



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

***“ASOCIACIÓN DE BAJO PESO AL
NACIMIENTO CON LA GRASA ABDOMINAL Y
ALTERACIONES METABÓLICAS EN NIÑOS Y
ADOLESCENTES CON OBESIDAD”***

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:**

ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

Dra. Mercedes Beatriz Medina Aguilar

ASESORA DE TESIS:

**M.C Patricia Guadalupe Medina Bravo
Médico adscrito al servicio de Endocrinología**



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D. F

Febrero 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

***ASOCIACIÓN DE BAJO PESO AL NACIMIENTO CON LA GRASA
ABDOMINAL Y ALTERACIONES METABÓLICAS EN NIÑOS Y
ADOLESCENTES CON OBESIDAD***

TESIS

**PARA OBTENER EL TITULO DE LA
SUBESPECIALIDAD EN ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA**

PRESENTA

DRA. Mercedes Beatriz Medina Aguilar

TUTOR DE TESIS

**M.C Patricia Guadalupe Medina Bravo
Médico adscrito al Departamento de Endocrinología**

MÉXICO, D.F. FEBRERO DEL 2011

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por haberme permitido seguir adelante.

A mi esposo Tacho, por ser mi compañero de vida, sin tu apoyo no lo hubiese logrado.

A mi hijo Jorgito, llegaste en el momento adecuado, es por ti por lo que daría todo.

A mis padres Miguel y Mercedes, por su ejemplo y dedicación.

A mis hermanos Miguel y José, gracias por su cariño incondicional, aún en la distancia.

A mi amiga y directora de esta tesis Paty, gracias por tu amistad, enseñanza, consejos y apoyo.

INDICE

Marco teórico	5
Justificación	11
Planteamiento del problema	12
Pregunta de investigación	13
Hipótesis	13
Objetivo general	13
Objetivos específicos	13
Material y métodos	14
Definición operativa de las variables	15
Cálculo del tamaño de muestra	20
Resultados	23
Discusión	25
Conclusiones	29
Referencias	30
Tablas	34
Anexos	38

MARCO TEORICO

Obesidad

La obesidad en la niñez es uno de los problemas de salud pública más importantes tanto en países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo, siendo uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónico- degenerativas tales como diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedades cardiovasculares^(1,2,3). Estas enfermedades se inician en la infancia y progresan durante la adolescencia⁽⁴⁾, constituyendo una de las principales causas de morbi-mortalidad en adultos mexicanos.

En México, según la última Encuesta Nacional de Nutrición del año 2006 (ENSANUT 2006), la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad en niños de 5 a 11 años utilizando los criterios de la IOTF (Fuerza de Tareas Internacional contra la Obesidad) fue de aproximadamente 26% en ambos sexos, 26.8% en niñas y 25.9% en niños. En cuanto a los adolescentes, se reporta que uno de cada tres tiene sobrepeso u obesidad⁽⁵⁾. La obesidad se asocia con la presencia de factores de riesgo cardiovascular tales como hipertensión arterial, dislipidemia y alteraciones en el metabolismo de la glucosa, los cuales se encuentran presentes desde la infancia, y su mecanismo fisiopatológico está estrechamente relacionado con resistencia a la acción de la insulina, hiperinsulinemia compensatoria y el grado de adiposidad central^(6,7).

Obesidad abdominal

La acumulación de grasa a nivel abdominal más que la obesidad generalizada, parece tener un papel determinante en el desarrollo de resistencia a la insulina. Los efectos deletéreos de la grasa visceral se deben a que es un tipo de grasa metabólicamente más activa, ya que drena directamente al sistema porta-hepático, disminuyendo la depuración hepática de insulina y la sensibilidad hepática a la acción de la misma, condicionando una hiperinsulinemia sistémica.⁽³⁾ Actualmente existen diversos métodos para medir la grasa en niños; algunos de estos métodos son indirectos, como la circunferencia de cintura, y otros permiten medir directamente la cantidad de grasa a nivel abdominal, dentro de estos se encuentra la tomografía computarizada y la imagen por resonancia magnética. La tomografía computarizada, aunque es un método útil, existe exposición a radiación. La resonancia magnética permite cuantificar en forma detallada la distribución de la grasa y es libre de radiación, sin embargo su alto costo a limitado su uso^(8,9,10). Sin embargo, la circunferencia de cintura constituye una herramienta sencilla para tratar de estimar indirectamente la cantidad de grasa abdominal, ya que se ha documentado un coeficiente de correlación de 0.70 a 0.89 con la cantidad de grasa visceral, medida por métodos más directos como la tomografía computarizada y la imagen por resonancia magnética.⁽¹⁰⁾

En diversos estudios realizados en niños y adolescentes con obesidad, se ha documentado que una mayor cantidad de grasa visceral en la región abdominal se asocia además con esteatosis hepática y resistencia a la insulina. Asimismo, el riesgo de síndrome metabólico es 5 veces mayor en los adolescentes con mayor cantidad de grasa visceral comparados con aquellos

que tienen menor cantidad.⁽³⁾ El tejido adiposo se encuentra involucrado en la regulación de metabolismo de glucosa y lípidos, así como con el balance energético y la respuesta inflamatoria e inmune. Asimismo, la obesidad abdominal juega un papel muy importante en el desarrollo de resistencia a la insulina por el alto grado de lipólisis que hay en el tejido adiposo visceral y la secreción de citocinas proinflamatorias. ⁽⁶⁾

