



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
MAESTRIA EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA
SALUD
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

ASOCIACIÓN DEL PESO AL NACIMIENTO CON LA DISTRIBUCION DE GRASA
ABDOMINAL Y FACTORES DE RIESGO CARDIOMETABOLICO EN PREPUBERES
CON OBESIDAD

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:

CAROLINA DOMÍNGUEZ HERNÁNDEZ

TUTOR:

M. EN C. PATRICIA GUADALUPE MEDINA BRAVO
MAESTRIA EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

MÉXICO, D.F.

MAYO DEL 2013.



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.



Este trabajo fue apoyado por:

- Beca PUIS-UNAM
- Beca CONACYT
- Recursos federales del área de investigación del Hospital Infantil de México Federico Gómez; número de proyecto HIM / 2011 / 024.



AGRADECIMIENTOS

Gracias es una palabra muy corta para expresar mi gratitud a todos aquellos que se involucraron en este proyecto.

A mi tutora la Dra. Paty Medina por todo su apoyo, dedicación y orientación para la realización de este proyecto; pero sobre todo, gracias por su amistad y confianza.

Al Dr. Miguel Klünder por su apoyo y tenacidad con la estadística, por todo tu tiempo y paciencia, sin su ayuda esto no luciría tan bien.

Al Dr. Eduardo Flores por su disposición para la revisión de resonancias y por hacer tan ameno el rato.

A la Dra. Fengyang y a la Dra. Briseida y a su equipo por el apoyo técnico en el laboratorio.

A las químicas Mireya y Lolita por su paciencia y dedicación.

Al Dr. Flores y al servicio de salud comunitaria, por su colaboración y empeño en la realización de este proyecto; gracias por su esfuerzo.

A los técnicos de rayos X, por su apoyo en la realización de este trabajo.



DEDICATORIA

Con todo mi afecto para mis dos amores, Roberto y Santiago.



ÍNDICE

1. Resumen	7
2. Marco teórico	8
1.1 Obesidad y bajo peso al nacimiento	8
1.2 Obesidad abdominal	9
1.3 Adipocitocinas	11
2. Antecedentes	13
2.5 Comorbilidades del peso bajo al nacimiento	13
3. Planteamiento del problema	18
4. Justificación	19
5. Pregunta de investigación	19
6. Hipótesis	20
7. Objetivo general	20
7.1 Objetivos específicos	20
8. Material y métodos	21
8.1 Criterios de inclusión y exclusión	21
8.2 Metodología	22
8.3 Toma de muestras	22
8.4 Medición de grasa abdominal	23
8.5 Definición de las variables	24
8.6 Cálculo del tamaño de muestra	32
8.7 Análisis estadístico	32



9. Resultados	33
9.1 Características de los sujetos	33
9.2 Metabólicos	34
9.3 Adipocitocinas	36
10. Discusión	43
11. Fortalezas	46
12. Limitaciones	46
13. Conclusiones	47
14. Referencias	48
15. Anexo 1. Carta de consentimiento informado	52
16. Anexo 2. Carta de asentimiento informado	55
17. Anexo 3. Carta de consentimiento informado en niños sanos	57
18. Anexo 4. Carta de asentimiento informado en niños sanos	60
19. Anexo 5. Hoja de recolección de datos	62



RESUMEN

Antecedentes. Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que los individuos desnutridos durante la etapa intrauterina tienen mayor riesgo de desarrollar obesidad y sus comorbilidades en etapas posteriores de la vida. Estas observaciones han planteado el concepto de programación fetal de la obesidad o hipótesis del fenotipo ahorrador, la cual propone que una mala nutrición fetal ocasiona cambios adaptativos en la función y morfología del feto, los cuales son permanentes y predisponen al desarrollo de obesidad, resistencia a insulina, síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares. Estas alteraciones se asocian más que con obesidad generalizada, con la acumulación de grasa visceral, la cual parece tener un papel determinante en el desarrollo de resistencia a la insulina y otras alteraciones concomitantes.

Objetivo. Identificar si los niños con obesidad y antecedente de BPN tienen mayor cantidad de grasa visceral y mayores alteraciones metabólicas (disminución de C-HDL y adiponectina, aumento de leptina, triglicéridos, PCR ultrasensible y RBP4), comparados con niños obesos con PAN y niños eutróficos con PAN.

Metodología. Estudio transversal, comparativo. Se incluyeron a niños de ambos sexos, de 6 a 12 años de edad y se hicieron 3 grupos. El grupo 1 está formado por 33 niños con obesidad y antecedente de peso bajo al nacimiento; el grupo 2 está formado 41 niños con obesidad y peso adecuado al nacimiento y en el grupo 3 se formó por niños eutróficos con peso adecuado al nacimiento. A todos se les realizó historia clínica, antropometría y examen físico. En una muestra de sangre venosa se realizó glucosa e insulina basal y a los 120 minutos (posterior a carga oral de glucosa anhidra 1.75 gr/kg/peso), colesterol, triglicéridos, C-HDL, C-LDL, PCR ultrasensible, transaminasas, adiponectina total y adiponectina de alto peso molecular, leptina y RPB-4. También se midió la distribución de grasa abdominal a través de una resonancia magnética.

Resultados. Se encontró que los niños con obesidad y PBN tuvieron mayores concentraciones de insulina basal, insulina y glucosa a los 120 minutos, mayor índice de HOMA-RI, valores menores de adiponectina HMW y mayor cantidad de grasa subcutánea y grasa abdominal total comparados con los niños con obesidad y PAN, así como con los niños eutróficos con PAN.

Conclusiones. Con estos resultados podemos concluir que el PBN es un factor asociado con alteraciones metabólicas como RI, perfil adverso de adipocitocinas y mayor acúmulo de tejido adiposo subcutáneo. De tal manera que resulta imperativo el identificar oportunamente el antecedente de peso bajo al nacimiento en los niños, ya que este les confiere un riesgo adicional para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y alteraciones relacionadas a RI en etapas posteriores de la vida.



MARCO TEORICO

Obesidad y peso bajo al nacimiento

La obesidad en la niñez es uno de los problemas de salud pública más importantes a nivel mundial y constituye uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (ECV) tales como hipertensión arterial, dislipidemias, alteraciones en el metabolismo de la glucosa y diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Estas enfermedades se inician en la infancia y progresan durante la adolescencia y su mecanismo fisiopatológico está estrechamente relacionado con el grado de adiposidad central o abdominal, resistencia a la insulina (RI) e hiperinsulinemia compensatoria (1-3).

En México de acuerdo a los datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición del año 2006 (ENSANUT 2006), la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad en niños de 5 a 11 años fue de aproximadamente 26% en ambos sexos (4). En el 2012, los resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT 2012) revelaron un incremento de sobrepeso y obesidad para ambos sexos en el grupo en edad escolar, siendo la prevalencia de sobrepeso y obesidad de 34% (5). En cuanto a los adolescentes, en el 2006 se reportó que uno de cada tres tenía sobrepeso u obesidad (4), mientras que en el año 2012, el 35% de los adolescentes tuvo sobrepeso u obesidad (5).

Dentro de los principales factores de riesgo para el desarrollo de obesidad se encuentra el antecedente de obesidad en uno o ambos padres, sedentarismo, malos hábitos de alimentación y peso al nacimiento (6).

En diversos estudios epidemiológicos de cohorte, se ha documentado la asociación de peso bajo al nacimiento (PBN) con el desarrollo de DM2 y ECV en etapas tempranas de la edad adulta; estos estudios han reportado que el peso al nacimiento, así como la ganancia ponderal rápida durante las primeras etapas de la vida son factores de riesgo para el desarrollo de DM2 y ECV en el adulto joven (7). En un estudio realizado en 300,000 hombres cuyas madres estuvieron expuestas a la hambruna holandesa durante el primer trimestre de gestación, se reportó un incremento en el riesgo para desarrollar obesidad (8). Gale y colaboradores (9), demostraron que en hombres de 70-75 años de edad a los cuales se les evaluó la composición corporal mediante DEXA (inmunoabsorciometría dual de rayos X), el peso bajo al nacimiento se asoció con una disminución en la cantidad de masa muscular y una mayor cantidad de grasa corporal. La



predisposición al desarrollo de enfermedades crónico-degenerativas debido al PBN podría estar relacionada al exceso en los depósitos de grasa, particularmente al exceso de grasa abdominal y al desarrollo de resistencia a la acción de la insulina (RI). En un estudio en el cual se empleó la pinza (clamp) euglucémica-hiperinsulinémica para evaluar sensibilidad a la acción de la insulina en hombres de 70 años de edad, se documentó la asociación entre el peso bajo al nacimiento y RI; sin embargo la RI se observó solamente en aquellos que se encontraban en el tercil más alto de índice de masa corporal (IMC) (10). Por lo cual parece haber relación entre el PBN y la presencia de obesidad en la edad adulta, lo cual confiere un mayor riesgo para desarrollar enfermedades crónico-degenerativas (11). En etapas recientes se ha observado una asociación entre la modificación de los estilos de vida, incluyendo el aumento en la cantidad de alimentos ingeridos y la densidad calórica de los mismos, así como el sedentarismo y la inactividad física con el aumento en la incidencia y prevalencia de obesidad desde la infancia, y los efectos de los cambios en el estilo de vida se han empezado a estudiar en cohortes de niños desde su nacimiento. El punto de enlace entre el PBN y el desarrollo de obesidad y mayor riesgo de ECV y DM2 en etapas posteriores de la vida se encuentra en la ganancia ponderal exagerada durante los primeros años de la vida posnatal; en varios estudios se ha demostrado que un crecimiento de recuperación acelerado en niños con PBN se asocia con mayor riesgo de obesidad y alteraciones metabólicas en la edad adulta. Así mismo, se ha demostrado que más que la obesidad generalizada es la acumulación de grasa a nivel abdominal o troncal la que se asocia con mayor riesgo de comorbilidades metabólicas desde la infancia (12).

Obesidad abdominal

La acumulación de grasa a nivel abdominal parece tener un papel determinante en el desarrollo de RI, que es uno de los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de alteraciones en el metabolismo de glucosa (13). A nivel del abdomen la grasa se divide en dos compartimentos: grasa subcutánea y grasa visceral, esta última es la suma de la grasa mesentérica más la grasa retroperitoneal. En varios estudios se ha observado que la grasa visceral 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 (14) y RI, por lo tanto, el acumulo de grasa a nivel visceral tendrá efectos deletéreos y mayor riesgo de alteraciones metabólicas.



Actualmente existen diversos métodos para medir la grasa abdominal en niños; algunos de estos métodos son indirectos, como la circunferencia de cintura (15), y otros permiten medir directamente la cantidad de grasa, dentro de estos se encuentran la tomografía computarizada (16) y la imagen por resonancia magnética. La tomografía computarizada es un método útil, sin embargo existe exposición a radiación. La resonancia magnética permite cuantificar en forma detallada la distribución de la grasa y es libre de radiación (17).

Varios índices antropométricos se han sugerido para cuantificar de manera indirecta la cantidad de VAT. En adultos, la circunferencia de cintura (CC) es ampliamente usada como medida de la distribución de la grasa central (18); esta medición es útil en la práctica y tiene buena reproducibilidad (19). Aunque en niños también se ha sugerido que la CC podría estimar adecuadamente la cantidad de grasa abdominal total, la medición de VAT podría no ser tan exacta debido a que en este grupo etario, el crecimiento puberal se asocia con cambios en la distribución de la grasa corporal total, así como de la grasa abdominal (18); por lo tanto la medición de CC no permitiría discriminar cambios en la distribución de grasa abdominal (20). Durante la infancia y la adolescencia, la cantidad de VAT representa menos del 10% del total de la grasa abdominal, sin embargo se sabe que la acumulación de VAT incrementa con la edad (21). En la pubertad hay un cambio dramático en la distribución de la grasa y composición corporal, influenciado por los esteroides sexuales. Asimismo, existen otras variables además de la pubertad, que determinan los cambios en la distribución de grasa corporal, como son el género y grupo étnico (22).

En algunos estudios se ha demostrado que existe diferencia entre los diversos grupos étnicos en relación con las mediciones antropométricas de la adiposidad central y la determinación de VAT por tomografía computarizada (23-24). Las mujeres afro-americanas tienen menor cantidad de VAT comparadas con mujeres caucásicas, sin embargo tienen mayor RI. Por lo que la actividad metabólica de los distintos depósitos de grasa abdominal parece ser diferente entre los distintos grupos étnicos (23).



Adipocitocinas

Anteriormente se consideraba que el tejido adiposo era únicamente un reservorio, en la actualidad se reconoce como un órgano endócrino que participa en la regulación del metabolismo de glucosa y lípidos, en el balance energético y la respuesta inflamatoria e inmune. El tejido adiposo visceral tiene una gran actividad metabólica, produciendo una gran cantidad de citocinas, lo cual soporta el concepto de que la grasa per se, es un fuerte determinante de la inflamación sistémica y el responsable de la RI así como del incremento en el riesgo cardiovascular.

Las citocinas se clasifican en dos tipos, de acuerdo a sus acciones:

- Factores que inducen resistencia a la insulina: PCR, resistina, factor de necrosis tumoral α (TNF- α), interleucina-6 (IL-6), inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), angiotensinógeno, adiposina y proteína de unión a retinol 4 (RBP4).
- Factores sensibilizadores a la insulina: adiponectina, leptina, visfatina, omentina.

La PCR es considerada un importante reactante de fase aguda en humanos y forma parte de la primera línea de defensa molecular, la cual reconoce patógenos y daño celular, promoviendo su eliminación por actividad del sistema del complemento y mediado por los fagocitos (25). En varios estudios se han observado niveles elevados de PCR en individuos con obesidad, lo cual demuestra un bajo grado de inflamación sistémica en la obesidad (26).

La proteína transportadora de retinol 4 (RBP4) es producido por los adipocitos maduros y activado por los macrófagos en el tejido adiposo. Se ha establecido como un biomarcador del tejido adiposo y osedidad tanto en niños como en adultos (27). Esta adipocina reduce la sensibilidad periférica y hepática a la insulina e incrementa la gluconeogénesis hepática a través de la activación de la fosfoenol piruvato carboxikinasa. La RBP4 también tiene implicaciones clínicas en el metabolismo de los ácidos grasos, se sugiere que podría afectar la acción de la insulina a través de la afectación del metabolismo lipídico (28).

