14.- Kato S, Nazneen A, Nakashima Y, Razzaque M, Nishino T, Furuu A, et al. Pathological influence of obesity on renal structural changes in chronic kidney disease. *ClinExpNephrol*. 2009;13:332-340.
- 15.-United States Renal Data System 2005 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis*. 2006;47(1):10.
- 16.- El-Sayed A, Scarborough P, Galea S. Ethnic inequalities in obesity among children and adults in the UK: a systematic review of the literatura. *Obesity*. 2011;12:516-534.
- 17.- Eknoyan G. A history of obesity, or how wath was good because ugly and then bad. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2006;13(4):421-427.
- 18.- Bruce KD, Cagampang FR. Epigenetic priming of the metabolic syndrome. *Toxicology Mechanisms and Methods*. 2011;21(4):353-361.
- 19.-MacPhee M. Global childhood obesity: how to curb an epidemic. *J PediatrNurs*. 2008; 23:1-4.
- 20.- Savino A, Pelliccia P, Chiarelli F, Mohn A. Obesity-Related Renal Injury in Childhood. *Horm Res Paediatr*. 2010;73:303-311.
- 21.- Chagnac A, Weinstein T, Korzets A, Ramadan E, Hirsch J, Gafter U. Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2000; 278:F817-F822.

- 22.- El-Atat FA, Stas SN, McFarlane SI, Sowers JR. The relationship between hyperinsulinemia, hypertension and progressive renal disease. *J Am SocNephrol.* 2004;15:2816-2827.
- 23.- Chen X, Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis. *Circulation.* 2008;117:3171-80.
- 24.- Kosugi T, Heinig M, Nakayama T, Matsuo S, Nakagawa T: eNOS knockout mice with advanced diabetic nephropathy have less benefit from renin-angiotensin blockade than from aldosterone receptor antagonists. *Am J Pathol.* 2010;176:619-629.
- 25.- Morrisey K, Evans RA, Wakefield L, Phillips AO. Translational regulation of renal proximal tubular epithelial cell transforming growth factor-beta1 generation by insulin. *Am J Pathol.* 2001;159:1905-1915.
- 26.- Praga M, Morales E. Obesity, proteinuria and progression of renal failure. *Cur OpinNephroHypert.* 2006. 15(5):481-486.
- 27.- Trayhurn P. Adipocyte biology. *Obesity.* 2007;8(1):41-44.
- 28.- Griffin K, Kramer H, Bidani A. Adverse renal consequences of obesity. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008;294(4):685-696.
- 29.- Gruber HJ, Mayer C, Mangge H, Fauler G, Grandits N, Wilders-Truschning M. Obesity reduces the bioavailability of nitric oxide in juveniles. *Int J Obes.* 2008;32:826-831.
- 30.- ZahediAsl S, Ghasemi A, Azizi F. Serum nitric oxide metabolites in subjects with metabolic syndrome. *ClinBiochem.* 2008;41:1342-1347.
- 31.- Weisinger JR, Kempson RL, Elridge L, Senson RS. The nephritic syndrome: a complication of massive obesity. *Ann Intern Med.* 1974;81:440-447.

- 32.- Cohen AH. Massive obesity and the kidney. A morphologic and statistical study. *Am J Pathol.* 1975;81:117-130.
- 33.- Praga M, Hernández E, Morales E, Pérez A, Valero M, Martínez M, León M. Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:1790-1798.
- 34.- Adelman RD, Restaino IG, Alon US, Blowey DL. Proteinuria and focal segmental glomerulosclerosis in severely obese adolescents. *J Pediatr* 2001;138:481–5.
- 35.- Alfonso J. Definiciones de sobrepeso y obesidad. En: Alfonso J. *Obesidad. Epidemia del siglo XXI.* Editorial Científico Técnica, La Habana; 2008. p.26-37.
- 36.- Jordán J. Investigación nacional sobre crecimiento y desarrollo. Cuba 1972-1974. Diseño y métodos. *Rev Cubana Pediatr.* 1977;49:367-95.
- 37.- Esquivel M. Valores cubanos del Índice de Masa Corporal en niños y adolescentes de 0 a 19 años. *RevCub de Pediatría.* 1991;63:181-190.
- 38.- Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Risk factors and adult body mass index among overweight children: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics.* 2009;123:750-757.
- 39.-Bruce KD, Byrne CD. The metabolic syndrome: common origins of a multifactorial disorder. *Postgrad Med J.* 2009;85:614-621.
- 40.- World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation 1999.
- 41.- Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med.* 1999;16:442-443.

