

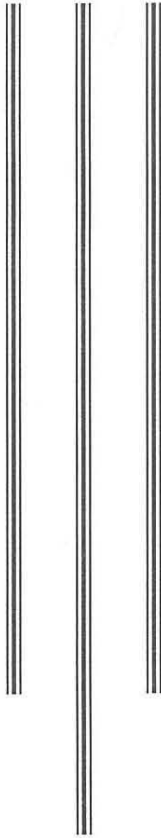


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



ASOCIACIÓN DE PESO BAJO AL NACER CON  
DAÑO OXIDATIVO E INDICADORES  
METABÓLICOS EN NIÑOS CON OBESIDAD

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN

ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DR. DIEGO GAYTÁN SARACHO



DIRECTOR DE TESIS:

DRA. EN CIENCIAS PATRICIA GUADALUPE MEDINA BRAVO

MÉXICO., D.F.

FEBRERO, 2015



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**Dra. Rebeca Gómez Chico Velasco**

**Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico**

---

**Asesor de tesis y metodológico:**

**Dra en Ciencias Patricia Guadalupe Medina Bravo**



---

## **Dedicatoria**

A Dios por permitirme emprender esta meta.

A mi Esposa Maye Saucedo quien ha sido mi inspiración y pilar.

A mis padres, de quienes he recibido apoyo incondicional.

A la Dra. Patricia Medina por todo el tiempo, dedicación e interés por mi aprendizaje.

A mis amigos y compañeros residentes.

A los pacientes, de quienes han formado parte fundamental de mi desarrollo.

## **INDICE**

<b>Antecedentes</b>	<b>5</b>
<b>Marco teórico</b>	<b>8</b>
<b>Planteamiento del problema</b>	<b>10</b>
<b>Pregunta de Investigación</b>	<b>11</b>
<b>Justificación</b>	<b>12</b>
<b>Objetivo</b>	<b>12</b>
<b>Hipótesis</b>	<b>13</b>
<b>Método</b>	<b>13</b>
<b>Definición de variables</b>	<b>14</b>
<b>Resultados</b>	<b>19</b>
<b>Discusión</b>	<b>20</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>21</b>
<b>Cronograma</b>	<b>22</b>
<b>Limitaciones del estudio</b>	<b>23</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>24</b>
<b>Anexo</b>	<b>27</b>

## **Antecedentes**

La obesidad en la niñez es uno de los problemas de salud pública más importante a nivel mundial y constituye uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV), hipertensión arterial, dislipidemia y alteraciones en el metabolismo de la glucosa como diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (1-3).

Además de la obesidad, existen otros factores de riesgo independientes asociados al desarrollo de ECV y alteraciones en el metabolismo de glucosa, tales como el peso bajo al nacimiento (PBN).

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que los individuos desnutridos durante la etapa intrauterina tienen mayor riesgo de desarrollar obesidad y sus comorbilidades (4). Esta hipótesis del fenotipo ahorrador plantea que una mala nutrición fetal ocasiona cambios adaptativos en la función y morfología del feto, los cuales son permanentes y predisponen al desarrollo de resistencia a la insulina (RI), síndrome metabólico (SM), DM2 y ECV en etapas posteriores de la vida (5-6). La restricción en el crecimiento fetal produce cambios en el desarrollo de tejidos y órganos que no necesariamente se evidencian al nacimiento, pero que resultan en alteraciones que se expresan en etapas posteriores de la vida (7).

Algunos estudios realizados en población pediátrica han documentado que los niños con PBN (peso  $\leq 2500$  grs.) tienen siete veces más riesgo de desarrollar alteraciones del metabolismo de glucosa y diez veces más riesgo de desarrollar SM, comparados con aquellos niños que tienen un peso adecuado al nacimiento (PAN) (8). 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 abdominal, así como niveles más elevados de algunas adipocitocinas, como leptina y vifastina, lo cual lleva al tejido adiposo al estado inflamatorio y a RI (9). En un estudio realizado en población holandesa, en el que se incluyeron niños

