
TRABAJO ORIGINAL

Niveles séricos de leptina y su relación con la excreción de sodio en niños y adolescentes obesos

Relationship between serum leptin levels and sodium excretion in a local population of obese children and adolescents

Maskin de Jensen A., López M., Mir C., Martínez M., Ibañez de Pianesi M., Erhard M.

Facultad de Cs. Exactas Químicas y Naturales. UNaM - Av. Mariano Moreno 1375 - Tel.: 03752-435118 - 3300 Posadas. Misiones

Hospital Provincial de Pediatría Dr. Fernando Barreyro - Av. Mariano Moreno 110 - Tel.: 03752-447100 - 3300 Posadas. Misiones

RESUMEN

La obesidad se asocia con niveles elevados de leptina y la mayoría de los individuos obesos presentan resistencia “selectiva” a su acción metabólica sin disminución del apetito ni aumento en el gasto energético, con preservación y estimulación de la activación del sistema simpático a nivel central y de las acciones periféricas cardiovasculares y renales. Estos mecanismos podrían modificar la regulación del metabolismo del sodio a nivel renal.

Objetivo: identificar el comportamiento de los niveles séricos de leptina en asociación a la excreción urinaria de sodio en una población de niños y adolescentes obesos.

Material y métodos: se estudiaron 190 niños y adolescentes entre 5 y 15 años: 125 con índice de masa corporal (IMC) percentilo ≥ 95 constituyeron el grupo de obesos (OB) y 65 con IMC percentilo 5 - < 85 el grupo control (C). Las concentraciones de sodio sérico (Nas) y urinario (Nao) se midieron por electrodo ión selectivo; los niveles séricos de leptina por método radioinmunométrico.

Resultados: se encontraron diferencias significativamente menores en los valores de sodio urinario (mEq/kg/día) de la población obesa respecto a los controles, para ambos sexos en los distintos grupos etarios y se observó que los obesos presentan mayores valores de leptina/IMC (ng/ml/IMC) para menores concentraciones de sodio urinario en los diversos grupos/subgrupos: niñas OB 5 a 9 años: Nao $2,69 \pm 0,19$, leptina/IMC $0,63 \pm 0,06$; niñas OB 10 a 15 años: Nao $2,20 \pm 0,17$, leptina/IMC $1,11 \pm 0,12$; niños OB 5 a 9 años: Nao $2,07 \pm 0,16$, leptina/IMC $0,80 \pm 0,15$; niños OB 10 a 15 años: Nao $2,57 \pm 0,23$, leptina/IMC $0,65 \pm 0,09$.

Nuestros resultados sugieren que los niveles séricos de leptina elevados, típicos de estados como la obesidad, podrían contribuir a las alteraciones en el metabolismo del sodio, dada la disminución de la excreción urinaria de dicho ión. **Rev Argent Endocrinol Metab 48: 127-135, 2011**

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Palabras clave: leptina, excreción de sodio, obesidad, niños y adolescentes

ABSTRACT

Obesity is associated with elevated levels of leptin and most obese individuals are “selectively” resistant to its metabolic action, without appetite loss or increased energy expenditure, with preservation and stimulation of the activation of the sympathetic system at both the central and peripheral cardiovascular and renal levels. These mechanisms could modify the regulation of sodium metabolism in the kidney.

Objective: To determine whether there is any correlation among between serum leptin levels and urinary sodium excretion in a population of obese children and adolescents an obese, children and adolescents.

Correspondencia: Alicia Noemí M. de Jensen. Av. Roque Pérez 2309. Piso 15. Dto B. 3300 Posadas. Misiones.

e-mail: anoemijensen@hotmail.com

Recibido: 07-07-2010 Aprobado: 18-05-2011

Material and methods: 190 children and adolescents between 5 and 15 years of age were studied: 125 with body mass index (BMI) \geq 95 percentile constituted the obese group (OB) and 65 with BMI percentile 5 - < 85 the control group (C). Concentrations of serum sodium (Na) and urinary sodium (Nao) were measured with ion selective electrode; serum leptin levels were measured by the immunoradiometric method.

Results: Differences between groups were significantly lower for urinary sodium values (mEq/kg/day) in obese subjects compared with controls for both sexes and in different age groups. The obese population has higher leptin/BMI (ng/ml/IMC) and lower concentrations of urinary sodium in the different groups/subgroups: OB girls 5 to 9 years of age Nao 2.69 ± 0.19 , leptin/BMI 0.63 ± 0.06 ; OB girls 10 to 15 years Nao 2.20 ± 0.17 , leptin/BMI 1.11 ± 0.12 ; OB boys 5 to 9 years Nao 2.07 ± 0.16 , leptin/BMI 0.80 ± 0.15 ; OB boys 10 to 15 years Nao 2.57 ± 0.23 , leptin/BMI 0.65 ± 0.09 .

Our study suggest that elevated serum leptin levels, typical of conditions such as obesity, may contribute to alterations in sodium metabolism, due to decreased urinary excretion of this ion. **Rev Argent Endocrinol Metab 48: 127-135, 2011**

No financial conflict of interest exist.