- 42.- Lebivitz HE, Banerji MA. Point: visceral adiposity is causally related to insulin resistance. *Diabetes Care*. 2005;28:2322-2325.
- 43.- Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-2497.
- 44.- International Diabetes Federation. Epidemiology Task Force Consensus Group. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation. 2005; [www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition\(pdf\)](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition(pdf)).
- 45.- Dhuper S, Cohen H, Daniel J, Gumidyala P, Agarwalla V, Victor R, Dhuper S. Utility of the modified ATP III defined metabolic syndrome and severe obesity as predictors of insulin resistance in overweight children and adolescents: a cross-sectional study. *Cardiovascular Diabetology*. 2007;6:4:18-22.
- 46.- Cook S, Weitzman M, Auinger P, Barlow SE. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157:821-7.
- 47.- De Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*. 2004;110:2494-2497.
- 48.- Cruz ML, Weigensberg MJ, Huang TT, Ball G, Shaibi GQ, Goran MI. The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:108-113.

- 49.- Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *N Engl J Med* 2004; 350:2362-2374.
- 50.- Ford ES, Ajani UA, Mokdad AH. The Metabolic Syndrome and Concentrations of C-Reactive Protein Among U.S. Youth. *Diabetes Care*. 2005;28:878-881.
- 51.- Zimmet P, Alberti K, George MM, Kaufman F, Tajima N, Silink M, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents-an IDF consensus report. *Pediatric Diabetes*. 2007;8:299-306.
- 52.- Fernández-Andrade C. Marcadores y predictores renales y factores de riesgo renal y cardiovascular. *Nefrología*. 2002;22(1):2-29.
- 53.- Levey A, Eckardt K, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from kidney disease: Improving Global Outcome (KDIGO). *Kidney Int*. 2005;67:2089-2100.
- 54.- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(1):1-26.
- 55.- Borup T, Eskild-Jensen A, Frokiær J, Brochner-Mortensen J. Measuring glomerular filtration rate in children; can cystatin C replace established methods? A review. *PediatrNephrol*. 2009;24:929-941.
- 56.- Fried L. Creatinine and cystatin C: what are the values? *Kidney International*. 2009;75:578-580.
- 57.- Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2002;40:221-226.

- 58.- Simonsen O, Grubb A, Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest.* 1985;45:97-101.
- 59.- Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from kidney disease: Improving Global Outcome (KDIGO). *Nephrology Times.* 2009;2(12):9-12.
- 60.- Tsioufis C, Mazaraki A, Dimitriadis K, Stefanidis C, Stefanadis C. Microalbuminuria in the pediatric age: current knowledge and emerging Questions. *ActaPediatrix. Foundation ActaPediatrix.* 2011;100:1180-1184.
- 61.- Habbal R, Sekhri AR, Volpe M. Prevalence of microalbuminuria in hypertensive patients and its associated cardiovascular risk in clinical cardiology: Moroccan results of the global In search survey – a sub-analysis of a survey with 21 050 patients in 26 countries worldwide. *Cardiovasc J Afr.* 2010;21(4):200-5.
- 62.- Biológicos Carlos J. Finlay (Página principal en Internet). [Actualizado diciembre 2010; citado 18 de diciembre 2010]. Disponible en: <http://www.biofinlay.sld.cu/>
- 63.- Herrera R, Almaguer M, Chipi J, Martínez O, Bacallao J, et al. Albuminuria as a Marker of Kidney and Cardio-cerebral Vascular Damage. Isle of Youth Study (ISYS), Cuba. *MEDICC Review.* 2010;12(4):20-26.
- 64.- Danziger J. Importance of Low-Grade Albuminuria. *Mayo ClinProc.* 2008;83(7):806-812.
- 65.- Campaña Nacional del Día Mundial del Riñón 2010. Microalbuminuria en pacientes adultos ambulatorios sin control nefrológico y con factores de riesgo de enfermedad renal crónica en Servicios de Nefrología de Perú. *Nefrología.* 2012;32(2):180-186.

