



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**ASOCIACIÓN DEL PESO BAJO AL NACIMIENTO CON
LAS CONCENTRACIONES DE ADIPONECTINA,
ADIPONECTINA DE ALTO PESO MOLECULAR Y
LEPTINA EN NIÑOS CON OBESIDAD**

TESIS

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

PRESENTA:

DRA. CLAUDIA ELIZABETH LEIJA CUEVAS

DIRECTORA DE TESIS:

DRA. PATRICIA GUADALUPE MEDINA BRAVO



México, D.F., Febrero de 2014.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

FIRMAS



DRA. PATRICIA GUADALUPE MEDINA BRAVO

**TUTOR DE TESIS. MÉDICO ADSCRITO DEL DEPARTAMENTO DE
ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA**

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO

DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO

DEDICATORIAS

Agradezco primero que nadie a **Dios** por darme el maravilloso regalo de la vida y la salud sin los cuales no podría llevar a cabo uno de mis logros en la vida y mis sueños.

*A mis **padres** por ser el pilar fundamental en todo lo que soy, en toda mi educación, tanto académica, como de la vida. La fuente de mis raíces, los arquitectos de mis alas. Gracias por enseñarme el camino correcto y cómo correr en él.*

*Con todo mi amor y respeto a **Coco mi madre** por su apoyo y sobre todo por su amor **INCONDICIONAL**. Por sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien y por el valor mostrado para salir adelante.*

*A mi **mamito** (QEPD) a quien extraño y debo tanto, y a mis **abuelitos** (QEPD) gracias por guiar mi camino.*

*A mi **FAMILIA**, la razón de mi alegría, por creer en mí y por darme su cariño. Tía Isabel y Mac a pesar de la distancia.*

*A mis hermanos **Jesús Eliecer** y **Lilian Areli** por estar conmigo y apoyarme siempre, los quiero mucho.*

*A **Victor Tapia** por ser el amor de mi vida, mi soporte y compañía durante 8 años.*

*A Todos mis **amigos** por compartir los buenos y malos momentos.*

*Un agradecimiento especial a la **Dra. Patricia Medina** por su gran apoyo ofrecido en la elaboración de esta tesis y por impulsar el desarrollo de mi formación profesional.*

*A la **Dra. Carolina Domínguez** sin quien no hubiese sido posible este trabajo, gracias de corazón.*

*Y sobre todo **A MIS PACIENTES** los niños, porque su pureza de alma me llevó a querer dedicar el resto de mi vida a su cuidado con entrega y compromiso.*

Continuaré con fortaleza y dedicación al servicio de la niñez, la razón de ser médico para curar no sólo el cuerpo sino el alma. Y sin olvidar el principio que aprendí de mis maestros y en la práctica médica diaria:

“PRIMUM NON NOCERE”

ÍNDICE

I	Antecedentes	2-9
II	Marco teórico	10-12
III	Planteamiento del problema	13
IV	Pregunta de investigación	13
V	Justificación	14
VI	Objetivos (General y específicos)	15
VII	Material y métodos	16-17
VIII	Descripción de variables	18-24
IX	Análisis estadístico	25
X	Consideraciones éticas	25
XI	Resultados	26-29
XII	Discusión	30-31
XIII	Conclusión	32
XIV	Limitación del estudio y fortalezas	33
XV	Cronograma de actividades	34
XVI	Referencias bibliográficas	35-42
XVII	Anexos	43-48

ANTECEDENTES.

El incremento alarmante en la prevalencia de obesidad y sobrepeso observado recientemente en niños y adolescentes, es uno de los mayores problemas pediátricos contemporáneos ^{1,2}. El exceso de peso corporal se asocia a diversas comorbilidades que se pueden desarrollar durante la niñez, por ejemplo: enfermedad cardiovascular (ECV), hipertensión arterial, alteraciones metabólicas (diabetes, dislipidemia), alteraciones ortopédicas, psiquiátricas y el riesgo de muerte prematura. Así como mayor riesgo de morbi-mortalidad en la adultez³.

Junto con el incremento en la prevalencia de obesidad en la niñez, el grado de obesidad aumenta y la prevalencia del síndrome metabólico (SM) en niños obesos se reporta del 30%, independientemente de la definición aplicada. Con esto, tendremos que hacer frente a las consecuencias de la obesidad a una edad mucho más temprana^{4,5}.

Las características del SM incluyen resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, hipertensión, dislipidemia y obesidad central. Todos estos parámetros son factores de riesgo para enfermedad coronaria y Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). Nuevas características han sido recientemente agregadas a la definición de SM, tales como la disminución de adiponectina e incremento de la proteína C reactiva (PCR), razón por la cual el SM es considerado un estado inflamatorio de bajo grado⁶.

Existen pocos estudios que definan el SM en niños, lo cual es probablemente aún más difícil que en adultos debido a que la selección de puntos de corte de los parámetros es aún más arbitraria. Estos estudios muestran uniformemente que el SM es un desorden altamente prevalente en la población pediátrica. Por consiguiente, casi todas las secuelas relacionadas con la obesidad se desarrollan ya desde la niñez^{7,8}.

En la última década, se ha documentado que el tejido adiposo no es sólo un sitio corporal de almacenamiento de lípidos, sino también un órgano endocrino “bioactivo” productor de hormonas que son péptidos fisiológicamente activos que tienen propiedades comunes con las citocinas, por lo que han sido llamadas **adipocitocinas**, incluyendo leptina, adiponectina, resistina, visfatina y muchas otras con funciones autocrinas, paracrinas y endocrinas. Las adipocitocinas juegan un importante papel en la regulación del metabolismo de lípidos y carbohidratos, en la regulación del apetito y en el gasto de energía. Datos recientes sugieren que estas hormonas también tienen características inmunomoduladoras y que están involucradas en el proceso inflamatorio que lleva a la aterogénesis⁹. El tejido adiposo per se es un gran determinante de inflamación sistémica y culpable de la resistencia a la insulina y riesgo vascular ¹⁰.

El rápido incremento en la incidencia de obesidad en las dos décadas pasadas no puede ser explicado sólo por la genética y el estilo de vida en la edad adulta. Ahora existe considerable evidencia de que el medio ambiente fetal y post-natal temprano, también influye considerablemente en el riesgo de desarrollar obesidad a una edad más tardía¹¹⁻¹⁴.

Inicialmente, estudios en humanos mostraron que el peso bajo al nacimiento (PBN) estaba asociado con un incremento en el riesgo de obesidad, pero cada vez hay más evidencia de que la sobrenutrición en la vida temprana puede también incrementar la susceptibilidad para desarrollar obesidad a futuro. Estos hallazgos ahora han sido replicados en modelos animales, los cuales han mostrado que tanto la desnutrición como la sobrenutrición materna pueden inducir cambios persistentes en la expresión de genes y el metabolismo. El mecanismo por el cual el medio ambiente nutricional materno induce tales cambios está empezando a ser entendido e involucra la alteración de la regulación epigenética de genes específicos^{15,16}.