Key words: leptin, sodium excretion, obesity, children and adolescents

INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad, definida como tal por la OMS en 1997⁽¹⁾, que se caracteriza por un aumento de la grasa corporal. Suele iniciarse en la infancia y adolescencia y se refiere a la existencia de un exceso acumulado de tejido adiposo corporal como resultado de un balance positivo sostenido de energía, debido a un desequilibrio permanente entre la ingesta alimentaria y el gasto energético^(2,3). Diversos estudios plantean que un alto porcentaje de los niños y adolescentes obesos seguirán presentando esta patología en la edad adulta^(4,5), asociada con un riesgo elevado de desarrollar enfermedades cardiovasculares y metabólicas tales como: enfermedad coronaria, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemia^(6,7).

Entre los factores que actualmente se conocen como involucrados en la regulación de la masa grasa corporal se encuentra la leptina, proteína derivada del gen ob, y reconocida desde 1994^(6,8-10). Esta hormona, sintetizada y secretada por el tejido adiposo fue descrita en un principio por su acción a nivel del sistema nervioso central, principalmente en el hipotálamo, suprimiendo el apetito y estimulando el gasto energético, reduciendo como consecuencia la masa de tejido adiposo y el peso corporal^(6,7,9,11-15). En la última década se ha sugerido, por innumerables evidencias, que la leptina en situaciones fisiológicas, a través de acciones directas e indirectas puede jugar un importante rol en las funciones cardiovasculares y renales a través de un efecto presor (activación del sistema simpático) y uno depresor (incremento del óxido nítrico endotelial, natriuresis y angiogénesis), predominando este último efecto^(6-9,13,15-25).

La obesidad se asocia con niveles elevados de leptina en sangre y la mayoría de los individuos obesos presentan resistencia "selectiva" a su acción metabólica, sin disminución del apetito ni aumento en el gasto energético, con preservación y estimulación de la activación del sistema simpático a nivel central y de las acciones periféricas cardiovasculares y renales^(6,7,9,13,15,24,26-32).

Actualmente, se implica a la hiperleptinemia en la asociación entre obesidad e hipertensión arterial y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y renales a través de mecanismos como: aumento de la activación del sistema nervioso simpático, disfunción endotelial (déficit de óxido nítrico), vasoconstricción y alteraciones en la regulación del metabolismo del sodio a nivel renal^(6,7,15,19,23,24,32-36).

Ante la evidencia recopilada y la carencia de información sobre leptina y su relación con la homeostasis del sodio en población pediátrica, se propuso como objetivo identificar el comportamiento de los niveles séricos de leptina en asociación a la excreción urinaria de sodio en una población de niños y adolescentes obesos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio, de tipo transversal, incluyó 125 niños y adolescentes obesos, de ambos sexos, entre 5 y 15 años de edad, tomando en consideración el punto de corte de 10 años para diferenciar niñez de adolescencia - OMS⁽³⁷⁾, que concurrieron al Sector Nutrición del Servicio de Consultorio Externo del hospital provincial de Pediatría Dr. F. Barreyro (Posadas, Misiones, Argentina), durante los años 2007-2008.

Se excluyeron aquellos con desórdenes endocrinos, renales, trastornos genéticos o con medicación que pudiera afectar el peso corporal, la presión arterial y/o la excreción de electrolitos.

Se consideró una población control que incluyó 65 niños y adolescentes eutróficos, entre 5 y 15 años de edad, de ambos sexos, que concurrieron al mencionado servicio, para obtener su "certificado de buena salud", durante el mismo período.

El protocolo de estudio contó con la aprobación del Comité de ética de dicho hospital. Todos los padres o tutores firmaron un formulario de consentimiento luego de la explicación del estudio y antes de su inicio según los preceptos éticos de la declaración de Helsinki⁽³⁸⁾.

Se midió la presión arterial y las siguientes variables antropométricas: peso, talla e índice de masa corporal (IMC). La hipertensión arterial se definió como el promedio de la tensión arterial sistólica o diastólica mayor o igual al percentilo 95 para la edad, sexo y talla medida en tres oportunidades distintas⁽³⁹⁾.

El IMC se calculó como peso (kg)/talla² (m). Se definió a la población eutrófica y obesa según IMC percentilo 5 - menor a 85 y mayor o igual a 95 respectivamente⁽⁴⁰⁾.

Las muestras de sangre se obtuvieron luego de 12 h de ayuno. Todos los participantes del estudio recolectaron orina de 24 h.

Se realizaron las siguientes determinaciones: glucemia por método enzimático (GOD/POD) con colorimetría final según Trinder - CV 6,76 % (Wiener), creatinina en suero y orina por método colorimétrico - cinético - CV 8,5 %. (Boheringer). Las lecturas fueron realizadas con espectrofotómetro BTS 320 (Biosystems). Las concentraciones de sodio sérico y urinario se determinaron por electrodo ión selectivo (ISE), Easy Lyte Plus - Médica, CV 2,4 %. Los niveles séricos de leptina fueron medidos por duplicado por método radioinmuno-métrico (IRMA) DSL -23100, la sensibilidad del ensayo fue de 0,10 ng/ml - CV 7,2 %. Las lecturas se realizaron con contador manual de pozo marca Ingetron modelo MN 2000-E.

