

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO

Colegio de Postgrados

Variaciones de Grasa Corporal, Leptina, y Neuropéptido Y en Sujetos con exceso de peso sometidos a Régimen Dietético Hipocalórico

Bella Yalila López Silva

Tesis de grado presentada como requisito para la obtención del título de
Master en Alimentos y Nutrición

Quito, mayo de 2006

Universidad san Francisco de Quito

Colegio de Postgrados

HOJA DE APROBACIÓN DE TESIS

**Variaciones de Grasa Corporal, Leptina, y Neuropeptido Y en
Sujetos con exceso de peso sometidos a Régimen Dietético
Hipocalórico**

Dra. Bella López

Manuel Baldeón, Ph.D.
Director de la Maestría en
Alimentos y Nutrición, y
Director de Tesis

.....

Miguel Pasquel, MD
Miembro de Comité de Tesis

.....

José Castro, MSc.
Miembro de Comité de Tesis

.....

Michael Koziol, Phil
Decano del Colegio de Agricultura
Alimentos y Nutrición

.....

Quito, mayo de 2006

Universidad san Francisco de Quito

Colegio de Postgrados

HOJA DE APROBACIÓN DE TESIS

**Variaciones de Grasa Corporal, Leptina, y Neuropéptido Y en
Sujetos con exceso de peso sometidos a Régimen Dietético
Hipocalórico**

Dra. Bella López

Manuel Baldeón, Ph.D.

Director de la Maestría en Alimentos y Nutrición, y
Director de Tesis

.....

Miguel Pasquel, MD.

Miembro de Comité de Tesis

.....

José Castro, MSc.

Miembro de Comité de Tesis

.....

Michael Koziol, Phil.

Decano del Colegio de Agricultura
Alimentos y Nutrición

.....

Victor Viteri Breedy, Ph.D.

Decano del Colegio de Postgrados

.....

Quito, mayo de 2006

Dedicatoria

A Dios, mi fuerza espiritual que guía mi camino por el sendero del bien la verdad y la justicia y a mi amado Juan por su apoyo constante y persistente, por estar siempre a mi lado y por creer en mí.

Agradecimiento

Particular mente a mi familia y mis amigos que siempre creyeron en mi capacidad. A mis profesores por compartir desinteresadamente conmigo sus conocimientos y experiencias, y a esta mi querida universidad por elevar mi calidad humana y profesional

Resumen:

El exceso de peso, un problema de salud pública mundial, asociado con las principales causas de morbilidad y mortalidad. Su patogenia implica factores genéticos, y ambientales. El exceso de peso ocurre por una alteración del balance energético, el que requiere de la coordinación de varios sistemas como el nervioso, endocrino, metabólico e inmune que regulan la ingesta de alimentos y controlan el gasto energético.

En el balance energético intervienen moléculas como la leptina y el neuropéptido Y, la primera es producida entre otros por el adiposito, y actúa a nivel central estimulando las vías catabólicas e inhibiendo las anabólicas, y su concentración varía de acuerdo a las reservas grasas de cuerpo, mientras que la segunda depende de la señal enviada por la leptina al hipotálamo y estimula el consumo de alimentos. Así cuando las reservas grasas son altas la leptina envía una señal negativa para que NPY disminuya y por ende la ingesta de alimentos.

Siendo el tratamiento del exceso de peso complicado y con una tasa de éxito baja. Este estudio pretende conocer las variaciones bioquímicas de LEPTINA Y NPY, monitorizados por el método de ELISA, en relación con las variaciones de los porcentajes de grasa corporal (medida por Bioimpedancia) en pacientes con exceso de peso a lo largo del tratamiento con dieta hipocalórica.

Resultados: En la primera fase disminuyeron el IMC, peso, grasa y leptina significativamente ($P < 0.001$), mientras NPY subió. Para la segunda fase el IMC, peso, grasa y NPY disminuyeron, mientras que leptina se incrementó

Conclusiones: El incremento de leptina se ha asociados a leptinorresistencia, lo que se relaciona con el “efecto Plateau” observado durante la pérdida de peso. La pérdida de respuesta a la leptina ayudaría al ahorro de energía que limita la futura pérdida de peso.

Abstract

Overweight and obesity are alterations in the control of energy balance, which is primarily regulated by leptin and neuropeptide Y (NPY). Leptin decreases food intake and increases energy expenditure while NPY stimulates food intake. Due to the important role of leptin and NPY, serum concentrations of leptin and NPY in 11 volunteer women with excess weight subjected to a hypo-caloric diet were studied for 6 months.

Results: during the first 3 months of treatment, there was a decrease in the mean of body mass index (BMI), fat mass (FM), lean mass (LM), and leptin while there was an increase in NPY. However, during the second 3 months of the study, BMI and FM continued decreasing, while leptin and LM increased. Leptin increase in the second half of the study was accompanied with a decrease in the serum levels of NPY. The ratio of leptin/FM also increased indicating a higher leptin production per unit of FM.

Conclusions: there were variations in leptin and NPY concentrations during the treatment period. Initially, decreases in FM were accompanied with decreased leptin and increased NPY. However, further decreases in FM did not result in lower leptin levels on the contrary an increment was observed. Increased leptin has been associated with leptin resistance, and this could be associated with the “plateau effect” observed during weight loss. Lack of response to leptin can save energy expenditure limiting further decreases in weight.

Tabla de Contenido

Capítulo 1

- 1.1 Introducción
- 1.2 Marco de Referencia para el estudio
 - 1.2.1 Exceso de peso a nivel mundial y riesgo asociado
 - 1.2.2 Exceso de peso en el Ecuador
 - 1.2.3 Variación de los patrones de exceso de peso
 - 1.2.4 Costo económico y sico-social del sobrepeso y la obesidad
 - 1.2.5 Etiología de la obesidad
 - 1.2.5.1 Factores medio ambientales
 - 1.2.5.1.1 Transición alimentaria
 - 1.2.5.2 Factores genéticos implicados en la obesidad
 - 1.2.5.3 Factores genéticos adaptativos
 - 1.2.6 Fisiopatología del exceso de Peso
 - 1.2.6.1 Balance Energético
 - 1.2.6.1.1 Ingesta
 - 1.2.6.1.1.1 Hambre
 - Saciedad
 - Niveles del proceso de Ingesta
 - Sistemas que intervienen en el proceso de saciedad
 - Sistema Central de la Saciedad
 - Sistema periférico de la saciedad
 - Sistema de Señalización que regula la ingesta
 - Leptina
 - Neuropéptido Y
 - Factores de los alimentos que influyen sobre la ingesta
 - 1.2.6.1.2 Gasto Energético
 - 1.2.6.1.3 Reserva Energética
 - 1.2.6.1.3.1 Tejido Adiposo Pardo
 - 1.2.6.1.3.2 Tejido Adiposo Blanco
 - 1.2.6.1.3.3 Adipogénesis y Obesidad
 - 1.2.7 Clasificación del Exceso de Peso
 - 1.2.8 Evaluación, Manejo y Tratamiento del Exceso de Peso
 - 1.2.8.1 Evaluación
 - 1.2.8.2 Manejo y tratamientos
 - 1.2.8.2.1 Dietoterapia
 - 1.2.8.2.2 Actividad Física
 - 1.2.8.2.3 Terapia Conductual
 - 1.2.8.2.4 Farmacoterapia
 - 1.2.8.2.5 Tratamiento Quirúrgico
 - 1.3 Justificación del Estudio

Capítulo 2

- 2.1 Objetivo general
- 2.2 Objetivos Secundarios
- 2.3 Hipótesis

Capítulo 3

- 3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO
- 3.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO
- 3.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN
- 3.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
- 3.5 MATERIALES Y MÉTODOS
 - 3.5.1 Evaluación nutricional
 - 3.5.1.1 Determinación del estado nutricional
 - 3.5.1.1.1 Composición corporal
 - 3.5.1.1.2 Índice de masa corporal
 - 3.5.1.1.3 Contextura corporal
 - 3.5.1.2 Determinación de obesidad abdominal
 - 3.5.1.2.1 Circunferencia de la cintura
 - 3.5.1.3 Determinación de adiposidad
 - 3.5.1.3.1 Porcentaje de grasa corporal
 - 3.5.2 Evaluación clínica de los factores de riesgo cardiovascular
 - 3.5.2.1 Cálculo del porcentaje de riesgo cardiovascular a 10 años según la escala de Framingham
 - 3.5.2.2 Determinación de la presencia de riesgos mayores
 - 3.5.2.3 Categorización del riesgo cardiovascular
 - 3.5.2.4 Identificación clínica del síndrome metabólico
 - 3.5.3 Determinación de la presión arterial
 - 3.5.3.1 Técnica de medición de la tensión arterial
 - 3.5.4 Determinación del nivel de actividad física
 - 3.5.5 Evaluación de laboratorio del metabolismo glucídico y lipídico
 - 3.5.6 Tratamiento dietético hipocalórico
 - 3.5.7 Consejo sobre actividad física
 - 3.5.8 Evaluación hormonal
 - 3.5.8.1 Determinaciones hormonales
 - 3.5.8.1.1 Técnica de Inmunoensayo enzimático para **Leptina**
 - 3.5.8.1.2 Técnica de Inmunoensayo enzimático para **NPY**
- 3.6 ANALISIS ESTADÍSTICO
- 3.7 RESULTADOS
 - 3.7.1 POBLACION DE ESTUDIO
 - 3.7.2 EVALUACIÓN NUTRICIONAL
 - 3.7.2.1 Evaluación Inicial
 - 3.7.2.2 Evaluación del estado nutricional post intervención

- 3.7.2.2.1 Variación del IMC, y peso.
- 3.7.2.2.2 Relaciones entre peso y composición corporal
- 3.7.2.2.3 IMC, peso y componente corporal graso
- 3.7.2.2.4 Obesidad Abdominal
- 3.7.2.2.5 Relación perímetro de la cintura (obesidad abdominal) y perfil lipídico
- 3.7.3 INTERVENCIÓN
- 3.7.3.1 Evaluación de laboratorio glucídico y lipídico
- 3.7.3.2 Variaciones de la presencia de Síndrome Metabólico y Riesgo Cardiovascular
- 3.7.4 DETERMINACIONES HORMONALES
- 3.7.4.1 Mediciones de **Leptina**
- 3.7.4.2 Mediciones de **NPY**
- 3.7.4.3 Relaciones entre estado nutricional y hormonas
- 3.7.4.3.1 Relaciones entre concentraciones séricas de **Leptina** y variables antropométricas
- 3.7.4.3.2 Relación entre concentraciones séricas de Leptina y tejido graso
- 3.7.4.3.3 Relación hormonal por kilo de tejido graso
- 3.7.4.3.4 Relaciones entre concentraciones séricas de **Leptina** y **NPY**
- 3.7.4.3.5 Relaciones entre concentraciones séricas de **Leptina** y perfil lipídico
- 3.7.4.3.6 Relaciones entre concentraciones séricas de **NPY** y variables antropométricas.
- 3.8 DISCUSIÓN
- 3.9 CONCLUSIONES
- 3.10 SESGOS
- 3.11 RECOMENDACIONES
- 3.12 ANEXOS
- 3.13 REFERENCIAS

Lista de Cuadros

Cuadro N°

1. Prevalencia del sobrepeso y la obesidad en Ecuador
2. Transición Alimentaria: comparación entre Ecuador y el Mundo
3. Genes implicados en la Obesidad
4. Centros del hambre y la saciedad
5. Marcadores de Saciación y la saciedad
6. Péptidos que intervienen en la homeostasis energética
7. Neurotransmisores producidos por la vías aferentes
8. Variaciones de la grasa corporal por edad y sexo
9. Valores de porcentaje de grasa corporal según la SEEDO
10. Péptidos secretados por el tejido adiposo
11. Evaluación del grado de obesidad
12. Guía para elegir el tratamiento ó técnica terapéutica según el IMC
13. Dieta TLC (cambios terapéuticos en el estilo de vida)
14. Uso de drogas aprobadas por la FDA
15. Contextura Corporal
16. Diluciones para la curva estándar de leptina
17. Diluciones para la curva estándar de NPY

Lista de Tablas

Tabla N°

1. Características generales del grupo de estudio
2. Prevalencia de los factores de riesgo en los individuos
3. Variación de los promedios de los datos antropométricos durante la intervención
4. Datos promedio de laboratorio clínico de las participantes
5. Presencia de factores de riesgo cardiovascular
6. Determinaciones hormonales
7. Variaciones del IMC, peso, tejido graso, magro, leptina y NPY
8. Cantidad de Leptina y NPY producidos por kilo de tejido graso y magro.
9. Variación de peso durante el estudio
10. Variación del índice de masa corporal durante el estudio
11. Variación del perímetro de la cintura durante el estudio
12. Variación del porcentaje de grasa corporal durante el estudio
13. Variación del porcentaje de masa magra durante el estudio
14. Variación de los niveles de leptina durante el estudio
15. Variaciones de los niveles de NPY durante el estudio
16. Variación de los niveles de glucosa sanguínea durante el estudio
17. Variación del colesterol durante el estudio
18. Variación de los niveles plasmáticos del colesterol LDL durante el estudio
19. Variación de los niveles plasmáticos de triglicéridos durante el estudio
20. Variación de los niveles plasmáticos del colesterol HDL durante el estudio
21. Relaciones entre leptina y variables antropométricas por fases de estudio
22. Relaciones entre NPY, IMC y Leptina por fase de estudio

Lista de Gráficos

1. Variación del Índice de Masa Corporal durante el estudio
2. Variación del peso durante el estudio
3. Variación del porcentaje de grasa corporal durante el estudio
4. Variación del porcentaje de masa magra durante el estudio
5. Variación del peso de la masa grasa durante el estudio
6. Variación del peso de la masa magra durante el estudio
7. Relación entre peso de masa grasa e IMC
8. Relación entre peso de masa magra e IMC
9. Relación entre peso y masa grasa
10. Relación entre peso y masa magra
11. Variación del perímetro de la cintura durante el estudio
12. Relación entre perímetro de la cintura y peso
13. Relación entre perímetro de la cintura y porcentaje de grasa corporal
14. Relación entre perímetro de la cintura y niveles de triglicéridos plasmáticos
15. Relación entre perímetro de la cintura y niveles de colesterol LDL
16. Variación de los niveles de leptina durante el estudio
17. Comportamiento del Neuropeptido Y durante el estudio
18. Relación Leptina- Índice de masa corporal
19. Relación Leptina- Peso
20. Relación Leptina – Perímetro de la cintura
21. Relación Leptina – Peso de masa grasa
22. Relación Leptina – Tejido grasa
23. Relación Leptina – NPY
24. Relación NPY- Índice de Masa Corporal

Lista de Figuras y Diagramas

Figuras:

1. Núcleos cerebrales
2. Leptina

Diagramas:

1. Niveles del proceso de Ingesta
Sistema periférico de la saciedad

Capítulo 1

INTRODUCCION

La ingesta, el almacenamiento y el gasto de la energía que consumimos esta finamente regulado por el sistema nervioso, el sistema endocrino, metabólico y el sistema inmune

(1,2). En el sistema nervioso central (SNC) se encuentran los núcleos laterales hipotalámicos que regulan la sensación del hambre y los núcleos ventromediales hipotalámicos que regulan la saciedad. La estimulación de estos núcleos depende de estímulos nerviosos y hormonales. Una de las hormonas más importantes en la regulación del balance energético es la leptina (1,3). La leptina se produce principalmente en el adiposito maduro así como en el estomago, músculo esquelético, tejido mamario, la placenta y el cerebro (3). Los niveles de leptina liberados en la circulación sanguínea son proporcionales al contenido de grasa corporal y su ingreso al SNC está en relación directa con sus niveles plasmáticos (4,5). En las neuronas de los núcleos laterales y ventromediales del hipotálamo se encuentran los receptores para la leptina (6). En los núcleos laterales la leptina estimula el apetito ocasionando hiperfagia, mientras que en los núcleos ventromediales estimula la hipofagia (2,7).

Cuando la cantidad de energía almacenada en forma de grasa es alta, la producción de leptina es alta. Las altas concentraciones de esta hormona en el hipotálamo reducen la expresión de varios péptidos orexigénicos (Que estimulan el consumo de alimentos; 1) como el neuropéptido Y (NPY), proteína relacionada con Agouti AGRP, noradrenalina, etc, y por otro lado incrementa la expresión de péptidos anorexígenos (Que inhiben el consumo de alimentos) como la hormona liberadora de corticotrofina (CRH), serotonina, etc. Uno de

los péptidos orexigénicos mas estudiados es el NPY (1). Niveles altos de leptina disminuyen las concentraciones de NPY a nivel hipotalámico reduciendo la ingesta de alimentos. De esta manera la reserva de energía en el tejido adiposo por medio de la leptina regula la cantidad de energía almacenada.

Cualquier alteración del control del balance energético se traduce en problemas de desnutrición o sobrealimentación (sobrepeso y obesidad; 8).

La determinación de leptina y NPY no ha sido estudiada a profundidad en sujetos sometidos a una dieta calórica restrictiva.

MARCO DE REFERENCIA PARA EL ESTUDIO

1.2.1 Exceso de peso a nivel mundial y riesgo asociado

El exceso de peso, sobrepeso y obesidad, se ha constituido en un problema de salud pública en todo el mundo. Al hablar de sobrepeso nos referimos a un exceso de peso en relación a la talla del individuo, valores que son comparados con un grupo promedio, pudiendo este corresponder a ganancia en músculo, hueso, grasa, y/o agua corporal (9).

La obesidad, en cambio, se define como un excesivo acumulo de grasa corporal (7, 10, 11).

La obesidad, es una enfermedad compleja, producto de múltiples factores, genéticos y ambientales, (12).

El exceso de peso representa un mayor riesgo para la salud, disminuye las expectativas de vida (13, 14, 15) y limita la capacidad biológica del individuo (16). Se debe indicar que la obesidad, es una enfermedad que se puede prevenir y tratar con cambios en estilo de vida, particularmente con una dieta sana, y mejorando la actividad física (12).

El sobrepeso y la obesidad se asocian con las llamadas enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) como: hipertensión arterial, diabetes mellitus, cáncer, enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares, enfermedades de la vesícula, apnea del sueño, etc. (13, 17, 18). Así, es como se ha visto que un índice de masa corporal (IMC) $> 21 \text{ Kg/m}^2$ incrementa el riesgo de padecer diabetes, HTA, hipercolesterolemia, etc. (15). También, la obesidad está asociada con a niveles altos de colesterol plasmático, complicaciones en el embarazo, irregularidades menstruales, hirsutismo (exceso de vello facial y corporal),

incontinencia de estrés, depresión, y además incrementa el riesgo en personas que se someten cirugía (13, 17).

En las personas con obesidad el riesgo de morbi-mortalidad se incrementa entre un 50-100% que para el resto de la población (13). Mientras el riesgo de padecer enfermedad coronaria, hipertensión arterial, artritis de rodilla, gota, cáncer de mama, endometrio, colon, trastornos hormonales, alteraciones de la fecundidad, y defectos del feto se duplica.

En Cambio el riesgo de padecer diabetes y enfermedades de la vesícula se triplica (19). Así es como el 70% de la diabetes mellitus tipo 2 es atribuible al exceso de peso (13).

La forma de distribución de la grasa, que al ser predominantemente abdominal, se asocia con anormalidades metabólicas (20), incrementando el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular y diabetes (19). En el estudio cardiovascular de Québec, se descubrió que la llamada “cintura hipertriglicéridémica” (presencia simultánea de una circunferencia elevada de la cintura e hipertriglicéridemia) podría ayudar a identificar a pacientes con la triada metabólica aterogénica. Incluso, su sola presencia, en ausencia de otros factores de riesgo, incrementa el riesgo de padecer coronariopatía (20).

Se estima que en todo el mundo existen alrededor de 1.1 billón de adultos con exceso de peso, de los cuales aproximadamente 312 millones padecen de obesidad y el resto tienen sobrepeso (15, 18, 21, 22).

Desde 1997 la obesidad fue considerada una enfermedad que representaba un problema de salud pública a nivel mundial y que se había convertido en una epidemia (12, 15, 17). Para 1997, en algunos países de Europa occidental y América su prevalencia era del 10-25% (12).

En 1960 el 50% de los norteamericanos tenía exceso de peso, mientras el 13% padecía de obesidad (19). Los reportes del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) demuestran un marcado incremento en la prevalencia de obesidad, que pasó del 15% entre 1976-1980 (NHANES II) al 30% en 1999-2002 (23). En el NHANES realizado de 1999- 2002, en Estados Unidos el 64.5% exceso de peso y el 30.5% de las personas padecían de obesidad (13, 19). De estos el 33.4% eran mujeres y el 27.5% hombres (24). En cambio para inicios de esta década, en países de América Latina como: Argentina, Colombia, México, Paraguay, Perú y Uruguay el 50% de la población tenía sobrepeso y el 15% presentaba obesidad. (19).

1.2.2 Exceso de peso en Ecuador

En Ecuador, también estamos experimentando la superposición de enfermedades asociadas a carencias nutricionales así como a exceso de peso (25). Al respecto los datos existentes son dispersos, y no reflejan la realidad nacional, pues corresponden a estudios en poblaciones específicas y las muestras no son válidas a nivel nacional. En el cuadro N° 1 se presenta un resumen de los estudios realizados en el país desde 1994 hasta el 2003.

Cuadro N° 1. Prevalencia del Sobrepeso y Obesidad en Ecuador

Autor	Año	Muestra	%	Sexo	Diagnostico	Area
Grijalva, Y. (Meprade)	1994	1957 adolescentes 10-19 años	13,5 (M)	M	Sobrepeso	Urbana
			9 (H)	H	Sobrepeso	Rural
			2	M-H		
Jácome J.C	1995	603 3-12 años	25,2	M	Sobrepeso	Quito
			22,6	H		
			2,3	M	Obesidad	
			1,7	H		
De la Vega	1996	Adolescentes	8,6%	M	Sobrepeso	Quito
			8,5%	H		
			3,2%	M	Obesidad	
			2%	H		
Castro J.	2001	302 12-19años	8,3%	M	Sobrepeso	Cumbayá / Tumbaco
			0,7%		Obesidad	
Yépez, Aguilar, Alarcón,	2003	1800 8 años	16%	M y H	Sp / Ob	Costa
			15%	M		
			16,6%	M y H		
			11%	M y H		
			12%	M		
			9,6%	M y H		

Basado en artículos publicados por: Grijalva; Jácome JC.; De la Vega; Castro J.; Aguilar et. al.

Existe un reciente estudio con datos de la Costa y La Sierra hecho en escolares en el que se indica que la prevalencia de exceso de peso es de aproximadamente 15% (25). La mayoría de los escolares estudiados fueron de Quito y Guayaquil. En este estudio también se determinó que los escolares estudiados presentaron algún nivel de desnutrición, siendo su tasa similar a la del exceso de peso (25). Estos datos indican que la malnutrición por exceso o por déficit está presente en los escolares ecuatorianos. Al momento la sociedad ecuatoriana debe establecer medidas para disminuir los problemas de malnutrición presentes en la población.

1.2.3 Variación de los patrones del Exceso de peso

La prevalencia de obesidad ha cambiado su patrón de comportamiento en países desarrollados de frente a los países en vías de desarrollo. La consideración de que la obesidad era una enfermedad exclusiva de los estratos socioeconómicos más altos, y de los países industrializados ha cambiado (19, 30); en los países desarrollados la obesidad es más prevalente en los estratos socio-económicos bajos (30). En los países en vías de desarrollo, la obesidad afecta cada vez más a los estratos más bajos conforme se incrementa su desarrollo económico, siendo las mujeres más afectadas que los hombres (30). En países en vías de desarrollo la tasa de sobrepeso y obesidad es más alta en las mujeres, mientras que en hombres de países desarrollados prevalece el sobrepeso. (19).

La prevalencia de sobrepeso y obesidad varía de acuerdo al sexo, edad, raza, grupos étnicos, etc. en Estados Unidos de Norteamérica. (24), siendo más frecuente la presencia de obesidad en las mujeres que en los hombres, y particularmente en las mujeres indio-americanas e hispano-americanas (12, 24), pero el sobrepeso es más frecuente en los hombres mayores de 20 años que en las mujeres de la misma edad (24). Por otro lado su prevalencia es más alta en áreas urbanas que en rurales (31)

1.2.4 Costo económico y sico-social del sobrepeso y la obesidad

En Estados Unidos el costo total del sobrepeso y la obesidad en el 2000 fue de 117 billones de dólares, de los cuales 61 billones corresponden a costos directos y 56 billones a costos indirectos (13, 32).

Mientras que para el 2002 se ha estimado que el sobrepeso y la obesidad representaron en gastos médicos, 92.6 billones de dólares, es decir, el 9.1% de los gastos de salud (13, 17).

Pero, la obesidad también representa costos medidos en pérdidas de la productividad, los cuales en 1994 alcanzaron los 3.9 billones de dólares. (13).

Por otro lado la gente gasta en productos y servicios para bajar de peso, que entre los americanos alcanza los 33 billones de dólares anuales (17, 33, 34).

Por otro lado, en algunas sociedades el exceso de peso es causa de rechazo o discriminación, lo cual origina ansiedad y depresión que terminan dando lugar al apareamiento de comportamientos obsesivos que terminan agravando el problema del peso (15).

En las mujeres con obesidad de Estados Unidos, el riesgo de padecer depresión mayor se incrementa en un 37%. En cambio, en los hombres se ha encontrado una alta asociación causal entre sobrepeso, depresión y suicidio (15).

Tanto la depresión como con la obesidad se han asociado con los siguientes desórdenes alimentarios: el síndrome de alimentación compulsiva y el síndrome de alimentación nocturna (15).

1.2.5 Etiología de la obesidad

La obesidad, una enfermedad en la cual se hallan inmersos mecanismos que pueden influir sobre su apareamiento, y estos pueden ser ambientales, socio- culturales, e individuales como la genética y los factores que afecten la regulación del peso corporal.