La leptina una proteína de 167 aminoácidos producto del gen Ob, la cual es producida principalmente en los adipocitos. Es un factor modulador de la saciedad que regula el peso corporal, induciendo una disminución en la ingesta de alimento e incrementando el



consumo de energía. Las concentraciones plasmáticas de leptina reflejan la cantidad de tejido adiposo y se relaciona positivamente con RI (29).

La adiponectina es una proteína de 244 aminoácidos, que incrementa la sensibilidad a la acción de la insulina en tejidos periféricos y que tiene efectos antiaterogénicos y antiinflamatorios (30). Los niveles de adiponectina se asocian de manera inversa con la cantidad de grasa visceral y con resistencia a la acción de la insulina, principalmente los niveles de adiponectina de alto peso molecular (adiponectina HMW) (31). Algunos estudios realizados en niños y adolescentes de diferente origen étnico, han reportado que existe una asociación inversa entre la cantidad de grasa visceral y las concentraciones de adiponectina (32). De hecho, en los adolescentes obesos, la secreción alterada de los oligómeros de adiponectina HMW, en lugar de la deficiencia de la adiponectina total, emerge como un predictor más fuerte de la aterosclerosis incipiente y resistencia a la insulina (33).

En un estudio realizado en una cohorte escolar Italiana por Murdolo y cols, incluyeron 305 niños entre 5 y 13 años de edad, con peso normal, sobrepeso y obesidad. Se midieron las concentraciones de adiponectina HMW, leptina, IL8, IL18, MCP-1 eICAM-1 y se evaluó la cantidad de grasa por bioimpedanciometría. Las niñas con obesidad presentaron niveles elevados de IL-8, IL-18, MCP-e sICAM-1 ($p=0.05$) comparadas con niñas con peso normal. Los niveles de adiponectina HMW tuvieron una correlación negativa con las mediciones de adiposidad, RI, concentraciones de triglicéridos e sICAM-1(34).



ANTECEDENTES

El PBN está fuertemente asociado con el riesgo de desarrollar síndrome metabólico en la edad adulta. El síndrome metabólico representa un grupo de factores de riesgo cardiovascular que incluye obesidad visceral, alteraciones en el metabolismo de lípidos y glucosa, que llevan al desarrollo de DM2 e hipertensión arterial (35).

La predisposición genética, disminución de la realización de actividad física y dieta baja en fibra y alta en grasas saturadas incrementan la adiposidad visceral. La grasa visceral secreta citocinas inflamatorias y adipocitocinas [leptina, resistina, IL 6, inhibidor del plasminógeno activador 1 (PAI-1), factor de necrosis tumoral alfa (FNTa)], así como ácidos grasos no esterificados. Estos factores producen resistencia a la insulina a nivel de músculo esquelético e hígado por hiperinsulinemia, con lo que contribuye a la disfunción endotelial y aterogénesis. Los ácidos grasos también alteran la producción hepática de lípidos con mayor factor aterogénico [disminución de C-HDL (colesterol de lipoproteínas de alta densidad), incremento de C-LDL (colesterol de lipoproteínas de baja densidad) y triglicéridos] (36).

La acumulación de lípidos en la pared arterial es una característica de la enfermedad aterosclerótica inicial. Este proceso se correlaciona con niveles séricos elevados de colesterol total (CT), C-LDL y de otras partículas lipoprotéicas. Las lipoproteínas de baja densidad, especialmente las LDL oxidadas tienen numerosos efectos sobre el endotelio, incluyendo la inducción de la expresión de moléculas de adhesión (37). Además, las concentraciones disminuidas de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) también se relacionan con la disfunción endotelial, debido a una menor actividad antioxidante y antiinflamatoria de estas lipoproteínas (38).

Comorbilidades del peso bajo 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 permitido plantear la hipótesis de la programación fetal de la obesidad y sus comorbilidades (39). Dicha hipótesis fue propuesta por primera vez por Barker en 1992 (40), 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 RI, síndrome metabólico, DM2 y ECV en etapas posteriores de la vida (41-42). La restricción en el crecimiento fetal sería entonces un marcador de la respuesta del organismo al limitado ambiente intrauterino, resultando en 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 (43). Otra teoría que trata de explicar la asociación entre el PBN y obesidad, propone la existencia de genes que promueven la supervivencia y el crecimiento del feto, los cuales se expresan cuando existe un ambiente posnatal caracterizado por malos hábitos de alimentación e inactividad física, los cuales favorecen la RI y predisponen al desarrollo de sus comorbilidades, dicha teoría se denomina “hipótesis del genotipo ahorrador” (44).

Algunos estudios realizados en población pediátrica, han documentado que los niños con PBN (peso <2500 grs.) tienen siete veces más riesgo de desarrollar alteraciones del metabolismo de glucosa y diez veces más riesgo de desarrollar síndrome metabólico, comparados con aquellos que tienen un peso adecuado al nacimiento (PAN) (45). La RI ha sido propuesta como el mecanismo responsable de la asociación entre el SM y ECV y está asociada con un estado inflamatorio de bajo grado que precede al SM. Algunos datos sugieren que en comparación con recién nacidos con PAN, los de PBN tienen un incremento relativo en el depósito de grasa visceral, así como niveles más elevados de adipocitocinas, leptina y vifastina, lo cual lleva al tejido adiposo al estado inflamatorio y a RI (26).

Rooij et al. realizaron un estudio en población holandesa en donde evaluaron la asociación de la exposición prenatal a una dieta baja en nutrientes y la prevalencia del SM en la cohorte Dutch Famine Birth (n=783). Se incluyeron a 452 participantes sin exposición a hambruna (54%) y a 331 participantes (42%) expuestos a hambruna durante la gestación. La edad promedio de los participantes era de 58 ± 1 años. Se dividió a los participantes en 3 grupos de acuerdo al peso al nacimiento, en < 3000, 3000-3500 y >3500 grs. Los niños expuestos a la hambruna durante el segundo y tercer trimestre de gestación mostraron un menor peso al nacimiento que los no expuestos. Se encontró una asociación de la exposición a la hambruna con concentraciones más elevadas de triglicéridos, mayor prevalencia de HTA y mayor CC. La prevalencia del SM no fue significativamente mayor en los individuos con PBN (46). Estos resultados apoyan la hipótesis de la programación fetal de algunas alteraciones de riesgo cardiovascular como



obesidad abdominal, valores elevados de presión arterial y concentraciones elevadas de triglicéridos.

En diversos estudios realizados en población pediátrica, se ha documentado que las alteraciones metabólicas y factores de riesgo cardiovascular pueden estar presentes desde etapas tempranas de la vida y que dichos factores se asocian no solamente con la presencia de obesidad si no con el peso al nacimiento.

En un estudio realizado en población italiana, en el cual se incluyeron 103 niños con obesidad en edades de 4 a 8 años, se encontró que los niños con PBN tuvieron mayores concentraciones de glucosa (92 ± 9 vs 80 ± 13 mg/dl [$p=0.00$]) e insulina en ayuno (15.62 ± 3.37 vs 6.36 ± 3.67 mcU/ml [$p=0.0007$]) y menor sensibilidad a la insulina, comparados con niños con PAN (47).

En otro estudio en el cual se incluyeron 439 participantes de 5 a 17 años de edad con obesidad, se evaluó la asociación del peso al nacimiento con los componentes del SM. Se midieron variables bioquímicas y antropométricas, se calculó el índice de HOMA-IR y se midió la composición corporal por DEXA (dual-energy X ray absorptiometry). Se encontró que el 25.7% de los individuos con PBN tenía SM comparado con el 14.5% en los individuos con PAN (48). Las variables asociadas a la presencia de SM fueron el menor peso al nacimiento y la obesidad abdominal.

Otro estudio que ha documentado la asociación entre el PBN, obesidad abdominal y alteraciones metabólicas fue el realizado en población argentina por Krochik y cols., en el que se evaluó la presencia de marcadores de riesgo temprano de SM en niños prepúberes con antecedente de PBN. En dicho estudio se encontró que el 20.5% de los niños con PBN tenía obesidad comparado con 8% de los controles, los niveles de insulina basal fueron significativamente mayores en el grupo de PBN comparados con los controles (6.6 ± 3.9 vs 4.4 ± 2.2 μ U/dL; [p 0.008]), así como los valores de cortisol, colesterol y ácido úrico. Se observó una correlación negativa entre los niveles de cortisol (-0.37; $p=0.001$) y los de insulina basal (-0.30; $p=0.008$) con el puntaje Z de peso al nacimiento. Al comparar los valores del índice de QUICKI y la CC se encontró una diferencia significativa entre el grupo con PBN y controles, teniendo un menor índice de QUICKI y mayor CC los niños con PBN (49), lo cual pone en evidencia una disminución precoz de la sensibilidad a la insulina y mayor centralización de la distribución de grasa en niños con



antecedente de PBN. Sin embargo en este estudio la medición de la grasa a nivel abdominal fue realizada indirectamente a través de la medición de la CC.

Otros estudios han evaluado la asociación entre el PBN, la grasa abdominal medida de manera directa a través de estudios de imagen y diversas alteraciones metabólicas en la infancia. En 2008, en un estudio realizado en población española en niños prepúberes de 6 años de edad, se encontró que los niños con PBN tuvieron una cantidad de masa magra, niveles de leptina y visfatina circulantes comparables con los de niños con PAN. Sin embargo, mostraron concentraciones mayores de IGF-1 ($p=0.05$) e insulina en ayuno ($p<0.05$) y menores de adiponectina HMW ($p<0.0001$). Con respecto a la grasa abdominal, los niños con PBN tuvieron mayor cantidad de grasa visceral que los de PAN ($p<0.005$). Los principales determinantes de la cantidad de grasa visceral fueron las concentraciones de insulina y el cambio en el puntaje z de peso del nacimiento a los dos años de edad (50). Estos resultados apoyan la asociación entre el PBN, obesidad abdominal y RI, además de que documentan la relación entre la exposición a factores posnatales como el crecimiento de recuperación y la obesidad abdominal en niños con PBN.

En el estudio HELENA (Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence Cross-Sectional study) se evaluó la asociación del peso al nacimiento y la adiposidad abdominal en adolescentes. Se estudiaron 284 adolescentes Caucásicos sanos de 14.9 ± 1.2 años de edad, obtenidos de término. Se encontró una asociación negativa entre el peso al nacimiento y la grasa visceral y abdominal, independientemente de la grasa corporal total, esta asociación fue independiente de la edad gestacional, estado puberal, actividad física, duración del seno materno y estado socioeconómico (51). Estos hallazgos sugieren que el peso al nacimiento, como reflejo de una pobre nutrición fetal, puede tener un efecto sobre la programación de una mayor adiposidad abdominal.

En la siguiente tabla se resumen los resultados de diferentes poblaciones en las que se ha estudiado la asociación del peso al nacimiento con factores de riesgo cardiometabólico.



Año	Autor	Población	Medición de grasa abdominal	Conclusiones
2007	Rooij	Holandesa	Perímetro de cintura	Mayor Prevalencia de HTA y circunferencia de cintura a menor peso al nacimiento (p= 0.01, 0.04).
2008	Ibañez	Española	RM	Mayor grasa visceral, concentraciones de insulina, IGF-1 y menor adiponectina HMW en PBN vs PAN (p<0.05, 0.05, <0.0001)
2009	Labayen	Española	DEXA	PN: Grasa visceral (r – 0.045 p<0.05)
2009	Chiavaroli	Italiana	Bioimpedanciometría	HOMA:BPN (r 0.336; p=0.01)
2010	Krochik	Argentina	Perímetro de cintura	Insulina:PN (r -0.30; p=0.008)
2011	Brufani	Italiana	DEXA	PBN: Síndrome metabólico (r -0.411; p=0.001)



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La obesidad en la niñez es uno de los problemas de salud pública más importantes a nivel mundial. En nuestro país, se reporta un incremento en la prevalencia de sobrepeso y obesidad, tanto en niños como en adolescentes. La presencia de diversos factores de riesgo cardiometabólico como dislipidemia, HTA, alteraciones del metabolismo de la glucosa y otros factores de riesgo no clásicos como disminución de adiponectina, incremento de leptina y PCR se asocian con la presencia de obesidad. Estos factores de riesgo se encuentran presentes desde la infancia y están estrechamente relacionadas con el incremento de grasa a nivel abdominal, RI e hiperinsulinemia compensadora.

Uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de obesidad desde etapas tempranas de la vida es el PBN. Asimismo, se ha documentado la asociación entre PBN y las comorbilidades asociadas a obesidad como ECV y DM2.

La acumulación de grasa visceral más que el grado de obesidad, parece tener un papel determinante en el desarrollo de RI y otras alteraciones que constituyen factores de riesgo cardiometabólicos. En diversos estudios realizados en niños y adultos, se han reportado diferencias en la cantidad de grasa visceral de acuerdo al origen étnico 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.

Existen diversos estudios que han evaluado la asociación entre PBN y distribución de la grasa abdominal y alteraciones metabólicas, pero dicha distribución de grasa parece estar determinada por el origen étnico y otras variables como el estadio puberal, resulta de gran importancia el evaluar en la población infantil mexicana la distribución de la grasa abdominal, la presencia de factores de riesgo cardiovascular y más aún, si estas alteraciones son independientes de la obesidad.



JUSTIFICACIÓN

En nuestro país se ha reportado una prevalencia de PBN de 7.3% (salud pública), asimismo, se ha observado un incremento en los casos de DM2 en niños semejante a lo reportado a nivel mundial (52). Dado que el PBN se asocia no solamente a la obesidad generalizada, sino a una distribución diferente de la grasa abdominal comparada con niños de PAN, dicho antecedente constituiría un factor de riesgo para el desarrollo de RI, HTA, dislipidemias y alteraciones en el metabolismo de la glucosa. Estos factores pueden estar presentes desde la infancia y su mecanismo fisiopatológico está relacionado estrechamente con RI.

