

Relación de la malnutrición por exceso con los niveles de óxido nítrico, malondialdehído y ácido úrico en niños y adolescentes

Relationship of overweight was with the levels of nitric oxide, malondialdehyde and uric acid in children and adolescents

Souki Aida¹, Vargas María Eugenia^{1,2}, Gómez Alejandra³, Cano Climaco¹, García Doris^{1,2}, Araujo Sylvia¹, Ruiz Gabriel¹, González Luisandra², Medina Mayerlim¹, Linares Sergia¹, Carrillo Marisol¹, Amell Anilsa

¹Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez", Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

²Laboratorio de Investigación y Desarrollo en Nutrición. Escuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

³Escuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela
Autor de Correspondencia. Profesora Aida Souki Rincón, MSc

(soukiaida@gmail.com)

Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez", Av. 20 Sector Paraíso, Edificio Multifuncional, Frente a la Biblioteca, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

Resumen

E

l objetivo de esta investigación fue relacionar la malnutrición por exceso, con los niveles de Óxido Nítrico (ON), Malondialdehído (MDA) y Ácido Úrico (AU) en niños y adolescentes. Se incluyeron a 452 niños y adolescentes de ambos géneros, con edad promedio de $12,6 \pm 0,09$ años, a los cuales se les realizó una evaluación antropométrica que permitió clasificarlos como eutróficos ($n=298$), sobrepeso ($n=76$) y obesos ($n=78$); así mismo, se les realizó evaluación clínica y bioquímica. Se observaron diferencias significativas ($p<0,05$) entre normales y obesos para los valores de NO y AU. Así mismo, se obtuvieron diferencias significativas entre los individuos con sobrepeso y obesos para los valores de NO, en ambos casos los valores más altos correspondían a los sujetos con obesidad. Se evidenció que solo el grupo con normopeso presentó diferencias significativas ($p<0,05$) entre género en cuanto al AU, ubicándose los valores más

elevados en los sujetos del género masculino. A través del análisis de la correlación bivariada de Pearson, se observó que el NO presentó correlación positiva ($p<0,05$) con las variables peso, IMC, CC, CT y TG, mientras que se encontró correlación negativa con la G Basal. Con respecto al AU, se evidenció correlación positiva con las variables peso, talla, IMC, CC, TAS y TAD, y correlación inversa con el CT. El MDA no se correlacionó con ninguna de las variables. En conclusión, los niños obesos presentaron los niveles plasmáticos más altos de NO y AU, lo que podría representar eventos tempranos asociados con el estrés oxidativo y la inflamación, interrelaciones que pueden jugar un papel importante en el inicio de la aterosclerosis a temprana edad.

Palabras clave: obesidad infantil, estrés oxidativo, radicales libres, Oxido Nítrico, Acido Úrico.

Abstract

T

he aim of this study was to investigate whether nitric oxide (NO), malondialdehyde (MDA) and uric acid (UA) levels are associated with overweight and obesity in children and adolescents. The study involved 452 children and adolescents of both genders (12.6 ± 0.09 years old). A complete background clinical

chart and laboratory test was conducted for each patient. After clinical and anthropometric examination they were classified as eutrophic ($n = 298$), overweight ($n = 76$) and obese ($n = 78$). Significant differences ($p < 0.05$) between normal and obese were observed for NO and AU levels. Additionally, there were significant differences between

overweight and obese subjects for NO values, in both cases, the highest levels corresponded to the obese. It was evident that only the normal weight group showed significant differences ($p < 0.05$) between gender in terms of AU, reaching the highest values in male subjects. Through Pearson bivariate analysis correlation, was observed that NO was positively correlated ($p < 0.05$) with weight, BMI, TC, TG and CC variables, while negative correlation was found with the G Basal. Regarding the AU, a positive correlation was found with the height, weight, BMI, WC, SBP and DBP variables, and inverse correlation with CT. The MDA did not correlate with any of the variables. In conclusion, obese children had higher plasma levels of NO and AU, which could represent early events associated with oxidative stress and inflammation, relationships that may play a role in the onset of early atherosclerosis.

Key words: childhood obesity, oxidative stress, free radicals, Nitric Oxide, Uric Acid

Introducción

La obesidad infantil es uno de los problemas de salud pública más graves del siglo XXI, y su prevalencia ha aumentado a un ritmo alarmante; para el 2010 había 42 millones de niños con sobrepeso en todo el mundo, de los que cerca de 35 millones vivían en países en desarrollo¹. Un alto porcentaje de los niños obesos continúa siéndolo en la edad adulta, con mayor riesgo cardiovascular y morbimortalidad, y se ha relacionado a la presencia de arteriosclerosis temprana^{2,3}, ya que en forma semejante a los adultos, la obesidad infantil se asocia y favorece factores de riesgo cardiovascular, como hipertensión, dislipidemia y alteraciones del metabolismo de la glucosa^{4,5,6}. La evidencia en adultos ha demostrado que el estrés oxidativo está relacionado a todos estos factores de riesgo cardiovascular^{7,8,9}.

Las personas obesas tienen estrés oxidativo elevado^{10,11}, lo que se ha comprobado incluso en poblaciones de niños obesos^{12,13}, en los cuales los marcadores de estrés oxidativo tienen una relación con la insulino resistencia, determinada por el HOMA-IR¹⁴.