expuestos a la hambruna durante el segundo y tercer trimestre de gestación, se observó que estos niños tenían concentraciones más elevadas de triglicéridos, mayor prevalencia de hipertensión arterial (HTA) y mayor circunferencia de cintura (CC), comparados con niños no expuestos a la hambruna durante la gestación (10); estos resultados apoyan la hipótesis de la programación fetal de algunos factores de riesgo cardiovascular. Otro estudio que ha documentado la asociación entre el PBN, obesidad abdominal y alteraciones metabólicas fue el realizado por Krochik y cols. (11), 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 que tenían PAN; las concentraciones de insulina basal y los valores de CC fueron significativamente mayores en el grupo de PBN, y también tuvieron una menor sensibilidad a la insulina (evaluada mediante el índice de QUICKI), lo cual apoya la teoría de que los niños con antecedente de PBN tienen una disminución precoz de la sensibilidad a la insulina y mayor centralización de la distribución de grasa abdominal.

La acumulación de grasa abdominal más que el grado de obesidad, parece tener un papel determinante en el desarrollo de RI y sus comorbilidades. En estudios realizados en niños, se han reportado diferencias en la distribución de grasa abdominal de acuerdo al origen étnico, el estadio puberal y el género. lo cual podría sugerir que existen diferentes variables que modifican la distribución de grasa abdominal en los niños (12).

En México se ha reportado una prevalencia de PBN de 7.3%; asimismo, se ha observado un incremento en los casos de DM2 en niños semejante a lo reportado a nivel mundial (13). Dado que el antecedente de PBN se asocia no solamente a un mayor riesgo de obesidad generalizada, sino a una distribución diferente de la grasa abdominal, el PBN podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de RI, HTA, dislipidemias y alteraciones en el metabolismo de la glucosa. Debido a que la población mexicana es un grupo de alto riesgo para presentar alteraciones metabólicas relacionadas con RI, es importante tratar de determinar factores que

podrían estar relacionados con la distribución de grasa a nivel abdominal y con la presencia de alteraciones metabólicas que constituyen alteraciones de riesgo cardiovascular desde la infancia.



## Marco Teórico

El daño o estrés oxidativo se ha definido como la exposición de células a diversas fuentes que producen una ruptura del equilibrio que debe existir entre las sustancias o factores prooxidantes y los mecanismos antioxidantes encargados de eliminar dichas especies químicas, ya sea por un déficit de estas defensas o por un incremento exagerado de la producción de especies reactivas del oxígeno. Todo esto trae consigo una consecuencia alteraciones de la relación estructura-función en cualquier órgano, sistema o grupo celular especializado; por lo tanto se reconoce como mecanismo general de daño celular, asociado con la fisiopatología primaria o la evolución de un número creciente de entidades y síndromes de interés médico-social, involucrado en la génesis y en las consecuencias de dichos eventos. (23)

El desbalance en la producción de elementos reactivos del oxígeno y la defensa antioxidante provoca un daño oxidativo conocido como estrés oxidativo, que lleva a una variedad de cambios fisiológicos y bioquímicos, los cuales provocan el deterioro y muerte celular. Este mecanismo de daño se ha descrito desde 1980, ha incluido daño que va desde el envejecimiento y actualmente en series de datos de daño directamente en pacientes con enfermedades metabólicas, tales como diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemia.

Este tipo de daño puede ser medido mediante métodos directos e indirectos. Entre los primeros tenemos la medición de la concentración de agentes oxidantes, que es muy difícil por su corta vida media y lo costoso que resultan los equipos de medición, lo que hace imprescindible medirlos indirectamente mediante: 1) Determinación de productos terminales de la acción oxidante sobre biomoléculas: los métodos para medir peróxidos lipídicos son el estándar de oro, cuando se trata de probar el papel de los oxidantes en algún tipo de daño celular. 2) Medición de la concentración de antioxidantes: los resultados de diferentes estudios muestran que los niveles de antioxidantes pueden disminuir o aumentar en muchas enfermedades, por lo que al monitorearlos pueden ser utilizados como marcadores de enfermedad o para el seguimiento terapéutico. 3) Medición del estado

antioxidante total: este método refleja el balance dinámico entre el sistema antioxidante y los prooxidantes y es beneficioso en un sinnúmero de enfermedades. Son incontables los esfuerzos que se realizan en el ámbito mundial para el desarrollo de nuevos y más sencillos métodos.

