



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

IMPACTO DEL PESO AL NACIMIENTO ASOCIADO A PROBLEMAS  
METABÓLICOS QUE SE PRESENTAN EN EDAD ESCOLAR Y EN LA  
ADOLESCENCIA EN PACIENTES CON Y SIN OBESIDAD DEL HOSPITAL  
INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA

Dra. KARLA CRISTINA TREJO SÁNCHEZ

TUTOR ACADÉMICO: DR. OMAR JOSÉ SAUCEDO RAMÍREZ

TUTOR METODOLÓGICO: DRA. BLANCA ESTELA DEL RÍO NAVARRO



CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2016



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.



**HOJA DE FIRMAS**

**DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO**  
**DIRECTORA DE ENSEÑANZA**  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

**DRA. BLANCA ESTELA DEL RÍO NAVARRO**  
**TUTOR METODOLÓGICO**  
Jefe del Departamento de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica

**DR. OMAR JOSÉ SAUCEDO RAMÍREZ**  
**TUTOR ACADÉMICO**  
Médico adscrito del Departamento de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica

## AGRADECIMIENTOS

*Doy gracias a Dios por darme la oportunidad y la salud para alcanzar mis metas, así como darme la fe y esperanza de un mejor mañana.*

*A mi mamá, porque con su ejemplo aprendí lo más importante, a disfrutar la vida y tomar su fuerza ante las adversidades.*

*En memoria de mi papá, que es en cada momento un guía en mi camino, con la mayor fe, sé que desde donde estás me iluminas y celebras mis triunfos.*

*A mis hermanos Rogelio y Melisa por qué con su presencia y amor me han dado la alegría y motivación para seguir adelante.*

*A todos los integrantes de mi familia (abuelos, tíos, primos, sobrinos) y a mis amigos gracias por apoyarme en todo momento durante este largo camino.*

*A mis tutores la Dra. Blanca Estela del Río Navarro y al Dr. Omar Josué Saucedo Ramírez por creer en mí y por haberme brindado su apoyo y orientación para realizar el presente trabajo.*

*Al Hospital Infantil de México por ser la sede de mi residencia, por ser el lugar donde se me dio la oportunidad de aprender y realizarme como médico pediatra.*

*Y en especial a los niños, por ser la fuente de mi inspiración, por enseñarme el valor de la vida y a sonreír a pesar de las adversidades, mereciéndoles todo mi respeto y admiración.*

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

TEMA		PÁGINA
I.	Resumen.....	1
II.	Introducción.....	2
III.	Marco teórico.....	3
IV.	Antecedentes.....	11
V.	Planteamiento del problema.....	17
VI.	Pregunta de investigación.....	17
VII.	Justificación.....	18
VIII.	Objetivos.....	18
IX.	Hipótesis.....	19
X.	Métodos.....	19
XI.	Plan de análisis estadístico.....	20
XII.	Descripción de variables.....	20
XIII.	Resultados.....	24
XIV.	Discusión.....	25
XV.	Conclusión.....	27
XVI.	Limitación del estudio.....	28
XVII.	Cronograma de actividades.....	29
XVIII.	Referencias.....	30
XVI.	Anexos.....	35

## RESUMEN

*Objetivo:* Investigar si existe una relación entre el peso al nacer (PN) y el desarrollo posterior de Síndrome metabólico (SM).

*Pacientes y métodos:* Diseño: Casos y controles. Mediante somatometría se documentó obesidad infantil (OI) (casos) o peso normal o bajo (controles). Participaron un total de 322 pacientes, de los cuales 149 fueron mujeres y 183 hombres.

*Resultados:* Existe diferencia significativa entre casos ONA Y OA (N=149) controles ENA y EA (n=183). El peso al nacer se encontró similar entre EA y ENA  $2080.3 \pm 3123.2$  a diferencia de los ONA y OA  $3231.3 \pm 3232$ . No existe diferencia entre el sexo femenino y sexo masculino para el desarrollo de SM.

*Conclusiones:* El peso alto al nacer es un factor de riesgo para desarrollar síndrome metabólico. Estudios metabólicos, genéticos y evolutivos de la infancia al adulto nos van a permitir conocer mejor los factores de riesgo cardiometabólico y el síndrome metabólico pediátrico

**Palabras clave:** Peso elevado, peso bajo y peso normal al nacer, obesidad infantil, Síndrome metabólico.

## INTRODUCCIÓN

En nuestro país, muchos indicadores biodemográficos y de salud han experimentado notables cambios en las últimas décadas. La mortalidad general e infantil se han reducido a cifras de un dígito y, si bien existen desigualdades por áreas geográficas y nivel socioeconómico, éstas son estrechas.

Esta realidad, producto de medidas sanitarias y programas de salud paralelos al progreso económico, sociocultural y educacional, ha significado un cambio epidemiológico importante: las principales causas de muerte se han modificado, algunas enfermedades han desaparecido o dejado de ser problemas de salud y han aparecido nuevos desafíos y prioridades.

En México no se tiene evidencia sobre el registro del síndrome metabólico en población infantil, sin embargo, conforme a la Encuesta Nacional de Salud 2006, en la población entre 5 y 11 años de edad, se registra un 26% con problemas de sobrepeso u obesidad, los cuales en otros países se han asociado en población general y en infantes con mayor riesgo de desarrollo de resistencia a la insulina, y por ende, del síndrome metabólico.(1)

Uno de los problemas de los pacientes con obesidad es el mal control del asma debido a problemas mecánicos y hormonales, en las últimas décadas los casos de asma y obesidad han aumentado en diversos países. (2, 3) Esta situación representa un problema de salud pública por la probabilidad de una muerte temprana en un gran número de individuos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) incluye a ambos padecimientos dentro de las principales enfermedades crónicas. (4)

## MARCO TEÓRICO

En la literatura pediátrica se han realizado diversos intentos de caracterización del Síndrome Metabólico (SM) pediátrico con un significado similar al SM del adulto. Las dificultades para concretar una definición ampliamente aceptada de SM en la infancia y adolescencia incluyen, en algunos componentes del SM (colesterol HDL, triglicéridos, cintura abdominal y presión arterial), la falta de valores normativos que puedan aplicarse en todo el mundo, diferencias étnicas, el uso de valores normativos únicos para las diferentes edades pediátricas, el hecho de que las alteraciones en los indicadores metabólicos en la mayoría de los niños son cuantitativamente moderadas, la ausencia de un rango de normalidad para la insulina en la infancia y la resistencia a la insulina fisiológica de la pubertad. (5)

Estudios realizados en niños y adolescentes obesos han mostrado claramente como los cambios introducidos en las definiciones de SM determinan de forma importante la prevalencia de la enfermedad, que oscilaría entre el 15 y el 50% en función de los criterios utilizados. Además, dado que el SM está directamente relacionado con la obesidad, la prevalencia de aquel aumenta a medida que aumentan la prevalencia y la intensidad de la obesidad. Recientemente, con la idea de intentar superarlos conflictos generados por las diferentes definiciones, el grupo de consenso de la Federación Internacional de Diabetes (FID) ha propuesto una definición de SM en la infancia y adolescencia, de fácil aplicación en la práctica clínica. (6)

En el grupo de edad comprendido entre los 6 a 10 años: obesidad (perímetro de la cintura)  $\geq$  percentil 95, según las Federación Internacional de Diabetes no se puede diagnosticar el síndrome metabólico, aunque deberán realizarse más mediciones si hay antecedentes familiares del mismo, Diabetes mellitus Tipo 2 (DMT2), dislipidemia, enfermedad cardiovascular, hipertensión y/u obesidad. En el grupo de 10 a <16 años: obesidad  $\geq$  percentil 90 o del umbral para adultos si es inferior, triglicéridos  $\geq$  1.7 mmol/l ( $\geq$  150 mg/dl), c-HDL  $<$ 1.03 mmol/l, ( $<$ 40mg/dl), tensión sistólica  $\geq$ 130 mmHg o diastólica  $\geq$ 85mmHg, glucosa  $\geq$ 5,6 mmol/l (100mg/dl) [o DMT2 manifiesta], (si  $\geq$ 5,6 mmol/l se recomienda una prueba oral de tolerancia a la glucosa), en mayores de 16 años, se usan los criterios de la Fedaración Internacional de Diabetes para adultos.(6, 7)



De acuerdo con estos criterios no se puede diagnosticar síndrome metabólico en los menores de seis años, pero se sugiere seguimiento estricto en función de antecedentes familiares. Más allá de la definición, la identificación precoz de los componentes específicos del SM tiene una importancia fundamental para controlar correctamente la evolución y el tratamiento de los niños que desarrollaran alteraciones metabólicas y cardiovasculares en la vida adulta. (8)

### **SÍNDROME METABÓLICO Y RESISTENCIA A INSULINA**

Los precursores de la enfermedad arterioesclerótica cardiovascular del adulto están ya presentes en la adolescencia. Estudios en autopsias han demostrado que la presencia de arterioesclerosis precoz en aorta y arterias coronarias está directamente asociada a los niveles de lípidos, presión arterial y obesidad en los adolescentes y adultos jóvenes.

La obesidad es el exceso de grasa acumulada que afecta a la salud. (9) La causa fundamental es un desequilibrio entre el ingreso y el gasto de energía. Está estrechamente ligada a un estilo de vida occidental donde hay una disminución de la actividad física y una inadecuada alimentación.(10) De acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT) con los criterios de la Internacional Obesity Task Force (IOTF)(11) en el grupo de 12 a 18 años de edad, los varones presentaron una prevalencia de sobrepeso de 21.2% y de obesidad de 10.0% y las mujeres de 23.3% y 9.2%, respectivamente. En general, de acuerdo a la ENSANUT 2006, 70% de los adultos en México padecen sobrepeso y obesidad, mientras que en los adolescentes del área metropolitana, la obesidad y el sobrepeso están presentes en 28% de los varones y 30% de las mujeres de 10 a 17 años (4).