Evidencia reciente muestra que el medio ambiente en la vida temprana puede inducir alteraciones en la regulación epigenética llevando a la inducción de un fenotipo alterado. La demostración del rol de la regulación epigenética de genes alterada en el desarrollo de obesidad abre la posibilidad de intervenciones a través de la nutrición o fármacos específicos y puede modificar el riesgo de obesidad a largo plazo y combatir este incremento en la obesidad^{17,18}.

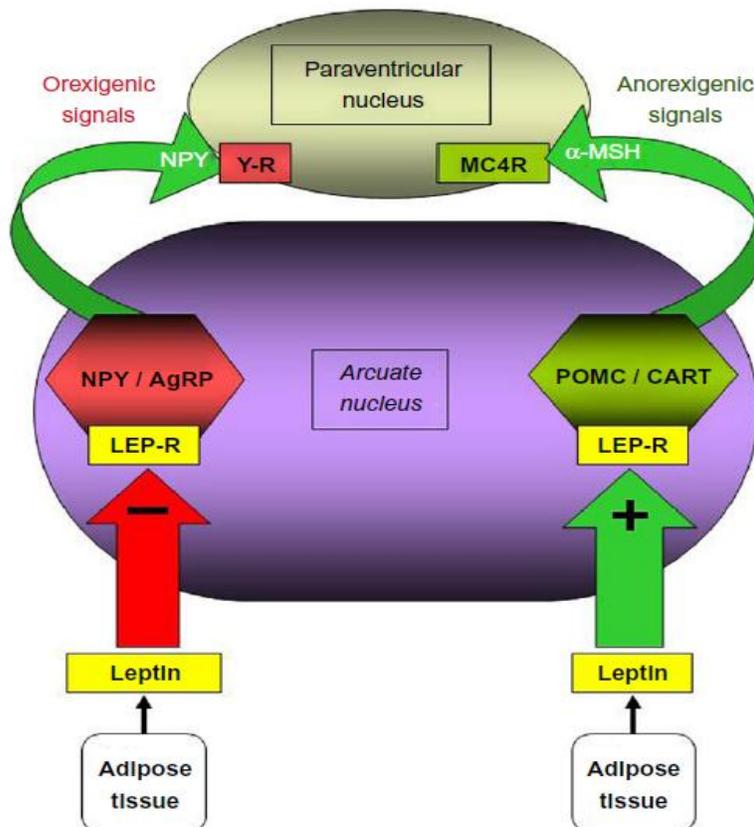
En diversos estudios realizados en población pediátrica, se ha documentado que las concentraciones de citocinas proinflamatorias y marcadores de inflamación se encuentran elevadas en niños y adolescentes con obesidad; asimismo, se ha reportado que las concentraciones de adiponectina son bajas en estos niños¹⁰. Esta hipoadiponectinemia puede contribuir al estado de inflamación crónica sistémica de bajo grado en niños con obesidad^{19,20}.

ADIPOCITOCINAS. La leptina y adiponectina son las mayores adipocitocinas secretadas por las células adiposas.

LEPTINA. La leptina es una proteína de 16 kDa que se compone de 167 aminoácidos, producto del gen obesity (ob), la cual es producida principalmente en los adipocitos. Actúa al unirse a receptores específicos periféricos y centrales en el hipotálamo, tejido adiposo, hígado y células β pancreáticas. Es la primera adipocitocina clásica detectada^{21,22}.

Es un factor modulador del apetito-saciedad que regula el peso corporal, induciendo una disminución en la ingesta de alimento y un balance negativo al incrementar el consumo de energía; además tiene importantes funciones en controlar el crecimiento lineal, desarrollo puberal, función cardiovascular e inmunidad. Humanos y roedores deficientes de leptina o de receptores funcionales desarrollan obesidad severa e hiperfagia²³.

Las concentraciones plasmáticas de leptina reflejan la cantidad de tejido adiposo y se relaciona positivamente con la resistencia a la insulina (RI). En diversos estudios se ha documentado, que la leptina es un factor crítico ²⁴ en el crecimiento y desarrollo del feto, por lo que la desnutrición intrauterina puede dar como respuesta inicial niveles plasmáticos reducidos de leptina que alteren permanentemente el desarrollo de los circuitos neuronales que regulan la alimentación y gasto energético, predisponiendo a obesidad ²⁵. Los niveles de leptina fetal están altamente relacionados con el peso al nacimiento y adiposidad fetal ^{26,27}.



Representación esquemática de los efectos excitatorios (+) e inhibitorios (-) de la Leptina en las neuronas del hipotálamo productoras de Neuropéptido Y (NPY) y Proopiomelanocortina (POMC). Estos grupos neuronales se inhiben

recíprocamente uno a otro, a través de señales directas, así como autolimitan su propia actividad para prevenir la sobreactivación. (AgRP, agouti-related protein; CART, cocaine amphetamine regulated transcript; LEP-R, leptin receptor; MC4R, melanocortin receptor number 4; Y-R, Y receptor; MSH, alpha melanocyte stimulating hormone) ²⁸.

Existen estudios en los cuales se demuestra que los niveles de leptina son menores en los productos con bajo peso al nacimiento que en aquellos con peso adecuado, y se ha observado que al haber una recuperación de peso en aquellos que tuvieron bajo peso al nacer existe una tendencia a tener niveles mayores de leptina comparándolos con los de peso adecuado al nacimiento, sugiriendo que pudiera existir un fenómeno de “resistencia a la leptina”. A este fenómeno se le ha atribuido el crecimiento de recuperación o disfunción del adipocito asociada con la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU). Además, se ha propuesto que la resistencia a la leptina a nivel pancreático mantiene inhibido el mecanismo fisiológico de retroalimentación negativa que evita hiperinsulinemia y por lo tanto, la resistencia a la leptina perpetúa el hiperinsulinismo en los casos de obesidad y condiciona el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ^{29,30}.

La leptina fue propuesta inicialmente como una prometedora hormona anti-obesidad. Los nuevos estudios indican que en humanos la leptina y su receptor soluble pueden ser más importantes en estados de deficiencia de energía más que como predictor de SM ⁶.

ADIPONECTINA. La adiponectina es una proteína de 244 aminoácidos, que incrementa la sensibilidad a la acción de la insulina en tejidos periféricos, además tiene efectos anti aterogénicos y antiinflamatorios ^{31,32}. Es la más abundante de las “adipocitocinas”³³. Su expresión es regulada por el receptor peroxisomal proliferador activado (PPAR γ) y estos son altamente expresados en músculo e hígado ³⁴.

