

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana
Facultad de Ciencias Médicas “Finlay – Albarrán”
Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”
Servicio de Endocrinología



Complicaciones metabólicas en adolescentes obesos según peso al nacer.

Autora: Dra. Blanca Elizabeth Vera Bermeo.
Residente de tercer año de Pediatría.

Tutores: Dra. María del Carmen Valdés Alonso. Especialista de Primer y Segundo Grado en Endocrinología. Master en Nutrición en Salud Pública. Investigadora Agregada. Profesora Auxiliar. Facultad de Ciencias Médicas “Finlay-Albarrán”.

Dr. José María Basain Valdés. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y Endocrinología. Aspirante a Investigador. Profesor Asistente. Facultad de Ciencias Médicas “Finlay-Albarrán”.

Trabajo para optar por el título de Especialista de Primer Grado en Pediatría

La Habana
- Junio, 2018 –
“Año 60 de la Revolución”

Indice

	Páginas
Introducción.....	1
Marco Teórico.....	6
Justificación del problema.....	15
Problema científico.....	15
Objetivos.....	16
Diseño metodológico.....	17
Resultados.....	28
Discusión.....	32
Conclusiones.....	43
Referencias bibliográficas.....	44

Resumen

Introducción: la obesidad ha devenido una enfermedad de carácter epidémico y global, considerada como la epidemia del siglo XXI. **Objetivos:** Identificar algunas complicaciones metabólicas en adolescentes obesos según el peso al nacer. **Diseño metodológico:** estudio descriptivo y de corte transversal. La muestra quedó conformada por 238 pacientes que asistieron a la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital Pediátrico Docente: “Juan Manuel Márquez” en el período comprendido entre el primero de enero del 2014 al 31 de enero del 2018.. Para la clasificación del peso al nacer se tomó como puntos de corte 2500g y 4000g. Se realizaron determinaciones de colesterol, triglicéridos, aminotransferasas hepáticas, glucemia e insulinemia en ayunas y postprandial de dos horas. El modelo homeostático (HOMA) se calculó en todos los casos. **Resultados:** predominó el sexo masculino en las edades de doce a catorce años, existen valores estadísticamente significativos ($p=0.0000$) en los triglicéridos y en la transaminasa glutámico pirúvica ($p=0.0002$), el mayor porcentaje (73.53% y 69.12 respectivamente) se encuentra en los pacientes con alto peso al nacer. Los valores de insulinemia en la segunda hora, HOMA ayunas y ecogenicidad hepática en los pacientes con alto peso al nacer resultaron significativos ($p=0.001$, 0.0028 y 0.0000 respectivamente). **Conclusiones:** las alteraciones metabólicas identificadas relacionadas con el peso al nacer fueron: hipertrigliceridemia, elevación de la transaminasa glutámico pirúvica, cifras elevadas de insulina en sangre en segunda hora y del índice de HOMA en ayunas. Existió relación del aumento de la ecogenicidad hepática en los pacientes con antecedentes de alto peso al nacer.

Palabras clave: obesidad, bajo peso al nacer, alto peso al nacer.

Anexo 1

MODELO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre y apellidos: _____	HC: _____
Edad (años): _____	
Sexo: masculino ___ femenino ___	
Peso al nacer: _____	
Antropométricas	
Peso (Kg): _____	
Talla (cm): _____	
IMC (Kg/m²): _____	
IMC/E (percentil): _____	
Bioquímicas	
Glucemia ayunas: _____ mmol/L	
Glucemia 2 horas: _____ mmol/L	
Insulinemia ayunas: _____	
Insulinemia 2 horas: _____	
HOMA ayunas: _____	
Colesterol total (mmol/L): _____	
Triglicéridos (mmol/L): _____	
TGP (U/L): _____	
TGO (U/L): _____	
Microalbuminuria: Positiva ___ Negativa ___	
Imagenológicas	
Ecogenicidad hepática: Aumentada ___ Normal ___	

Anexo 2

Modelo de Consentimiento Informado

Yo, _____, conocedor del nivel científico de los médicos del hospital donde me encuentro, así como de las cualidades humanas y profesionales de las personas que se ocupan de mi atención médica, estoy de acuerdo en formar parte del estudio sobre **Complicaciones metabólicas en adolescentes obesos según peso al nacer. Hospital Pediátrico Juan M. Márquez. 2014 – 2018**, suministrando información fidedigna, el cual se realiza con el propósito principal de contribuir a restablecer e incrementar mi salud y la de otros pacientes actuales y futuros, después de haber recibido la información pertinente sobre las características del mismo, de conocer que sólo se hará utilización científica y docente de sus resultados, y que este no tendrá repercusión negativa alguna sobre la atención a mis necesidades de atención médica posterior.