La obesidad abdominal y la RI están relacionadas con el desarrollo de SM y riesgo cardiovascular. La RI es un factor clave en la patogenia del SM, aunque la relación entre la RI y los componentes de SM es compleja. Weiss *et al.*(12) han demostrado que el aumento de RI es paralelo al aumento de SM en niños y adolescentes obesos. Aunque la obesidad es la causa principal de RI en los obesos, conviene no olvidar que, en la pubertad, los niños presentan aumento fisiológico y transitorio de RI.

En los pacientes obesos, el acúmulo de ácidos grasos libres en el hígado, las células adiposas, el páncreas y, sobre todo, el músculo esquelético, interfiere en el normal funcionamiento de la insulina y parece ser el determinante primario del aumento de RI.

Como consecuencia de la RI, el páncreas necesita incrementar la producción de insulina para mantener los niveles normales de glucemia, promoviendo con ello el acumulo de ácidos grasos y generando un círculo vicioso que empeora la RI.

Estudios en adultos sugieren que uno de los mecanismos fisiopatológicos básicos en el desarrollo de SM es la RI, pero no el único, dado que no todos los pacientes con RI desarrollan SM. En este proceso están implicados, además de la obesidad y la RI, factores inflamatorios, adipocitocinas, estrés oxidativo, factores vasculares y factores hereditarios y étnicos.

### ***IDENTIFICACIÓN DE NIÑOS Y ADOLESCENTES CON SÍNDROME METABÓLICO***

El índice de masa corporal (IMC) es la medida más utilizada en la práctica clínica para determinar el grado de obesidad en la infancia. Datos de diferentes estudios realizados en niños obesos, definidos como IMC superior al percentil 95 para edad y sexo, muestran la presencia de una clara asociación entre intensidad de la obesidad y SM. Sin embargo, la obesidad *per se*, es decir, el IMC, no es un marcador suficiente para identificar a los niños con riesgo de RI y SM y, como consecuencia, riesgo cardiometabólico.

El comité de expertos para la evaluación, la prevención y el tratamiento del niño y del adolescente con sobrepeso y obesidad recomienda aplicar el IMC en niños de 2 a 18 años de edad.(9) El sobrepeso se define cuando el valor del IMC es  $\geq$  al percentil 85 y la obesidad cuando es  $\geq$  al percentil 95 para la edad y el sexo (en base a las tablas percentiladas de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC), (13) mientras que la obesidad mórbida se establece cuando el IMC es  $\geq$  al percentil 99 o, en adolescentes, cuando hay un IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>. Este valor de corte se definió con base en la cohorte de Bogalusa, donde se identificaron a los sujetos con muy alto riesgo de tener mayores anormalidades bioquímicas asociadas al desarrollo temprano de la diabetes, de la enfermedad cardiovascular y a la obesidad grave del adulto.(13, 14) En esta última se han observado, de forma más temprana, manifestaciones de deslizamiento de la cabeza

femoral (10%), esteatosis hepática (30%), síndrome metabólico (35%), trastornos respiratorios del sueño (70%) y alta frecuencia de resistencia a la insulina (65%).(15, 16)

La distribución de la grasa influye de forma significativa en el desarrollo de las complicaciones metabólicas de la obesidad y, de hecho, el acumulo de grasa visceral se asocia al desarrollo de SM en la infancia y de enfermedad cardiovascular en el adulto. La circunferencia de la cintura abdominal (CC) ha sido reconocida como el mejor indicador clínico de acumulo de grasa visceral y, por ello, la CC puede ser una medida más adecuada en términos de SM y riesgo cardiometabólico. Existen valores de referencia de CC en niños procedentes de diversos estudios, pero, a pesar de ello, todavía no es habitual su uso en la práctica clínica. (17)

Estudios realizados en niños con el mismo grado de obesidad muestran que los sujetos con mayor CC es más probable que presenten factores de riesgo cardiometabólico alterados cuando se comparan con los de menor CC. De hecho, el aumento de CC se asocia a presión arterial elevada, aumento de los niveles plasmáticos de colesterol LDL, triglicéridos e insulina y disminución de colesterol HDL. La asociación entre CC y este grupo de factores de riesgo cardiovascular no es solo el reflejo de un cierto grado de obesidad, sino que parece tener connotaciones fisiopatológicas, aunque los mecanismos implicados no sean claramente conocidos.

A pesar de las recomendaciones, el uso de la medida de CC en niños y adolescentes para diagnosticar obesidad abdominal es dificultoso por la falta de guías específicas normativas de uso clínico.(17)

Aunque el examen físico con las medidas de IMC y CC es básico, la historia familiar debe ser bien investigada, dada la influencia demostrada de factores hereditarios en el desarrollo de los diversos componentes del SM. Además, estudios recientes demuestran que los niños que no desarrollan SM de forma precoz son menos propensos a desarrollarlo más tardíamente.

## **FENOTIPO METABÓLICO DE NIÑOS Y ADOLESCENTES CON SÍNDROME METABÓLICO**

Estudios recientes sugieren que existe un fenotipo específico de obesidad, que se asocia a alteraciones en la sensibilidad a la insulina y a complicaciones cardiometabólicas. Este fenotipo se caracteriza por una alta proporción de grasa visceral y relativamente poca grasa subcutánea, además de aumento de grasa intrahepática e intramiocelular. Este fenotipo no coincide necesariamente con los adolescentes más obesos. La RI constituye uno de los mecanismos fisiopatológicos básicos en el desarrollo de SM y, por ello, se recomienda su investigación en todos los pacientes de riesgo. La hipertensión arterial es uno de los componentes básicos del SM. Diversos estudios muestran una relación significativa entre los niveles de insulina y la presión arterial de los niños y, además, la insulinemia se correlaciona bien con la presión arterial futura que presentaran en la adolescencia. El perfil más característico es hipertensión arterial sistólica en una primera fase, acompañada en una fase posterior de hipertensión arterial diastólica.(9)

El perfil lipídico alterado más frecuente que presentan los pacientes con RI y SM se caracteriza básicamente por aumento de triglicéridos y disminución de colesterol HDL. El acumulo intrahepático de grasa es el responsable del desarrollo del "hígado graso no alcohólico", entidad de importancia emergente en la obesidad infantil. El hígado graso no alcohólico es una entidad clinico-patológica que engloba un espectro amplio de alteraciones hepáticas, que incluyen desde la esteatosis hepática simple a esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis hepática. La prevalencia en Pediatría es difícil de determinar, dado que la confirmación diagnóstica requiere biopsia hepática. La mayoría de niños con hígado graso no alcohólico son asintomáticos. El aumento de alanina aminotransferasa (ALT), aunque no siempre presente, y la ecografía hepática pueden ser útiles para su diagnóstico. (18)

La relación entre la esteatosis hepática y las alteraciones asociadas a RI es compleja, pero parece evidente que representa una alteración metabólica destacable en los obesos y por ello debe identificarse precozmente.

La obesidad se asocia a inflamación sistémica crónica de bajo grado, caracterizada básicamente por la presencia de niveles plasmáticos elevados de proteína C reactiva

(PCR). El aumento de la PCR se asocia a RI y presencia de componentes del SM en niños y adolescentes obesos. No se conoce bien si el estado proinflamatorio sería causa o consecuencia de SM y RI.

Otras adipocitocinas proinflamatorias como IL-6 están aumentadas, y los resultados con relación al TNF- $\alpha$  son menos claros, aunque si se ha demostrado claramente su relación con RI.

Por el contrario, los niveles de adiponectina, citosina antiaterogénica, antidiabética y antiinflamatoria, están disminuidos en los niños obesos.

La obesidad infantil (OI) es un problema frecuente y posiblemente difícil de tratar cuando tiene evolución prolongada. Por ello es necesario identificar tempranamente los factores de riesgo, lo cual permitiría prevenir esta enfermedad. Estudios previos han señalado que la ganancia del peso durante los primeros meses de edad es un factor de riesgo para obesidad infantil, sin embargo, no se ha establecido en forma concluyente la asociación entre el peso al nacer y el desarrollo de obesidad infantil. (19)

### **Obesidad y mediadores de la inflamación**

El asma es un desorden inflamatorio crónico de las vías aéreas con la participación de muchas células y elementos de ellas (células cebadas, eosinófilos, neutrófilos, linfocitos T, macrófagos y células epiteliales) que originan episodios recurrentes de tos de predominio nocturno, sibilancias, dificultad respiratoria y sensación de opresión torácica. Estos síntomas se asocian generalmente con una extensa pero variable obstrucción bronquial, que es a menudo reversible espontáneamente o con el tratamiento.(20) Con relación al asma en la edad pediátrica la prevalencia varía ampliamente a escala mundial; incluso en nuestro país, por ejemplo en Mérida, Tabasco y Ciudad Victoria, se presenta en un alto porcentaje de escolares (12%), mientras que en el norte del Distrito Federal se presenta en 9.9% de los adolescentes y en 8.5% de los escolares.(21, 22)

La inflamación silenciosa y dañina que produce la obesidad puede verse incrementada cuando coexiste con el asma. El incremento en la función del tejido adiposo en los sujetos obesos conlleva a un estado proinflamatorio sistémico en el que las concentraciones

séricas de citocinas, de fracciones solubles de sus receptores y de quimiocinas se encuentran aumentadas. <sup>(23)</sup>

Uno de los mayores avances es el conocimiento de la vía de señalización de la leptina; hay ciertas mutaciones de inactivación que afectan los genes que codifican esta vía, lo que condiciona un pequeño porcentaje de la presencia de obesidad grave de inicio temprano. (24)

La leptina se produce en el tejido adiposo y se une a su receptor en el núcleo arcuato. Su concentración aumenta con el incremento de la masa grasa, en cambio, en los individuos con masa grasa baja (p. ej. síndromes de lipodistrofia o anorexia nerviosa) los niveles de leptina son bajos. El ayuno disminuye la concentración de leptina de manera aguda y su deficiencia provoca una señal que estimula la búsqueda de alimento, las conductas de consumo y el gasto de energía. La restauración de los niveles normales lleva a limitar la ingesta de alimentos y cambia las regiones de activación involucradas en el control del apetito. (25)