Así también el daño oxidativo que ocurre en el DNA (ácido desoxirribonucleico) ha sido descrito en pacientes con obesidad, dislipidemia y recientemente en pacientes diabéticos tipo 2, los cuales han presentado el marcador de stress oxidativo 8-hidroxi-2desoxiguanosina, ante esto y el advenimiento de teoría del fenotipo ahorrado, con los cambios morfológicos, anatómicos, metabólicos y bioquímicos que ocurre desde la etapa embrionaria, que puede presentarse al nacimiento, crecimiento, desarrollo o en etapa adulta, siendo desencadenado por situaciones de medio ambiente tales como hiperalimentación, sedentarismo o dieta alta en carbohidratos, es de ahí donde nace la pregunta de investigación y la duda acerca de los mecanismos detonantes para enfermedades metabólicas, como diabetes tipo 2, hipertensión arterial, dislipidemia, obesidad, etc.

## **Planteamiento del problema:**

La 8 hidroxí-2-desoxiguanosina (8OHdG) es conocido como un marcador de estrés oxidativo, el cual es considerado como el marcador de daño oxidativo al DNA más sensible. Esta molécula ha sido estudiado recientemente en valoración para el envejecimiento, insuficiencia cardiaca y recientemente en daño en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y en paciente pediátricos con peso bajo al nacimiento, relacionado con lesiones o cambios relacionados con fisiología materna tales como la preclampsia o falla placentaria, en donde se presentan niveles mayores en pacientes que son pequeños para edad gestacional. Al momento no se ha documentado la relación de obesidad en pacientes con peso bajo al nacimiento con daño oxidativo, se ha documentado los cambios metabólicos existentes en estos pacientes, pero no se ha documentado la existencia del daño al DNA en pacientes con este antecedente, con la medición de 8OHdG.

## **Pregunta de Investigación**

En pacientes con obesidad y antecedentes de peso bajo al nacimiento.

¿Existe asociación elevación del marcador de daño oxidativo al DNA con 8OHdG en pacientes con peso bajo al nacimiento?

## **Justificación:**

En México se ha reportado una prevalencia de PBN de 7.3%; asimismo, se ha observado un incremento en los casos de DM2 en niños semejante a lo reportado a nivel mundial (13), junto con obesidad y sobrepeso. Dado que el antecedente de PBN se asocia no solamente a un mayor riesgo de obesidad generalizada, sino a una distribución diferente de la grasa abdominal, el PBN podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de RI, HTA, dislipidemia y alteraciones en el metabolismo de la glucosa. Debido a que la población mexicana es un grupo de alto riesgo para presentar alteraciones metabólicas relacionadas con RI, es importante tratar de determinar factores que se presentan con cifras y alteraciones sugerentes de daño al DNA o datos de stress oxidativo, ya presentes con medición de 8 hidroxí-2-desoxiguanosina. También se determinarían mediciones de grasa corporal total, niveles de lípidos y adiponectinas así también leptina, proteína de Unión a retinol tipo 4, y buscar si en estos casos ya se presenta daño oxidativo al DNA.

## **Objetivo:**

Describir si en pacientes pediátricos obesos con antecedente de peso bajo al nacimiento se presenta daño o estrés oxidativo al ADN.

## **Hipótesis:**

Los pacientes pediátricos con obesidad con antecedente de peso bajo al nacimiento, presenta concentraciones directas de 8 hidroxí-2-desoxiguanosina aumentadas en estos pacientes.

## **Métodos:**

A todos los pacientes se les realizará un interrogatorio breve para recolectar datos de antecedentes de peso bajo al nacimiento, enfermedades maternas.

Posteriormente se realizará una valoración antropométrica completa registrando edad, sexo, peso, talla, IMC, cintura, índice cintura-talla, estadio de Tanner y tensión arterial.

Se tomará una muestra de sangre venosa en ayuno para evaluar glucosa, hemoglobina glucosilada (HbA1c), perfil de lípidos (colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos), leptina, adiponectina total, adiponectina de alto peso molecular y 8 hidroxí-2-desoxiguanosina.

**Diseño:** estudio transversal comparativo.

**Población:** pacientes obesos con IMC >95 para la edad, pacientes pediátricos entre 6-12 años de edad, con antecedente de peso bajo al nacimiento (<2500 gramos) y dieran su consentimiento para participar.

## **Plan de análisis estadístico**

Se realizará estadística descriptiva de las variables demográficas (media y desviación estándar, si la distribución es normal).