Se utilizó el cálculo del clearance de creatinina (DCE) como indicador de intensidad de filtración glomerular: Creat. Orina × Diuresis 24 h × 1,73/ Creat. Suero × Superficie corporal.

Se procesaron 2 tipos de controles: interno: Standatrol (Wiener) y externo: a través de la suscripción al PEEC (Fundación Bioquímica Argentina). El control de calidad para leptina fue suministrado por el equipo comercial.

Se utilizó la prueba de Shapiro-Wilks para evaluar la normalidad de las variables cuantitativas. Para comparar las distribuciones normales se usó el test t Student y para las variables que no presentaron distribución normal se empleó el test no paramétrico de Mann-Whitney. Los datos se expresaron como media ± DSM y su rango de distribución. Las asociaciones se evaluaron con los análisis de correlación de Pearson y de Spearman. Como nivel de significación estadística se utilizó un intervalo de confianza del 95 %. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el uso del programa Statgraphic 5.1^(41,42).

RESULTADOS

Características de los probandos en condición basal: participaron del estudio 190 niños. De acuerdo al estado nutricional 65 (34 %) eran eutróficos (C) y 125 (66 %) obesos (OB). El grupo control del sexo femenino estuvo compuesto por 34 (52 %), y el de obesos por 72 (58 %) integrantes. La población de sexo masculino incluyó 31 (48 %) controles y 53 (42 %) obesos.

TABLA I. Características basales de los participantes

Variables	C n = 65	OB n = 125
Edad años	10 ± 0,3 (6 - 15)	10 ± 0,2 (4 - 14)
Sexo (F/M)	34/31	72/53
IMC kg/m	17,0 ± 0,3 (10,2 - 21,8)	26,4 ± 0,4 (17,5 - 42,0)*
PAS mmHg	97 ± 1 (70 - 120)	106 ± 1 (70 - 150)*
PAD mmHg	57 ± 1 (40 - 80)	64 ± 1 (30 - 95)*
Glucemia mg/dl	86 ± 1 (69 - 106)	86 ± 1 (60 - 117)
DCE ml/min/SC	118 ± 5 (61 - 287)	123 ± 4 (49 - 272)
Nas mEq/l	140 ± 0,3 (136 - 147)	140 ± 0,4 (130 - 151)
Nao mEq/kg/día	3,77 ± 0,20 (0,98 - 7,93)	2,37 ± 0,10 (0,34 - 6,14)*
Leptina ng/ml	6,04 ± 0,65 (0,32 - 20,0)	24,17 ± 2,10 (1,00 - 121,0)*

Datos expresados en media ± DSM (rango); * p < 0,001

PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, DCE: intensidad de filtración glomerular, Nas: sodio sérico, Nao: sodio urinario, SC: superficie corporal

Si bien no se identificó ningún probando hipertenso, se observó que la población obesa presentó valores de presión arterial sistólica y presión arterial diastólica significativamente mayores que la población control ($p < 0,001$). Este grupo presentó concentraciones de sodio sérico, sodio urinario e intensidad de filtración glomerular dentro de los valores de referencia. No se encontraron diferencias significativas para valores de glucemia ($p = 0,728$) filtración glomerular ($p = 0,699$) y concentraciones de sodio sérico ($p = 0,778$) cuando fueron comparados ambos grupos.

Se observó un descenso significativo en la excreción urinaria de sodio ($p < 0,001$) y niveles de leptina circulantes significativamente mayores ($p < 0,001$) en la población obesa al compararla con la población control (Tabla I).

Debido a que no existe consenso sobre los valores de referencia de leptina circulantes en niños y

a que no se cuenta con intervalos de referencia en nuestra población, se estima como punto de corte al percentilo 90. La distribución percentilar de los niveles séricos de leptina en niños y adolescentes del estudio según el estado nutricional, mostró que en los eutróficos el percentil 90 correspondió a una concentración de 14,50 ng/ml, mientras que en los obesos fue de 54,00 ng/ml

La correlación de Spearman demostró una asociación significativa entre leptina y edad solo para el sexo femenino tanto en obesos ($r = 0,40$, $p = 0,0007$) como en controles ($r = 0,72$, $p = 0,00001$). No se encontraron correlaciones para el sexo masculino en obesos ($r = 0,08$, $p = 0,567$) ni controles ($r = 0,17$, $p = 0,3420$). Figura 1.