El estrés oxidativo es un estado en el cual las defensas antioxidantes celulares son insuficientes para inactivar completamente las sustancias oxidantes generadas, debido a una producción excesiva de ERO (especies reactivas del oxígeno) y ERN (especies reactivas del nitrógeno), a la producción inadecuada de defensas antioxidantes o ambas, lo que ocasiona daño a las proteínas, ácidos nucleicos y a los lípidos insaturados, pudiendo comprometer la salud y viabilidad celular. Las ERO y ERN pueden originar una gran variedad de respuestas celulares que implican la generación de otras especies reactivas secundarias que en último caso conducen a la muerte celular por necrosis o apoptosis^{15,16}.

Materiales y métodos

La acumulación de evidencia demuestra que el estrés oxidativo desempeña un papel importante en la iniciación y progresión de disfunción cardiovascular asociada a enfermedades como hiperlipidemia⁷, diabetes mellitus⁸, hipertensión⁹, y la insuficiencia cardíaca congestiva¹⁷. Con el objeto de evaluar el estrés oxidativo en los organismos vivos se pueden utilizar marcadores biológicos que determinan tanto la peroxidación lipídica como la capacidad antioxidante. En la actualidad algunos de los marcadores utilizados son el Malondialdehído (MDA plasmático), el Ácido Úrico (AU) y el Óxido Nítrico (NO). La información de estrés oxidativo en niños y adolescentes obesos es limitada y contradictoria, por tal motivo el propósito de este estudio fue evaluar los niveles de MDA, NO y AU en niños y adolescentes con sobrepeso y obesos, comparándolos con una muestra de niños eutróficos.

Fueron evaluados un total de 503 niños y adolescentes escolarizados, que participaron voluntariamente en el estudio sobre Factores Endocrino Metabólicos Implicados en el Riesgo para la Aterosclerosis en niños y adolescentes del Municipio Maracaibo, Estado Zulia; con edades comprendidas entre 10 y 16 años, de raza mezclada y pertenecientes a diferentes estratos sociales de acuerdo al método Graffar modificado. La inclusión en el estudio requirió de la firma de un consentimiento informado por parte de los participantes así como de sus padres y/o representantes.

Cada individuo fue evaluado por un médico especialista en Pediatría, quien elaboró una historia clínica completa que proporcionó información sobre antecedentes de enfermedades agudas o crónicas y uso de medicación. Con la finalidad de determinar el estado nutricional de los niños y adolescentes se les tomaron las siguientes medidas antropométricas: peso, talla y circunferencia de cintura. Con el peso y la talla se calculó el IMC (kg/m^2), el cual se utilizó para clasificarlos como: desnutridos (percentiles $p < 10$), eutróficos o con peso normal (percentiles entre $p \geq 10$ y $p \leq 90$), sobrepeso (percentiles entre $p > 90 - 3\text{DS}$) y obesos (percentil $\geq 3\text{DS}$).

Se seleccionaron a los niños y adolescentes con estado nutricional normal, con sobrepeso y obesidad; aparentemente sanos, sin enfermedades agudas o crónicas, que no estuvieran utilizando medicamentos (antioxidantes, antibióticos y/o esteroides) en el mes anterior al estudio, con la evaluación bioquímica completa y que firmaron el consentimiento informado; quedando finalmente la muestra constituida por 452 niños, de ambos sexos (224 femeninos y 228 masculinos), con una edad promedio de $12,6 \pm 0,09$ años.

En relación a la evaluación clínica se midió la tensión arterial (TA) en 2 oportunidades con intervalos de 5 minutos en el brazo derecho, estando el sujeto en posición sentada y utilizando un brazaete adecuado a la circunferencia braquial del individuo, utilizándose como valores de referencia las cifras de TA diastólica y sistólica percentiles < 90 para edad y género⁴.

Para la evaluación bioquímica y previo ayuno de 12 horas, se realizó a todos los individuos una extracción de sangre venosa para la determinación de MDA, NO, AU, glicemia basal, TG, CT y HDL-c con la finalidad de verificar que no padecían ningún desorden metabólico. La determinación del MDA se efectuó mediante la formación de derivados del ácido tiobarbitúrico¹⁸. El NO fue cuantificado como nitrito, utilizando el ensayo de diazotización (reacción de Griess), previa reducción de los nitratos¹⁹. El AU, glicemia basal, TG, CT y HDL-c, fueron determinados por métodos enzimáticos colorimétricos, empleando kits comerciales (Human Gesellschaft für Biochemica und Diagnostica mbH). Se utilizaron como valores de referencia: glicemia

basal: < 100 mg/dl; TG: <100 mg/dl; CT: <170 mg/dl y HDLc >40 mg/dl. Todas las muestras fueron procesadas en el laboratorio clínico del Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez" (CIEM). Este protocolo cumplió con las pautas señaladas en la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité de bioética del CIEM de La Universidad del Zulia en Maracaibo, Venezuela.

Análisis Estadístico

Todos los resultados obtenidos de la investigación fueron analizados con el programa SPSS para Windows, versión 17 (Chicago, Illinois). Para el análisis descriptivo se utilizaron las medidas de tendencia central y de dispersión: media y error estándar (EE). La distribución de las variables cuantitativas se comprobó a través de la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para la comparación de los grupos se utilizó la prueba ANOVA de un factor (Tukey b post hoc). Por otra parte, la correlación entre las variables se analizó mediante la prueba de correlación de Pearson considerándose significativa a valores de $p < 0,05$.