Para comparar las concentraciones de las variables bioquímicas se realizará ANOVA de una vía, o prueba de Kruskal-Wallis si la distribución no es normal.

### **Variables:**

- Variable dependiente: Niveles séricos de 8 hidrox-2-desoxiguanosina.
- Variable independiente. Paciente con obesidad y peso bajo al nacimiento.

### **Definición de variables:**

#### **Peso**

Especial valor o influencia que se reconoce a una persona en un entorno determinado.

Se determinara mediante báscula de pie. La medida se realiza con el paciente sin zapatos y se aproximará a la décima de kilogramo más próxima.

Escala de medición: cuantitativa, continua.

Unidad de medición: kilogramos.

#### **Talla**

Consiste en la medición de estatura o altura de las personas.

Se colocará al paciente descalzo, con los talones juntos y apoyados en el tope posterior del estadiómetro. Se colocará la cabeza de la adolescente en el plano de Frankfurt y se descenderá la plataforma horizontal del estadiómetro Se obtendrá la talla máxima y se ajustará al centímetro más próximo.

Escala de medición: cuantitativa, continua

Unidad de medición: metros.

### **Estadío de Tanner**

Valoración de la maduración sexual a través del desarrollo físico de los niños, adolescentes y adultos. La escala define las medidas físicas de desarrollo basadas en las características sexuales externas primarias y secundarias, Se determinará por valoración clínica y comparando con las tablas descritas por Tanner.

Escala de medición: Cuantitativa, no continua.

Unidad de medición: de 1 a 5 según nivel de maduración sexual.

### **Índice de masa corporal (IMC)**

El índice de masa corporal (IMC) es una medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo donde la masa o peso se expresa en kilogramos y la estatura en metros.

Se calculará utilizando la fórmula de Quetelet.

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

Escala de medición: cuantitativa, continua

### **Circunferencia de cintura**

Medición de puntos son equidistantes de otro, el centro, situado en el mismo plano, se realizada a nivel la línea media axilar, en el punto medio entre el reborde costal y la cresta iliaca, con una huincha plástica no deformable. Se realiza con el paciente en posición de pie, y al final de una espiración normal.

Será obtenida a la mitad de la distancia entre la décima costilla y la cresta iliaca, con el paciente en posición erecta, al final de una espiración normal. Se ajustará al centímetro más próximo.

Escala de medición: cuantitativa, continua

Unidad de medición: centímetros



### **Tensión arterial**

Presión que ejercen las paredes de las arterias sobre la sangre contenida. La tensión arterial se debe a la capacidad de contracción que poseen las fibras musculares de las arterias. El equilibrio se consigue variando dicha presión por parte de las arterias según.

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. Escala de medición: cuantitativa, continua

Unidad de medición: mm / Hg.

### **Glucosa**

Glúcido monosacárido formado por 6 carbonos. Es utilizado como combustible universal y su oxidación produce energía en forma de ATP, CO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O.

Será determinada mediante espectrofotometría con técnica bicromática de punto final, con un equipo de Dimensión XL.

Escala de medición: cuantitativa, continua

Unidad de medición: mg/dl

### **Colesterol HDL (C-HDL)**

Lípido esteroide presente en todos los tejidos animales. Su origen es mixto: una parte procede de la ingestión de alimentos y la otra es sintetizada en el hígado.

Cantidad de colesterol en las lipoproteínas de alta densidad, determinado mediante espectrofotometría con técnica policromática de punto final

Escala de medición: cuantitativa, continua

Unidad de medición: mg /dl

### **Colesterol LDL (C-LDL)**

Lípido esteroide presente en todos los tejidos animales. Su origen es mixto: una parte procede de la ingestión de alimentos y la otra es sintetizada en el hígado.

Será calculado mediante la fórmula de Friedewald modificada por De Long.

Escala de medición: cuantitativa, continua

Unidad de medición: mg /dl

### **Triglicéridos**

Los triglicéridos son acilgliceroles, un tipo de lípidos, formados por una molécula de glicerol, que tiene esterificados sus tres grupos hidroxílicos por tres ácidos grasos, ya sean saturados o insaturados.

Será determinado mediante espectrofotometría con técnica cinética bicromática (340,383 nm).