1.2.5.1 Factores Medioambientales

La evolución de la sociedad, su desarrollo y modernización, están directamente vinculados con el cambio de los patrones de morbi- mortalidad a nivel mundial (35), siendo cada uno de ellos parte del proceso de globalización.

La globalización ha traído beneficios, pero también ha alterado los patrones dietarios y de actividad física. Así, el patrón de consumo de alimentos se ha visto afectado por la migración, la exclusión social, el aumento de las condiciones socio- económicas en ciertos grupos sociales (35, 36), particularmente de áreas urbanas, pues su ingesta se ha incrementado a expensas de alimentos de alta densidad energética (37), así como por la malnutrición y las dietas altas en grasa (12).

Por otro lado la tasa de inactividad física es cada vez más alta, en países desarrollados el 25% de los niños pasan frente a la televisión más de 28horas/semana, lo que incrementa 4 veces el riesgo de padecer Obesidad (25). Nuestro país no es la excepción, ya que en un primer estudio nacional realizado por Yépez et. al. en el 2003, se encontró que los niños pasaban frente a la televisión un promedio de 23,6 horas/semana. La Asociación Americana de Pediatría recomienda un máximo de 14 horas semanales.

1.2.5.1.1 Transición alimentaria

En general, el mundo ha experimentado un proceso de transición alimentaria, gracias a factores como: la urbanización, la participación laboral de la mujer, y el avance de la tecnología e industrialización del mundo occidental. Todo esto ha permitido que contemos con una amplia variedad de alimentos procesados (no precisamente de buen valor

nutricional) que facilitan la vida, incremento en la frecuencia de las comidas fuera de casa pues resulta más económico en términos monetarios y de tiempo (35)

Además, debemos añadir que la tendencia en la disponibilidad y consumo de alimentos en el mundo ha variado (35, 38), como vemos en el cuadro # 2, actualmente existe amplia disponibilidad de comida rica en energía a relativo bajo costo. En cuanto al consumo en las últimas décadas ha habido un incremento en la ingesta de carbohidratos y de grasas mientras que el de proteínas se ha mantenido (Cuadro # 2).

Cuadro N° 2. Transición alimentaria: comparación entre Ecuador y el Mundo

	Mundial	Ecuador 1964-6 1996-8
Grasas	↑ Aceites Vegetales palatabilidad	19,6% 30,7% (Aceites Vegetales)
Proteínas	↑ consumo subjeto	9,9% 8,7% (lácteos y carnes constante)
CHO	↑ Refinados, trigo, arroz, bebidas azucaradas (expensas granos, raíces, tubérculos occidentalización	70,5% 60,7% Incrementaron cereales, disminuyeron raíces y tubérculos, leguminosas)
Frutas y Hortalizas	↓ Cambio Legumbres por procesados, y animales	350 Kg/p/a 150 Kg/p/a Mayor disponibilidad, menor consumo

Basado en: Globalización Diets and Non communicable diseases. WHO 2002 y Perfil Nutricional del Ecuador. Lineamientos de Política Sobre Seguridad Alimentaria y Nutrición. ODEPLAN / FAO Octubre del 2001

Nuestro país no está aislado de lo que ha ocurrido a nivel mundial con respecto a los cambios que se han suscitado en los patrones de consumo y disponibilidad alimentaria, ya que al comparar los datos mundiales con los de Ecuador, estos son muy parecidos.

1.2.5.2 Factores Genéticos implicados en la Obesidad

Existen muchos estudios que indican que la carga genética determina la susceptibilidad de las personas para desarrollar obesidad (7, 39). Sin embargo, la expresión fenotípica estaría determinada por el medio ambiente (39).

Esta susceptibilidad genética, se relaciona con el balance energético, es decir, la ingesta, el almacenamiento, y el gasto de energía.

En varios estudios se ha visto que hijos únicos, ó de padres con obesidad tienen una mayor predisposición a desarrollar esta enfermedad, al igual que los gemelos monocigotos (7, 40).

Otros procesos como una baja tasa metabólica en reposo, la respuesta termogénica a los alimentos, disminución de la oxidación de los macronutrientes, bajo contenido de masa magra, utilización de macronutrientes, sensibilidad a la insulina (10), la actividad física, hábitos al comer, preferencias por ciertos alimentos, distribución del tejido adiposo, la tasa basal de la lipólisis, y la síntesis de glicerol estimulado por insulina (7), la actividad de la lipoproteína lipasa, actividad de la HSL, la lipogénesis (41) representan una carga hereditaria de alrededor del 30- 40% (7).

Sobre los 430 genes, marcadores y regiones cromosómicas se han relacionado con el fenotipo de la obesidad (42). Varios de estos genes se relacionan con un punto en particular del balance energético ó de la adipogénesis, esto significaría una mutación en la expresión de ciertos genes implicados en la *ingesta* como el gen de la leptina, del receptor de la leptina, pro-opiomelanocortina (POMC), colecistocinina (CCK), etc. (10, 43), ó la mutaciones de genes que influyen sobre el *gasto energético* como los receptores

adrenérgicos b2 y b3, UCP-1, 2, ó 3, etc. (10, 41), ó por otro lado mutaciones en genes relacionados con la *adiposidad* como de las proteínas de unión al enhancer (CCAT ó C/EBPs), proteínas de unión al elemento regulador por esteroides (SREBP) y los receptores activados por proliferadores peroxisomales (PPAR: Cuadro # 3).

Cuadro N° 3. Genes implicados en la Obesidad

Gen	Producto Génico	Actividad proteica:
B3- AR	Receptor B3 adrenérgico	Estimula la lipólisis y la termogénesis
UCP-1	Proteína desacopladora 1	Disipa la energía en el tejido adiposo pardo
UCP-2	Proteína desacopladora 2	Disipa la energía en el tejido adiposo blanco
UCP-3	Proteína desacopladora 3	Disipa la energía en el músculo
OB	Leptina	Factor de saciedad
Lep R	Receptor de Leptina	Media la acción de la leptina
MC4R	Receptor de melanocortina 4	Inhibe el apetito
POMC	Proopiomelanocortina	Genera ACTH y MSH
PC-1	Prohormona Convertasa 1	Endoproteasa de Hormonas
PPAR	Receptores activados por el Proliferador de los peroxisomas: Alfa, beta, gamma	Factores de transcripción Gamma: exclusivo del tejido adiposo, interviene en la diferenciación del preadipocito en adipocito
TNF alfa	Factor de Necrosis Tumoral alfa	Induce resistencia a la insulina
SUR-1	Receptor de sulfonilureas	Secreción de insulina
HSL	Lipasa sensible a hormonas	Cataliza los triglicéridos.

Fuente: Modificado de Gómez JM, Soler Ramón. Obesidad en el adulto: definición, clasificación, epidemiología, fisiopatología y comorbilidades. En: Trastornos Alimentarios.

1.2.5.2 Factores genéticos adaptativos

La llamada hipótesis de Barker indica que cualquier agresión que afecte el desarrollo fetal intraútero, como la nutrición materna, el adecuado desarrollo placentario, ó la correcta utilización de nutrientes por parte del feto, serían capaces de producir una programación anormal de diversos sistemas relacionados entre sí, y que se manifestaría durante la vida adulta del individuo por la presencia de enfermedades asociadas a la obesidad como hipertensión arterial, síndrome metabólico, diabetes mellitus, entre otras (44, 45). Esta agresión antes de nacer, sumada a ciertas condiciones en la vida postnatal como alteraciones en la dieta, y estrés ambiental serían los responsables del apareamiento de las enfermedades indicadas (36).

Igualmente, varios estudios epidemiológicos han demostrado una fuerte asociación entre el bajo peso al nacer y altos IMC en la vida adulta (44, 46). Los posibles mecanismos implicados en este fenómeno serían: cambios en la proporción de tejido graso y magro, alteraciones funcionales y estructurales del páncreas, control del apetito en el SNC. Además el bajo peso al nacer se ha asociado con el riesgo de padecer obesidad central. (46).

La desnutrición en la época de desarrollo induce mecanismos de conservación de energía, siendo por tanto su utilización más eficiente (37). Para Frisancho, el apareamiento de la obesidad en países desarrollados y en vías de desarrollo se debe a mecanismos diferentes, aunque ciertos factores son comunes para ambos.

En los países desarrollados influyen factores ambientales como: alimentación compulsiva, ingesta de alimentos de alta densidad energética, y un bajo gasto energético, que conlleva a un proceso de continua restricción dietaria, para disminuir su peso corporal, alterando su comportamiento biológico y la consecuente disminución del gasto energético, que a la larga ocasiona acumulación de grasa corporal, teniendo por lo tanto una población con talla normal pero con obesidad (37).

En cambio, en países en vías de desarrollo, se pueden también observar los factores indicados anteriormente pero además en los países pobres durante la etapa de crecimiento de los niños existe desnutrición crónica, originándose entonces mecanismos ahorradores de energía, que eventualmente incrementan el riesgo de desarrollar problemas de exceso de peso. Se puede entonces observar un fenotipo característico de personas con talla corta que tienen obesidad (37).

1.2.6 Fisiopatología de la obesidad

Para entender como se desarrolla la obesidad primaria es importante saber que la regulación del peso corporal es un proceso finamente controlado, que requiere de alta precisión (10) entre factores genéticos, ambientales y sicosociales que actúan a través de mediadores fisiológicos que regulan el balance energético (7).

1.2.6.1 Balance Energético

El balance energético es la diferencia entre la ingesta de energía y el gasto energético total. El balance energético puede ser positivo o negativo, si es positivo la energía se almacena en el tejido graso del individuo ($BE: Ingesta - Gasto = reserva\ energética$) y si es negativo existe pérdida de peso. Así, un balance negativo lleva a desnutrición; mientras un balance positivo lleva a un incremento en el almacenamiento de energía. Alrededor del 25% del exceso de peso se guarda como tejido magro, mientras el resto constituye tejido graso (2, 7). A continuación se revisan los componentes que determinan el balance energético, específicamente la ingesta, gasto, y almacenamiento de energía.

1.2.6.1.1 Ingesta

Al hablar de ingesta nos referimos a la relación que existe entre el hambre versus la saciedad

- Hambre

Se define como hambre al deseo de buscar y consumir alimento, este se acompaña de diversas sensaciones y se ve influida por variaciones en las concentraciones de glucosa, aminoácidos, reservas de tejido adiposo o de la generación de calor.

Tanto el hambre como la saciedad tienen un centro que se ubica en el hipotálamo y su estímulo o inhibición por diversas circunstancias, sean estas fisiológicas o patológicas provocaran una respuesta, como se señala en el cuadro # 4

Cuadro N° 4 Centros del hambre y la saciedad

Centro	Ubicación		Respuesta
Hambre	Hipotálamo Lateral	Estímulo	Hiperfagia
		Inhibición	Hipofagia/ Afagia
Saciedad	Hipotálamo Medial	Estímulo	Hipofagia /Afagia
		Inhibición	Hiperfagia

Saciedad

La saciedad es el proceso que inhibe la ingesta de alimentos. Se relaciona con el tiempo que transcurre hasta que la próxima ingesta de alimentos ocurra, es decir, el tiempo entre una comida y otra. Esta definición debe estar clara ya que difiere de la saciación que es un proceso que ocurren durante una comida y que determina la finalización del acto de comer.

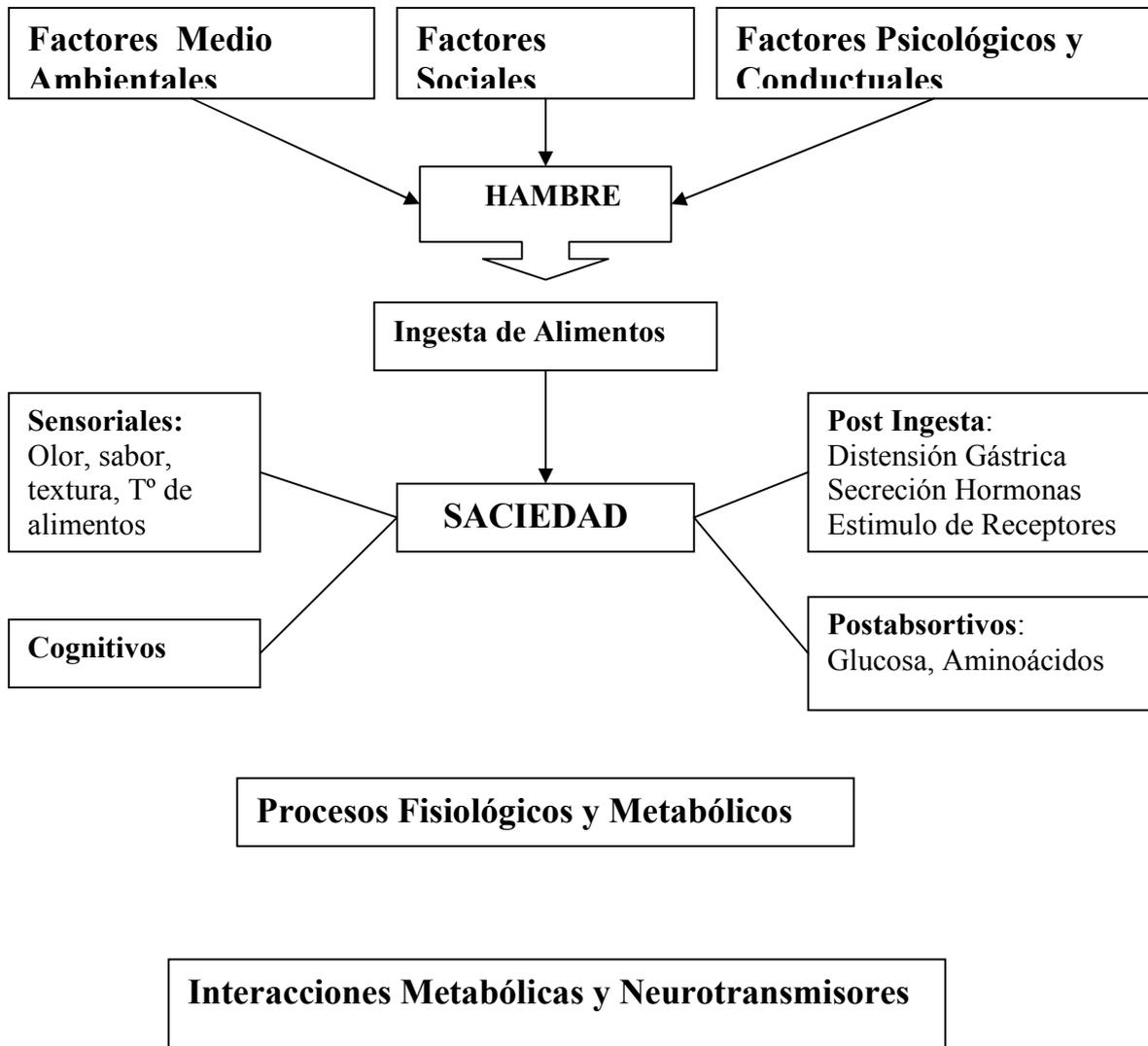
Se relaciona con el tamaño de la comida o su tiempo de duración.

Además es importante aclarar que los alimentos tienen un poder sacietógeno, es decir, tienen la capacidad de parar el hambre.

Niveles del Proceso de Ingesta

El proceso de saciedad es influido por muchos factores, y se da en varios niveles como se demuestra en el diagrama 1.

Diagrama N° 1. Niveles del proceso de Ingesta



Sistemas que intervienen en el proceso de Sacidad

El proceso de saciedad ocurre a nivel central y periférico, y en este proceso median biomarcadores como los llama Cees de Graaf (47). El tiempo de acción y proceso en el cual intervienen estos marcadores se demuestran en el cuadro 5

Cuadro N° 5. Marcadores de la Saciación y la saciedad. (7)Biomarcadores de Origen periférico	Tiempo de Acción		Tipo de Acción	
	Corto	Largo	Saciedad	Saciación
CCK	+			+
GLP-1	+			+
Leptina		+	+	+
Insulina		+		+
G-relina		+	+	+
Bombesina				
Péptido liberador De gastrina				
Somatostatina				+
Glucosa			+	
Insulina			+	
Polipéptido insulínico Dependiente de la glucosa			+	
Péptido YY			+	
Enterostatina			+	

Fuente: De Graaf, Blom, Smeets et al. « Biomarkers of satiation and satiety.» The American Journal of Clinical Nutrition 79.6 (2004) 946-61.

a. Sistema Central de la saciedad.

“Se considera al hipotálamo un transductor capaz de decodificar señales químicas, metabólicas y sensoriales provenientes de múltiples conexiones y transformarlas en sensaciones y necesidades y en último lugar en conductas adaptadas” (48).

En el núcleo paraventricular (NPV) del hipotálamo se encuentran los adrenoceptores alfa 2, cuyo estímulo incrementa la ingesta de alimentos (son particularmente sensibles a los

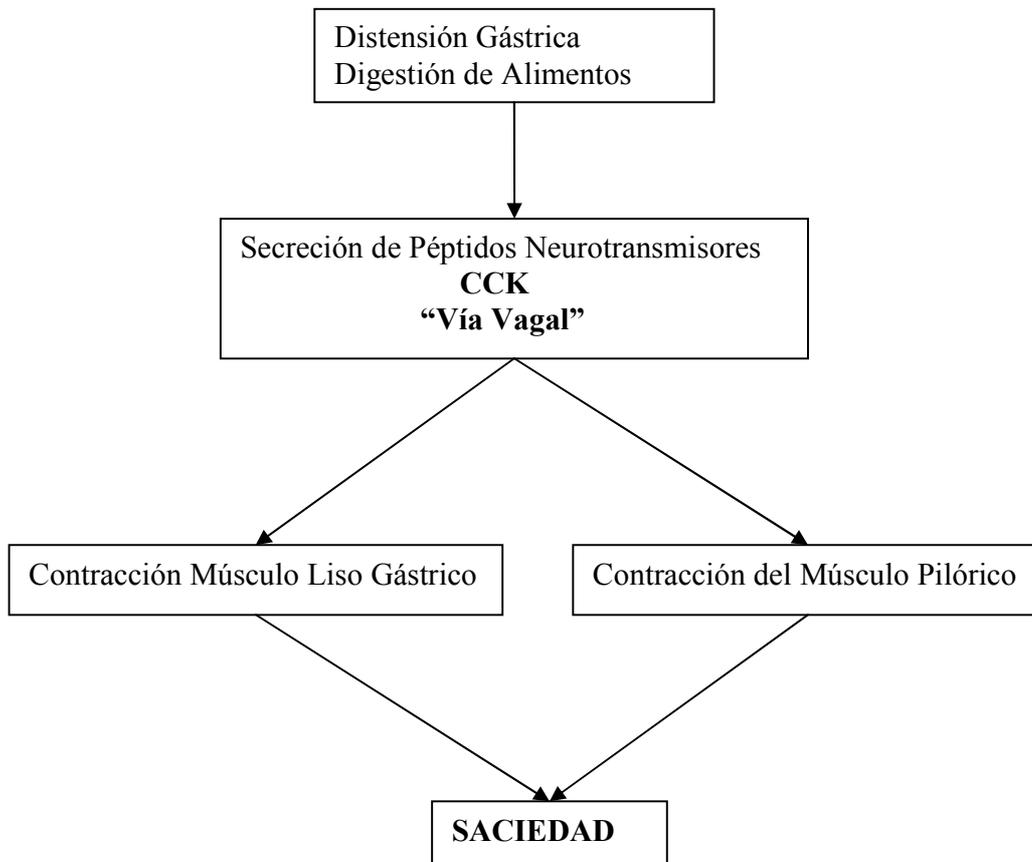
niveles de glucosa en el organismo). Así por ejemplo su número y densidad se incrementa con la presencia de corticoides circulantes, lo que estimula el apetito.

Mientras en el hipotálamo lateral se encuentran los receptores D2 Dopamina o adrenoceptores b2, que suprimen la alimentación, es decir provocan saciedad. Así, sustancias como la Noradrenalina, Dopamina y Serotonina los activan, inhibiendo la ingesta, siendo por tanto responsables de la saciedad.

b. Sistema Periférico de la Saciedad:

En este proceso intervienen aquellas señales que van de la periferia al sistema nervioso central, ocasionadas por la distensión gástrica, la variación de las concentraciones sanguíneas de colecistokinina (CCK), glucagón like peptide 1 (GLP-1) (47), glucagón, y la Bombesina (48), así como por las concentraciones de leptina que depende de las variaciones del tejido graso corporal (más bien considerada una señal de adiposidad) (1).

Diagrama N° 2. Sistema periférico de la saciedad



- Sistema de señalización que regula la Ingesta

En el proceso de ingesta (Hambre Vs. saciedad) intervienen señales de acción central, periféricas y metabólicas (2), el cual es mediado por neurotransmisores (monoaminas cerebrales) y neuropéptidos (neurohormonas y endorfinas) (48), que actúan como estimulantes o inhibidores del apetito (Cuadro N° 6; 49).

En la homeostasis energética, es decir, en el control de la ingesta de alimentos y el gasto energético, intervienen el hipotálamo, los centros celulares cerebrales (2), y la adiposidad corporal (1, 49). Varios neuropéptidos intervienen en este proceso, de manera proporcional a las reservas grasas del cuerpo, ya sea estimulando el apetito y disminuyendo el gasto energético o viceversa (49).

Cuadro N° 6 Péptidos que intervienen en la homeostasis Energética

Neuropéptidos implicados en la Homeostasis Energética	
Orexígenas (estimulantes del apetito)	Anorexígenas (Inhibidoras del apetito)
NPY (neuropeptide Y)	MSH- alfa (Hormona melanoestimulante)
AGRP (Agouti related protein)	CRH (Corticotrophin releasing hormone)
MCH (Melanin concentrating hormone)	TRH (Thyrotropin releasing hormone)
Hipocretinas/ Orexinas	CART (Cocaine and amphetamine-regulated transcript)
Galanina	IL- 1 beta
Noradrenalina	GLP-1
	Serotonina
	Oxitocina
	Neurotensina

Fuente: Schwartz et. al. Central Nervous Sistem control of food intake. Nature. 404. 6 (2000)

Los neurotransmisores tienen una importante participación en la ingesta y por tanto en la regulación del peso corporal, y se encargan de transportar la información que regula el proceso de alimentación, permitiendo una conexión humoral entre las estructuras cerebrales superiores y el hipotálamo (40).

Los neurotransmisores y péptidos pueden ser producidos tanto por vías aferentes como eferentes, y pueden clasificarse en dos grupos grandes: a) aquellos que se encargan de disminuir el apetito ó incrementar el gasto energético y b) los que incrementan el apetito ó disminuyen el gasto.

Los neurotransmisores de las vías aferentes pueden ser producidos por tracto gastrointestinal, por el sistema endocrino, y por el sistema nervioso central y periférico, tal como se muestra en el cuadro N° 7.

Cuadro N° 7. Neurotransmisores producidos por las vías aferentes

Función	Nivel de Producción			
	Sistema Gastro Intestinal	Sistema Endocrino	Sistema Nervioso Central	Sistema Nervioso Periférico
Disminuyen el apetito	CCK	Adrenalina	Dopamina	Noradrenalina
	Glucagón	Andrógenos	Serotonina	
Ó Incrementan el Gasto	Bombesina	Leptina		
	Glucosa			
Incrementan el apetito	Péptidos Opioides	Adrenalina	Galanina	Noradrenalina
	Neurotensina	Glucocorticoides	Hormona de Crecimiento	
Ó disminuyen el gasto	Somatostatina	Péptido YY	Somatostatina	
	Hormona Liberadora De Crecimiento	Insulina	Opioides	
		Progesterona		

La vía eferente está constituida por el sistema nervioso simpático (SNS), parasimpático, y las hormonas tiroideas.

El hipotálamo se encarga de la producción de noradrenalina, serotonina, péptido Y hormona liberadora de ACTH, hormona estimulante de los melanocitos, y péptidos parecidos al glucagón.

Los neurotransmisores y péptidos de acción central ejercen su función estimulando o inhibiendo moléculas orexigénicas (estimulan el apetito) ó anorexigénicas (inhiben el

apetito). Estas moléculas actúan en dos vías, conocidas como de primero y segundo orden (1, 49).

La vía de primer orden está conformada por cuerpos neuronales en forma de arco llamada núcleo arcuato, localizado en el piso del tercer ventrículo. A este nivel se ubican dos moléculas orexígenas con potente efecto anabólico, el neuropéptido Y (NPY) y agouti related- protein (AGRP). Junto a estas se localiza un subgrupo de neuronas del núcleo arcuato donde se encuentran moléculas con efecto anorexígeno, la pro-opio melanocortina (POMC) y cocaína- amphetamine-regulated transcript (CART) (1, 49).

La vía de segundo orden está formada por los axones neuronales del núcleo arcuato e incluye el núcleo paraventricular (PVN), el área perifornical (PFA) y el área lateral (LHA) (1).

En el PVN se sintetizan moléculas anorexígenas como la hormona liberadora de corticotrofina (CRH), la hormona liberadora de tirotrófina (TRH), y oxitocina. Estas moléculas pueden ser estimuladas por la melanocortina y/o el CART, ó inhibidas por NPY (1).

En las áreas del núcleo arcuato LHA/PFA se sintetizan moléculas orexígenas como hormona concentradora de melanina (MCH) y las hipocretinas 1-2 (orexinas A y B), que podrían ser inhibidas por melanocortina o el CART y estimuladas por el NPY, en respuesta a las concentraciones de leptina, que es directamente dependiente de las reservas energéticas del individuo.

Las concentraciones leptina estimulan o inhiben la producción de moléculas orexigénicas.

Así cuando las reservas de tejido adiposo disminuyen, se estimula el grupo orexígeno (NPY/AGRP), y a su vez al MCH y las hipocretinas 1-2 (del centro del hambre), lo que se

traduce en un incremento de la ingesta de alimentos y por otro lado se inhiben al POMC/CART, y la actividad de la melanocortina.