- 66.- Duman D, Demirtunç R, Karada B, Karatafl M. Association of albuminuria with impaired aortic elasticity and left ventricular diastolic dysfunction in type 2 diabetes. *AnadoluKardiyolDerg.* 2008;8:5-10.
- 67.- Sharma K. The link between obesity and microalbuminuria: adiponectina and podocyte dysfunction. *Kidney Int.* 2009;76:145-148.
- 68.- Ariceta G. Proteinuria. *Eur J Pediatr.* 2011;170:15-20.
- 69.- Iseki K, Iseki C, Kinjo K. C-Reactive Protein Is a Predictor for Developing Proteinuria in a Screened Cohort. *Nephron ClinPract.* 2011;117:51-56.
- 70.- Tsuneo K, Zhimei H, Satoshi T, Hiroshi A, Mizue I, et al. Clinical utility of trace proteinuria for microalbuminuria screening in the general population. *ClinExpNephrol.* 2007;11:51-55.
- 71.- Esquivel M, Rubí A. Curvas nacionales de peso para la talla. *RevCub de Pediatría.* 1995;57:377.
- 72.- Marques E. Obesidade. En: Monte O. *Endocrinología para o Pediatra.* 2da Ed. Editorial Atheneu. Sao Paulo, 1998:286-290.
- 73.- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetología.* 1985;28:412-419.
- 74.- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004;114(suppl 4th Report):555-576.

- 75.-American Diabetes Association.Nationalstandards for diabetes self-managementeducation .Diabetes Care.2008;31(1):S97-S104.
- 76.- Morey S. American Academy of Pediatrics Releases Report on Cholesterol Levels in Children and Adolescents. American Family Physician.1998;57(9):2266-2268.
- 77.-American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes.Diabetes Care.2009;32(1):S13-S61.
- 78.- Sapin R, Le Galudec V, Gasser F, Pinget M, Grucker D. Elecsys Insulin Assay: Free Insulin Determination and the Absence of Cross-Reactivity with Insulin Lispro. Clin Chem. 2001;47:602-605.
- 79.- Keskin M, Kurtolgu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. Pediatric. 2005;115:500-503.
- 80.- Alfonso J. El síndrome metabólico. En: Alfonso J. Obesidad. Epidemia del siglo XXI. Editorial Científico Técnica, La Habana; 2008. p.114-129.
- 81.- Eckel R, Winifred W, Ershow E. Report of the National Heart, Lung and Blood Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease Working Group in the Pathophysiology of Obesity Associated Cardiovascular Disease. Circulation. 2002;105:2923-2930.
- 82.- Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. PediatrClin North Am. 1987;34:571-590.

- 83.-Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.*1999;130:461-470.
- 84.- Grubb A, Nyman U, Bjork J, Lindstrom V, Rippe B, Sterner G, Christensson. A Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. *Clin Chem.*2005;51:1420-1431.
- 85.- Oswald J, Schwentner C, Lunacek A, Deibl M, Bartsch G, Radmaryr C. Age and lean body weight related growth curves of kidneys using real-time 3-dimensional ultrasound in pediatric urology. *J Urol.* 2004;172:1991-1994.
- 86.- Pedrosa C, Oliveira B, Albuquerque I, Simões-Pereira C, Vaz-de-Almeida M, Correia F. Metabolic syndrome, adipokines and ghrelin in overweight and obese schoolchildren: results of a 1-year lifestyle intervention programme. *Eur J Pediatr.* 2011;170:483-492.
- 87.- Zhang C, Tse L , Deng X, Jiang Z. Cardiovascular risk factors in overweight and obese Chinese children. A comparison of weight-for-height index and BMI as the screening criterion. *Eur J Nutr.* 2008;47:244-250.
- 88.-Puchau B, Ochoa M, Zulet M, Marti A, Martínez J, Members G. Dietary total antioxidant capacity and obesity in children and adolescents. *International Journal of Food Sciences and Nutrition.* 2010;61(7):713-721.
- 89.-Cindik N, Baskin E, Agras PI, Kinik ST, Turan M, Saatci U. Effect of obesity on inflammatory markers and renal functions. *ActaPaediatrica.* 2005;94:1732-1737.
- 90.- Abrass C. Overview: Obesity: What does it have to do with kidney disease? *J Am SocNephrol.* 2004;15:2768-2772.

