



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

T E S I S

Asociación del peso bajo al  
nacimiento con concentración de  
IPA-1 y RBP-4 en niños con obesidad

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A:

Dra. Mariana Avila Ceniceros

TUTOR:

D. en C. Patricia Guadalupe Medina Bravo



CD. MÉXICO FEBRERO 2019





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.

DRA REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO



TUTOR

DRA. EN CIENCIAS PATRICIA GUADALUPE MEDINA BRAVO  
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA  
PEDIÁTRICA  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

GRACIAS A DIOS POR DARME VIDA, A MIS PADRES POR CUIDAR  
DE ELLA Y PROCURAR SIEMPRE UN BIEN PARA MÍ  
Y A TODOS MIS MAESTROS POR FOMENTAR LA CIENCIA Y  
EDUCACIÓN EN ELLA.

## ÍNDICE

I.	RESUMEN. ....	1
II.	INTRODUCCIÓN. ....	2
III.	ANTECEDENTES. ....	3
IV.	MARCO TEÓRICO. ....	5
V.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA. ....	10
VI.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN. ....	11
VII.	JUSTIFICACIÓN. ....	12
VIII.	OBJETIVOS. ....	13
IX.	MÉTODOS. ....	14
X.	RESULTADOS. ....	15
XI.	DISCUSIÓN. ....	19
XII.	CONCLUSIÓN. ....	21
XIII.	LIMITACIONES DEL ESTUDIO. ....	22
XIV.	CONSIDERACIONES ÉTICAS. ....	23
XV.	PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO. ....	24
XVI.	DESCRIPCIÓN DE VARIABLES. ....	25
XVII.	ANEXOS. ....	30
XVIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS. ....	32

## RESUMEN

La obesidad es una enfermedad compleja y multifactorial y se considera que existe una interacción entre la predisposición genética a la obesidad y diversos factores ambientales implicados en su desarrollo

El entorno fetal y posfetal constituyen etapas vulnerables frente al riesgo para el desarrollo de sobrepeso y obesidad infantil.

Algunos datos sugieren que los niños con bajo peso al nacimiento, muestran un incremento en los depósitos abdominales de grasa, cuyas funciones principales son de reserva energética, aislamiento térmico y protección mecánica. Sin embargo, se reconoce hoy en día como un órgano endócrino que produce diversas citocinas tales como leptina, factor de necrosis tumoral, interleucina 6, resistina, adiponectina, proteína asociada a retinol 4, inhibidor del activador del plasminógeno, entre otras, llamadas por su origen "adipocinas".

En la obesidad ocurre un aumento desmesurado de la adiposidad, principalmente la del tejido adiposo blanco visceral. En estos tejidos se ha demostrado un incremento de las adipocinas proinflamatorias y un decremento de las adipocinas antiinflamatorias, las cuales modifican la sensibilidad a la insulina.

Los niveles séricos de la proteína asociada a retinol 4 por sus siglas en inglés RBP4, una proteína secretada por adipocitos, se encuentran aparentemente incrementados en estados de resistencia a la insulina.

## INTRODUCCIÓN

El entorno fetal y posfetal constituyen etapas vulnerables frente al riesgo para el desarrollo de sobrepeso y obesidad infantil. Se ha hipotetizado que sujetos expuestos a un medio ambiente adverso en períodos críticos de la vida como la etapa intrauterina o la perinatal temprana, desarrollan respuestas compensatorias para sobrevivir, que se hacen permanentes y ejercen un efecto de reprogramación lo que propone que la desnutrición intrauterina materno-fetal programa la actividad metabólica y hormonal del recién nacido.

Estudios epidemiológicos mostraron que el tamaño al nacer puede asociarse con rápida ganancia de peso, mayor masa grasa con distribución visceral y obesidad a largo plazo. La conexión entre un medio ambiente perinatal adverso y las consecuencias observadas en la vida adulta podría ser una permanente reducción en la sensibilidad a la insulina. Se han realizado numerosos esfuerzos para revelar los mecanismos responsables del desarrollo de la resistencia a la insulina, la baja sensibilidad a la insulina puede tener múltiples orígenes.

Estudios en población pediátrica han mostrado que los niños con bajo peso al nacimiento (menor o igual a 2500gr) tienen mayor riesgo de desarrollar un metabolismo alterado de glucosa y síndrome metabólico comparados con niños con peso normal al nacimiento.

## ANTECEDENTES

Algunos datos sugieren que los niños con bajo peso al nacimiento, muestran un incremento en los depósitos abdominales de grasa, cuyas funciones principales son de reserva energética, aislamiento térmico y protección mecánica. Sin embargo, se reconoce hoy en día como un órgano endócrino que produce diversas citocinas tales como leptina, factor de necrosis tumoral, interleucina 6, resistina, adiponectina, proteína asociada a retinol 4, inhibidor del activador del plasminógeno, entre otras, llamadas por su origen "adipocinas". (1)

Se ha observado en estudios anteriores que la producción de estas moléculas se incrementa típicamente con la obesidad, exceptuando la adiponectina, la cual decreciente, por lo que se sugiere que a mayores depósitos de grasa, mayores niveles de adipocinas, las cuales son responsables de la inflamación en el tejido adiposo y resistencia a la insulina.