La Tabla 1 presenta la distribución de los 452 sujetos integrantes de la muestra considerando su estado nutricional y género.

	Normal	%	Sobrepeso	%	Obesidad	%	Total	%
Masculino	136	30,1	51	11,3	41	9,1	228	50,4
Femenino	133	29,4	53	11,7	38	8,4	224	49,6
Total	269	56,9	104	23,0	79	17,5	452	100

En la Tabla 2 se observan las características antropométricas, bioquímicas y clínicas según el estado nutricional de los sujetos estudiados. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a las variables talla y G Basal entre los grupos, sin embargo, si se obtuvieron diferencias significativas entre individuos normales, con sobrepeso y obesos referentes no solo a los parámetros antropométricos

sino además para las variables TG, HDLc, TAS y TAD, presentando los sujetos con sobrepeso y obesidad valores menores de HDLc pero superiores de TG, TAS y TAD. Adicionalmente, los resultados arrojaron diferencias significativas entre el grupo de normales y obesos en cuanto a la edad y al CT, mostrando los obesos valor menor para la edad pero superior para el CT.

	Todos (n= 452)	Normales (n=269)	Sobrepeso (n=104)	Obesos (n=79)
Edad (años)	12,6 ± 0,09	12,8 ± 0,12 ^a	12,1 ± 0,20 ^a	12,0 ± 0,20 ^a
Peso (kgs)	52,0 ± 0,71	45,7 ± 0,64 ^a	55,0 ± 1,20 ^{a,b}	69,7 ± 1,91 ^{a,b}
Talla (mts)	1,5 ± 0,01	1,6 ± 0,01	1,5 ± 0,01	1,5 ± 0,01
IMC (kg/mts ²)	21,7 ± 0,22	18,8 ± 0,13 ^a	23,4 ± 0,20 ^{a,b}	29,2 ± 0,46 ^{a,b}
CC (cms)	74,8 ± 0,61	67,8 ± 0,50 ^a	79,2 ± 0,84 ^{a,b}	93,0 ± 1,13 ^{a,b}
G Basal (mg/dl)	83,2 ± 0,45	83,5 ± 0,61	82,7 ± 0,91	82,8 ± 0,93
CT (mg/dl)	150,9 ± 1,41	146,6 ± 1,77 ^a	156,0 ± 3,00 ^a	158,6 ± 3,40 ^a
TG (mg/dl)	84,0 ± 2,14	75,2 ± 2,27 ^a	88,7 ± 4,00 ^{a,b}	107,8 ± 7,23 ^{a,b}
HDLc (mg/dl)	40,2 ± 0,43	41,0 ± 0,53 ^c	40,3 ± 0,91 ^b	36,91 ± 1,02 ^{b,c}
TAS (mm Hg)	103,8 ± 0,64	101,0 ± 0,78 ^a	105,0 ± 1,11 ^{a,b}	112,0 ± 1,70 ^{a,b}
TAD (mm Hg)	66,0 ± 0,43	64,0 ± 0,52 ^a	67,0 ± 0,80 ^{a,b}	71,0 ± 1,12 ^{a,b}

IMC= Índice de Masa Corporal; CC= Circunferencia de Cintura; G Basal= Glicemia basal; CT= Colesterol Total; TG= Triacilglicéridos; HDLc= Lipoproteína de alta densidad; TAS= Tensión Arterial Sistólica; TAD= Tensión Arterial Diastólica.

Valores expresados como promedio ± EE

a= Diferencia significativa entre normales con sobrepeso y con obesos ($p < 0,05$)

b= Diferencia significativa entre sobrepeso y obesos ($p < 0,05$)

c= Diferencia significativa entre normales y obesos ($p < 0,05$)

La Tabla 3 presenta las características bioquímicas y clínicas según el género de los niños y adolescentes con IMC normal, sobrepeso y obesidad, observándose en los de IMC normal diferencias significativas entre masculinos y femeninos para las variables CT, TG, TAS y TAD, donde so-

lamente los niveles de CT y TG fueron inferiores en el sexo masculino. En los niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad se encontraron diferencias significativas para la G Basal y TAD entre varones y hembras con sobrepeso, los valores mayores correspondieron a los varones.

Tabla 3. Características bioquímicas y clínicas según género y estado nutricional