- 91.- Oliveira A, Oliveira A, Adan L, Oliveira N, Silva A, Ladeia A. C-reactive Protein and Metabolic Syndrome in Youth: A Strong Relationship?. *Obesity*. 2008;16,1094-1098.
- 92.- Toprak D, Toprak A, Chen W, Hua J, Srinivasan S, Berenson G. Adiposity in Childhood Is Related to C-Reactive Protein and Adiponectin in Young Adulthood: From the Bogalusa Heart Study. *Obesity*.2011;19:185-190.
- 93.- Anna M.G. Cali Sonia Caprio. Ectopic Fat Deposition and the Metabolic Syndrome in Obese Children and Adolescents. *Horm Res*. 2009;71(1):2-7.
- 94.- Falkner B, Gidding SS, Ramirez-Garnica G, Wiltrout SA, West D, Rappaport EB. The Relationship of body mass index and blood pressure in primary care pediatric patients. *J Pediatr*. 2006;148(2):195-200.
- 95.- Raj M, Kumar K. Obesity in children & adolescents. *Indian J Med Res*. 2010;132:598-607.
- 96.-Juonala M, Magnussen C, Berenson G, Venn A, Burns T, Sabin M, et al. Childhood Adiposity, Adult Adiposity, and Cardiovascular Risk Factors. *N Engl J Med*. 2011;365:1876-85.
- 97.- Gambetta JC, Haladjian M, Castillos J, Seré G4, Blanco C, Sayaguez B, et al. Obesidad y factores de riesgo cardiovascular en la edad pediátrica. *ArchPediatrUrug*. 2008;79(1):7-14.
- 98.-Martínez-Gómez D, Eisenmann J, Gómez-Martínez S, Vesesa A, Marcos A, Veiga O. Sedentarismo, adiposidad y factores de riesgo cardiovascular en adolescentes. Estudio AFINOS. *RevEspCardiol*. 2010;63(3):277-85.

- 99.- Quijada Z, Paoli M, Zerpa Y, Camacho N, Cichetti R, Villarroel V, et al. The triglyceride/HDL-cholesterol ratio as a marker of cardiovascular risk in obese children; association with traditional and emergent risk factors. *Pediatric Diabetes*. 2008;9:464-471.
- 100.- Ye D, Lammers B, Zhao Y, Meurs I, Van Berkel T, Van Eck M. ATP-Binding Cassette Transporters A1 and G1, HDL Metabolism, Cholesterol Efflux, and Inflammation: Important Targets for the Treatment of Atherosclerosis. *Current Drug Targets*. 2011; 12:647-660.
- 101.- Yvan-Charvet L, Wang N, Tall AR. Role of HDL, ABCA1, and ABCG1 transporters in cholesterol efflux and immune responses. *ArteriosclerThrombVasc Biol*. 2010;30:139-43.
- 102.- Glowinska B, Urban M, Koput A, Galar M. New atherosclerosis risk factors in obese, hypertensive and diabetic children and adolescents. *Atherosclerosis*. 2003;167:275-286.
- 103.- Friedland O, Nemet D, Gorodnitsky N, Wolach B, Eliakim A. Obesity and lipid profiles in children and adolescents. *J PediatrEndocrinolMetab*. 2002;15:1011-1016.
- 104.-López-Chapé M, Alonso M, Colino E, Mustieles C, Corbatín J, Barrio R. Frequency of the metabolic síndrome in obese spanish Pediatric population. *Eur J Endocrinol*. 2006;155:313-319.
- 105.- Garcés C, Gutiérrez-Guisado J, Benavente M, Cano B, Viturro E, Ortega H, et al. Obesity in spanish schoolchildren: relationship with lipid profile and insulin resistance. *Obes Res*: 2005;13:959-963.
- 106.- Torres M, Tormo M, Campillo C, Carmona M, Torres M, Reymund M, et al. Factores etiológicos y de riesgo cardiovascular en niños extremeños con obesidad. Su relación con la

resistencia a la insulina y la concentración plasmática de adipocitocinas. *Rev EspCardiol.* 2008;61(9):923-929.

107.- Bruce KD, Hanson MA. The developmental origins, mechanisms, and implications of metabolic syndrome. *J Nutr.* 2010;140:648-652.

108.- Cagampang FR, Poore KR, Hanson MA. Developmental origins of the metabolic syndrome: body clocks and stress responses. *Brain Behav Immun.* 2011;25:214-220.

109.- Liu W, Lin R, Liu A, Du L, Chen Q.. Prevalence and association between obesity and metabolic syndrome among Chinese elementary school children: a school-based survey. *PublicHealth.* 2010;10:780-787.