Para determinar la relación entre la concentración de leptina circulante y el IMC, las concentraciones séricas de leptina fueron correlacionadas con los respectivos IMC en los diferentes grupos/

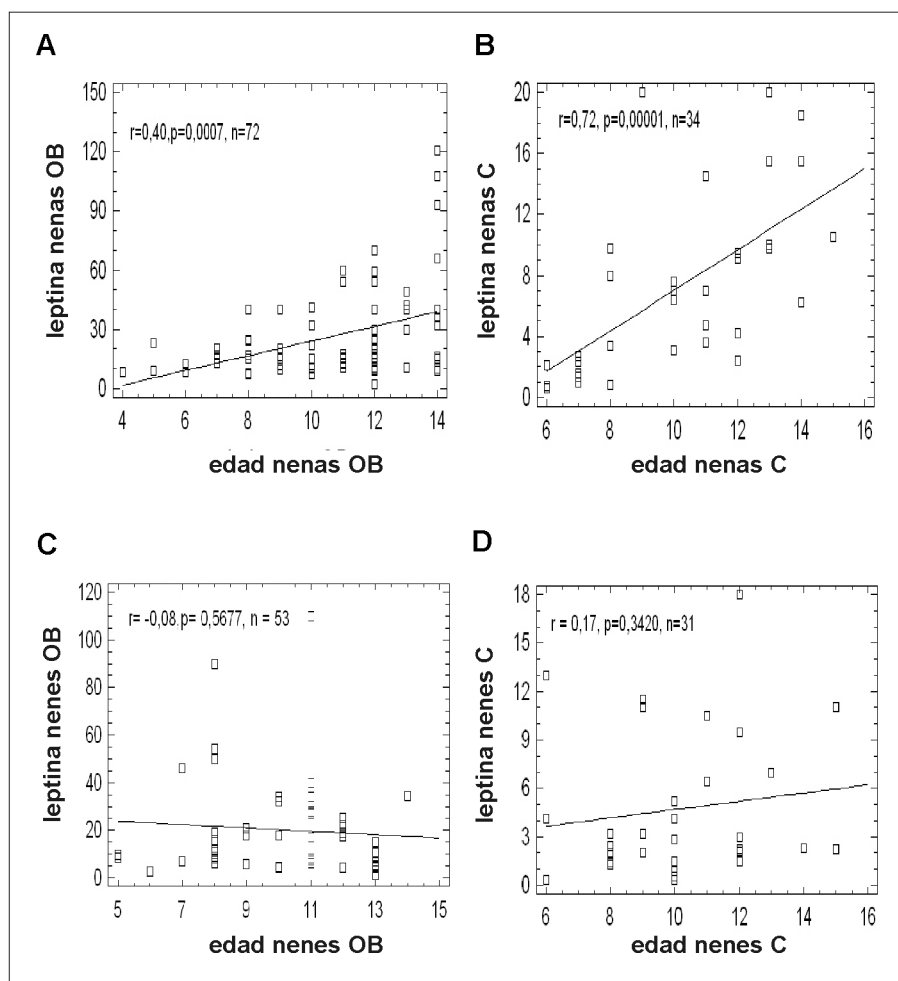


Figura 1. Correlación entre las concentraciones circulantes de leptina y edad: nenas obesas (A), nenas controles (B), nenas obesos (C), nenas controles (D)

subgrupos. Se encontró una correlación significativa entre los valores de leptina circulante y los de IMC en individuos obesos (sexo femenino: $r = 0,40$, $p = 0,0007$; sexo masculino: $r = 0,50$, $p = 0,0003$) y controles (sexo femenino: $r = 0,65$, $p = 0,0002$; sexo masculino: $r = 0,37$, $p = 0,0442$). Figura 2.

Debido a la correlación directa existente entre los niveles circulantes de leptina e IMC se calculó el índice leptina/IMC. Los valores del índice leptina/IMC obtenidos para la población obesa ($0,84 \pm 0,06$; rango: 0,04 - 3,47) son significativamente mayores que los hallados para el grupo control ($0,34 \pm 0,04$; rango: 0,02 - 1,21) cuando se compararon ambos grupos.

La distribución percentilar de los valores del índice leptina/IMC en niños y adolescentes del estudio según el estado nutricional, mostró que en los eutróficos el percentil 90 correspondió a una

concentración de 0,86 ng/ml/IMC, mientras que en los obesos fue de 1,74 ng/ml/IMC

En la Tabla II se presentan los valores del índice leptina/IMC en niños y adolescentes según el género y según dos grupos etarios (5 a 9 y 10 a 15 años) para individuos controles y obesos.

Al comparar los valores de leptina/IMC, se encontraron diferencias significativamente mayores en la población obesa con respecto a los controles ($p < 0,005$), para el sexo femenino y masculino.

La comparación de estos valores por grupo etario mostró diferencias significativas para el género femenino, siendo mayor en las adolescentes tanto obesas como controles ($p < 0,005$); esta diferencia por edad no se encontró en el sexo masculino ($p > 0,05$).