Muchos trabajos orientados hacia la investigación de la relación entre el asma y la obesidad se han enfocado en el papel de la leptina porque se cree que actúa como lipostato; cuando las cantidades de grasa almacenada en los adipocitos se incrementan se libera al torrente circulatorio. Esto constituye una señal de retroalimentación negativa para el hipotálamo, que responde con la liberación de péptidos anorexigénicos y suprime la producción de péptidos orexigénicos. El gasto energético se incrementa al igual que la tasa del metabolismo basal y la temperatura corporal. Al mismo tiempo se modifica el punto de equilibrio basal para la reducción de la lipogénesis y se incrementa la lipólisis en el tejido adiposo.(26)

Otro papel que desempeña la leptina es que posee una considerable homología estructural con las citocinas de cadena larga, como la IL-6, y es capaz de regular la proliferación y la activación de los linfocitos T, promover la angiogénesis y el reclutamiento de monocitos y macrófagos activados.(27)

A diferencia de otras adipocinas, los niveles séricos de adiponectina están reducidos en sujetos obesos y más aún en obesos asmáticos. (28) Se ha demostrado que esta hormona posee propiedades antiinflamatorias, incluso en las vías aéreas. (29)

## **Obesidad y alteraciones metabólicas**

En comparación con los trastornos metabólicos que origina la obesidad existen pocos estudios que evalúen al mismo tiempo asma y obesidad. En un grupo de adolescentes obesos, con y sin asma, y asmáticos sin obesidad, así como controles sanos, nuestro grupo encontró que los varones obesos asmáticos tuvieron mayor frecuencia de síndrome metabólico. (32)

La mayoría de los estudios epidemiológicos prospectivos indican que la obesidad puede aumentar la prevalencia y la incidencia del asma, con predominio en mujeres pospúberes. La probabilidad de desarrollar asma en un escolar obeso puede ser de hasta 50%. Existe una clara relación entre el mayor IMC y el asma, lo que sugiere que el riesgo aumenta a medida que aumenta el peso. Esto se confirma con el efecto de las intervenciones para perder peso, que se asocian con una disminución en los síntomas del asma. Las complejas relaciones entre estos dos padecimientos son un ejemplo de la interacción, en su patogénesis, entre la genética y el ambiente. Es muy probable que esté involucrado más de un mecanismo biológico.

## ANTECEDENTES

El síndrome metabólico no es una enfermedad nueva: su descripción tuvo lugar en el año 1923 por parte de Kylin, médico sueco que refirió que existía una asociación entre hipertensión, hiperglucemia e hiperuricemia.(33) En 1936 Himswoerth propuso la existencia de dos tipos de diabetes, la sensible y la insensible a la insulina. En 1956 Vague describió un tipo de obesidad androide asociada a hiperuricemia y riesgo cardiovascular. Estudios epidemiológicos, como el realizado por Framingham, han demostrado que los factores de riesgo cardiovascular en la mayoría de las ocasiones se encuentra asociados. En el año de 1988, Reaven utilizó el término “Síndrome X” para referirse a un conjunto de alteraciones metabólicas cuyo rasgo fisiopatológico central era la resistencia a la insulina, aunque entre ellas no incluyó a la obesidad.(34, 35) Los criterios clínicos y analíticos que definen la presencia de un síndrome metabólico fueron ampliamente descritos por Timar et al.(36)

El síndrome ha recibido diferentes nombres: síndrome de resistencia a la insulina, síndrome plurimetabólico, cuarteto de la muerte, síndrome dismetabólico cardiovascular y más recientemente, propuesto por la Organización Mundial de Salud (OMS) de síndrome metabólico.

El incremento paralelo de la frecuencia de la obesidad y del síndrome metabólico es un fenómeno mundial y México no es la excepción. Aunado a esto, estas patologías son factores de riesgo importantes para el desarrollo de diabetes tipo 2, la enfermedad arterial coronaria y cerebrovascular por arteriosclerosis, que son las principales causas de muerte en nuestro país, las cuales son causadas por factores exógenos específicos, asociados a determinados estilos de vida (sedentarismo, aumento de consumo calórico y de grasas saturadas, tabaquismo) que interactúan en un individuo genéticamente susceptible. (37) Junto con esta teoría clásica se ha desarrollado la teoría del impacto de las condiciones de vida intrauterina sobre la aparición de la enfermedad en la vida adulta. Los factores de riesgo ambientales actuarían así sobre los condicionantes aparecidos en los primeros estadios del desarrollo. (38)

Múltiples autores buscaron el origen de estas enfermedades en el periodo fetal y en la infancia. Consecuentemente a las primeras observaciones epidemiológicas retrospectivas de Barker y cols. en 1986 (39, 40), relacionando la mortalidad infantil precoz con la



cardiopatía isquémica en edad adulta, y como evolución de las mismas, se comprobó que el síndrome metabólico (SM), asociación morbosa de obesidad, hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, osteoporosis y enfermedad cardiovascular con hiperlipidemia, se produce con mayor incidencia en los individuos que fueron pequeños en su nacimiento. Este síndrome, que puede detectarse en edad infantil, es la causa principal de morbimortalidad en adultos aún jóvenes, justificando el interés de estudiar las relaciones patogénicas que lo asocian con los problemas de crecimiento en la edad prenatal.

La patología cardiovascular, creciente en sociedades desarrolladas y en vías de desarrollo, está relacionada con un estilo de vida sedentario y la ingesta energética excesiva. La exploración del genoma no ha descubierto gen alguno que predetermine esta morbilidad, por lo que podemos decir que no hay determinación genética para la misma. Por su parte, el peso neonatal sí tiene dependencia genética (38%: 20% del genotipo materno, 16% del fetal y 2% del sexo); pero la influencia ambiental es más importante (62%), aunque solo conozcamos parcialmente sus componentes (24% de las condiciones de vida maternas y 8% de su edad y paridad), haciéndose notable cuando es adversa. (39, 40) Así se observó, en los años 40, tras la penuria social de la postguerra europea (41) y lo demuestra hoy la incidencia de restricción de crecimiento intrauterino (RCIU), mayor en países en desarrollo que en desarrollados y en áreas desfavorecidas de estos últimos, en las que alcanza hasta el 30%. (42) Las técnicas actuales de reproducción asistida muestran directamente esta labilidad a las agresiones, que pueden afectar al embrión directamente (déficit calórico o proteico, hipoxia, tabaquismo, sobreexposición a los glucocorticoides, malas condiciones sociales, infecciones obstétrico-embriónicas), y por ajustes epigenéticos (modificación de la expresión de los genes reguladores). En suma, ambos elementos de la relación –restricción del tamaño neonatal y SM tienen un fuerte determinante exógeno, social, que aleja la hipótesis de una asociación simple debida a una variable de confusión (la persistencia de las condiciones sociales desfavorables durante el resto de la vida, por ejemplo), en favor de una relación causal. Las evidencias epidemiológicas(43) y experimentales (44) de la raíz prenatal del SM y la detección de los primeros signos del mismo (hiperinsulinismo (45), tensión arterial más alta (46), inicio de la ganancia ponderal, etc.) en niños, dibujan la historia natural del proceso.

El nexo fisiopatológico que relaciona eventos adversos de la vida prenatal con la patología adulta se concreta en la llamada **programación**. Esta hipótesis, emitida por Barker y su equipo de epidemiólogos (47) de sus observaciones de los años 80, ha sido perfilada en sus distintos aspectos en numerosas aportaciones posteriores. Se basa en la capacidad de los organismos inmaduros de adaptar las características de su desarrollo a las necesidades impuestas por el medio. Se refiere a un período crítico, correspondiente al crecimiento de células con escasa diferenciación morfo-funcional (predominantemente prenatal) en el que, con el fin primario de sobrevivir, el organismo es capaz de adaptarse plásticamente, tanto en su estructura como en su función, a las condiciones de vida que se le imponen. Para ello programa sus características morfológicas y funcionales a ese patrón de vida. A medida que el organismo madura, va perdiendo esta capacidad y las características estructurales y funcionales alcanzadas se hacen fijas, permanentes. (5)

El procedimiento del que se vale el organismo para lograr dicho ajuste a las posibilidades, es la regulación epigenética; la impronta genómica tienen un papel muy importante en la regulación del desarrollo placentario y fetal de los mamíferos. En las fases más inmaduras del organismo se produce una demetilación general del genoma, que borra todas las marcas de impronta heredadas en las células germinales. Que corresponde a la propia existencia individual se irán estableciendo más tarde, a lo largo de la vida intraútero y primeras fases de la postnatal. (48) Variando la metilación del DNA de los distintos genes improntados que controlan el crecimiento fetal, se modifica su expresión y, como consecuencia directa, las funciones que codifican.

Este control incluye la regulación de la expresión de genes que codifican factores reguladores del desarrollo, receptores hormonales, moléculas-señal y enzimas reguladores. Es decir, el control de la capacidad de transferencia de nutrientes a través de la placenta y la morfología y crecimiento fetales. Entre estos genes reguladores destacan por su importante papel los genes IGF-II y H19 (región 11p15), que se improntan recíprocamente. La impronta supone la traducción de la pugna entre el genoma paterno (de acción, genéricamente, promotora del crecimiento placentario y fetal) y el materno (que lo reduce para ajustarlo a su propia capacidad gestante). (49)

El gen IGF-II paterno, que se expresa de forma monoalélica en la mayoría de los tejidos fetales, tras codificar el RNA correspondiente, ejerce su acción mediante su unión con el

receptor IGF I-R (la unión al IGF II-R supone la neutralización de este factor). El producto del gen H19, exclusivamente de origen materno en esta época, es un RNA que no se traduce. (50) La importante acción de promoción del crecimiento fetal del IGF II depende de su expresión competitiva con la del H19. En la gestación murina, la falta de disponibilidad de moléculas donantes de radicales metilo (metionina, treonina y glicina) o de sus cofactores (vitamina B12 y ácido fólico), dificulta la adecuada metilación del gen H19, dificultando la expresión del gen IGF II (51) y por tanto sus efectos promotores del crecimiento fetal.