110.- Velasco R, Jiménez A, Higuera F, Domínguez E, Bacardí M. Obesidad y resistencia a la insulina en adolescentes de Chiapas. *Nutr Hosp.* 2009; 24(2):187-192.

111.-Invitti C, Maffei C, Gilardini L, Pontiggia B, Mazzilli G, Girola A, et al. Metabolic Syndrome in obese Caucasian children: Prevalence using WHO-derived criteria and association with nontraditional cardiovascular risk factors. *International Journal of Obesity.*2006;30:627-633.

112.- Rodriguez-Moran M, Salazar-Vazquez B, Violante R, Guerrero-Romero F. Metabolic syndrome among children and adolescents aged 10–18 years. *Diabetes Care* 2004; 27: 2516–2517.

113.-Çimçeki E, Balta H, Balta Z, Dallar Y. Childhood obesity-related cardiovascular risk factors and carotid intima-media thickness. *The Turkish Journal of Pediatrics.* 2010;52: 602-611.

- 114.-Morrison JA, Friedman LA, Gray-McGuire C. Metabolic syndrome in childhood predicts adult cardiovascular disease 25 years later: the Princeton Lipid Research Clinics Follow-up Study. *Pediatrics*.2007;120:340-345.
- 115.-Bruce KD, Byrne CD. The metabolic syndrome: common origins of a multifactorial disorder. *Postgrad Med J*. 2009;85:614-621.
- 116.- Mattsson N, Nnema T, Juonala M, Viikari J, Raitakari O. Childhood predictors of the metabolic syndrome in adulthood. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study.*Annals of Medicine*. 2008;40:542-552.
- 117.-Singh AS, Mulder C, Twisk JWR, vanMechelenW, ChinapawMJM.Tracking of childhood overweight into adulthood: a systematic review of the literature.*Obes Rev*. 2008; 9:474-488.
- 118.- Lloyd L, Langley-Evans SC, McMullen S. Childhood obesity and adult cardiovascular disease risk: a systematic review. *International Journal of Obesity*. 2010;34: 18-28.
- 119.-Tzotzas T, Evangelou P, Kiortsis D. Obesity, weight loss and conditional cardiovascular risk factors. *Obesity reviews*. 2011;12:282-289.
- 120.- Lloyd LJ, Langley-Evans SC, McMullen S. Childhood obesity and adult cardiovascular disease risk: a systematic review. *International Journal of Obesity*. 2010;34: 18-28.
- 121.- Pediatric editorial. Placing the cardiovascular risk of childhood obesity in Perspective.*International Journal of Obesity*. 2010;34: 4-5.

- 122.- Franks PW, Hanson RL, Knowler WC, Sievers ML, Bennett PH, Looker HC. Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death. *N Engl J Med.* 2010;362:485-93.
- 123.- Virdis A, Ghiadoni L, Masi S, Versari D, Daghini E, Giannarelli C, et al. Obesity in the Childhood: A Link to Adult Hypertension. *Current Pharmaceutical Design.*2009; 15:1063-1071.
- 124.-Allemand-Jander DI. Clinical diagnosis of metabolic and cardiovascular risks in overweight children: early development of chronic diseases in the obese child. *International Journal of Obesity.* 2010;34:32-36.
- 125.- Iannuzzi A, Licenziati M. Acampora C, De Michele M, Iannuzzo G, Russo M, et al. Preclinical changes in the mechanical properties of abdominal aorta in obese children. *Metabolism.* 2005;53:1243-1246.
- 126.-Field AE, Cook NR, Gillman MW.Weight status in childhood as a predictor of becoming overweight or hypertensive in early adulthood.*Obes Res.* 2005;13: 163-169.
- 127.-Perez Gomez G, Huffman FG: Risk factors for type 2 diabetes and cardiovascular diseases in Hispanic adolescents. *J Adolesc Health.* 2008;43(5):444-50.
- 128.-Cali AM, Caprio S: Prediabetes and type 2 diabetes in youth: an emerging epidemic disease? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2008;15(2):123-7.
- 129.-Gregg EW. Are children the future of type 2 diabetes prevention? *N Engl J Med.* 2010;362:548-50.
- 130.- Pinhas-Hamiel O, Dolan LM, Daniels SR, Standiford D, Khoury PR, Zeitler P. Increased incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus among adolescents. *J Pediatr.*1996;128:608-615.