Y para que así conste, firmo a los ____ días del mes de _____ del año _____.

Firma del participante _____, NI _____.

Firma de la autora del estudio _____, NI _____

Introducción

Desde hace cientos de años, en algunas culturas la obesidad ha sido asociada con aspectos estéticos más que de salud; se la ha relacionado, por ejemplo, con el atractivo físico, la fuerza y la fertilidad. Algunas de las piezas artísticas más antiguas, conocidas como figurillas de Venus, representan una figura femenina obesa.¹ También, en culturas donde escaseaba la comida, ser obeso era considerado un “símbolo de riqueza y estatus social”. Afortunadamente, dicha concepción ha evolucionado y actualmente la Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la obesidad como “la enfermedad epidémica no transmisible más grande del mundo”.¹

Las enfermedades crónicas no trasmisibles constituyen en la actualidad la principal causa de muerte en todas las regiones del mundo, con excepción de África subsahariana. De los 35 millones de muertes en 2005, debido a enfermedades crónicas no trasmisibles, el 80% ocurrió en países de bajo y medianos ingresos, lo que se debe, en parte, a que muchos de los adultos mayores viven en estas regiones y alcanzarán un 80% en 2050.²

Como el número de muertes por enfermedades crónicas no trasmisibles es el doble de las muertes combinadas por enfermedades infecciosas (se incluyen VIH/SIDA, tuberculosis y paludismo), causas maternas y perinatales y deficiencias nutricionales maternas, 388 millones de personas en todo el mundo morirán por una o más enfermedades crónicas no trasmisibles en los próximos diez años.²

Recientemente, Pasca y Montero³ definen la obesidad como una enfermedad sistémica, multiorgánica, metabólica e inflamatoria crónica, multideterminada por la interrelación entre lo genómico y lo ambiental, fenotípicamente expresada por un exceso de grasa corporal (en relación con la suficiencia del organismo para alojarla), que conlleva un mayor riesgo de morbimortalidad. Tal definición apunta más a una consideración clínica que anatómica, sin dejar de tener en cuenta los indicadores antropométricos de riesgo.

Por tanto, hemos de entender la obesidad como una enfermedad crónica, multifactorial y multicausal, que se corresponde con una alteración de la correcta función del tejido

adiposo, tanto de forma cuantitativa como cualitativa, en su capacidad para almacenar grasa. Además, ésta conlleva a una situación de inflamación del tejido adiposo (lipoinflamación), íntimamente vinculada a desórdenes metabólicos, que a su vez están estrechamente asociados con el síndrome metabólico.⁴

El adipocito es la principal célula del tejido adiposo y está especializada en almacenar el exceso de energía en forma de triglicéridos en sus cuerpos lipídicos (siendo la única célula que no puede sufrir lipotoxicidad), y liberarlos en situaciones de necesidad energética. Además, desde su descubrimiento como célula endocrina sabemos que el adipocito desempeña un rol activo tanto en el equilibrio energético como en numerosos procesos fisiológicos y metabólicos. Aunque en la actualidad, al menos 600 factores bioactivos son considerados adipocinas (citoquinas emitidas por el tejido adiposo), desconocemos en gran medida la función, modo de acción o señalización de muchas de las adipocinas recientemente descubiertas. Con todo, leptina y adiponectina siguen siendo las adipocinas más estudiadas actualmente, intentando avanzar en una comprensión más profunda de su desempeño a nivel general y en la obesidad.⁵

La obesidad ha sido asociada con una perturbación en el perfil secretador, tanto del tejido adiposo como del adipocito, observando así, una alteración en el ratio leptina/adiponectina.⁵

Por tanto, en un contexto de lipoinflamación se observa un aumento de los niveles séricos de leptina acompañados de una disminución de adiponectina que no se corresponde con los niveles de tejido graso. Si a esto le sumamos el papel inmunomodulador que desempeña la leptina, y el papel anti-inflamatorio y sensibilizador de la insulina a nivel sistémico de la adiponectina, nos encontramos con un perfil secretor que puede explicar en parte las anomalías metabólicas asociadas a la obesidad, como un estado que conlleva inflamación de bajo grado.⁶