Se encontraron diferencias significativas por género entre adolescentes obesos y controles de

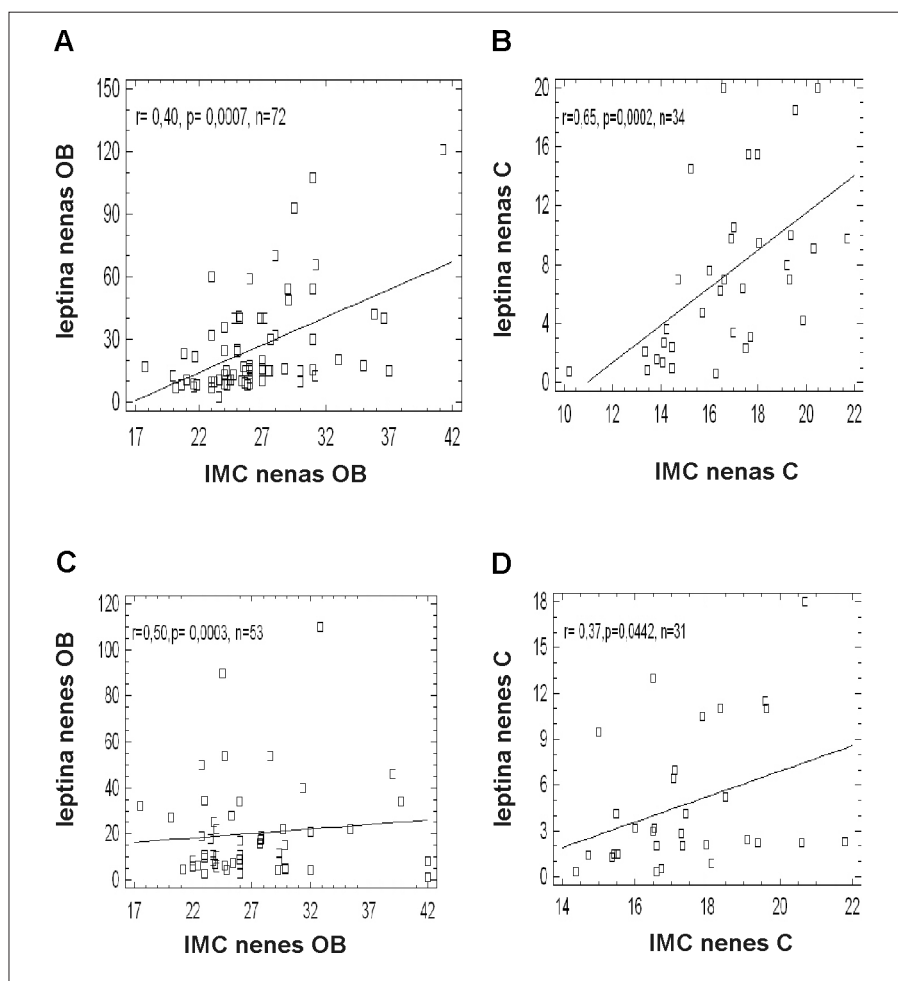


Figura 2. Correlación entre las concentraciones circulantes de leptina e IMC: nenas obesas (A), nenas controles (B), nenas obesos (C), nenas controles (D)

TABLA II. Niveles séricos de leptina/IMC en niños y adolescentes controles (C) y obesos (OB)

Variable	Femenino		Masculino	
	5 a 9 años	10 a 15 años	5 a 9 años	10 a 15 años
Leptina/IMC ng/ml/IMC - C	n = 13 0,14 ± 0,09 (0,04 – 1,21)	n = 21 0,51 ± 0,06** (0,17 – 0,98)	n = 12 0,27 ± 0,15 (0,02 – 0,79)	n = 19 0,27 ± 0,05§ (0,02 – 0,87)
Leptina/IMC ng/ml/IMC - OB	n = 25 0,63 ± 0,06* (0,30 - 1,58)	n = 47 1,11 ± 0,12* y ** (0,10 – 3,47)	n = 21 0,80 ± 0,15* (0,12 – 2,31)	n = 32 0,65 ± 0,09 * y § (0,04 – 2,62)

Datos expresados en media ± DSM (rango); *p < 0,005 OB vs. C; **p < 0,005 sexo femenino: adolescentes vs. 5 a 9 años, en OB/ C; § p < 0,005 adolescentes sexo femenino vs. sexo masculino, en OB/C

TABLA III. Valores de Na sérico, Na urinario y leptina/IMC en niños controles (C) y obesos (OB), sexo femenino

Variable	Femenino			
	5 a 9 años		10 a 15 años	
	C n = 13	OB n = 25	C n = 21	OB n = 47
Nas mEq/l	140 ± 0,9 (136 – 147)	138 ± 0,8 (131 – 149)	140 ± 0,5 (137 – 147)	140 ± 0,7 (131 – 151)
Nao mEq/Kg/día	3,72 ± 0,58 (0,98 – 7,93)	2,69 ± 0,19* (0,83 – 4,97)	3,52 ± 0,35 (1,34 – 6,38)	2,20 ± 0,17** (0,65 – 6,14)
Leptina/IMC ng/ml/IMC	0,14 ± 0,09 (0,04 – 1,21)	0,63 ± 0,06** (0,30 - 1,58)	0,51 ± 0,06 (0,17 – 0,98)	1,11 ± 0,12** (0,10 – 3,47)

Datos expresados en media ± DSM (rango), *p < 0,05 OB vs. C; **p < 0,005 OB vs. C

TABLA IV. Valores de Na sérico, Na urinario y leptina/IMC en niños controles (C) y obesos (OB), sexo masculino