- 131.- Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM, Burrows NR, Geiss LS, Valdez R, et al. Type 2 diabetes among North American children and adolescent: an epidemiologic review and a public health perspective. *J Pediatric*.2000;136(5):664-72.
- 132.- Dabelea D, Bell RA, D'AgostinoRB,Imperatore G, Johansen JM, Linder B, et al. Incidence of diabetes in youth in the United States.*JAMA*.2007;297(24):2716-24.
- 133.-Yeung EH, Zhang C, Louis GM, Willett WC, Hu FB. Childhood size and life course weight characteristics in association with the risk of incident type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33:1364-9.
- 134.- Gerstein HC, Mann JF, Pogue J, Dinneen SF, Halle JP, Hoogwerf B et al. Prevalence and determinants of microalbuminuria in high risk diabetic and nondiabetic patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. The HOPE Study Investigators.*Diabetes Care*. 2000;23(2):35-39.
- 135.-Mykkanen L, Zaccaro DJ, Wagenknecht LE, Robbins DC, Gabriel M, Haffner SM. Microalbuminuria is associated with insulin resistance in nondiabetic subjects: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes*. 1998;47:793-800.
- 136.-Rademacher ER, Sinaiko AR. Albuminuria in children.*CurrOpinNephrolHypertens*. 2009;18:246-251.
- 137.- Burgert TS, Dziura J, Yeckel C, Taksali SE, Weiss R, Tamborlane W, CarpioS. Microalbuminuria in pediatric obesity: prevalence and relation to the other cardiovascular risk factors. *International Journal of Obesity*. 2006;30:273-280.
- 138.- Piñeiro R, Callejas K, Pacheco L, Duarte M, Valdés M, Martínez R. Microalbuminuria en adolescentes obesos. *Rev Cubana Pediatr [revista en la Internet]*.

- 2009 Jun [citado 2011 Ene 12] ; 81(2): . Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-5312009000200006&lng=es.
- 139.- Fowler S, Kon V, Ma L, Richards W, Fogo A, Hunley T. Obesity related focal and segmental glomerulosclerosis: normalization of proteinuria in an adolescents after bariatric surgery. *PediatrNephrol*. 2009;24:851-855.
- 140.-Bomback A, Klemmer P. Interaction of aldosterone and extracellular volume in the pathogenesis of obesity associated kidney disease: a narrative review. *Am J Nephrol*. 2009;30:140-146.
- 141.- Serra A, Romero R, Lopez D, Navarro M, Esteve A, Perez N, Alastrue A, Ariza A: Renal injury in the extremely obese patients with normal renal function. *KidneyInt*. 2008;73:947-955.
- 142.- Serra A, Romero R. La obesidad como causa de enfermedad renal. *Revista española de obesidad*. 2009;7(4):113-116.
- 143.-Daniels SR, Jacobson MS, McCrindle BW, Eckel RH, Sanner BM. American Heart Association Childhood Obesity Research Summit: executive summary. *Circulation*. 2009;119:2114-23.
- 144.- Lin CC, Liu CS, Li TC, Chen CC, Li CL, Lin WY. Microalbuminuria and the metabolic syndrome and its components in the Chinese population.*Eur J Clin Invest*. 2007;37(10):783-90.
- 145.- de Jong P, Verhave JC, Pinto-Sietsma SJ, Hillege HL for the PREVEND study group. Obesity and target organ damage: the kidney. *Int J Obes*. 2002;26:S21-S24.
- 146.-Shankara, Klein R, Moss SE, Klein BE, Wong TY. The relationship between albuminuria and hypercholesterolemia.*JNephrol*. 2004;17:658-65.