Las células inmunes del tejido adiposo también tienen capacidad de secretar factores relacionados con la inflamación, circunstancia que será esencial para determinar el rol que tengan las alteraciones en dicho microambiente en el concierto metabólico,

pasando de un perfil anti-inflamatorio a inflamatorio. . En este contexto observamos que en la obesidad la mayoría de citoquinas de perfil pro-inflamatorio son emitidas por macrófagos M1 o “clásicamente activados” del tejido adiposo, los cuales encuentran muy aumentado su número por infiltración de monocitos circulantes atraídos por quimio-atrayentes y por proliferación local.⁷

La adaptación genética es la capacidad de los organismos en su etapa de organización e inmadurez para ajustar las características de su desarrollo a las necesidades impuestas por el medio, generando cambios que tienen efecto duradero y que pueden manifestarse en etapas posteriores de la vida, a través de mecanismos de ajuste como la acomodación y la plasticidad. La acomodación es una modificación reversible en la composición de los tejidos y en su metabolismo, mientras que la plasticidad, se relaciona íntimamente con el fenómeno de la programación metabólica precoz y es una adaptación funcional o estructural permanente, que se genera cuando un estímulo o agresión actúa en un periodo sensible de la vida, produciendo un cambio en la estructura o la función de un organismo. Los cambios que se producen en el crecimiento y en el metabolismo de nutrientes durante la vida fetal representan una plasticidad adaptativa, de modo que el feto recibe según el ambiente en que se desenvuelve, una información que lo prepara para la vida postnatal mediante el desarrollo de una verdadera adaptación. Si por el contrario a esa información de escasez, se lo ubica luego del nacimiento en un ambiente de abundancia, se generan las condiciones para la aparición de trastornos crónicos como, obesidad, enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico, poliquistosis ovárica, etc.⁸

El crecimiento y el desarrollo intrauterino estarían determinados además por un factor adicional, la capacidad del feto para utilizar los nutrientes que en ocasiones depende de la función trofoblástica, ya que la insuficiencia placentaria ocasionada por el inadecuado desarrollo de su lecho vascular produce lentitud e infartos en el tejido de este órgano, reduciendo la masa de las zonas funcionantes y causando disminución en el crecimiento fetal, por carencia en el aporte de oxígeno y nutrientes. Estos neonatos generan un desarrollo compensador, definido como una aceleración del ritmo de

crecimiento que continúa hasta alcanzar patrones normales, lo que es propio de muchos niños nacidos con bajo peso para su edad gestacional y que en el desarrollo de la primera infancia incrementan su peso con un mayor índice de masa corporal, resistencia a la insulina y cifras más altas de tensión arterial en especial durante la adolescencia, cuando son comparados con aquellos de su misma edad que no presentaron bajo peso al nacimiento. El desarrollo recuperador puede influir a largo plazo en la regulación metabólica al favorecer la aparición de obesidad durante la vida adulta. Los niños sometidos a desnutrición intrauterina pueden presentar un rápido crecimiento recuperador postnatal como un mecanismo compensador de la inhibición previa durante su crecimiento fetal.⁹

Se describe el nexo entre bajo peso al nacimiento y mortalidad elevada por la presencia de síndrome metabólico en la vida adulta parece ser la resistencia a la insulina. El comienzo podría situarse en los adipocitos que componen la grasa visceral, que son diferentes de los que forman la grasa subcutánea. Tienen una gran actividad lipolítica y son resistentes a la insulina, por lo tanto liberan grandes cantidades de ácidos grasos libres (AGL) y este exceso de ácidos grasos libres actuando sobre hígado, músculo y tejido adiposo (principalmente el visceral) va a producir un estado de hiperglucemia con la consiguiente hiperinsulinemia compensadora que pone en marcha toda la secuencia metabólica. La resistencia a la insulina ha sido demostrada en niños.¹⁰

También se reporta que los niños de ambos sexos, con peso alto al nacer y que crecieron rápidamente, tuvieron el mayor índice de masa corporal a la edad de 7 años y eran más propensos a tener sobrepeso u obesidad.¹¹