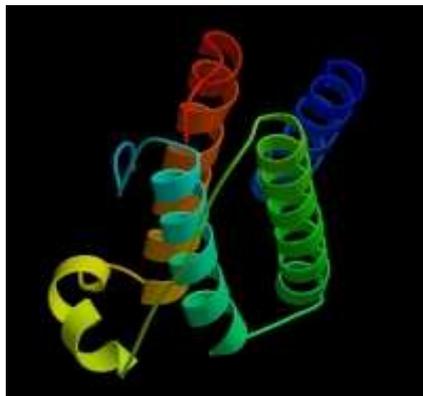
Efecto totalmente contrario ocurre cuando el porcentaje de tejido adiposo corporal se encuentra elevado y de igual forma los niveles de leptina.

Toda esta cascada tiene lugar en condiciones de normalidad, pero cuando se altera por diversas circunstancias, se da paso a alteraciones como la obesidad o la anorexia.

Leptina

En 1994, el equipo de Friedman (50, 51) clonó exitosamente el gen OB en el ratón y su homólogo humano e identificó su producto proteico: la leptina. Este descubrimiento se constituyó en uno de los más importantes avances en la investigación de la fisiopatología de la obesidad (52).

La leptina es una proteína plasmática formada por 167 aminoácidos y de 16 KD (53), el gen de la leptina se encuentra en el cromosoma 7q31.3, cuyo ADN contiene más de 15000 pares de bases con tres exones y dos intrones y una región para la unión con factores de transcripción (50)



Tomado de: Jiménez- Salas. Leptina y Obesidad. Rev Salud Pública y Nutrición. 1.3 (2000)

Los receptores de la leptina se expresan tanto en SNC y periférico. Estos pertenecen a la superfamilia clase I de los receptores de citoquinas (53).

La leptina se libera a la circulación sanguínea unida a proteínas, y en otros casos unida a macromoléculas. En sujetos delgados se encuentra unida especialmente a proteína, y tras 24 horas de ayuno la leptina libre disminuye más que en sujetos con obesidad (54), de lo cual se puede deducir que en sujetos con obesidad la leptina libre se encuentra elevada.

La leptina posee además un ritmo circadiano (55), especialmente alto en las noches, cuyo pico se encuentra alrededor de la medianoche y las primeras horas de la madrugada.

Además la leptina se secreta por pulsos de 2-7 oscilaciones durante 12 horas (10, 56, 57).

Tanto la expresión y secreción de la Leptina puede ser incrementada ó disminuida por ciertas sustancias. Así, entonces la insulina, glucocorticoides, factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa), estrógenos, y CCAAT/ enhancer- binding protein alfa la incrementan, mientras que los ácidos grasos libres, andrógenos, la actividad adrenérgica de los receptores B3, y los agonistas de los PPAR gamma ocasionan su disminución (53).

Una de las funciones de la leptina es controlar la homeostasis energética, a través del control de la ingesta y el gasto energético (6), ya sea mediante vías hipotálamicas ó directamente sobre las células beta pancreáticas ó musculares, es decir, el rol de la leptina es el de un señalizador metabólico respecto a la suficiencia energética del cuerpo (53). Se ha visto que sus valores disminuyen cuando existe pérdida de peso ó restricción calórica, lo cual ocasiona que las vías anabólicas se estimulen, incrementando la ingesta de alimentos y disminuyendo el gasto energético, gracias a que moléculas orexigénicas como el neuropéptido Y sean liberadas (1).

Otras funciones de la leptina son de reguladora de las funciones neuroendocrinas y endocrinas tradicionales (58). Así tiene efecto sobre el eje hipotálamo- pituitario- adrenal, cuyo rol sobre este sistema permanece incierto, pero se ha visto que la leptina regula las concentraciones de hormona folículo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), hormona adrenocorticotrofa (ACTH), cortisol y hormona de crecimiento GH (59, 60). La leptina además estimula la función inmune activando células del sistema inmune innato y adquirido (58). Por otra parte la leptina promueve la proliferación y diferenciación de las células hematopoyéticas, altera la producción de citoquinas por las células inmunes, estimula el crecimiento de las células endoteliales y la angiogénesis, también indirectamente disminuye la masa ósea por la estimulación del SNC.

Por otra parte tiene efecto directo sobre sus receptores periféricos en ovarios, testículos, placenta, y próstata.

Neuropéptido Y

El neuropéptido Y es un neurotransmisor de 36 aminoácidos (61), que se sintetiza en el núcleo arcuato del hipotálamo y es transportado hacia el PVN, además es sintetizado y liberado en las glándulas suprarrenales y los nervios simpáticos junto con la norepinefrina, sin cruzar la barrera hematoencefálica (1), pertenece al grupo del polipéptido neuroactivo, péptido YY, y de la seminalplasmina, cuya principal función es la de estimular la ingesta y disminuir la termogénesis.

El NPY es el estimulante más potente de la ingesta que se conoce (62, 63). Así la inyección de NPY en ratón normal causa hiperfagia, estimulando la vía vagal, con la liberación pancreática de insulina, y la consecuente síntesis de leptina, que estimula la ACTH, y el cortisol, inhibiendo el NPY. (48, 64). Su expresión es estimulada por la

insulina, glucocorticoides, y la grelina; mientras que los estrógenos y la leptina lo disminuyen (65).

-Factores de los alimentos que influyen en la Ingesta Energética: Metabolismo de nutrientes.

La composición de la dieta puede influir sobre el consumo total de energía, es así como una dieta con un contenido de grasa superior al 30% se relaciona con un incremento de peso (7), ya que existe una relación positiva entre ingesta de grasa y peso corporal (2). De este modo dietas de alta densidad energética y alto contenido grasas, versus dietas bajas en grasas y densidad energética, ocasionan hiperfagia (7).

Por tanto debe existir un equilibrio entre la distribución de macronutrientes de la dieta, la composición de los sustratos energéticos que se oxidan y la ingesta de energía para conseguir regular el peso corporal (7,10). Es así que la capacidad que tiene el cuerpo de almacenar carbohidratos es igual a su oxidación, mientras que la capacidad de almacenar grasas es mayor que la de oxidarlas (7), ya que la cantidad de grasa sintetizada es mayor que la oxidada (2). Mecanismo que se pone en evidencia al medir el cociente respiratorio, el mismo que es >1 para los carbohidratos (2, 10), indicando mayor oxidación de estos.

Así la evidencia disponible, como los estudios realizados por Ravelli et. al. en 1976 y Malcom en 1970 (referidos en 37), sugieren un modelo de ahorro energético corporal, ya que la suplementación en pacientes previamente desnutridos no consiguió incrementar su talla, pero sí logró engrosamiento del pliegue subescapular, lo que sugiere un depósito de grasa corporal. Por lo tanto se podría decir que la obesidad no sólo implica la alteración de la ingesta energética, sino además mecanismos ahorradores de energía (37).

Entre los mecanismos ahorradores de energía cuentan: a) la reducción del gasto

energético, por disminución de la actividad física y de la tasa metabólica basal (TMB), particularmente en personas expuestas crónicamente a dietas para reducción de peso, y b) el incrementado metabolismo de los carbohidratos sobre las grasas, explicándose de esta forma que la incrementada adiposidad se debe a la oxidación preferencial de los carbohidratos sobre las grasas (37).

De cualquier manera los macronutrientes juegan de diversa forma un rol importante sobre el peso corporal. Así por ejemplo los carbohidratos luego de repletar las reservas de glucógeno hepático y muscular, se convierten en grasa liberando el 25% de su energía como calor, mientras que el depósito de triglicéridos en el tejido adiposo tan solo consume 0- 2% de energía (2).

El consumo de carbohidratos en la dieta implica un estímulo para la insulina, la que origina una cascada de respuestas para controlar la glicemia, además inhibe a la Hormona Sensible a la Lipasa (HSL) y estimula a la lipoproteín lipasa (LPL), incrementando de esta forma la captación de ácidos grasos libres por el tejido adiposo. Estimulándose el almacenamiento de grasas (2).

1.2.6.1.2. **Gasto Energético**

Se encuentra mediado por tres componentes: a) tasa metabólica basal (TMB), b) la termogénesis inducida por la dieta, y c) la actividad física.

La TMB representa las 2/3 partes del gasto energético total y es medido en un individuo que se encuentra en descanso físico y mental, en un ambiente confortable y cálido de por lo menos 12 horas luego de la ingesta de alimentos (7, 66). El segundo componente representa apenas un 10% del gasto energético total

La actividad física, representa entre el 15- 30% del gasto energético total, este componente varia de acuerdo a la voluntad de cada individuo, pudiendo llegar a representar el 50% del gasto energético en los atletas.

La actividad física ha disminuido importantemente, y se estima que el 60% de la población a nivel mundial no realiza la suficiente actividad física (67), siendo esta una de las principales causas de que la obesidad haya alcanzado niveles tan altos (12). Esto ha sido ocasionado gracias a procesos como la urbanización, la globalización, el desarrollo socio-económico y el avance de la tecnología, que aligeran la vida del individuo (17, 18).

La inactividad física por su lado incrementa el riesgo de sufrir de diabetes, ataques cardíacos, accidentes cerebrovasculares, hipertensión arterial y cáncer cervico-uterino, vaginal, ovárico, de colon (19, 68, 69), y de seno (67).

De acuerdo al reporte de la OMS del 2002 la inactividad física es responsable de 1.9 millones de muertes anuales en todo el mundo (67). Además, sus costos asociados a la obesidad representaron para Estados Unidos en 1995 el 9.4% de sus gastos de salud, y para el 2002 se estimó que los costos médicos por inactividad física alcanzaron 75 billones de dólares (67).

Tanto la falta de actividad física como los patrones alimentarios no saludables son responsables al menos 300.000 muertes por año (68, 69).

Por ser la inactividad física un factor perfectamente modificable, todos los gobiernos deben trabajar al respecto, favoreciendo o facilitando el acceso a áreas verdes como parques, promoviendo programas que estimulen la actividad física en la sociedad. Esto podría lograrse estableciendo de políticas de estado y de gobierno que implanten y fortalezcan programas como los “*Municipios saludables*” que en otros países como en Brasil se están encargando de ayudar a la población a mantenerse activos y saludables.

El crecimiento urbano por su parte es también parte del problema, ya que en ciertas ciudades ha sido desordenado, y no considera caminos especiales para peatones y bicicletas, favoreciendo el uso de autos (19).

De acuerdo a la OMS (70) en su reporte: Estrategia mundial sobre régimen alimentario, actividad física y salud del 17 de abril del 2004 con respecto a la actividad física recomienda al menos 30 minutos de actividad física diaria de moderada intensidad para reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares y diabetes, mientras que para el control de peso se puede requerir un nivel de actividad más alto (70).

Los beneficios de la actividad física se consiguen ya que este mejora el metabolismo de la glucosa, se consigue disminuir el porcentaje de grasa corporal, disminuye los niveles de presión arterial (67), eleva los niveles de colesterol HDL (71, 72).

1.2.6.1.3 Almacenamiento y Reserva Energética: Tejido Adiposo

El resultado del balance energético, se refleja en las reservas de grasa corporal que el individuo presente. Así, al ser positivo existirá un mayor acumulo de grasa corporal, mientras que si este es negativo las reservas energéticas del individuo estarán claramente mermadas.

El tejido adiposo corporal puede ser de dos tipos: Pardo y Blanco.

1.2.6.1.3.1 Tejido Adiposo Pardo

El tejido adiposo pardo, llamado así por poseer una fina red capilar, y abundante contenido de mitocondrias (7), sólo está presente en animales pequeños de 3 Kilos, (73) y en el recién nacido (unos 100gramos). En el adulto representa del 1- 5% de la masa corporal, encontrándose disperso alrededor de órganos vitales y de vasos sanguíneos (73). Este sirve como fuente de carbohidratos y en la síntesis de agua (7).

La función más importante del tejido adiposo pardo es, mantener la masa corporal total ó mantener caliente al individuo. Esto ocurre gracias a su capacidad de liberar energía, proceso que ocurre de la siguiente forma: cuando una molécula se oxida, se rompen los enlaces químicos con la liberación de energía, la cual es atrapada por el ATP pero, no en un 100%, por lo que existe además liberación de calor (73).

La grasa parda es rica en inervación simpática, cuya estimulación libera noradrenalina, que llega a los receptores beta 3 adrenérgicos de la membrana, generándose AMPc, iniciándose la termogénesis, es decir, se activa la lipasa intracelular con la liberación de ácidos grasos libres de los triglicéridos del citoplasma hacia la mitocondria para su beta- oxidación (de alta intensidad en la unidad de tiempo, 73).

En la membrana mitocondrial interna se encuentran las proteínas desacoplantes (UCP, particularmente UCP-1), que funciona como un canal protónico, permitiendo la liberación de calor sin la síntesis de ATP (73). Este mecanismo se conoce como termogénesis adaptativa (oxidación ineficiente de combustibles para producir calor, en lugar de ATP, 41), el que se activa en respuesta a procesos como la infección, el frío, y a la ingesta excesiva (41).

Luego de las UCP-1, se descubrieron las UCP-2 y 3, las que se expresan en el tejido adiposo marrón y en otros tejidos, como el músculo esquelético (las UCP-3). Su posible participación en el gasto energético se debería a que desacoplan la fosforilación oxidativa en los tejidos donde se expresan (41).

La participación de la termogénesis adaptativa en el desarrollo de la obesidad estaría mediada por las UCP1, 2 y 3, por lo cual se ha convertido en un importante tema de investigación, ya que podría contribuir al desarrollo de drogas antiobesidad (41).

1.2.6.1.3.2 Tejido Adiposo Blanco

El Tejido adiposo blanco, debe su coloración amarillenta a la concentración de carotenos

(7). Según su distribución puede ser visceral, subcutáneo, intersticial y la médula amarilla

(74). Su composición es un 80% de lípidos, 14% agua, 5% proteínas y el 1% minerales

(74).

El tejido adiposo representa del 15- 20% del peso corporal del varón adulto y del 20- 25% en la mujer. El contenido de grasa corporal varía en el recién nacido, en el adolescente y en la vida adulta (cuadro N° 8), en esta etapa el contenido de grasa se incrementa a expensas de la masa magra (75).

Cuadro N° 8. Variación de la grasa corporal por edad y sexo

Hombre	% Masa Grasa
< 24 años	15
25- 27 años	17
28-29 años	18
30- 32 años	19
33- 39 años	20
> 40 años	21
Mujer	
< 20 años	17
20- 22 años	18
23- 25 años	19
25- 20 años	20
> 30 años	22

Fuente: De Girolami, Daniel. Evaluación antropométrica. En: Fundamentos de valoración nutricional y composición corporal. Editorial El Ateneo. 2003, p.189- 203

El contenido corporal de grasa varía entre hombres y mujeres, así como en los niños; estos depósitos de grasa al nacer representan alrededor del 12% de su peso corporal, el mismo que se incrementa hasta alcanzar un 25% alrededor de los seis años, para posteriormente ir disminuyendo en la etapa pre-puberal, donde alcanza entre el 12-20%. Este valor se mantiene constante en los hombres hasta alcanzar los 18 años de edad, mientras tanto en la

mujer este porcentaje se incrementa llegando a ser de entre el 20 y el 35% de su peso corporal. (75)

Estas diferencias se deben a que la grasa corporal se divide en esencial y de almacenamiento. Así la grasa esencial es aquella que se encuentra en la médula ósea, corazón, pulmones, riñones, hígado, bazo, músculos, y tejido nervioso; siendo en el varón alrededor del 3% mientras que en la mujer alcanza un 12% ya que además se localiza en zonas como alrededor del tejido mamario, pelvis y piernas. Por otro lado la grasa de almacenamiento se acumula debajo de la piel y alrededor de los órganos, a los cuales les sirve de protección, además de constituir un sistema de reserva disponible.(76).

Los porcentajes de grasa corporal normales según Centro de control y prevención de las enfermedades (CDC por su nombre en inglés) son:

Varones: < 15%

Mujeres: 12 – 25%

La Sociedad Española de Estudios para la Obesidad (SEEDO), establece los siguientes puntos de corte, basados en Bray et. al.(77). Siendo además estos puntos de corte los utilizados para la valoración nutricional de los pacientes del presente estudio.

Cuadro N° 9. Valores de Porcentaje de grasa corporal según la SEEDO

	Valores Normales	Límite Alto	Criterio de obesidad
Hombre	12 al 20%	21 y 25%	más del 25%
Mujer	20 al 30%	31 y 33%	más del 33%

El tejido adiposo, es un órgano encargado de la captación, síntesis, almacenamiento y movilización de lípidos neutros, y además es considerado un órgano endocrino pues es sitio de síntesis de proteínas que regulan el metabolismo (7).

El adiposito es el principal reservorio de lípidos, el mismo que estará disponible en caso de necesidad. Este es un proceso que es mediado por diversas sustancias como la hormona sensible a la lipasa y las catecolaminas.

Por su parte el tejido adiposo, es secretor de péptidos, que intervienen tanto en su crecimiento y diferenciación, así como en el metabolismo energético, (43). Algunos ejemplos se demuestran en el cuadro N° 10

Cuadro N° 10. Péptidos secretados por el tejido adiposo

Secreción Autocrina	Secreción Endocrina
Inhibidor del activador de plasminógeno 1	Resistina
Factor transformante de crecimiento	Adiponectina
Adipsina/ Proteína estimulante de Acilación	Angiotensinógeno
Factor de necrosis tumoral alfa	Interleucina -1
Interleucina – 6	Inhibidor del activador del plasminógeno 1
Angiotensinógeno	Leptina
Leptina	

Fuente: Sánchez Claudia et. el. Fisiopatología de la Obesidad. En: Obesidad. Epidemiología, fisiopatología y manifestaciones clínicas. Méndez y Uribe. Editorial Manual Moderno. 2004. México 2002. p. 55- 74

Desde el punto de vista morfológico, la obesidad podría ser hipertrófica (incremento del tamaño de las células grasas, ó hiperplásica (aumento del número de adipositos).

La hipertrofia de los adipositos se relaciona con la distribución de grasa central o androide, que implica alteraciones metabólicas como: intolerancia a la glucosa, dislipidemia, hipertensión arterial y enfermedad coronaria.

1.2.6.1.3.3 Adipogénesis y Obesidad

Los depósitos de tejido graso ocurren por tres procesos: a) la proliferación de los pre-adipocitos, b) la diferenciación en adipositos maduros y c) el balance entre lipogénesis y lipólisis.

Los adipositos se derivan de las células mesodérmicas pluripotenciales, y durante la adipogénesis varias proteínas moduladoras de la expresión génica, llamadas factores de transcripción, son activadas para promover la síntesis de otras proteínas que estimulan la diferenciación de pre-adipositos en adipositos maduros, especializados en la lipólisis (hidrólisis de los triglicéridos almacenados), lipogénesis (biosíntesis, almacenamiento de los triglicéridos) ó termogénesis según el caso (tejido adiposo blanco ó marrón) (41). La adipogénesis puede ser inhibida por citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa ó estimulada por hormonas como la insulina, el factor de crecimiento similar a la insulina, hormona de crecimiento, glucocorticoides y la triyodotiroxina (T3, 41)

La transcripción adipogénica es mediada por factores como: a) proteínas de unión al enhancer (CCAT ó C/EBPs), b) proteínas de unión al elemento regulado por esteroides (SREBP) y c) los receptores activados por proliferadores peroxisomales (PPAR, 41).

El crecimiento y la diferenciación de los adipositos dependen de la actividad de transcripción de las C/EBP (41). De los PPAR la isoforma gamma se expresa particularmente en el tejido adiposo. Varias proteínas que actúan en la lipogénesis son codificadas por genes que se activan gracias a PPAR gamma. Entre estas proteínas tenemos: LPL, proteína adipocitaria de unión al ácido graso, acil CoA sintasa, la fosfoenolpiruvato carboxicinasa, GLUT-4 (41)

Cualquiera de estos procesos puede verse alterado por factores genéticos y ambientales que darían lugar al apareamiento de la obesidad. Así por ejemplo sería el caso de la adipogénesis que puede afectarse por el tamaño, frecuencia y composición de la comida,

proceso que ocurre durante toda la vida, ó una alteración en la biosíntesis de los triglicéridos (lipogénesis), ó las alteraciones de la lipólisis inducida por catecolaminas (epinefrina, norepinefrina) darían lugar al desarrollo de la obesidad.

1.2.7 Clasificación de la obesidad

La obesidad puede clasificarse desde varios puntos de vista. Se la puede clasificar según el índice de masa corporal, de acuerdo a la distribución de la grasa corporal o según su etiología u origen. (78).

Según el Índice de masa corporal

Se basa en la clasificación de Garrow, el que es utilizado por la Organización Mundial de la Salud.

Bajo de Peso: $< 18.5 \text{ Kg. /m}^2$.

Rango Normal: $18.5 \text{ a } 24.9 \text{ Kg. /m}^2$.

Clase I (Sobrepeso): $25.0 \text{ a } 29.9 \text{ Kg. /m}^2$.

Clase IIa (Obesidad G I): $30 \text{ a } 34.9 \text{ Kg. /m}^2$

Clase IIb (Obesidad G II): $35.0 \text{ a } 39.9 \text{ Kg. /m}^2$.

Clase III (Obesidad GIII): 40.0 Kg. /m^2

En el presente estudio además del porcentaje de grasa corporal se ha utilizado el IMC, siendo incluidos en el estudio aquellos pacientes que presenten un IMC igual o mayor a 25 Kg. /m^2

Según la distribución de la grasa corporal

1. Obesidad central, androide o inferior: se acumula en la cara, región cervical, tronco y región supraumbilical, y también aumenta de modo notable la grasa abdominal profunda (obesidad visceral). Este tipo de distribución de grasa se encuentra ligado a las

complicaciones metabólicas y cardiocirculatorias vinculadas a la resistencia insulínica y que da lugar al síndrome metabólico.

Este tipo de obesidad se subdivide en dos formas de características funcionales y anatómicas distintas en Obesidad androide con disposición de grasa predominantemente subcutánea (especialmente a nivel abdominal) y obesidad androide con disposición de grasa predominantemente intra-abdominal visceral y es la que se asocia a la presencia de síndrome metabólico (75).

2. Obesidad periférica o ginoide: propia de las mujeres, la grasa se acumula en la parte inferior del cuerpo: región infraumbilical del abdomen, caderas, región glútea y muslos

Según la Etiología u origen

1. De origen endocrino: como en caso hiperinsulinemia, hiperfunción suprarrenal (síndrome de Cushing), alteraciones ováricas (síndrome de ovarios Poliquísticos), hipotiroidismo, etc.

2. De origen hipotalámico: Por lesión del núcleo ventromedial del hipotálamo, y provoca hiperfagia, como consecuencia, obesidad. Se asocia a traumatismos, tumores, infecciones, cirugías, etc.

3. De origen Genético: Por anomalías cromosómicas, como síndromes de rara aparición que cursan con obesidad tales como Prader-Willi, Älstrom, Carpenter, Cohen, Bardet-Biedl, ó mutaciones de genes relacionados con el balance energético, como el gen de la leptina y sus receptores.

4. De origen medicamentosa: como en el caso del uso de corticoides, insulina, antidepresivos tricíclicos, fenotiacinas, estrógenos (anticonceptivos orales), etc.

5. Por alteración del Balance Energético

1.2.8 Evaluación, manejo y tratamiento del exceso de peso

Por ser la obesidad una enfermedad multifactorial, su tratamiento de igual manera requiere de la participación de un equipo interdisciplinario multienfoque, ya que su evaluación y tratamiento, así como el manejo de las co-morbilidades asociadas requiere de un cuidadoso tratamiento.

Swinburn y colaboradores (36) en su artículo: Diet, nutrition and the prevention of excess weight gain and obesity proponen un modelo epidemiológico de la obesidad, llamado *Triada Epidemiológica* en el cual el huésped es la población ó el individuo específicamente, el vector son los alimentos y los nutrientes, mientras el ambiente está representado por las condiciones sociales, económicas, físicas, culturales y políticas.

Por tanto Swinburn y colaboradores ponen a consideración estrategias que ayudarían a reducir la prevalencia de la obesidad, las que incluyen políticas fiscales de seguridad alimentaria, información nutricional a los consumidores, opciones de alimentos para personas con problemas nutricionales, programas de educación comunitaria, y de identificación de alimentos saludables o no, estrategias que promuevan la actividad física, así como reducción de la carga publicitaria de la industria de alimentos, etc.

Pero para establecer estas políticas se requiere de la intervención del estado, la sociedad, organismos internacionales y del propio individuo (36).

El enfoque de la obesidad debe incluir tanto prevención primaria en personas de riesgo como tratamiento en quienes ya padecen la enfermedad (36).

La OMS, en el 2004 establece una estrategia mundial sobre régimen alimentario, actividad física y salud, proponiendo establecer medidas que ayuden al control de las enfermedades

crónicas no transmisibles, y con respecto a la dieta manifiesta que se debe conseguir un peso normal mediante un adecuado balance energético, controlando el aporte energético proveniente de las grasas, preferir las grasas insaturadas en lugar de las saturadas, favorecer la ingesta de cereales integrales, legumbres, hortalizas, frutos frescos y secos; Así como eliminar las grasas trans de la dieta y limitar en lo posible el consumo de azúcares y sal (70). Para la Sociedad Española de Estudios de la Obesidad (SEEDO 2003) el tratamiento de la obesidad es complicado, ya que en muchos casos los resultados no son los mejores, y por otra parte el peso perdido la mayoría de los pacientes lo recuperan en un período de 5 años (79).

Según la SEEDO el tratamiento de la obesidad debe incluir una valoración exhausta del paciente, incluyendo la presencia de comorbilidades. (78). Este además se debe realizar en forma oportuna, individual, y a largo plazo, para lo cual se requiere que se establezca un compromiso médico paciente con metas alcanzables (78), por lo tanto proponen un algoritmo de acuerdo a estas condiciones y según el IMC del paciente.

Habiéndose entonces convertido la obesidad en un problema de salud pública los institutos que conforman el Instituto Nacional de Salud (NIH siglas por su nombre en inglés) en el 2003 establecieron La Fuerza Operativa de Investigación de la Obesidad del Instituto Nacional de Salud (NIH Obesity Research Task Force) y desarrollaron un plan estratégico, publicado en el 2004, el cual establece objetivos a corto, mediano y largo plazo. Este plan se basa en evidencia de investigaciones realizadas por sus institutos. Siendo su intención ayudar a disminuir la carga de la obesidad (80).