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 ³⁵. Esta adipocitocina estimula la oxidación de ácidos grasos, reduce los triglicéridos plasmáticos y mejora el metabolismo de la glucosa mediante un aumento de la sensibilidad a la insulina; además, tiene un efecto protector a nivel cardiovascular al inhibir las fases iniciales de la aterosclerosis, ya que reduce la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales, la transformación de macrófagos en células espumosas, la expresión del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la proliferación de células de tejido muscular liso. También tiene efectos anti-trombóticos y estimula la producción de óxido nítrico en vasos pequeños ³⁶.

Se observan bajos niveles de esta en el Síndrome metabólico y son considerados un factor de riesgo independiente para el desarrollo de Diabetes tipo 2 ³⁷.

Se ha demostrado que existen tres isoformas de adiponectina sérica: de bajo, medio y alto peso molecular. La tolerancia a la glucosa correlaciona mejor con los niveles de adiponectina de alto peso molecular (HMW por sus siglas en inglés) que con los de adiponectina total, por lo que es un mejor biomarcador de resistencia a la insulina que la medición total de adiponectina comúnmente usada, en niños ³⁸.

Hay evidencia que sugiere que la adiponectina inhibe la producción y acción del factor de necrosis tumoral α el cual interfiere con la cascada de señales de la insulina y es responsable de causar resistencia a la insulina. La expresión y secreción de adiponectina por los adipocitos es reducida significativamente por el TNF- α . Entonces, incrementos de éste pueden ser en parte responsables de la menor producción de adiponectina en la obesidad ⁶.

La insulina ha sido la única hormona implicada en la regulación de la expresión de adiponectina. La pérdida de peso induce un incremento en los niveles de adiponectina en obesos. Este estado sugiere la existencia de un mecanismo de retroalimentación negativo entre la masa adiposa y la producción de adiponectina en humanos³⁹.

Varios estudios han demostrado la asociación entre adiponectina y resistencia a la insulina también en la edad pediátrica y en población mexicana, ya que el grupo étnico tiene un importante rol en regular los niveles de adiponectina entre diferentes grupos⁴⁰.

El estudio por Weyer et al demostró que la hipoadiponectinemia fue mayor en relación con el grado de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia que comparada con el grado de adiposidad o tolerancia a la glucosa⁴¹.

La baja concentración de adiponectina está asociada con algunos de los ya bien conocidos factores de riesgo para aterosclerosis como son los bajos niveles de colesterol HDL o hipertrigliceridemia⁴².

Una correlación inversa entre los niveles séricos de adiponectina y resistencia a la insulina e hiperinsulinemia y dislipidemia han sido reportados en un número limitado de estudios conducidos en niños⁴³.

Winer et al llevaron a cabo una cohorte multiétnica de 589 niños y adolescentes obesos y encontraron que la asociación entre los niveles de adiponectina y un fuerte marcador de inflamación, PCR, es independiente de la resistencia a la insulina y adiposidad en niños obesos. Y sugieren que la adiponectina puede tener una función como biomarcador de SM en niños obesos⁴⁴.

Ogawa et al en Japón han mostrado que la hipoadiponectinemia está asociada con acumulación de grasa visceral y SM en niños obesos⁴⁵.

En un estudio realizado por Ayfer et al. en el 2009 fueron evaluados 151 niños obesos y 100 no obesos, con edad media de 12 años con un rango de 7 a 16 años. En los resultados los niveles séricos de colesterol total, LDL, VLDL, triglicéridos, Insulina, Leptina y TNF- α fueron mayores en el grupo de obesos, mientras que los niveles de Adiponectina y HDL fueron menores en estos comparados con el grupo control. El IMC fue el único determinante de niveles de Adiponectina. El valor de los niveles de Adiponectina como marcador de SM fue estadísticamente significativo ($p=0.008$). En conclusión, entre las adipocitocinas evaluadas en el estudio, la adiponectina es el mejor indicador de síndrome metabólico y la evaluación de sus niveles puede contribuir para una intervención temprana en niños obesos con SM⁶.

Se ha documentado en niños con peso bajo al nacimiento menores concentraciones de adiponectina, comparados con niños de peso normal^{46,47}. Así como una correlación inversa entre los niveles de adiponectina con la circunferencia de cintura, indicando una fuerte relación entre ésta proteína y la grasa abdominal u obesidad central, independientemente del peso al nacimiento⁴⁸.

Hay evidencia limitada concerniente a la relación que hay entre adipocitocinas y resistencia a la insulina en niños pre-púberes que nacieron pequeños para la edad gestacional (PEG), por lo que se realizó un estudio en el 2009 que propuso evaluar los niveles séricos de adiponectina y leptina en niños pre-púberes sanos que nacieron pequeños para edad gestacional. Se incluyeron 57 niños de 4 a 10 años, de éstos 32 nacieron con peso adecuado y 25 pequeños para edad gestacional. Las conclusiones de este estudio son que los niños PEG ya se encontraban con resistencia a la insulina a la edad prepuberal y con mayores niveles de adiponectina ($p < 0.05$) que los niños de peso adecuado. Este último hallazgo puede ser interpretado como un factor protector adicional para este grupo con respecto a la resistencia a la insulina. Con respecto a la Leptina, no hubo diferencia significativa en los niveles de ésta entre ambos grupos; está relacionada

con el peso actual y existe una muy fuerte relación entre los niveles de Leptina y el IMC actual ⁴⁸.

Concentraciones elevadas de citocinas prototipo (IL-6, TNF- α), deficiencia de adiponectina e hiperleptinemia pueden coexistir y generar inflamación crónica.

En recién nacidos e infantes ambas adipocitocinas se encuentran en altas concentraciones, aunque esto no pueda explicar completamente el riesgo incrementado resultante de enfermedad metabólica más tarde en la vida. Finalmente, esta inflamación sistémica de bajo grado puede ser la base del conjunto de factores de riesgo metabólico, pero su rol en niños resta ser especificado. Los factores del tejido adiposo pueden constituir no sólo marcadores sino también mediadores de secuelas metabólicas en la obesidad ⁴⁹.

MARCO TEÓRICO

La asociación entre restricción del crecimiento en la vida temprana y morbilidad cardiovascular en la adultez fue reportada por primera vez por Barker et al. dos décadas atrás ^{11,12}.

Desde entonces, 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 ⁵⁰ o hipótesis del “fenotipo ahorrador”¹¹, 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 (RI), síndrome metabólico (SM), DM2 y enfermedades cardiovasculares (ECV)^{13,51}. 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 RI y otras alteraciones concomitantes⁵², debido a que este mayor incremento en la cantidad de grasa visceral también se asocia con alteración en la producción de adipocitocinas.

El bajo peso al nacimiento seguido por una rápida ganancia de peso post-natal (crecimiento de recuperación = catch-up growth) ha sido asociado con un riesgo incrementado de obesidad central, resistencia a la insulina y diabetes tipo 2 en la adultez, así como con SM⁵³.