Sin embargo, la actividad metabólica del tejido visceral parece no depender solo de la cantidad, sino que está determinada por el origen étnico. En estudios realizados en población asiática, se ha documentado que estos individuos tienen una mayor cantidad de grasa visceral, mayores concentraciones de proteína C reactiva (PCR), inhibidor del factor activador del plasminogeno¹ (IPAI-1) y menores concentraciones de adiponectina comparados con individuos caucásicos.⁽⁷⁾

Asociación de obesidad abdominal con bajo peso al nacimiento

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que los individuos desnutridos durante la etapa intrauterina tienen mayor riesgo de desarrollar obesidad y sus comorbilidades. Estas observaciones han planteado el concepto de programación fetal de la obesidad, la cual fue propuesta por primera vez por Barker en 1992, y se conoce también como la hipótesis del fenotipo ahorrador, en la cual se plantea que una mala nutrición fetal ocasiona cambios adaptativos en la función y morfología del feto, los cuales son permanentes y predisponen al desarrollo de resistencia a insulina, síndrome metabólico, DM2 y enfermedades cardiovasculares en edades posteriores de la vida ⁽¹¹⁾. La restricción en el crecimiento fetal sería entonces un marcador de

respuesta del organismo al limitado ambiente intrauterino, produciendo cambios en el desarrollo de los tejidos y órganos que no necesariamente se evidencian al nacimiento pero que resultan en alteraciones que se expresan en etapas posteriores ⁽¹²⁾. Además, la hipótesis del fenotipo ahorrador propone la existencia de genes que promueven la supervivencia y el crecimiento del feto, pero que favorecen la resistencia a la insulina en un ambiente posnatal desfavorable, caracterizado por malos hábitos de alimentación y sedentarismo ⁽¹³⁾

Diversos estudios realizados en población pediátrica, han documentado que los niños con BPN (peso <2500 grs.) tienen mayor riesgo de desarrollar alteraciones del metabolismo de glucosa y síndrome metabólico, comparados con aquellos que tienen un peso adecuado al nacimiento (PAN). Asimismo, los niños con BPN tienen mayor riesgo de presentar mayor acumulación de grasa a nivel abdominal, por lo cual tienen un riesgo mayor de desarrollar síndrome metabólico, DM2 y enfermedades cardiovasculares en etapas posteriores de la vida.^(14,15,16,17,18,19) El mecanismo por el cual la recuperación lleva a éstas enfermedades no se encuentra claro todavía. Existen teorías que postulan que la privación de alimento, la malnutrición y otros insultos particularmente durante periodos de crecimiento y desarrollo llevan a alteraciones de estructuras y función de los tejidos. Estas alteraciones ocasionan una programación en los tejidos que es adaptativa, y contribuye a un incremento en el riesgo de enfermedades crónicas en etapas posteriores de la vida. ⁽²⁰⁾

Algunos autores han evaluado la composición corporal mediante absorciometría dual de rayos X (DEXA), encontrando que los recién nacidos con BPN tienen una cantidad de grasa corporal total notablemente disminuida,

pero con una actividad metabólica alterada, caracterizada por un aumento en la producción de citocinas proinflamatorias y disminución en la secreción de adiponectina, la cual es un citocina antiinflamatoria y antiaterogénica. (10).

Diversos estudios epidemiológicos han documentado más que un índice de masa corporal elevado, la grasa visceral tiene un rol importante en la patogénesis de muchas enfermedades metabólicas y cardiovasculares en niños y adultos. Un aumento en la relación entre grasa visceral y grasa subcutánea está asociada con la presencia de factores de riesgo metabólico. Se ha documentado que la grasa visceral correlaciona positivamente con los niveles de insulina, colesterol y triglicéridos en niños (21).

En un estudio realizado en población española, se documentó que los niños pequeños para la edad gestacional tenían mayores concentraciones de insulina y de IGF-1 (factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1) y valores mayores de la relación grasa visceral/grasa subcutánea, comparados con los niños que tuvieron un peso adecuado para la edad gestacional. Asimismo, los niños pequeños para la edad gestacional tuvieron valores menores de adiponectina. Asimismo, en esta población también se ha documentado que los niños pequeños para la

edad gestacional tienen mayor cantidad de grasa visceral que aquellos con bajo para la edad gestacional. (22,23)

En el presente estudio proponemos evaluar si los niños con antecedente de BPN que se encuentran con obesidad tienen mayor cantidad de grasa abdominal que los niños con obesidad pero con PA, y si la obesidad abdominal, se correlaciona con una mayor frecuencia de alteraciones metabólicas.

JUSTIFICACIÓN

Existe un gran incremento en la prevalencia de obesidad a nivel mundial, tanto en niños como en adultos. En nuestro país se reporta una prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad del 30% en niños y adolescentes, según datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición del 2006 (ENSANUT). Los niños con bajo peso al nacimiento tienen un mayor riesgo de desarrollar obesidad desde etapas tempranas de la vida y comorbilidades como hipertensión arterial, dislipidemias y alteraciones en el metabolismo de la glucosa. Estos factores pueden estar presentes desde la infancia, y su mecanismo fisiopatológico está relacionado con resistencia a la acción de la insulina. Más que el grado de obesidad parece ser la distribución de la grasa corporal, específicamente la cantidad de grasa abdominal la que se encuentra relacionada con el desarrollo de alteraciones metabólicas.