En un estudio que se realiza a cincuenta niños entre 8 y 10 años de edad con antecedente de macrosomía fetal, nacidos durante los años 2000 a 2002 en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna se encontró que el 56% fueron obesos, el 30% tenían sobrepeso y solo el 14% presentaron peso normal. Como se describe estos niños con alto peso al nacer tienen mayor frecuencia de alteraciones metabólicas a la edad de 8 a 10 años, como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia LDL, hipercolesterolemia y prediabetes.¹¹

Se encontró una relación en forma de U entre el peso al nacer y el riesgo de diabetes tipo 2 en los niños en edad 6 a 18 años. En los niños con peso al nacer inferior a 2 500 gramos , aumenta el riesgo y disminuye cuando el peso es entre 2400 y 4000 g mientras se incrementa cuando el peso al nacer es mayor de 4000 g. ¹¹Como apreciamos se plantea el efecto del peso al nacer como factor de riesgo en la obesidad y otras comorbilidades asociadas.

Marco teórico

Dentro de las enfermedades crónicas no transmisibles, el sobrepeso y la obesidad infantil, que ya constituyen en este momento un importante problema de salud, están

experimentando un incremento en todo el mundo, con previsiones alarmantes de crecimiento para los próximos años.¹²

La obesidad es una epidemia mundial que afecta tanto a poblaciones de países industrializados como a las que aún padecen pobreza e inseguridad alimentaria. Aunque mucho del interés en el problema de la obesidad se ha centrado en niños en edad escolar y en la adolescencia, este estado físico en menores de 5 años es asimismo un problema de salud pública general, pues según datos recientes obtenidos por 450 encuestas en 144 países, en el planeta existen 43 millones de niños menores de 5 años con sobrepeso y obesidad, de los cuales 35 millones se encuentran en países en vías de desarrollo.¹³

El estado socioeconómico a menudo se encuentra asociado a la prevalencia de obesidad en países desarrollados, con una tendencia a mayor obesidad en las clases socioeconómicas más bajas. Sin embargo, también se han observado inconsistencias en la dirección de esta asociación, en dependencia de la raza, la etnicidad, el sexo y el desarrollo económico. En un estudio efectuado en Perú, entre 2007-2010, con una muestra de 3 669 niños menores de 5 años, se encontró una prevalencia nacional de sobrepeso y obesidad de 6,9 %. Los niños en Lima Metropolitana mostraron la mayor prevalencia de exceso de peso (10,1 %) en comparación con la de los que habitaban en la selva, de solo 2,6 %.¹³

Algunos miembros de la Organización para la Cooperación Económica y Desarrollo de 34 países, exponen que 21 % de las niñas y 23 % de los niños presentan sobrepeso. Estas cifras han alcanzado proporciones epidémicas en varios países, con estimativas de sobrepeso en 45 % de los varones en Grecia y casi 30 % de los niños en Chile, Nueva Zelanda, México, Italia y Estados Unidos.¹³

Según los resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT), realizada en México en el 2006, y su comparación con lo obtenido por la Encuesta de Nacional de Nutrición (ENN) en 1999, las cifras de sobrepeso y obesidad infantil y en adolescentes son las siguientes: la prevalencia nacional de sobrepeso y obesidad en niños de 5 a 11 años, de acuerdo con los criterios de la IOTF (Grupo Internacional de

Trabajo sobre Obesidad) fue de alrededor de 26% para ambos sexos, 26.8% en niñas y 25.9% en niños. El incremento más importante de la prevalencia de obesidad fue en los niños, de 5.3 a 9.4 (77%) mientras que en las niñas de 5.9 a 8.7 (47%).¹⁴

España se ha convertido en uno de los países de la Unión Europea, con mayor número de niños con obesidad y sobrepeso. El estudio AVENA realizado en España en una muestra representativa de adolescentes de ambos sexos (13-18 años) encontró una prevalencia de sobrepeso en varones del 20.01% y en mujeres del 16.05%; en la misma muestra, la obesidad fue del 5.68% y del 3.8%, respectivamente.¹⁵

Los países en desarrollo muestran esta tendencia creciente, en los Estados Unidos, por ejemplo, la obesidad ha aumentado dramáticamente en los últimos 30 años, y se ha convertido en una epidemia no sólo en los adultos, sino también en los niños, constituyendo un problema de salud pública complejo, más aún, si se considera que el diez por ciento de los niños en edad escolar del mundo tiene exceso de grasa corporal.¹⁶