En un estudio realizado en niños con antecedente de peso bajo al nacimiento (PBN), se evaluó la asociación entre dicha condición y un incremento en la cantidad de 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 ($p < 0.01$) e insulina en ayuno ($p = 0.001$) y menores de adiponectina de alto peso molecular (HMW) ($p < 0.0001$)⁵⁴. Estos resultados apoyan la asociación entre el PBN, obesidad abdominal y RI, además de que documentan la alteración en las concentraciones de adipocitocinas en niños con PBN.

Hay una secuencia que lleva de la restricción del crecimiento prenatal a crecimiento de recuperación en la infancia, la cual se ha asociado con adiposidad central e hiperinsulinismo. En 2008, se realizó un estudio de cohorte longitudinal por L. Ibañez et al., en donde los resultados mostraron que entre los 4-6 años la adiposidad relativa de los niños con PBN se incrementó. Entre los 2 a 6 años estos niños con PBN ganan más grasa total y abdominal. A la edad de 6 años, la cantidad promedio de grasa visceral fue >50% más alta en niños PBN que en PAN ($p < 0.005$). Concluyéndose que la cantidad de grasa visceral es excesiva a los 6 años en niños con PBN con crecimiento de recuperación⁵⁵. La RI y adiposidad visceral emergen temprano en esta secuencia⁵⁶: empiezan con

restricción del crecimiento prenatal y crecimiento de recuperación espontáneo durante la infancia. Los niños tienden a tener mayor adiposidad aun cuando no sean obesos; llevando finalmente a DM2 y SM en la adultez^{57,58}.

Respecto a las citocinas del tejido adiposo como la adiponectina, es importante puntualizar que las concentraciones de adiponectina de alto peso molecular reflejan anormalidades metabólicas debidas a obesidad, mejor que los niveles de adiponectina total en niños. Por otra parte, la adiponectina no está sólo relacionada con obesidad y RI, sino que parece ser un fuerte predictor de SM⁶. Cianfarani et al. reportaron que los niños con PBN tienen menores niveles de adiponectina que los niños con PAN y estos niveles fueron aún menores en los de PBN con buen crecimiento postnatal de recuperación que en aquellos sin éste⁵⁹.

La actividad glucocorticoide alterada es un posible mecanismo ligado con la restricción fetal del crecimiento y con el desarrollo de RI y DM2 tiempo después. Tenhola y cols realizaron un estudio en el que encontraron hallazgos que sugieren que el incremento de la actividad glucocorticoide y las concentraciones séricas bajas de adiponectina se asocian con RI en niños con PBN. Estudios experimentales previos han sugerido que la sobreexposición fetal a glucocorticoides de origen materno o fetal podría asociarse con un menor peso al nacimiento y lleva a una programación in útero con acción glucocorticoide persistentemente incrementada a lo largo de la vida⁶⁰.

En base a todos los hallazgos previos reportados, existe un subgrupo de niños con PBN que cursan con un estado pro-inflamatorio que se presenta desde la niñez.

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, hipertensión arterial, alteraciones del metabolismo de la glucosa y otros factores de riesgo no clásicos como disminución de adiponectina, incremento de leptina, moléculas de adhesión 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, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia compensadora.

Uno de los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de obesidad desde etapas tempranas de la vida es el BPN. En diversos estudios epidemiológicos se ha documentado la asociación entre BPN y el desarrollo de ECV y DM2 en la vida adulta ⁵³⁻⁵⁵.

Existen pocos estudios en la literatura que hayan evaluado la asociación entre el BPN y las concentraciones de citocinas producidas en el tejido adiposo en niños con obesidad. La mayoría de dichos estudios están realizados en población española, por lo que es importante realizar estudios en población mexicana, sobre todo porque las concentraciones de adipocitocinas son diferentes de acuerdo al origen étnico. En el presente estudio nos planteamos la siguiente

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Existe asociación entre el PBN y las concentraciones de adiponectina total, adiponectina de alto peso molecular, leptina y PCR ultrasensible en niños con obesidad?

JUSTIFICACIÓN

Existe un gran incremento en la prevalencia de obesidad a nivel mundial, tanto en niños como en adultos. Uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de obesidad, es el PBN. Este antecedente constituye además un factor de riesgo para el desarrollo de HTA, dislipidemias y alteraciones en el metabolismo de la glucosa en etapas posteriores de la vida. 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 PBN es un factor relacionado con la presencia de alteraciones metabólicas, específicamente con alteración en las concentraciones de adipocitocinas, ya que hasta el momento los resultados en población pediátrica son escasos.

La cuantificación de las concentraciones de adipocitocinas, específicamente de adiponectina de alto peso molecular (HMW) podría permitir la caracterización de niños con obesidad y mayor riesgo de desarrollar comorbilidades y complicaciones.

HIPÓTESIS

Los niños con obesidad y antecedente de PBN tendrán mayores concentraciones de leptina y PCR ultrasensible, así como menores concentraciones de adiponectina total y adiponectina de alto peso molecular, comparados con niños con obesidad y peso adecuado al nacimiento (PAN).

OBJETIVO GENERAL

Evaluar si existe asociación entre el PBN y las concentraciones de adipocitocinas (adiponectina total, adiponectina de alto peso molecular, leptina y PCR ultrasensible) en niños con obesidad.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Comparar los niveles séricos de glucosa, insulina, HOMA-IR, triglicéridos, colesterol total, C-HDL, C- LDL, en niños con obesidad y BPN con aquellos de PAN.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO: transversal comparativo

POBLACION DE ESTUDIO: niños con obesidad.

UNIDAD DE ANÁLISIS: niños de 6-12 años de edad con obesidad, que acudan a la consulta de endocrinología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Criterios de inclusión:

Grupo 1 (niños con obesidad y BPN) y Grupo 2 (niños con obesidad y PAN)

- Ambos sexos
- IMC \geq p95 de acuerdo a edad y sexo, según tablas de los CDC
- Estadio de Tanner genital I
- Nacimiento a término (37 a 40 semanas de gestación (SDG))
- Con bajo peso al nacimiento (\leq 2500 gramos) en el grupo I
- Con peso adecuado al nacimiento ($>$ 2500 y $<$ 4000 gramos) en el grupo II
- Estadio puberal I

Criterios de exclusión:

- Portadores de enfermedades crónicas como diabetes mellitus, síndrome de Cushing, cardiopatías, enfermedades reumatológicas, padecimientos genéticos asociados a obesidad, hipotiroidismo congénito o adquirido.
- Peso al nacimiento \geq 4000 gramos.
- Pacientes con medicamentos por ejemplo anti-hipertensivos o hipolipemiantes que interfieran con la glucosa o perfil de lípidos.

- Pacientes que no tengan completos los estudios de laboratorio y gabinete.
- Pacientes que no completen la valoración clínica o antropométrica.