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

Si se demuestra esta asociación en nuestra población, estos resultados darán origen a nuevas hipótesis de investigación, como sería el brindar tratamiento más temprano a los niños con PBN para evitar el desarrollo de enfermedades crónico-degenerativas.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Existe diferencia en la distribución de la grasa abdominal y perfil metabólico (C-HDL, triglicéridos, adiponectina total, adiponectina HWM, leptina, RBP4 y PCR ultrasensible) entre niños obesos con peso bajo al nacimiento, niños obesos con peso adecuado al nacimiento y niños eutróficos con peso adecuado al nacimiento?



HIPOTESIS

Los niños obesos con PBN tendrán una mayor cantidad de grasa visceral (10%) y mayores alteraciones metabólicas (disminución de C-HDL, adiponectina total y adiponectina HMW, aumento de leptina, triglicéridos, PCR ultrasensible y RBP-4), comparados con niños con obesidad y peso adecuado al nacimiento (PAN) y el grupo de niños eutróficos y PAN.

OBJETIVO GENERAL

Identificar si los niños con obesidad y antecedente de PBN tienen mayor cantidad de grasa visceral y mayores alteraciones metabólicas (disminución de C-HDL y adiponectina, aumento de leptina, triglicéridos, PCR ultrasensible y RBP4), comparados con niños obesos con PAN y niños eutróficos con PAN.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Comparar los niveles séricos de glucosa, insulina, HOMA-IR, triglicéridos, colesterol total, C-HDL, C- LDL, en niños obesos con BPN y PAN y niños eutróficos con PAN.
- Comparar las concentraciones de adipocitocinas (adiponectina total, adiponectina de HMW, leptina y RBP4) en niños con obesidad del grupo con BPN y PAN y niños eutróficos con PAN.
- Determinar si existe asociación entre el bajo peso al nacimiento y la cantidad de grasa visceral, las concentraciones C-HDL, C-LDL, triglicéridos, glucosa, insulina, HOMA-IR.



MATERIAL Y METODOS

Estudio transversal comparativo que se realizó en niños con obesidad de 6-12 años de edad, captados de la consulta externa de endocrinología del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Además se incluyeron niños eutróficos con PAN del Colegio Mixcoac, los cuales aceptaron participar previa invitación.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Grupo 1 [niños con obesidad y PBN (Ob PBN)] y Grupo 2 [niños con obesidad y PAN (Ob PAN)]

- Ambos sexos
- $IMC \geq p95$ de acuerdo a edad y sexo, según tablas de los Center for Disease Control (CDC)
- Estadio de Tanner I-II
- Nacimiento a término (contar con hoja de certificado de nacimiento).
- Con bajo peso al nacimiento (≤ 2500 gramos), niños del grupo 1
- Con peso adecuado al nacimiento (>2500 y <4000 gramos), niños del grupo 2

Grupo 3 [niños eutróficos con PAN (Eu PAN)]

- Ambos sexos
- $IMC \geq p25$ y $< p75$ de acuerdo a edad y sexo, según tablas de los CDC
- Estadio de Tanner genital I-II
- Nacimiento a término (contar con hoja de certificado de nacimiento)
- Con peso adecuado al nacimiento (>2500 y <4000 gramos)



Los criterios de exclusión de los tres grupos fueron:

- Ser portadores de enfermedades crónicas como diabetes mellitus, síndrome de Cushing, cardiopatías, enfermedades reumatológicas, padecimientos genéticos asociados a obesidad, hipotiroidismo congénito o adquirido.
- Peso al nacimiento ≥ 4000 gramos
- Pacientes que no tuvieran completos los estudios de laboratorio y gabinete
- Pacientes que no completaran la valoración clínica o antropométrica.

METODOLOGÍA

Se incluyeron 74 niños con obesidad exógena del servicio de Endocrinología del Hospital Infantil de México que cumplieron con los criterios de inclusión, los cuales se dividieron en dos grupos, uno de niños con obesidad y PBN (n=33) y otro de niños con obesidad y PAN (n=41). A todos los participantes se les explicaron las características del estudio y se les solicitó por escrito el consentimiento informado al padre o tutor y el asentimiento al niño. Se incluyó un tercer grupo de 20 niños con IMC normal y peso adecuado al nacimiento del mismo grupo de edad que los niños con obesidad, para tomarlo como grupo de referencia, ya que en la población infantil no existen valores de referencia en la distribución de la grasa abdominal.

Toma de muestras

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, adiponectina, leptina, 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, colesterol HDL, triglicéridos y transaminasas hepáticas 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 cuantificación de PCR se llevó a cabo por el método de nefelometría en el equipo Dabe Behring de Siemens, la medición de insulina basal y de 120 minutos se realizó por quimioluminiscencia en el equipo immullite 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 un examen físico por un pediatra endocrinólogo (alumno de la maestría en ciencias médicas).

Medición de grasa abdominal

Se realizó un estudio de imagen por resonancia magnética (IRM) en el servicio de imagenología del Hospital Infantil de México con un equipo marca Phillips intera 1.5 tesla. Dicho estudio consistió en realizar cortes sagitales en T2 y cortes axiales T1 duales con el paciente en decúbito dorsal; se tomaron cortes usando un campo de 400 cm. Los cortes sagitales tuvieron las siguientes características; tiempo de repetición de 2038 msec, tiempo de eco 100msec, FOV 260x516x48, matriz 1024 x 1024, Numero de exiciones (NSA) 3, ancho de banda 348.1 Hz, angulo de 90°, grosor 4 mm; mientras que las características de los cortes axiales fueron; tiempo de repetición 135 msec, tiempo de eco 2.3 y 4.6 msec, matriz 1024x1024, NSA 1, ancho de banda 522.1 Hz, angulo 80° y grosor 10 mm.

La cantidad de tejido adiposo se expresa en cm². El tejido grado visceral se determinó al delimitar el volumen intra-abdominal, utilizando como límite anterior los músculos oblicuos, y los cuerpos vertebrales como límite posterior. El tejido adiposo subcutáneo se consideró como la grasa localizada entre la piel y la parte externa de los músculos de la pared abdominal. El tejido graso subcutáneo superficial y profundo estuvo delimitado por la fascia subcutánea y por las capas de grasa en cada lado de la fascia. La interpretación de los cortes de IMR se realizó por la alumna de maestría en conjunto con un radiólogo pediatra (Dr. Eduardo Flores Armas) adscrito al Servicio de Imagenología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.



DEFINICION DE LAS VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTE PRIMARIA: Grasa visceral

VARIABLES DEPENDIENTES SECUNDARIAS

Perfil de lípidos (triglicéridos, C-HDL, colesterol LDL, colesterol total)

Adipocitocinas (adiponectina de alto peso moleculalr, leptina, RBP4, IPA-1)

PCR (proteína C reactiva).

VARIABLE INDEPENDIENTE: Peso bajo al nacimiento.

VARIABLES POTENCIALMENTE CONFUSORAS

Edad, sexo, IMC, edad gestacional, antecedentes familiares de DM2, ECV y grado de obesidad.

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 determinó 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 aproxima 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 debe estar descalzo. Se obtiene la talla máxima y se ajusta 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 utilizó una cinta



métrica flexible como instrumento de medición (precisión de 1 mm). Se ajustó 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 calculó utilizando la fórmula de Quetelet.

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

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 determina 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 realizan tres mediciones promediándose los valores de las dos últimas tomas.

Escala de medición: cuantitativa, continua.

Área de grasa abdominal total.

Definición conceptual: área de tejido adiposo contenido en la cavidad abdominal.

Definición operacional: área de grasa en el abdomen, delimitado por una línea trazada al interior de los músculos que rodean la pared abdominal.

Escala de medición: cuantitativa, continua.

Unidad de medición: centímetros cuadrados (cm²).



Área de grasa Visceral

Definición conceptual: es la cantidad de grasa que rodea las vísceras intraabdominales.

Definición operacional: se determina utilizando como límite anterior los músculos oblicuos y los cuerpos vertebrales como límite posterior.

Escala de medición: cuantitativa, continua.

Unidad de medición: centímetros cuadrados (cm²).

Área de grasa subcutánea abdominal

Definición conceptual: es el tejido adiposo localizado entre la piel y la parte externa de los músculos de la pared abdominal.

Definición operacional: se determinara restando el área de grasa visceral al área de grasa abdominal total.

Escala de medición: cuantitativa, continua.

Unidad de medición: centímetros cuadrados (cm²).

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.



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

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

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 por un método semiautomatizado de peroxidasa en el equipo Dimension de Siemens.

Escala de medición: cuantitativa, continua.



Colesterol LDL (C-LDL)

Definición conceptual: 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.

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 un método semiautomatizado de peroxidasa en el equipo Dimension de Siemens.

Escala de medición: cuantitativa, continua.

Glucemia

Definición conceptual: cantidad de glucosa circulante en plasma

Definición operacional: determinada mediante un método semiautomatizado con técnica peroxidasa en el equipo Dimension de Siemens.

Escala de medición: cuantitativa, continua.

Insulina

Definición conceptual: hormona que interviene en la regulación del metabolismo de carbohidratos

Definición operacional: concentración sérica de insulina en uU/ml determinada mediante quimioluminiscencia con analizador Inmulite.

Escala de medición: cuantitativa, continua



HOMA-IR

Definición conceptual: modelo homeostático para el estudio de resistencia a la insulina.

Está basado en los niveles de glucosa e insulina en ayuno.⁵¹

Definición operacional: $HOMA\ IR^{51} = \frac{Glucosa\ en\ ayuno\ (nmol/L) \times Insulina\ en\ ayuno\ (uU/ml)}{22.5}$

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).

Escala de medición: ordinal

Proteína transportadora de retinol (RBP4)

Definición conceptual: adipoquina producida en el tejido adiposo y activada por los macrófagos en el tejido adiposo, reduce la sensibilidad periférica y hepática a la insulina e incrementa la gluconeogénesis hepática a través de la activación de la fosfoenol piruvato carboxikinasa.

Definición operacional: concentración sérica de RBP4 en ng/ml determinada mediante ELISA.

Escala de medición: cuantitativa, continua.



Adiponectina de alto peso molecular

Definición conceptual: Hormona proteica producida exclusivamente por el tejido adiposo con acción anti-aterogénica y anti-inflamatoria.

Definición operacional: concentración sérica de adiponectina de alto peso molecular en mcg/ml determinada mediante ELISA.

Escala de medición: cuantitativa, continua.

Leptina

Definición conceptual: Hormona producida principalmente por el tejido adiposo que interviene en la saciedad, gasto energético y oxidación de ácidos grasos.

Definición operacional: concentración sérica de leptina en mcg/L determinada mediante ELISA

Escala de medición: cuantitativa, continua

Peso bajo al nacimiento

Definición operacional: peso ≤ 2500 gramos en un niño de término (38-40 SDG)

Escala de medición: nominal, dicotómica

Peso adecuado al nacimiento

Definición operacional: peso ≥ 3000 gramos y < 4000 en un niño de término (38-40 SDG)

Escala de medición: nominal, dicotómica



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 visceral entre niños obesos con PBN y niños obesos con PAN, para hipótesis de una cola con un alfa de 0.05 y un poder del 80%, fue calculado en base al estudio de Ibañez (42), con el programa STATA V.E 11.0, y con la fórmula para estimar diferencia de medias, obteniéndose un número de 40 pacientes por grupo.

Error estándar= DS/Raíz cuadrada del tamaño poblacional.

$$n = \frac{2(Z\alpha + Z\beta)^2 \times S^2}{d^2}$$

$$Z\alpha = 1.645$$

$$Z\beta = 0.842$$

$$S = 5.65$$

$$d = 10$$

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva (media y desviación estándar para variables continuas con distribución normal), y estadística no paramétrica (mediana y rango mínimo y máximo) para la distribución no semejante a la normal. Se utilizó prueba de ANOVA y prueba post hoc de Bonferroni para comparar las variables cualitativas como glucosa, insulina, perfil de lípidos, cantidad de grasa abdominal y adipocitocinas de los 3 grupos; para las variables cualitativas se usó χ^2 . Se realizó un análisis de regresión lineal múltiple para valorar la asociación y magnitud de la asociación entre el peso al nacimiento, la cantidad de grasa visceral y alteraciones metabólicas en niños obesos con PBN, PAN y niños eutróficos con PAN. La significancia estadística se consideró con una $p \leq 0.05$. El programa estadístico empleado fue STATA V.o 11.0

RESULTADOS

Características de los sujetos.

En la tabla 1 se muestran las características clínicas de los grupos estudiados. Se encontró que existe diferencia significativa en el peso al nacimiento entre el grupo de niños con obesidad y PBN y los niños con obesidad y PAN, así como con el grupo de eutróficos con PAN. La distribución del género, TAS y TAD fue similar en los tres grupos. Los niños con obesidad y PBN tuvieron mayor edad, así como peso y talla. Aunque el z score de IMC (IMCz), la cintura y el índice cintura:talla fueron similares entre los grupos de niños con obesidad, sí se muestra diferencia significativa con el grupo de eutróficos con PAN. La proporción del estadio de Tanner II en el grupo de niños con obesidad y PAN fue mayor. La presencia de acantosis en los grupos de niños con obesidad fue de 81.9% para el grupo con PBN y de 83% para el de PAN, sin embargo ésta fue más severa en el grupo de niños con obesidad y PBN.

Tabla 1. Características clínicas.