Los niveles séricos de la proteína asociada a retinol 4 por sus siglas en inglés RBP4, una proteína secretada por adipocitos, se encuentran aparentemente incrementados en estados de resistencia a la insulina. La relación entre la proteína asociada a retinol 4 y la resistencia a la insulina en estudios transversales aún no está del todo clara, sin embargo varios estudios en adultos sugieren una asociación significativa entre RPB4, obesidad y síndrome metabólico. Experimentos en ratones, sugieren que niveles elevados de RPB4 causan resistencia a la insulina. (2)

Graham y colaboradores realizaron un estudio para medir niveles de RBP4, resistencia a la insulina y otros componentes metabólicos en tres grupos: delgados, obesos y diabéticos, encontrando que los niveles de RBP4 correlacionan con obesidad, alteración en tolerancia a carbohidratos y diabetes tipo 2, sin embargo, los niveles de RPB4 se encontraban también elevados en sujetos no diabéticos ni obesos quienes tenían una historia familiar de obesidad y diabetes tipo 2. Reinehr y colaboradores realizaron un estudio longitudinal durante un año, estudiando los niveles de RBP4 en niños obesos

antes y después de perder peso con ejercicio y hábitos higiénicos dietéticos, encontrando que los niveles de RPB4 fueron más altos en el grupo con obesidad y disminuían después de perder peso. (3)

Por otro lado el inhibidor del activador del plasminógeno por sus siglas en inglés PAI -1, es el inhibidor primario del plasminógeno tisular y el activador del plasminógeno tipo uroquinasa, limitando así el proceso fibrinolítico. (4)

Una característica central del síndrome de resistencia a la insulina son niveles plasmáticos elevados de PAI-1, el cual participa junto con el angiotensinogeno en la remodelación de la vascularización, la regulación de la presión arterial y la coagulación. Las complicaciones aterotrombóticas de la resistencia a la insulina, son parcialmente atribuidas a una fibrinólisis alterada, causada por un incremento en los niveles de PAI-1. Recientemente se ha observado que en la obesidad el deterioro del sistema fibrinolítico participa en las complicaciones cardiovasculares, defecto asociado con la presencia de altas concentraciones del PAI-1, el cual es principal inhibidor de la fibrinólisis. (4)

## MARCO TEÓRICO

### OBESIDAD INFANTIL

La obesidad infantil es uno de los problemas de salud pública más graves del siglo XXI. El problema es mundial y está afectando progresivamente a muchos países subdesarrollados (5). Durante las últimas tres décadas, la prevalencia de sobrepeso y obesidad han aumentado considerablemente (6). A nivel mundial, se estima que 170 millones de niños (<18 años) tienen sobrepeso (5) (1), y en algunos países el número de niños con sobrepeso se ha triplicado desde 1980 (7).

La prevalencia de obesidad infantil ha aumentado a un ritmo alarmante. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el sobrepeso y la obesidad se ubican en el quinto lugar mundial como riesgo para la mortalidad. Tener un índice de masa corporal (IMC) elevado, es un factor de riesgo para diversas enfermedades, como la enfermedad cardiovascular, la diabetes tipo 2 y muchos tipos de cáncer (incluyendo el cáncer colorrectal, el cáncer de riñón y el cáncer de esófago) (8).

Estas enfermedades, conocidas como enfermedades no transmisibles (ENT), a menudo, no sólo causan la mortalidad prematura, sino también morbilidad a largo plazo. Además, el sobrepeso y la obesidad en niños se asocian con reducciones significativas en la calidad de vida (9) y un mayor riesgo de burlas, el acoso y el aislamiento social (5)

## DEFINICIÓN

La obesidad se produce cuando la ingesta energética supera el gasto energético (10) Los altos niveles de grasa corporal se asocian con el aumento de riesgos para la salud. Sin embargo, ningún valor de grasa corporal, tanto si se mide como la masa de grasa o como porcentaje de peso corporal, distingue claramente la salud de la enfermedad o el riesgo de la enfermedad.

Incluso si el nivel de grasa corporal pudiera medirse fácilmente, otros factores, como la distribución de la grasa y la genética, contribuyen a la evaluación de la salud en los pacientes pediátricos con obesidad o sobrepeso (11)

El índice de masa corporal (IMC), una medida del peso corporal ajustado en altura, es una herramienta útil para evaluar la grasa corporal. El IMC se define

5 como el peso (en kilogramos) dividido por el cuadrado de la altura (en metros). Los valores del IMC se correlacionan los niveles de grasa corporal (12) y también se correlacionan con los riesgos de salud concurrentes.

Según los estudios del "Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity"; el uso de 2 puntos de corte, es decir, IMC en percentil 95 y el percentil 85 para la edad, captan niveles de riesgo diferentes y minimiza tanto el sobre-diagnóstico como el sub-diagnóstico (10).

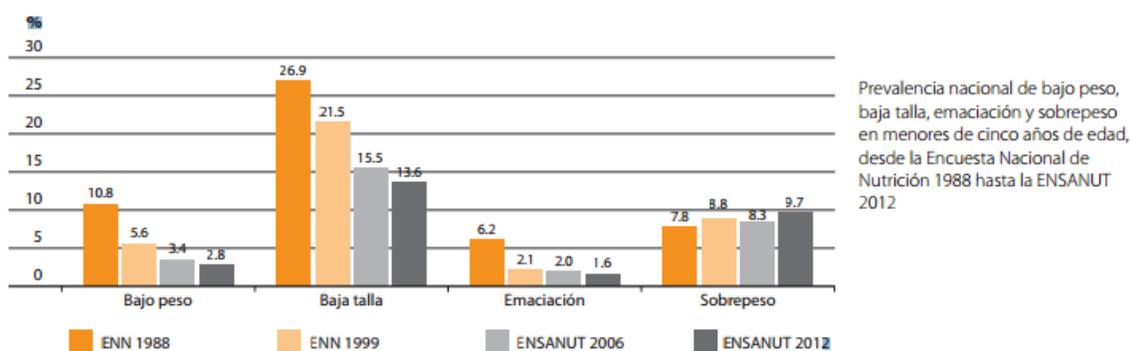
Cuando el IMC excede el percentil 95, es probable que el nivel de grasa corporal sea alto, define a los niños y adolescentes con "obesidad"; mientras que el IMC entre valores de percentil 85 a percentil 94 para la edad, indica riesgos para la salud que varían en función de la composición corporal, la trayectoria del IMC, los antecedentes familiares y otros factores, considerando al paciente en sobrepeso.