Variable	Masculino			
	5 a 9 años		10 a 15 años	
	C n = 12	OB n = 21	C n = 19	OB n = 32
Nas mEq/l	140 ± 0,6 (137 – 144)	140 ± 1,0 (130 – 149)	140 ± 0,4 (137 – 144)	140 ± 0,5 (134 – 144)
Nao mEq/Kg/día	4,63 ± 0,44 (1,61 – 7,06)	2,07 ± 0,16 (0,80 – 3,56)**	3,53 ± 0,30 (1,48 – 6,14)	2,57 ± 0,23 (0,34 – 5,73)*
Leptina/IMC ng/ml/IMC	0,27 ± 0,15 (0,02 – 0,79)	0,80 ± 0,15** (0,12 – 2,31)	0,27 ± 0,05 (0,02 – 0,87)	0,65 ± 0,09** (0,04 – 2,62)

Datos expresados en media ± DSM (rango)* p < 0,05 OB vs. C; ** p < 0,005 OB vs. C

ambos sexos (p < 0,005), siendo mayor en el sexo femenino; esta diferencia por género no se encontró en el grupo etario de 5 a 9 años (p > 0,05).

Como se observa en las tablas III y IV se encontraron diferencias significativamente menores

en los valores de sodio urinario de la población obesa respecto a los controles, para ambos sexos en los distintos grupos etarios (p < 0,005; niñas 5 a 9 años p < 0,05). No se encontraron diferencias significativas para el sodio sérico (p > 0,05).

Se observa, que si bien no existe una correlación entre los valores de leptina y la natriuresis, la población obesa presenta mayores valores de leptina/IMC para menores concentraciones de sodio urinario ($p = 0,390$; $r = -0,0772$).

DISCUSIÓN

El presente estudio ofrece información de importancia acerca de la relación existente entre los niveles séricos de leptina y la homeostasis del sodio en población pediátrica.

En la adolescencia normal se han reportado diferencias por género, con un dimorfismo sexual, en cuanto a los niveles séricos de leptina (mayores concentraciones en el sexo femenino que en el masculino) lo que se explicaría, al menos parcialmente, por el efecto estimulante de los estrógenos para las niñas y supresor de los andrógenos para los varones. Además, la presencia de una mayor cantidad de grasa corporal y subcutánea en las adolescentes contribuye a que éstas presenten mayores niveles de leptina circulante^(13,43-46). Así, en nuestro estudio, la comparación de los niveles séricos de leptina en niños y adolescentes eutróficos por edad presentó diferencias significativamente mayores para el sexo femenino pero no para el masculino, en el caso del grupo de individuos obesos se encuentra la misma relación; en ambos grupos la leptina presenta una asociación positiva con la edad solo para las niñas. El hallazgo de niveles séricos de leptina mayores en los obesos y su correlación con el índice de masa corporal, una de las variables antropométricas indicadoras del componente graso, ha sido reportado por varios investigadores^(10,13,14,29,30,43,46,47) y el presente trabajo coincide con lo referido. Los obesos a todas las edades, desde el período neonatal hasta la ancianidad, presentan mayores valores de leptina en comparación con los eutróficos^(13,43). Estas diferencias persisten aun cuando las concentraciones circulantes de leptina están ajustadas por índice de masa corporal.

Hace varios años se propuso el concepto de resistencia selectiva a la insulina, donde existe una resistencia restringida a los efectos metabólicos en la captación de glucosa con preservación de las acciones simpático excitatorias, para explicar la asociación de insulinoresistencia, hiperinsulinemia, dislipidemia e hipertensión^(48,49). Se especula que el concepto de resistencia selectiva a la leptina (disminución de la ingesta y aumento del gasto energético con preservación de los efectos cardio-

vasculares y renales) podría tener implicancias similares en la asociación entre la hipertensión arterial y obesidad^(15,24,26,50,51).

La hiperleptinemia crónica, típica en diferentes fenotipos de obesidad, está asociada a un aumento en la activación del sistema nervioso simpático, que a nivel renal genera vasoconstricción y aumento de la reabsorción de sodio a lo largo de la nefrona; además la deficiencia sistémica y renal de óxido nítrico produce disminución de la vasodilatación y de la natriuresis^(24,50,52,53).

La retención renal de sodio estaría relacionada al aumento de la expresión de la actividad ATPasa Na/K, con lo cual aumentaría la reabsorción tubular de sodio principalmente a nivel de la médula renal^(6,24,53). Esta disminución en la natriuresis no pudo ser atribuida a cambios en la filtración glomerular ni a la ingesta baja de sodio⁽²⁴⁾.

La acción antinatriurética de la leptina en individuos obesos ha sido reportada por varios estudios^(6,7,19,24,32,50,52,53) y nuestros resultados coinciden con esas observaciones; además, los datos obtenidos en el presente trabajo sugieren que la población de individuos obesos presentan mayores valores de leptina circulante y del índice leptina/IMC, para menores concentraciones de sodio urinario.

En resumen, la leptina tiene múltiples acciones que pueden ser importantes no solo para el metabolismo energético sino también para la regulación cardiovascular y renal en condiciones fisiológicas y patofisiológicas.