Escala de medición: cuantitativa, continua

Unidad de medición: mg /dl

### **Adiponectina**

La adiponectina es una hormona sintetizada exclusivamente por el tejido adiposo que participa en el metabolismo de la glucosa y los ácidos grasos.

Será determinado mediante técnica de ELISA (Millipore Linco-Reserach).

Escala de medición: cuantitativa, continua

Unidad de medición: pcg/ml

### **8-Hidroxi-2desoxiguanosina**

Marcador de estrés oxidativo en el ADN, y la peroxidación lipídica que permite cuantificar el daño en las estructuras ricas en lípidos, producto de oxidación del ADN dañado formado por el radical hidroxilo, el oxígeno y la acción fotodinámica directa.

Será determinado mediante técnica de ELISA (Millipore Linco-Reserach).

Escala de medición: cuantitativa, continua

Unidad de medición: pcg/ml

## **Leptina**

La leptina, es una hormona producida en su mayoría por los adipocitos, regulador de metabolismo de lípidos.

Será determinado mediante técnica de ELISA (Millipore Linco-Reserach).

Escala de medición: cuantitativa, continua

Unidad de medición: mg/dL

## Resultado

Se estudió a 85 pacientes pediátricos con obesidad, de los cuales 28 tenían antecedente de ser pacientes con peso bajo al nacimiento y 57 pacientes con peso normal al nacimiento. Se dividieron en 2 grupos, ya mencionados. Las características de estos grupos se pueden ver en la Tabla 1. Se encontraron diferencias entre los 2 grupos, en respecto a peso al nacimiento, como antecedentes. En cuanto a variables antropométricas se encontraron diferencias en el peso, talla, circunferencia de cintura, tensión arterial sistólica entre los grupos.

En cuanto a las variables bioquímicas podemos ver que las cifras de Glucosa basal y insulina basal no muestran diferencias significativas, pero al hacer la valoración de las mediciones a los 120 minutos se encuentran diferencias estadísticamente significativas. Glucosa 120 minutos en PBN  $117.96 \pm 24.31$  mg/dL y en el grupo de pacientes con PAN  $102.79 \pm 17.42$  mg/dL ( $p=0.007$ ) y una media de insulina a los 120 minutos en el grupo de PBN  $85 (13.40-300)$  UI/L , e insulina 120 minutos en el grupo de PAN  $4.40 (2.20-300)$  UI/L ( $p=0.004$ ). En el resto de mediciones lipídicas colesterol, triglicéridos, colesterol HDL y colesterol LDL no se muestran diferencias significativas entre los grupos. Tabla 2.

Se realizó prueba de diferencia entre las variables adiponectina, leptina, adiponectina de alto peso molecular, proteína C-reactiva y 8-hidroxi-2-desoxigunosina en donde no se encontró diferencia significativa entre grupo de pacientes obesos. Tabla 3.

Se realizó un análisis de regresión lineal multivariado para evaluar la asociación entre el peso al nacimiento y valores de 8OHdG en niños con obesidad, la correlación entre las distintas variables no mostró correlación positiva en pacientes obesos con diferencias entre el peso al nacimiento. Aunque si se mostró una correlación significativa en pacientes con antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2 y de hipertensión arterial sistémica. Tabla 4.

## Discusión

Con estos resultados hemos podido documentar que en pacientes con obesidad independientemente del peso al nacimiento no presenta una elevación de los valores de 8-hidroxi-2-desoxiguanosina, lo que nos habla del daño oxidativo al DNA.

A este momento estos resultados no se ha podido correlacionar daño oxidativo con lo ya descrito en la literatura internacional en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 como lo describió Al-Aubaidy. En cuanto el peso al nacimiento y obesidad en pacientes pediátricos se sabe que en pacientes con peso bajo al nacimiento presentan patrón inflamatorio y alterado de adiponectinas el cual es presente y constante, lo que se trata de un proceso inflamatorio de bajo grado, donde ya se ha documentado la elevación de citocinas inflamatorias, adiponectinas y la disminución de adiponectinas de bajo peso molecular, la que confiere un patrón antiinflamatorio y anti tromboesclerótico, mismo que se altera en pacientes con PBN, lo esperado sería encontrar daño oxidativo al DNA en estos pacientes, concepto que al momento no se puede afirmar, a pesar de presentar un aumento en 8-OHdG en pacientes obesos con PBN, su elevación no es significativamente positiva en comparación de los pacientes con PAN.