	Todos (n= 269)	Masculinos (n=136)	Femeninos (n=133)	p
IMC Normal				
G Basal (mg/dl)	83,5 ± 0,61	84,3 ± 0,88	82,8 ± 0,83	0,23
CT (mg/dl)	146,6 ± 1,77	140,1 ± 2,54	153,2 ± 2,35	0,001
TG (mg/dl)	75,2 ± 2,27	66,0 ± 2,90	84,8 ± 3,32	0,001
HDLc (mg/dl)	41,0 ± 0,53	41,2 ± 0,82	41,0 ± 0,75	0,82
TAS (mm Hg)	101,0 ± 0,78	104,0 ± 1,15	98,0 ± 1,02	0,001
TAD (mm Hg)	64,0 ± 0,52	65,0 ± 0,76	63,0 ± 0,71	0,01
Sobrepeso				
G Basal (mg/dl)	82,7 ± 0,91	84,8 ± 1,27	80,7 ± 1,26	0,023
CT (mg/dl)	156,0 ± 3,00	154,6 ± 4,59	157,2 ± 3,93	0,700
TG (mg/dl)	88,7 ± 4,00	90,4 ± 5,93	87,1 ± 5,40	0,700
HDLc (mg/dl)	40,3 ± 0,91	39,2 ± 1,36	41,3 ± 1,20	0,240
TAS (mm Hg)	105,0 ± 1,10	107,0 ± 1,45	104,0 ± 1,56	0,120
TAD (mm Hg)	67,0 ± 0,80	68,9 ± 1,12	66,0 ± 1,10	0,020
Obesos				
G Basal (mg/dl)	82,8 ± 0,93	83,8 ± 1,42	81,9 ± 1,19	0,32
CT (mg/dl)	158,6 ± 3,40	162,5 ± 4,6	154,5 ± 5,00	0,24
TG (mg/dl)	107,8 ± 7,23	110,6 ± 10,69	104,7 ± 9,70	0,68
HDLc (mg/dl)	36,91 ± 1,02	36,0 ± 1,27	37,9 ± 1,61	0,035
TAS (mm Hg)	112,0 ± 1,70	114,0 ± 2,10	110,0 ± 2,70	0,26
TAD (mm Hg)	71,0 ± 1,12	73,0 ± 1,53	69,0 ± 1,58	0,7

G Basal= Glicemia basal; CT= Colesterol Total; TG= Triacilglicéridos; HDLc= Lipoproteína de alta densidad; TAS= Tensión Arterial Sistólica; TAD=Tensión Arterial Diastólica.

Valores expresados como promedio ± EE

En la Tabla 4 se muestra la distribución de las concentraciones séricas de AU, MDA y NO según el estado nutricional de los sujetos estudiados, observándose diferencias significativas entre normales y obesos y entre sobrepeso y obesos para los valores de NO, encontrándose los valores más elevados en los individuos obesos. Así mismo, se obtuvieron diferencias significativas entre los individuos normales y obesos para los valores de AU, ubicándose los valores más elevados en los sujetos con obesidad.

Tabla 4. Concentraciones séricas de AU, MDA y NO según estado nutricional

	Normales (n=269)	Sobrepeso (n=104)	Obesos (n=79)
AU (mg/dl)	3,5 ± 0,09 ^a	3,8 ± 0,13	4,0 ± 0,14 ^a
MDA (µM)	1,5 ± 0,09	1,3 ± 0,11	1,3 ± 0,19
NO (µM)	23,9 ± 0,54 ^a	25,5 ± 0,78 ^b	30,1 ± 0,98 ^{a,b}

AU= Ácido Úrico; MDA= Malondialdehído; NO= Óxido nítrico.

Valores expresados como promedio ± EE

a= Diferencia significativa entre normales y obesos (p<0,05)

b= Diferencia significativa entre sobrepeso y obesos (p<0,05)

La Tabla 5 muestra las concentraciones séricas de AU, MDA y NO según género y estado nutricional, evidenciándose solo para el AU diferencias significativas entre varones y hembras en el grupo de sujetos normales, ubicándose el valor más elevado en los individuos de género masculino. Sin embargo, al comparar los resultados obtenidos para el mismo género según su estado nutricional, se encontró diferencia significativa tanto para el AU como para el NO entre individuos normales y obesos del género femenino, correspondiendo los valores más elevados a los obesos. De igual forma se observó con respecto al NO, diferencia significativa entre sujetos varones con diferente estado nutricional, presentando siempre el grupo de obesos niveles mayores de esta variable.

Tabla 5. Concentraciones séricas de AU, MDA y NO según género y estado nutricional

	Masculinos (n=228)	Femeninos (n=224)	p
Normales (n=269)	(n=136)	(n=133)	
AU (mg/dl)	3,9 ± 0,14	3,2 ± 0,08 ^c	0,001
MDA (µM)	1,6 ± 0,12	1,5 ± 0,16	0,622
NO (µM)	28,3 ± 0,82 ^a	24,1 ± 0,67 ^c	0,815
Sobrepeso (n=104)	(n=51)	(n=53)	
AU (mg/dl)	3,9 ± 0,21	3,6 ± 0,15	0,148
MDA (µM)	1,4 ± 0,18	1,2 ± 0,12	0,193
NO (µM)	24,8 ± 1,09 ^b	26,3 ± 1,20	0,336
Obesos (n=79)	(n=41)	(n=38)	
AU (mg/dl)	4,1 ± 0,23	3,8 ± 0,14 ^c	0,300
MDA (µM)	1,5 ± 0,33	1,0 ± 0,16	0,205
NO (µM)	31,0 ± 1,26 ^{a,b}	29,1 ± 1,51 ^c	0,337

AU= Ácido Úrico; MDA= Malondialdehído; NO= Óxido nítrico.