No hay estudios en nuestra población que evalúen la distribución de grasa abdominal en niños con BPN, ni su posible relación con el desarrollo alteraciones metabólicas.

Debido a que la población mexicana es de alto riesgo para presentar alteraciones metabólicas relacionadas con resistencia a la insulina, es importante tratar de determinar si el peso al nacimiento, es un factor relacionado con un mayor acumulo de grasa a nivel abdominal ya que hasta el momento los resultados en población pediátrica son escasos.

Si se demuestra esta asociación en nuestra población, estos resultados darán origen a nuevas hipótesis de investigación, como sería el brindar tratamiento a

los niños con BPN desde edades tempranas para evitar el desarrollo de enfermedades crónico-degenerativas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La obesidad en la niñez es uno de los problemas de salud pública más importantes a nivel mundial. Muchos de los factores de riesgo cardiovascular se asocian con la presencia de obesidad. Estos factores de riesgo son: alteraciones en el metabolismo de la glucosa, hipertensión arterial y dislipidemia, los cuales se encuentran presentes desde la infancia y están estrechamente relacionadas con resistencia a la insulina, hiperinsulinemia compensadora y grado de adiposidad central. La acumulación de grasa abdominal más que el grado de obesidad, parece tener un papel determinante en el desarrollo de resistencia a la insulina y alteraciones metabólicas concomitantes. En estudios realizados en población pediátrica, se han reportado diferencias en la cantidad de grasa abdominal de acuerdo a la raza y la edad, encontrándose diferencias importantes en población caucásica comparadas con afro-americanos, lo cual podría sugerir un determinante genético de la distribución de grasa corporal.

Debido a que los estudios realizados en población pediátrica sobre la asociación de bajo peso al nacimiento con la grasa abdominal son escasos, y sus resultados controversiales, es importante determinar si existe dicha asociación en niños con obesidad, ya que esto constituiría un factor de riesgo adicional en niños con obesidad, el cual debería ser identificado para prevenir comorbilidades en etapas posteriores de la vida

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe asociación entre el bajo peso al nacimiento, la cantidad de grasa abdominal y alteraciones metabólicas en niños y adolescentes con obesidad?

HIPÓTESIS

Los niños con obesidad y bajo peso al nacimiento, tendrán una mayor cantidad de grasa abdominal y un perfil metabólico adverso (mayores valores de glucosa, triglicéridos y TGO así como menores concentraciones de C-HDL) comparados con niños con obesidad y peso adecuado al nacimiento.

OBJETIVOS

- Evaluar si existe asociación entre el peso al nacimiento, la cantidad de grasa abdominal y alteraciones metabólicas en niños y adolescentes con obesidad.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Medir la grasa abdominal en niños con obesidad.
- Evaluar el perfil metabólico en niños con obesidad.
- Comparar las variables antropométricas (peso, talla, índice de masa corporal, percentil de índice de masa corporal, circunferencia de cintura, e índice de cintura-talla) en niños y adolescentes con obesidad, de acuerdo al peso al nacimiento
- Comparar los niveles séricos de glucosa basal y a los 120 minutos, colesterol total, C-HDL, C- LDL, triglicéridos, proteína C reactiva (PCR), TGO y TGP en niños y adolescentes con obesidad , de acuerdo al peso al nacimiento.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO: transversal comparativo

POBLACION DE ESTUDIO: niños y adolescentes con obesidad

UNIDAD DE ANÁLISIS: niños y adolescentes de 6-18 años de edad, que acudan a la consulta de endocrinología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Criterios de inclusión:

- Niños y adolescentes de 6-18 años de edad
- Ambos sexos
- IMC \geq percentil 95 de acuerdo a edad y sexo
- Edad gestacional 38-40 semanas
- Peso al nacimiento \leq 4000 gramos

Criterios de exclusión:

- Portadores de enfermedades crónicas como diabetes mellitus, síndrome de Cushing, cardiopatías, enfermedades reumatológicas, padecimientos genéticos asociados a obesidad, hipotiroidismo congénito o adquirido.
- Pacientes que no tengan completos los estudios de laboratorio

- Pacientes que no completen la valoración clínica o antropométrica.

DEFINICION DE LAS VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTE

Alteraciones metabólicas

VARIABLE INDEPENDIENTE

Peso al nacimiento

VARIABLES POTENCIALMENTE CONFUSORAS

Edad, sexo, estadio puberal

DEFINICIÓN OPERATIVA DE LAS VARIABLES

Edad

Definición conceptual: tiempo transcurrido a partir del nacimiento de la persona.

Definición operacional: tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta su inclusión en el estudio.

Escala de medición: cuantitativa continua

Sexo

Definición conceptual: características biológicas que clasifican a las personas en hombres o mujeres.

Definición operacional: hombre o mujer

Escala de medición: nominal, dicotómica

Peso

Definición conceptual: parámetro antropométrico que valora el estado nutricional del organismo.

Definición operacional: se determinara mediante báscula de pie (precisión de 100 grs.), con el paciente en el centro de la plataforma de 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 el paciente en bata clínica y se aproximará a la décima de kilogramo más próxima.

Escala de medición: cuantitativa, continua

Unidad de medición: kilogramos

Talla

Definición conceptual: Parámetro antropométrico que valora el crecimiento del organismo y es la distancia entre el vértex y el plano de sustentación.