METODOLOGÍA

Se incluyeron 73 niños con obesidad exógena que acudieron al servicio de Endocrinología del Hospital Infantil de México y que reunieron los criterios de inclusión. A todos los participantes se les explicaron las características del estudio y se solicitó la firma de la carta de consentimiento informado por el padre o tutor y el asentimiento del niño.

Todos los pacientes fueron citados para acudir con ayuno de 12 horas para la extracción de una muestra de sangre de la vena cubital (determinación de glucosa, insulina, adiponectina, leptina, colesterol total, C-HDL, triglicéridos y se calculará el C-LDL). Se realizó además una prueba de tolerancia oral a la glucosa (posterior a la primera toma de muestra de sangre venosa, se administró por vía oral una solución de glucosa anhidra a 1.75 mg/kg 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 fue llevado a cabo en el laboratorio clínico del Hospital Infantil de México y la determinación de adipocitocinas en el laboratorio de farmacología del Hospital Infantil de México.

A todos los participantes se les realizó 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 y/o pediatra endocrinólogo.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

VARIABLES DEPENDIENTES

Adipocitocinas (adiponectina total, adiponectina de alto peso molecular, leptina y PCR ultrasensible).

VARIABLE INDEPENDIENTE

Peso al nacimiento

VARIABLES POTENCIALMENTE CONFUSORAS

Edad, sexo, IMC, edad gestacional, antecedentes familiares de DM2, ECV u 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 determinará mediante báscula de pie (precisión de 100 grs.), con el paciente en el centro de la plataforma de báscula distribuyendo el peso por igual en ambas piernas, sin que el cuerpo este en contacto con nada que haya alrededor y con los brazos colgando libremente a ambos lados del cuerpo. La medida se realiza con el paciente en bata clínica y se aproximará a la décima de kilogramo más próxima.

Escala de medición: cuantitativa, continua.

Unidad de medición: kilogramos.

Talla

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

Definición operacional: el paciente se coloca de pie, con los talones juntos y apoyados en el tope posterior del estadiómetro. Se coloca la cabeza del paciente en el plano de Frankfurt y se realiza una tracción de la cabeza a nivel de las apófisis mastoides. Se desciende lentamente la plataforma horizontal del estadiómetro hasta contactar con la cabeza del paciente. En esta medida el paciente deberá estar descalzo. Se obtendrá la talla máxima y se ajustará al centímetro más próximo.

Escala de medición: cuantitativa, continua.

Cintura

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

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

Escala de medición: cuantitativa, continua.

Índice de masa corporal (IMC)

Definición conceptual: medida de relación entre peso y talla.

Definición operacional: Se calculará utilizando la fórmula de Quetelet.

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

Escala de medición: cuantitativa, continua.

Tensión arterial

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

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

Escala de medición: cuantitativa, continua.

Acantosis nigricans

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

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

Escala de medición: ordinal.

ESCALA DE BURKE

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

Colesterol HDL (C-HDL)

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

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

Escala de medición: cuantitativa, continua.

Colesterol LDL (C-LDL)

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

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

Escala de medición: cuantitativa, continua.

Triglicéridos

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

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

Escala de medición: cuantitativa, continua.

Glucemia

Definición conceptual: cantidad de glucosa circulante en plasma.

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

Escala de medición: cuantitativa, continua.

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.

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

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.

Escala de medición: ordinal.

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 (37-40 SDG).

Escala de medición: nominal, dicotómica.

Peso adecuado al nacimiento

Definición operacional: peso > 2500 gramos y < 4000 en un niño de término (37-40 SDG).

Escala de medición: nominal, dicotómica.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva (media y desviación estándar para variables continuas con distribución normal, en caso de no tener distribución normal mediana y rango intercuartílico). Se utilizó prueba t de Student para muestras independientes, para comparar variables como citocinas proinflamatorias de los niños con obesidad y BPN vs las de niños con PAN. Se realizó un análisis de regresión lineal múltiple para valorar la asociación y magnitud de la asociación entre el peso al nacimiento y alteraciones metabólicas en niños obesos. Los datos fueron analizados con el programa estadístico SPSS v. 18.0 La significancia estadística se consideró con una $p \leq 0.05$.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El proyecto de investigación fue aprobado por el comité de investigación y ética del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIM-2011-043). Fue realizado a través del financiamiento de Fondos Federales 2011.

De acuerdo a los lineamientos de la Ley General de Salud este estudio se considera con riesgo mínimo, por lo cual fue elaborado un formato de consentimiento y asentimiento informado (Anexos 1 y 2).

El estudio involucra la extracción de sangre y la realización de exploración física para antropometría. Se solicitará el asentimiento del niño y el consentimiento del padre o tutor del familiar durante la consulta de primera vez. Se explicará con anticipación la confidencialidad de la información y los beneficios y derechos del paciente, los cuales están descritos en las cartas de asentimiento y consentimiento informado.

RESULTADOS

En este estudio los niños con obesidad fueron divididos en dos grupos de acuerdo al peso al nacimiento; los niños con PBN (n=33) y niños con PAN (n=40). Con respecto a variables antropométricas, no se observaron diferencias entre ambos grupos. Solamente se encontró que la frecuencia de estadio de Tanner I fue mayor en niños con obesidad y PAN (p=0.013).

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

	OB PBN n=33	OB PAN n=40	p (t)	p (U)
PAN (gr)	2310.45 ± 157.54	3314.39 ± 291.12	0.000	
Sexo (H/M)	14 / 19	23 / 13	0.801	
Edad (años)	10.97 ± 1.64	9.61 ± 1.92	0.079	
Peso (kg)	58.21 ± 14.23	49.50 ± 14.45	0.608	
Talla (m)	1.47 ± 0.13	1.39 ± 0.12	0.705	
IMC (kg/t2)	26.38 ± 3.65	25.09 ± 4.01	0.942	
IMCz	1.92 ± 0.38	1.99 ± 0.36		
Cintura (cm)	85.53 ± 9.03	80.93 ± 10.37	0.577	0.026
I.cintura:talla	0.58 ± 0.06	0.58 ± 0.05	0.153	
TAS (mmHg)	99.20 ± 12.39	94.08 ± 10.40	0.132	0.031
TAD (mmHg)	61.27 ± 6.99	60.75 ± 6.50	0.606	0.726
Acantosis (%)	81.90	83.00		
Sin Acantosis (%)	18.20	17.10		
Grado 1 (%)	15.20	29.30		0.261
Grado 2 (%)	30.30	31.70		
Grado 3 (%)	36.40	22.00		
Hirsutismo (%)	6.10	4.80		
Tanner I (%)	30.30	58.50		0.013

T de Student o U de Mann Whitney y χ^2

Con respecto a los antecedentes en estos niños, se encontró que la edad de inicio de obesidad fue más temprana en aquellos niños con antecedente de PBN, comparados con los de PAN (p=0.005). Tabla 2.