	Obesos PBN n=33	Obesos PAN n=41	Eutróficos PAN n=18	p
PAN (grs.)	2310.45 ± 157.54	3314.39 ± 291.12	3215.56 ± 225.97	< 0.001 ^{a b}
Sexo (H/M)	14 / 19	23 / 13	11 / 9	0.352
Edad (años)	10.97 ± 1.64	9.61 ± 1.92	9.62 ± 1.67	0.004 ^a
Peso (kg)	58.21 ± 14.23	49.50 ± 14.45	32.05 ± 7.36	< 0.001 ^{a b c}
Talla (m)	1.47 ± 0.13	1.39 ± 0.12	1.35 ± 0.10	0.003 ^{a b}
IMCz	1.92 ± 0.38	1.99 ± 0.36	0.21 ± 0.76	< 0.001 ^{b c}
Cintura (cm)	85.53 ± 9.03	80.93 ± 10.37	63.36 ± 6.11	< 0.001 ^{b c}
I.cintura:talla	0.58 ± 0.06	0.58 ± 0.05	0.46 ± 0.03	< 0.001 ^{b c}
TAS (mmHg)	99.20 ± 12.39	94.08 ± 10.40	93.51 ± 8.74	0.083
TAD (mmHg)	61.27 ± 6.99	60.75 ± 6.50	59.51 ± 8.03	0.709
Tanner I (%)	30.30	58.50	70.00	0.019
Acantosis				
Grado 1 (%)	15.20	29.30		<0.001
Grado 2 (%)	30.30	31.70		
Grado 3 (%)	36.40	22.00		

^a Obesos con PBN vs obesos PAN

^b Obesos PBN vs eutróficos PAN

^c Obesos PAN vs eutróficos PAN



En la tabla 2 se muestran los antecedentes y hábitos de los grupos. El antecedente de diabetes mellitus tipo 2, así como las horas de sueño fueron más frecuentes y en mayor cantidad en el grupo de niños con obesidad y PAN que en los niños con obesidad y PBN y eutróficos con PAN. En cuanto a porciones de carbohidratos por día se encontró que el grupo de niños obesos con PBN ingiere más porciones que los otros dos grupos (9.56 en el grupo Ob PBN vs. 8.34 en el grupo Ob PAN y 7.06 del grupo Eu PAN). El resto de los antecedentes fueron similares en los tres grupos.

Metabólicos

En el análisis bivariado se reporta que la glucosa e insulina basal, HOMA-IR, glucosa e insulina de 120 minutos fueron mayores en los niños con obesidad y PBN que en los niños con obesidad y PAN y eutróficos con PAN ($p= 0.054, < 0.001, < 0.001, 0.001, <0.001$ respectivamente). El análisis post hoc de Bonferroni reveló que existe diferencia significativa en la resistencia a la insulina (insulina basal, HOMA-IR, insulina 120 min y glucosa 120 min) entre los niños con obesidad y PBN y los niños con obesidad y PAN, así como entre los niños con obesidad y PBN y los niños eutróficos con PAN, sin mostrar diferencia significativa entre los niños con obesidad y PAN y los eutróficos con PAN (tabla 3).

En cuanto a C-HDL y triglicéridos no se encontró una diferencia significativa entre los niños con obesidad, pero sí la hubo entre los niños con obesidad de ambos grupos y el grupo de eutróficos con PAN. El colesterol total y C-LDL mostraron un nivel similar en los tres grupos.

El nivel de TGO prácticamente fue el mismo en los tres grupos y de relevancia se tiene que la concentración de TGP mostró diferencia significativa entre los niños con obesidad y PBN y eutróficos con PAN ($p= 0.029$).



Tabla 2. Antecedentes y hábitos de los grupos

	Obesos PBN n=33	Obesos PAN n=40	Eutróficos PAN n=18	p
Edad de inicio de obesidad (años)	4.56 ± 3.14	4.50 ± 2.28		0.924
Seno materno (meses)	4 (0-24)*	8 (0-24)*	6 (1-18)*	0.509
Ablactación (meses)	5.20 ± 1.27	5.20 ± 1.27	5.44 ± 1.40	0.640
AHF obesidad (%)	84.80	87.80	90.00	0.235
AHF DM2 (%)	78.80	82.50	55.00	0.025
AHF HTA (%)	81.80	66.60	90.00	0.124
AHF EVC (%)	21.20	15.30	25.00	0.541
Horas de sueño	9 (6-9)*	9 (7-11)*	9 (6-10)*	0.007 ^{a,c}
Horas de actividad física	3 (2-10)*	3 (0-12)*	3 (0-9)*	0.752
Horas de tv al día	2 (0-8)*	2 (1-5)*	2 (1-6)*	0.090
Bebidas azucaradas por semana (ml)	2564.06 ± 2165.24	2303.66 ± 1175.77	1752.78 ± 1042.27	0.075
Comida chatarra por semana (paquetes)	2.00 ± 1.46	2.17 ± 1.26	2.72 ± 1.99	0.364
Frutas por día (porciones)	2.28 ± 1.33	1.90 ± 0.94	1.94 ± 0.80	0.242
Verduras por día (porciones)	1.09 ± 0.93	1.15 ± 0.57	1.22 ± 0.88	0.375
Carbohidratos por día (porciones)	9.56 ± 4.19	8.34 ± 0.94	7.06 ± 1.47	0.005 ^b

Análisis por ANOVA para variables cuantitativas y χ^2 para variables cualitativas.

* valor mínimo y máximo

^a Obesos con PBN vs obesos PAN

^b Obesos PBN vs eutróficos PAN

^c Obesos PAN vs eutróficos PAN



Tabla 3. Comparación de Metabólicos entre grupos.

	OB PBN n=33	OB PAN n=41	p (t)	EU PAN n=18	p (ANOVA)
Glucosa basal (mg/dL)	93.33 ± 12.75	86.85 ± 8.82	0.086	88.50 ± 9.65	0.054 ^a
Insulina basal (uUI/mL)	14.10 ± 10.89	8.30 ± 7.19	0.003	4.36 ± 3.12	< 0.001 ^{a b}
HOMA	3.47 ± 3.09	1.76 ± 1.43	<0.001	0.99 ± 0.77	<0.001 ^{a b}
Glucosa 120 min (mg/dL)	115.39 ± 23.37	100.93 ± 15.39	0.011	96.72 ± 20.78	0.001 ^{a b}
Insulina 120 min (uUI/mL)	117.19 ± 95.96	54.99 ± 51.23	<0.001	25.23 ± 20.94	< 0.001 ^{a b}
Colesterol (mg/dL)	163.55 ± 32.23	160.29 ± 27.07	0.172	159.06 ± 32.81	0.848
C-HDL (mg/dL)	40.61 ± 8.76	39.85 ± 9.65	0.386	52.67 ± 19.49	0.001 ^{b c}
C- LDL (mg/dL)	100.70 ± 25.40	99.46 ± 27.69	0.992	93.82 ± 24.05	0.648
Trigliceridos (mg/dL)	129.55 ± 66.53	128.80 ± 88.63	0.495	66.89 ± 24.50	0.006 ^{b c}
TGO (U/L)	28.48 ± 13.61	27.12 ± 9.23	0.299	26.61 ± 4.03	0.779
TGP (U/L)	53.09 ± 33.34	46.29 ± 18.75	0.047	34.22 ± 6.28	0.029 ^b

^a Obesos con PBN vs obesos PAN

^b Obesos PBN vs eutróficos PAN

^c Obesos PAN vs eutróficos PAN

Adipocitocinas

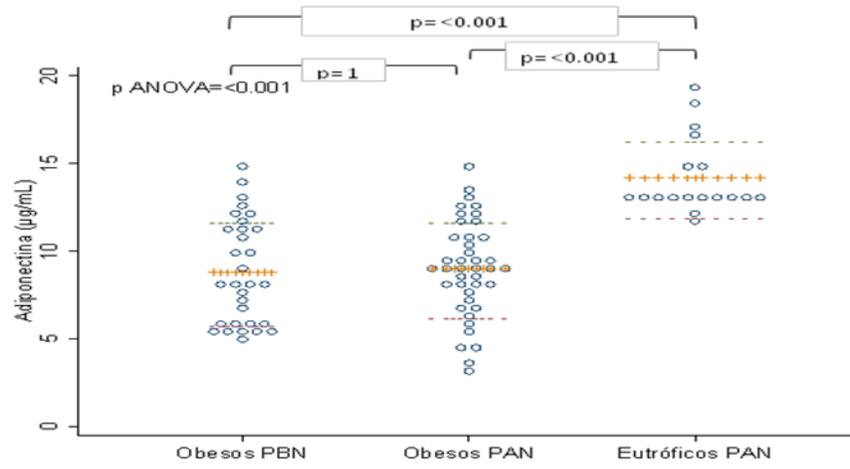
La adiponectina total y leptina no mostraron tener diferencias entre los grupos de niños con obesidad, sin embargo sí hubieron diferencias significativas entre ambos grupos de niños con obesidad y el grupo de eutróficos con PAN ($p = < 0.001$) (Gráfico 1. a,c).

Es relevante mencionar que se encontró diferencias en la adiponectina de alto peso molecular entre los grupos de niños con obesidad y PBN y PAN, así como con el grupo de eutróficos con PAN, no obstante entre los niños con obesidad y PAN y el de eutróficos con PAN no las hubo (Gráfico 1.b).

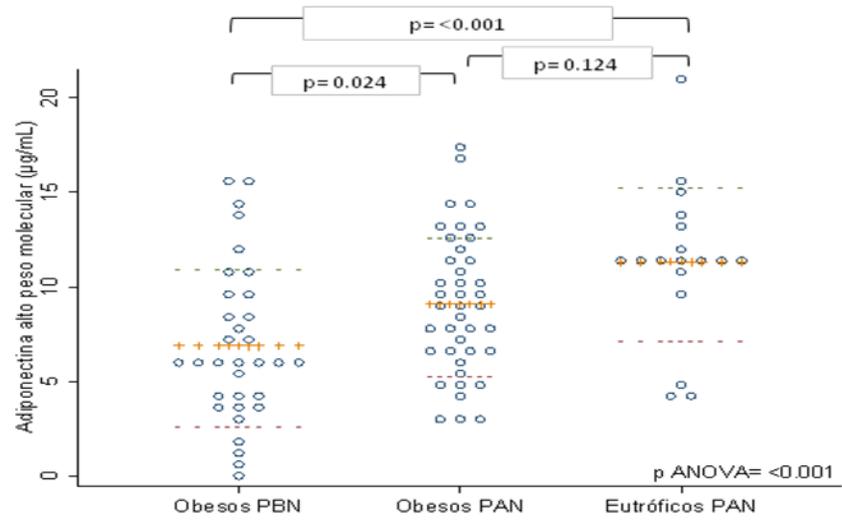
En cuanto a RBP-4 y PCR no existieron diferencias entre los tres grupos (Gráfico 1. d, e).



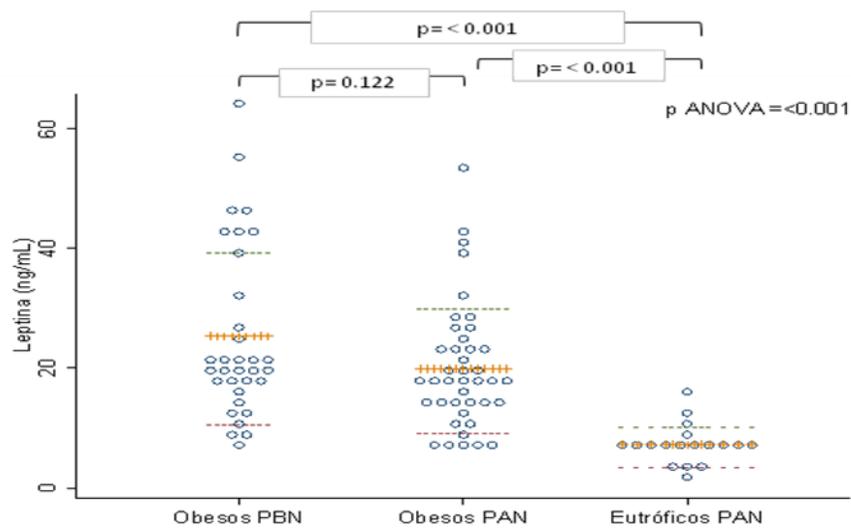
a)



b)

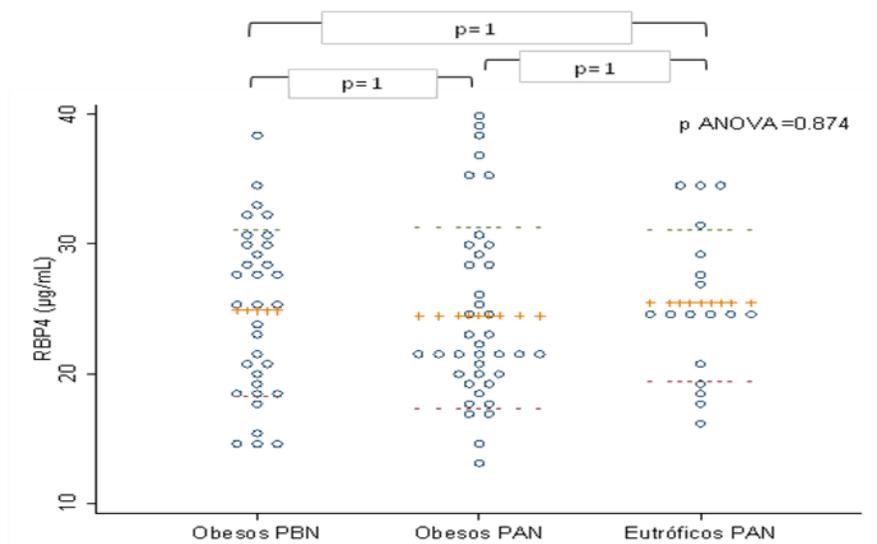


c)





d)



e)