Definición operacional: el paciente se coloca de pie, con los talones juntos y apoyados en el tope posterior del estadiómetro. Se coloca la cabeza del

paciente en el plano de Frankfurt y se realiza una tracción de la cabeza a nivel de las apófisis mastoides. Se desciende lentamente la plataforma horizontal del estadiómetro hasta contactar con la cabeza del paciente. En esta medida el paciente deberá estar descalzo. Se obtendrá la talla máxima y se ajustará al centímetro más próximo.

Escala de medición: cuantitativa, continua

Cintura

Definición conceptual: parte más estrecha del tronco, entre las costillas y la cadera.

Definición operacional: es la circunferencia obtenida a la mitad de la distancia entre la décima costilla y la cresta iliaca, con el paciente en posición erecta. Se utilizará una cinta métrica flexible como instrumento de medición (precisión de 1 mm). Se ajustará al centímetro más próximo.

Escala de medición: cuantitativa, continua

Índice de masa corporal (IMC)

Definición conceptual: medida de relación entre peso y talla.

Definición operacional: Se calculará utilizando la fórmula de Quetelet.⁴⁷

$$\text{IMC} = \text{peso (kg)} / \text{altura (m}^2\text{)}$$

Escala de medición: cuantitativa, continua

Tensión arterial

Definición conceptual: es la presión que ejerce la sangre contra la pared de las arterias.

Definición operacional: se determinará con el paciente sentado, en reposo durante 5 minutos. Con un esfigmomanómetro calibrado y con un brazalete que cubra los 2/3 del brazo derecho, se realizarán tres mediciones promediándose los valores de las dos últimas tomas.

Escala de medición: cuantitativa, continua

Acantosis nigricans

Definición conceptual: hiperpigmentación y engrosamiento de la piel (a nivel del estrato espinoso de la dermis, que se presenta en pliegues (axilas, ingles, cuello, pliegue cubital) asociada con hiperinsulinemia y resistencia a la insulina.

Definición operacional: lesión hiperpigmentada de piel de cuello, determinada mediante los grados establecidos en la escala de Burke.

Grado 0	Ausente, no detectable a la exploración
Grado 1	Presente, detectable a la exploración, no visible a simple vista
Grado 2	leve, limitada a la base del cráneo, no se extiende a los pliegues laterales del cuello
Grado 3	moderado, se extiende a bordes laterales del cuello, posterior al músculo esternocleidomastoideo
Grado 4	grave, se extiende a la cara anterior del cuello

Escala de medición: ordinal

Colesterol HDL (C-HDL)

Definición conceptual: cantidad de colesterol contenido en las lipoproteínas de alta densidad, las cuales se encargan de transportarlo al hígado para que vuelva a la circulación o excretarlo.

Definición operacional: cantidad de colesterol en las lipoproteínas de alta densidad, determinado mediante espectrofotometría con técnica policromática de punto final (452, 540, 700 nm)

Escala de medición: cuantitativa, continua

Colesterol LDL (C-LDL)

Definición operacional: cantidad de colesterol en las lipoproteínas de baja densidad.

Definición operacional: calculado mediante la fórmula de Friedewald modificada por De Long.

Escala de medición: cuantitativa, continua

Hipercolesterolemia

Triglicéridos

Definición conceptual: grasa formada por una molécula de alcohol (llamada glicerol o glicerina) y por tres moléculas de ácidos grasos.

Definición operacional: determinado mediante espectrofotometría con técnica cinética bicromática (340,383 nm).

Escala de medición: cuantitativa, continua

Glucemia

Definición conceptual: cantidad de glucosa circulante en plasma

Definición operacional: determinada mediante espectrofotometría con técnica bicromática de punto final, con un equipo de Dimensión XL.

Escala de medición: cuantitativa, continua

Estadio Puberal

Definición conceptual: periodo del desarrollo, desde la aparición de los caracteres sexuales secundarios hasta adquirir la madurez sexual.

Definición operacional: estadios de maduración sexual establecido de acuerdo a los cuadros gráficos de Marshall y Tanner (anexo 3).⁵²

Escala de medición: ordinal

CALCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA

En los estudios transversales el tamaño de muestra se calcula de tal forma que permita estimar, con un determinado poder y nivel de confianza, la diferencia en nuestra variable de resultado de acuerdo con la variable de exposición. El tamaño de muestra para determinar diferencias en la cantidad de grasa abdominal entre niños obesos con BPN y niños obesos con PAN, para hipótesis de una cola fue calculado en base al estudio de Ibañez, con la siguiente formula

$$n_2 = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 * S^2}{d^2}$$

Z de $\alpha = 1.645$

Z de $\beta = 0.80$

$\alpha = 0.05$, $\beta = 0.20$, poder 80%

$n = 40$

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva, empleando medidas de tendencia central y dispersión. Se utilizó prueba de t de Student para muestras independientes, para comparar variables como cantidad de grasa abdominal, concentraciones de glucosa, colesterol total, triglicéridos, C-HDL, C-LDL, TGO y TGP de los niños con obesidad y BPN vs las de niños y adolescentes con PAN. Se emplearon las prueba de χ^2 y exacta de Fisher para comparar la frecuencia de alteraciones metabólicas entre ambos grupos. La significancia estadística se consideró con una $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 45 niños y adolescentes obesos en edades comprendidas entre los 6 y 18 años que acudieron al servicio de endocrinología del Hospital Infantil de México Federico Gómez. El total de los individuos se dividió en dos grupos de acuerdo al peso al nacimiento: peso adecuado (peso >2500 y < 4000 gramos) y peso bajo (≤ 2500 gramos).