Un aspecto atractivo del IMC es que se correlaciona estrechamente con la grasa corporal total y otros factores de riesgo de morbilidad relacionada con la obesidad en los adultos (13). Tales correlaciones se basan en las asociaciones conjuntas de la totalidad de las distribuciones de índice de masa corporal y los resultados relacionados.

## EPIDEMIOLOGÍA

De acuerdo con la encuesta de salud y nutrición de México en 2012, en relación con el sobrepeso y la obesidad en menores de cinco años se ha registrado un ligero ascenso entre 1988 y 2012, pasando de 7.8% a 9.7%, respectivamente. El principal aumento de la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad se observa en la región norte del país, con 12% (14)

Los niños en edad escolar (ambos sexos), de 5 a 11 años, presentaron una prevalencia nacional combinada de sobrepeso y obesidad en 2012 de 34.4%, 19.8% para sobrepeso y 14.6% para obesidad.



La obesidad infantil como problema de salud pública es un fenómeno relativamente reciente y está relacionado con el conocimiento de que la obesidad en la infancia constituye un factor de riesgo de obesidad en la adultez, que se asocia con alteraciones metabólicas (dislipidemias, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia e hipertensión) y estas alteraciones constituyen un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular en etapas tempranas de la vida (15). La obesidad es una enfermedad compleja y multifactorial y se considera que existe una interacción entre la predisposición genética a la obesidad y diversos factores ambientales implicados en su desarrollo. (15)

### COMORBILIDADES ASOCIADAS AL BAJO PESO AL NACER

Estudios recientes sugieren que un peso muy bajo al nacer así como un elevado peso al nacer, se asocian con obesidad infantil. A pesar de que la relación entre el elevado peso al nacer con la obesidad infantil se ha estudiado más, la relación entre el bajo peso al nacer y obesidad puede ser el resultado de un crecimiento acelerado inmediatamente después del nacimiento. Los bebés que fueron privados de una adecuada nutrición antes del nacimiento pueden presentar un crecimiento acelerado después del mismo cuando se exponen a un ambiente rico en nutrientes.

Este crecimiento acelerado en la etapa postnatal podría estar asociado con un riesgo elevado de presentar sobrepeso en la niñez (16) La hipótesis del fenotipo ahorrador sugiere que una pobre nutrición fetal causa cambios adaptativos en la función y morfología del feto. Estos cambios son permanentes e influyen en el desarrollo de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares más tarde en la vida. (17)

## TEJIDO ADIPOSO

En el humano el tejido adiposo se divide en el tejido adiposo marrón o grasa parda que es el encargado de la termogénesis y el tejido adiposo blanco encargado del almacenamiento de la grasa y la secreción de citocinas.(18). Como tejido secretor, el tejido adiposo blanco presenta varias características:

No está confinado en una sola región, se encuentra distribuido a través de todo el organismo en depósitos individuales que no están conectados físicamente. No es clara la regulación de la secreción de moléculas por los depósitos ni cómo se regula su conexión a través de estímulos humorales y nerviosos. El tejido adiposo blanco está constituido por diferentes tipos celulares, que incluyen: fibroblastos, preadipocitos, adipocitos maduros, y macrófagos, los cuales contribuyen y además participan en mayor o menor grado en su función secretora.

La síntesis de las adipocinas se encuentra desregulada en respuesta a las alteraciones de la masa del tejido adiposo blanco. Se ha observado que la obesidad y las patologías asociadas a la misma, presentan una respuesta inflamatoria crónica caracterizada por: producción anormal de citocinas, aumento de los reactantes de fase aguda y activación de vías de señalización relacionadas con las respuestas inflamatorias. Una característica muy interesante es que la inflamación crónica interrelaciona a la obesidad, la diabetes tipo 2, la enfermedad cardiovascular y al síndrome metabólico. (18)

Uno de los principales efectos de las adipocinas es la homeostasis metabólica ya sea sensibilizando o desensibilizando la acción de la insulina en los diferentes tejidos blanco, lo que se conoce como resistencia a la insulina. En la obesidad ocurre un aumento desmesurado de la adiposidad, principalmente la del tejido adiposo blanco visceral.

En estos tejidos se ha demostrado un incremento de las adipocinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-6, ASP, resistina) y un decremento de las adipocinas antiinflamatorias (adiponectina) las cuales modifican la sensibilidad a la insulina (resistencia a la insulina), desencadenando la arteriosclerosis y otras complicaciones microvasculares.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El peso bajo al nacimiento es un factor de riesgo aislado para presentar obesidad. Debido a que se han reportado estudios con aumento en niveles de RBP-4 y IPA-1 en personas con obesidad, cuál será la asociación de niveles de RPB-4 e IPA-1 en niños con obesidad con bajo peso al nacimiento.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la asociación del peso bajo al nacimiento con las concentraciones de IPA-1 y RBP-4 en niños con obesidad?