El daño oxidativo manifestado con elevación de 8OHdG se ha relacionado fuertemente con niveles elevados de glucosa (hiperglucemia), llevando un papel importante en pacientes obesos. En respecto a nuestro análisis de pacientes ninguno de estos presenta cifras de hiperglucemias, por lo que esto podría tratarse porque no presentan datos iniciales de daño oxidativo. A pesar de esto existen publicaciones donde no han podido documentar una correlación positiva con este daño e hiperglucemia, o han refutado esta asociación. (24-25) Nuestro estudio no concluye una asociación, aunque no la puede refutar, es importante vigilar a estos pacientes antes de que presenten alteración bioquímica metabólica, llámese hiperglucemia, dislipidemia o hipertensión arterial, dado en el momento de presentar alguna de estas alteración será vital realizar medición de 8-OHdG, con el fin de documentar si existiese o no daño oxidativo en pacientes pediátricos.

## Conclusiones

Dado a lo ya reportado en literatura internacional con respecto al daño oxidativo en paciente con enfermedades metabólicas, inflamatorias. Al momento no se ha podido correlacionar positivamente una asociación entre el peso al nacimiento y obesidad en pacientes pediátricos.

Se ha documentado daño oxidativo al al DNA, medido mediante 8-hidroxi-2-desoxiguanosina, en pacientes con patologías crónicas, muy probablemente no se ha podido hacer una correlación adecuada, debido a que los pacientes pediátricos no cumplen con un período crónico a largo plazo aun. Esto no descarta que pueden presentar datos de daño oxidativo en algún momento de su vida. El no presentar cambio puede ser por todavía tener mecanismo compensatorios que puedan contrarrestar el daño, ya que estos pacientes no presentaron alteración metabólica, como prediabetes, diabetes tipo 2 o dislipidemia, como ha sido documentado en pacientes con diabetes tipo 2, donde la elevación de 8OHdG se relaciona con elevación de cifras de glucemia (23).

Estos pacientes deben de ser vigilados estrictamente durante su vida ya que como ya sabemos los pacientes con peso bajo al nacimiento se presenta como un factor de riesgo a desarrollar enfermedades metabólicas, por lo que en cualquier momento puede presentar daño oxidativo al DNA, como un factor asociado. Con nuestro estudio no podemos afirmar que la medición de 8OHdG esté presente pacientes obesos pediátricos, pero este abre puerta a futuras investigaciones en determinar si existen ya cambios oxidativo al DNA en pacientes pediátricos diabéticos, con dislipidemia o con alguna alteración metabólica no solamente si son obesos en el futuro.

## Cronograma

Actividad	Meses								
	Ago-13	Sep-13	Oct-13	Nov-13	Dic-13	Ene-14	Feb-14	Abr-14	May-14
Selección de protocolo									
Búsqueda de artículos de referencia									
Recolección de información									
Escrutinio de pacientes									
Captura de datos									
Análisis de datos									
Interpretación de resultado									
Presentación de reporte de tesis									
Redacción de Artículo para publicación									

## **Limitaciones del estudio**

- Tamaño de muestra pequeño.
- No se pudo determinar el daño oxidativo al DNA, ya que los pacientes no presentaron alteraciones bioquímicas, como hiperglucemia o dislipidemia.
- No contar con mediciones de otros marcadores de daño oxidativo al DNA.



## 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. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*. 1992;35:595-601.
5. Hales CN, Barker DJP. The thrifty phenotype hypothesis. *British Medical Bulletin*. 2001 November 1, 2001;60(1):5-20.
6. 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.
7. Yajnik CS. Early Life Origins of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes in India and Other Asian Countries. *The Journal of Nutrition*. 2004 January 1, 2004;134(1):205-10.
8. Claris O, Beltrand J, Levy-Marchal C. Consequences of Intrauterine Growth and Early Neonatal Catch-Up Growth. *Seminars in perinatology*.34(3):207-10.
9. 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.
10. 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.

11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.

20. 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.

21. 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.

22. 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.

23. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative disease of aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:7915-22.

24. Irie M, Tamae K, Iwamoto-Tanaka N & Kasai H. Occupational and lifestyle factors & urinary 8-hydroxydeoxyguanosine. *Cancer Science.* 2005;96 600–606.