En Cuba hace 20 años, el Grupo Nacional de Crecimiento y Desarrollo del MINSAP había identificado 23,5 % de sobrepeso corporal (peso/estatura > 90 %) en 19 428 escolares de 7-12 años contra referencias nacionales. Los sitios centinela del SISVAN en 1988 y 1989 también identificaban una prevalencia de 10 a 12 % en 4 299 y 2 535 escolares, comparados contra estándares nacionales.¹⁷

A inicios de los años 90, una investigación en las provincias orientales del país, realizada en 5 577 y 851 niños menores de 5 años, urbanos y rurales, mostraba también 14 y 9,8 % de obesidad (puntaje Z > 2de) comparados contra estándares nacionales y en fecha tan lejana como 1977, solo 11,6 % de los 4 167 niños < 1 año de edad de Guantánamo¹⁷ tenían malnutrición por defecto, pero 64,5 y 35,5 % tenían sobrepeso corporal y obesidad, cuando se utilizaron las entonces vigentes normas de crecimiento de Harvard. Esta tendencia al sobrepeso también fue comprobada por el reciente Estudio Integral de la Población Infantil Cubana, desarrollado por la Unión de

Jóvenes Comunistas (UJC) en colaboración con el Instituto de Nutrición de Cuba en 2005.¹⁷

Según los datos del Sistema Nacional de Vigilancia Alimentaria y Nutricional de Cuba (SISVAN), la obesidad afecta a 8,8 % de preescolares, cuando se les compara con los estándares de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2006.¹⁷

Sin embargo, inicialmente la obesidad como precursor de enfermedades crónicas, era considerada como un problema del adulto. Esta visión cambió posteriormente, considerándose actualmente a la obesidad infantil como uno de los principales factores de riesgo de obesidad en adultos en países occidentales;¹⁸ ya que suele iniciarse en la infancia y adolescencia,¹⁹ por eso, la evaluación del estado nutricional y antropométrico en la población infantil puede servir para tomar medidas preventivas, con la finalidad de mejorar la salud de estas personas en su edad adulta.¹⁸

Cuando una enfermedad es producida por diversos factores, surgen diferentes definiciones y explicaciones etiológicas. Tal es el caso de la obesidad, cuyo análisis conceptual puede ser tan diverso dependiendo del enfoque con que se aborde. Su definición varía desde el concepto más claro y simple (alteración de la composición corporal caracterizada por un exceso de grasa), hasta la más compleja (desequilibrio entre el aporte y el gasto energético que es producido por una serie de alteraciones genéticas, bioquímicas, dietéticas y conductuales). Además, el problema se complica aún más cuando se involucran diferentes factores de una población como son la etnia, los hábitos dietéticos y la disminución de la vulnerabilidad a las enfermedades que previamente limitaban la esperanza de vida y que le confieren la oportunidad de ganar peso.²⁰

En muchos sujetos afectados, es claro que la sobrealimentación y la baja actividad física producen la acumulación de un exceso de grasa corporal. Sin embargo, existen muchas diferencias individuales en el procesamiento energético y en la tendencia hacia el almacenamiento de calorías.²⁰

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, la obesidad se define como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. La causa fundamental es un desequilibrio energético entre las calorías consumidas y las calorías gastadas por el organismo. En los últimos años su incidencia se ha incrementado de manera significativa, pero a diferencia de otros padecimientos, esta es una enfermedad progresiva que puede revertirse o controlarse en su fase inicial.^{21,22}

A pesar de que embargo existen mecanismos homeostáticos que regulan el apetito y el consumo energético, los cuales son controlados por vías de señalización entre el tejido adiposo-intestino-cerebro. Este sistema de señalización determina a corto plazo, las señales provenientes del sistema gastrointestinal (GI) y el sistema nervioso (SN) que controlan el apetito para regular tanto el almacenaje como la pérdida de reservas energéticas ante situaciones que comprometen la disponibilidad de energía, mientras que, a mediano y largo plazo, regulan los mediadores que censan los depósitos totales de energía. En dicha señalización participan importantes péptidos del eje intestino-cerebro como el péptido YY (PYY), polipéptido pancreático (PP), amilina (Am), colecistoquinina (CCK), oxintomodulina (OXM), el péptido Similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), ghrelina y leptina, cuya participación es fundamental en la regulación del apetito, la ingesta de alimentos y la sensación de saciedad.²³