Valores expresados como promedio ± EE

a=Diferencia significativa entre normales y obesos masculinos (p<0,05)

b=Diferencia significativa entre sobrepeso y obesos masculinos (p<0,05)

c= Diferencia significativa entre normales y obesos femeninos (p<0,05)

La tabla 6 evidencia los coeficientes de correlación biviada de Pearson de los niños y adolescentes estudiados, donde se observa que el NO presentó correlación positiva significativa con las variables peso, IMC, CT, TG y CC, mientras que se en-

contró correlación negativa con la G Basal. Con respecto al AU, se evidenció correlación positiva con las variables peso, talla, IMC, CC, TAS y TAD, y correlación inversa con el CT. El MDA no se correlacionó con ninguna de las variables.

Tabla 6. Coeficientes de correlación biviada de Pearson de los niños y adolescentes estudiados

	NO		MDA		AU	
	r ²	p	r ²	p	r ²	p
Peso (kgs)	0,146	0,004	0,000	0,993	0,263	0,000
Talla (mts)	-0,083	0,103	0,098	0,055	0,258	0,000
IMC (kg/mts ²)	0,262	0,000	-0,065	0,206	0,165	0,000
G Basal (mg/dl)	-1,170	0,022	0,028	0,581	0,069	0,142
CT (mg/dl)	0,172	0,001	0,045	0,380	-0,106	0,025
TG (mg/dl)	0,148	0,003	0,023	0,649	-0,031	0,508
HDLc (mg/dl)	-0,810	0,111	-0,150	0,770	-0,041	0,382
CC (cms)	0,242	0,000	-0,101	0,050	0,196	0,000
TAS (mm Hg)	0,081	0,111	-0,029	0,575	0,163	0,001
TAD (mm Hg)	0,071	0,165	-0,023	0,653	0,102	0,030

IMC= Índice de Masa Corporal; G Basal= Glicemia Basal; CT= Colesterol Total; TG= Triacilglicéridos; HDLc= Lipoproteína de alta densidad; CC= Circunferencia de Cintura; TAS= Tensión Arterial Sistólica;

TAD= Tensión Arterial Diastólica.

n= 452

Discusión

En el presente estudio la evaluación de marcadores biológicos que determinan tanto la peroxidación lipídica (MDA) como la capacidad antioxidante (AU y NO) en niños y adolescentes de ambos sexos y con diferente estado nutricional antropométrico: eutróficos, sobrepeso y obesos; evidencia en los niños obesos un aumento en los niveles plasmáticos de NO y AU, sin diferencias en los niveles de MDA.

El MDA constituye un parámetro de oxidación, pues es un indicador del contenido de lípidos peroxidados de las membranas y de las LDL, por lo que permite evaluar la presencia de estrés oxidativo. La presente investigación no evidenció incremento de la peroxidación, debido a que los niveles de MDA fueron similares en los tres grupos estudiados (eutróficos, sobrepeso y obesos), lo cual coincide con lo reportado en niños y adolescentes obesos, con y sin

intolerancia a la glucosa, en los cuales no se observó daño oxidativo a lípidos, probablemente debido a la presencia en cantidad suficiente de antioxidantes no enzimáticos en plasma (α -tocoferol) y a los niveles elevados del antioxidante glutatión, sugiriendo la posible existencia de mecanismos compensatorios que evitarían los procesos oxidativos²⁰.

De forma similar, un estudio en jóvenes de 10 a 18 años no reportó diferencias significativas para el MDA entre sexos, así como tampoco entre sujetos normales, con sobrepeso y obesos antes y después de ajustar para edad y sexo, pudiendo solo observar correlación entre esta variable y la adiposidad regional determinada por la CC²¹. Sin embargo, contrariamente varias investigaciones han encontrado que el MDA está significativamente elevado en niños con obesidad^{12,22,23}, con variedad de correlaciones con el perfil lipídico.

Con respecto al AU, sus niveles estuvieron incrementados en niños y adolescentes con obesidad. Estos resultados se asemejan a los encontrados en niños y adolescentes con obesidad severa^{12,24} y en niños obesos prepúberes²⁵, en estos últimos además se observó una correlación positiva entre el AU e indicadores de adiposidad general (IMC), adiposidad regional (CC), TG, TAS y TAD pero negativa con la HDLc; variables consideradas para niños y adolescentes y para adultos como los principales componentes del síndrome metabólico. De manera semejante, el presente estudio mostró correlación positiva entre el AU y las variables peso, talla, IMC, CC, TAS y TAD, pero inversa con el CT.

El incremento de los niveles de AU puede ser el resultado de una sobreproducción o de una baja excreción, vinculándose su aumento con dietas ricas en ácidos nucleídos, con una función renal comprometida y con insulinoresistencia (IR). Si bien, los niveles más altos de AU observados en niños obesos podría ser la consecuencia de una dieta rica en purinas, parece ser más bien el resultado de la combinación de un IMC elevado y de trastornos metabólicos (hiperinsulinemia, IR y dislipidemia) asociados a la obesidad. La insulina incrementa la reabsorción de sodio y de AU, por ello en presencia de IR los niveles de AU podrían incrementarse^{25,26}. Por otra parte, en niños eutróficos, el AU se incrementa al final de la adolescencia por disminución del aclaramiento renal, sin embargo en niños obesos esto ocurre al inicio de la pubertad observándose incremento progresivo del AU a medida que avanza la pubertad, el cual podría en parte deberse a una sobreproducción de AU²⁷.