La adaptación al medio adverso debida a la programación supone que el organismo adquiere metabólicamente y morfológicamente, un **fenotipo ahorrador**, que detrae energía de todo lo ajeno al mantenimiento de las funciones vitales, detiene el crecimiento de los parénquimas, para limitar su demanda de recursos y hasta utiliza su propio organismo como fuente de energía, para poder sobrevivir. La consecuencia inmediata es la detención del crecimiento y, según los casos, hipoplasia de los parénquimas orgánicos (hígado, páncreas, arterias).(43)

El individuo con restricción en el crecimiento intrauterino (RCIU) nace caracterizado metabólicamente y morfológicamente por este fenotipo ahorrador para el resto de su vida. Sin embargo, este patrón estructural y funcional resultará inadecuado para las condiciones de vida extrauterina, con libre disposición alimentaria, en especial en el mundo occidental, con frecuentes excesos y escaso gasto energético. Es decir, la programación para sobrevivir en el déficit intrauterino supondrá mala adaptación a la vida extrauterina, propiciando el desarrollo del SM y todos los procesos asociados. En este momento nos interesan dos aspectos de la misma: la alteración del metabolismo glucídico y la hipertensión arterial.

Los individuos que sufrieron RCIU son más proclives a la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que el resto de la población. El riesgo relativo (RR) para los adultos nacidos con menos de 2.500 g es de 1,9 respecto a los de peso neonatal normal (3.200-3.900 g), independientemente del índice de masa corporal (IMC) actual, factor diabetogénico independiente. (43) Se trata de una DM2 caracterizada por resistencia insulínica (RI). Así se apreció en una muestra biétnica de jóvenes norteamericanos, (52) en el estudio de Haguenau realizado en 1.500 chicos de 22 años sin otros signos de SM e, incluso, de

forma moderada, en niños chilenos de un año de edad (53), demostrando que la RI es el primer factor en la diabetogénesis. En realidad la RI es el mecanismo patogénico clave en buena parte de las complicaciones que sufren los RCIU. Su causa, aunque no está bien esclarecida, pudiera relacionarse con el ajuste energético fetal, ante la necesidad de reducir la captación tisular de glucosa, para asegurar las funciones vitales.

También depende de la etiología de la restricción (la debida a tabaquismo no se asocia a RI en el adulto(54), la secreción de adipocitoquinas (leptina y adiponectina), la actividad del receptor activador de proliferación peroxisómica (PPAR $\gamma$ ) y el patrón de crecimiento y distribución del mismo.

La desnutrición fetal reduce la masa celular beta, lo que pudiera relacionarse con el hipercortisolismo que, por distintos mecanismos, sufren buena parte de estos fetos. Los glucocorticoides participan en la regulación de las células  $\beta$  del páncreas modificando la transcripción de los factores reguladores del desarrollo pancreático, especialmente el Pdx-1. (55) No obstante, aunque se ha comprobado el déficit insular beta en RCIU adultos (56), ésta no es una observación universalmente compartida.

Todos los estudios incluidos en el metaanálisis de Barker (43) coinciden en la relación entre déficit de peso neonatal y elevación tensional en el adulto; especialmente si a esta edad se añade sobrepeso (el índice de masa corporal elevado, como la ingesta de alcohol son, per se, factores independientes de hipertensión). Esta tendencia a la hipertensión, detectable ya en edad infantil, es consecuencia del alto tono basal en la función del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y la mayor densidad de la población de receptores mineralo y glucocorticoides, a su vez debidos a hipoxia, desnutrición intraútero o exposición prenatal a corticoides. (57)

Otro factor en juego es la escasa cantidad de elastina de la pared aórtica de los RCIU. La distribución del flujo sanguíneo fetal, favoreciendo el cerebral en detrimento del esplácnico, lleva a la hipoplasia de arterias que, como ésta, tienen menor flujo. El déficit de esta proteína determina que la aorta sea menos elástica, factor hipertensivo (58). Adicionalmente, en el corazón de los fetos que sufren restricción, también se restringe el número de cardiomiocitos que se diferencia, por lo que la referida sobrecarga tensional

favorece la dilatación ventricular izquierda, factor predictor independiente de cardiopatía isquémica. (43)

Los niños RCIU (en torno al 85%) experimentan un fenómeno de **crecimiento recuperador** (CR). Esta aceleración del crecimiento, logrará que a los 2 años de edad la mayoría de ellos tenga un tamaño normal, manteniéndose posteriormente en el canal de crecimiento alcanzado. No conocemos bien porque no todos los niños experimentan este fenómeno.

Pudiera relacionarse con la regulación del crecimiento postnatal y la talla materna. (59) El nivel más elevado de grelina (péptido orexigénico y estimulante de la secreción de hormona de crecimiento) en la sangre de los niños con CR también podría sustentar parte de esta diferencia. (60) Soto y cols.(53) creen que el CR es privativo de los auténticos niños RCIU, siendo el resto, probablemente, PEG sin restricción.

La existencia o no de CR no supone en sí la superación del fenotipo ahorrador. Los pediatras debemos tener en cuenta que los niños RCIU, hayan tenido CR o no, tienen mayor riesgo de sufrir cardiopatía coronaria si desarrollan un “rebrote adiposo”, una ganancia de peso apreciable en los primeros años de su infancia.

La exposición intrauterina a diabetes mellitus gestacional (DMG) y la talla al nacer son factores de riesgo para DM2, pero la asociación con SM en la niñez no ha sido demostrada.

Boney y cols.(61) examinaron el desarrollo de SM en niños grandes para la edad gestacional, y adecuados para la edad gestacional. Se evaluó una cohorte longitudinal de niños de 6, 7, 9 y 11 años, nacidos con pesos adecuados (PAEG) y grandes para la edad gestacional (GEG), cuyas madres desarrollaron o no DMG. Se observó que la obesidad en niños de 11 años de edad fue un fuerte predictor de insulinoresistencia, y la combinación de GEG y madres con DMG puede incrementar ese riesgo.

Se encontró también que la exposición a obesidad materna en los niños fue un fuerte predictor de riesgo de SM y de GEG. Este efecto independiente de obesidad materna en

el riesgo de SM sobre niños no había sido visto anteriormente. Esto sugiere que en madres obesas sin DMG clínica, la hiperinsulinemia fetal podría desarrollarse a causa de una leve hiperglucemia materna por debajo del umbral diagnóstico de DMG o que podría ocurrir en etapas tardías del embarazo, después del *screening*. Esto es consistente con otros estudios que muestran que la obesidad materna es un factor de riesgo para alto peso al nacer en ausencia de DMG.(62)

Existe un amplio consenso al aceptar la importancia del daño oxidativo en la fisiopatología del síndrome metabólico. (63)

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La obesidad, el asma y el síndrome metabólico son entidades clínicas complejas y heterogéneas con un fuerte componente genético, cuya expresión está influida por factores ambientales, sociales, culturales y económicos, entre otros. Múltiples investigadores han buscado el origen de estas enfermedades en periodo fetal y en la infancia.

Muchas teorías han propuesto la importancia de la respuesta fetal con relación al ambiente intrauterino. Las adaptaciones fetales al ambiente uterino materno generan cambios en la estructura corporal, la fisiología y el metabolismo que persisten en la vida extrauterina. Cuando se experimenta un cambio en el ambiente postnatal, estas adaptaciones no son del todo apropiadas y conducen al desarrollo de la enfermedad.

### **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Existe algún impacto del peso al nacimiento para desarrollar posteriormente síndrome metabólico en una población de escolares y adolescentes eutróficos y obesos asmáticos y no asmáticos?

## JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades cardiovasculares y metabólicas tienen una alta prevalencia en el mundo al generar alto consumo de recursos en el sistema de salud por la alta morbimortalidad que generan. Se ha estudiado que el impacto de la vida intrauterina y de los primeros años de vida predispone a la aparición de enfermedad en la vida adulta. Tanto el alto como el bajo peso al nacer y la ganancia brusca de peso en los primeros años de vida determinan enfermedad a largo plazo.

Se han propuesto numerosas hipótesis para explicar la relación entre el desarrollo de anomalías metabólicas luego de la restricción del crecimiento fetal no todas han sido demostradas.

## OBJETIVO

General: Estudiar el impacto del peso al nacimiento asociado al desarrollo de Síndrome Metabólico, en niños y adolescentes asmáticos y no asmáticos con y sin obesidad que acuden a la clínica de obesidad del Hospital Infantil de México.

### Específicos:

1. Determinar si existe una relación del peso al nacer con alteraciones metabólicas determinadas en el perfil lipídico, glucémico, antropométrico así como en la tensión arterial y perímetro abdominal.
2. Comparar los niveles séricos de lípidos en pacientes con bajo peso, peso normal y peso alto al nacer.
3. Evaluar los factores asociados a la presencia de síndrome metabólico en los pacientes escolares y adolescentes acuden a la clínica de obesidad del Hospital Infantil de México.
4. Evaluar si existe una diferencia en los oxigénicos, anorexigénicos y estrés oxidativo en pacientes eutróficos y obesos, con y sin asma.

## **HIPÓTESIS**

1. El peso al nacimiento alto o bajo tendrá mayor impacto para desarrollar problemas metabólicos en escolares y adolescentes con y sin obesidad en comparación con quienes presentan un peso normal al nacer.
2. El peso al nacimiento es inherente para desarrollar enfermedades metabólicas en escolares y adolescentes.

## **MÉTODOS**

**TIPO DE ESTUDIO:** Estudio casos y controles una cohorte anidada en pacientes escolares y adolescentes con y sin obesidad, con y sin asma.

**TAMAÑO MUESTRAL:** Participaron un total de 322 pacientes, de los cuales 149 fueron mujeres y 183 hombres.

## **POBLACIÓN EN ESTUDIO**

**Población:** varones y mujeres eutróficos y con obesidad que acuden a la clínica de obesidad del Hospital Infantil de México.

**Criterios de inclusión:** varones y mujeres entre 6 y 18 años de edad que acuden a la consulta externa del departamento de inmunología y alergia del HIM para su tratamiento, entre el periodo: 1/03/14 al 1/03/15, que contaran en el expediente con historia de peso al nacimiento e IMC.

**Criterios de exclusión:** todo paciente con diagnóstico de patologías causales de obesidad (síndromes cromosómicos, hormonales, etc.), diabetes y/o hipertensión previa, dislipidemia familiar.