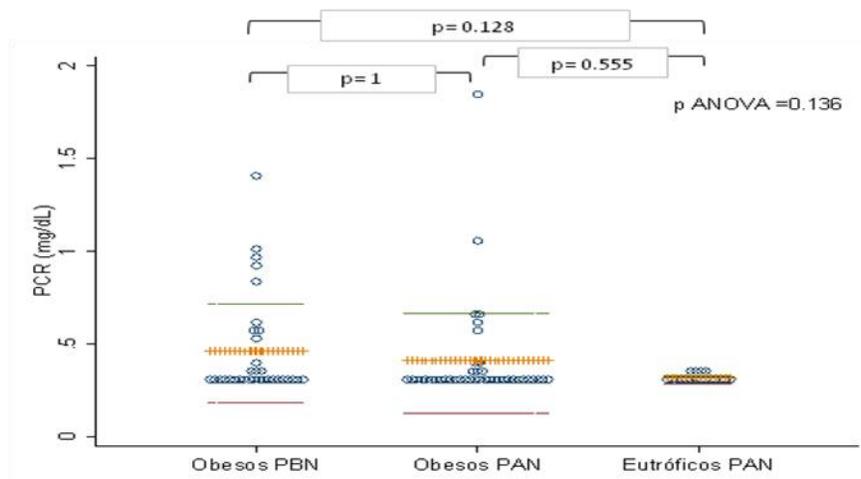
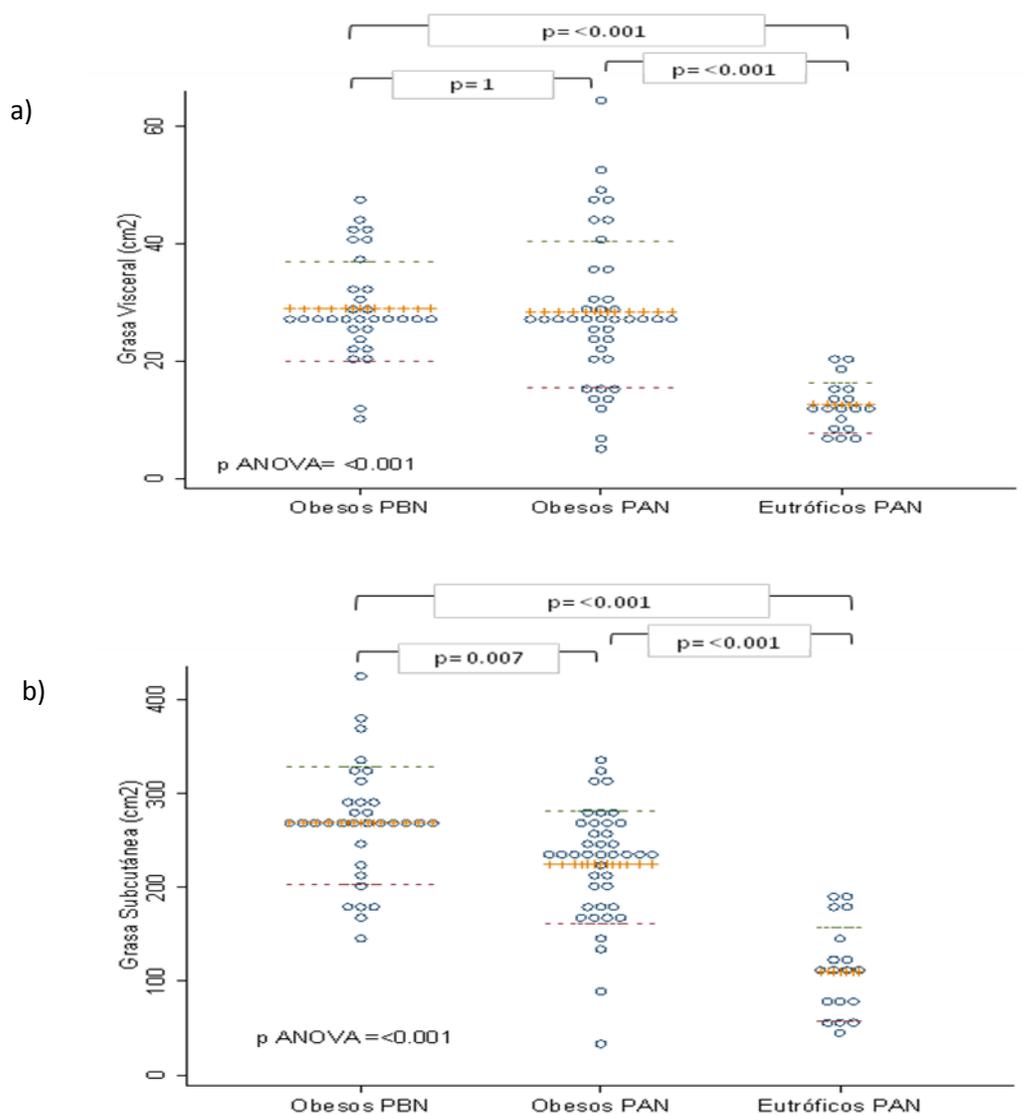


Grafico 1. a) Adiponectina total, b) Adiponectina de alto peso molecular, c) Leptina, d) RBP-4, e) PCR.



La distribución de la grasa abdominal mostró un patrón diferente al propuesto en nuestra hipótesis. La grasa visceral no mostró diferencia entre los grupos de niños con obesidad, pero sí entre los niños con obesidad en general y eutróficos con PAN. La grasa subcutánea y la grasa abdominal total sí mostraron diferencias entre los niños con obesidad con PBN y aquellos con PAN ($p=0.007$, $p=0.022$ respectivamente), así como también se encontró diferencia entre ambos grupos de niños con obesidad y los eutróficos con PAN ($p= < 0.001$) (Gráfico 2. a, b, c).



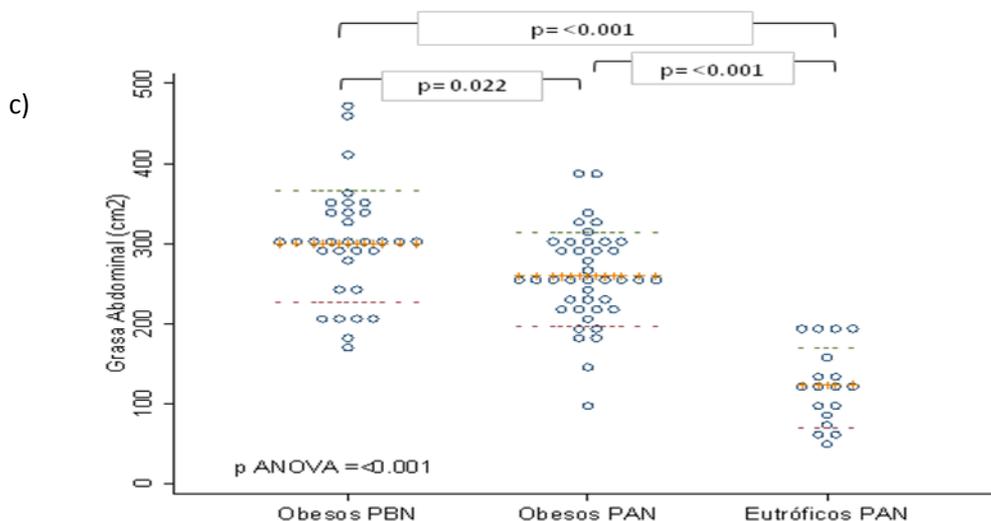


Grafico 2. a) Grasa visceral, b) Grasa subcutánea, c) Grasa abdominal.

En la tabla 4 se muestra análisis de regresión lineal múltiple muestra que los niños con obesidad con PBN tuvieron mayor nivel de glucosa e insulina basal, resistencia a la insulina medida por HOMA-IR, glucosa e insulina de 120 min. que los niños con obesidad y PAN y los niños eutróficos con PAN, ajustado por edad y sexo. (Tabla 4). Se indica también que los niños con obesidad y PBN tuvieron menos adiponectina total y más leptina que los niños eutróficos con PAN, así mismo reportan menos adiponectina de alto peso molecular que los niños con obesidad y PAN y los eutróficos con PAN. En cuanto a los hallazgos encontrados en cuanto a la distribución de la grasa abdominal; los niños con obesidad y PBN tuvieron más grasa subcutánea y más grasa abdominal total que los niños con obesidad con PAN y que los eutróficos con PAN. La grasa visceral solo se encontró en mayor cantidad en comparación con los niños eutróficos con PAN. En el grupo de niños con obesidad y PBN se reportó menor cantidad de C-HDL y niveles más altos de triglicéridos que el grupo de eutróficos con PAN.



Tabla 4. Asociación del PBN con factores de riesgo cardiometabólico

Variable	Ob PBN	Ob PAN	Eu PAN
Glucosa basal (mg/dL)			
B (IC 95%)	Grupo de referencia	-6.25 (-11.55; -0.94)	-4.87 (-11.39; 1.65)
p		0.022	0.142
R ²	0.034		
Glucosa 120 min. (mg/dL)			
B (IC 95%)	Grupo de referencia	-13.13 (-22.76; -3.50)	-18.00 (-29.84; -6.16)
p		0.008	0.003
R ²	0.139		
Insulina Basal (uUI/mL)			
B (IC 95%)	Grupo de referencia	-4.10 (-8.06; -0.134)	-8.01 (-12.89; -3.14)
P		0.043	0.002
R ²	0.193		
Insulina 120 min (uUI/mL)			
B (IC 95%)	Grupo de referencia	-54.87 (-87.85; -21.89)	-85.65 (-126.20; -45.09)
P		0.001	<0.001
R ²	0.230		
HOMA-IR			
B (IC 95%)	Grupo de referencia	-1.27 (-2.29; -0.25)	-2.04 (-3.30; -0.78)
P		0.015	0.002
R ²	0.199		
Adiponectina (µg/mL)			
B (IC 95%)	Grupo de referencia	0.79 (-2.28; 0.87)	0.97 (2.52; 6.40)
P		0.376	<0.001
R ²	0.264		
Adiponectina HMW (µg/mL)			
B (IC 95%)	Grupo de referencia	2.38 (0.43; 4.34)	4.62 (2.21; 7.02)
P		0.018	<0.001
R ²	0.114		
Leptina (ng/mL)			
B (IC 95%)	Grupo de referencia	-4.04 (-9.46; 1.37)	-16.51 (-23.17; -9.84)
P		0.141	<0.001
R ²	0.267		



Continúa tabla 4. Asociación del PBN con factores de riesgo cardiometabólico.

Variable	Ob PBN	Ob PAN	Eu PAN
RBP-4 (µg/mL)			
B (IC 95%)	Grupo de referencia	0.11 (-3.40; 3.63)	2.30 (-2.07; 6.59)
P		0.95	0.303
R ²	0.049		
PCR (mg/dL)			
B (IC 95%)	Grupo de referencia	-0.04 (-0.16; 0.078)	-0.14 (-0.28; 0.013)
P		0.487	0.075
R ²	0.003		
Colesterol total (mg/dL)			
B (IC 95%)	Grupo de referencia	-5.27 (-20.21; 9.66)	-6.41 (-24.77; 11.96)
P		0.485	0.49
R ²	0.020		
C-HDL (mg/dL)			
B (IC 95%)	Grupo de referencia	-2.37 (-8.13; 3.40)	10.00 (2.91; 17.09)
P		0.417	0.006
R ²	0.170		
C-LDL (mg/dL)			
B (IC 95%)	Grupo de referencia	-3.00 (-16.05; 10.03)	-9.00 (-25.00; 7.07)
P		0.648	0.27
R ²	0.019		
Trigliceridos (mg/dL)			
B (IC 95%)	Grupo de referencia	2.90 (-33.12; 38.92)	-59.00 (-103.24; -14.65)
P		0.873	0.01
R ²	0.076		
TAS (mmHg)			
B (IC 95%)	Grupo de referencia	-2.50 (-7.26; 2.26)	-3.90 (-9.76; 1.96)
P		0.3	0.19
R ²	0.242		
TAD (mmHg)			
B (IC 95%)	Grupo de referencia	1.04 (-2.24; 4.32)	-0.26 (-4.30; 3.77)
P		0.53	0.898
R ²	0.087		
Grasa visceral (cm²)			
B (IC 95%)	Grupo de referencia	-1.67 (-7.72; 4.39)	-17.60 (-25.04; -10.14)
P		0.586	<0.001
R ²	0.221		
Grasa subcutánea (cm²)			
B (IC 95%)	Grupo de referencia	-28.10 (-55.70; -0.40)	-141.40 (-175.38; -107.38)
P		0.047	<0.001
R ²	0.532		



**Grasa abdominal
(cm²)**

B (IC 95%)	Grupo de referencia	-25.84 (-55.13; 3.45)	-161.50 (-197.49; -125.45)
P		0.083	<0.001
R ²	0.552		

Ajustado por edad y género.

DISCUSIÓN

La obesidad es el resultado de cambios en la alimentación y en la actividad física que han perturbado el equilibrio de la ingesta calórica y el gasto energético (53). En el presente estudio encontramos diferencias en algunos hábitos de alimentación y en horas de sueño entre los niños con obesidad y los niños eutróficos, así como mayores concentraciones de insulina basal, insulina y glucosa a los 120 minutos, mayor índice de HOMA-RI, valores menores de adiponectina HMW y mayor cantidad de grasa subcutánea y grasa abdominal total comparados con los niños con obesidad y PAN, así como con los niños eutróficos con PAN.

Dentro de las características clínicas de los grupos estudiados se reportó una proporción de Tanner II mayor en el grupo de niños con obesidad y PBN, esta diferencia se explica debido a que este grupo tuvo mayor edad comparado con los otros dos grupos, sin embargo, el puntaje z de IMC fue similar entre los grupos de obesos y para ambos grupos fue mayor que en el grupo de no obesos. En este trabajo se buscaron conductas de riesgo como malos hábitos de alimentación y en la actividad física que fueran factores de riesgo para desarrollar obesidad; en nuestro estudio se encontró que los niños con obesidad y PAN tuvieron más horas de sueño que los niños con obesidad y PBN, así como los eutróficos con PAN y es interesante notar que entre estos dos últimos grupos el tiempo de sueño fue similar. También observamos que los niños con obesidad y PBN tuvieron mayor ingesta de carbohidratos que los niños eutróficos con PAN, pero no mayor que los niños con obesidad y PAN. Esto puede sugerir que el niño con PBN tiene una programación adversa que ante un ambiente no adecuado tiene más riesgo para desarrollar obesidad y sus comorbilidades. Si bien existen varios estudios epidemiológicos



que han demostrado que el origen de la obesidad es producido por ambientes adversos, existen algunos otros que no tienen resultados concluyentes, lo que sí se sabe es que un estilo de vida saludable es fundamental para reducir el riesgo de ECV (54). Por tanto, es fundamental mejorar el ambiente de los niños con PBN para evitar en lo posible el desarrollo de obesidad y sus comorbilidades, ya que en ambientes similares desarrollan más alteraciones incluso que los niños obesos con PAN.