## JUSTIFICACIÓN

- En nuestro país se ha reportado una prevalencia de peso bajo al nacimiento de 7.3%.
- Uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de obesidad desde etapas tempranas de la vida es el peso bajo al nacimiento. Asimismo, se ha documentado la asociación entre PBN y las comorbilidades asociadas a obesidad como DM2 y enfermedad cardiovascular
- Debido a que la población mexicana es de alto riesgo, es importante tratar de determinar si el peso al nacimiento, es un factor relacionado con una producción diferente de citocinas del tejido adiposo (IPA-1 y RBP-4), ya que hasta el momento los estudios realizados en población pediátrica son escasos.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

- Evaluar la asociación entre el peso bajo al nacimiento y las concentraciones de IPA-1 y RPB-4 en niños obesos.

### **Objetivo específicos**

- Medir las concentraciones de IPA-1 y RBP-4 en niños con obesidad.
- Describir las características clínicas de niños con obesidad con peso bajo y adecuado al nacimiento
- Describir antecedentes de riesgo cardiovascular en niños con obesidad con peso bajo y adecuado al nacimiento

## METODOLOGÍA

### **Diseño.**

Estudio observacional, transversal y comparativo.

### **Muestra.**

Se incluirán niños y adolescentes de 6 a 12 años de edad, con obesidad (IMC  $p \geq 95$ ), con nacimiento a término, en estadio de Tanner 1-2, sin alteraciones del metabolismo de la glucosa, enfermedades crónicas o tratamiento farmacológico. Se dividirán en dos grupos de acuerdo al peso al nacimiento. Grupo 1, niños con peso bajo al nacimiento (PBN) con peso  $\leq 2500$  gramos y el grupo 2, con peso adecuado al nacimiento (PAN), con peso  $> 2500$  gramos.

Todos los pacientes se citaron con ayuno de 12 horas para la extracción de una muestra de sangre de la vena cubital (determinación de glucosa, insulina, IPA-1, RBP4, colesterol total, C-HDL, triglicéridos y se calculó el C-LDL). Se realizó una prueba de tolerancia oral a la glucosa (posterior a la primera toma de muestra de sangre venosa, se administró vía oral una solución de glucosa anhidra a 1.75 mg/kg de peso corporal, máximo de 75 grs., y se tomó a los 120 minutos una muestra de sangre para la determinación de glucosa e insulina). El procesamiento de las muestras de colesterol total y colesterol HDL fue llevado a cabo en el laboratorio clínico del Hospital Infantil de México por un método semiautomatizado de peroxidasa en el equipo Dimension de Siemens, la medición de insulina basal y de 120 minutos se realizó por quimioluminiscencia en el equipo immulite 1000 de Siemens y la determinación de adipocitocinas se realizaron con los kits del laboratorio Millipore por el método de ELISA, en el laboratorio de farmacología del Hospital Infantil de México.

A todos los participantes se les hizo un cuestionario para investigar factores socio-demográficos, antecedentes familiares de obesidad, DM2, HTA y cardiopatía isquémica prematura. Además se les realizó antropometría y examen físico por un pediatra.

## TABLAS

**Tabla 1. Características clínicas y antropométricas de los niños con obesidad de acuerdo al peso al nacimiento**

	OB PBN n=33	OB PAN n=41	p
PAN (grs.)	2310.45 ± 157.54	3314.39 ± 291.12	0.000
Sexo (H/M)	14 / 19	23 / 13	0.801 †
Edad (años)	10.97 ± 1.64	9.61 ± 1.92	0.079
Peso (kg)	58.21 ± 14.23	49.50 ± 14.45	0.608
Talla (m)	1.47 ± 0.13	1.39 ± 0.12	0.705
IMCz	1.92 ± 0.38	1.99 ± 0.36	0.925
Cintura (cm)	85.53 ± 9.03	80.93 ± 10.37	0.577
TAS (mmHg)	99.20 ± 12.39	94.08 ± 10.40	0.132
TAD (mmHg)	61.27 ± 6.99	60.75 ± 6.50	0.606
Tanner I (%)	30.30	58.50	0.013†
Acantosis nigricans (%)	81.90	83.00	0.261†

t de Student para muestras independientes

† X<sup>2</sup>

**Tabla 2. Antecedentes de riesgo cardiovascular de los niños con obesidad de acuerdo al peso al nacimiento.**

	OB PBN n=33	OB PAN n=41	p
Edad de inicio de obesidad (años)	4.60 ± 3.15	4.50 ± 2.28	0.650
Seno materno (meses)	4(0-10.75)*	8 (3-12)*	0.526
Ablactación (meses)	5 (4-6)*	6 (4-6)*	0.979
AHF obesidad (%)	84.80	87.80	0.671
AHF DM2 (%)	78.80	82.50	0.613
AHF HTA (%)	81.80	66.60	0.643
AHF EVC (%)	21.20	15.30	0.170