Un mecanismo potencial para explicar el incremento en los niveles plasmáticos de AU es el aumento intracelular de adenosina derivada de la elevada concentración de AMP asociada al aumento de la síntesis de acil CoA en tejidos periféricos²⁸. A este respecto proponen que al inicio de la obesidad el incremento de AU está relacionado con la elevación de ácidos grasos libres plasmáticos causantes de la inhibición del transportador de ADP del citosol a la

matriz mitocondrial y desde este compartimento, el transporte de ATP hacia el citosol. Esta inhibición tiene como resultado la disminución del ATP y acumulación del ADP en el citosol; en consecuencia la adenilato cinasa utilizaría dos moléculas de ADP para generar una de ATP y otra de AMP. El incremento de esta última, en el citosol conduce a su defosforilación y formación de adenosina y posteriormente de AU²⁵.

Otro aspecto necesario a considerar sobre el AU, es su papel como antioxidante u oxidante, funciones que parecen estar directamente relacionadas con la concentración y microambiente químico donde se encuentre. Al AU corresponde aproximadamente la mitad de la capacidad antioxidante del plasma humano y sus propiedades son tan poderosas como las del ácido ascórbico. Se le atribuye, la facultad de inactivar al peroxinitrito y evitar el desacoplamiento de la NO sintasa; así como la oxidación de la LDL por acción de metales de transición, nitración de proteínas y oxidación de lípidos y proteínas; acciones con efectos protectores contra enfermedades cardiovasculares, cáncer y envejecimiento²⁹.

Sin embargo, a nivel del adipocito activaría a la NADPH oxidasa incrementando la formación de ROS y estos los procesos inflamatorios. A nivel de las células de la musculatura lisa podría activar la vía de NF- κ B y MAPK aumentando la producción de ciclooxigenasa y proteína quimiotáctica de monocitos. Su incremento en plasma y en células endoteliales se ha asociado a disminución de la biodisponibilidad (al parecer por mecanismos que afectan su síntesis) del NO de forma dosis dependiente. Es evidente que no existe una explicación simple para la dualidad sobre sus efectos protectores o patogénicos por lo que se hacen necesarios más estudios en este sentido²⁹.

Al evaluar al NO, se encontraron niveles superiores en el grupo de obesos aun después de agrupar por sexo y se correlacionó de forma positiva con el peso, IMC, CC, CT y TG e inversa con G basal. Si bien la determinación de la producción de NO "in vivo" es difícil ya que se oxida rápidamente, puede ser obtenida por la medición de indicadores cuantitativos indirectos de su síntesis como son el nitrito (NO_2^-) y el nitrato (NO_3^-) presentes en el plasma humano. Por otra parte, se han reportado datos contradictorios sobre su metabolismo en la obesidad y sus complicaciones, asociándose niveles más bajos de los marcadores de la formación de NO en sujetos obesos con síndrome metabólico (SM)³⁰ y en la obesidad infantil³¹. Sin embargo, también se han encontrado evidencias que apuntan hacia una relación entre niveles séricos elevados de metabolitos del NO y el grupo de componentes del SM en estudios epidemiológicos tanto en adultos como en niños y adolescentes^{32,33}.

Aunado a lo anterior, se ha reportado incremento del metabolismo de los parámetros plasmáticos del NO en niños obesos, principalmente en presencia de un grupo de factores tradicionales de riesgo metabólico, además de una

relación positiva entre los TG, TAS, TAD, indicadores antropométricos de obesidad general y regional con marcadores de la síntesis del NO (NO_2^-) e inversa con la HDLc.²⁴ y correlación positiva del NO con el peso, talla, IMC, CT y TG³⁴. En concordancia con estos resultados, en la presente investigación no solo se observaron niveles superiores de NO en niños y adolescentes obesos, sino también una correlación positiva con el peso, talla, IMC, CC, CT y TG, algunos de los cuales son considerados componentes del SM.

El incremento en la producción de NO, estaría ocurriendo en etapas tempranas de la obesidad²⁴ y está relacionado con el riesgo metabólico³³. Además las discrepancias reportadas en cuanto a los niveles de NO en la obesidad, podrían ser atribuidas a la edad, ya que la pubertad modifica los factores de riesgo metabólico. El promedio de edad de los sujetos incluidos en la presente investigación como los que conforman la muestra de Codoñer-Franch y col²⁴ es menor que el de los incluidos en el estudio de Gruber y col.³¹ Podría ser que en las etapas iniciales, ocurra un incremento compensatorio de la síntesis de NO debido a una respuesta adaptativa temprana por regulación en alta (upregulation) de la NO sintasa endotelial (eNOS).

Adicionalmente, la diferenciación de los adipocitos en la obesidad, incrementa la expresión de la NO sintasa inducible (iNOS) que puede conducir a una generación mayor de NO. La expresión de iNOS puede considerarse como un aspecto de la inflamación crónica asociada a la obesidad. En este orden de ideas algunas citoquinas pro-inflamatorias como el TNF- α se han asociado positivamente con marcadores de la formación de NO (NO_3^-), por lo tanto cambios en la síntesis de NO pueden producirse debido a las complejas interacciones entre los factores que regulan la expresión y actividad de las NOS y que pueden ser diferentes en el transcurso de la obesidad^{24,35}.