Tabla 2. Antecedentes de los pacientes con obesidad, de acuerdo a peso al nacimiento.

	OB PBN n=33	OB PAN n=40	p
Edad de inicio de obesidad (años)	4.60 ± 3.15	4.50 ± 2.28	0.005
Seno materno (meses)	4(0-10.75)*	8 (3-12)*	0.197
Ablactación (meses)	5 (4-6)*	6 (4-6)*	0.417
AHF obesidad (%)	84.80	87.80	0.671
AHF DM2 (%)	78.80	82.50	0.613
AHF HTA (%)	81.80	66.60	0.643
AHF EVC (%)	21.20	15.30	0.170

T de Student o U de Mann Whitney

Con respecto a las variables bioquímicas, se encontró que los niños con obesidad y PBN mostraron valores significativamente mayores de insulina en ayuno e insulina a los 120 min, así como las concentraciones de glucosa en ayuno, comparados con los de PAN (p=0.003, p=0.000 y p=0.10).

Dentro del grupo de PBN encontramos que los niños con antecedente de PBN muestran concentraciones de leptina significativamente mayores que los de PAN (p<0.038). Las concentraciones adiponectina total fueron semejantes entre ambos grupos, sin embargo en aquellos niños con obesidad y PBN son menores comparadas con los de PAN (p=0.024). No se encontraron diferencias significativas en las concentraciones séricas del perfil de lípidos (colesterol total, C- HDL, C-LDL y triglicéridos). Tabla 3.

Para evaluar la asociación entre el PBN y las concentraciones de adipocitocinas, se realizó un análisis de regresión lineal múltiple, en el cual se encontró que los niños con PAN tuvieron mayores concentraciones de adiponectina HMW que los niños con PBN, independientemente de la edad, género y estadio de Tanner (p=0.018).

Tabla 3. Perfil metabólico y adipocitocinas de los pacientes con obesidad, de acuerdo a peso al nacimiento.

	OB PBN		OB PAN		p (t)
	n=33		n=40		
	Media	DS	Media	DS	
Insulina basal	14.10	± 10.89	8.30	± 7.19	.003
Insulina 120 min	117.19	± 95.96	54.99	± 51.23	.000
Glucosa basal	93.33	± 12.75	86.85	± 8.82	.056
Glucosa 120 min	115.39	± 23.37	100.93	± 15.39	.010
Colesterol	163.55	± 32.23	160.29	± 27.07	.192
HDL	40.61	± 8.76	39.85	± 9.65	.611
LDL	100.70	± 25.40	99.46	± 27.69	.988
Triglicéridos	129.55	± 66.53	128.80	± 88.63	.500
TGO	28.48	± 13.61	27.12	± 9.23	.320
TGP	53.09	± 33.34	46.29	± 18.75	.050
PCR	0.46	± 0.27	0.41	± 0.27	.286
Leptina	25.38	± 14.38	19.96	± 10.32	.038
Adiponectina HMW	6.88	± 4.15	9.08	± 3.68	.024
Adiponectina total	9.49	± 4.01	9.00	± 2.72	.987

T de Student

Tabla 4. Asociación del peso bajo al nacimiento con las concentraciones de adipocitocinas en niños.

Grupo	Adiponectina total			Adiponectina HMW			Leptina		
	B (IC)	p	R2	B (IC)	p	R2	B (IC)	p	R2
Obesos PBN (Referente)									
Obesos PAN	0.79 (-2.28; 0.87)	0.376	0.264	2.38 (0.43; 4.34)	0.018	0.114	-4.04 (-9.46; 1-37)	0.141	0.266
Eutróficos PAN	0.97 (2.52; 6.40)	<0.001		4.61 (2.21; 7.02)	<0.001		-16.50 (-23.17; -9.84)	<0.001	

Ajustado por edad y sexo

DISCUSIÓN

Debido a que los niños se encuentran relativamente libres de comorbilidades, constituyen una población interesante en la cual estudiar la secuencia de eventos patológicos relacionados con la obesidad, en donde las adipocitocinas son importantes al respecto.

Varias observaciones han demostrado en forma independiente la asociación entre el peso bajo al nacimiento con RI, DM2 y ECV en la adultez. Para explicar esta asociación, se introdujo el concepto de programación fetal, que propone que la nutrición en la vida fetal e infancia puede inducir efectos en el metabolismo que afectan de por vida a los individuos.

En vista de la existencia de la secuencia que lleva de la restricción de crecimiento prenatal hacia el SM y DM2 en la vida adulta. Los marcadores tempranos parecen ser la rápida ganancia ponderal después del nacimiento y la RI incipiente a la edad de 1 año. Entre los 2 y 4 años, la RI incrementa en los niños con PBN con crecimiento de recuperación y empieza a acompañarse de inflamación de bajo grado y adiposidad central. La adiposidad total y abdominal incrementa entre los 4 y 6 años y un exceso de grasa visceral está ya presente a la edad de 6 años⁵⁵. Este hallazgo implica que en población con riesgo de DM2 o SM como la nuestra, el tiempo ventana para una intervención temprana, es en la etapa prepuberal.

La asociación entre niveles de insulina en ayuno y grasa visceral han sido reportados en adultos, adolescentes obesos y niños pre púberes⁵⁵. En nuestro estudio encontramos que los niños con PBN tienen mayores concentraciones de leptina y menores de adiponectina de HMW. La elevación de las concentraciones de leptina, pudiese ser reflejo de alteraciones en la distribución de grasa abdominal. En diversos estudios realizados en niños y adolescentes con obesidad, se ha documentado que aquellos con mayor cantidad de grasa abdominal, principalmente grasa visceral, tienen mayores concentraciones de leptina de

manera paradójica. Esta hiperleptinemia pudiese ser explicada por una resistencia a la leptina a nivel de sistema nervioso central.

Con respecto a los valores bajos de adiponectina, nuestros resultados son semejantes a otros estudios realizados en población pediátrica. En niños con PBN estas concentraciones bajas de adiponectina, que es una citocina antiinflamatoria, antiaterosclerosa y que incrementa la sensibilidad a la insulina, pudiese ser un factor de riesgo asociado al desarrollo de alteraciones en el metabolismo de glucosa y ECV en la edad adulta.

En resumen, el mecanismo para el desarrollo de un perfil metabólico anormal implica procesos complejos que pueden tener diferentes etiologías. La programación intrauterina del tejido adiposo puede influenciar la sensibilidad a la insulina y consecuentemente el riesgo de Síndrome metabólico y ECV. El crecimiento de recuperación parece jugar un papel en modular el perfil metabólico aún en la edad pre puberal.

CONCLUSIÓN

Las adipocitocinas evaluadas en el estudio y la hiperinsulinemia en pacientes obesos con peso bajo al nacimiento confirman la predisposición a desarrollar resistencia a la insulina y aterosclerosis en este grupo de pacientes.