t de Student para muestras independientes

† X<sup>2</sup>

**Tabla 3. Características bioquímicas de los niños con obesidad de acuerdo al peso al nacimiento**

	OB PBN n=33	OB PAN n=41	p
Glucosa basal (mg/dL)	93.33 ± 12.75	86.85 ± 8.82	0.086
Insulina basal (uUI/mL)	14.10 ± 10.89	8.30 ± 7.19	<b>0.003</b>
HOMA-IR	3.47 ± 3.09	1.76 ± 1.43	<b>&lt;0.001</b>
Glucosa 120 min (mg/dL)	115.39 ± 23.37	100.93 ± 15.39	<b>0.011</b>
Insulina 120 min (uUI/mL)	117.19 ± 95.96	54.99 ± 51.23	<b>&lt;0.001</b>
Colesterol (mg/dL)	163.55 ± 32.23	160.29 ± 27.07	0.172
C-HDL (mg/dL)	40.61 ± 8.76	39.85 ± 9.65	0.386
C- LDL (mg/dL)	100.70 ± 25.40	99.46 ± 27.69	0.992
Triglicéridos (mg/dL)	129.55 ± 66.53	128.80 ± 88.63	0.495
RBP-4 (ng/mL)	24.81 ± 6.50	24.49 ± 7.01	0.998
IPA-1 (	188.32 ± 46.59	197.04 ± 58.65	0.531

t de Student para muestras independientes

## **RESULTADOS**

Se evaluaron un total de 74 pacientes, de los cuales 33 corresponden a niños con obesidad y peso bajo al nacimiento y 41 a niños con obesidad y peso adecuado al nacimiento. En la tabla 1 se muestran las características clínicas de los dos grupos de estudio. Se observó una diferencia significativa en el peso al nacimiento entre el grupo de niños con obesidad y PBN y los niños con obesidad y PAN. Hubo un predominio de mujeres de 19 a 14 en el grupo de niños con obesidad y PBN y un predominio de hombres de 23 a 13 en el grupo de niños con obesidad y PAN.

La distribución por edad, peso, talla, z IMC, circunferencia de cintura y valores de TAS y TAD fue similar en ambos grupos. La proporción del estadio de Tanner 1 en niños con obesidad y PAN fue de 58.50% ( $p=0.013$ ) comparados con los niños con PBN de 30.3%. No se observaron diferencias en cuanto a la presencia de acantosis nigricans en ambos grupos de estudio

En la tabla 2 se muestran los antecedentes de riesgo cardiovascular de los niños con obesidad de acuerdo al peso al nacimiento. La edad de inicio de obesidad en ambos grupos fue en promedio de 4.5-4.6 años en ambos grupos. ( $p>0.05$ ). La duración de lactancia materna fue en promedio de 4 meses en niños con bajo peso al nacimiento, y en promedio 8 meses en niños obesos con peso adecuado al nacimiento. ( $p= 0.526$ ).

La edad de ablactación fue de 5 meses en promedio en el grupo de estudio con PBN contra 6 meses en el grupo con PAN ( $p=0.979$ )

En cuanto a antecedentes heredofamiliares de obesidad y diabetes mellitus se observaron proporciones similares en los dos grupos de estudio y mayor proporción de antecedentes heredofamiliares de hipertensión y EVC en el grupo de niños con obesidad y PBN en un 81.80% contra un 66.60% en el grupo de PAN. ( $p= 0.643$ )

En la tabla 3 se muestran las características bioquímicas de ambos grupos de estudio, se observó una glucosa basal promedio de 86.85 mg/dl en los pacientes obesos con PAN y una glucosa basal promedio de 93.33mg/dl ( $p= 0.086$ ), se observa diferencia significativa en los niveles de insulina basal promedio de 14.10uU/ml en el grupo con PBN contra 8.30 uU/ml en el grupo con PAN ( $p=0.003$ ), índice de resistencia a la insulina calculado en 3.47 en el grupo con PBN contra 1.76 en el grupo con PAN ( $p= <0.001$ ). Los niveles de

glucosa a los 120 minutos en la curva de tolerancia oral a la glucosa se midieron en 115.39 mg/dl en el grupo con PBN contra 100.93 mg/dl para el grupo con PAN ( $p=0.011$ ). Los niveles de insulina a los 120 minutos en la curva de tolerancia oral a la glucosa se midieron en promedio en 117.19 uU/ml en el grupo con PBN y en 54.99 uU/ml en el grupo con PAN ( $p < 0.001$ ).

Los niveles de colesterol, HDL y LDL, así como los triglicéridos son similares en ambos grupos.

Se observaron niveles promedio de RBP-4 en 24.81ng/ml en niños obesos con peso bajo al nacimiento y niveles promedio de RBP-4 en 24.49 ng/ml en niños obesos con peso adecuado al nacimiento ( $p= 0.998$ )

Los niveles de IPA-1 en niños obesos con peso bajo al nacimiento se midieron en 188.32 y en niños con peso adecuado al nacimiento en 197.04.( $p= 0.531$ )

## DISCUSION

En este estudio podemos observar una población de niños con obesidad con características similares en cuanto a edad, edad de inicio de obesidad y antecedentes para riesgo cardiovascular.

Se ha mencionado en estudios previos que los niveles séricos de IPA-1 y RPB-4, se encuentran aparentemente incrementados en estados de resistencia a la insulina.

Teniendo en cuenta que el bajo peso al nacimiento es considerado como factor de riesgo para obesidad y que pudiera llevar a una reprogramación metabólica y que en la obesidad hay una secreción anormal de adipocinas que juegan un papel en la resistencia a la insulina se esperaría encontrar niveles elevados de dichas adipocinas en niños con obesidad y peso bajo al nacimiento, sin embargo en nuestro estudio, contrario a lo esperado no observamos diferencia significativa en niveles medidos de adipocinas por lo que no se encontró asociación de concentraciones de IPA-1 y RPB-4 en niños con obesidad y peso bajo al nacimiento.