La edad promedio en ambos grupos fue de 10.77 ± 2.77 años. En cuanto a la distribución por sexos se observó un predominio del sexo femenino (66.67%) en ambos grupos ($p=0.025$). La edad promedio de inicio de la obesidad en el total de los niños y adolescentes fue de 5.01 ± 2.01 años; la duración de alimentación al seno materno fue de 8.31 meses y el inicio de la ablactación fue a los 4.74 ± 1.63 meses. No hubo diferencias significativas en cuanto a los antecedentes familiares de obesidad, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular entre ambos grupos. Tabla 1.

En cuanto a las características antropométricas, no se observaron diferencias significativas en el peso, talla, IMC, percentil de IMC, índice de cintura-talla, frecuencia de acantosis nigricans y valores de tensión arterial sistólica y diastólica. Sin embargo, se observó una tendencia a valores mayores de circunferencia de cintura en el grupo de niños con BPN. Tabla 2.

En la tabla 3, se presentan las características bioquímicas de ambos grupos. Las concentraciones promedio de colesterol total, C-HDL, C-LDL y PCR fueron similares en ambos grupos. Sin embargo, aún cuando no hubo una diferencia

estadísticamente significativa, se observó una tendencia en los niños con BPN de mayores concentraciones de glucosa en ayuno, glucosa a los 120 minutos, TGO y TGP. Asimismo, se observó una tendencia a tener mayores concentraciones de triglicéridos en los niños con PAN.

Respecto a la presencia de alteraciones metabólicas en ambos grupos, se observó que los niños con antecedente de BPN tienen mayor frecuencia de transaminasemia ($TGO \geq 40$), comparado con los niños de PAN ($p=0.012$). No se observaron diferencias significativas en cuanto a la frecuencia de obesidad abdominal, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, elevación de C-LDL y valores bajos de C-HDL. Sin embargo, los niños con PAN nacimiento tuvieron una mayor tendencia a presentar hipertrigliceridemia y síndrome metabólico, y los niños con antecedente de BPN mayor frecuencia de alteraciones del metabolismo de glucosa. Tabla 4.

DISCUSIÓN

Las complicaciones metabólicas y cardiovasculares asociadas al peso bajo al nacimiento se han identificado durante los últimos 10 años. Como se ha reportado en estudios previos, en niños con restricción del crecimiento intrauterino existe un riesgo incrementado de mortalidad por enfermedades cardiovasculares

En el presente estudio observamos que los niños obesos con BPN tienen una mayor frecuencia de alteraciones del metabolismo de glucosa comparados con niños obesos pero con PAN. La presencia de este factor desde etapas tempranas de la vida conlleva a un riesgo incrementado de desarrollar DM2 y síndrome metabólico en edades posteriores ⁽¹⁵⁾. Además, este hallazgo es consistente con lo reportado por Hales y colaboradores ⁽¹⁴⁾, los cuales encontraron que el BPN está asociado con una mayor incidencia de DM2 en una cohorte de hombres caucásicos. En el estudio Haguenau, se incluyeron más de 1500 individuos que al momento del estudio tenían 22 años de edad y se dividieron en grupos de pequeños para la edad gestacional y peso adecuado para la edad gestacional ⁽²⁴⁾. En este estudio se evidenció que los individuos con antecedente de haber nacido pequeños para la edad gestacional tenían resistencia a la insulina (RI) y un aumento significativo de la relación insulina/ glucosa comparados con el grupo de peso adecuado para la edad gestacional. Hasta un tercio de los individuos del grupo con peso bajo para la edad gestacional tenían RI, y esta era un factor independiente del índice de masa corporal (IMC), edad, historia de DM2 e hipertensión arterial (HTA).

En el presente estudio se documentó que los niños obesos con BPN tenían mayores concentraciones de glucosa basal y posterior a carga oral de glucosa comparados con los niños obesos con PAN. Este hallazgo podría estar explicado por la hipótesis de la programación fetal, la cual ha postulado la existencia de una alteración en el desarrollo de la célula β del páncreas, lo cual ocasiona una disminución en la secreción de insulina ⁽²⁵⁾. Hales y cols, demostraron en un grupo de adultos jóvenes (promedio de edad de 21 años) con antecedente de BPN un defecto en la secreción de insulina, documentado a través de la realización de una prueba de tolerancia a la glucosa ⁽²⁶⁾. Debido a estos hallazgos, sería interesante medir la reserva pancreática en el grupo de niños con antecedente de BPN, ya que desde la infancia temprana muestran alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos.

Se observó que hubo una tendencia a valores mayores de circunferencia de cintura en el grupo de niños con antecedente de BPN. Estos resultados son similares a lo reportado en la literatura, ya que los niños con BPN están propensos a acumular tejido adiposo en el abdomen, y éste tejido adiposo es disfuncional. La mayor cantidad de grasa a nivel abdominal se asocia con una mayor producción de citocinas proinflamatorias e hiperinsulinismo sistémico. Por lo que es de importancia mantener en estrecha vigilancia a los niños con antecedente de haber nacido con BPN desde edades tempranas ⁽⁶⁾.