- 147.-Liese AD, Hense HW, Doring A, Stieber J, Keil U. Microalbuminuria, central adiposity and hypertension in the non-diabetic urban population of the MONICA Augsburg survey 1994/95. *J Hum Hypertens*. 2001;15:799-804.
- 148.-Rowley Kg, Iser DM, Best JD, O`Dea K, Leonard D et al. Albuminuria in Australian Aboriginal people: prevalence and associations with components of the metabolic syndrome. *Diabetologia*. 2000;43:1397-03.
- 149.-Adibi A, Adibi I, Khosravi P. Do kidney sizes in ultrasonography correlate to glomerular filtration rate in healthy children? *Australasian Radiology*. 2007;51:555-559.
- 150.-Troell S, Berg U, Johansson B, Wikstad I. Comparison between renal parenchymal sonographic volume, renal parenchymal urographic area, glomerular filtration rate and renal plasma flow in children. *Scand J UrolNephrol*. 1988;22:207-14.
- 151.-Sergent MA, Gubta SC. Sonographic measurement of relative renal volume in children. *AJR*. 1993;161:157-60.
- 152.- Van Den Noortgate N, Velghe A, Petrovic M. The role of ultrasonographic in the assessment of renal function in the elderly. *JNephrol*. 2003;16:658-62.
- 153.-Retnakaran R, Connelly P, Harris S, Zinman B, Hanley A. Cystatin C is associated with cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in Aboriginal youth. *PediatrNephrol*. 2007;22:1007-1013.
- 154.- Vupputury S, Fox CS, Coresh J, Woodward M, Muntner P. Differential estimation of CKD using creatinina-versus cystatin C-based estimating equations by category of mass index. *Am J Kidney Dis*. 2009;53:993-1001.

- 155.-Codoñer-Franch P, Ballester E, Martínez Pons L, Vellecillo J, Navarro A, del Valle R. Cystatin C, cardiometabolic risk, and body composition in severely obese children. *PediatrNephrol*. 2011;26:301-307.
- 156- Sevais A, Giral P, Bernard M, Bruckert E, Deray G, Isnard B. Is serum cystatin C a reliable marker for metabolic syndrome? *Am J Med*. 2008;121:426-432.
- 157.- Arpegard J, Ostergren J, de Faire U, Hansson LO, Svensson P. Cystatin C- a marker of peripheral atherosclerosis disease? *Atherosclerosis*. 2008;199:397-401.
- 158.- Lee SH, Park SA, Ko SH, Yim HW, Ahn YB, Yoon KH, et al. Insulin resistance and inflammation may have an additional role in the link between cystatin C and cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus patients. *Metabolism*. 2010;59:241-246.
- 159.- Chagnac A, Herman M, Zingerman B, Erman A, Rozen B, Hirsh J, Gafter U. Obesity-induced glomerular hyperfiltration: its involvement in the pathogenesis of tubular sodium reabsorption. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2008;23(12):3946-3952.
- 160.-Krikken J, Bakker S, Navis G. Role of renal haemodynamics in the renal risks of overweight. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2009;24(6):1708-1711.
- 161.- Moreno M. Definición y clasificación de la obesidad. *Rev Med ClinCondes*. 2012; 23(2):124-128.
- 162.- Norris A, Steinberger J, Steffen L, Metzger A, Schwarzenberg S, Kelly A. Circulating Oxidized LDL and Inflammation in Extreme Pediatric Obesity. *Obesity*.2011;19:1415-1419.
- 163.- Metzger A, Schwarzenberg S, Fox C, Deering M, Nathan B, Kelly A. Postprandial Endothelial Function, Inflammation, and Oxidative Stress in Obese Children and Adolescents. *Obesity*.2011;19:1279-1283.

- 164.- Mohn A, Catino M, Capanna R, Giannini C, Marcovecchio M, Chiarelli F. Increased oxidative stress in prepubertal severely obese children: effect of a dietary restriction-weight loss program. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2653-2658.
- 165.- Codoñer-Franch P, Tavárez-Alonso S, Murria-Estald R, Megías-Vericarte J, Tortajada-Girbésa M, Alonso-Iglesias E. Nitric oxide production is increased in severely obese children and related to markers of oxidative stress and inflammation. *Atherosclerosis.* 2011;215:475-480.
- 166.- Keaney JF, Larson MG, Vasan RS, Wilson PW, Lipinska I, Corey D, et al. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:434-9.
- 167.- Araki S, Dobashi K, Yamamoto Y, Asayama K, Kusuhara K. Increased plasma isoprostane is associated with visceral fat, high molecular weight adiponectin, and metabolic complications in obese children. *Eur J Pediatr.* 2010;169:965-970.
- 168.- Codoñer-Franch P, Boix-García L, Simó-Jordá R, Castillo-Villaescusa C, Maset-Maldonado J, Valls-Bellés V. Is obesity associated with oxidative stress in children? *International Journal of Pediatric Obesity.* 2010;5:56-63.
- 169.- Savino A, Pelliccia P, Giannini C, De Giorgis T, Cataldo I, Chiarelli F, Mohn A. Implications for kidney disease in obese children and adolescents. *Pediatr Nephrol.* 2011; 26:749-758.
- 170.- Barton M. Obesity and aging: determinants of endothelial cell dysfunction and atherosclerosis. *Pflugers Arch - Eur J Physiol.* 2010;460:825-837.
- 171.- Brown L, Kerr C, Whiting P, Finer N, McEneny J, Ashton T. Oxidant Stress in Healthy Normal-weight, Overweight, and Obese Individuals. *Obesity.* 2009; 17: 460-466.