Graham y colaboradores realizaron un estudio en adolescentes para medir niveles de RBP-4, resistencia a la insulina y componentes metabólicos en tres grupos: personas sin obesidad, obesos y diabéticos. Ellos encontraron que los niveles de RBP-4 correlacionaban con obesidad, glucosa alterada de ayuno y diabetes mellitus tipo 2, sin embargo los niveles de RBP-4 también se encontraron elevados en sujetos sin obesidad y sin diabetes que tenían historia familiar de obesidad y diabetes tipo 2 encontrando 15 adolescentes no obesos en el grupo que tuvieron niveles de RBP-4 por arriba del valor promedio de 24.68 ug/dl de los cuales 8 (53.33%) contaban con historia familiar de obesidad. En nuestro grupo de estudio, los pacientes de ambos grupos contaban con historia familiar de obesidad por lo que pudiera mostrarnos niveles mayores medidos de RBP-4. Graham y colaboradores también reportaron un incremento en valores de presión sistólica en adolescentes con valores elevados de índice de resistencia a la insulina comparados con el grupo control. Similar en este estudio se obtuvieron valores mayores de tensión arterial sistólica en el grupo de niños con obesidad y PBN (99.20mmHg contra 94.8 mmHg) los cuales presentaban un índice de resistencia a la insulina mayor, sin embargo esta diferencia no fue significativa.

Ya que algunos datos sugieren que los niños con bajo peso al nacimiento, muestran un incremento en los depósitos abdominales de grasa, este resultado pudiera verse afectado por la diferencia en los depósitos de grasa de cada paciente, por lo que para estudios futuros pudieran tomarse en cuenta esta medición.

En este estudio podemos observar una diferencia significativa en el metabolismo de carbohidratos entre ambos grupos, al encontrar niveles mayores de insulina basal así como de glucosa e insulina a los 120 minutos en la curva de tolerancia oral a la glucosa, así como índice de resistencia a la insulina, en el grupo de niños obesos con PBN, comparado contra niños obesos con PAN, resultado similar a lo encontrado en estudios previos.

La resistencia a la insulina, causa hiperinsulinemia la cual puede llevarnos a intolerancia a la glucosa, dislipidemia aterogénica e hipertrigliceridemia. En este estudio, en cuanto al metabolismo de lípidos no se encontraron niveles mayores significativos en el grupo de niños con obesidad y PBN que si contaban con niveles mayores de insulina y glucosa.

## **CONCLUSION**

El peso bajo al nacimiento puede ser considerado un factor de riesgo para alteraciones en el metabolismo de carbohidratos como se ha descrito previamente sin embargo en este estudio no fue encontrado así para el metabolismo de lípidos. Las adipocinas secretadas por el tejido adiposo tienen una secreción anormal en estados de obesidad, en este estudio no se encontró asociación entre el peso bajo al nacimiento con los niveles de IPA-1 y RBP-4 en niños con obesidad. Para estudios próximos se pudiera considerar además la medición de depósitos de grasa ya que de estos depende la producción de adipocinas y varían de persona a persona a pesar de presentar obesidad.

Las adipocinas IPA-1 y RBP4 pudieran funcionar como un vínculo entre adiposidad, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 y componentes del síndrome metabólico, sin embargo, muchos estudios sobre la relación y / o causalidad debida a la expresión de RBP4 en las circunstancias anteriores no se han explicado completamente.

## **LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Dada la naturaleza transversal del estudio, los resultados sólo podrán demostrar lo que ocurre en el momento de las mediciones correspondientes a la valoración, por lo que sólo podremos establecer asociaciones entre las variables de estudio sin poder establecer causalidad.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Este estudio se desarrollará conforme a los siguientes criterios: respeto por las personas, beneficencia, justicia y moralmente aceptable en la comunidad que se realiza, bajo consentimiento informado para obtención de muestra sanguínea y su análisis, así como datos de talla, peso y edad.

### **PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizará estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión

Se realizará prueba de t de Student para muestras independientes o U de Mann Whitney para comparación de variables cuantitativas entre los tres grupos. Para comparar variables cualitativas prueba de  $X^2$ . Todos los análisis serán realizados con el programa SPSS v.20.

## DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

### **Edad**

- Definición conceptual: Tiempo transcurrido del nacimiento al momento de la inclusión al estudio. Escala de medición: cuantitativa, continua.
- Definición operacional: años con meses

### **Sexo**

- Definición conceptual: condición orgánica masculina o femenina de los seres humanos. Escala de medición: nominal
- Definición operacional: Masculino/ femenino

### **Peso**

- Definición conceptual: cantidad en kilogramos de la masa de un paciente. Escala de medición: cuantitativa, continua
- Definición operacional: se determinará mediante báscula de pie (precisión de 100 grs.); con el paciente en el centro de la plataforma de la báscula distribuyendo el peso por igual en ambas piernas. La medida se realiza con el paciente en bata clínica y se registrará la décima de kilogramo más próxima.

### **Talla**

- Definición conceptual: distancia entre el vértex y el plano de sustentación; Escala de medición: cuantitativa, continua
- Definición operacional el paciente se coloca de pie, completamente estirado, con los talones juntos. 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, se obtendrá la talla máxima y se ajustará al centímetro más próximo (83).