## **PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

Se realizará una estadística descriptiva, para obtener medidas de tendencia central: media, desviación estándar, intervalo de confianza de 95%, de datos paramétricos y porcentaje e intervalo de confianza para valores no paramétricos. Se determinara OR para evaluar los factores de riesgo en el análisis., además de *chi cuadrada* en el análisis de variables no paramétricas y *T students* en el de paramétricas de muestras independientes (pacientes con y sin síndrome metabólico)

## **DESCRIPCION DE VARIABLES**

### Definiciones operacionales:

#### **Peso**

*Definición conceptual:* Masa de algo determinada por medio de una balanza o de otro instrumento equivalente.

*Definición operacional:* Resultado numérico en kilogramos y gramos obtenido de la medición en báscula del paciente al estar sin zapatos y con la menor cantidad de ropa posible.

*Categoría:* Cuantitativa continua.

*Unidad de medición:* kilogramos.

#### **Talla**

*Definición conceptual:* Estatura o altura de las personas.

*Definición operacional:* Resultado numérico en centímetros obtenido por el estadímetro.

*Categoría:* Cuantitativa continua.

*Unidad de medición:* metros.

#### **Índice de masa corporal**

*Definición conceptual:* Conocido como índice de Quelet para medición indirecta de la grasa corporal en la mayoría de las poblaciones, se obtiene de dividir el peso en kilogramos entre la talla en metros al cuadrado.

*Definición operacional:* Resultado aritmético del peso del paciente en kilogramos dividido por la talla en metros al cuadrado.

*Categoría:* Cuantitativa continua.

*Unidad de medición:* kg/m<sup>2</sup>

### ***Circunferencia abdominal***

*Definición conceptual:* La curva cerrada, cuyos puntos están todos a igual distancia de un punto interior llamado centro, utilizada para medir el diámetro de la parte inferior del tronco que encierra principalmente el tubo digestivo y órganos anexos.

*Definición operacional:* Distancia medida con una cinta métrica graduada en centímetros a nivel de la cicatriz umbilical.

*Categoría:* Cuantitativa continua.

*Unidad de medición:* cm

### ***Presión arterial***

*Definición conceptual:* Fuerza que ejerce la sangre al circular por las arterias.

*Definición operacional:* Medición que se efectúa con un esfigmomanómetro, para ejercer presión alrededor del brazo, con el paciente en reposo.

*Categoría:* Cuantitativa continua

*Unidad de medición:* mmHg

### ***Glucosa***

*Definición conceptual:* Monosacárido, de seis átomos de carbono presente en todos los seres vivos, que es parte de la reserva energética del metabolismo celular.

*Definición operacional:* Análisis de sangre que mide la cantidad de azúcar en el suero.

*Categoría:* cuantitativa continua

*Unidad de medición:* mg/dl.

### ***Triglicéridos***

*Definición conceptual:* es 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.

*Definición operacional:* Análisis de sangre que mide la cantidad de lípidos en el suero.

*Categoría:* cuantitativa continua

*Unidad de medición:* mg/dl.

### **Colesterol**

*Definición conceptual.* Es un esteroide (lípidos) que se encuentra en los tejidos corporales y en el plasma sanguíneo de los vertebrados.

*Definición operacional:* Análisis de sangre que mide la cantidad de lípidos en el suero

*Categoría:* cuantitativa continua

*Unidad de medición:* mg/dl.

### **HDL**

*Definición conceptual.* lipoproteínas de alta densidad que transportan el colesterol desde los tejidos del cuerpo hasta el hígado.

*Definición operacional:* Análisis de sangre que mide la cantidad de lípidos en el suero

*Categoría:* cuantitativa continua

*Unidad de medición:* mg/dl.

### **LDL**

*Definición conceptual.* lipoproteínas de baja densidad que transportan el colesterol desde los tejidos del cuerpo hasta el hígado.

*Definición operacional:* Análisis de sangre que mide la cantidad de lípidos en el suero

*Categoría:* cuantitativa continua

*Unidad de medición:* mg/dl.

### **HOMA (Homeostasis model assessment)**

*Definición conceptual:* cálculo que permite realizar estimaciones de resistencia insulínica y función de las células beta.

*Definición operacional:* Fórmula matemática que se basa en las concentraciones de glucosa y de insulina plasmática en ayuno.

*Categoría:* cuantitativa continua

*Unidad de medición:* mg/dl.

### **MALONALDEIDO**

*Definición conceptual.* Marcador de peroxidación lipídica que hace referencia a la degradación oxidativa de los lípidos.

*Definición operacional:* análisis sanguíneo que mide marcadores de peroxidación.

*Categoría:* cuantitativa continua

*Unidad de medición:*  $\mu\text{mol/ml}$ .

### **ADIPONECTINA**

*Definición conceptual:* Es una hormona sintetizada exclusivamente por el tejido adiposo que participa en el metabolismo de la glucosa y ácidos grasos.

*Definición operacional:* análisis de sanguíneo que mide niveles de proteína plasmática

*Categoría:* cuantitativa continua

*Unidad de medición:* mg/dl.

### **PARAXONASA**

*Definición conceptual.* Es una proteína calcio dependiente que se encuentra unida a las partículas de HDL, encargada de catalizar la hidrólisis de ácidos grasos oxidados en fosfolípidos y previene la acumulación de lípidos oxidados en lipoproteínas, especialmente LDL.

*Definición operacional:* análisis de sangre que mide niveles enzimáticos.

*Categoría:* cuantitativa continua

*Unidad de medición:* mg/dl.

### **LEPTINA**

*Definición conceptual:* Hormona encargada de la regulación del peso corporal, por disminución de la ingesta de alimentos y el aumento de la tasa metabólica.

*Definición operacional:* análisis de sangre que mide niveles de hormona producida por los adipocitos

*Categoría:* cuantitativa continua

*Unidad de medición:* ng/ml.

## RESULTADOS DEL ESTUDIO

Se incluyeron 332 niños de entre 9 y 18 años de edad, con un media de 12.8 años, participaron 183 pacientes masculinos (55.1%) y 149 pacientes femeninos (44.9%). Los informantes fueron en un 88.1% la madre, el padre en 6.1%, paciente 2.7%, los abuelos 1.6% y otro familiar 1.6%, de los cuales se reportó que si existe al menos un antecedente de sobrepeso y/o obesidad en la familia se reportó hasta un 58.7% en la madre siendo el familiar más afectado, en 34% en el padre, se encontró una proporción similar en abuelos con y sin este antecedente 50.9% y en un 23% en algún hermano.

Los pacientes ENA y EA tuvieron una medición de cintura <P90 del 97 y 93% vs los pacientes ONA y OA con. 23.5% y 46.8% respectivamente. Los paciente ENA y EA tuvieron una menor cantidad de triglicéridos TGL <150mg/dl en un 94.6% y 95.7% respectivamente vs un 58% y 52.5% en los pacientes con obesidad no asmáticos y asmáticos respectivamente. Estos pacientes con obesidad mostraron un mayor porcentaje de triglicéridos >150mg/dl con un 49.1% ONA (47.4%) OA. La cantidades de HDL <40mg/dl fueron de un 68.8 en ENA y 60% EA siendo mayor el porcentaje de pacientes con HDL > 40mg/dl en el grupo con obesidad con un 67.1 y 70% respectivamente. En los <100mg/dl se reportó en un 91.3% en ENA y en un 98.5% en EA cifras similares se reportaron en los ONA 94.5% y en OA 96%.

Se encontró que en los pacientes con obesidad presentaron un mayor porcentaje de 3 o más factores de riesgo para presentar SM con un porcentaje de 30.1 y 32.7% en los ONA y OA respectivamente vs un 1.1% en los ENA y ninguno en los EA. Se encontró un mayor porcentaje de pacientes con menos de 3 Factores de riesgo en el grupo eutrófico independientemente del asma con un 98.9% y 100% respectivamente vs 69,9% y 67.3% en el grupo de ONA y OA

Se encontró que en los pacientes ENA y EA una media de 94 y 71 respectivamente mg/dl, ONA y OA vs73 y 51 mg/dl en el grupo con Obesidad sin y con asma respectivamente. La cantidad de insulina fue mayor en los pacientes eutróficos siendo de 52mg/dl en el grupo eutrófico no asmático vs un 33mg/dl en los ONA de igual forma los EA presentaron una mayor cantidad de insulina con 53mg/dl vs 30mg con OA.

.Se analizó el perfil lipídico con los siguientes hallazgos: el nivel de HDL se encontró en los paciente eutróficos tanto asmáticos como no asmáticos se encontró una media 46.4 a diferencia de los obesos asmáticos y no asmáticos donde se reportó un menor nivel 35.8, para las variable de VLDL en eutróficos no asmáticos/asmáticos: se encontró una media 17.3 y de obesos asmáticos/no asmáticos:26.4, en la LDL en eutróficos no asmáticos/asmáticos se reportó una media de 79.7, y en obesos no asmáticos/asmáticos 84.3.

Se encontró que en los pacientes ENA y EA una media de 94 y 71 respectivamente mg/dl, ONA y OA vs73 y 51 mg/dl en el grupo con Obesidad sin y con asma respectivamente. La cantidad de insulina fue mayor en los pacientes eutróficos siendo de 52mg/dl en el grupo eutrófico no asmático vs un 33mg/dl en los ONA de igual forma los EA presentaron una mayor cantidad de insulina con 53mg/dl vs 30mg con OA.

La mayor parte de la población que formo parte del estudio fueron pacientes de termino con una media en las semanas de gestación de 38, de los cuales la media del peso 3166.9, reportándose en eutróficos asmáticos y no asmáticos promedio de 3101.7 y obesos asmáticos/no asmáticos 3232.9, la diferencia entre la población eutrófica y obesa difirió en una pequeña proporción.

La media del peso en el grupo con obesidad sin asma fue de 67.5kg y 62.3kg en OA, siendo del 43.2 y 45.8kg en el grupo ENA y EA. Los IMC encontrados para c/grupo de paciente fue de 18.9 19.5, 28.1 y 26.6 para los pacientes ENA, EA, ONA y OA.

El peso al nacer se encontró similar entre EA y ENA  $2080.3 \pm 3123.2$  a diferencia de los ONA y OA  $3231.3 \pm 3232$ . No existe diferencia entre el sexo femenino y sexo masculino para el desarrollo de SM.