Nuestros hallazgos son consistentes con los reportes previos que sugieren que los niveles de adiponectina HMW se encuentran bajos en los niños con PBN y podrían constituir un marcador de riesgo cardiovascular. Para corroborar esta última aseveración, se requiere realizar estudios longitudinales para evaluar el mayor riesgo de ECV y DM2 en estos niños con PBN e hipoadiponectinemia.

En conclusión, nuestros resultados sugieren que las concentraciones de insulina, adiponectina, adiponectina HMW y leptina son diferentes en los niños con PBN, independientemente de la obesidad. Además, estos niños constituyen un grupo de alto riesgo de desarrollar consecuencias metabólicas. Con estos resultados podríamos sugerir la identificación temprana e intervención oportuna en niños con obesidad y PBN para evitar el desarrollo de enfermedades crónico-degenerativas.

LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

Por la naturaleza transversal del diseño de investigación únicamente podremos evaluar asociación entre el bajo peso al nacimiento y alteraciones metabólicas, y no se podrá establecer causalidad.

FORTALEZAS DEL ESTUDIO

Cuidadosa elección de niños con peso bajo y adecuado al nacimiento con edad similar, así como de niños obesos. Las muestras de sangre fueron tomadas exactamente entre las 8 y 10 horas, minimizando el efecto de la variación diurna de las adipocitocinas.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	Mayo- Junio 2012	Julio 2012	Julio- Diciembre 2012	Enero- Marzo 2013	Abril- Mayo 2013	Mayo 2013
Integrar base de datos de pacientes	X					
Reclutamiento de pacientes		X				
Toma de muestras de sangre a pacientes y procesamiento en laboratorio			X			
Análisis de resultados				X		
Redacción de documento final					X	
Entrega de tesis						X

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kiess W, Galler A, Reich A, Müller G, Kapellen T, Deutscher J, Raile K, Kratzsch. Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence. *Obesity Reviews*. 2001; 2 (1):29–36.
2. Berenson GS. Obesity—a critical issue in preventive cardiology: the Bogalusa Heart Study. ; *Cardiology*. 2005; 8:234–241.
3. Sledzińska M, Liberek A, Kamińska B. Adipokines and obesity in children and adolescents. *Medycyna Wieku Rozwoj*. 2009 Oct-Dec; 13(4):244-51.
4. Kiess W, Gausche R, Keller A, Burmeister J, Willgerodt H, Keller E. Computer-guided, population-based screening system for growth disorders (CrescNet) and on-line generation of normative data for growth and development. *Hormone Research*. 2001; 56:59–66.
5. Keller E, Gausche R, Meigen C, Keller A, Burmeister J, Kiess W. Auxological computer based network for early detection of disorders of growth and weight attainment. *Journal of Pediatric and Endocrinology Metabolism*. 2002; 15:149–156.
6. Ayfer A, Nazli E, Ozön Alev Z, Sen Y, Kandemir N. The Relationship Between Serum Adiponectin, Tumor Necrosis Factor-Alpha, Leptin Levels and Insulin Sensitivity in Childhood and Adolescent Obesity: Adiponectin is a Marker of Metabolic Syndrome. 2009; 1 (5):233-239.
7. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin RS, Caprio S. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *New England Journal of Medicine*. 2004; 350:2362–2374.
8. De Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the

Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*. 2004; 19:2494–2497.

9. 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.

10. Murdolo G, Nowotny B, Celi F, Donati M, Bini V, Falorni A. Inflammatory Adipokines, High Molecular Weight Adiponectin, and Insulin Resistance: a population based survey in prepuberal schoolchildren. *Public Library of Science (PLOS ONE)*. 2011; 6 (2):1-10.

11. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*.1992;35:595-601.

12. Barker DJ. In utero programming of chronic disease. *Clinical Science*. 1998; 95: 115–128.

13. Hales CN, Barker DJP. The thrifty phenotype hypothesis. *British Medical Bulletin*. 2001 Nov; 60(1):5-20.

14. Barker DJ, Eriksson JG, Forsen T & Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *International Journal of Epidemiology*. 2002; 31:1235–1239.

15. Gale CR, Martyn CN, Kellingray S, Eastell R, Cooper C. Intrauterine Programming of Adult Body Composition. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001; 86(1):267-72.

16. Seki Y, Williams L, Vuguin PM, Charron MJ. Epigenetic programming of diabetes and obesity: animal models. *Endocrinology*. 2012; 153 (3):1031-8.

17. Houde AA, Hivert MF, Bouchard L. Fetal epigenetic programming of adipokines. *Adipocyte*. 2013; 2(1):41-46.

18. Drong AW, Lindgren CM, McCarthy MI. The genetic and epigenetic basis of type 2 diabetes and obesity. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2012; 92 (6):707-15.
19. Bacha F, Saad R, Gungor N, Arslanian SA. Adiponectin in Youth. Relationship to visceral adiposity, insulin sensitivity, and β -cell function. *Diabetes Care*. 2004; 27:547-52.
20. Kipping RR, Jago R , Lawlor DA. Obesity in children. Part 1: Epidemiology, measurement, risk factors, and screening. *British Medical Journal*. 2008; 337:1824.
21. Baratta M. Leptin—from a signal of adiposity to a hormone mediator in peripheral tissues. *Med Sci Monit*. 2002; 8: 282–92.
22. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*.1998; 22:763–70.
23. Ashraf T. Soliman, Mohamed Yasin & Ahmed Kassem. Leptin in pediatrics: A hormone from adipocyte that wheels several functions in children. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2012 Dec; 16 (3): 577-587.
24. Alexe DM, Syridou G & Petridou ET. Determinants of early life leptin levels and later life degenerative outcomes. *Clinical Medicine and Research*. 2006; 4:326–335.
25. Briana DD, Malamitsi-Puchner A. The role of adipocytokines in fetal growth. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;120 5(1):82-7.
26. Christou H, Connors JM, Ziotopoulou M, Hatzidakis V, Papathanassoglou E, Ringer SA & Mantzoros CS. Cord blood leptin and insulin-like growth factor levels are independent predictors of fetal growth. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001; 86 (2): 935–938.
27. Tsai PJ, Yu CH, Hsu SP, Lee YH, Chiou CH, Hsu YW, Ho SC & Chu CH. Cord plasma concentrations of adiponectin and leptin in healthy term neonates: positive

correlation with birthweight and neonatal adiposity. *Clinical Endocrinology*. 2004; 61: 88–93.

28. Martos-Moreno GA, Barrios V., Chowen JA, Argente J. Adipokines in childhood obesity. *Vitamins & Hormones*. 2013 Elsevier; 91:107-42.

29. 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. *Journal of Pediatric & Endocrinology Metabolism*. 2010; 23:463-71.