El plan se basa en los siguientes objetivos (80):

- Investigación dirigida a la prevención y tratamiento de la obesidad mediante la modificación del estilo de vida

-Investigaciones dirigidas a la prevención y tratamiento de la obesidad mediante el uso de fármacos, procedimientos quirúrgicos u otras intervenciones médicas.

-Investigación dirigida a romper el vínculo entre obesidad y otras enfermedades asociadas como la diabetes tipo 2, enfermedades del corazón y cáncer.

Por su lado el Instituto Nacional del Corazón, Pulmones y Sangre (NHLBI siglas por su nombre en inglés) en 1991 con el afán de ayudar a disminuir la prevalencia de la obesidad, la inactividad física y disminuir los factores de riesgo, propuso un programa llamado Obesity Education Initiative (OEI).

La estrategia de este programa tiene dos bases, la una dirigida a profesionales de la salud y la otra al público. Para el público se desarrollaron programas de educación, prevención del sobrepeso y la obesidad, con la participación de escuelas, colegios. La estrategia es el uso de mensajes sobre alimentación y actividad física, etc.

Para el trabajo con los profesionales, en 1998 un panel de expertos desarrolló *“Las guías clínicas de identificación, evaluación y tratamiento del sobrepeso y obesidad en adultos: Reporte basado en evidencia”*

El NIH (especialmente sus institutos NHLBI y NASO y NHLBI OEI) desarrollaron *“La guía práctica de identificación, evaluación y tratamiento del sobrepeso y la obesidad en adultos”*

Esta guía presenta como manejar el sobrepeso y la obesidad, mediante dos procesos:

1º Evaluación y 2º Manejo.

1.2.8.1 Evaluación:

La evaluación incluirá: 1. Determinación del grado de sobrepeso u obesidad de acuerdo al IMC y la circunferencia de la cintura (cuadro N° 11), y 2. La determinación del nivel o

categoría de riesgo cardiovascular de acuerdo a los criterios establecidos por El Panel de Expertos en Detección, Evaluación y Tratamiento de Colesterol Sanguíneo en Adultos del Programa Nacional de educación en Colesterol (71, 72)

Cuadro N° 11 Evaluación del grado de obesidad

Estado	IMC	Grado de Obesidad	Riesgo de ECV (relativo para peso ferencia de la	Diabetes 2, HTA, y normal y circun-cintura
			Hombre <102 cm. Mujer < 88 cm.	Hombre > 102 cm. Mujer > 88 cm.
Bajo peso	<18.5			
Normal	18.5 – 24.9			
Sobrepeso	25 – 29.9		Incrementado	Alto
Obesidad	30.0 – 34.9	I	Alto	Muy alto
	35 – 39.9	II	Muy alto	Muy alto
Obesidad extrema	≥ 40	III	Extremadamente alto	Extremadamente alto

Fuente: The Practical Guide Identification, Evaluation, and Treatment of overweight and Obesity in Adults. NIH

1.2.8.2 Manejo del Exceso de Peso

El manejo del exceso de peso debe incluir tanto el planteamiento de objetivos claros de acuerdo a la etapa del tratamiento, así como las técnicas terapéuticas que se aplicarán para tratar el exceso de peso.

Los objetivos básicos a establecer son tres: bajar de peso, mantener el peso y finalmente evitar recuperar el peso perdido.

El objetivo inicial en la pérdida de peso debe ser conseguir una baja del 10% del peso inicial en un período de 6 meses, para lograr disminuir los factores de riesgo, así como la severidad de la obesidad.

Se puede predecir la pérdida de peso del paciente con una adecuada evaluación de su comportamiento de frente a la posibilidad de disminuir su peso, así como conocer sus motivaciones y el deseo de lograrlo.

Mantener el peso, es el segundo objetivo del paciente, considerándose como estabilización exitosa cuando la ganancia de peso es <3 kilos en 2 años y una reducción sostenida de la circunferencia de la cintura en al menos 4 centímetros

Una posible técnica sería conseguir la baja de peso en 6 meses, seguido de un período de estabilización del peso por 6 meses para luego reiniciar la bajada de peso.

Para conseguir el objetivo final que es mantener el peso perdido se requiere una monitorización a largo plazo y la posibilidad de usar fármacos.

Evitar ganar el peso perdido es quizá lo más difícil de conseguir, ya que la mayoría de las personas que se sometieron a un régimen para perder peso, lo recuperaron en un período de 5 años (79). Sin embargo el éxito a largo plazo en la reducción de peso se podría conseguir mediante un consumo de grasas inferior al 24% y con altos niveles de actividad física como caminar 46 Km/semana (79).

Para Elrick el éxito se puede conseguir mediante un programa sistemático y estructurado, como el estudio que él realizó durante un año en 191 personas, con cambios en sus hábitos alimentarios, actividad física y tabaquismo. Este programa incluyó evaluación de la actitud del paciente ante el hecho de bajar de peso y que estén muy motivados, pruebas bioquímicas de laboratorio, dietas individualizadas altas en fibra y bajas en grasas, programas progresivos de ejercitación, charlas sobre nutrición, ejercicio, y otros comportamientos sobre la salud, instrucciones orales y escritas sobre dieta y ejercicio, seguimiento mediante visitas inicialmente semanales, estímulos con cada logro (79).

El éxito del programa se basó en su sistematización, la educación del paciente, los seguimientos, y la adaptación del programa a cada individuo. Este tipo de programas requiere paciencia y perseverancia (79).

Por tanto, siendo el manejo del exceso de peso un proceso complejo, el NIH propone un algoritmo de acuerdo al grado del exceso de peso, en el cual se resumen tanto la evaluación y las técnicas terapéuticas para tratar el sobrepeso y la obesidad (ver anexo 1).

Dentro del manejo del exceso de peso las guías prácticas del NIH proponen varias técnicas terapéuticas que serán aplicadas y combinadas de acuerdo a la severidad de la misma (Cuadro N° 12). Estas técnicas son: dietoterapia, actividad física, terapia conductual, farmacoterapia y tratamiento quirúrgico.

Cuadro N° 12. Guía para elegir el tratamiento ó técnica terapéutica según el IMC

	Categoría del IMC				
Tratamiento	25 – 26.9	27 – 29.9	30 – 34.9	35 – 39.9	≥ 40
Dieta, actividad física Terapia conductual	Con comorbilidades	Con Comorbilidades	+	+	+
Farmacoterapia		Con Comorbilidades	+	+	+
Quirúrgico			Con Comorbilidades		

Fuente: The Practical Guide Identification, Evaluation, and Treatment of overweight and Obesity in Adults. NIH

1.2.8.2.1 Dietoterapia (NIH)

Se aconseja una restricción calórica moderada para conseguir una reducción de peso lenta pero gradual. Las dietas bajas en calorías (DBC, de 800 – 1200 Kcal/día) son más aconsejadas que las dietas muy bajas en calorías (DMBC, 250 – 800 KCal /d). Las DMBC consiguen una pronta pérdida de peso, pero lo recuperan rápidamente, ya que no se acompaña de cambios en los patrones alimentarios.

Las DBC consiguen una pérdida promedio del 8% del peso total y reducción de la grasa abdominal en un período de 6 meses (81).

La reducción de peso conlleva una pérdida del 75% de la masa grasa y un 25% del tejido magra.

Una restricción calórica de 300 – 500 Kcal/d significan una reducción de 0.5 - 1 libra /semana, mientras una restricción de 500 – 1000 Kcal/d representan la pérdida de 1 -2 lbs/semana.

La composición de la dieta también es un factor muy importante, y por mucho tiempo ha existido la tendencia a seguir dietas con bajo aporte de carbohidratos, sin embargo este tipo de dieta conlleva riesgos nutricionales, ya que implican bajo aporte de nutrientes como tiamina, folato, potasio, calcio, magnesio, hierro, vitamina A, E, B6, fibra y por otro lado son altas en grasas saturadas, colesterol y proteína animal. Además las dietas bajas en CHO pueden presentar efectos adversos como: deshidratación, náusea, vómito, diarrea, estreñimiento, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperuricemia, hipoglicemia, osteopenia, anemia (82).

Es así como, la composición de la dieta debe seguir un patrón nutricionalmente correcto, y si es necesario esta debe ajustarse para reducir el riesgo de ECV, por lo cual el NIH aconseja seguir las recomendaciones dietéticas del ATP II paso I, pero actualmente el Panel de Expertos en Detección, Evaluación y Tratamiento de Colesterol Sanguíneo en Adultos del Programa Nacional de educación en Colesterol ó ATP III recomienda la guía que se presenta en el cuadro N° 13, tanto para pacientes en riesgo como para aquellos que ya presentaron un evento cardiovascular (71, 72, 80).

Cuadro N° 13. Dieta TLC (Cambios terapéuticos en el estilo de vida)

Calorías Totales	De acuerdo a lo recomendado
CHO	50- 60% Calorías Totales
Proteínas	15% de calorías Totales
Fibra	20- 30 gr/d
Grasas Totales	25- 35% de calorías Totales
Colesterol	< 200 mg/d
SFA	< 7% calorías Totales
PUFA	Hasta 10% Calorías Totales
MUFA	Hasta 20% Calorías Totales

Fuente: ATP III Jama 2001

1.2.8.2.2 Actividad Física

El ejercicio por sí solo no induce una pérdida de peso significativa, ya que si bien incrementa la tasa de gasto energético durante el ejercicio, este no es mantenido. Así por ejemplo la caminata vigorosa durante 45 – 60 minutos por un año induce una pérdida de peso mínima (7). Por tanto la actividad física debe acompañarse de cambios en los patrones alimentarios.

Sin embargo, el ejercicio si tiene efecto sobre la composición de la pérdida de peso, ya que se puede disminuir la pérdida de masa libre de grasa de un 25 % al 12%

El ejercicio físico, además representa una buena estrategia para mantener la reducción de peso a largo plazo, así como previene la ganancia del peso perdido. Para que un paciente con obesidad consiga mantener esa pérdida de peso, requiere gastar alrededor de 2500 Kcal/semana, mediante ejercicio vigoroso por 30 minutos/día, ó 60 – 75 minutos de actividad moderada (7)

Mantener o iniciar actividad física en un paciente obeso requiere estrategias que consigan la adherencia a esta terapia, así como su inicio será lento para ir progresando gradualmente

Por ejemplo un paciente puede iniciar con 10 minutos de caminata 3 días a la semana hasta llegar a 30 – 45 minutos 5 días/ semana ó más, además la intensidad de la caminata también podrá incrementarse (81).

1.2.8.2.3 Terapia Conductual

Se requieren estrategias que consigan la adherencia del paciente al régimen dietario y físico prescrito. Las estrategias de la terapia conductual incluyen: auto-monitorización de la actividad física y los hábitos alimentarios, manejo del estrés, resolución de problemas relacionados al peso, alimentación actividad, etc., manejo de la contingencia, reestructuración cognitiva de creencias falsas ó pensamientos autodestructivos, y requiere por último apoyo social por parte de sus familiares, amigos, etc. (81).

1.2.8.2.4 Farmacoterapia

El uso de terapia farmacológica se aconseja especialmente en los programas de reducción de peso a largo plazo, en el cual no consiguió perder al menos 1libra/semana, ó para conseguir mantener el peso perdido así como para evitar volver a recuperar ese peso. Siempre considerando los criterios adecuados para la selección del paciente que usará este tipo de terapia (81).

Es importante tener en cuenta que si el paciente no pierde al menos 2 kilos en las primeras cuatro semanas de iniciada la farmacoterapia, la respuesta a largo plazo será muy baja, y habrá que considerar la posibilidad de suspender la terapia.

Sin embargo hay que considerar que el efecto reductor de la terapia por sí sola es modesto de frente al uso de terapia combinada (DBC + Ejercicio + Terapia conductual + farmacoterapia).

Las drogas de tipo anorexiantes utilizadas para perder peso son de tres grupos según su mecanismo de acción. Uno incrementa la secreción de dopamina, norepinefrina o serotonina en la grieta sináptica neural, otro inhibe la recaptación de los neurotransmisores en la neurona y un tercer grupo que combina los dos mecanismos mencionados.

Otro tipo de medicación actúa inhibiendo la absorción de grasas a nivel intestinal.

En la actualidad la Food and Drug Administration (FDA), ha aprobado únicamente dos drogas para uso a largo plazo que son las Sibutramina y Orlistat, cada una con un mecanismo de acción diferente, así entonces, la sibutramina actúa centralmente inhibiendo la recaptación de serotonina y noradrenalina produciendo sensación de saciedad y llenura, con lo cual disminuye la ingesta de alimentos. Por su parte el orlistat actúa localmente bloqueando la absorción de grasas ya que inhibe la lipasa presente en el tracto gastrointestinal. Ambas drogas están indicadas en casos de obesidad para provocar pérdida de peso así como para mantener la pérdida de peso (83). Sin embargo estos fármacos tienen efectos colaterales y contraindicaciones. Así, por ejemplo los efectos colaterales de la sibutramina se relacionan con la estimulación simpática (taquicardia, incremento de presión arterial, etc.), mientras que orlistat puede ocasionar síntomas asociados a la malabsorción de grasas como déficit de vitaminas liposolubles, esteatorrea, etc.

Cuadro N° 14. Uso de drogas aprobadas por FDA

Droga	Uso Corto Plazo	Uso largo Plazo
Sibutramine		+
Orlistat		+
Mazindol	+	
Phentermine	+	
Benzphetamine	+	
Phendimetrazine	+	

Fuente: The Practical Guidelines for Evaluation, Management and Treatment of Obesity in Adults. NIH

1.2.8.2.5 Tratamiento Quirúrgico

Este tipo de tratamiento está indicado en casos de obesidad mórbida ($IMC > 40$) ó en caso de $IMC > 35$ asociado a enfermedades, en quienes la terapia combinada no haya dado los resultados adecuados (81).

Los procedimientos quirúrgicos pueden ser de tres tipos: a) Restrictivo como la gastroplastía vertical en banda, la banda gástrica ajustable y la derivación gastroyeyunal convencional, b) Malabsortivo como la derivación biliopancreática y la derivación biliopancreática con extremo duodenal, y c) Mixto como es el caso de la derivación gastroyeyunal (7).

En la actualidad los procedimientos más utilizados son la gastroplastía vertical en banda (GVB), la derivación gastroyeyunal (DGY) y la banda gástrica ajustable (BGA).

Sin embargo la cirugía bariátrica implica complicaciones propias del procedimiento quirúrgico así como independiente de ellas y relacionada con otros factores. Su efectividad depende de los hábitos del paciente. Además requieren monitorización, para evaluar su adecuado funcionamiento y de los resultados obtenidos (7)

1.3 JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

De acuerdo a la OMS la Obesidad es una enfermedad crónica no transmisible, relacionada con la dieta, la nutrición y la inactividad física (17). La obesidad, es un problema de salud pública que representa un alto costo para la sociedad así como también para cada individuo (17), tanto en términos económicos y sicosociales.

De acuerdo a la OMS y la FAO en algunos países la prevalencia de Obesidad se ha duplicado o triplicado respecto a la pasada década (17). La Obesidad constituye un serio problema en Asia, América Latina, y en ciertas partes de África, regiones en las cuales la desnutrición es prevalente principalmente en la población infantil (17). A nivel mundial, para el 2001 el 60% de las muertes y el 46% de las enfermedades más comunes se debieron a enfermedades crónicas no transmisibles (17). Varios estudios han confirmado que la obesidad es un factor de riesgo independiente para la aparición de enfermedades crónicas no transmisibles, entre estas las coronariopatías (84). La obesidad es por tanto una enfermedad asociada con las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo. Estos datos indican que los problemas de sobrealimentación se han constituido en graves problemas de salud pública tanto en países en vías de desarrollo cuanto en los desarrollados. Estos problemas de salud pública mundiales son aun más graves cuando se reconoce que en los países en vías de desarrollo la incidencia de sobrepeso y obesidad se encuentra en aumento (17). Aun más preocupante, es la falta de efectividad de los tratamientos disponibles haciendo que la gran mayoría de personas afectadas con exceso de peso luchen en vano y se culpen así mismas del fracaso en el tratamiento (85).

El porcentaje de éxito del tratamiento de la Obesidad es bajo (86). Se define como éxito del tratamiento a una pérdida de peso suficiente, seguido de un período prolongado en el que no se recupera el peso perdido (86). De hecho entre el 80 al 90% de las personas que perdieron peso lo recuperan y un porcentaje muy bajo logra mantener el peso perdido al año de haber iniciado el tratamiento (86). Por otro la preocupación de perder peso en la sociedad es alta. Sin embargo en nuestro medio, los métodos que se utilizan para perder peso no se basan en principios científicos nutricionales y las personas realizan prácticas no convencionales que pueden ser peligrosas para la salud como “dietas milagrosas, yeso-terapia, drenaje linfático, etc.”. La obesidad, es una enfermedad multifactorial, cuyo fenotipo puede responder a varios aspectos causales y por ello cada persona con exceso de peso debe ser tratada individualmente de acuerdo a la alteración que la persona presente. La falta de éxito en el tratamiento de los problemas de exceso de peso y la alta preocupación de la gente por perderlo dan ímpetu para el desarrollo de terapias nuevas basadas en un conocimiento científico sólido que solamente podrán lograrse a través de estudios sobre todas las causas que determinan la enfermedad.

Pocos estudios han evaluado los factores bioquímicos más importantes que controlan el balance energético, durante el tratamiento para bajar de peso. Consecuentemente este estudio plantea analizar los porcentajes de grasa corporal, las variaciones séricas de leptina y neuropéptido Y (NPY) en sujetos con sobrepeso u obesidad sometidos a tratamiento dietético hipocalórico para reducir su peso. Estos datos nos permitirán tener una aproximación bioquímica a los cambios de peso de sujetos bajo tratamiento. La información obtenida podría ser útil en la identificación de sujetos con recidivas al tratamiento y de aquellos en que el tratamiento es exitoso. La identificación de estos

individuos contribuirá a la creación de terapias más adecuadas para sujetos con exceso de peso.

Capítulo 2

2.1 OBJETIVO GENERAL

El objetivo general del presente estudio es determinar la variación de los porcentajes de grasa, y los cambios séricos de leptina y neuropéptido Y en mujeres de entre los 20 y 60 años de edad, diagnosticadas de sobrepeso u obesidad, luego de ser sometidos a régimen dietético hipocalórico por 6 meses.

2.1 OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Realizar la evaluación nutricional de los pacientes con exceso de peso.
2. Someter a un grupo de pacientes diagnosticados de sobrepeso u obesidad a un régimen dietético hipocalórico para reducir su peso corporal.
3. Medir en los pacientes los niveles de concentración plasmática de leptina y neuropéptido Y, diagnosticados de sobrepeso u obesidad antes, durante y después de ser sometidos a un régimen dietético hipocalórico para reducir su peso corporal.
4. Realizar el correspondiente análisis descriptivo de los valores obtenidos de las variaciones de leptina, neuropéptido Y, y de los porcentajes de grasa corporal.
5. Establecer la relación existente entre las variaciones plasmáticas de leptina y neuropéptido Y, a lo largo del tratamiento de los pacientes.
6. Establecer la relación entre las variaciones de las concentraciones plasmáticas de leptina y neuropéptido Y, con las variaciones de los porcentajes de grasa corporal de los pacientes

2.3 HIPOTESIS:

Las concentraciones plasmáticas de leptina disminuyen, en tanto que los valores de Neuropeptido Y se incrementan conforme disminuyen los porcentajes de grasa en un grupo de pacientes en edades comprendidas entre los 20 y 60 años de edad diagnosticados de sobrepeso u obesidad, al ser sometidos a un régimen dietético restrictivo para reducir su peso corporal

Capítulo 3

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

El diseño del estudio es un **Prospectivo de cohorte**, y consta de tres fases:

FASES DEL ESTUDIO

1.- EVALUACIÓN INICIAL

Evaluación Nutricional: -Estado Nutricional: antropometría (Peso, Talla,

IMC, contextura corporal

-Determinación de Obesidad Abdominal: perímetro abdominal

-Determinación de adiposidad: porcentaje grasa

Evaluación de Factores de Riesgo Cardio-Vascular

Determinación de tensión arterial

Evaluación Actividad Física

Evaluación de Laboratorio:

-Metabólico: glucosa y lípidos

-Hormonal (Hambre/Adiposidad): Leptina y NPY

2.- INTERVENCIÓN (por un período de 6 meses)

Programa de alimentación y consejo de actividad física

3.- SEGUIMIENTO: EVALUACIÓN INTERMEDIA Y FINAL

Evaluación Nutricional

Evaluación Hormonal

3.2 POBLACION DE ESTUDIO

Todos los pacientes hombres y mujeres entre los 20 y 60 años de edad, posibles de reclutar para el estudio, que asistan voluntariamente al consultorio y que cumplan con los criterios de inclusión.

3.3 CRITERIOS DE INCLUSION

- Serán reclutados para el estudio aquellos pacientes, cuyas edades oscilen entre los 20 y 60 años de edad.
- Sujetos con Diagnóstico de sobrepeso u obesidad, cuyo porcentaje de grasa corporal sea alto para su edad, y el índice de masa corporal sea igual o mayor a 25.
- Sujetos que no padezcan enfermedades tumorales malignas o benignas

3.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Menores de 20 años de edad
- Mujeres Embarazadas
- Sujetos con Neoplasias
- Sujetos con algún déficit o alteración mental
- Sujetos con enfermedades de origen endocrino como: enfermedad de Cushing, Hipotiroidismo, Ovarios Poliquísticos.
- Mujeres que reciben terapia de reemplazo hormonal

Muestreo:

Se trabajará con la población reclutada

3.5 MATERIALES Y METODOS

PRIMERA FASE

3.5.1 Evaluación Nutricional

Consta de tres objetivos: determinación del estado nutricional, presencia de obesidad abdominal y del grado de adiposidad.

3.5.1.1 Determinación del Estado Nutricional

Con el objetivo de conocer la condición del estado nutricional del grupo de estudio así como el grado del exceso de peso se evalúan la composición corporal y el IMC.

Para poder calcular un peso saludable para los individuos se requiere calcular la contextura corporal.

3.5.1.1.1 Composición Corporal (88, 89).

Antropometría: medimos peso, talla, índice de masa corporal, antes de iniciar el régimen dietético, durante el tratamiento, así como luego de finalizado. Para realizar la toma de los datos antropométricos se tomaron en cuenta las siguientes condiciones:

La exploración se realizó en una habitación lo suficientemente amplia y a una temperatura confortable. El sujeto estudiado estuvo descalzo y con la mínima ropa posible (87).

Las medidas de peso corporal y estatura sufren variaciones a lo largo del día, por lo que se las realizó en horas de la mañana. El material fue calibrado y comprobada su exactitud antes de iniciar la toma de las medidas.

Para obtener los datos antropométricos se usó el siguiente material:

Balanza de Precisión (Health o Meter): para la obtención del peso corporal. Precisión de 100 gr.

Tallímetro: para medir la estatura. Precisión de 1 mm.

Técnica:

Peso Corporal: El sujeto se sitúa de pie en el centro de la plataforma de la báscula distribuyendo el peso por igual en ambas piernas, sin que el cuerpo este en contacto con nada que haya alrededor y con los brazos colgando libremente a ambos lados del cuerpo. La medida se realiza con la persona en ropa interior, sin zapatos ni adornos personales.

Estatura La estatura se define como la distancia que existe entre el vértex y el plano de sustentación. También se le denomina como talla en bipedestación o talla de pie, o simplemente como talla.

El sujeto se coloca de pie, completamente erguido en máxima extensión y la cabeza erecta mirando al frente en posición Francfort (el arco orbital inferior debe estar alineado en un plano horizontal con el trago de la oreja), con los talones juntos y apoyados en el tope posterior y de forma que el borde interno de los pies formen un ángulo de aproximadamente 60 grados. Las nalgas y la parte alta de la espalda contactan con la tabla vertical del estadiómetro, y realiza una tracción de la cabeza a nivel de los procesos mastoides, para facilitar la extensión completa de la columna vertebral. Se indica al sujeto que realice una inspiración profunda sin levantar la planta de los pies y manteniendo la posición de la cabeza. Se desciende lentamente la plataforma horizontal del estadiómetro hasta contactar con la cabeza del estudiado, ejerciendo una suave presión para minimizar el efecto del pelo. En esta medida el sujeto deberá estar descalzo.

3.5.1.1.2 **Índice de Masa Corporal (90)**: se obtiene dividiendo el peso en kilos para la talla en metros y elevada al cuadrado. Esta medición se realiza con la finalidad de valorar el estado nutricional y conocer el grado de sobrepeso y obesidad, categorizados según los criterios de la OMS

3.5.1.1.3 Contextura Corporal (87, 88)

Se obtiene dividiendo la talla en centímetros cuadrados para el perímetro de la muñeca en centímetros, y se compara el resultado con los rangos ya establecidos, siendo los valores los demostrados en el cuadro N° 15 (89):

Cuadro N° 15. Contextura Corporal

	Pequeña	Mediana	Grande
Hombres	>10.4	10.4- 9.6	<9.6
Mujeres	>10.9	10.9- 9.9	<9.9

Medición del perímetro de la muñeca: se utiliza cinta métrica inextensible de 0.5cm de ancho. El paciente colocará la muñeca descubierta, con la palma hacia arriba. El observador se ubicará de frente, colocará la cinta métrica distal a la apófisis estiloides.

Peso saludable para el paciente (88): se obtiene comparando los resultados de la contextura corporal con el valor obtenido por la fórmula de Hamwi (89) y corregido por el factor según el tamaño de la contextura corporal:

Hombres: 106 libras por los primeros 5 pies y 6 libras por cada 5 pies extras.

Mujeres: 100 libras por los primeros 5 pies y 5 libras por cada pie extra.