Por otra parte, el NO y sus donadores han demostrado poseer una capacidad auto inhibitoria de la NOS a través de la unión a sitios específicos de la enzima, sin embargo una concentración marcadamente baja ($10 \mu\text{mol/L}$) es requerida para inhibir las NOS constitutivas (cNOS) mientras que la iNOS necesita concentraciones más altas ($50\text{-}100 \mu\text{mol/L}$). Un incremento del NO por acción de la iNOS in vivo inhibiría la cNOS. Los niveles fisiológicos bajos producidos por la cNOS logran mantener suprimida la inducción de la iNOS y los inductores de iNOS pueden regular en baja la actividad de la cNOS, lo cual reduce la concentración intracelular de NO por debajo de un umbral facilitando la inducción de la iNOS. En la obesidad, IR, DM2 y SM, considerados como estados proaterogénicos y de inflamación de bajo grado, ocurre incremento de citoquinas como el TNF- α e IL-1, las cuales ocasionan inducción de la iNOS³².

A bajas concentraciones el NO intracelular puede funcionar como antioxidante a través de la terminación de las reacciones de propagación con radicales lipídicos (L^* , LO^* ,

LOO^*) resultando en la formación de productos nitrogenados secundarios menos reactivos, que pueden descomponerse, sufrir re-arreglos, disociarse y reaccionar con el NO o hidrolizarse a LOOH y NO_2^- . A través de estas acciones, el NO suprime la generación de productos que son quimiotácticos de monocitos y por lo tanto puede ser considerado antiinflamatorio y potencialmente antiaterosclerótico³⁶.

Por el contrario, en condiciones en las cuales los niveles de NO están elevados (generalmente después de la inducción de iNOS), reacciona con el ion radical superóxido ($\text{O}_2^{\bullet-}$) para formar peroxinitrito ($\text{ONOO}^-/\text{ONOOH}$), reacción que puede ser considerada como de eliminación del $\text{O}_2^{\bullet-}$ e incluso de acción antioxidante. En la mitocondria el NO se une a la citocromo oxidasa, inhibiendo la respiración celular e incrementando el $\text{O}_2^{\bullet-}$, aumentando potencialmente la generación de peroxinitrito. Esta molécula es capaz de inactivar a la Mn-superoxido dismutasa, generando aun mas $\text{O}_2^{\bullet-}$ para reaccionar con el NO, convirtiéndose en una espiral auto-catalítica que incrementa la formación de peroxinitrito. Su ruptura homolítica produce $\bullet\text{OH}$ y $\bullet\text{NO}_2$ que pueden ocasionar otros eventos oxidativos³⁶.

La formación de peroxinitrito además de ocasionar pérdida de la bioactividad del NO posee efectos citotóxicos diversos, Puede oxidar moléculas con grupos tiol, como la cisteína, glutatión y proteínas que los contengan, con la consecuente modificación oxidativa de proteínas, inhibición de la respiración mitocondrial y de otras enzimas. También es capaz de inactivar canales iónicos, la bomba de Na^+/K^+ e inactivar a la gliceraldehido-3-fosfato deshidrogenasa entre otras. Adicionalmente puede oxidar a la tetrahidrobiopterina, necesaria para la síntesis de NO, desacoplando la NOS y produciendo aun mas $\text{O}_2^{\bullet-}$. Extracelularmente es capaz de mediar la peroxidación de lípidos de diferentes clases y de carbohidratos. También es capaz de reaccionar con el CO_2 , generando nitrosoperoxycarbonato que puede oxidar otros sustratos o sufrir re-arreglos para luego generar más radicales libres³⁶.