Diversos estudios han documentado la asociación entre la programación fetal temprana y las enfermedades crónicas en la edad adulta. En dichos estudios se ha evidenciado que el tejido adiposo es disfuncional desde el momento de la restricción del crecimiento intrauterino y además se deposita principalmente en el compartimento visceral y en el hígado ⁽²⁷⁾. En el presente estudio se encontró

que los niños con antecedente de BPN tenían mayores niveles de transaminasas hepáticas TGO y TGP, que los niños con antecedente de PAN. Este hallazgo podría asociarse con la existencia de un daño incipiente a nivel hepático en éste grupo de niños, lo que posiblemente esté relacionado con el desarrollo de esteatosis hepática desde edades tempranas. El riesgo de esteatosis hepática en este grupo de niños y adolescentes con antecedente de BPN, nos obliga a vigilarlos estrechamente para evitar el riesgo de progresión a cirrosis hepática en etapas posteriores. Existen diversos métodos de imagen que pueden ser herramientas útiles para valorar la acumulación de grasa a nivel hepático, entre los cuales se encuentra el ultrasonido, la tomografía computarizada y la imagen por resonancia magnética ⁽¹⁰⁾

En lo que respecta al perfil lipídico, en el presente estudio se encontró que los niños con BPN tenían una tendencia a mayores niveles de colesterol total y de C-LDL comparados con los niños de PAN. Asimismo, se observó que los niños con antecedente de PAN tenían mayores concentraciones de triglicéridos. Este último hallazgo podría estar relacionado con una mayor resistencia a la acción de la insulina en niños con obesidad y PAN, comparado con una disminución en la secreción de insulina en niños con antecedente de BPN. Sin embargo, esto último hay que evaluarlo mediante algunos métodos como el clamp euglucémico-hiperinsulinémico o la prueba de tolerancia intravenosa a la glucosa ⁽²⁴⁾

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio, se encuentra el predominio del sexo femenino en ambos grupos lo que con llevaría a una diferencia importante en los resultados, ya que en las niñas diversos cambios hormonales podrían participar en las alteraciones a nivel de los carbohidratos y a la resistencia a la

insulina. Sin embargo, al evaluar el percentil de IMC de acuerdo a edad y sexo, no se observaron diferencias significativas entre el grupo con antecedente de BPN y el grupo con PAN. Asimismo, es importante puntualizar que el tamaño de muestra es aún pequeño para poder realizar inferencias sobre los resultados, y es necesario completar el tamaño de muestra para lograr suficiente poder estadístico.

CONCLUSIONES

Los niños con antecedente de BPN presentan alteraciones metabólicas desde edades tempranas, y estas alteraciones podrían estar asociadas a un mayor riesgo de desarrollar complicaciones metabólicas como síndrome metabólico, DM2 y enfermedades cardiovasculares en la edad adulta. Estas alteraciones metabólicas podrían estar relacionadas con una programación fetal ocasionada por una restricción del crecimiento intrauterino. Dicha programación fetal se asocia con una redistribución del tejido adiposo caracterizada por un mayor acumulo de grasa a nivel abdominal y alteraciones del metabolismo de carbohidratos y lípidos. En el presente estudio se demostró que los niños con antecedente de BPN además de tener mayores concentraciones de glucosa en ayuno y 2 horas posprandial, tienen ya mayores concentraciones de transaminasas hepáticas, lo cual podría estar en relación a un mayor acumulo de grasa a nivel hepático y mayor riesgo de cirrosis hepática y enfermedad cardiovascular en la edad adulta.

Debido a los hallazgos encontrados en el presente estudio, consideramos que es importante tener una vigilancia estrecha de los niños con obesidad y antecedente de BPN, ya que presentan alteraciones que constituyen factores de riesgo para el desarrollo de DM2 y enfermedades cardiovasculares.

REFERENCIAS

1. Katzmarzyk PT, Srinivasan SR, Chen W, Malina RM, Bouchard C, Berenson GS. Body mass index, waist circumference, and clustering of cardiovascular disease risk factors in a biracial sample of children and adolescents. *Pediatrics*. 2004; 114:198-205.
2. Thompson DR, Obarzanek E, Franko DI, Barton BA, Morrison J, Biro FM, et al. Childhood overweight and cardiovascular disease risk factors: The National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study. *J Pediatr* 2007; 150:18-25.
3. Hossain P, Kavar B, Nahas ME. Obesity and diabetes in the developing world. A growing challenge. *N Engl J Med*. 2007; 356:213-5.
4. Del Rio Navarro BE, Velazquez-Monroy O, Lara-Esqueda A, Violante-Ortiz R, Fanghanel G, Perez-Sanchez L, et al. Obesity and metabolic risks in Mexico City school-age children. *Arch Med Res*. 2008; 3 :215-221.
5. Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Avila M, et al. Encuesta nacional de salud y nutrición 2006. Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca Morelos México, 2006.
6. Maiorana A, Del Bianco C, Cianfarini S. Adipose Tissue: A Metabolic Regulator. Potential Implications for the Metabolic Outcome of Subjects