Para la contextura corporal pequeña se resta el 10% al valor obtenido (para el valor inferior) y se suma 10 para obtener el rango superior del peso considerado saludable.

En la contextura mediana sólo se suma 10 para obtener el rango superior del peso saludable

Finalmente para la contextura grande se suma el 10% del valor obtenido y ese valor corresponde al rango inferior al cual se suma 10 para obtener el rango superior

El cálculo del peso saludable se realiza para poder fijar y planificar metas terapéuticas con el individuo.

3.5.1.2. Determinación de Obesidad Abdominal

Con la finalidad de conocer los valores de riesgo según el ATPIII, se procedió a evaluar el estado de obesidad abdominal a través de la siguiente medición:

3.5.1.2.1 Circunferencia de la cintura (81): se mide con el paciente de pie, con el torso desnudo y al final de la expiración. Se ubica la parte superior de la cadera, y en la parte más alta de la cresta ilíaca derecha, y en el plano horizontal se coloca la cinta métrica alrededor del abdomen a nivel de la cresta ilíaca sin presionar la piel ni dejando el dedo por dentro de la cinta.

3.5.1.3. Determinación de Adiposidad

Para poder relacionar las variaciones del peso y de la hormonas a estudiarse en función de la variación del componente corporal graso se procedió a determinar:

3.5.1.3.1 Porcentaje de Grasa corporal (74): se obtuvo por el método de Bioimpedancia eléctrica multifrecuencia (100- 100 Khz), cada tres meses (Biodynamics Model 450, Versión 5.1, Manufacturer: Biodynamics Corporation Seattle- Washington USA). Las mediciones se realizaron al inicio del tratamiento, a los 3 meses del tratamiento y al finalizar la intervención. Técnica: Modalidad corporal total Distal.

Los electrodos emisores (negros) se ubicaron en la superficie dorsal de la mano y del pie, lo más distal posible, inmediatamente debajo de la base del dedo medio. Los electrodos receptores (rojos) se ubicaron también en la cara dorsal a nivel del pliegue de la muñeca y del tobillo. El electrodo emisor y receptor deben distanciarse al menos 5cm para evitar la influencia electromagnética entre ambos. Para realizar esta prueba fue necesario tener en cuenta que el paciente cumpla con las siguientes condiciones:

a) El paciente estuvo en ayunas de sólidos y líquidos por lo menos 8 horas.

- b) Sin ingesta de líquidos al menos cuatro horas previas a la medición.
- c) El individuo no fue sometido a un ejercicio físico fuerte, a fin de mantener una situación hidro-electrolítica estable.
- d) En caso de mujeres se tuvo en cuenta el ciclo menstrual para la evolución y coincidencia con las siguientes mediciones
- e) Posición: Se colocó al paciente en posición supina, manteniendo las piernas con un ángulo de separación de 45° y los brazos apartados del cuerpo en un ángulo de 30°. Permaneció quieto y relajado durante 5- 10 minutos antes de la medición, sin incorporarse.
- f) Temperatura cutánea: no se realizó la medición en pacientes con hipo o hipertermia.
- g) Preparación de la Piel: limpiamos con ethanol o alcohol isopropílico, evitando el uso de materia grasa y sustancias con electrolitos. En caso de pacientes con mucho vello se realizó un rasurado previo.
- h) Las frecuencias respiratorias serán fisiológicas para el sujeto.

3.5.2 Evaluación Clínica de los Factores de Riesgo Cardiovascular

Con la finalidad de conocer los factores de RCV tanto mayores como menores se procedió a realizar una encuesta de estos, la cual se realizó al momento de la entrevista

Una vez obtenidos estos factores de riesgo procedemos a categorizarlos según el riesgo cardiovascular de la escala de Framingham, por lo cual realizaremos determinaciones basales y finales del metabolismo glucídico y lipídico.

Además se procedió a categorizar a los individuos según la presencia o no de Síndrome Metabólico, como se describe a continuación:

3.5.2.1 Cálculo del porcentaje de riesgo cardiovascular a 10 años según la escala de Framingham

Para calcular el porcentaje de riesgo de desarrollar un evento cardiovascular a 10 años de cada paciente se consideraron los niveles de colesterol total, HDLc, tensión arterial sistólica, edad, así como si es fumador o no, los cuales se ubicaron en la escala de Framingham para obtener un puntaje que finalmente determinó el porcentaje de riesgo.

3.5.2.2 Determinación de la presencia de factores de riesgos mayores (71, 72)

Para ello se considera la presencia o no en cada participante de los siguientes factores: tabaquismo (actual ó hasta hace un año, si es hipertensa o toma medicación, valores de HDLc inferiores a 40 mg/dl, mujer mayor a 55 años y la presencia de antecedentes familiares de muerte prematura por cardiopatía coronaria.

3.5.2.3 Categorización del riesgo cardiovascular (71, 72)

Se consideran tanto el puntaje obtenido por la escala de Framingham así como la presencia de los factores de riesgo mayores ó la presencia de factores equivalentes a enfermedad cardiovascular (ECV) como la presencia de este.

Categoría de Riesgo:

Riesgo Alto: -Presencia de ECV ó factores equivalentes a ECV

-Riesgo a 10 años >20%

Riesgo Moderadamente alto: Más de 2 factores de Riesgo (Riesgo a 10 años de 10 -20%)

Riesgo Moderado: Más de 2 factores de riesgo (riesgo a 10 años <10%)

Riesgo más bajo: presencia de 0- 1 factor de riesgo.

3.5.2.4 Identificación Clínica del Síndrome Metabólico

Se estableció tomando en cuenta los criterios establecidos por el ATP III 2001

Obesidad Abdominal: cintura en mujeres >88cm

HDL <50 mg/dl

Triglicéridos >150 mg/dl

Tensión Arterial >130 >85 mm/hg

Glucosa en Ayunas: >110 mg/dl (criterio según ATPIII 2001)

3.5.3 Determinación de la Presión Arterial

Con la finalidad de conocer el valor de la PA en función de integrarla al diagnóstico de Síndrome Metabólico se procedió a medirla.

3.5.3.1 Técnica de medición de la Tensión Arterial (81)

El paciente se encontrará en decúbito dorsal con los brazos a los lados del cuerpo, la arteria humeral se encontrará a nivel del corazón aproximadamente, y sobre esta se coloca la bolsa inflable del tensiómetro, cuyo borde inferior se encontrará a 2.5cm sobre el pliegue antecubital.

Inflar el manguito unos 30 mm Hg por arriba del nivel donde desaparece el pulso radial. Bajar lentamente la presión del manguito hasta que el pulso radial vuelve a descubrirse (Este valor corresponde a la presión sistólica palpatoria).

Se coloca el estetoscopio sobre la arteria humeral en el espacio antecubital, inflar el manguito unos 30 mmHg sobre la presión sistólica palpable, posteriormente desinflarlo lentamente, permitiendo que la presión baje unos 3mm Hg por segundo. Observar el nivel en el cual se oyen los ruidos de por lo menos dos latidos consecutivos. Esta es la presión sistólica.

Continuar bajando lentamente la presión hasta que los ruidos se amortiguan de repente, continuar disminuyendo la presión hasta que los ruidos desaparecen. Este valor corresponde a la presión diastólica.

3.5.4. Determinación del Nivel de Actividad Física

La determinación de la intensidad de la actividad física realizada por cada paciente se basó en la comparación de la actividad de cada una realizaba diariamente con el cuadro proporcionado por los Centros de Control y Prevención de las Enfermedades (CDC, ver anexo 4), cuya clasificación se basa en la cantidad de Metz utilizados, según el tipo de actividad que se realice, entendiéndose como Met a la cantidad de oxígeno utilizado por el cuerpo. Así, el CDC clasifica como actividad de intensidad vigorosa cuando se quema más de 6 Metz, de intensidad moderada al quemarse de 3- 6 Metz, y menos de ello correspondería a un nivel ligero o sedentario (91).

3.5.5 Evaluación de Laboratorio del Metabolismo Glucídico y Lipídico

Para complementar los criterios de factores de riesgo tanto para la escala de Framinham, así como de Síndrome Metabólico se procedió a realizar una toma de sangre venosa en condiciones basales para medir glucosa, colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol Y triglicéridos, así como Leptina, NPY, hematocrito, y hemoglobina.

SEGUNDA FASE: DE INTERVENCIÓN

Una vez que se obtuvieron los datos de antropométricos, y se conocía el estado nutricional, peso saludable, niveles de lípidos, glucosa, y presencia o no de Síndrome Metabólico, se procedió a planificar un programa general de intervención en el área de alimentación y actividad física

3.5.6 Tratamiento Dietético Hipocalórico (92)

El plan nutricional se elaboró siguiendo las recomendaciones del ATP III descritas en el cuadro N° 13 del marco teórico.

El aporte energético diario para cada participante se elaboró calculando su gasto calórico según la **fórmula de Harris- benedict** (93), calculada con el peso actual (inicial, ó del momento del cálculo) y multiplicada por el factor de corrección de acuerdo al nivel de actividad física ya obtenido previamente (94). Cada mes se recalcularon los requerimientos energéticos de cada participante.

Del aporte energético total calculado para cada paciente se realizó la correspondiente restricción calórica recomendada por el NIH, que sugiere una restricción calórica de 250 a 500 Calorías diarias, necesaria para provocar una pérdida de peso de 0.5 a 1 libra semanal, según su IMC inicial (81).

El control nutricional y de peso de las participantes incluidas en el estudio se llevó a cabo semanalmente

3.5.7. Consejo sobre Actividad Física

El consejo dado a las participantes se basó en las recomendaciones establecidas por The Practical Guide del NIH. Que aconseja fijarse objetivos claros y alcanzables, e iniciar con actividad física leve y de acuerdo al nivel de la participante. Así, entonces el consejo se basó tanto en el tiempo de cada sesión, el número de sesiones por semana, así como de la intensidad de la actividad, las cuales se irían incrementando de acuerdo al nivel de cada participante (81).

Así, por ejemplo a las personas sedentarias se les aconsejó iniciar con caminata a paso leve por 30 minutos tres veces a la semana, los cuales pueden estar repartidos en tres sesiones diarias de 10 minutos cada una, hasta alcanzar al menos 45 minutos de caminata diaria, cuya frecuencia alcanzaría las 5 sesiones semanales y finalmente los 7 días de la semana. Otra alternativa fue iniciar caminando 1 milla en 20 minutos, para luego pasar a 1 milla en 15 minutos y finalmente 1 milla en 12 minutos. Siempre recordándoles que los ejercicios de menor intensidad requieren mayor tiempo de ejecución.

3.5.8 Evaluación Hormonal (Hambre y Adiposidad)

Para conocer las variaciones durante el estudio de los principales péptidos implicados en el balance energético, se midieron tanto leptina como NPY, siguiendo el protocolo establecido por la casa Phoenix Pharmaceuticals, Inc.

3.5.8.1 Determinaciones hormonales

Las mediciones tanto de Leptina (Kit Leptin Human ELISA de Phoenix Pharmaceutical Inc.) como del Neuropeptido Y (NPY Human, Rat EIA Kit de Phoenix Pharmaceutical Inc.), se realizaron antes (basal), durante (3 meses) y al final (6 meses) de la intervención.

Toma de muestras de sangre

Con el paciente en ayunas de 12 horas, se procede a la extracción de sangre, por punción de las venas de la parte interior del codo o del dorso de la mano, previa asepsia de la zona con algodón empapado en alcohol en forma de barrido, sin regresar al sitio inicial. Luego se colocó un torniquete ó brazaletes alrededor de la parte superior, a 15cm del pliegue del codo, el que se retiró al iniciar la colección de la muestra. Se introdujo la aguja de vacutainer con el bisel hacia arriba en la vena y se recogió la muestra en tubos vacutainer lavanda de 5 ml que contienen K3 EDTA, luego de la extracción se agita el tubo para permitir la completa mezcla de la sangre con el anticoagulante, y finalmente se retira la aguja.

Posteriormente se procedió a centrifugar las muestras a 1600 rpm durante 15 minutos a 4 °C, para obtener el plasma, del que colocamos 1 ml en un tubo cryovial (T311 de 2 ml), que contendrá 100 microlitros de aprotinina, y otro ml en otro cryovial sin aprotinina.

Estas muestras fueron conservadas en nitrógeno líquido hasta la lectura final.

3.5.8.1.1 Técnica de Inmunoensayo enzimático para Leptina (95, 96, 97)

Preparación de los reactivos:

Se procede a diluir el buffer de ensayo concentrado con 950ml de agua destilada. En nuestro caso se diluyeron 25ml del buffer de ensayo con 475ml de agua destilada.

Luego se rehidrata el péptido estándar (Biotinylated anti- Human Leptin Detection Antibody) con 100 microlitros del buffer diluido, se mezcla en el vortex y se procede a centrifugar. Luego esta solución se lleva a una dilución 1:200, para lo cual se mezcla 50 microlitros de esta solución con 9950 microlitros del buffer de ensayo.

Para preparar la enzima Streptavidin- Horseradish Peroxidase (SA- HRP) se centrifuga el vial de 30 ml y se prepara una dilución 1:2000, para lo cual se toman 5 microlitros del SA- HRP y se diluye en 9995 microlitros del buffer de ensayo.

Para preparar la solución estándar de la leptina humana se rehidrata con 1 ml de búfer de ensayo en el vortex y se deja a temperatura ambiente por 10 minutos, con lo cual conseguimos que la concentración sea de 100 ng/ml. Antes de su uso se debe centrifugar

Se preparan las soluciones estándar con diferentes concentraciones desde 10ng/ml hasta 0.156 ng/ml.

Cuadro N° 16 Diluciones para la curva estándar de Leptina

N° del Estándar	Volumen del Estándar	Buffer	Concentraciones
Stock	Polvo	1000	100ng/ml
# 1	100ul del stock	900ul	10ng/ml
# 2	500ul del # 1	500ul	5ng/ml
# 3	500ul del # 2	500ul	12.5ng/ml

# 4	500ul del # 3	500ul	1.25ng/ml
# 5	500ul del # 4	500ul	0.625ng/ml
#6	500ul del # 5		0.312ng/ml
#7	500ul del # 6		0.156ng/ml

Protocolo para determinación por ELISA de la Leptina Humana

- 1.- Colocar en los pocillos 100 ul del estándar en forma retrógrada (del 7 al 1), y cada uno por duplicado. A partir del pocillo 8 se colocan 100ul de las muestras (por duplicado).
- 2.- Sellar el inmunoplato con el papel sellador.
- 3.- Incubar por 2 horas a temperatura ambiente.
- 4.- Lavado de los inmunoplatos: retirar el papel sellador, eliminar vigorosamente el líquido de los platos, secar y lavar añadiendo 300ul del búfer de ensayo en cada pocillo. Este procedimiento se repite por cuatro ocasiones.
- 5.- Añadir 100ul del anticuerpo anti-leptina humana, sellar nuevamente e incubar a temperatura ambiente por 2 horas.
- 6.- Proceder a lavar nuevamente los inmunoplatos por cuatro ocasiones.
- 7.- Añadir 100ul del SA- HRP en cada pocillo, resellar e incubar por 30 minutos a temperatura ambiente.
- 8.- Lavar nuevamente los inmunoplatos por cuatro ocasiones.

9.- Colocar 100ul de solución sustrato (TMB) en cada pocillo e incubar por 20 – 30 minutos a temperatura ambiente.

10.- Finalmente añadir 100ul de la solución de parada (ácido hidrociorhídrico 2n) en cada pocillo.

11.- Hacer la lectura inmediatamente. A una absorbancia de 450 nm, usando un lector de plato.

Cálculo de los resultados

Para el cálculo de los resultados se grafica la curva estándar en papel milimetrado ó similar. En el eje de las X se ubican las concentraciones conocidas de la leptina humana, mientras en el eje de las Y se colocan las absorbancias correspondientes. La curva estándar demuestra la íntima relación existente entre las concentraciones de leptina y sus absorbancias. De acuerdo al incremento de las concentraciones el color azul es más intenso y la absorbancia es mayor.

La concentración de leptina en las muestras se determina por la localización de la absorbancia de la muestra en el eje de las Y, trazándose una línea horizontal desde este punto y que interceptará la curva estándar. Finalmente desde aquí una línea vertical caerá hasta cruzar el eje de las X, el valor aquí encontrado corresponde a la concentración desconocida de leptina de la muestra.

3.5.8.1.2 Técnica de Inmunoensayo enzimático para Neuropeptido Y

1.- Diluir el búfer de ensayo concentrado con 950 ml de agua destilada. Este se utilizará para reconstituir los otros componentes.

2.- Rehidratar el péptido estándar con 1ml de búfer de ensayo para obtener una concentración de 1000ng/ml.

3.- Preparar las soluciones estándar del péptido.

Cuadro N° 17 Diluciones para la curva estándar de NPY

N° del Estándar	Volumen del Estándar	Buffer	Concentraciones
Stock	1.000ul	----	1.000 ng/ml
# 1	100ul del stock	900ul	100 ng/ml
# 2	100ul del # 1	900ul	10 ng/ml
# 3	100ul del # 2	900ul	1 ng/ml
# 4	100ul del # 3	900ul	0.1 ng/ml
# 5	100ul del # 4	900ul	0.01 ng/ml

4.- Rehidratar el antisuero primario con 5ml de búfer de ensayo y mezclar en el vortex.

5.- Rehidratar el péptido biotinilado con 5ml de búfer de ensayo en el vortex.

6.- Dejar el pocillo A-1 vacío, como blanco.

7.- Añadir 50ul de búfer de ensayo en el pocillo B-1, como un ligando total

8.- Añadir 50 ul de las soluciones estándar del péptido del #5 al #1 (en orden reverso a la dilución serial) en los pocillos del C-1 al G-1 respectivamente.

9.- Añadir 50 ul de las muestras en los pocillos designados.

10.- Colocar 25 ul del antisuero primario rehidratado en cada pocillo, excepto en el blanco.

- 11.- Añadir 25 ul del péptido biotinilado rehidratado en cada pocillo, excepto en el blanco.
- 12.- Sellar el inmunoplato con el papel sellante de acetato (APS)
- 13.- Incubar el inmunoplato a temperatura ambiente por 2 horas.
- 14.- Centrifugar el vial que contiene el SA- HRP, a 500 -1000 rpm durante 15 segundos.
Colocar 12 ul de SA-HRP en 12ml de búfer de ensayo y mezclar en el vortex.
- 15.- Remover el papel sellante del inmunoplato.
- 16.- Descartar el contenido de los pocillos
- 17.- Lavar cada pocillo, excepto el blanco, con 300 ul de búfer de ensayo, descartar y secar con papel secante. Repetir cinco veces este procedimiento.
- 18.- Añadir 100 ul de la solución SA-HRP en cada pocillo, excepto el blanco.
- 19.- Sellar en inmunoplato
- 20.- Incubar por 1 hora a temperatura ambiente.
- 21.- Lavar y secar los pocillos con el búfer de ensayo por 6 ocasiones, igual que antes.
- 22.- Añadir 100 ul de la solución de sustrato en todos los pocillos, incluido el blanco.
- 23.- Resellar el inmunoplato.
- 24.- Incubar a temperatura ambiente por 1 hora.

25.- Colocar 100 ul de la solución de parada (2N HCl) en cada pocillo, incluido el blanco.

Es importante realizar la lectura dentro de los siguientes 20 minutos.

26.- Limpiar el botón del inmunoplateo con etanol al 70%.

27.- Retirar el papel sellante.

28.- Leer las absorbancias a 450nm.

Cálculo de los resultados

Armar la curva estándar en papel gráfico semi-log, ubicando las concentraciones conocidas del péptido estándar en el eje de las X y sus correspondientes absorbancias se colocan en el eje de la Y. La curva estándar demuestra una relación inversa entre las concentraciones del péptido y las correspondientes absorbancias. Como las concentraciones estándar se incrementan, la intensidad del color amarillo y las absorbancias disminuyen.

La concentración del péptido en las muestras está determinada por la graficación de las absorbancias de las muestras en el eje de las Y, graficándose una línea horizontal que interceptará a la curva estándar. Finalmente desde este punto una línea vertical descenderá hasta alcanzar el eje de las X que corresponde a las concentraciones del péptido en las muestra.

TERCERA FASE DE SEGUIMIENTO

La fase de seguimiento se realiza en dos 2 etapas que son a los 3 y 6 meses de iniciada la intervención. En cada fase se procedió a realizar:

- a) Evaluación nutricional completa : peso, talla, IMC, perímetro abdominal, determinación del porcentaje corporal graso y magro
- b) Evaluación de laboratorio hormonal (leptina y NPY)

Mientras que las determinaciones de laboratorio clínico para metabolismo glucídico y de lípidos se realizaron al inicio y al final del estudio, así como el cálculo de riesgo cardiovascular.

Comité de Ética

Se pedirá aprobación del proyecto al comité de ética de la Universidad San Francisco de Quito. Este comité es reconocido por el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos

3.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizaron medidas de tendencia central para describir los cambios antropométricos y de laboratorio. Para comparar los datos basales y aquellos observados luego de la intervención nutricional se aplicaron las pruebas de ANOVA, test de Tukey, Wilcoxon y pruebas no paramétricas como Spermán. Para el análisis estadístico se utilizaron los programas INSTAT 2004 y Microsoft Excel 2003 Windows XP y Statview.

3.7 RESULTADOS

3.7.1 POBLACION DE ESTUDIO

Todas las participantes del estudio fueron mujeres que cumplían los criterios de inclusión indicados. Las participantes voluntariamente asistieron a la consulta con el propósito de

recibir tratamiento para bajar de peso y aceptaron participar en el presente estudio. En la tabla N° 1 se indican las características generales de las participantes.

Tabla N° 1 Características generales del grupo de estudio

Pacientes (n)	11
Edad	40.8 +/-13.47
Sexo	F
APP (Diabetes)	No
APF (muerte prematura por Cardiopatía coronaria)	3/11
# Días de estudio	181

Todas las mujeres fueron adultas sin antecedentes patológicos de diabetes sin embargo tres pacientes tuvieron antecedentes de cardiopatía coronaria en su familia.

En la siguiente tabla (N° 2) se encuentran categorizados los individuos en función de los factores cardiovasculares que presentaron

Tabla N° 2 Presencia de factores de riesgo en los individuos

	Basal
% Riesgo a 10 años	<10%
Presencia de factores Mayores (1-3)	3/11
Riesgo cardiovascular Bajo a Mod-Alto	11/11
Síndrome Metabólico	3/11
# Pacientes con sobrepeso	6/11
# Pacientes con Obesidad según IMC	5/11
# Pacientes con perímetro de cintura >88	9/11

3.7.2 EVALUACION NUTRICIONAL

Los datos antropométricos se tomaron en tres momentos del estudio. La primera evaluación se la hizo al inicio del tratamiento, la segunda a los tres meses y la tercera a los seis meses de iniciado el estudio clínico.

3.7.2.1 Evaluación Inicial

Luego de la evaluación antropométrica y determinación de la composición corporal se obtuvieron los siguientes datos basales promedios: 74.08+/-9.14 Kg. de peso, un IMC de 29.87 +/- 2.58 Kg. /cm², el porcentaje de grasa corporal fue de 37 +/- 5.15, mientras que el porcentaje de masa magra fue de 62.99+/- 5.15, el promedio del perímetro de la cintura fue de 95.45+/- 7.68 cm. Además los datos de tensión arterial sistólica y diastólica fueron de 125.9+/- 18.8 y de 74.8 +/- 10.3 respectivamente.

3.7.2.2 Evaluación del estado nutricional luego de la intervención

Todas las participantes del estudio tuvieron una buena aceptación a la dieta hipocalórica. De las 11 participantes todas concluyeron el tratamiento y asistieron regularmente a las citas médicas

En la siguiente tabla (N° 3) se reportan los promedios de los parámetros metabólicos evaluados en cada fase.

Tabla N° 3 Variaciones de los promedios de los datos antropométricos durante la intervención

	Basal	Valor P	Etapa I	Valor P	Etapa II
Peso	74.08 +/-9.14	0.001	69.00 +/-9.33	0.001	67.82 +/-9.9
IMC	29.87 +/-2.58	0.005	27.82 +/-2.39	0.005	27.30 +/-2.73
% Masa Grasa	37.00 +/-5.15	0.0001	35.61 +/-4.65	0.0001	34.20 +/-4.96
%Masa Magra	62.99 +/-5.15	0.022	64.33 +/-4.68	0.004	65.79 +/-4.96
Cintura	95.45 +/-7.68	0.001	89.13 +/-8.42	0.001	87.09 +/-9.2
T.A. sistólica	125.9 +/-18.8				115.9 +/-13.93

T.A. Diastólica 74.8 +/-10.3

70.9 +/-9.17

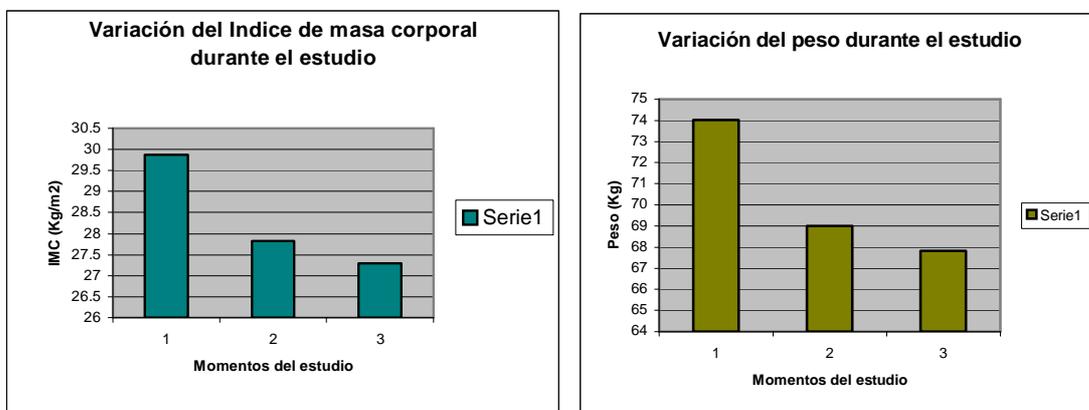
Observamos que la mayoría de parámetros tiende a disminuir en función de la intervención, con excepción del porcentaje magro. Se puede además apreciar que las variaciones de los datos fueron estadísticamente significativas.