En diversos estudios realizados en población pediátrica (47, 55) se ha encontrado la asociación del PBN con alteraciones metabólicas asociadas a RI. En nuestro estudio encontramos que los niños con obesidad y PBN tuvieron elevaciones en las concentraciones de insulina basal, glucosa e insulina a los 120 min y mayor HOMA-IR que los niños con obesidad y PAN, lo cual se traduce en una mayor RI que pudiera ser ocasionada por una programación metabólica adversa que se caracteriza por un menor aporte de nutrientes durante la etapa intrauterina a los órganos menos críticos para la supervivencia, tales como el páncreas, músculo esquelético e hígado, lo que produce disminución de la sensibilidad a la insulina y una reducción de la masa pancreática de células β (39); asimismo, el aporte inadecuado de nutrientes lleva a una resistencia periférica a la acción de la insulina, debido a una reducción permanente en los transportadores de glucosa en el músculo esquelético (52). Estas alteraciones predisponen a los individuos al desarrollo de alteraciones en el metabolismo de glucosa en etapas posteriores de la vida.

Otros hallazgos relevantes observados en nuestro estudio, fueron las alteraciones en el perfil de lípidos en los niños con obesidad, como concentraciones bajas de C-HDL, y elevación en C-LDL y triglicéridos, los cuales se asociaron con el z-score de IMC, pero no con el antecedente de PBN. Estos resultados, contrastan con lo reportado en el estudio de Rooij (46), en el cual se documentó que el PBN se asocia con la presencia de valores bajos de C-HDL e hipertrigliceridemia en la edad adulta. Sin embargo, en otros estudios realizados en población pediátrica (16, 56), se observaron resultados similares a los nuestros, lo cual podría ser explicado porque los individuos incluidos se encuentran en etapas tempranas de la vida, y en etapas posteriores con una mayor exposición a RI, podrían manifestarse las alteraciones en el metabolismo de lípidos que se observan en otros estudios que incluyen adultos con antecedente de PBN.



En niños con antecedente de PBN se ha reportado que las concentraciones de citocinas producidas en el tejido adiposo son diferentes a las de niños con PAN (50). En el presente estudio encontramos que los niños con obesidad tienen concentraciones menores de adiponectina, adiponectina HMW y valores mayores de leptina que los niños eutróficos con PAN. Asimismo, es importante resaltar que las concentraciones de adiponectina HMW fueron menores en niños con PBN que en los niños con PAN, independientemente de la obesidad. Estos hallazgos son importantes, ya que existen diversos estudios realizados en población adulta (31, 34) en los cuales se ha encontrado que a menores concentraciones de esta citocina que es anti-inflamatoria, anti-aterosclerótica y que incrementa la sensibilidad a la acción de la insulina, se incrementa el riesgo de presentar alteraciones en el metabolismo de glucosa y ECV. Por lo cual, nuestros resultados podrían sugerir que los niños con PBN presentan desde edad temprana alteraciones en la producción de adipocitocinas, independientemente de su ZIMC, lo cual podría ser el mecanismo potencial que explique la asociación entre la programación fetal y el mayor riesgo de alteraciones metabólicas y cardiovasculares en etapas posteriores. Con respecto a las concentraciones de leptina, estas fueron mayores en ambos grupos de niños con obesidad respecto a los niños eutróficos, no observándose diferencias de acuerdo al antecedente de PBN. Nuestros resultados son similares a otros obtenidos en población pediátrica, en los cuales se ha reportado que las concentraciones de leptina se asocian con el IMC, sin embargo difieren de otros estudios en los cuales se ha encontrado que las concentraciones de leptina son menores en los productos con PBN que en aquellos con PAN; sin embargo, cuando los niños con PBN presentan un crecimiento de recuperación exagerado, existe una tendencia a tener niveles mayores de leptina comparándolos con los de PAN (57). Una de las explicaciones posibles de nuestros hallazgos respecto a las concentraciones similares de leptina en niños con obesidad y PBN vs los niños con PAN, es la edad y el estadio puberal en el cual se encontraban los individuos al momento de nuestro estudio. Dado que la leptina es una hormona cuyas concentraciones varían dependiendo de la edad, género y estadio puberal, sería importante realizar estudios de seguimiento en los niños, para evaluar si las concentraciones de dicha citocina se modifican con la edad y se asocian con el antecedente de PBN.

La obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de alteraciones metabólicas y ECV; sin embargo es la obesidad abdominal la que se asocia con RI y sus comorbilidades (47, 55). El PBN se ha relacionado con un incremento en la ganancia de masa grasa y esto es



independiente del zIMC (58). Asimismo se ha demostrado que el tejido adiposo de individuos con PBN es disfuncional y esto se relaciona con alteraciones en el metabolismo de glucosa y lípidos, ocasionados por RI (35, 51). En nuestro estudio encontramos que los niños con obesidad y PBN tienen mayor cantidad de tejido adiposo abdominal y mayor cantidad de grasa subcutánea comparados con niños con obesidad o eutróficos con PAN, sin embargo no observamos diferencias en la cantidad de grasa visceral entre los grupos de estudio. Algunos estudios realizados en población pediátrica española han reportado que los niños prepúberes con antecedente de PBN pero sin obesidad, tienen mayor cantidad de tejido adiposo visceral que aquellos niños con PAN (42, 50, 59). Las diferencias respecto a lo encontrado en nuestro estudio, podrían ser explicadas por el hecho de que aunque en población pediátrica eutrófica predomine la grasa visceral en niños con antecedente de PBN vs PAN, los niños con obesidad y PBN podrían incrementar la grasa subcutánea en edades prepuberales y con el paso del tiempo, la influencia de los esteroides sexuales e IGF-1 y la RI fisiológica que se presentan durante la pubertad, la capacidad de almacenamiento del tejido adiposo subcutáneo puede excederse y entonces desviarse la acumulación de la grasa al compartimento visceral y a sitios ectópicos como el hígado y el músculo esquelético (60).

Asimismo, es importante enfatizar que la distribución de la grasa a nivel abdominal tiene diferencias importantes de acuerdo al origen étnico (61), y dichas diferencias pueden ser observadas desde la infancia y adolescencia (16-17). Se ha reportado que los adolescentes afroamericanos tienen menor cantidad de grasa visceral y mayor cantidad de grasa subcutánea, comparados con adolescentes caucásicos; sin embargo las alteraciones metabólicas que presentan los adolescentes afroamericanos son mayores y se asocian a una mayor cantidad de tejido adiposo subcutáneo. En los niños incluidos en nuestro estudio, encontramos que los niños con PBN tuvieron mayores cantidades de grasa subcutánea comparados con aquellos de PAN y esto fue independiente de la obesidad, lo cual podría estar asociado a la programación in útero del tejido adiposo, ya que de acuerdo a la teoría de Barker del “fenotipo ahorrador”, la pobre nutrición in útero ocasionaría cambios en la expresión de diversos genes, los cuales podrían ser factores asociados a un crecimiento de recuperación acelerado y un ambiente obesogénico, lo cual ocasionaría alteraciones no solo en la distribución del tejido adiposo abdominal, si no en su funcionamiento.



Con los resultados de nuestro estudio surgen nuevas preguntas como: ¿existe un cambio en la distribución de la grasa abdominal durante o posterior al desarrollo de la pubertad en niños con obesidad y PBN?, así como ¿los cambios en la distribución de grasa abdominal se asocian con cambios adversos en el perfil cardiometabólico en niños con antecedente de PBN? Para lo cual se debe diseñar estudios de seguimiento a largo plazo, así como estudios de intervención en esta población.

FORTALEZAS

Dentro de las principales fortalezas de nuestro estudio se encuentran la medición objetiva de la grasa abdominal a través de estudio de resonancia magnética, el cual además de permitir una medición precisa no solo del tejido adiposo total, si no de sus compartimentos visceral y subcutáneo, está libre de radiación.

LIMITACIONES

Dada su naturaleza transversal, en nuestro estudio no se pueden evaluar relaciones causales, solamente podemos ver asociaciones entre el PBN y alteraciones metabólicas, así como con distribución de la grasa abdominal. Asimismo, hubiera sido importante el evaluar no solamente la distribución de tejido adiposo abdominal, si no la composición corporal, para evaluar la cantidad de masa magra que también se afecta por la programación fetal adversa e niños con PBN.

En el presente estudio no se contempló al grupo de eutróficos con PBN para evaluar todo el espectro del PBN y así poder evaluar sus consecuencias.

Por otro lado es importante mencionar que pudimos haber incurrido en sesgo de selección, ya que el hospital infantil de México Federico Gómez es un hospital de concentración en donde la población cautiva puede tener más factores de riesgo o padecer ya una enfermedad, así mismo la dificultad de encontrar en esta institución población sana como grupo de referencia.



CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados reportados, las alteraciones metabólicas como la RI, menor concentración de adiponectina HWM y el mayor acúmulo de tejido adiposo abdominal, tanto subcutáneo como total parecen deberse al PBN, mientras que las alteraciones en las concentraciones de lípidos como menor C-HDL y mayores concentraciones de triglicéridos, así como el perfil adverso en las adipocitocinas en general parecen ser por la obesidad per se.

Existen dos posibles confusores en este trabajo, la obesidad y los hábitos y costumbres, que no permiten de primera intención valorar el efecto del PBN, sin embargo, cuando la obesidad se presenta en el contexto de PBN, esta parece tener efectos más deletéreos sobre el perfil metabólico desde etapas tempranas de la vida.

Habiendo identificado las consecuencias de la obesidad y del PBN, se deben de generar estrategias de tratamiento para evitar los desenlaces desfavorables. Es imperativo realizar un adecuado control prenatal para disminuir el número de nacimientos con PBN, así como identificar a las madres con riesgo de tener productos con PBN para que se eduque a la familia sobre hábitos y conductas saludables, ofreciendo ambientes menos obesogénicos y así disminuir el desarrollo de alteraciones relacionadas a RI y comorbilidades asociadas, como alteraciones en el metabolismo de glucosa, dislipidemias, HTA y ECV en etapas posteriores de la vida.



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, Kowar B, Nahas ME. Obesity and diabetes in the developing world. A growing challenge. *N Engl J Med*. 2007;356:213-5.
4. 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. Cuernavaca Morelos México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2006.
5. Gutiérrez JP R-DJ, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, Romero-Martínez M H-ÁM, editors. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX); 2012.
6. Kipping RR, Jago R, Lawlor DA. Obesity in children. Part 1: Epidemiology, measurement, risk factors, and screening *BMJ*. 2008;337:1824.
7. Stein AD, Lumey LH. The relationship between maternal and offspring birth weights after maternal prenatal famine exposure: the Dutch Famine Birth Cohort Study. *Hum Biol*. 2000;72:641-54.
8. Ravelli G-P, Stein ZA, Susser MW. Obesity in Young Men after Famine Exposure in Utero and Early Infancy. *N Engl J Med*. 1976;295(7):349-53.
9. Gale CR, Martyn CN, Kellingray S, Eastell R, Cooper C. Intrauterine Programming of Adult Body Composition. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 January 1, 2001;86(1):267-72.
10. McKeigue PM, Lithell HO, Leon DA. Glucose tolerance and resistance to insulin-stimulated glucose uptake in men aged 70 years in relation to size at birth. *Diabetologia*. 1998;41(10):1133-8.
11. Kensara OA, Wootton SA, Phillips DI, Patel M, Jackson AA, Elia M. Fetal programming of body composition: relation between birth weight and body composition measured with dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometric methods in older Englishmen. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2005 November 1, 2005;82(5):980-7.
12. Medina-Bravo P M-SR, Rosas-Fernandez P, Galvan-Duarte R, Velazquez-Lopez RL, Torres-Tamayo M. Decrease in Serum Adiponectin Levels Associated with Visceral Fat Accumulation Independent of Pubertal Stage in Children and Adolescents. *Archives of Medical Research*. 2011;42:115-21.
13. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*. 2000;106:473-81.
14. Lebovitz HE, Banerji MA. Point: Visceral Adiposity Is Causally Related to Insulin Resistance. *Diabetes Care*. 2005 2322-2325;28(9).
15. Carroll JF, Chiapa AL, Rodriguez M, Phelps DR, Cardarelli KM, Vishwanatha JK, et al. Visceral Fat, Waist Circumference, and BMI: Impact of Race/ethnicity. *Obesity*. 2008;16(3):600.
16. Asayama K, Dobashi K, Hayashibe H, Kodera K, Uchida N, Nakane T, et al. Threshold values of visceral fat measures and their anthropometric alternatives for metabolic derangement in Japanese obese boys. *International Journal of Obesity*. 2002;26:208-13.
17. Liska D, Dufour S, Zern TL, Taksali S, Calí AMG, Dziura J, et al. Interethnic Differences in Muscle, Liver and Abdominal Fat Partitioning in Obese Adolescents. *PLoS ONE*. 2007;2(6):e569.