- 172.- Matsuzawa-Nagata N, Takamura T, Ando H, Nakamura S, Kurita S, Misu H, et al. Increased oxidative stress precedes the onset of high-fat diet-induced insulin resistance and obesity. *Metabolism*. 2008;57:1071-1077.
- 173.- Debina R, Lauziera B, Sicarda P, Delemasura S, Amoureuxa S, Duvillardb L, et al. Are Zucker obese rats a useful model for cardiovascular complications in metabolic syndrome? Physical, biochemical and oxidative stress considerations. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2009;23:59-67.
- 174.- Zhu YG, Zhang SM, Wang JY, Xiao WQ, Wang XY, Zhou JF. Overweight and obesity-induced oxidative stress in children. *Biomed Environ Sci*. 2006;19(5):353-9.
- 175.- Beltrán L, Beltrán F. Obesidad Infantil: Un problema de Salud Pública. *Revista electrónica Medicina, Salud y Sociedad*. 2011;2(1):1-9.

ANEXOS

Anexo 1 Cuestionario

Nombre del paciente:

Edad (años):Sexo:

Dirección particular:

Teléfono:

Peso (kg):Talla (m):CC (cm):IMC:Estado nutricional:

Tensión arterial: 1 _____ 2 _____ 3 _____

Peso al nacer (g):

Antecedentes familiares: Madre obesa

- Padre obeso
- Ambos padres obesos
- Otros familiares obesos
- HTA
- Diabetes mellitus tipo 2
- Hábito de fumar

Antecedentes personales: HTA

- Diabetes mellitus
- Hábito de fumar

Complementarios:

1.- Marcadores de daño renal:

Microalbuminuria: 1_____ 2_____ 3_____ 1_____ 2_____ 3_____

Proteinuria 24 h:

2.- Datos bioquímicos:

Creatinina Jaffé:

Glucemia:

Creatinina enzimática:

Insulinemia:

Cistatina C:

Índice HOMA:

Colesterol:

Triglicéridos:

HDL-c:

3.- Marcadores de inflamación:

Proteína C reactiva:

Fibrinógeno:

4.- Marcadores de estrés oxidativo:

Malonaldehído (MDA):

Hidroperóxidos totales (HPT):

Superóxido dismutasa (SOD):

Catalasa (CAT):

5.- Datos de la ecografía renal:

RD: largo (mm)_____ ancho (mm)_____ grosor (mm)_____

RI: largo (mm)_____ ancho (mm)_____ grosor (mm)_____

Anexo 2

Consentimiento informado

El que suscribe, padre o tutor del paciente:

_____ está de acuerdo en participar en la Investigación titulada “Obesidad y enfermedad renal crónica en niños y adolescentes”. De la misma forma estoy de acuerdo en que se me efectúen las investigaciones clínicas y de laboratorio necesarias, así como también que se me tomen las muestras de sangre que se requieran. Para dar mi consentimiento he recibido una explicación detallada de mi médico:

Dr. (a)._____ quien me ha informado que:

- 1.- La investigación es importante para el conocimiento del impacto de la obesidad en la salud de los niños, así como de sus consecuencias en la juventud y en la adultez.
- 2.- Toda la información que se derive de esta Investigación se considera estrictamente confidencial, incluyendo mis datos personales.
- 3.- El consentimiento para participar en la Investigación es absolutamente voluntario y el hecho de no aceptar no tendría ninguna consecuencia sobre mis relaciones con el médico o el hospital, los que me seguirán atendiendo según las normas habituales de la institución y de nuestra sociedad, manteniendo el mismo derecho a recibir el máximo de posibilidades.
- 4.- En cualquier momento puedo retirarme de la Investigación, sin que sea necesario explicar las causas, y eso tampoco afectará mis relaciones con los médicos o el hospital.

Y para que conste y por mi libre voluntad, firmo el presente consentimiento, junto con el médico que me ha dado las explicaciones, a los _____ días del mes de _____ de 200__.