25. Tondel M, Arynchyn A, Jonsson P, Persson B & Tagesson C. Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine in Belarussian children relates to urban living rather than radiation dose after the chernobyl accident: a pilot study. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 2005 48 515–519.

Tabla 1. Características clínicas y antropométricas de niños con obesidad y peso bajo al nacimiento vs niños con obesidad y peso adecuado al nacimiento.

	PBN (n=28)	PAN (n=57)	p
Edad (años)	11.09 ± 1.91	9.68 ± 2.21	<b>0.005</b>
Peso al nacimiento (gramos)	2319.46 ± 164.11	3260.35 ± 301.12	<b>&lt;0.001</b>
Sexo (M/F)	12 / 16	30 / 27	0.876*
Peso (Kg)	58.13 ± 15.04	50.76 ± 16.24	<b>0.047</b>
Talla (m)	1.46 ± 0.13	1.39 ± 0.12	<b>0.016</b>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26.66 ± 3.79	25.33 ± 4.37	0.174
z score IMC	2.02 ± 0.63	1.96 ± 0.37	0.643
TAS (mmHg)	100.82 ± 12.81	93.65 ± 11.56	<b>0.011</b>
TAD (mmHg)	61.38 ± 7.57	59.04 ± 12.66	0.449
Circunferencia de cintura (cm)	86.27 ± 9.52	81.12 ± 10.28	<b>0.029</b>

Prueba t de Student para muestras independientes,  
\* prueba X<sup>2</sup>

Tabla 2. Características bioquímicas de niños con obesidad y peso bajo al nacimiento vs niños con obesidad y peso adecuado al nacimiento.

	PBN (n=28)	PAN (n=57)	p
Glucosa basal (mg/dL)	93.19 ± 13.37	87.43 ± 8.88	0.053
Glucosa 120 minutos (mg/dL)	117.96 ± 24.31	102.79 ± 17.42	<b>0.007</b>
Insulina basal (UI/L)	9.90 (2.00-41.30)	7.67 (2.00-91.00)	0.056†
Insulina 120 minutos (UI/L)	85.00 (13.40- 300.00)	4.40 (2.20/300.00)	<b>0.004</b> †
Colesterol total (mg/dL)	163.52 ± 33.01	162.41 ± 28.99	0.876
Triglicéridos (mg/dL)	132.22 ± 66.37	136.49 ± 90.35	0.628
C-HDL (mg/dL)	39.22 ± 7.59	39.53 ± 10.05	0.889
C-LDL (mg/dL)	101.37 ± 26.94	100.09 ± 28.64	0.847

Prueba t de Student para muestras independientes

† Prueba U de Mann Whitney

Tabla 3. Adipocitocinas y daño al DNA en niños con obesidad de acuerdo al peso al nacimiento.

	PBN (n=28)	PAN (n=57)	p
PCR UI/mL	0.48 ± 0.28	0.40 ± 0.24	0.175
Adiponectina HMW (mg/dL)	5.42 ± 4.01	7.52 ± 3.55	0.116
Adiponectina total (mg/dL)	7.89 ± 2.54	9.28 ± 1.26	0.086
Leptina (mg/dL)	34.02 ± 18.44	22.36 ± 14.09	0.062
8-deoxiguanosina (pg/mL)	6.57 ± 3.05	4.20 ± 2.34	0.405

Prueba t de Student para muestras independientes

Tabla 4. Asociación de peso al nacimiento con Daño al DNA.

	<b>8-Deoxiguanosina</b>			R <sup>2</sup> = 239
	Coeficiente $\beta$	-4.29		p
AHF obesidad (positivos)	1.05	3.62	- 2.46	0.142
AHF DM2 (positivos)	-1.89	3.36	- 4.30	<b>0.012</b>
AHF HTA (positivos)	-1.64	2.81	- 4.84	<b>0.006</b>
Edad (años)	-4.52	2.79	- 1.89	0.226
Peso al nacimiento (gramos)	-7.37	1.69	2.19	0.128
IMC z score	1.36	4.29	- 7.02	0.631

Análisis de regresión lineal multivarido para evaluar asociación entre peso al nacimiento y valores de 8 desoxiguanosina en niños con obesidad.