3.7.2.2.1 Variaciones del IMC y Peso

A los tres meses de tratamiento hubo una disminución significativa tanto del índice de masa corporal (IMC) como del peso, en relación a los niveles basales como grupo ($p = <0.001$).

La disminución de ambos parámetros se mantuvo hasta el final del tratamiento (6 meses; $p = <0.001$), tal como se observa en los gráficos N° 1 y 2

Gráficos 1y 2 Variaciones del IMC y peso durante el estudio



El IMC disminuyó en un 5.86% desde el inicio hasta el final del estudio. Mientras que el porcentaje total de peso perdido alcanzó un 8.37%

3.7.2.2.2 Variaciones de los componentes corporales magro y graso

El peso total, así como el IMC no expresan la distribución o peso de cada uno de los compartimentos corporales (magro, graso) y por lo tanto no nos permite evaluar sus

variaciones. Por lo tanto se procedió a evaluar cada uno de los compartimentos tanto en términos porcentuales como en su peso (kilos).

Así, podemos apreciar que el porcentaje de grasa corporal total disminuyó de 37% basal a 34.2% al final del estudio ($p \leq 0.001$; gráfico 3). Lo que equivale a una disminución del 7.56% (gráfico 3), mientras el porcentaje de masa magra se incrementó en un 4.44% al final de la intervención comparado con el porcentaje inicial ($p = 0.004$; gráfico 4).

Gráfico N° 3.

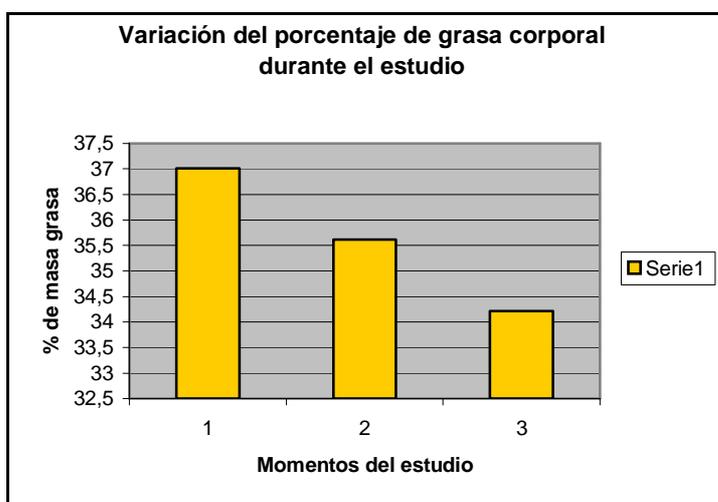
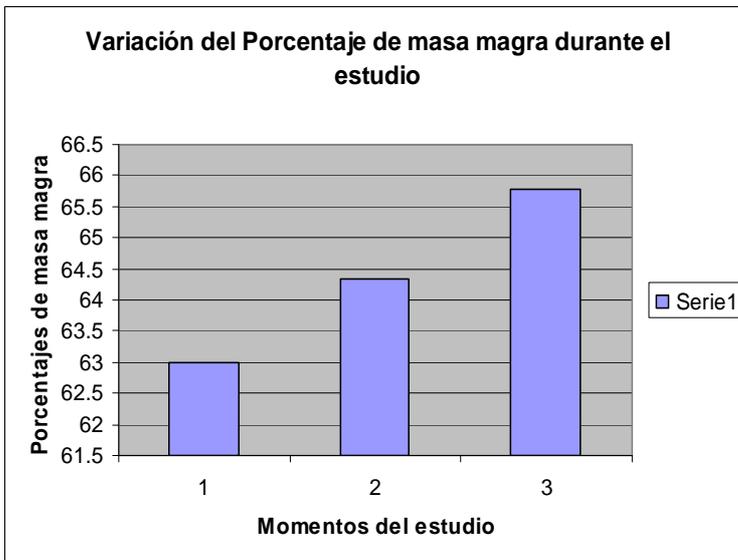


Gráfico N° 4



Sin embargo, no ocurrió así con las variaciones del peso de ambos compartimentos, pues mientras el promedio del peso de tejido graso disminuyó en un 14.96% hacia el final del estudio, la variación del compartimiento magro tuvo un comportamiento diferente, pues a los tres meses este disminuyó en un 5.46%, pero desde este período hacia el final se incrementó en un 0.6% (ver gráficos 5 y 6).

Gráfico N° 5

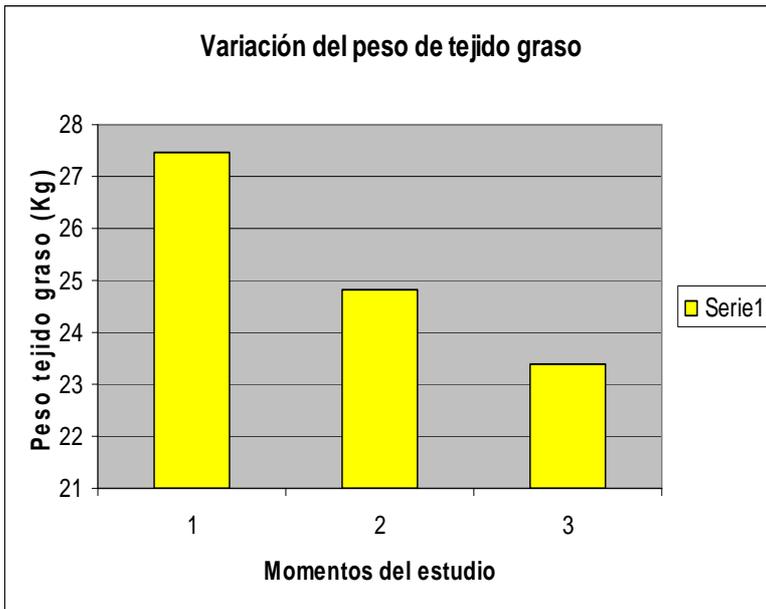
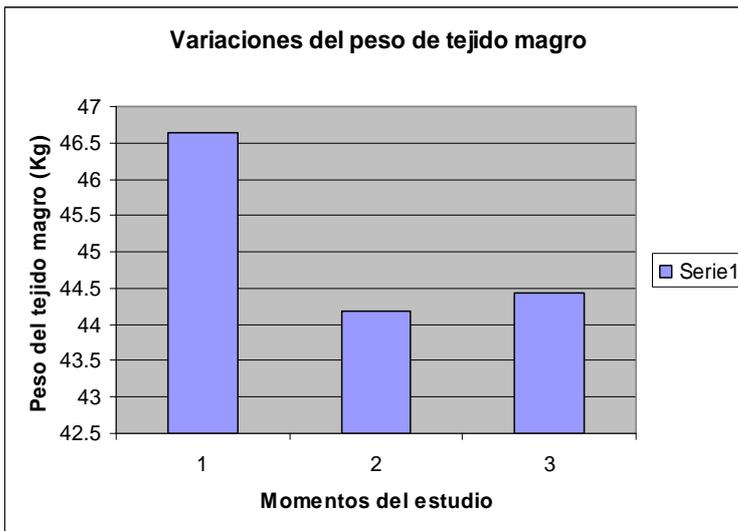


Gráfico N° 6



3.7.2.2.3 Relación entre IMC y Componentes Corporales

El índice de masa corporal no tiene relación con los porcentaje de masa magra y grasa ($R^2 = 0.01$ y 0.03 respectivamente), en tanto que con el peso de masa grasa la relación es leve ($R^2 = 0.3$) y con el peso de tejido magro la relación es buena (0.65). Ver gráficos 6 y 7

Gráfico N° 7

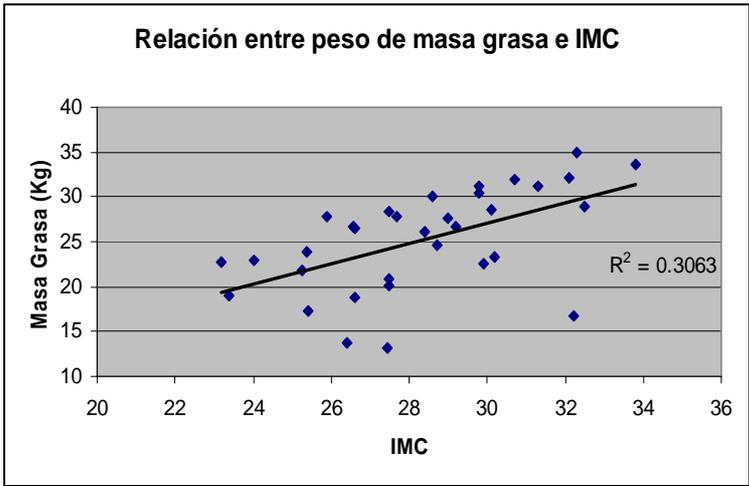
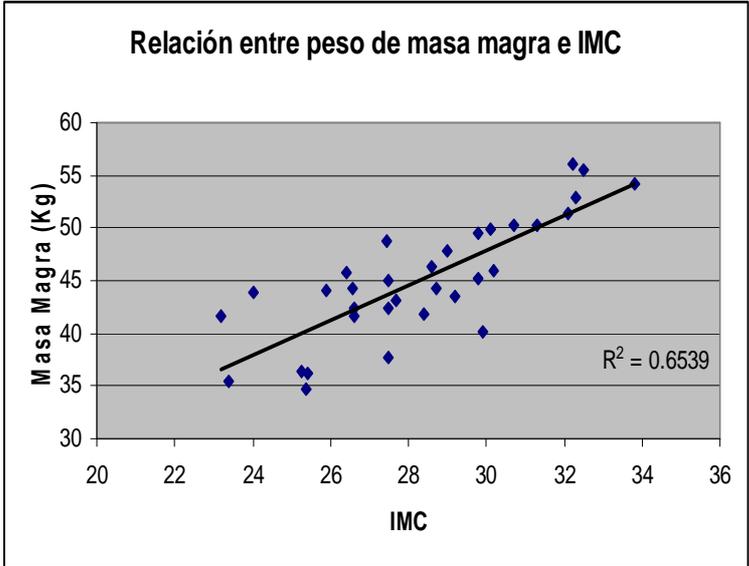


Gráfico N° 8



3.7.2.2.4 Relaciones entre peso y componentes corporales

Por su parte no existe relación entre peso y los componentes corporales graso y magro, medidos en términos de porcentaje ($R^2 = 0.012$ y 0.155). Mientras que existe una buena relación con los pesos de tejido graso y magro ($R^2 = 0.7$), tal como podemos observar en los gráficos 9 y 10.

Gráfico 9

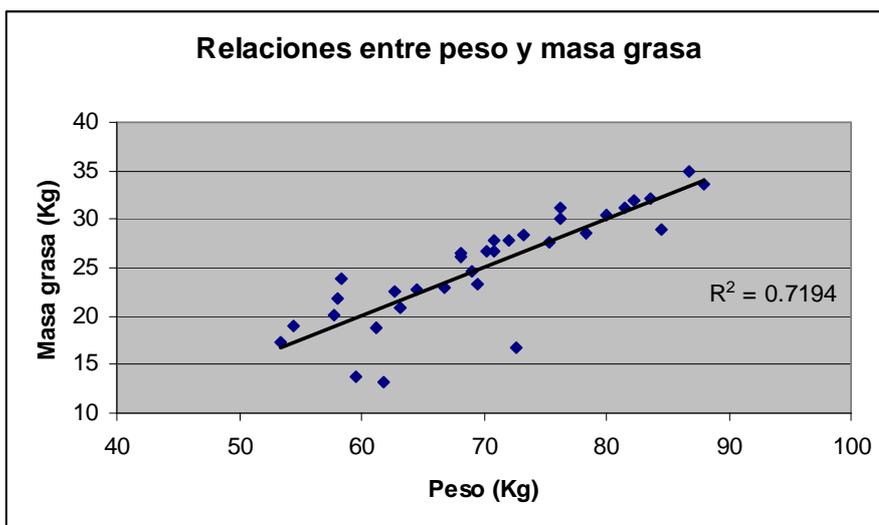
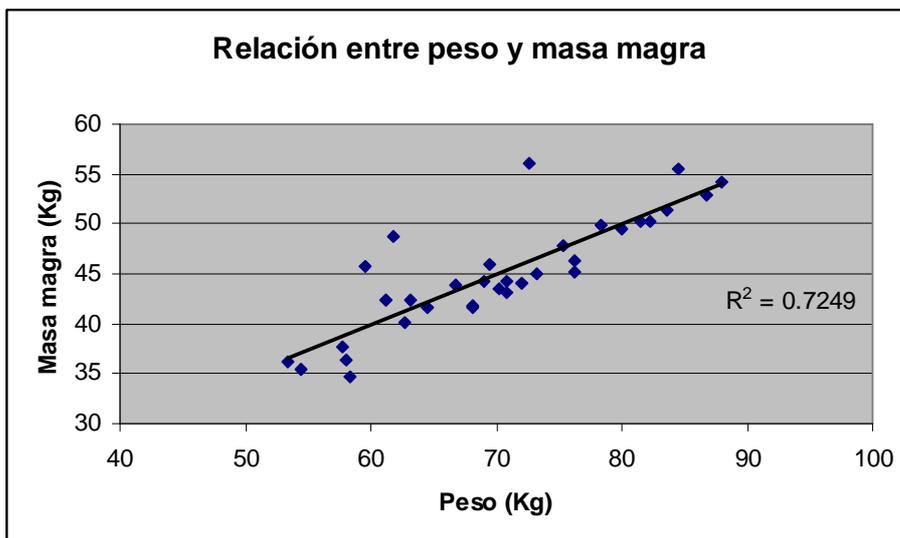


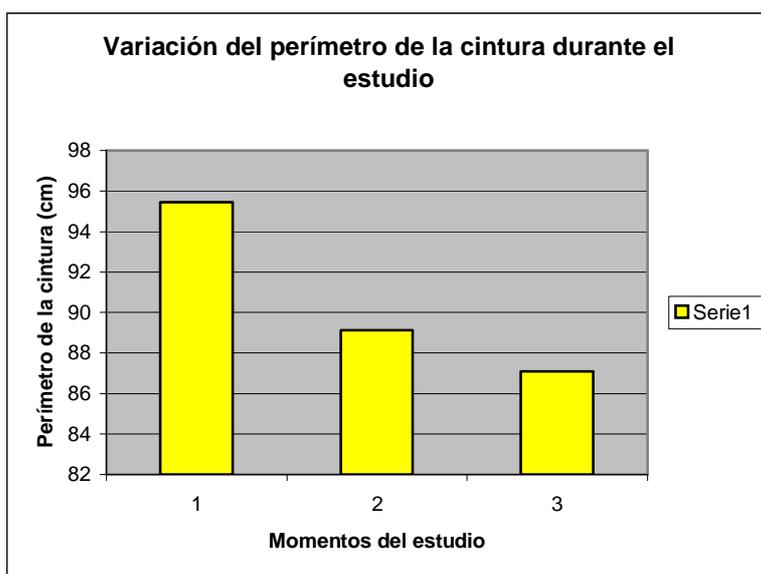
Gráfico N° 10



3.7.2.2.5 Obesidad Abdominal

En relación a la medida de la cintura, que es una variable independiente para predecir riesgo de patología cardiovascular (20), existió una disminución significativa de 95.45 basal a 87.09 a los seis meses del estudio ($p = 0.01$), lo que representa una reducción del 8.74%, tal como se ve en el gráfico 11.

Gráfico N° 11

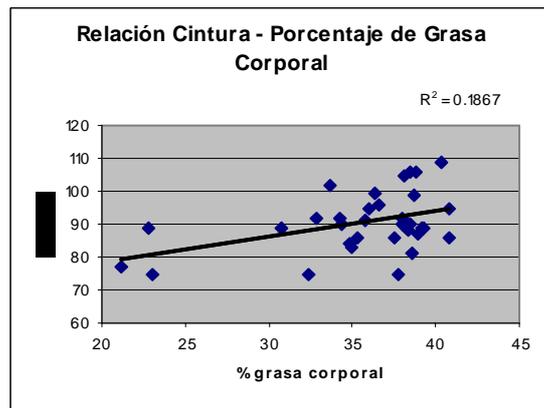
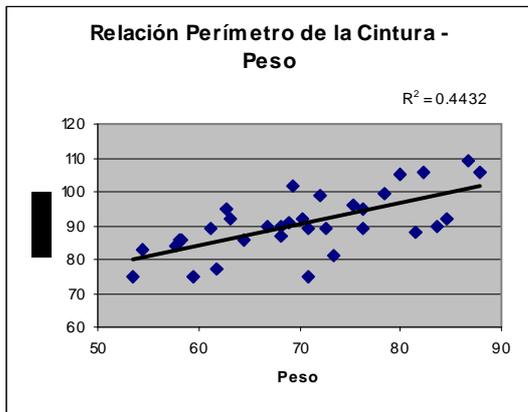


La reducción del perímetro de la cintura entre el inicio y los tres meses del estudio en términos porcentuales fue del 6.62%, mientras que desde aquí hasta el final fue de apenas un 2.13%.

3.7.2.2.6 Relación entre perímetro de la cintura y peso

Como se puede apreciar en las gráficas siguientes, se encontró en el grupo de estudio una mayor relación entre perímetro de la cintura y peso que con el porcentaje de grasa corporal.

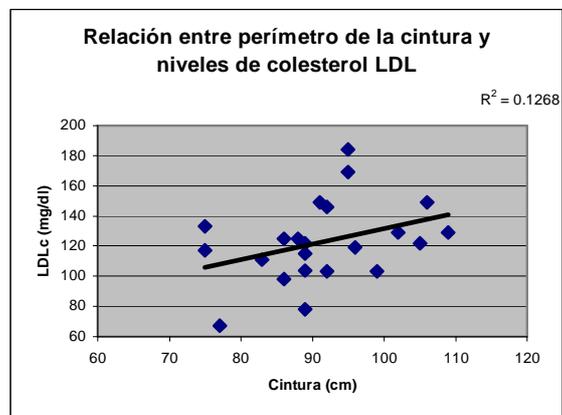
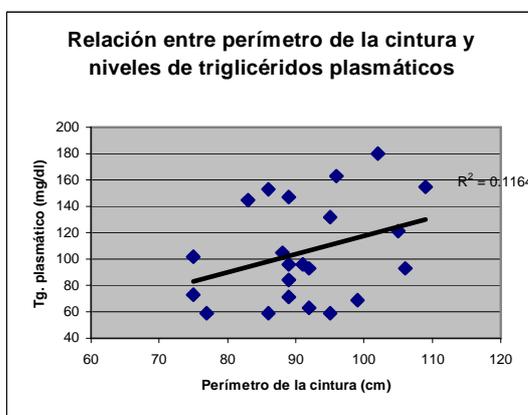
Gráfico N° 12 y 13



3.7.2.2.7 Relación entre perímetro de la cintura (obesidad abdominal) y niveles lipídicos

Como se puede observar en los gráficos, no existe relación entre el perímetro de la cintura y los niveles plasmáticos de triglicéridos y LDL colesterol, por la gran dispersión de los datos.

Gráficos N° 14 y 15



3.7.3 INTERVENCION

Estos datos indican que el tratamiento hipocalórico tuvo una buena aceptación y que fue útil para disminuir el exceso de peso de las participantes.

3.7.3.1 Evaluación de Laboratorio Glucídico y Lipídico

En la Tabla 4 se observa que el promedio de los **niveles de glucosa** tanto al inicio como al final del estudio estuvieron dentro de los rangos normales. Sin embargo se encuentran variaciones como se observa en la tabla N° 4

Tabla 4. Datos promedio de laboratorio clínico de las participantes

	Basal mg/dl.	Final mg/dl.	% de cambio	Valor P
Glucosa	87.36 +/-7.69	88.0+/-8.78	+1	NS
Colesterol T	191.18 +/-44.1	177.45+/-25.72	-7.14	0.0001
HDL-c	51.18 +/-14.99	44.0+/-10.16	-13.9	0.01
LDL-c	132 +/-19.53	113.18+/-21.06	-8.6	0.001
Triglicéridos	109.63 +/-39.82	101.09+/-37.9	-9.2	0.01
Hematocrito	42.97 +/-3.7	43.91+/-1.35	+2.3	NS
Hemoglobina	13.97 +/- 1.4	14.37+/-1.09	+2.8	NS
Contaje leucocitario T	6331 +/-2132	5888+/-1201	-6.9	NS

Se encontró por lo tanto una disminución tanto en los valores promedio, como en los porcentuales de todos los parámetros lipídicos, y cuya variación fue estadísticamente significativa, incluyendo el valor de HDL colesterol. Las pruebas de laboratorio para determinar la presencia de anemia estuvieron dentro de los parámetros normales durante el estudio (Tabla N° 4).

3.7.3.2 Variaciones en la presencia de Síndrome Metabólico y Riesgo Cardiovascular

Para establecer el diagnóstico de síndrome metabólico se siguieron los criterios del ATP III mencionados en la metodología del estudio. Al inicio del estudio, en 3 de las 11 participantes se diagnosticó síndrome metabólico mientras que al final del estudio dos de estas tres pacientes todavía mantenían criterios para este diagnóstico (Tabla N° 5). Por otro lado, para el cálculo del riesgo cardiovascular también se tomaron en cuenta los criterios del ATP III. Con los datos antropométricos y de laboratorio indicados anteriormente se

determinó que hubo variaciones individuales en relación al riesgo sin haber un patrón para todo el grupo de participantes. Debemos indicar que las mujeres presentaron un riesgo menor al 10% para desarrollar enfermedad cardiovascular (Tabla N° 5).

Tabla N° 5 Presencia de factores de Riesgo Cardiovascular

	Basal	Final
% Riesgo a 10 años <10%	11/11	11/11
Presencia de factores Mayores (1-3)	5/11	7/11
Riesgo cardiovascular (Bajo a Mod-alto)	11/11	11/11
Síndrome Metabólico	3/11	2/11
Pacientes con sobrepeso	6/11	8/11
Pacientes con Obesidad según IMC	5/11	1/11
Pacientes con perímetro de cintura >88	9/11	7/11

Finalmente debemos indicar que el exceso de peso de las participantes varió en los meses de intervención en todas, con excepción de una que incrementó su peso.

De las 5 mujeres diagnosticadas de obesidad al inicio del estudio, solamente 1 se mantuvo con ese diagnóstico (siendo la participante que aumentó de peso), las restantes fueron diagnosticadas con sobrepeso (Tabla N° 5). Por su parte de las 6 personas diagnosticadas inicialmente con sobrepeso, dos de ellas alcanzaron índices de masa corporal normales, mientras las otras cuatro, a pesar de la pérdida de peso, se mantuvieron con sobrepeso.

3.7.4 DETERMINACIONES HORMONALES

Pocos estudios han determinado las variaciones de las hormonas más importantes en el control del balance energético durante una dieta restrictiva.

En la siguiente tabla se describen los valores promedios de los niveles de las hormonas en cada período del estudio

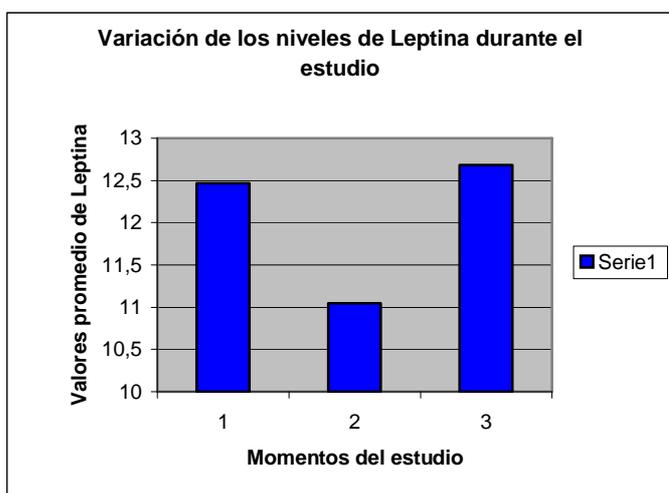
Tabla N° 6 Determinaciones hormonales

	Leptina		NPY	
	Promedio	Sd	Promedio	Sd
Basal	12.47	1.67	0.212	0.048
Medio	11.05	2.86	0.226	0.027
Final	12.68	1.45	0.202	0.037

3.7.4.1 Mediciones de Leptina

La determinación de los niveles séricos de leptina a los tres meses de iniciado el estudio fueron significativamente menores que los niveles basales (Tabla N° 6; $p < 0.019$). Sin embargo las concentraciones de leptina al final del estudio fueron similares a los niveles basales, como se observa en el gráfico 16.

Gráfico N° 16

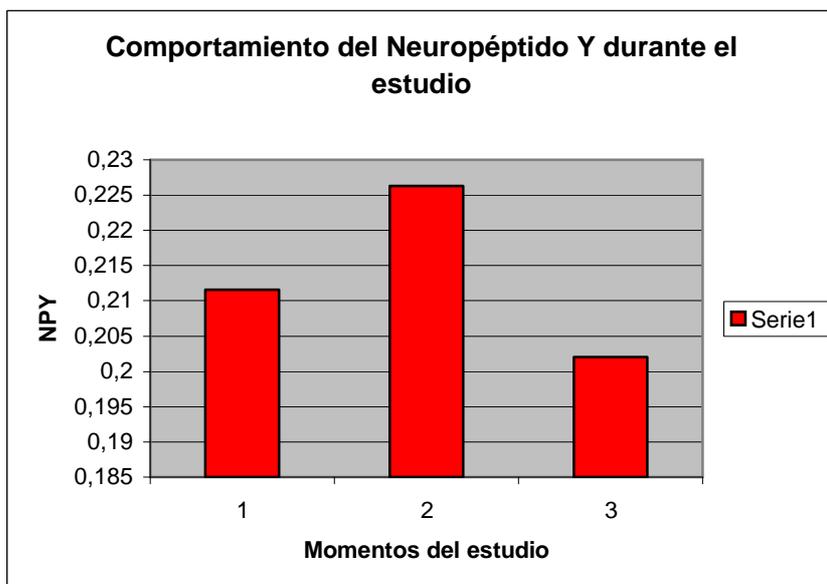


Se observa que entre los datos basales y los 3 meses del estudio hubo una disminución del 11.7% de la leptina sérica, mientras que entre esta fase y el final los valores subieron en un 15.3%.