Born Small for Gestational Age (SGA) Rev Diabet Stud 2007; 4: 134-136

7. Vettor R, Milan G, Rossati M, Federspil G. Adipocytokines and Insulin Resistance. Aliment Pharmacol Ther 22: 3-10
8. Ludger W, Hans-Jorg W, et al. A rapid reliable semiautomated method for measurement of total abdominal fat volumes using magnetic resonance imaging. Magnetic Resonance Imaging 2003;21 :631-636
9. Shen Wei, Liu Haiying et al. Pediatric obesity phenotyping by magnetic resonance methods. Curr Opin Clin Nutr Metab Case 2005, 8:595-601
10. Mook-Kanamori D.O., Holzhauser S. et al. Abdominal Fat in children measures by ultrasound and computed tomography. Ultrasound in Med & Bio 2009; 35: 1938-1946
11. Vickers MH, Breier BH, Cutfield WS, et al. Fetal origins of hyperphagia, obesity and hypertension and its postnatal amplification by hypercaloric nutrition. Am J Physiol. 2000;279:E83-E87v
12. Hales CN, Barker DJ, ClarkPM, Cox LJ Fetal and Infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. BMJ 1991; 303:1019-1022.
13. Marchal L, Czernichow P. Small for gestational Age and the Metabolic Syndrome: wich Mechanism is Suggested by epidemiological and clinical studies. Horm Res 2006; 65: 123-130.

14. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, et al. Type 2 diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia: relation to reduced fetal growth. *Diabetologia*. 1993; 36:62-67.
15. Eriksson JG. Early growth and adult health outcomes-lessons from the Helsinki Birth Cohort Study. *Mater Child Nutr*. 2005;1:149-154
16. Ravelli ACJ, Van der Meule JHP, Osmond C, Barke D, Bleker O. Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally 1999; *Am J Clin Nutr* 1999;70:811–16.
17. Ravelli JP, Steina ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med*. 1976;295:349-353
18. Roseboom TJ, van de Meulen JH, Osmond C, et al. Coronary heart disease after prenatal exposure to the Dutch Famine, 1944-45. *Heart*. 2000;84:595-598.
19. Yajnik C. Interactions of perturbations in intrauterine growth and growth during childhood on the risk of adult-onset disease. *Proc Nutr Soc*. 2000;59: 257-265.
20. Dulloo A.G. Regulation of Fat storage via suppressed thermogenesis: Athirifty Phenotype That Predisposes Individuals with Catch- Up Growth to Insulin Resistance and Obesity. *Horm Res* 2006; 65(Suppl 3): 90-97

21. Gluckma P, Hanson M, Cooper C, Thornburg L. Effect of In Utero and Early life Conditions on Adult Health and Disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 61-73.
22. Ibáñez L, López A. et al. Visceral Adiposity without overweight in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 93:2079-2083.
23. Ibáñez L, López A. et al. Abdominal Fat partitioning and High Molecular –weight adiponectin in short Children Born Small for Gestational Age. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94:1049-1052.
24. Hales CN, Desai M, Ozanne SE: The Thrifty Phenotype hypothesis: how does it look after 5 years?. *Diabet Med* 1997;14: 189-195.
25. Jaquet D, Gaboriau A, Czernichow P, Levy Marchal C. Insulin resistance early in adulthood in subjects born with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1401-1406.
26. Philips DI, Barker DJ, Hales CN, Hirst S, Osmond C. Thinness at birth and insulin resistance in adult life. *Diabetologia* 1994; 37:150-154.
27. Arner P. Regional adiposity in man. *J Endocrinol* 1997; 155:191-192.

TABLAS

Tabla 1. Características demográficas y antecedentes de los niños y adolescentes con obesidad, de acuerdo al peso al nacimiento

	Total (n=45)	Peso adecuado al nacimiento (n=34)	Bajo peso al nacimiento (n=11)	p
Edad (años)	10.77 ± 2.77	10.48 ± 2.73	11.66 ± 2.85	0.226
Sexo (M/F)	15 / 30	10 / 24	5 / 6	0.025
Peso al nacimiento (gramos)	2941.01 ± 500.65	3163.08 348.47	2254.54 ± 126.89	0.008
Edad de inicio de obesidad (años)	5.01 ± 2.97	4.8 ± 3.02	5.5 ± 2.88	0.529
Duración de alimentación al SM (meses)	8.31 (0 - 36)	7.0 (0- 24)	8.0 (0-36)	0.888
Edad de ablactación (meses)	4.74 ± 1.63	4.96 ± 1.50	3.91 ± 1.94	0.126
AHF obesidad n (%)	33 (73.3)	26 (76.5)	7 (63.3)	0.321
AHF DM2 n (%)	40 (88.9)	29 (85.3)	11 (100)	0.228
AHF HTA n (%)	34 (75.6)	26 (76.5)	8 (72.2)	0.546
AHF EVC n (%)	5 (11.1)	3 (8.8)	2 (18.2)	0.355

Los resultados están expresados en medias ± DE y medianas (valor mínimo y máximo).

Prueba t de Student para muestras independientes y U de Mann-Withney.