Nuestros resultados sugieren que los niveles séricos de leptina elevados, típicos de estados como la obesidad, podrían contribuir a las alteraciones en el metabolismo del sodio, dada la disminución de la excreción urinaria de dicho ión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consenso sobre factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en pediatría. Obesidad. Arch Argent Pediatr 103 (3): 262-81, 2005.
2. **Martínez Sopena MJ, Paz Redondo Del Río M, Alonso Franch M.** Valoración estado nutricional del obeso: estimación de la masa grasa. Bol Pediatr 46: 275-291, 2006.
3. **Roggiero E.** Obesidad infantil. En: Cuidado Nutricional pediátrico (1ª ed). Torresani ME. Editorial Universitaria de Buenos Aires, Buenos Aires, pag. 453, 2001.
4. **Lloyd JK, Wolff OH, Whelan WS.** Childhood Obesity. Br Med J 2: 145, 1961.
5. **Rimm IJ, Rimm AA.** Association between juvenile

- onset obesity and severe adult obesity in 73.532 women. *Am J Pub Health* 66: 479, 1976.
6. **Kshatriya S, Reams GP, Spear RM, Freeman RH, Dietz JR, Villarreal D.** Obesity hypertension: the emerging role of leptin in renal and cardiovascular dyshomeostasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 19: 72-78, 2010.
 7. **Mathew B, Patel SB, Reams GP, Freeman RH, Spear RM, Villarreal D.** Obesity-Hypertension: Emerging Concepts in Pathophysiology and Treatment. *Am J Med Sci* 334 (1): 23-30, 2007.
 8. **Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM.** Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372: 425-32, 1994.
 9. **Tune JD, Considine RV.** Effects of leptin on cardiovascular physiology. *J Am Soc Hypertens* 1(4): 231-41, 2007.
 10. **Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriaucianus A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, Caro JF.** Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 334: 292-95, 1996.
 11. **Perello M, Spinedi E.** Aspectos neuroendocrinos de la obesidad. *Medicina* 64: 257-64, 2004.
 12. **Kershaw EE, Flier JS.** Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *J Clin Endocrinol Metab* 89 (6): 2548-2556, 2004.
 13. **Viso González ME, Solano RL, Sánchez A, Portillo Z, Llovera D.** Leptina sérica en niños y adolescentes venezolanos obesos y eutróficos. *ALAN* 55 (1): 47-54, 2005.
 14. **Steimberger J, Steffen L, Jacobs DR, Moran A, Hong C, Sinaiko AR.** Relation of Leptin to Insulin Resistance Syndrome in Children. *Obes Res* 11: 1124-30, 2003.
 15. **Mark AL, Correia ML, Rahmouni K, Haynes WG.** Selective leptin resistance: a new concept in leptin physiology with cardiovascular implications. *J Hypertens* 20: 1245-50, 2002.
 16. **Wiecek A, Kokot F, Chudek J, Adamczak M.** The adipose tissue- a novel endocrine organ of interest to the nephrologist. *Nephrol Dial. Transplant* 17:191-95, 2002.
 17. **Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA.** Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Intl J. Obes. Relat Metab Disord* 26 (11): 1407-33, 2002.
 18. **Wauters M, Considine RV, Van Gaal LF.** Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol* 143: 293-311, 2000.
 19. **Guha PK, Villarreal D, Reams GP, Freeman RH.** Role of Leptin in the Regulation of Body Fluid Volume and Pressures. *Am J Ther* 10(3): 211-218, 2003.
 20. **Beltowski J.** Role of leptin in blood pressure regulation and arterial hypertension. *J. Hypertens.* 24: 789-901, 2006.
 21. **Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL, Sivitz WI.** Receptor-mediated Regional Sympathetic Nerve Activation by Leptin. *J Clin Invest* 100 (2): 270-78, 1997.
 22. **Kuo JJ, Jones OB, Hall JE.** Inhibitor of NO synthesis enhances chronic cardiovascular and renal actions of leptin. *Hypertens* 37: 670-76, 2001.
 23. **Brook RD, Bard RL, Bodary PF, Eitzman DT, Rajagopalan S, Sun Y, Depaoli AM.** Blood Pressure and Vascular Effects of Leptin in Humans. *Metab Syndr Relat Disor* 5 (3): 270-74, 2007.
 24. **Bravo PE, Morse S, Borne DM, Aguilar EA, Reisin E.** Leptin and Hypertension in Obesity. *Vasc Health Risk Manag* 2(2): 163-69, 2006.
 25. **Sharma K, Considine R.** The Ob protein (leptin) and the kidney. *Kidney Int* 53: 1483-87, 1998.
 26. **Correia ML, Haynes WG, Rahmouni K, Morgan DA, Sivitz WI, Mark AL.** The Concept of Selective Leptin Resistance Evidence From Agouti Yellow Obese Mice. *Diabetes* 51: 439-42, 2002.
 27. **Rahmouni K, Haynes WG, Mark AL.** Cardiovascular and sympathetic effects of leptin. *Curr Hypertens Rep* 4 (2): 119-25, 2002.
 28. **Eikelis N, Schlaich M, Aggarwal A, Kaye D, Esler M.** Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system. *Hypertension* 41: 1072-79, 2003.
 29. **Falorni A, Bini V, Molinari D, Papi F, Celi F, Di Stefano G, Berlioli MG, Bacosi ML, Contessa G.** Leptin serum levels in normal weight and obese children and adolescents: relationship with age, sex, pubertal development, body mass index and insulin. *Int J Obesity* 21: 881-90, 1997.
 30. **Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel NT, Muller J, Skakkebaek NE, Heiman ML, Birkett M, Attanasio AM, Kiess W, Rascher W.** Plasma Leptin Levels in Healthy Children and Adolescents: Dependence on Body Mass Index, Body Fat Mass, Gender, Pubertal Stage and Testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 82 (9): 2904-10, 1997.
 31. **Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR y col.** Decreased cerebrospinal fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 348: 159-61, 1996.
 32. **Aneja A, El-Atat FE, Mc Farlane SI, Sowers JR.** Hypertension and Obesity. *Recent Progr Horm Res* 59: 169-205, 2004.
 33. **Esler M, Straznicki N, Eikelis N, Masuo K, Lambert G, Lambert E.** Mechanisms of Sympathetic Activation in Obesity- Related Hypertension. *Hypertension* 48: 787-96, 2006.
 34. **Morgan DA, Thedens DR, Weiss R, Rahmouni K.** Mechanisms mediating renal sympathetic activation to leptin in obesity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 295: 1730-36, 2008.
 35. **Rahmouni K, Correia MLG, Haynes WG, Mark AL.** Obesity-Associated Hypertension- New Insights Into Mechanisms. *Hypertension* 45: 9-14, 2005.
 36. **Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, Sivitz WI, Mark AL.** Cardiovascular consequences of obesity: role of leptin. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 25 (1): 65-9, 1998.
 37. **Comité de Expertos de la OMS.** Necesidades de salud