### **Índice de masa corporal (IMC)**

- Definición conceptual: medida de relación entre peso y talla. Escala de medición: cuantitativa, continua
- Definición operacional: Se calculará utilizando la fórmula de Quetelet. (IMC = peso (kg) /estatura (m<sup>2</sup>))

### **RBP-4**

- Definición conceptual: Proteína asociada a retinol-4. Escala de medición: cuantitativa continua.
- Definición operacional: Se determinará la medición en suero por laboratorio

### **IPA-1**

- Definición conceptual: inhibidor del activador del plasminógeno -1. Escala de medición: cuantitativa continua
- Definición operacional: se determinará la medición en suero por laboratorio

### **Peso bajo al nacimiento**

- Definición conceptual: peso al nacimiento menor o igual a 2.500Kg Escala de medición: cuantitativa continua
- Definición operacional: Se tomará de hoja de egreso al nacimiento.

### **Obesidad**

- Definición conceptual: Índice de masa corporal mayor a percentil 95. Escala de medición: cuantitativa continua
- Definición operacional: Se obtendrá peso y talla del paciente previamente descrito y se calculará el índice de masa corporal, percentilando en tablas de OMS

### **Cintura**

- Definición conceptual: medición de distancia alrededor de la parte más estrecha del tronco humano. Escala de medición: cuantitativa continua
- Definición operacional: se medirá con cinta métrica, alrededor de la cintura, por encima de cicatriz umbilical

### **TAS**

- Definición conceptual: tensión arterial sistólica Escala de medición: cuantitativa discreta
- Definición operacional: se medirá tensión arterial con baumanómetro de mercurio en extremidad superior izquierda posterior a 5 minutos de reposo.

### **TAD**

- Definición conceptual: tensión arterial diastólica Escala de medición: cuantitativa discreta
- Definición operacional: se medirá tensión arterial con baumanómetro de mercurio en extremidad superior izquierda posterior a 5 minutos de reposo.

### **Tanner**

- Definición conceptual: escala para valoración de la maduración sexual a través del desarrollo físico Escala de medición: cuantitativa discreta
- Definición operacional: se valorarán caracteres sexuales secundarios con exploración física y se otorgará un estadio

### **Acantosis**

- Definición conceptual: afección cutánea, caracterizada por la presencia de hiperqueratosis e hiperpigmentación en ciertas partes del cuerpo. Escala de medición: cuantitativa discreta
- Definición operacional: se realizará exploración física de cuello, axilas, manos para localizar hiperpigmentación.

### **Glucosa basal**

- Definición conceptual: medida de concentración de glucosa libre en sangre durante el ayuno. Escala de medición: cuantitativa discreta
- Definición operacional: se obtendrá medición en suero sanguíneo por método de laboratorio en unidades mg/dl, en ayuno de 12 hrs.

### **Insulina basal**

- Definición conceptual: medida de concentración de insulina en sangre durante el ayuno Escala de medición: cuantitativa discreta

- Definición operacional: se obtendrá medición en plasma de insulina con 12 horas de ayuno.

### **Glucosa 120min**

- Definición conceptual: medida de concentración de glucosa libre en sangre 120 minutos posteriores a la administración de glucosa vía oral. Escala de medición: cuantitativa discreta
- Definición operacional: determinación en plasma de niveles de glucosa 120 min posteriores a carga de glucosa.

### **Insulina 120min**

- Definición conceptual: medida de concentración de insulina 120 minutos posteriores a la administración de glucosa vía oral Escala de medición: cuantitativa discreta
- Definición operacional: determinación en plasma de niveles de insulina 120 minutos posteriores a administración de carga de glucosa.

### **Colesterol**

- Definición conceptual: medida de concentración de colesterol en sangre. Escala de medición: cuantitativa discreta
- Definición operacional: determinación en plasma de niveles de colesterol, en ayuno de 12 hrs.

### **Triglicéridos**

- Definición conceptual: medida de concentración de triglicéridos en sangre. Escala de medición: cuantitativa discreta
- Definición operacional: Determinación en plasma de niveles de triglicéridos por laboratorio en ayuno de 12 hrs

### **HDL**

- Definición conceptual: medida de concentración de colesterol de alta densidad en sangre Escala de medición: cuantitativa discreta
- Definición operacional: determinación en plasma de niveles de HDL por laboratorio en ayuno de 12 hrs.

### **LDL**

- Definición conceptual: cálculo de colesterol de baja densidad en sangre Escala de medición: cuantitativa discreta
- Definición operacional: se calculará restando HDL de colesterol total

### **HOMA**

- Definición conceptual: índice de resistencia a la insulina. Escala de medición: cuantitativa continua.
- Definición operacional: se calculará mediante división de glucosa plasmática entre insulina.

## ANEXOS

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

---

**Título de proyecto: “Asociación de peso bajo al nacimiento con concentraciones de IPA-1 y RBP-4 en niños con obesidad”**

Actualmente el Instituto está realizando un estudio para conocer acerca de las causas de obesidad en niños y para ello queremos pedirte que nos apoyes.

Tu participación en el estudio consistiría en la toma de una muestra sanguínea por medio de una punción en el brazo, además de realizarte una exploración física por un médico, que incluirá pesarte, medirte, medir tu cintura. Tu familiar responsable nos ayudará a contestar un cuestionario para conocer tus antecedentes. Tu participación en el estudio es voluntaria, es decir, aun cuando tus papá o mamá hayan dicho que puedes participar, si tú no quieres hacerlo puedes decir que no. Es tu decisión si participas o no en el estudio. También es importante que sepas que si en un momento dado ya no quieres continuar en el estudio, no habrá ningún problema, o si no quieres responder a alguna pregunta en particular, tampoco habrá problema.