18. Janssen I HS, Allison DB, Kotler DP, Ross R. Body mass index and waist circumference independently contribute to the prediction of nonabdominal, abdominal subcutaneous and visceral fat. *Am J Clin Nutr.* 2002;75:683–8.
19. Vander Kooy K SJ. Techniques for the measurement of visceral fat: a practical guide. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993;17:187 – 96.
20. He Q HM, Thornton J, Wang J, Pierson RN Jr, Heshka S, Gallagher D. Sex-specific fat distribution is not linear across pubertal groups in a multiethnic study. . **Obes Res** 2004;12:725–33.
21. E. S. Visceral adipose tissue in children and adolescents: a review. *Nutr Res Rev.* 2009;22:137-47.
22. Freedman DS KL, Serdula MK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Relation of age at menarche to race, time period and anthropometric dimensions: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics.* 2002;110:e43.
23. Lovejoy JC dIBJ, Klemperer M, Tulley R. Abdominal fat distribution and metabolic risk factors: effects of race. *Metabolism.* 1996;45:1119–24.
24. Kanaley JA GI, Tillapaugh-Fay G, Nappi JS, Ploutz-Snyder LL. Racial differences in subcutaneous and visceral fat distribution in postmenopausal black and white women. *Metabolism.* 2003;52:186–91.
25. Clos TWD. “Function of C-reactive protein” *Annals of Medicine* 2000;32(4):274–8.
26. Boutsikou T. MG, Kyriakakou M., Margeli A, Hassiakos D., Papassotiriou I., Kanaka-Gantenbein C., Iamitsi-Puchner M. Circulating Levels of Inflammatory Markers in Intrauterine Growth Restriction. *Mediators of Inflammation.* 2010:1-7.
27. Alkharfy KM A-DN, Vanhoutte PM, Krishnaswamy S, Xu A. Serum Retinol-Binding Protein 4 as a Marker for Cardiovascular Disease in Women. *PLoS ONE.* 2012;7(10):1-8.
28. Zulet MA PB, Navarro C, Martí A, Martínez JA. Biomarcadores del estado inflamatorio: nexo de unión con la obesidad y complicaciones asociadas. *Nutr Hosp.* 2007;22(5):511-27.
29. Briana DD, Iamitsi-Puchner A. The role of adipocytokines in fetal growth. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2010;1205(1):82-7.
30. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocrine reviews.* 2005;26(3):439-51.
31. Punthakee Z, Delvin EE, O’Loughlin J, Paradis G, Levy E, Platt RW, et al. Adiponectin, Adiposity, and Insulin Resistance in Children and Adolescents. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2006;91:2119-25.
32. Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, Czernichow P, Levy-Marchal C. Low serum adiponectin levels in subjects born small for gestational age: impact on insulin sensitivity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2005;30(1):83-7.
33. Araki S DK, Kubo K , Asayama K , Shirahata A. High molecular weight, rather than total, adiponectin levels better reflect metabolic abnormalities associated with childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:5113–6.
34. Giuseppe Murdolo BN, Federica Celi, Miranda Donati, Vittorio Bini, Francesco Papi, Gabi Gornitzka, Serena Castellani, Michael Roden, Adriano Falorni, Christian Herder, Alberto Falorni. Inflammatory Adipokines, High Molecular Weight Adiponectin, and Insulin Resistance : A Population-Based Survey in Prepubertal Schoolchildren. *PLoS ONE.* 2011;6(2):1-10.
35. Rader D.J. “Effect of insulin resistance, dyslipidemia, and intra-abdominal adiposity on the development of cardio-vascular disease and diabetes mellitus,”. *American Journal of Medicine.* 2007;120(3):12-8.
36. Gallagher EJ LD, Karnieli E. The metabolic syndrome--from insulin resistance to obesity and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37(3):559-79.



37. Guerci B, Böhme P, Kearney-Schwartz A, Zannad F, Drouin P. Endothelial dysfunction and type 2 diabetes. Part 2: altered endothelial function and the effects of treatments in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab.* 2001;27:436-47.
38. Hansel B, Giral P, Nobecourt E, Chantepie S, Bruckert E, Chapman MJ, et al. Metabolic Syndrome Is Associated with Elevated Oxidative Stress and Dysfunctional Dense High-Density Lipoprotein Particles Displaying Impaired Antioxidative Activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 October 1, 2004;89(10):4963-71.
39. Hyatt MA, Gardner DS, Sebert S, Wilson V, Davidson N, Nigmatullina Y, et al. Suboptimal maternal nutrition, during early fetal liver development, promotes lipid accumulation in the liver of obese offspring. *Reproduction.* 2011 January 1, 2011;141(1):119-26.
40. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia.* 1992;35:595-601.
41. Hales CN, Barker DJP. The thrifty phenotype hypothesis. *British Medical Bulletin.* 2001 November 1, 2001;60(1):5-20.
42. Ibañez L, Lopez-Bermejo A, Diaz M, Marcos MV, Casano P, de Zegher F. Abdominal Fat Partitioning and High-Molecular-Weight Adiponectin in Short Children Born Small for Gestational Age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 March 1, 2009;94(3):1049-52.
43. Yajnik CS. Early Life Origins of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes in India and Other Asian Countries. *The Journal of Nutrition.* 2004;134(1):205-10.
44. Southam L, Soranzo N, Montgomery S, Frayling T, McCarthy M, Barroso I, et al. Is the thrifty genotype hypothesis supported by evidence based on confirmed type 2 diabetes- and obesity-susceptibility variants? *Diabetologia.* 2009;52(9):1846-51.
45. Claris O, Beltrand J, Levy-Marchal C. Consequences of Intrauterine Growth and Early Neonatal Catch-Up Growth. *Seminars in perinatology.* 34(3):207-10.
46. de Rooij SR, Painter RC, Holleman F, Bossuyt PM, Roseboom TJ. The metabolic syndrome in adults prenatally exposed to the Dutch famine. *Am J Clin Nutr.* 2007 Oct;86(4):1219-24.
47. Chiavaroli V, Giannini C, D'Adamo E, de Giorgis T, Chiarelli F, Mohn A. Insulin resistance and oxidative stress in children born small and large for gestational age. *Pediatrics.* 2009 Aug;124(2):695-702.
48. Brufani C FD, Giordano U, Tozzi AE, Babetti F. et al. Metabolic Syndrome in Italian Obese Children and Adolescents: Stronger Association with Central Fat Depot than with Insulin Sensitivity and Birth Weight. *International Journal of Hypertension.* 2011:1-6.
49. Keochik A CE, Maceiras M, Aspres N, Mazza CS. . Marcadores tempranos de riesgo de síndrome metabólico en niños prepúberes con y sin antecedente de restricción de crecimiento intrauterino. *Arch Argent Pediatr* 2010;108(1):10-6.
50. Ibañez L L-BA, Suarez L, Marcos MV, Diaz M et al. Visceral Adiposity without Overweight in Children Born Small for Gestational Age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(6):2079-83.
51. Labayen I RJ, Rodriguez GV, Turck D, Rodriguez G, Meirhaeghe A, et al. Early Life Programming of Abdominal Adiposity in Adolescence: The HELENA Study. *Diabetes Care.* 2009;32:2120-2.
52. Flores-Huerta S K-KM, Muñoz-Hernández O. Physical growth and nutritional status of Mexican infants from newborn to two years of age. *Salud Publica Mex.* 2012;54(supl 1):S82-S9.
53. Committee BSatE. Expert Committee Recommendations Regarding the Prevention, Assessment, and Treatment of Child and Adolescent Overweight and Obesity: Summary Report *Pediatrics.* 2008;120:S164-S92.
54. Heather I. Katcher PD, Alison M. Hill, Ph Da, Julie L G. Lanford, Janey S et al Yoo, . Lifestyle Approaches and Dietary Strategies of Low LDL-Cholesterol and Triglycerides and Raise e. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2009;38:45-78.



55. Santosh K. Bhargava MD, Harshpal Singh Sachdev, M.D., Caroline H.D. Fall, D.M., Clive Osmond, Ph.D., Ramakrishnan Lakshmy, Ph.D., David J.P. Barker, Ph.D., Sushant K. Dey Biswas, M.Stat., Siddharth Ramji, M.D., Dorairaj Prabhakaran, D.M., and Kolli Srinath Reddy, D.M. Relation of Serial Changes in Childhood Body-Mass Index to Impaired Glucose Tolerance in Young Adulthood. *N Engl J Med.* 2004;350(9):865-75.
56. Krochik A CE, Maceiras M, Aspres N, Mazza CS. . Marcadores tempranos de riesgo de síndrome metabólico en niños prepúberes con y sin antecedente de restricción de crecimiento intrauterino. *Arch Argent Pediatr* 2010;108(1):10-6.
57. Miras M, Ochetti M, Martín S, Silvano L, Sobrero G, Castro L, et al. Serum levels of adiponectin and leptin in children born small for gestational age: relation to insulin sensitivity parameters. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010;23:463-71.
58. Labayen I RJ, Ortega F et al. Insulin sensitivity at childhood predicts changes in total and central adiposity over a 6- year period. . *International Journal of Obesity* 2011;35:1284–8.
59. Ibañez L, Lopez-Bermejo A, Diaz M, Suarez L, de Zegher F. Low-Birth Weight Children Develop Lower Sex Hormone Binding Globulin and Higher Dehydroepiandrosterone Sulfate Levels and Aggravate their Visceral Adiposity and Hypoadiponectinemia between Six and Eight Years of Age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 October 1, 2009;94(10):3696-9.
60. Wildman P JI, Khan UI, Thurston R, Barinas-Mitchell E, Khoudary SR, Everson-Rose S, lauskaite RK, Matthews KA, Sutton-Tyrrell K. Subcutaneous adipose tissue in relation to subclinical atherosclerosis and cardiometabolic risk factors in midlife women. *Am J Clin Nutr Res Rev.* 2011;93:719–26.
61. Julie-Anne Nazare JDS, Anne-Laure Borel, Steven M Haffner, Beverley Balkau, Robert Ross, Christine Massien,, Natalie Alméras aJ-PD. Ethnic influences on the relations between abdominal subcutaneous and visceral adiposity, liver fat, and cardiometabolic risk profile: the International Study of Prediction of Intra-Abdominal Adiposity and Its Relationship With Cardiometabolic Risk/Intra-Abdominal Adiposity. *Am J Clin Nutr.* 2012;96:714–26.



ANEXO 1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Carta de Consentimiento para Participar en un Estudio de Investigación *HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ*

ASOCIACION DE PESO BAJO AL NACIMIENTO CON LA GRASA VISCERAL Y ALTERACIONES METABOLICAS EN NIÑOS CON OBESIDAD

El propósito de esta carta de consentimiento es darle la información necesaria para que usted y su hijo(a) decidan la participación en el estudio.

Investigador Principal: Dra. Patricia Guadalupe Medina Bravo

Propósito del estudio: Se le ha pedido a su hijo (a) participar en una investigación que se está realizando en niños con obesidad, para encontrar como la cantidad de grasa que se acumula en el abdomen se relaciona con el peso al nacimiento de su hijo, además de estudiar si hay relación entre el peso al nacimiento y aumento de las grasas de la sangre (dislipidemia), aumento de la presión arterial (hipertensión arterial) y riesgo de infartos a edades jóvenes. El estudio consiste en determinar la cantidad de grasa acumulada en el abdomen de su hijo y los niveles de diversas sustancias en su organismo.

Procedimientos del estudio: Si usted acepta que su hijo participe en el estudio, deberá acudir en una ocasión para que se tomen muestras de sangre en ayuno. Una muestra de sangre será utilizada para medir las grasas en la sangre (colesterol, triglicéridos, lipoproteínas de alta densidad que es considerado como colesterol protector o bueno y el colesterol de baja densidad, considerado como el colesterol malo y adipocitocinas, que son moléculas que indican el riesgo de que la grasa se adhiera a la pared de los vasos sanguíneos (aterosclerosis).

Posteriormente, será valorado por un médico, que le preguntará a usted y su hijo sobre sus antecedentes familiares de importancia, su alimentación y actividades relacionadas con el ejercicio. Uno de los investigadores le realizará a su hijo un examen clínico y le tomará su peso, estatura, presión y medición de su cintura. En una cita posterior se le realizará un estudio de resonancia magnética, el cual consistirá en tomar una imagen del abdomen de u hijo por medio de un resonador, esto es en un aparato que cuenta con una camilla en la que se acostará, le pedirán que respire profundo y aguante la respiracion unos segundos y escuchará un sonido, en ese momento es cuando tomaran una imagen de su abdomen, es como una foto del interior de su panzita, este procedmiento durará cerca de 15 minutos. Usted podrá permanecer con el durante el estudio.



Riesgos del estudio. Los riesgos de este estudio surgen de la necesidad de obtener muestras de sangre. Las punciones venosas pueden causar incomodidad local y posiblemente moretones. La extracción de muestras de sangre puede causar ligero mareo o vértigo que puede remediarse con bajar la cabeza y alzar las piernas. La realización del estudio de resonancia magnética nuclear es una forma de medir la cantidad de grasas acumulada en el abdomen, pero no implica radiación.

Beneficios del estudio: Puede haber varios beneficios para su hijo(a) por su participación con este estudio. La identificación de presión alta, alteraciones de los niveles de azúcar o de las grasas en la sangre (dislipidemias) o de alguna otra alteración servirá para que su hijo reciba un manejo adecuado y le permitirá a los médicos valorar el inicio de tratamiento para controlar y evitar que sigan evolucionando esas alteraciones.

Costos: La participación en este estudio no tiene ningún costo para usted y su hijo(a).

Compensación: Por participar en este estudio usted y su hijo(a) no recibirán ninguna compensación monetaria.

Confidencialidad: Los resultados de los estudios realizados a su hijo les serán proporcionados dos semanas después de que sea extraída la muestra de sangre. Algunas determinaciones que serán realizadas posteriormente y los resultados serán mantenidos en archivos confidenciales de los investigadores principales.

La participación es voluntaria: La participación de su hijo(a) en este estudio es voluntaria. Pueden hacer cualquier pregunta relacionada con este estudio y tienen derecho a obtener respuestas adecuadas. Su hijo(a) puede abandonar o terminar este estudio en cualquier momento. Si su hijo(a) decide abandonar el estudio, ésto no será obstáculo para ningún tratamiento que esté recibiendo o tenga que recibir, y no afectará sus consultas médicas actuales o futuras en los servicios que ofrece el Hospital Infantil de México Federico Gómez..

Preguntas: Usted puede ponerse en contacto con la Dra. Patricia Guadalupe Medina Bravo al teléfono 5228-9917, extensión 2167 si tiene alguna pregunta relacionada con la participación en esta investigación.

Asegurese de firmar esta carta hasta que haya usted entendido el estudio y resuelto sus dudas con el investigador responsable del estudio.

Nombre del menor con letra de molde: _____



Firma: _____

Fecha: _____

Madre (Padre)

Nombre y firma

Fecha:

Testigo:

Nombre y firma

Fecha:

Investigador:

Dra. Patricia Guadalupe Medina Bravo

Fecha

Departamento de Endocrinología

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dr. Márquez No 162. Colonia Doctores. Delegación Cuauhtémoc. C.P. 03020

Teléfono 5228-9917 Extensión 2167



ANEXO 2. CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO

Carta de Asentimiento para participar en un estudio de investigación

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

ASOCIACION DE PESO BAJO AL NACIMIENTO CON LA GRASA VISCERAL Y ALTERACIONES METABOLICAS EN NIÑOS CON OBESIDAD

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez estamos realizando un estudio de investigación en niños con obesidad. El realizar estudios de investigación es una forma de aprender más sobre las enfermedades. Te estamos invitando a participar en este estudio, en el cual investigaremos si existe relación entre el peso que tuviste cuando naciste y la cantidad de grasa que hay a nivel de tu abdomen.