3.7.4.2 Mediciones de NPY

A diferencia de lo observado con las concentraciones de leptina, las concentraciones del NPY no cambiaron significativamente a lo largo del estudio (Tabla N° 6).

Gráfico N° 17



En el gráfico N° 17 se observa que las concentraciones séricas de NPY se incrementaron hacia la mitad del estudio en un 4.76%, mientras que entre los tres y seis meses de la intervención, el NPY disminuyó en un 9%

3.7.4.3 Relación entre Estado Nutricional y Hormonas

3.7.4.3.1. Relaciones entre concentraciones séricas de leptina y variables antropométricas

Al relacionar el IMC y el perímetro de la cintura que indirectamente refleja el porcentaje de grasa corporal con las concentraciones séricas de leptina se observó que una relación directa entre estas variables, así valores altos de IMC y de perímetro de la cintura estuvieron asociados con niveles altos de leptina sérica.

Gráfico N° 18

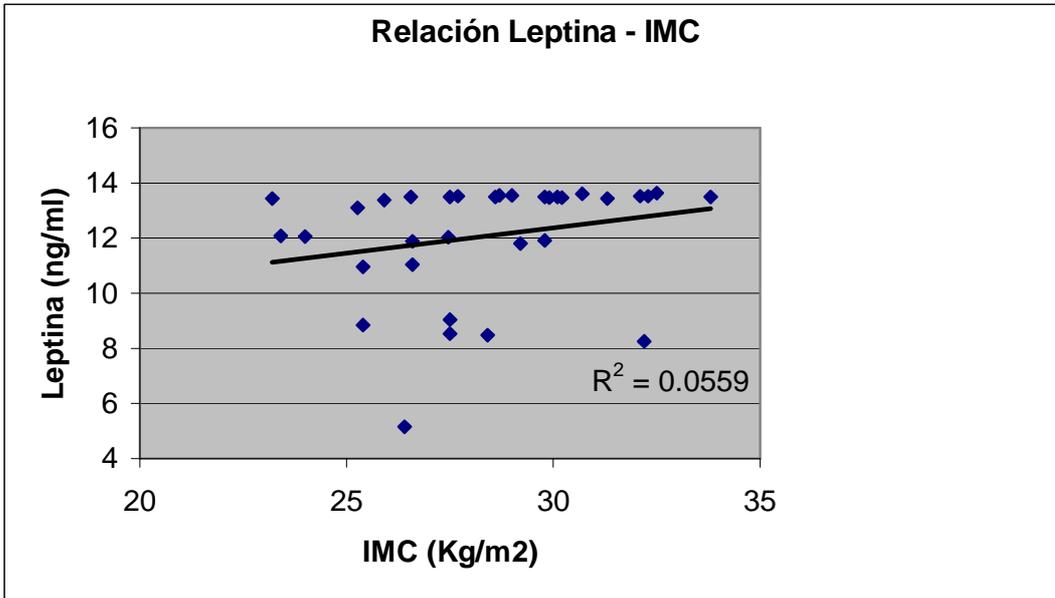


Gráfico N° 19

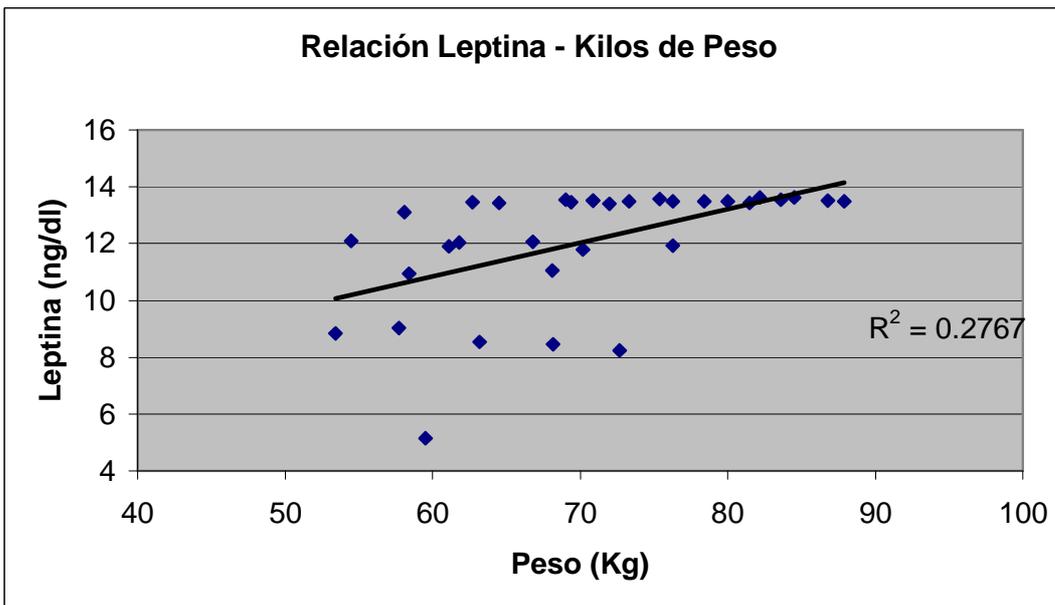
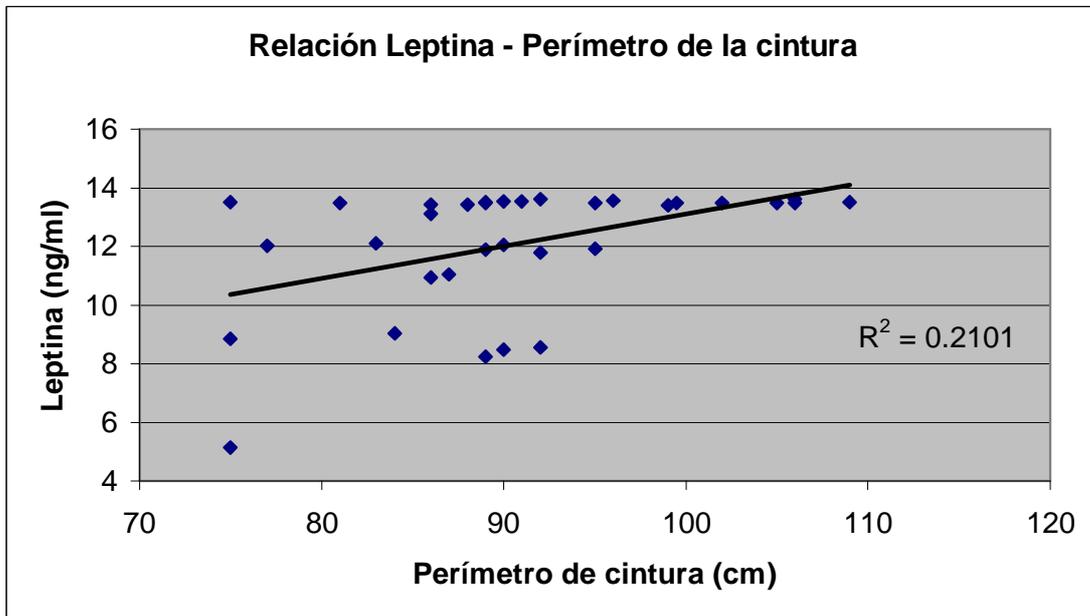


Gráfico N° 20



3.7.4.3.2 Relaciones entre concentraciones séricas de leptina y tejido graso

Varios estudios indican que existe una relación directa entre la concentración sérica de leptina y el porcentaje de grasa corporal (1, 41, 53). En el presente estudio la disminución del porcentaje de grasa a los tres meses de iniciado el estudio (gráfico 3) concuerda con una disminución significativa de los niveles de leptina (gráfico 16). Sin embargo, al final del estudio cuando el porcentaje de grasa en las pacientes estuvo en el nivel mas bajo, las concentraciones de leptina fueron similares a las concentraciones basales (tabla N° 7). Sin embargo, la leptina se correlaciona mejor con el peso de tejido graso (gráfico 21; R2 = 0.4) que con su porcentaje (gráfico 22; R2 = 0.3)

Gráfico N° 21

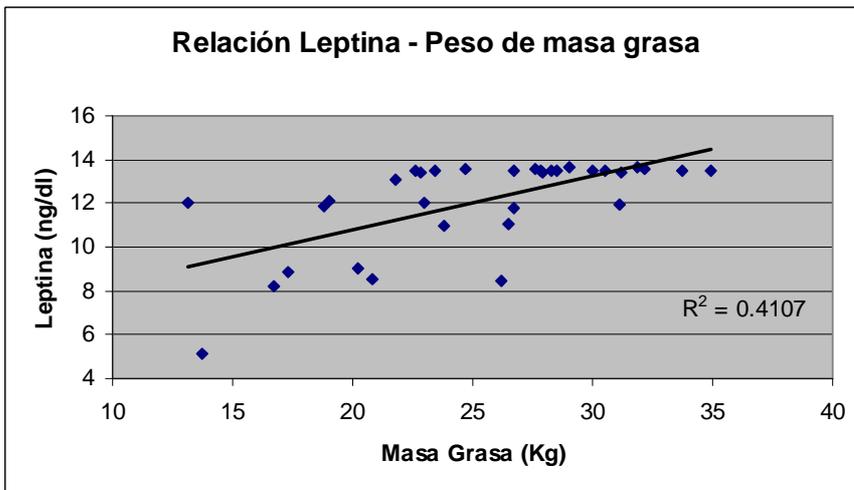
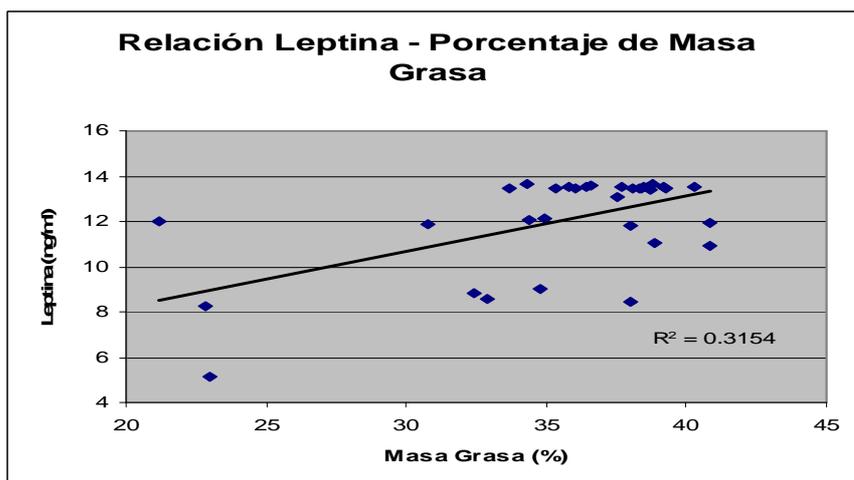


Gráfico N° 22



3.7.4.3.3 Relación hormonal por kilo de tejido graso

La pérdida del peso en kilos del tejido adiposo se acompañó de una variación de las concentraciones séricas de leptina. Así, en la primera fase la disminución del tejido graso ocasionó una disminución de los niveles de leptina, mientras que en la segunda etapa aunque la cantidad de kilos de grasa corporal disminuyó, los valores de leptina se incrementaron (tabla N° 7). En cambio con el NPY ocurrió lo contrario.

Tabla N° 7 Variaciones del IMC, Peso, tejidos graso, magro, leptina y NPY

	IMC	Peso	%M. Grasa	Kg. M. Grasa	%M. Magra	Kg. M. Magra	Leptina	NPY
Basal	29	74	37	27.4	62.9	46.6	12.46	0.21
1 (3 meses)	27.8	69	35.6	24.8	64.3	44.1	11.0	0.22
2 (6 meses)	27.3	67.8	34.2	23.3	65.7	44.4	12.68	0.20

Tabla N° 8 Cantidad de Leptina y NPY producidos por kilo de tejido graso y magro.

FASE	Lep./Kg M. grasa	Lep./Kg M.Magra	NPY/Kg M. Grasa	NPY/Kg M.Magra
Basal	0.45	0.266	0.0086	0.0045
1 (3meses)	0.44	0.249	0.0088	0.0049
2 (6meses)	0.54	0.283	0.0085	0.0045

Unidad de media de la leptina: Ng./ml.

El índice, leptina sobre el peso en kilos de tejido graso, demuestra un incremento en la producción de leptina por kilo de grasa corporal, así como por kilo de masa magra, tal como se observa en la tabla N° 8.

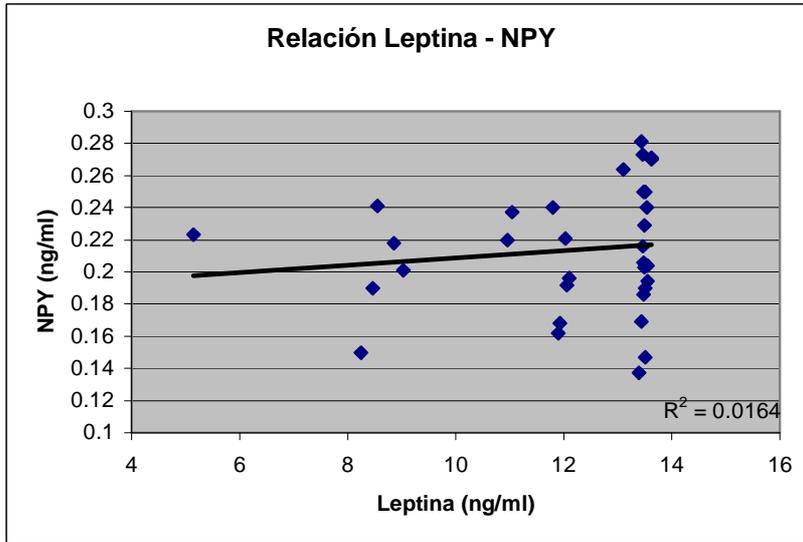
3.7.4.3.4 Relaciones entre concentraciones séricas de leptina y NPY

Existe una relación inversa entre las concentraciones anorexiantes de la leptina y aquellas orexigénicas del NPY (1, 41). Esta relación también se observó en el transcurso del presente trabajo; así, cuando los niveles séricos de leptina disminuyeron a los tres meses del tratamiento (gráfico 16), las concentraciones de NPY se incrementaron (gráfico 17).

Además en la segunda parte del seguimiento cuando se observó un incremento en la concentración sérica de leptina los valores de NPY disminuyeron (Tabla N° 6).

El estudio de correlación entre leptina y NPY demuestra que no existe relación entre estas dos variables, tanto al analizar los datos de forma general (gráfico 23), ó al estudiarlos por fases de la investigación (Anexo 5).

Gráfico N° 23



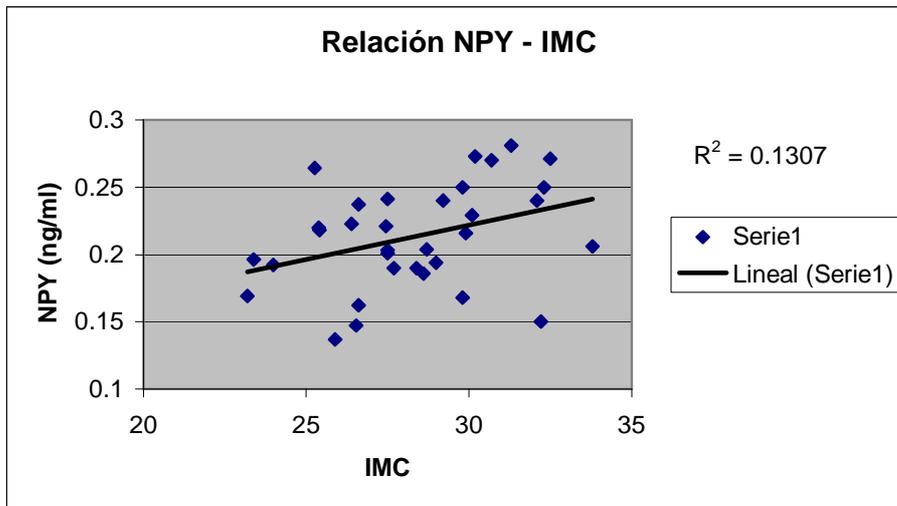
3.7.4.3.5 Relación Leptina Perfil Lipídico

La relación entre leptina, y concentraciones séricas de colesterol total, triglicéridos, LDL colesterol y HDL colesterol no fue buena, pues todos los casos se obtuvo una R2 inferior a 0.0.

3.7.4.3.6 Relaciones NPY y variables antropométricas

La relación entre NPY e índice de masa corporal (gráfico 24) fue lineal, con una R2 de 0.13, mientras que la relación con el resto de variables antropométricas como peso, porcentaje de grasa corporal, perímetro de la cintura, etc., no fueron importantes, siendo sus $R^2 < 0.0$

Gráfico N° 24



Para ver relaciones entre leptina, NPY y variables antropométricas por fases de estudio diríjase al anexo 3

3.8 DISCUSIÓN

El presente estudio evaluó las variaciones de las concentraciones séricas de leptina y NPY en mujeres con exceso de peso sometidas a una dieta hipocalórica. Los datos demuestran que existió una variación tanto de leptina como del NPY conforme varió el porcentaje de grasa en las participantes del estudio. Cuando el porcentaje de grasa disminuyó en los primeros tres meses del estudio, las concentraciones de leptina también bajaron y las concentraciones de NPY aumentaron. Durante los subsecuentes tres meses de seguimiento, se observó una disminución mantenida del porcentaje de grasa sin embargo las concentraciones de leptina retornaron a niveles similares a aquellos que se observaron al inicio del estudio. La disminución de las concentraciones séricas de leptina en la mitad del estudio se deben a la pérdida de tejido graso, pero su elevación en la fase final posiblemente refleja una adaptación del cuerpo a la pérdida de peso en el cual el receptor de la leptina se hace resistente a las concentraciones de este péptido para evitar la continua pérdida de peso. Los valores altos del péptido provocan resistencia del receptor perdiendo

así su función estimuladora de las vías catabólicas por tanto las personas no paran de comer y siguen aumentando de peso. Es importante hacer estudios complementarios que permitan medir la sensibilidad del receptor de la leptina en sujetos sometidos a dietas hipocalóricas para comprobar si existen cambios en la respuesta a la leptina.

Las pacientes del presente estudio experimentaron una baja de peso que se mantuvo durante los seis meses del seguimiento, pero cada vez en menor proporción, así es como hacia los tres primeros meses habían perdido un 6.75% de su peso inicial, mientras que entre el tercero y 6to mes la disminución del peso fue de apenas un 1.73%.

Es importante analizar el hecho de que el promedio de la pérdida de peso del grupo fue de 6.2 kilos, de los cuales 4.1 kilos corresponden a tejido graso, es decir las 2/3 partes, mientras que la diferencia fue de tejido magro, o sea la 1/3 parte de la pérdida total.

Al analizar la variación de los compartimientos corporales durante la disminución de peso en cada fase, observamos que en la primera etapa (0-3 meses) las participantes disminuyeron 2.5 kilos de tejido graso y 2.5 kilos de tejido magro, mientras que para la segunda etapa (3-6 meses), perdieron 1.5 kilos de tejido graso, y por el contrario hubo un incremento de 0.3 kilos de tejido magro. Esto significaría que la relación de la pérdida inicial de masa grasa y magra es 1-1, pero hacia el final del estudio, las participantes perdieron exclusivamente grasa, con una ligera recuperación de tejido magro.

La pérdida tanto de tejido graso y magro observada en la primera fase del estudio simula un estado de desnutrición o hambruna, ante el cual la reacción es el incremento del NPY, que es un potente estimulante del apetito, y que a su vez disminuye el gasto energético, lo cual constituye un mecanismo ahorrador de energía.

La importante disminución de la pérdida de peso durante la segunda etapa, podría deberse al llamado “*Efecto Plateau*” (76), conocido también como estado de mantenimiento o

estabilización, ocasionado por la reducción de las reservas de triglicéridos en los adipositos, el cual causa una estabilización del peso. Además, Frisancho indica que las personas con obesidad sometidas a dietas hipocalóricas restrictivas por varias ocasiones, a la larga desarrollan mecanismos de ahorro energético como la reducción del gasto energético y el incrementado metabolismo de los carbohidratos, pues ocurre una oxidación preferencial de los carbohidratos sobre las grasas (37), este proceso se agrava aún más con la disminución del tejido magro que ocurre con la pérdida de peso, pues es el tejido metabólicamente más activo.

Existen varias aproximaciones para tratar los problemas de exceso de peso. En el presente estudio se utilizaron las recomendaciones nutricionales de las guías del ATP-III para mejorar las condiciones y el estilo de vida de las pacientes y por lo tanto conseguir disminución de su peso corporal. Estas guías incluyeron tanto recomendaciones nutricionales, como el consejo sobre actividad física de realizar al menos 20 minutos diarios de caminata a paso regular en aquellos pacientes con un nivel de actividad sedentario, mientras que en aquellas pacientes con nivel medio se aconsejó incrementar de 20-30 minutos diarios de actividad física. Los datos antropométricos y de laboratorio demuestran la efectividad de estas recomendaciones pues todas las participantes disminuyeron su peso corporal, particularmente su porcentaje graso. Debido al tiempo de seguimiento de seis meses no podemos ver el efecto de las recomendaciones nutricionales en un periodo más largo lo que permitiría tener un mejor juicio de este tratamiento en el largo plazo. Sin embargo otros estudios demuestran la efectividad de este tratamiento a largo plazo (92, 72).

Como era de esperarse, la baja de peso por la dieta restrictiva disminuyó el número de personas diagnosticadas con síndrome metabólico al inicio del estudio, de un 27 % a un

18% al final del trabajo. Es importante notar los cambios en el perfil lipídico de las participantes, así los niveles de colesterol total y la fracción LDL disminuyeron al igual que la concentración de triglicéridos y glucosa. Sin embargo, las concentraciones séricas de HDL también disminuyeron. Estos resultados confirman los beneficios de la pérdida de peso en la variación de la presencia de los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular en nuestras participantes, con excepción de disminución del HDL.

Sin embargo, la relación entre leptina y perfil lipídico no fue importante, antes ni después de la intervención. Aunque en estudios previos se ha demostrado que las concentraciones de leptina tienen una relación inversamente negativa con las concentraciones de HDL-c y directamente positiva con colesterol total, triglicéridos, y LDL colesterol (98, 99).

Niveles altos de leptina, TG y LDL-c están asociados un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Más aun, concentraciones altas de leptina son consideradas como una variable independiente de riesgo cardiovascular (100). De allí la importancia de medir los niveles de leptina en personas con exceso de peso y en aquellas que estén sometidas a una dieta hipocalórica. Con el presente trabajo se estableció el sistema para la medición de leptina y NPY por ELISA en la USFQ. Esto favorecerá el seguimiento apropiado de sujetos con exceso de peso así como también es un instrumento de investigación importante en nutrición.

Uno de las características del síndrome metabólico es el incremento de adiposidad abdominal (20, 23). El perímetro de la cintura es un factor de riesgo para eventos cardiovasculares (20). En el presente estudio se encontró una relación directa entre el perímetro abdominal y las concentraciones de leptina. Al final del estudio la circunferencia abdominal disminuyó mientras que los niveles de leptina se incrementaron rompiéndose la relación descrita entre estas dos variables. Se debe indicar que los adipositos del tejido

celular subcutáneo producen mayor cantidad de leptina que los adipositos viscerales (53).

Estos datos indican que en la consideración de factores predisponentes para problemas cardiovasculares se debe tomar en cuenta tanto la grasa abdominal como las concentraciones séricas de leptina. En este estudio, la intervención nutricional determinó que la presencia del síndrome metabólico disminuyera en un 33% de las participantes, lo cual fue posible gracias a la disminución del perímetro abdominal, mejoramiento del perfil lipídico, glucosa y de la tensión arterial.

En cuanto al riesgo cardiovascular del grupo de participantes este se mantuvo entre el rango bajo a moderado- alto a lo largo del estudio.

Es conocido que la leptina depende directamente de las reservas de grasa corporal, mientras que el NPY está correlacionado con la leptina. Así, entonces confirmamos porque es importante realizar la determinación inicial y seguimiento de estas moléculas que forman parte importante del balance energético en pacientes que se someten a regímenes para perder peso corporal. Ya que de la interrelación de estos tres valores dependería el futuro de las personas en régimen para perder peso, con respecto a su peso corporal. Además podríamos establecer la interrelación entre las variaciones de cada compartimiento corporal y estas moléculas.

Las participantes desde el inicio se presentaron determinadas a conseguir un cambio en su estilo de vida y mejorar su estatus nutricional. Por lo tanto podemos afirmar que tanto su participación como la adherencia al tratamiento fue muy buena, ya que aproximadamente el 80% de ellas llegó hasta el final del estudio.

El presente estudio pretende establecer la importancia de medir la variación de las concentraciones séricas tanto de leptina y NPY en personas con obesidad sometidas a un régimen para perder peso. Ya que el balance energético depende en gran parte del

comportamiento de estas moléculas, su monitorización nos permitiría establecer un pronóstico sobre el peso perdido durante un programa de reducción de peso así como las medidas terapéuticas a tomarse para evitar la reganancia de peso.

3.9 CONCLUSIONES

El presente estudio contribuye a comprender mejor el control hormonal del balance energético durante el proceso de pérdida de peso.

Además, permite conocer la importancia de establecer un sistema de control hormonal durante el tratamiento de las personas sometidas a un régimen para perder peso

Este conocimiento podría ayudar a desarrollar formas más adecuadas para el tratamiento de la obesidad y establecer una intervención oportuna, de acuerdo a la evolución del proceso de pérdida de peso.