30. Jaquet D, Leger J, Tabone MD, Czernichow P & Levy-Marchal C. High serum leptin concentrations during catch-up growth of children born with intrauterine growth retardation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1999; 84 1949–1953.

31. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocrine reviews*. 2005;26(3):439-51.

32. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005; 115: 911–919.

33. Berg AH, Combs TP & Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2002; 13: 84–89.

34. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K, Nagaretani H, Matsuda M, Komuro R, Ouchi N, Kuriyama H, Hotta K, Nakamura T, Shimomura I, Matsuzawa Y. PPAR γ ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes*. 2001; 50:2094–2099.

35. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE & Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close

association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001 86 1930–1935.

36. Gherlan I, Vladioiu S, Alexiu F, Giurcaneanu M, Oros S, Brehar A, Procopiuc C, Dumitrache C. Adipocytokine profile and insulin resistance in childhood obesity. *Maedica (Buchar)*. 2012 Sep;7(3):205-13.

37. Schondorf T, Maiworm A, Emmison N, Forst T & Pfutzner A. Biological background and role of adiponectin as marker for insulin resistance and cardiovascular risk. *Clinical Laboratory*. 2005; 51: 489–494.

38. Araki S, Dobashi K, Kubo K, Asayama K, Shirahata A. High Molecular Weight, rather than Total, Adiponectina levels better reflect metabolic abnormalities associated with childhood obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006; 91 (12): 5113-16.

39. Díez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *European Journal of Endocrinology*. 2003; 148: 293-300.

40. Cruz M, García-Macedo R, Gutiérrez M, Medina N R, Duran G, Kumate J. Low Adiponectin levels predict type 2 diabetes in mexican children. *Diabetes Care*. 2004; 27 (6): 1451-53.

41. Weywe C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley R, Tataranni A. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hiperinsulinemia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001; 86 (5): 1930- 35.

42. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Decreased plasma adiponectina concentrations in women with dyslipidemia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002; 87 (6): 2764- 69.

43. Weiss R, Dziura J, Burgert T, Allen K, Lopez M, Morrison J, Sherwin R, Caprio S. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *The New England Journal of Medicine*. 2004; 350: 2362-74.
44. Winer J, Zern T, Taksali S, Dziura J, Cali A, Wollschlager M, Seyal A, Weiss R, Burgert T, Caprio S. Adiponectin in Childhood and Adolescent Obesity and Its Association with Inflammatory Markers and Components of the Metabolic Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006; 91 (11): 4415-23.
45. Ogawa Y, Kikuchi T, Nagasaki K, Hiura M, Tanaka Y, Uchiyama M. Usefulness of Serum Adiponectin Level as a Diagnostic Marker of Metabolic Syndrome in Obese Japanese Children. *Hypertension Research*. 2005; 28 (1): 51-57.
46. 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.
47. Pardo I, Geloneze B, Tambascia MA & Barros-Filho AA. Hyperadiponectinemia in newborns: relationship with leptin levels and birth weight. *Obesity Research* 2004 12 521–524.
48. Challa A, Evagelidou E, Cholevas V, Kiortsis D, Giapros V, Drougia A, Andronikou S. Growth factors and Adipocytokines in prepuberal children born small for gestational age. *Diabetes Care*. 2009; 32 (4):714-19.
49. Körner A, Kratzsch J, Gausche R, Schaab M, Erbs S, Kiess W. New predictors of the metabolic syndrome in children- Role of adipocytokines. *Pediatric Research*. 2007; 61 (6): 640-645.
50. 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.

51. Despina D. Briana and Ariadne Malamitsi-Puchner. Intrauterine growth restriction and adult disease: the role of adipocytokines. *European Journal of Endocrinology*. 2009; 160: 337-347.
52. Cote M, Mauriege P, Bergeron J, Almeras N, Tremblay A, Lemieux I, et al. Adiponectinemia in visceral obesity: impact on glucose tolerance and plasma lipoprotein and lipid levels in men. *Journal of Clinical Endocrinology and metabolism*. 2005;90:1434-9.
53. López-Bermejo A, Casano-Sancho P, Fernández-Real JM, Kihara S, Funahashi T, Rodríguez-Hierro F, Ibañez L. Both intrauterine growth restriction and postnatal growth influence childhood serum concentrations of adiponectin. *Clinical Endocrinology*. 2004; 61: 339-46.
54. Ibañez L, López-Bermejo A, Suárez L, Marcos MV, Díaz M et al. Visceral Adiposity without Overweight in Children Born Small for Gestational Age. *Journal Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2008; 93(6): 2079-83)
55. Ibañez L, Suárez L, López-Bermejo A, Díaz M, Valls C, Zegher F. Early development of visceral fat excess after spontaneous catch-up growth in children with low birth weight. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2008; 93 (3): 925-28.
56. Bergman RN, Kim SP, Hsu IR, Catalano KJ, Chiu JD, Kabir M, Richey JM, Ader M. Abdominal obesity: role in the pathophysiology of metabolic disease and cardiovascular risk. *Am J Med*. 2007;120 (1): S3–S8.
57. Yajnik CS. Early life origins of insulin resistance and type 2 diabetes in India and other Asian countries. *J Nutr*. 2004; 134: 205–210.
58. Ibañez L, Valls C, Ong K, Dunger D, de Zegher F. Early development of adiposity and insulin resistance following catch-up weight gain in low birth weight children. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006; 91:2153–2158.

59. Cianfarani S, Martínez C, Maiorana A, Sciré G, Spadoni GL, Boemi S. Adiponectin Levels Are Reduced in Children Born Small for Gestational Age and Are Inversely Related to Postnatal Catch-Up Growth. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004; 89 (3): 1346-51.
60. Tenhola S, Todorova B, Jänne OA, Raivio T, Voutilainen R. Serum glucocorticoids and adiponectina associate with insulin resistance in children born small for gestational age. *European Journal of Endocrinology*. 2010; 162: 551-57.

ANEXOS

ANEXO 1 . CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

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

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 y adolescentes 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). 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 .

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 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 de 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 1500 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 con letra de molde: _____

Firma: _____

Fecha: _____

Madre (Padre)

Nombre y firma

Fecha:

Testigo:

Nombre y firma

Fecha:

Investigador:

Dra. Patricia Guadalupe Medina Bravo
Departamento de Endocrinología
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Dr. Márquez No 162. Colonia Doctores. Delegación Cuauhtémoc. C.P. 03020
Teléfono 5228-9917 Extensión 1500

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. 1500

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

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

DATOS GENERALES

Nombre: _____
Registro: _____
Dirección: _____
Teléfono: _____ Fecha nacimiento: _____ Edad actual: _____
Peso al nacimiento: _____
Edad de Inicio de Obesidad: _____ Sexo: _____

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES:

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

1.- Tiene el Niño o el adolescente 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 _____
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	
Leptina	
Adiponectina total	
Adiponectina de alto peso molecular	
PCR ultrasensible	