Toda la información que nos proporciones/ las mediciones que realicemos nos ayudarán a evaluar las causas de obesidad para obtener información que nos ayude a tratarla.

Esta información será confidencial. Esto quiere decir que no diremos a nadie tus respuestas (O RESULTADOS DE MEDICIONES), solo lo sabrán las personas que forman parte del equipo de este estudio y tus padres. Si aceptas participar, te pido que por favor pongas una ( ✓ ) en el cuadrito de abajo que dice “Sí quiero participar” y escribe tu nombre. Si no quieres participar, no pongas ninguna ( ✓ ), ni escribas tu nombre.

Sí quiero participar

Nombre: \_\_\_\_\_

Nombre y firma del padre, madre o tutor quien brinda el consentimiento.

30

\_\_\_\_\_ Fecha: a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

OCTUBRE 2016	NOVIEMBRE 2016- 2017	MAYO AGOSTO	JUNIO 2017-	2017	SEPTIEMBRE 2017 NOVIEMBRE 2017	DICIEMBRE - 2017-	MARZO 2018
Presentación de protocolo							
Reclutamiento de pacientes							
Procesamiento de muestras en laboratorio							
Análisis de resultados							
Redacción de tesis							

## BIBLIOGRAFIA

- 1.-Jarek Mäestu Jaak Jürimäe Toivo Jürimäe. Visfatin and Adiponectin Levels in Children: Relationships with Physical Activity and Metabolic Parameters. Med Sport Sci. Basel, Karger, 2010, vol 55, pp 56–68
- 2.-Retinol-Binding Protein 4 and Insulin Resistance in Lean, Obese, and Diabetic Subjects. Timothy E. Graham, M.D., Qin Yang, M.D., Ph.D., Matthias Blüher, M.D., Ann Hammarstedt, Ph.D., Theodore P. Ciaraldi, Ph.D.et al. The New England Journal of Medicine 354;24, june 15, 2006
- 3.-Retinol binding protein 4, obesity, and insulin resistance in adolescents. Ronaldi Noor, Eka Agustia Rini, Eti Yerizel. Paediatr Indones, Vol. 57, No. 1, January 2017
- 4.-Juhan-Vague, Alessi, M-C, Mavri A, Morange PE. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. J Thromb Haemost 2003; 1: 1575–9
- 5.- Lobstein T, Baur L, Uauy R, IASO International Obesity Task Force. Obesity in children and young people: a crisis in public health. Obes Rev. 2004;5 (Suppl 1):4–104.
- 6.- World Health Organization 2012. Prioritizing areas for action in the field of population-based prevention of childhood obesity. WHO, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland. (www.who.int)
- 7.- Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health: A framework to monitor and evaluate implementation. Geneva, World Health Organization, 2006.
- 8.-Food, nutrition, and the prevention of cancer: a global perspective. American Institute for Cancer Research and World Cancer Research Fund (AICR/WCRF), Washington, DC, 2007.
- 9.-Tsiros MD et al. Health-related quality of life in obese children and adolescents. International Journal of Obesity (London), 2009, 33:387–400.
- 10.-Krebs NF, Himes JH, Jacobson D, Nicklas TA, Guilday P, Styne D. Assessment of child and adolescent overweight and obesity. PEDIATRICS Vol. 120 No. Supplement 4, December 1, 2007 pp. S193 -S228.

11.- Barlow SE, Expert Committee. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. PEDIATRICS Vol. 120 No. Supplement 4, December 1, 2007 pp. S164 - S192.

12.- Pietrobelli A, Faith MS, Allison DB, Gallagher D, Chiumello G, Heymsfield SB. Body mass index as a measure of adiposity among children and adolescents: a validation study. *J Pediatr*. 1998;132:204–210.

13.- Mei Z, Grummer-Strawn LM, Pietrobelli A, Goulding A, Goran MI, Dietz WH. Validity of body mass index compared with other body-composition screening indexes for the assessment of body fatness in children and adolescents. *Am J Clin Nutr*. 2002;75:978–985

14.- Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. 5. México, D.F.

15.-Calzada León, *Obesidad en niños y adolescentes*, Editores de Textos Mexicanos, México, 2003, Toussaint Georgina. *Patrones de dieta y actividad física en la patogénesis de la obesidad en el escolar urbano*; *Bol Med Hospital Infantil de México*

16.-C. Domínguez Hernández, M. Klünder Klünder<sup>2</sup>, F. Huang<sup>3</sup>, E. M. Flores Armas<sup>4</sup>, L. Velázquez-López<sup>5</sup> and P. Medina-Bravo. Association between abdominal fat distribution, adipocytokines and metabolic alterations in obese low-birth-weight children. *World Obesity. Pediatric Obesity* 2015.

17.-Hales CN, Barker DJP. The thrifty phenotype hypothesis. *British Medical Bulletin*. 2001, Nov 60 5-20

18.- *Adipocinas, tejido adiposo y su relación con células del sistema inmune* Fausto Sánchez-Muñoz, Rebeca García-Macedo,<sup>a</sup> Francisco Alarcón-Aguilar,<sup>b</sup> y Miguel Cruza *Gac Méd Méx* Vol.141 No. 6, 2005

19.- World Health Organization 2009. Population-based prevention strategies for childhood obesity: report of a WHO forum and technical meeting, Geneva, 15–17. December 2009. ([www.who.int](http://www.who.int)).