- de los adolescentes. Serie de informes técnicos 609 1-56, 1977.
38. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Ferney-Voltaire, Francia: AMM 2004. Disponible en <http://www.wma.net/s/policy/b3.htm>.
 39. Consenso sobre factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en pediatría. Hipertensión arterial en el niño y el adolescente. Arch Arg Pediatr 103 (4): 348-65, 2005.
 40. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics CDC growth charts. EE.UU. 2000. Available from www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes/growthcharts/charts.htm.
 41. **Pagano M, Gauvreau K.** Comparación de dos medias. En Fundamentos de Bioestadística. 2ª. Ed. Pagano M., Gauvreau K. Thomson Learning, México, pag. 259, 2001.
 42. **Pagano M, Gauvreau K.** Métodos no paramétricos. En Fundamentos de Bioestadística 2ª. Ed. Pagano M., Gauvreau K. Thomson Learning, México. pag. 302, 2001.
 43. **Carlsson B, Ankarberg C, Rosberg S, Norjavaara E, Albertsson-Wikland K, Carlsson LM.** Serum leptin concentrations in relation to pubertal development. Arch Dis Child 77: 396-400, 1997.
 44. **Wabitsch M, Blum WF, Muehe R, Braum M, Hube F, Rascher W, Heinze E, Taller W, Hauner H.** Contribution of androgens to the gender difference in leptin production in obese children and adolescents. J Clin Invest 100 (4): 808-13, 1997.
 45. **Horlick MB, Rosenbaum M, Nicholson M, Levine LS, Fedun B, Wang J, Pierson RN, Leibel RL.** Effect of Puberty on the Relationship between Circulating Leptin and Body Composition. J Clin Endocrinol Metab 85 (7): 2509-18, 2000.
 46. **Demerath EW, Towne B, Wisemandle W, Blangero J, Cameron Chumlea W, Siervogel RM.** Serum leptin concentration, body composition, and gonadal hormones during puberty. Int J Obesity 23: 678-85. 1999.
 47. **Hassink SG, Sheslow DV, Lancey E, Opentanova I, Considine RV, Caro JF.** Serum Leptin in Children With Obesity: Relationship to Gender and Development. Pediatrics 98 (2): 201-3, 1996.
 48. **Reaven GN.** Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 37: 1595-1607, 1988.
 49. **Landsberg L.** Diet, obesity and hypertension :an hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis. O J Med 236: 1081-90, 1986.
 50. **Hall JE, Hildebrandt DA, Kuo J.** Obesity Hypertension: Role of Leptin and Sympathetic Nervous System. AJH 14: 103S-15S, 2001.
 51. **Rahmouni K, Morgan DA, Morgan GM, Mark AL, Haynes WG.** Role of Selective Leptin Resistance in Diet-Induced Obesity Hypertension. Diabetes 54: 2012-18, 2005.
 52. **Beltowski J, Wojcicka G, Marciniak A, Jamroz A.** Oxidative stress, nitric oxide production, and renal sodium handling in leptin -induced hypertension. Life Sci 74 (24): 2987-3000, 2004.
 53. **Beltowski J, Jamroz-Wisniewska A, Borkowska E, Wojcicka G.** Up-regulation of renal N⁺, K⁺ -AT-Pase: The possible novel mechanism of leptin-induced hypertension. Pol J Pharmacol 56: 213-22, 2004.