## DISCUSION

En nuestra población en estudio el peso al nacer mayor se asoció con desarrollo posterior a SM, el cual se ha convertido en una entidad de alto impacto en la población mundial, ya que no sólo predispone al desarrollo de enfermedades crónico degenerativas, si no que por sí mismo es desencadenante de enfermedad cardiovascular catastrófica e incapacitante.

El Adult Treatment Panel III considera a la epidemia de obesidad como la principal responsable en el aumento de prevalencia del SM. Establece que a partir de la coexistencia de 3 o más factores de riesgo, ya se debe considerar como SM. Esta definición, resulta de muy fácil aplicación en la práctica clínica y a diferencia de la del grupo de trabajo de la OMS, no necesita demostrar directamente la resistencia a la insulina. Se observa la creciente preocupación por estudiar los factores de riesgo asociados a SM en niños y adolescentes. En el estudio realizado por Cook y col, sobre adolescentes, basando en los criterios para SM del ATPIII, encontraron que la proporción de individuos con 1 o más anormalidades fue del 41%, así como el 42% presentaban 2 o más factores de riesgo(64). En nuestro estudio se encontraron como hallazgos: que en la población de eutróficos tanto asmáticos como no asmáticos presentaron menos de 3 factores de riesgo para desarrollar SM un 99.4% a diferencia de obesos no asmáticos y asmáticos que presentaron menos de tres factores de riesgo en un 68.6% y mayor o igual a 3 factores de riesgo en un 31.4%. (Tabla 3)

El Bogalusa Heart Study, mostró que en el grupo de niños de 5-10 años, el 7% de los 1670 niños sin factores de riesgo eran obesos. En el grupo de niños que presentaban un factor de riesgo (n=463), e 22% eran obesos y en el grupo con 3 o más factores de riesgo (n=40), el 80% eran obesos. Los niños obesos tenían 9.7 veces mayor riesgo de tener 2 factores y 43.5 veces más de tener 3 factores de riesgo. E el grupo de 11-17 años el 71% de los que tenían 3 o más factores de riesgo obesos. (65) En un reciente estudio sobre SM en niños y adolescentes se reportó que la prevalencia del mismo, tenía relación directa con el aumento de la obesidad, más aún cada elemento del síndrome empeoraba con al aumento de la misma y esta asociación se mostró independiente del sexo, edad y el estado puberal. Por lo tanto el grado de obesidad en niños y adolescentes, tiene una implicancia clínica importante ya que el riesgo de muerte para todas las causas entre los adultos con obesidad severa, es el doble que entre los adultos con obesidad moderada.

(66) El aumento de la circunferencia abdominal ha demostrado tener correlación con valores alterados de TA, colesterol total LDL, triglicéridos, HDL e insulina. En un estudio de niños obesos el LDL fue significativamente más alto y los niveles de HDL menores con relación a los no obesos, 19% de los niños con circunferencia abdominal > PC90 tenían 2 o más factores de riesgo comparado con el 9% de niños en PC ≤ al 90. Concluyen que la circunferencia abdominal ajustada según edad y sexo, se asocia a factores de riesgo cardiovascular.

El concepto de asociación entre peso elevado al nacer y obesidad ha sido apoyado por investigaciones previas en diferentes etapas de la vida. (67) Uno de éstos, obtuvo sus datos a partir de registros médicos de nacimientos y de registros del servicio militar, demostrando que el peso elevado al nacer es factor de riesgo para sobrepeso a los 18 años de edad. (68) Además del peso al nacer, otros factores han sido asociados a obesidad infantil, como son el IMC materno, ser primogénito, tener madre laborando, el género, la edad de los padres, estatus dental, hábitos alimentarios y estatus socioeconómico. (69) Se ha demostrado que existe correlación entre los niveles de leptina de cordón umbilical del neonato y el peso al nacer. (70) Por medio de la prueba de Krukal-Wallis de muestras independientes, se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo 2 y 3. (Grafica I).

Deberá tenerse en cuenta que en una nación en desarrollo y con el cambio tan importante en el estilo de vida, los marcadores y factores de riesgo serán cada vez más evidentes; y el alto índice de sospecha diagnóstica por el médico general será imprescindible para cortar la cadena fisiopatológica. El control de estas alteraciones metabólicas incide directamente en la morbimortalidad de muchos padecimientos; por esta razón es necesario ver si algunos de los factores de riesgo puedan ser detectado desde

## **CONCLUSIÓN**

Por todo lo anterior, puede considerar a la obesidad como una enfermedad multifactorial debida a factores genéticos y del medio ambiente que interactúan desde la etapa fetal y cuya influencia puede reflejarse en la etapa adulta. Está demostrado que, la obesidad



tiene implicancias futuras importantes en la salud de la gente joven en términos de enfermedad cardiovascular y diabetes, por ello consideramos importante promover desde todos los sectores involucrados en el crecimiento y desarrollo del niño, hábitos de vida saludables que se traduzcan en cambios positivos a edades tempranas. En nuestro estudio se reportó que existe una relación entre el peso elevado al nacer con el desarrollo posterior de síndrome metabólico. Estudios metabólicos, genéticos y evolutivos de la infancia al adulto nos van a permitir conocer mejor los factores de riesgo cardiometabólico y el síndrome metabólico pediátrico.

### **LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Por el diseño planteado, no podemos descartar la posibilidad del sesgo de memoria el cual es una desventaja que pueden ofrecer los estudios de casos y controles. Es posible que padres de niños con peso elevado al nacer o peso bajo al nacer recuerden mejor el peso de sus hijos, mientras que padres de niños con peso normal podrían recordar menos este dato, así como no comprobar con documento legal “certificado de nacimiento” el mismo. Por otra parte pudieron influir factores del medio ambiente- como la alimentación- los cuales podrían interactuar en las personas de nuestra comunidad. Sin embargo, consideramos que estos factores debieron actuar por igual entre quienes tenían el factor de riesgo (peso elevado al nacer/peso bajo al nacer) y aquellos que carecían de él. También la existencia de algún factor del macroambiente o del propio medio ambiente pudo influir en el aporte energético materno-durante el periodo de gestación- y haber favorecido el tener un hijo con peso bajo o elevado al nacer. Por todo lo anterior, puede considerarse a la obesidad como una enfermedad multifactorial debida a factores genéticos y del medio ambiente que interactúan desde la etapa fetal y cuya influencia puede reflejarse en la etapa adulta.

## **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

<b>ACTIVIDAD</b>	<b>PROGRAMACION</b>	
Búsqueda de referencias bibliográficas para consolidar marco teórico completo.	Junio- Agosto 2013	Completo
Formular metodología del protocolo de investigación	Octubre-Diciembre 2013	Completo
Decidir protocolo de investigación	Enero-Febrero 2014	Completo
Evaluación del protocolo por parte de los comités de investigación, bioética y seguridad del Hospital Infantil de México	Marzo de 2014	Completo
Inclusión de pacientes	Abril de 2014	Completo
Inicio de protocolo de investigación	Mayo-Diciembre 2014	Completo
Análisis de resultados	Enero-Junio 2015	Completo
Entrega de protocolo de investigación	Junio 2015	Completo
Publicación	Septiembre 2015	Pendiente

## REFERENCIAS

1. Olaiz G, Mexico. Secretaría de Salud., Instituto Nacional de Salud Pública (Mexico). Encuesta nacional de salud y nutrición 2006. 2. ed. Cuernavaca, Morelos, México: Instituto Nacional de Salud Pública : Secretaría de Salud; 2006. 131 p. p.
2. Waggoner D, Stokes J, Casale TB. Asthma and obesity. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2008 Dec;101(6):641-3. PubMed PMID: 19119710.
3. Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *International journal of pediatric obesity : IJPO : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2006;1(1):11-25. PubMed PMID: 17902211.
4. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organization technical report series. 2000;894:i-xii, 1-253. PubMed PMID: 11234459.
5. Steinberger J, Daniels SR, Eckel RH, Hayman L, Lustig RH, McCrindle B, et al. Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and pCouncil on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2009 Feb 3;119(4):628-47. PubMed PMID: 19139390.
6. D'Adamo E, Santoro N, Caprio S. Metabolic syndrome in pediatrics: old concepts revised, new concepts discussed. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2009 Sep;38(3):549-63. PubMed PMID: 19717004.
7. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatric diabetes*. 2007 Oct;8(5):299-306. PubMed PMID: 17850473.
8. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *The New England journal of medicine*. 1998 Jun 4;338(23):1650-6. PubMed PMID: 9614255.
9. Barlow SE, Expert C. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics*. 2007 Dec;120 Suppl 4:S164-92. PubMed PMID: 18055651.
10. Wyllie R. Obesity in childhood: an overview. *Current opinion in pediatrics*. 2005 Oct;17(5):632-5. PubMed PMID: 16160539.
11. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *Bmj*. 2000 May 6;320(7244):1240-3. PubMed PMID: 10797032. Pubmed Central PMCID: 27365 child overweight and obesity, specifying the measurement, reference population, and age and sex specific cut off points. Data on body mass index (weight/height) were obtained from 6 large nationally representative cross sectional surveys on growth from Brazil, Great Britain, Hong Kong, the Netherlands, Singapore, and the US. The study included 97,876 males and 94,851 females from birth to 25 years of age. For each of the surveys, centile curves were drawn that at age 18 years passed through the widely used cut-off points of 25 and 30 kg/sq. m for adult weight and obesity. The resulting curves were averaged to provide age- and sex-specific cut-off points from 2 to 18 years. The proposed cut off points, which are less arbitrary and more internationally based than current alternatives, should help to provide internationally comparable prevalence rates of overweight and obesity in children.

12. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *The New England journal of medicine*. 2004 Jun 3;350(23):2362-74. PubMed PMID: 15175438.
13. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Guo SS, Wei R, et al. CDC growth charts: United States. *Advance data*. 2000 Jun 8(314):1-27. PubMed PMID: 11183293.
14. Reilly JJ, Methven E, McDowell ZC, Hacking B, Alexander D, Stewart L, et al. Health consequences of obesity. *Archives of disease in childhood*. 2003 Sep;88(9):748-52. PubMed PMID: 12937090. Pubmed Central PMCID: 1719633.
15. Han TS, Williams K, Sattar N, Hunt KJ, Lean ME, Haffner SM. Analysis of obesity and hyperinsulinemia in the development of metabolic syndrome: San Antonio Heart Study. *Obesity research*. 2002 Sep;10(9):923-31. PubMed PMID: 12226141.
16. Greco AV, Mingrone G, Giancaterini A, Manco M, Morroni M, Cinti S, et al. Insulin resistance in morbid obesity: reversal with intramyocellular fat depletion. *Diabetes*. 2002 Jan;51(1):144-51. PubMed PMID: 11756334.
17. Groner JA, Joshi M, Bauer JA. Pediatric precursors of adult cardiovascular disease: noninvasive assessment of early vascular changes in children and adolescents. *Pediatrics*. 2006 Oct;118(4):1683-91. PubMed PMID: 17015562.
18. Sundaram SS, Zeitler P, Nadeau K. The metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease in children. *Current opinion in pediatrics*. 2009 Aug;21(4):529-35. PubMed PMID: 19444112. Pubmed Central PMCID: 3073840.
19. Franzese A, Valerio G, Argenziano A, Esposito-Del Puente A, Iannucci MP, Caputo G, et al. Onset of obesity in children through the recall of parents: relationship to parental obesity and life events. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 1998 Jan-Feb;11(1):63-7. PubMed PMID: 9642631.
20. National Asthma E, Prevention P. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2007 Nov;120(5 Suppl):S94-138. PubMed PMID: 17983880.
21. Del-Rio-Navarro B, Del Rio-Chivardi JM, Berber A, Sienna-Monge JJ, Rosas-Vargas MA, Baeza-Bacab M. Asthma prevalence in children living in north Mexico City and a comparison with other Latin American cities and world regions. *Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies*. 2006 Jul-Aug;27(4):334-40. PubMed PMID: 16948346.
22. Mallol J, Sole D, Baeza-Bacab M, Aguirre-Camposano V, Soto-Quiros M, Baena-Cagnani C, et al. Regional variation in asthma symptom prevalence in Latin American children. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2010 Aug;47(6):644-50. PubMed PMID: 20642377.
23. Shore SA. Obesity and asthma: cause for concern. *Current opinion in pharmacology*. 2006 Jun;6(3):230-6. PubMed PMID: 16530012.
24. Crocker MK, Yanovski JA. Pediatric obesity: etiology and treatment. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2009 Sep;38(3):525-48. PubMed PMID: 19717003. Pubmed Central PMCID: 2736391.
25. Crocker MK, Yanovski JA. Pediatric obesity: etiology and treatment. *Pediatric clinics of North America*. 2011 Oct;58(5):1217-40, xi. PubMed PMID: 21981957. Pubmed Central PMCID: 3260452.
26. Delgado J, Barranco P, Quirce S. Obesity and asthma. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 2008;18(6):420-5. PubMed PMID: 19123432.

27. Wulster-Radcliffe MC, Ajuwon KM, Wang J, Christian JA, Spurlock ME. Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages. *Biochemical and biophysical research communications*. 2004 Apr 9;316(3):924-9. PubMed PMID: 15033490.
28. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nature medicine*. 2001 Aug;7(8):941-6. PubMed PMID: 11479627.
29. Shore SA, Terry RD, Flynt L, Xu A, Hug C. Adiponectin attenuates allergen-induced airway inflammation and hyperresponsiveness in mice. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2006 Aug;118(2):389-95. PubMed PMID: 16890763.
30. Torday JS, Sun H, Wang L, Torres E, Sunday ME, Rubin LP. Leptin mediates the parathyroid hormone-related protein paracrine stimulation of fetal lung maturation. *American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology*. 2002 Mar;282(3):L405-10. PubMed PMID: 11839533. Pubmed Central PMCID: 2942763.
31. Al-Shawwa BA, Al-Huniti NH, DeMattia L, Gershan W. Asthma and insulin resistance in morbidly obese children and adolescents. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2007 Jul-Aug;44(6):469-73. PubMed PMID: 17654134.
32. Del-Rio-Navarro BE, Castro-Rodriguez JA, Garibay Nieto N, Berber A, Toussaint G, Sienna-Monge JJ, et al. Higher metabolic syndrome in obese asthmatic compared to obese nonasthmatic adolescent males. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2010 Jun;47(5):501-6. PubMed PMID: 20560825.
33. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2006 May;23(5):469-80. PubMed PMID: 16681555.
34. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988 Dec;37(12):1595-607. PubMed PMID: 3056758.
35. Reaven GM. Syndrome X: 6 years later. *Journal of internal medicine Supplement*. 1994;736:13-22. PubMed PMID: 7986303.
36. Timar O, Sestier F, Levy E. Metabolic syndrome X: a review. *The Canadian journal of cardiology*. 2000 Jun;16(6):779-89. PubMed PMID: 10863169.
37. Harrap SB. Hypertension: genes versus environment. *Lancet*. 1994 Jul 16;344(8916):169-71. PubMed PMID: 7912770.
38. Fall CH, Osmond C, Barker DJ, Clark PM, Hales CN, Stirling Y, et al. Fetal and infant growth and cardiovascular risk factors in women. *Bmj*. 1995 Feb 18;310(6977):428-32. PubMed PMID: 7873947. Pubmed Central PMCID: 2548816.
39. Stephenson T, Symonds ME. Maternal nutrition as a determinant of birth weight. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2002 Jan;86(1):F4-6. PubMed PMID: 11815538. Pubmed Central PMCID: 1721347.
40. Dunger DB, Petry CJ, Ong KK. Genetic variations and normal fetal growth. *Hormone research*. 2006;65 Suppl 3:34-40. PubMed PMID: 16612112.
41. Ravelli AC, van der Meulen JH, Michels RP, Osmond C, Barker DJ, Hales CN, et al. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *Lancet*. 1998 Jan 17;351(9097):173-7. PubMed PMID: 9449872.
42. Spencer N, Bambang S, Logan S, Gill L. Socioeconomic status and birth weight: comparison of an area-based measure with the Registrar General's social class. *Journal of epidemiology and community health*. 1999 Aug;53(8):495-8. PubMed PMID: 10562868. Pubmed Central PMCID: 1756936.

43. Barker DJ. In utero programming of chronic disease. *Clinical science*. 1998 Aug;95(2):115-28. PubMed PMID: 9680492.
44. Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science*. 2004 Sep 17;305(5691):1733-6. PubMed PMID: 15375258.
45. Li C, Johnson MS, Goran MI. Effects of low birth weight on insulin resistance syndrome in caucasian and African-American children. *Diabetes care*. 2001 Dec;24(12):2035-42. PubMed PMID: 11723079.
46. Leon DA, Johansson M, Rasmussen F. Gestational age and growth rate of fetal mass are inversely associated with systolic blood pressure in young adults: an epidemiologic study of 165,136 Swedish men aged 18 years. *American journal of epidemiology*. 2000 Oct 1;152(7):597-604. PubMed PMID: 11032153.
47. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet*. 1993 Apr 10;341(8850):938-41. PubMed PMID: 8096277.
48. Reik W, Walter J. Genomic imprinting: parental influence on the genome. *Nature reviews Genetics*. 2001 Jan;2(1):21-32. PubMed PMID: 11253064.
49. Fowden AL, Sibley C, Reik W, Constancia M. Imprinted genes, placental development and fetal growth. *Hormone research*. 2006;65 Suppl 3:50-8. PubMed PMID: 16612114.
50. Pfeifer K, Leighton PA, Tilghman SM. The structural H19 gene is required for transgene imprinting. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1996 Nov 26;93(24):13876-83. PubMed PMID: 8943029. Pubmed Central PMCID: 19455.
51. Waterland RA, Jirtle RL. Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases. *Nutrition*. 2004 Jan;20(1):63-8. PubMed PMID: 14698016.
52. Valdez R, Athens MA, Thompson GH, Bradshaw BS, Stern MP. Birthweight and adult health outcomes in a biethnic population in the USA. *Diabetologia*. 1994 Jun;37(6):624-31. PubMed PMID: 7926349.
53. Soto N, Bazaes RA, Pena V, Salazar T, Avila A, Iniguez G, et al. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age 1 year: results from a prospective cohort. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003 Aug;88(8):3645-50. PubMed PMID: 12915649.
54. Leger J, Levy-Marchal C, Bloch J, Pinet A, Chevenne D, Porquet D, et al. Reduced final height and indications for insulin resistance in 20 year olds born small for gestational age: regional cohort study. *Bmj*. 1997 Aug 9;315(7104):341-7. PubMed PMID: 9270455. Pubmed Central PMCID: 2127259.
55. Breant B, Gesina E, Blondeau B. Nutrition, glucocorticoids and pancreas development. *Hormone research*. 2006;65 Suppl 3:98-104. PubMed PMID: 16612121.
56. Wills J, Watson JM, Hales CN, Phillips DI. The relation of fetal growth to insulin secretion in young men. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1996 Aug;13(8):773-4. PubMed PMID: 8862958.
57. Bertram CE, Hanson MA. Prenatal programming of postnatal endocrine responses by glucocorticoids. *Reproduction*. 2002 Oct;124(4):459-67. PubMed PMID: 12361463.
58. Martyn CN, Greenwald SE. Impaired synthesis of elastin in walls of aorta and large conduit arteries during early development as an initiating event in pathogenesis of systemic hypertension. *Lancet*. 1997 Sep 27;350(9082):953-5. PubMed PMID: 9314885.