La obesidad es una enfermedad crónica, que resulta de la interacción entre el genotipo y el medio ambiente.¹⁹ El desencadenamiento de esta enfermedad se debe principalmente a una reducción gradual de la actividad física, acompañado por un aumento en la ingesta de energía en la dieta. El aumento de energía es debido al incremento en el consumo de alimentos ricos en grasas y en carbohidratos refinados, bajos en fibra y reducidos en micronutrientes, a lo que se le suma la omisión de comidas, abusar de la comida rápida, y el consumir una alimentación poco diversificada, los cuales son hábitos recientes de alimentación, de ahí que, la obesidad común se considera una enfermedad compleja y multifactorial, puesto que es el resultado de la interacción entre factores genéticos, conductuales y ambientales que pueden influir en la respuesta individual a la dieta y la actividad física.¹⁸

El número de genes implicados en la regulación de la homeostasis energética y el apetito, el peso corporal y la adiposidad, con posible trascendencia en la etiología de la obesidad, es enorme. El mapa genético de la obesidad involucra al menos 600 genes, marcadores y regiones cromosómicas, con presencia en el ser humano de posibles *loci* relacionados con un fenotipo obeso en todos los cromosomas excepto el Y. Los principales *loci* relacionados con la obesidad se encuentran en los cromosomas 4, 10 y 20. Se han descrito múltiples mutaciones en un solo gen asociadas a la obesidad, de las cuales los genes en los que se han replicado el mayor número de estudios son precisamente aquellos implicados en el metabolismo energético, la adipogénesis y la señalización celular, genes que codifican para adipocitoquinas y otros factores involucrados en la regulación del apetito y la ingesta, genes involucrados en la regulación de la termogénesis y el gasto energético, genes de la familia de los receptores adrenérgicos β^2 y otros con función no bien conocida.²⁵

Barker, en la década de los ochenta, planteó que la enfermedad isquémica del corazón estaba asociada a determinados patrones de retraso en el crecimiento fetal, debido a desnutrición fetal en las etapas media y final de la gestación. La "Programación in útero" se refiere a las adaptaciones fisiológicas o metabólicas que adquiere el feto en respuesta a un microambiente adverso, con un pobre aporte de nutrientes y oxígeno o bien a un abastecimiento exagerado de los mismos, que suceden en una etapa crítica del desarrollo estructural o funcional de ciertos órganos, y que influyen de modo permanente, en las condiciones en las que el individuo se enfrentará a la vida extrauterina.^{26, 27}

Los tejidos del organismo presentan períodos de rápida división celular, denominados períodos críticos. La desnutrición durante esos períodos puede retrasar la división celular, ya sea directamente o a través de las hormonas y factores del crecimiento que también se alteran, como la insulina y la hormona del crecimiento. El organismo conserva la memoria de esa desnutrición temprana y puede conducir a cambios persistentes en la presión arterial, el metabolismo del colesterol, la respuesta insulínica a la glucosa y otras alteraciones metabólicas y endocrinas.²⁶

El bajo peso al nacer se ha relacionado de forma consistente, con la distribución central de la grasa, la insulinoresistencia, el síndrome metabólico, la disfunción endotelial, la hipertensión arterial y las enfermedades cardiovasculares.²⁶ Se ha comprobado que niños expuestos a malnutrición aguda en los primeros estadios del embarazo pueden tener más posibilidades de ser obesos a lo largo de su vida.²⁸

Muchos investigadores^{26,28} han abordado la relación del peso al nacimiento con el índice de masa corporal en la adultez. Se plantea que los recién nacidos con un peso bajo o elevado para su edad gestacional, presentan una mayor susceptibilidad para desarrollar obesidad en la vida extrauterina.

Como resultado de la compleja adaptación intrauterina que sufre el feto, ante los factores que afectan su crecimiento, se produce una programación patológica, que se hace más evidente, en los niños que presentaron una mayor ganancia de peso durante el período postnatal.²⁶

La genética parece establecer el escenario de la obesidad, sin embargo, la dieta, el ejercicio y el estilo de vida son los que determinan la magnitud del problema, motivo por el cual es conveniente analizar la fisiopatología de la obesidad desde un enfoque holístico. Por lo tanto, en humanos, las potenciales interacciones entre múltiples genes y la interacción de éstos genes con el ambiente conducen a la expresión fenotípica de la obesidad.²⁹