En conclusión y de acuerdo a los resultados obtenidos, este estudio sugiere que en los niños obesos el incremento del NO y AU son eventos tempranos asociados con el estrés oxidativo y la inflamación, interrelaciones que pueden jugar un papel importante en el inicio de la aterosclerosis a temprana edad.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Sobre peso y obesidad infantiles. Disponible en <http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/es/>.
2. Must A, Jacques P, Dallal G, Bajema C, Dietz W. Long term morbidity and mortality of overweight adolescents: a follow up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med* 1992; 327:1 350-5.
3. Freedman D, Khan L, Dietz W, Srinivasan S, Berenson G. Relationship of childhood obesity to coronary Heart disease risk factors in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 2001; 108: 712-8
4. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. 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
5. Barja S, Arteaga A, Acosta AM, Hodgson MI. Resistencia insulínica y otras expresiones del síndrome metabólico en niños obesos chilenos. *Rev Méd Chile* 2003; 131: 259-68
 6. Arnaiz P, Acevedo M, Barja S, Berríos X, Guzmán B, Bambs C, Ferreiro M, Carvajal J, Cassis B, Navarrete C. Arterioesclerosis subclínica, factores de riesgo cardiovascular clásicos y emergentes en niños obesos chilenos. *Rev Chil Pediatr* 2007;78(2):135-142.
 7. Yang RL, Shi YH, Hao G, Li W, Le GW. Increasing Oxidative Stress with Progressive Hyperlipidemia in Human: Relation between Malondialdehyde and Atherogenic Index. *J Clin Biochem Nutr* 2008;43:154-158.
 8. Pan HZ, Zhang L, Guo MY, et al. The oxidative stress status in diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *Acta Diabetol* 2010;47:71-76.
 9. Wang H, Li H, Hou Z, Pan L, Shen X, Li G. Role of oxidative stress in elevated blood pressure induced by high free fatty acids. *Hypertens Res* 2009;32(2):152-158.
 10. Perticone F, Ceravolo R, Candigliota M, Ventura G, Lacopino S, Sinopoli F, Mattioli P. Obesity and body fat distribution induce endothelial dysfunction by oxidative stress: protective effect of vitamin C. *Diabetes* 2001;50(1):159-65.
 11. Vincent H, Taylor A. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *Int J Obes(Lond)* 2006;30(3):400-408.
 12. Codoñer-Franch P, Boix-García L, Simó-Jordá R, Del Castillo-Villaescusa C, Maset-Maldonado J, Valls-Bellés V. Is obesity associated with oxidative stress in children?. *Int J Pediatr Obes* 2010;5(1):56-63.
 13. Atabek ME, Vatanshev H, Erkul I. Oxidative stress in childhood obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17(8):1063-1068.
 14. Ozgen IT, Tascilar ME, Bilir P, Boyraz M, Guncikan MN, Akay C, Dunderoz R. Oxidative stress in obese children and its relation with insulin resistance. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012;25(3-4):261-266.
 15. Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Giustarini D and Milzani A. Biomarkers of Oxidative Damage in Human Disease [Review]. *Clinical Chemistry* 2006; 52:169-76.
 16. Stocker R, Keaney JF Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis [Review]. *Physiol Rev* 2004;84:1381-478.
 17. Giordano F. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. *J Clin Invest* 2005. 115(3):500-508.
 18. Draper H, Squires E, Mahmoodi H, Wu J, Agarwal S, Hadley M. A comparative evaluation of thiobarbituric acid methods of the determination of malondialdehyde in biological materials. *Free Radic Biol Med* 1993;15:353-63.
 19. Archer S. Measure of nitric oxide in biological model. *FASEB J* 1993;7:340-60.
 20. González C, Yeste D; Martin-Gallan P, Domínguez C, Gussinyer, Clemente M, Albisu M, Carrascosa A. XXIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Estudio del estrés oxidativo en niños y adolescentes obesos con y sin intolerancia a la glucosa. *An Pediatr (Barc)* 2007;66(1):93-143.
 21. Kelishadi R, Sharifi M, Khosravi A, Adeli K. Relationship Between C-Reactive Protein and Atherosclerotic Risk Factors and Oxidative Stress Markers Among Young Persons 10-18 Years Old. *Clinical Chemistry* 2007;53(3):456-464.
 22. Lima S, Arrais R, Almeida M, Souza Z, Pedrosa L. Plasma lipid profile and lipid peroxidation in overweight or obese children and adolescents. *J Pediatr. (Rio J)* 2004;80(1):23-28.
 23. Erdev S, Dallar Y, Yilmaz F, Topkaya C. Increased Oxidative Stress In Obese Children. *Journal of Ankara University Faculty of Medicine* 2007; 60(1):26-30.
 24. Codoñer-Franch P, Tavarez-Alonso S, Murria-Estal R, Megias-Vericat J, Tortajada-Girbes 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.
 25. Gil-Campos M, Aguilera C, Cañete R, Gil A. Uric acid is associated with features of insuline resistance syndrome in obese children at prepubertal stage. *Nutr Hosp* 2009;24(5):607-613.
 26. Alderman M. Uric acid and cardiovascular risk. *Current Opinion in Pharmacology* 2002;2:126-130.
 27. Garbagnati E. Urate changes in lean and obese boys during pubertal development. *Metabolism* 1996;45:203-205.
 28. Bakker S, Gans R, ter Maaten J, Teerlink T, Westerhoff H, Heine R. The potential role of adenosine in the pathophysiology of the insulin resistance syndrome. *Atherosclerosis* 2001;155:283-290.
 29. So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *The Journal of Clinical Investigation* 2010;120(6):1791-1799.
 30. Gomes V, Casella-Filho A, Chagas A, Tanus-Santos J. Enhanced concentrations of relevant markers of nitric oxide formation after exercise training in patients with metabolic syndrome. *Nitric Oxide* 2008;19:345-50.
 31. Gruber H, Mayer C, Mangge H, Fauler G, Grandits N, Wilders-Truschig M. Obesity reduces the bioavailability of nitric oxide in juveniles. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:826-31.
 32. Zahedi Asl S, Ghasemi A, Azizi F. Serum nitric oxide metabolites in subjects with metabolic syndrome. *Clin Biochem* 2008;41:1342-7.
 33. Ghasemi A, Zahediasl S, Azizi F. Nitric oxide and clustering of metabolic syndrome components in pediatrics. *Eur J Epidemiol* 2010;25:45-53.
 34. Choi JW. Enhanced nitric oxide production is closely associated with serum lipid concentrations in adolescents. *Clin Chem Acta* 2004;347:151-6.
 35. Codoñer-Franch P, Valls-Bellés V, Arilla-Codoñer A, Alonso-Iglesias E. Oxidant mechanisms in childhood obesity: the link between inflammation and oxidative stress. *Translational Research* 2011;158(6):369-384
 36. Lubos E, Handy D, Loscalzo J. Role of oxidative stress and nitric oxide in atherothrombosis. *Front Biosci* 2009;13:5323-5344