χ^2 para comparar frecuencias

Tabla 2. Características antropométricas y de tensión arterial de los niños y adolescentes con obesidad, de acuerdo al peso al nacimiento

	Total (n=45)	Peso adecuado al nacimiento (n=34)	Bajo peso al nacimiento (n=11)	p
Peso (kgs)	55.91 ± 18.13	54.94 ± 17.96	58.89 ± 19.23	0.537
Percentil de peso/ edad	93.64 ± 7.20	94.12 ± 6.55	92.07 ± 9.27	0.528
Talla (metros)	1.43 ± 0.13	1.43 ± 0.13	1.46 ± 0.16	0.459
Percentil talla /edad	56.55 ± 32.38	55.37 ± 31.31	60.47 ± 37.22	0.668
IMC (kg/m2)	26.31 ± 4.83	26.20 ± 4.86	26.65 ± 4.93	0.791
Percentil de IMC	96.52 ± 3.00	96.60 ± 2.66	96.27 ± 4.08	0.811
Puntaje z de IMC	1.99 ± 0.53	1.93 ± 0.36	2.16 ± 0.89	0.458
Circunferencia de cintura (cms)	84.43 ± 13.41	83.39 ± 13.75	87.54 ± 12.41	0.381
Indice cintura-talla	0.58 ± 0.06	0.57 ± 0.07	0.59 ± 0.06	0.491
Acantosis nigricans n (%)	36 (80)	28 (82.35)	8 (72.72)	0.799
Tensión arterial sistólica (mm/Hg)	96.58 ± 10.23	96.95 ± 10.42	95.44 ± 10.03	0.676
Tensión arterial diastólica (mm/Hg)	62.58 ± 6.30	63.32 ± 6.51	60.29 ± 5.20	0.169

Los resultados están expresados en medias ± DE .

Prueba t de Student para muestras independientes y X² para comparara frecuencias

Tabla 3. Características bioquímicas de los niños y adolescentes con obesidad, de acuerdo a peso al nacimiento

	Total (n=45)	Peso adecuado al nacimiento (n=34)	Bajo peso al nacimiento (n=11)	p
Glucosa basal (mg/dL)	85.57 ± 11.46	84.2 ± 8.58	89.81 ± 17.12	0.318
Glucosa 120 minutos (mg/dL)	106.44 ± 26.67	104.61 ± 25.37	112.09 ± 27.03	0.408
Colesterol total (mg/ dL)	151.42 ± 27.08	150.17 ± 26.69	155.27 ± 32.05	0.593
Triglicéridos (mg/dL)	133.6 ± 84.04	139.26 ± 90.79	116.09 ± 58.51	0.433
C-HDL (mg/dL)	38.84 ± 6.76	38.52 ± 6.71	39.81 ± 7.13	0.589
C-LDL (mg/dL)	91.51 ± 28.55	91.01 ± 28.94	93.09 ± 28.63	0.836
TGO (U/L)	26.93 ± 11.91	24.47 ± 6.64	34.54 ± 19.86	0.127
TGP (U/L)	49.75 ± 28.59	45.17 ± 16.02	63.91 ± 49.56	0.244
PCR (mg/dL)	0.32 (0.32 -1.40)	0.32 (0.32 - 0.67)	0.32 (0.32-1.40)	0.575

Los resultados están expresados en medias ± DE y medianas (valor mínimo y máximo).

Prueba t de Student para muestras independientes y U de Mann-Withney.

Tabla 4. Frecuencia de alteraciones metabólicas en niños y adolescentes con obesidad, de acuerdo al peso al nacimiento.

	Total n= 45	Peso adecuado al nacimiento n= 34	Bajo peso al nacimiento n= 11	p
Circunferencia de cintura (≥ 90 pc)	64.4	64.7	63.6	0.610
TA sistólica o diastólica (≥ 90 pc)	11.1	8.8	18.2	0.582
Glucosa de ayuno (≥ 100 mg/dL)	13.3	8.8	27.3	0.146
Glucosa 120 minutos (≥ 140 mg/dL)	8.9	5.9	18.2	0.247*
Colesterol total (≥ 200 mg/dL)	4.4	2.9	9.1	0.433*
Triglicéridos (≥ 150 mg/dL)	33.3	38.2	18.2	0.288
C-LDL (≥ 110 mg/dL)	8.9	8.8	9.1	0.689*
C-HDL (< 40 mg/dL)	60.0	61.8	54.5	0.732
TGO ≥ 40 U/ L	6.7	0.0	27.3	0.012 *
Síndrome Metabólico (IDF)	31.1	35.3	18.2	0.458

Los datos están expresados en porcentajes.

Prueba de χ^2 y prueba exacta de Fisher para comparar frecuencias

ANEXOS

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Asociación de peso al nacimiento con alteraciones metabólicas en niños y adolescentes con Obesidad

DATOS GENERALES

Nombre: _____ Registro: _____

Dirección: _____ Teléfono: _____

Fecha nacimiento: _____ Edad actual: _____ Peso al nacimiento: _____

Edad de Inicio de Obesidad: _____ Sexo: _____

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES:

Obesidad (Sí) (No) Diabetes Mellitus tipo 2 (Sí) (No) HTA (Sí) (No)
Infarto Agudo de Miocardio (<65 años en la madre y < 55 años en el padre) (Sí) (No)

EXPLORACIÓN FÍSICA

Peso _____ KG (P) Talla _____ cm (P)

IMC _____ Kgm2 (P)

TA _____ mmHg (P) Cintura _____ cm (P)

Cintura/ talla _____

Acantosis (Sí) Grado 1 _____ Grado 2 _____ Grado 3 _____ Grado 4 _____ (No)

Hirsutismo (Sí) (No)

Tanner mamario _____ Tanner púbico _____ Tanner genital _____

Telarca _____ años Pubarca _____ años Menarca _____ años

Ritmo _____ Alteraciones Menstruales (Sí) (No)

LABORATORIOS GENERALES

Fecha de Toma de las Muestras _____

	Resultado
Glucosa Basal	
Glucosa 120 min	
TGO	
TGP	
Colesterol Total	
Colesterol HDL	
Colesterol LDL	
Triglicéridos	
PCR	