Procedimientos del estudio: si decides participar en el estudio, deberá asistir a la consulta externa de endocrinología para que se te tomen muestras de sangre en ayuno en la primera cita. Una muestra de sangre será utilizada para medir las grasas en la sangre (colesterol, triglicéridos, colesterol de lipoproteínas de alta y baja densidad). Posteriormente serás revisado por un médico, para que contestes algunas preguntas acerca de tus antecedentes familiares de importancia, alimentación y actividades relacionadas con el ejercicio. Uno de los investigadores te realizará un examen físico y te medirá tu peso, estatura, presión arterial y cintura. . En una cita posterior se le realizará un estudio de resonancia magnética, el cual consistirá en tomar una imagen de tu abdomen por medio de un resonador, esto es en un aparato que cuenta con una camilla en la que te acostarás, te pedirán que respires profundo y aguantes la respiración unos segundos y escucharás un sonido, en ese momento es cuando tomarán una imagen de tu abdomen, es como una foto del interior de tu panzita, este procedimiento durará cerca de 15 minutos.

Los riesgos de este estudio están dados porque se necesita tomar muestras de sangre mediante la realización de una punción en la vena del antebrazo, lo cual puede ser doloroso o causarte moretones.

Este estudio nos proporcionará más conocimientos acerca de la obesidad, los cuales podemos utilizar para transmitirlos a otros médicos y ayudar a otros adolescentes que padezcan la misma enfermedad. Además, si encontramos alguna alteración en las grasas de tu sangre recibirás el tratamiento adecuado para controlar y evitar que sigan evolucionando esas alteraciones.



Cuando hayamos terminado el estudio escribiremos un reporte sobre los resultados y lo que hemos aprendido. En este reporte no aparecerá tu nombre y nadie sabrá que participaste en el estudio. Puedes preguntar todas las dudas que tengas en cualquier momento y eres libre de participar o no según sea tu deseo. Nosotros seguiremos dándote la atención con mucho gusto.

Si decides participar en el estudio escribe tu nombre y firma

Estoy de acuerdo en participar Sí _____ No_____

Nombre con letra de molde: _____

Firma: _____ Fecha: _____

Testigo 1

Nombre con letra de molde: _____

Firma: _____ Fecha: _____

Testigo 2

Nombre con letra de molde: _____

Firma: _____ Fecha: _____

Dra. Patricia Guadalupe Medina Bravo _____

Fecha _____

Investigador responsable

Departamento de Endocrinología

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dr. Márquez # 62. Col. Doctores. Delegación Cuauhtémoc. CP 06720. México DF.

Teléfono: (55) 52 28 99 17 Ext. 2167



ANEXO 3. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO EN NIÑOS SANOS

Carta de Consentimiento para Participar en un Estudio de Investigación *HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ*

ASOCIACION DE PESO BAJO AL NACIMIENTO CON LA GRASA VISCERAL Y ALTERACIONES METABOLICAS EN NIÑOS CON OBESIDAD

El propósito de esta carta de consentimiento es darle la información necesaria para que usted y su hijo(a) decidan la participación en el estudio.

Investigador Principal: Dra. Patricia Guadalupe Medina Bravo

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez estamos realizando un estudio de investigación en niños con obesidad. El realizar estudios de investigación es una forma de aprender más sobre las enfermedades. Existe mucha información que hasta el momento se desconoce, es por eso que se le ha pedido a su hijo (a) participar en este estudio, en el cual investigaremos si existe relación entre su peso al nacimiento y la cantidad de grasa abdominal. Sabemos que su hijo es una persona sana, pero su participación nos ayudará conocer algunos valores normales de algunas sustancias en su organismo y la cantidad de grasa abdominal que puede considerarse normal en niños de su edad.

Procedimientos del estudio: Si usted acepta que su hijo participe en el estudio, deberá acudir en una ocasión para que se tomen muestras de sangre en ayuno. Una muestra de sangre será utilizada para medir las grasas en la sangre (colesterol, triglicéridos, lipoproteínas de alta densidad que es considerado como colesterol protector o bueno y el colesterol de baja densidad, considerado como el colesterol malo y adipocitocinas, que son moléculas que indican el riesgo de que la grasa se adhiera a la pared de los vasos sanguíneos (aterosclerosis).

Posteriormente, será valorado por un médico, que le preguntará a usted y su hijo sobre sus antecedentes familiares de importancia, su alimentación y actividades relacionadas con el ejercicio. Uno de los investigadores le realizará a su hijo un examen clínico y le tomará su peso, estatura, presión y medición de su cintura. En una cita posterior se le realizará un estudio de resonancia magnética, el cual consistirá en tomar una imagen del abdomen de u hijo por medio de un resonador, esto es en un aparato que cuenta con una camilla en la que se acostará, le pedirán que respire profundo y aguante la respiracion unos segundos y escuchará un sonido, en ese momento es cuando tomaran una imagen de su abdomen, es como una foto del interior de su panzita, este procedmiento durará cerca de 15 minutos. Usted podrá permanecer con el durante el estudio.



Riesgos del estudio. Los riesgos de este estudio surgen de la necesidad de obtener muestras de sangre. Las punciones venosas pueden causar incomodidad local y posiblemente moretones. La extracción de muestras de sangre puede causar ligero mareo o vértigo que puede remediarse con bajar la cabeza y alzar las piernas. La realización del estudio de resonancia magnética nuclear es una forma de medir la cantidad de grasas acumulada en el abdomen, pero no implica radiación.

Beneficios del estudio: Puede haber varios beneficios para su hijo(a) por su participación con este estudio. La identificación de presión alta, alteraciones de los niveles de azúcar o de las grasas en la sangre (dislipidemias) o de alguna otra alteración servirá para que su hijo reciba un manejo adecuado y le permitirá a los médicos valorar el inicio de tratamiento para controlar y evitar que sigan evolucionando esas alteraciones.

Costos: La participación en este estudio no tiene ningún costo para usted y su hijo(a).

Compensación: Por participar en este estudio usted y su hijo(a) no recibirán ninguna compensación monetaria.

Confidencialidad: Los resultados de los estudios realizados a su hijo les serán proporcionados dos semanas después de que sea extraída la muestra de sangre. Algunas determinaciones que serán realizadas posteriormente y los resultados serán mantenidos en archivos confidenciales de los investigadores principales.

La participación es voluntaria: La participación de su hijo(a) en este estudio es voluntaria. Pueden hacer cualquier pregunta relacionada con este estudio y tienen derecho a obtener respuestas adecuadas. Su hijo(a) puede abandonar o terminar este estudio en cualquier momento. Si su hijo(a) decide abandonar el estudio, ésto no será obstáculo para ningún tratamiento que esté recibiendo o tenga que recibir, y no afectará sus consultas médicas actuales o futuras en los servicios que ofrece el Hospital Infantil de México Federico Gómez..

Preguntas: Usted puede ponerse en contacto con la Dra. Patricia Guadalupe Medina Bravo al teléfono 5228-9917, extensión 2167 si tiene alguna pregunta relacionada con la participación en esta investigación.

Asegurese de firmar esta carta hasta que haya usted entendido el estudio y resuelto sus dudas con el investigador responsable del estudio.

Nombre del menor con letra de molde: _____



Firma: _____

Fecha: _____

Madre (Padre)

Nombre y firma

Fecha:

Testigo:

Nombre y firma

Fecha:

Investigador:

Dra. Patricia Guadalupe Medina Bravo

Fecha

Departamento de Endocrinología

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dr. Márquez No 162. Colonia Doctores. Delegación Cuauhtémoc. C.P. 03020

Teléfono 5228-9917 Extensión 2167



ANEXO 4. CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO EN EL NIÑO SANO

Carta de Asentimiento para participar en un estudio de investigación *HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ*

ASOCIACION DE PESO BAJO AL NACIMIENTO CON LA GRASA VISCERAL Y ALTERACIONES METABOLICAS EN NIÑOS CON OBESIDAD

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez estamos realizando un estudio de investigación en niños con obesidad. El realizar estudios de investigación es una forma de aprender más sobre las enfermedades. Existe mucha información que hasta el momento se desconoce, es por eso que te estamos invitando a participar en este estudio, en el cual investigaremos si existe relación entre el peso que tuviste cuando naciste y la cantidad de grasa que hay a nivel de tu abdomen. Sabemos que eres una persona sana, pero tu participación nos ayudará conocer algunos valores normales de algunas sustancias en tu organismo y la cantidad de grasa abdominal que puede considerarse normal en niños de tu edad.

Procedimientos del estudio: si decides participar en el estudio, deberá asistir a la consulta externa de endocrinología para que se te tomen muestras de sangre en ayuno en la primera cita. Una muestra de sangre será utilizada para medir las grasas en la sangre (colesterol bueno y malo y triglicéridos). Posteriormente serás revisado por un médico, para que contestes algunas preguntas acerca de tus antecedentes familiares de importancia, alimentación y actividades relacionadas con el ejercicio. Uno de los investigadores te realizará un examen físico y te medirá tu peso, estatura, presión arterial y cintura. . En una cita posterior se le realizará un estudio de resonancia magnética, el cual consistirá en tomar una imagen de tu abdomen por medio de un resonador, esto es en un aparato que cuenta con una camilla en la que te acostarás, te pedirán que respire profundo y aguantes la respiración unos segundos y escucharás un sonido, en ese momento es cuando tomarán una imagen de tu abdomen, es como una foto del interior de tu panzita, este procedimiento durará cerca de 15 minutos.

Los riesgos de este estudio están dados porque se necesita tomar muestras de sangre mediante la realización de una punción en la vena del antebrazo, lo cual puede ser doloroso o causarte moretones.

Este estudio nos proporcionará más conocimientos acerca de los valores normales de grasa abdominal y de algunas sustancias que hay en tu sangre, los cuales podemos utilizar para transmitirlos a otros médicos y ayudar a otros niños que padezcan obesidad. Además, si encontramos alguna alteración en



las grasas de tu sangre recibirás el tratamiento adecuado para controlar y evitar que sigan evolucionando esas alteraciones.

Cuando hayamos terminado el estudio escribiremos un reporte sobre los resultados y lo que hemos aprendido. En este reporte no aparecerá tu nombre y nadie sabrá que participaste en el estudio. Puedes preguntar todas las dudas que tengas en cualquier momento y eres libre de participar o no según sea tu deseo. Nosotros seguiremos dándote la atención con mucho gusto.

Si decides participar en el estudio escribe tu nombre y firma

Estoy de acuerdo en participar Sí _____ No _____

Nombre con letra de molde: _____

Firma: _____ Fecha: _____

Testigo 1

Nombre con letra de molde: _____

Firma: _____ Fecha: _____

Testigo 2

Nombre con letra de molde: _____

Firma: _____ Fecha: _____

Dra. Patricia Guadalupe Medina Bravo _____

Fecha _____

Investigador responsable

Departamento de Endocrinología

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dr. Márquez # 62. Col. Doctores. Delegación Cuauhtémoc. CP 06720. México DF.

Teléfono: (55) 52 28 99 17 Ext. 2167



ANEXO 5. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

ASOCIACION DE PESO BAJO AL NACIMIENTO CON LA GRASA VISCERAL Y ALTERACIONES METABOLICAS EN NIÑOS 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) Quien: _____
 Diabetes Mellitus tipo 2 (Sí) (No) Quien: _____ HTA (Sí) (No) Quien: _____
 Infarto Agudo de Miocardio (<65 años en la madre y < 55 años en el padre) (Sí) (No)

ANTECEDENTES ALIMENTACION:

Seno materno (Sí) (No) Tiempo: _____
 Formulas complementarias: Cuales y cuanto tiempo: _____.
 Edad de ablactación: _____ Con que fue ablactado: _____.
 Cantidad de leche que ingería al año de edad: _____ . Tipo de leche: _____.
 Cantidad de jugo al año de edad: _____ . Peso al año de edad: _____.

ALIMENTACION ACTUAL:

Cuántas veces come al día? _____.
 Recordatorio de 24 hrs:
 Desayuno. Hora:

 Colación. Hora:

 Comida. Hora:

 Colación. Hora:

 Cena. Hora:

 Raciones de Verduras/día: _____ . Raciones de fruta por día: _____.
 Raciones de carbohidratos/día: _____.

HABITOS:

Horas de sueño: _____, de _____ a _____. Tiempo de Siesta: _____.



Actividad física: _____ Tiempo: _____. Días a la semana: _____.

Horas de televisión: _____.

Cuantos días a la semana come fuera de casa: _____.

Refrescos/día: _____, Refrescos/semana: _____.

Bebidas endulzadas/día: _____, Bebidas endulzadas/semana: _____.

Chatarra/día: _____, Chatarra/semana: _____.

1.- Tiene el Niño Obesidad IMC >P95 para edad y sexo (Sí) (No)

EXPLORACIÓN FÍSICA

Peso _____ KG (P) Talla _____ cm (P) IMC _____ Kgm2 (P)

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

Cintura/ cadera _____, Cintura/Talla _____.

Acantosis (Sí) Grado 1 _____ Grado 2 _____ Grado 3 _____ (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	
Insulina Basal	
Glucosa 120 min	
Insulina 120 min	
Colesterol Total	
HDL- colesterol	
LDL- colesterol	
Triglicéridos	
HOMA	

LABORATORIOS CITOCINAS Fecha de toma de las Muestras _____

Fecha Entrega de las Muestras _____

<i>Leptina</i>	
<i>Adiponectina</i>	
<i>ICAM-1</i>	
<i>VCAM-1</i>	
<i>E-Selectina</i>	



ESTUDIOS DE RESONANCIA MAGNÉTICA

Fecha del Estudio _____

Interpretó Dr. _____

	Valor
Grasa Visceral	
Grasa Subcutánea	
Grasa Abdominal	