A pesar de haber conseguido una importante pérdida de peso, el grupo en general no alcanzó un índice de masa corporal normal.

-Se podría establecer que personas del estudio hacia la mitad del estudio experimentaron un estado de desnutrición temporal, causada por la pérdida tanto de tejido graso y magro.

-El incremento de las concentraciones de NPY a la mitad del estudio podría ser el responsable de la disminución de la pérdida de peso.

- El incremento de los niveles de leptina en la segunda etapa, a valores por arriba de los iniciales, podría ser ocasionado por una posible “leptinorresistencia”, cuya falta de señalización trataría de ser compensada por un incremento en la secreción de leptina por parte del adiposito, este incremento de la leptina causa disminución del NPY.

3.10 SESGOS DEL ESTUDIO

Entre los sesgos del estudio cuentan:

- El tamaño de nuestra población de estudio que es pequeño.
- No se contó con un grupo control de los cuales se obtuvieran valores normales de leptina y NPY para comparar con los valores obtenidos en nuestro grupo de estudio, ya que los valores obtenidos de otros estudios tienen un rango de oscilación muy amplio.
- Por ser nuestro grupo de estudio muy pequeño no se pudo ajustar valores de Leptina por grupos de edades de los participantes.
- Se observó que a pesar del tiempo de intervención las participantes de estudio no logran un IMC dentro de los rangos de normalidad.

3.11 RECOMENDACIONES

-En el análisis de la pérdida de peso, se debe dar mayor importancia a la disminución del peso en kilos del tejido graso y magro, más que a su variación en porcentajes, ya que los cambios en estos compartimentos ocasionados por la pérdida de peso se entienden como un estado de desnutrición.

-Sería aconsejable repetir este estudio, pero con una muestra mucho más grande que nos permita valorar a gran escala lo que ocurre con estas moléculas. Así como realizar la monitorización de leptina y NPY hasta que los participantes alcancen un peso ó índice de masa corporal normal.

También sería aconsejable no solamente medir la pérdida de tejido graso total, sino determinar si la disminución de este fue a expensas del tejido graso subcutáneo y/o visceral.

Además considerando la importancia de este estudio que nos permite conocer las variaciones de dos importantes moléculas este estudio debería ser repetido corrigiendo los sesgos presentados.

ANEXO 1

Algoritmo de Tratamiento del NIH

ANEXO 2

Tabla N° 9. Variación del peso durante el estudio

	Peso 1	Peso 2	Peso 3
Peso 1	-	MS	MS
Peso 2	-	-	MS

Peso 3 - - -
ES = extremadamente significativo (p < 0.0001)
Peso 1: dato inicial, antes del tratamiento
Peso 2: a los tres meses del tratamiento
Peso 3: a los 6 meses del tratamiento

La Variación del peso es extremadamente significativo con una P =0.0001 según el test de ANOVA y al aplicarse el test de Tukey resulta muy significativa (P 0.001) la variación al comparar cada uno de los tiempos.

Tabla N° 10. Variación del Índice de Masa Corporal durante el estudio

	IMC 1	IMC 2	IMC 3
IMC 1	-	MS	MS
IMC 2	-	-	MS
IMC 3	-	-	-

MS = muy significativo (p = 0.005)
IMC 1: dato inicial, antes del tratamiento
IMC 2: a los tres meses del tratamiento
IMC 3: a los 6 meses del tratamiento

El IMC según ANOVA es extremadamente significativo entre todos los datos y de acuerdo al test de TUKEY es muy significativo (0.005) al comparar los tiempos 1, 2 y 3

Tabla N° 11. Variación del perímetro de la cintura durante el estudio

	Cintura 1	Cintura 2	Cintura 3
Cintura 1	-	MS	MS
Cintura 2	-	-	MS
Cintura 3	-	-	-

MS = muy significativo (p = 0.001)
Cintura 1: dato inicial, antes del tratamiento
Cintura 2: a los tres meses del tratamiento
Cintura 3: a los 6 meses del tratamiento

La variación de la cintura para el test de ANOVA es extremadamente significativo y de acuerdo al test de Tukey es muy significativo (P = 0.001)

Tabla N° 12. Variación del porcentaje de grasa corporal durante el estudio

	% Grasa 1	% Grasa 2	% Grasa 3
% Grasa 1	-	ES	ES

% Grasa 2	-	-	ES
% Grasa 3	-	-	-

ES = extremadamente significativo (p < 0.0001)

Grasa 1: dato inicial, antes del tratamiento

Grasa 2: a los tres meses del tratamiento

Grasa 3: a los 6 meses del tratamiento

Para el análisis estadístico de los porcentajes de grasa en los tres estadios se aplicó el test de ANOVA encontrándose una diferencia extremadamente significativa entre los tres grupos de datos (P<0.0001). Posteriormente se aplicó análisis pareados de Tukey encontrándose diferencias extremadamente significativas entre los distintos pares de datos.

Tabla N° 13. Variación del porcentaje de masa magra durante el estudio

	%MM 1	%MM 2	%MM 3
%MM 1	-	MS	MS
%MM 2	-	-	ES
%MM 3	-	-	-

ES = extremadamente significativo (p < 0.004)

MS = muy significativo

% MM 1: dato inicial del porcentaje de masa magra, antes del tratamiento

Peso 2: porcentaje de masa magra a los tres meses del tratamiento

Peso 3: porcentaje masa magra a los 6 meses del tratamiento

Las diferencias entre los tres grupos de datos del porcentaje de masa magra según el test de ANOVA es extremadamente significativo. Pero al aplicarse el test de Wilcoxon la relación entre los tiempos 1 y 2 es muy significativa, mientras la relación entre 2 y 3 es extremadamente significativo (P = 0.004). Pero la relación entre los tiempos 1 y 3 es muy significativa (P = 0.022)

Tabla N° 14. Variación de los niveles de leptina durante el estudio

	Leptina 1	Leptina 2	Leptina 3
Leptina 1	-	S	S
Leptina 2	-	-	S
Leptina 3	-	-	-

S = significativo (p = 0.019)

Leptina 1: dato inicial, antes del tratamiento

Leptina 2: a los tres meses del tratamiento

Leptina 3: a los 6 meses del tratamiento

Los cambios de los niveles de Leptina entre los tiempos 1-2, 1-3, y 2-3 es significativo (P = 0.019) al aplicarse el test de Tukey.

Tabla N° 15. Variación de los niveles de Neuropeptido Y (NPY) durante el estudio

	NPY 1	NPY 2	NPY 3
NPY 1	-	NS	NS
NPY 2	-	-	NS
NPY 3	-	-	-

NS = no significativo

NPY 1: dato inicial, antes del tratamiento

NPY 2: a los tres meses del tratamiento

NPY 3: a los 6 meses del tratamiento

Para verificar si existen diferencias entre los niveles de NPY se aplica ANOVA que resulta no significativo

Tabla N° 16. Variación de los niveles de glucosa sanguínea durante el estudio

	Glucosa 1	Glucosa 2
Glucosa 1	-	LS
Glucosa 2	-	-

LS = levemente significativo (p 0.0504)

Glucosa 1: dato inicial, antes del tratamiento

Glucosa 2: a los seis meses del tratamiento

De acuerdo al test de ANOVA la variación de los niveles de glucosa es levemente significativa (0.0504) y según el test de Serman no es significativo

Tabla N° 17. Variación del colesterol durante el estudio

	Colesterol 1	Colesterol 2
Colesterol 1	-	ES
Colesterol 2	-	-

ES = extremadamente significativo (p < 0.0001)

Colesterol 1: dato inicial, antes del tratamiento

Colesterol 2: a los seis meses del tratamiento

Las diferencias entre los datos basales y finales de colesterol según ANOVA es extremadamente significativo

Tabla N° 18. Variación de los niveles plasmáticos del colesterol LDL durante el estudio

	LDLc 1	LDLc 2	
LDLc 1	-		MS
LDLc 2	-	-	

MS = muy significativo (p < 0.001)
Peso 1: dato inicial, antes del tratamiento
Peso 2: a los tres meses del tratamiento
Peso 3: a los 6 meses del tratamiento

LDL tuvo una variación muy significativa de acuerdo al test de ANOVA

Tabla N° 19. Variación de los niveles plasmáticos de triglicéridos durante el estudio

	Tg 1	Tg 2	
Tg 1	-		S
Tg 2	-	-	

S = significativo (p 0.0145)
HDLc 1: dato inicial, antes del tratamiento
HDLc 2: a los seis meses del tratamiento

Al comparar los niveles de triglicéridos basales versus los datos finales se observa una diferencia significativa con una P = 0.0145 según ANOVA

Tabla N° 20. Variación de los niveles plasmáticos del colesterol HDL durante el estudio

	dic 1	HDLc 2	
HDLc 1	-		S
HDL c 2	-	-	

S = significativo (p 0.01 aproximadamente)
HDLc 1: datos iniciales, antes del tratamiento
HDLc 2: a los seis meses del tratamiento

Para confirmar si existe diferencia entre los datos basales y los finales del colesterol HDL se aplicó el test no paramétrico de Sperman que resultó ser significativo (P = 0.01 aproximadamente)

ANEXO 3

Relaciones de Leptina, Neuropéptido Y, y variables antropométricas.

Tabla N° 21 Relaciones entre leptina y variables antropométricas por fases de estudio

	IMC	PESO	CINTURA	%MG	MG
	R2	R2	R2	R2	R2

LEPTINA BASAL	0.0003	0.100	0.254	0.44	0.452
LEPTINA FASE I	0.104	0.427	0.29	0.609	0.643
LEPTINA FASE II	0.167	0.56	0.30	0.199	0.505

Tabla N° 22 Relaciones entre NPY, IMC y Leptina por fase de estudio

	IMC R2	LEPTINA R2
NPY BASAL	0.067	0.165
NPY FASE I	0.099	0.11
NPY FASE II	0.43	0.0015

3.13 REFERENCIAS

1. Schwartz, Woods, Porte, et al. "Central Nervous System control of food intake." *Nature* 404 (2000) 661-71
2. Jequier, and Tappy Lug. "Regulation of Body Weight in Humans." *The American Physiological Society. Physiological Reviews* 79. 2 (1999) 451-80.

3. Friedman, and Halaas JL. "Leptin and the regulation of body weight in mammals." *Nature* 395 (1998) 763-70.
4. Considine, R. et al. "Serum immunoreactive- leptin concentrations in normal-weight and obese humans." *New Eng J. Med* 334 (1996) 292-95.
5. Bagdade, Bierman, and Porte, D. Jr. "The significance of basal insulin levels in the evaluation of the insulin response to glucose in diabetic and nondiabetic subjects." *J. Clin. Invest.* 46 (1967) 1549-57.
6. Bates, and Myers Jr. M. "The role of leptin receptor signaling in feeding and neuroendocrine function." *TRENDS in Endocrinol Metab* 14 (2003) 447-52.
7. Méndez, y Uribe Misael. "Obesidad. Epidemiología, fisiopatología y manifestaciones clínicas." *El Manual Moderno.* México 2002
8. Spiegelman, and Flier JS. "Obesity and the regulation of energy balance." *Cell* 104 (2001) 531-43.
9. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and, Treatment of Overweight and Obesity in Adults. National Institutes of Health, National Health Lung, and Blood Institute. June 1998.
10. Martínez, Moreno, et al. "Causas de Obesidad." Departamento de Fisiología y Nutrición. Universidad de Navarra. Suplemento 1. Anales@cfnavarra-es
11. Marti, A. y Martínez, JA. "La leptina y la regulación del peso corporal." Departamento de Fisiología y Nutrición. Universidad de Navarra.
12. World Health Organization. "Obesity Epidemic Puts Millions at Risk From Related Diseases." WHO/ 46 12 June 1997
13. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Diabetes Prevention program Meeting Summary. August 2001. Diabetes Mellitus Interagency Coordinating Comité

14. Fontaine, Redden, Wang, et al. "Years of Life Lost Due to Obesity." *Journal of the American Medical Association* 289.2 (2003) 187-93.
15. Haslam, and W. Philip T. James. "Obesity." *The Lancet* 366 (2005) 1197-209.
16. Castro, María y López Joaquín. "Obesidad." *Temas de Medicina Interna. Asociacion de medicina Interna de Mexico.* (2000) 15-23.
17. WHO Technical Report Series 916. Diet Nutrition and The Prevention of Chronic Diseases Report of Joint WHO/FAO Expert Consultation. WHO Library Cataloguing in Publication Data. Geneva 2003.
18. World Health Organization. Obesity and Overweight. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. WHO 2003.
19. Organización Panamericana de la Salud. Globesidad: una epidemia en apogeo. La revista de la OPS. 7.3 (2002)
20. Scarsella, Carla and Despres, Jean Piere. "Treatment of Obesity: The to target attention on high- risk patients characterized by abdominal obesity." *Cad. Saúde Pública* 19.1 (2003) 7-19.
21. Carlton, Beth. Dietary intake of fruit and vegetables and management of body weight. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. 2005. Obtenido en línea en Agosto del 2005 http://www.Who.int/dietphysicalactivity/publications/f&v_weight_management.pdf
22. World Health Organization. WHO Global InfoBase Online. Obtenido en línea en Agosto del 2005 [http// www.who.int/ncd_surveillance/infobase/web//InfoBasePolicy](http://www.who.int/ncd_surveillance/infobase/web//InfoBasePolicy)
23. Watson, Karol. "Managing Cardiometabolic Risk: an Evolving Approach to Patient Care." Sanofi-aventis U.S. LLC (2006)
24. Flegal, Carroll, et al. Prevalence and trends in Obesity among US adults, 1999-2000." *Journal of the American Medical Association* 288 (2002) 1723-27.

25. Aguilar, Alarcón , et al. “El sobrepeso y la obesidad en escolares ecuatorianos de 8 años de edad del área urbana.” Boletín informativo OPS/OMS Representación Ecuador. Edición N° 11 (2003).
26. De Grijalva, Yolanda. Adolescencia y nutrición: Proyecto MEPRAD, Quito: Centro de Investigaciones en Salud y Nutrición. 1994.
27. Jácome, JC. Prevalencia de sobrepeso y obesidad. Análisis de los factores que dificultan la aceptación y cumplimiento del tratamiento en servidores públicos de la planta central del ministerio de gobierno y policía del Ecuador. *Thesis, Master of Science*. Colegio de postgrado, Universidad San Francisco de Quito (2002).
28. Castro, Fornasini, y Acosta. “Prevalencia y factores de riesgo desobrepeso en colegialas de 12 a 19 años en una región semiurbana del Ecuador.” *Rev Panam Salud Pública* 13 (2003) 277-84.
29. Caicedo, Moreno, Narváez, et al. “Estado nutricional y metabólico en escolares de Quito.” *Thesis, Master of Science*. Facultad de Medicina Universidad Central (1995)
30. Monteiro, Moura, Conde, et al. «Socioeconomic status and obesity in adult populations of developing countries: a review.» *Bulletin of the World Health Organization*. 82.12 (2004) 940-46.
31. ACC/SCN. Fourth report on the world nutrition situation. Geneva: ACC/SCN in collaboration with IFPRI. 2000
32. United States Department of Health and Human Services. Overweight and Obesity: at a Glance and Health Consequences. Obtenido en línea en Julio del 2005 www.surgeongeneral.gov/topics/obesity/calltoaction/fact
33. Colditz, GA. “Economic costs of obesity.” *American Journal of Clinical Nutrition* 55 (1992) 503-507.
34. Wolf, AM and Colditz GA. “Current estimates of the economic cost of obesity in the United States.” *Obesity Research* 6.2 (1998) 97-106.

35. Organización Mundial de la Salud. Globalización Diets and Non communicable diseases. WHO 2002
36. Swinburn, Caterson, Seidell et al. "Diet nutrition and the prevention of excess weight gain and obesity." *Public Health Nutrition* 7.1A (2004) 123-146.
37. Frisancho, Roberto. "Reduced Rate of Fat Oxidation: A Metabolic Pathway to Obesity in the Developing Nations." *American Journal of Human Biology* 15 (2003) 522-32.
38. ODEPLAN / FAO. Perfil Nutricional del Ecuador. Lineamientos de Política Sobre Seguridad Alimentaria y Nutrición. Octubre 2001
39. Barsh, Farooqi and O'Rahilly. "Genetics of body- weight regulation." *Nature* 404.6 (2000) 644-51.
40. Castro, María y López Joaquín. "Obesidad." *Temas de Medicina Interna. Asociacion de medicina Interna de Mexico.* (2000) 35-45.
41. Palou, Bonet y Rodríguez. "El sistema de control del peso corporal y la obesidad a la luz de la tecnología de los transgénicos." 4.5 (2001) 11-36. Localizador web Artículo 40.458
42. Snyder, Walts, Pérusse, et al. "The Human Obesity Gene Map : The 2003 Update." *Obesity Research* 12 (2004) 369-439.
43. Eymin, Gonzalo y Manrique Mónica. "Obesidad" *Temas de Medicina Interna.*
44. Barker, Eriksson, et al. "Fetal origin of adult disease: strength of effects and biological basis." *International Journal of Epidemiology.* 31 (2002) 1235- 39.
45. Lucas, A. "Programming by early nutrition in man." En: Bock GR, Whelan J, eds. *The childhood environment and adult disease. CIBA Foundation Symposium* 156. Chichester: John Wiley and sons. (1991) 38- 55
46. Oken, and Gillman. "Fetal Origins of Obesity." *Obesity Research* 11 (2003) 496-506.
47. De Graaf, Blom, Smeets et al. « Biomarkers of satiation and satiety.» *The American Journal of Clinical Nutrition* 79.6 (2004) 946-61.

48. Cuneo, Aldo. "Hambre y Sacidad." Manual de fisiopatología, clínica y dietoterapia del adulto.
49. Woods, Seeley, Porte et al. "Signals That Regulate Food Intake and Energy Homeostasis." SCIENCE 280.29 (1998) 1378-83.
50. Zhang, Proenca, Maffei, et al. "Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue." Nature 372 (1994) 425-32.
51. Halaas, Gajiwala, Maffei, et al. « Weight reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene." Science 269 (1995) 543-6.
52. Pisabarro, Irrazábal, Recalde, Barrios, et al. "Leptina una hormona secretada por el tejido adiposo. Primer estudio en una muestra poblacional Uruguaya." Rev. Médica del Uruguay 15.1 (1999) 43-8.
53. Kershaw Erin, and Flier Jeffrey. "Adipose Tissue as an Endocrine Organ." The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 89.6 (2004) 2548-56.
54. Gómez, Lourdes. "Niveles de leptina en plasma en una población infantil normal: desde el período fetal hasta la adolescencia." (2003) 2-25.
55. Sinha, Ohannesian, Herman, et al. "Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insuline-dependent diabetes mellitus subjects." J Clin Invest 5 (1996) 1344-47.
56. Licinio, Mantzoros, Negrao, et al. "Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function." Nat Med 3 (1997) 575-79.
57. Van Cauter, and Turek F. "Endocrine and other biological rhythms." Endocrinology (1995) 2487-2548.
58. La Cava Antonio y Matarese Giuseppe. "The Weight of Leptin in Immunity." Nature Reviews Immunology 14. 10 (2004) 447-452.

59. Ozata, Ozdemir, and Licinio. “ Human Leptin Deficiency Caused By a Missense Mutation: Multiple Endocrine Defects, Decreased Sympathetic Tone, and Immune System Dysfunction Indicate New Targets for Leptin Action , Greater Central than Peripheral Resistance to the Effects of Leptin, and Spontaneous Correction of Leptin- Mediated Defects.” *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 84.10 (1999) 3686-95.
60. Watanobe, Hajime. “Leptin directly acts within the hypothalamus to stimulate gonadotrophin-releasing hormone secretion in vivo rats.” *The journal of physiology* 545.1 (2002) 255-68.
61. Ericson, Ciego, Palmiter R. “Sensitivity to leptin and susceptibility to seizures of mice lacking NPY.” *Nature* 381 (1996) 414 – 518.
62. Stephens T. “Life without NPY.” *Nature* 381 (1996) 377-8.
63. O’Shea, Morgan, Meeran, et al. “NPY induced feeding in the rats is mediated by a novel receptor.” *Endocrinology* 138.1 (1997) 196-202.
64. WHO. Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva, WHO, 1998
65. Arteaga A, Maiz A y Velasco N. Manual de Nutrición Clínica del Adulto. Dpto. de Nutrición, Diabetes y Metabolismo. Escuela de Medicina. P. Universidad Católica de Chile 1994.
66. De Girolami, Daniel. “Balances Nutricionales” En: Fundamentos de valoración nutricional y composición corporal. Editorial El Ateneo. (2003) 11-17.
67. World Health Organization. “Physical Activity.” GLOBAL STRATEGY ON DIET, PHYSICAL ACTIVITY AND HEALTH. WHO 2003
68. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention At A Glance. Physical Activity and Good Nutrition: Essential Elements to Prevent Chronic Diseases and Obesity 2003.

69. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention At A Glance. Physical Activity and Good Nutrition: Essential Elements to Prevent Chronic Diseases and Obesity 2005.
70. Organización Mundial de la Salud 57ª ASAMBLEA MUNDIAL DE LA SALUD. Punto 12.6 del orden del día provisional “Estrategia mundial sobre régimen alimentario, actividad física y salud” 17 de abril del 2004.
71. Grundy, Cleeman, Bairey et al. “Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines.” NCEP Report Circulation 110 (2004) 227-39.
72. National Cholesterol education Program (NCEP). “Executive summary 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 285:2486 (2001).
73. Puerta, Marisa. “El tejido adiposo pardo como amortiguador energético.” Nutrición y Obesidad 4 (2001) 112-21. Localizador Web Artículo 29.534
74. Tinahones, Cardona, and Soriguer. “Determinación de la composición corporal. Cantidad de Masa Grasa.” En: Actualizaciones en Endocrinología- 8. Trastornos Alimentarios. Editorial McGraw- Hill- Interamericana. Madrid (2001) 65-76.
75. Mataix, José. Nutrición y Alimentación Humana. 2 vols. España: Oceano/Ergon, 2005.
76. Mahan, and Escott-Stump. Krause’s Food, Nutrition, & Diet Therapy. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders, (2004) 558-93.
77. Bray, and Tartaglia. “Medical strategies in the treatment of obesity. Nature 404 (2000) 672-77.
78. Barbany, y Fox, M. “Obesidad: concepto, clasificación y diagnóstico.” SEEDO. Rev de Universidad de Navarra. Suplemento 1 (2004)
79. Elrick, Samaras, and Demas. “Missing links in the obesity epidemic.” Nutrition Research 22 (2002) 1101-23.

80. NIH Obesity Research. A Report of the NIH Obesity Research Task Force. U.S. NIH Publication N° 04-5493 August 2004 <http://obesityresearch.nih.gov/>
81. National Institutes of Health (NIH). NHLBI Obesity Education Initiative. The Practical Guide. Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults.
82. Crowe, TC. "Safety of low-carbohydrate diets." *Obesity reviews*. 6 (2005) 235-245. <http://hin-sweb.who.int/http://www.healthinternetwork.org/scipub>.
83. Smyth, and Heron. "Diabetes and Obesity: twin epidemics." *Nature medicine* 12.1 (2006) 75-80.
84. Solomon, and Manson, J.E. "Obesity and Mortality: a review of the epidemiologic data." *Am J Clin Nutr* 66. supl (1977) 1044.
85. Woosley SC, and Garner DM. "Obesity treatment: the high cost of false hope." *J Am Diet Assoc* 91 (1991) 1248-51
86. Alpers, Stenson, and Bier. "Obesidad". *Nutrición*. 4th ed. Madrid –España: Marbán, 2003, 669-699.
87. De Girolami, Daniel H. Valoración del estado de nutrición. En: *Fundamentos de Valoración Nutricional y Composición Corporal*. Buenos aires- Argentina, El Ateneo. (2003) 155- 170.
88. De Lee, R.; Nieman, D. *Nutricional Assessment*. 3d edition. Boston:Mc Graw-Hill. 2003
89. Hopkins, Bárbara. Assessment of Nutritional Status. En: *Nutrition Support Dietetics*. De: Gottschlich, M; Matarese, L; Shrouts, E. United Status of América. ASPEN. Core Curriculum. 2da. Edición (1993) 15- 70.
90. Stensland, and Margolis, S. "Simplifying the calculation of body mass index for quick reference." *J Am Diet Assoc* 90 (1990) 856.

91. Centres for Disease Control and Prevention. Division of Nutrition and Physical Activity. Physical Activity for Everyone: Measuring Physical Activity Intensity. 2005
92. Mahan, and Escott-Stump. Krause's Food, Nutrition, & Diet Therapy. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders, (2004) 860-97.
93. Harris, and Benedict. "A biometric study of basal metabolism in man." 279. Washington. DC: Carnegie Institution of Washington: World Health Organization: energy and protein requirements. Report of a Joint FAO/ WHO/ UNU expert consultation. Technical Report Series 724. Geneva. Switzerland: World Health Organization. 1985
94. Zeman, F. J. "The energy and protein requirements of the critically ill patient." Nutritional Assessment. Boston: Blackwell Scientific Publications. Clinical Nutrition and dietetics. New York: McMillan: Long CL. 1984
95. Porstman, and Kiessig. "Enzyme Immunoassay Techniques, An Overview." Journal of Immunological Methods 150 (1992) 5-21.
96. Avrameas, S. "Amplification Systems in Immunoenzymatic Techniques." Journal of Immunological Methods, 150 (1992) 23-32.
97. Protocolo del Phoenix Pharmaceuticals Inc.
98. Tamer, Ercan, Ünlü, et al. "The relationship Between Leptin and Lipids in Atherosclerosis." Indian Heart J 54 (2002) 692-6
99. Tungtrongchitr, Pongpaew, Phonrat, et al. Serum Leptin and Lipid Profiles in Thai Obese and Overweight Subjects (N° 790)." International journal for Vitamin and Nutrition Research 2000.
100. Wallace, McMahon, Packard, et al. "Plasma Leptin and the Risk of Cardiovascular Disease in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)." Circulation 104.25 (2001) 3052-56.