59. Edouard T, Trivin C, Lawson-Body E, Pinto G, Souberbielle JC, Brauner R. Extreme short stature after intrauterine growth retardation: factors associated with lack of catch-up growth. *Hormone research*. 2004;61(1):33-40. PubMed PMID: 14646400.
60. Iniguez G, Ong K, Pena V, Avila A, Dunger D, Mericq V. Fasting and post-glucose ghrelin levels in SGA infants: relationships with size and weight gain at one year of age. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002 Dec;87(12):5830-3. PubMed PMID: 12466394.
61. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2005 Mar;115(3):e290-6. PubMed PMID: 15741354.
62. Schafer-Graf UM, Dupak J, Vogel M, Dudenhausen JW, Kjos SL, Buchanan TA, et al. Hyperinsulinism, neonatal obesity and placental immaturity in infants born to women with one abnormal glucose tolerance test value. *Journal of perinatal medicine*. 1998;26(1):27-36. PubMed PMID: 9595364.
63. Holvoet P, Lee DH, Steffes M, Gross M, Jacobs DR, Jr. Association between circulating oxidized low-density lipoprotein and incidence of the metabolic syndrome. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2008 May 21;299(19):2287-93. PubMed PMID: 18492970. Pubmed Central PMCID: 2562739.
64. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2003 Aug;157(8):821-7. PubMed PMID: 12912790.
65. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 1999 Jun;103(6 Pt 1):1175-82. PubMed PMID: 10353925.
66. Levin PD, Weissman C. Obesity, metabolic syndrome, and the surgical patient. *Anesthesiology clinics*. 2009 Dec;27(4):705-19. PubMed PMID: 19942175.
67. Phillips DI, Young JB. Birth weight, climate at birth and the risk of obesity in adult life. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2000 Mar;24(3):281-7. PubMed PMID: 10757620.
68. Curhan GC, Chertow GM, Willett WC, Spiegelman D, Colditz GA, Manson JE, et al. Birth weight and adult hypertension and obesity in women. *Circulation*. 1996 Sep 15;94(6):1310-5. PubMed PMID: 8822985.
69. al-Isa AN, Moussa MA. Factors associated with overweight and obesity among Kuwaiti kindergarten children aged 3-5 years. *Nutrition and health*. 1999;13(3):125-39. PubMed PMID: 10561862.
70. Jaquet D, Leger J, Levy-Marchal C, Oury JF, Czernichow P. Ontogeny of leptin in human fetuses and newborns: effect of intrauterine growth retardation on serum leptin concentrations. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1998 Apr;83(4):1243-6. PubMed PMID: 9543149.

## ANEXOS

**Tabla 1. Comparación de variables entre grupos.**

		Eutrófico no asmático (n=101)		Eutrófico asmático (n=82)		Obeso no asmático (n=82)		Obeso asmático (n=67)	
		%	IC 95	%	IC 95	%	IC 95	%	IC 95
<b>Cintura</b>	<P90	97	93.7-100.3	93.9	88.9-99.1	23.5	15.1-33.7	46.8	32.9-56.7
	>P90	3.0	-0.3-6.3	6	0.9-11.1	76.4	70.5-88.0	53.1	38.8-62.7
<b>Triglicéridos</b>	<150mg/dl	94.6	80.6-93.7	95.7	72.2-89.2	58	46.6-68	52.5	34.3-58.2
	>150mg/dl	5.3	0.7-9.2	4.2	-0.4-7.6	41.9	30.8-52.1	47.4	30.0-53.6
<b>HDL</b>	<40mg/dl	68.8	54.0-72.8	60	39.8-61.4	32.8	19.4-39.1	30	12.4-32.4
	>40mg/dl	31.1	19.9-37.5	40	23.6-43.9	67.1	49.1-70.4	70	40.3-64.2
<b>Tensión Arterial</b>	<130/85mmHg	100	100-100	97.5	94.3-100.9	96.4	100-100	96.9	88.4-99.7
	>130/85mmHg	0	0.0-0.0	2.4	-0.9-5.7	3.5	-0.4-7.7	3	-1.1-7.1
<b>Glucosa</b>	<100mg/dl	91.3	77.0-91.3	98.5	76.5-92.2	94.5	76.2-92.1	96	60.8-82.4
	>100mg/dl	8.6	2.7-13.2	1.4	-1.1-3.6	5.4	0.2-9.5	4	-1.1-7.1

\*p<0.05 chi2 ENA vs EA, ONA y OA.

**Tabla 2. Factores de riesgo para desarrollar Síndrome metabólico**

	Eutrófico no asmático (n=101)		Eutrófico asmático (n=82)		Obeso no asmático (n=82)		Obeso asmático (n=67)		Total (n=332)	
	Media	%	Media	%	Media	%	Media	%	Media	%
<3 factores	92	98.9*	70	100*	51	69.9	33	67.3	246	86.3
≥ 3 factores	1	1.1	0	0	22	30.1	16	32.7	39	13.7
Total	93	100	70	100	73	100	49	100	285	100

**Tabla 3. Comparación de perfil lipídico entre grupos**

	Eutróficos no asmáticos (n=101)		Eutróficos asmáticos (n=82)		Obesos no asmáticos (n=82)		Obesos asmáticos (n=67)	
	Media	IC95%	Media	IC95%	Media	IC95%	Media	IC95%
COLESTEROL (mg/dl)	1.45	(138.8-151.4)	1.40	(133.3-148)	1.54*	(146.1-162)	1.4	(138.4-160.5)
TRIGLICERIDOS (mg/dl)	94.0*	(86.1-102)	82.9	(75.0-90.9)	1.5	(133.4-167)	1.5	(138.4-125.7)
HDL (mg/dl)	47.8*	(44.5-51.1)	44.2	(40.5-47.9)	36.8	(34.3-39.3)	35.8	(40.3-43.7)
VLDL (mg/dl)	18.0	(16.5-19.6)	16.8	(15.2-18.4)	25.9	(22.9-28.9)	27.1*	(23.1-31)
LDL (mg/dl)	78.6	(72.8-84.4)	80.7	(73.7-87.2)	84.7*	(77.0-92.4)	82.7	(72-93.4)

\* p<0.05 ANOVA post Hoc entre ENA, EA VS ONA, OA.



**Tabla 4.** Índices glucémicos

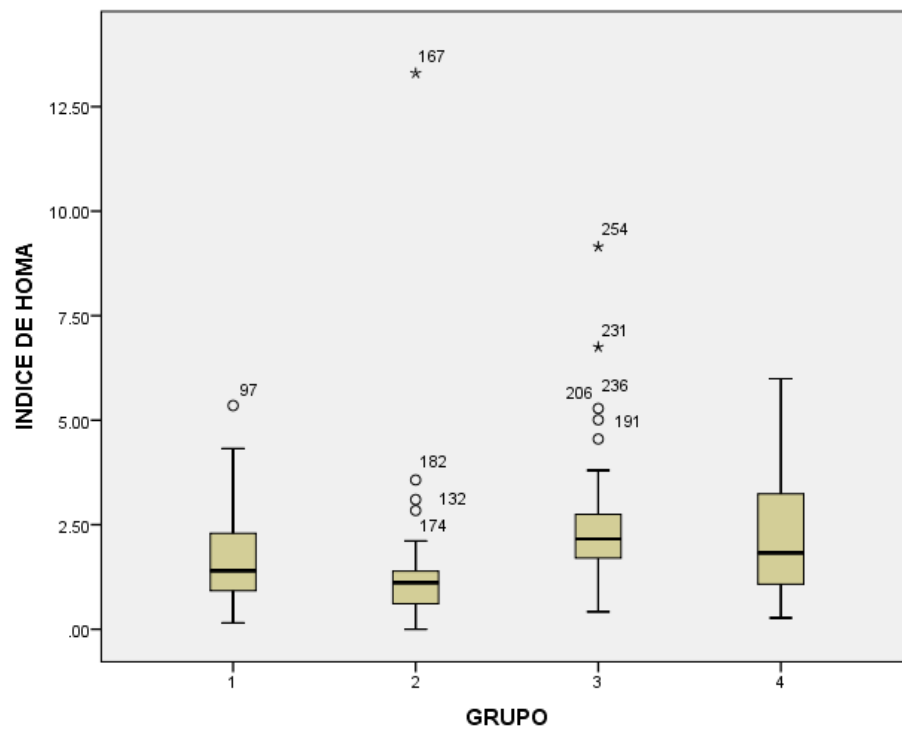
	Eutróficos no asmáticos (n=101)		Eutróficos asmáticos (n=82)		Obesos no asmáticos (n=82)		Obesos asmáticos (n=67)	
	Media	IC95%	Media	IC95%	Media	IC95%	Media	IC95%
Glucosa (mg/dl)	94	(75.2-80.3)	71	(75.8-80.7)	73	(79.6-85.4)	51	(77.9-83.2)
Insulina (mg/dl)	52	(7.1-10.3)	53	(5.3-8.3)	33	(11.4-18.7)	30	(8-12.8)

**Tabla 5.** Oroxigénicos, anorexigénicos y estrés oxidativo.

	Eutróficos no asmáticos (n=101)		Eutróficos asmáticos (n=82)		Obesos no asmáticos (n=82)		Obesos asmáticos (n=67)	
	Media	IC95%	Media	IC95%	Media	IC95%	Media	IC95%
Malondialdehído (μmoles/g de proteína)	76	(2-2.7)	57	(4.8-25.5)	51	(2.2-3.1)	36	(2.2-3.2)
Paraoxonasa	77	(.02-.03)	58	(.02-.03)	50	(.03-.04)	36	(.02-.04)
Adiponectina (μg/ml)	77	(14.4-16.6)	57	(14.3-16.9)	59	(11-14.2)	41	(8.1-17)
Leptina (ng/ml)	76	(13-22.9)	55	(11.1-20.0)	56	(31.5-46.4)	40	(30.6-49.4)

**Tabla 6.** Comparación de la somatometría en los diferentes grupos.

	Eutróficos no asmáticos (n=101)	Eutróficos asmáticos (n=82)	Obesos no asmáticos (n=82)	Obesos asmáticos (n=67)
	Media	Media	Media	Media
Peso (kg)	43.2	45.8	67.5	62.3
Talla (cm)	150.1	152.6	154.0	151.6
IMC (kg/cm2)	18.9	19.5	28.1	26.6



**Gráfica I..** Distribución de índice de HOMA no es la misma entre las diferentes categorías de grupos, (grupo 1. Eutróficos no asmáticos, grupo 2. Eutróficos asmáticos, grupo 3. Obesos no asmáticos, grupo 4. Obesos asmáticos), se encontraron valores mayores tanto en los ONA y en los OA.