En Latinoamérica es notable la asociación entre sedentarismo y alimentación hipercalórica, con impacto particular sobre la incidencia de sobrepeso corporal y obesidad, especialmente en la infancia. El crecimiento y desarrollo socioeconómico, aparejado a la industrialización, estimularon y facilitaron la urbanización y la migración desde el campo hacia ciudades, produciendo la ruralización de las ciudades. De la actividad física típica del trabajo rural, se transitó a la vida sedentaria de ciudades y al notable cambio en hábitos alimentarios.²⁹

En niños con peso normal al nacer, la ganancia de peso durante los primeros 6 años de vida constituye un factor de riesgo importante para la obesidad, sobre todo cuando se produce durante los primeros años del periodo preescolar. Recién nacidos macrosómicos (niños grandes para la edad gestacional, RNGEG), tienen mayor riesgo de desarrollar obesidad durante en edad escolar.²⁹

Las alteraciones del crecimiento intrauterino y postnatal temprano (períodos críticos del desarrollo humano), pueden tener a largo plazo implicaciones para la salud posterior. La malnutrición por defecto en la vida intrauterina aumenta también el riesgo de enfermedades crónicas de la vida adulta. La programación durante el desarrollo y un medio ambiente prenatal desfavorable desencadenan adaptaciones que mejoran ciertamente la supervivencia fetal. Los mecanismos de la programación incluyen cambios epigenéticos en la regulación de los genes, del ciclo celular y en la diferenciación celular o tisular.²⁹

Como se sabe, la obesidad puede tener sus raíces antes del nacimiento y perpetuarse en la etapa adulta. La nutrición durante los primeros estadios de la vida, no solo, repercute sobre el normal crecimiento y desarrollo corporal del niño, sino también, en futuras enfermedades del adulto, programando la salud a largo plazo.³⁰

El crecimiento y desarrollo funcional del feto depende de su genotipo, del medio hormonal y fetal, y de las interacciones con el aporte de nutrientes y oxígeno. Un medio intrauterino subóptimo, que resulta del estado nutricional alterado, como la obesidad, o del desequilibrio hormonal materno, tiene el potencial de “reprogramar” el desarrollo placentario y fetal, para asegurar la supervivencia del feto a corto plazo, afectando la forma en que las células se dividen, diferencian y responden a su entorno metabólico.³¹

Así, se produce la programación del desarrollo del metabolismo energético celular, que estimula el almacenamiento de lípidos y el descenso de su oxidación. Al ocurrir durante la organogénesis, repercute en el metabolismo del tejido adiposo, músculo, hígado, páncreas, sistema cardiovascular y cerebro, promoviendo el desarrollo de

insulinorresistencia y/o diabetes mellitus tipo 2, hiperglucemia, hiperinsulinemia, enfermedad cardiovascular y obesidad.³²

Cabe destacar que, las adaptaciones suscitadas en la programación de estos trastornos, que son gobernadas por los cambios en la expresión génica, pueden permanecer silenciosas hasta que se produzca un estímulo ambiental, como una dieta elevada en grasa o un medio obesogénico.³³

Se ha establecido que el bajo y el elevado peso al nacer, la obesidad materna, la diabetes gestacional y la rápida ganancia ponderal postnatal, particularmente en niños pretérmino, están asociados con un incremento del riesgo de obesidad, intolerancia a los carbohidratos y diabetes mellitus.³⁰

Las alteraciones del crecimiento intrauterino y postnatal temprano (períodos críticos del desarrollo humano), pueden tener a largo plazo implicaciones para la salud posterior. La malnutrición por defecto en la vida intrauterina aumenta también el riesgo de enfermedades crónicas de la vida adulta. La programación durante el desarrollo y un medio ambiente prenatal desfavorable desencadenan adaptaciones que mejoran ciertamente la supervivencia fetal. Los mecanismos de la programación incluyen cambios epigenéticos en la regulación de los genes, del ciclo celular y en la diferenciación celular o tisular.³⁴

El concepto de programación fetal implica a repercusiones en el desarrollo postnatal y a lo largo de toda la vida de los cambios registrados en la dieta durante el embarazo. El término surgió de estudios en descendientes de los individuos afectados por la hambruna holandesa durante la Segunda Guerra Mundial y de estudios en neonatos en la India. Las restricciones en la dieta materna provocaron que los niños nacieran con bajo peso. Décadas después, en su adultez, se elevó en ellos la incidencia de diabetes, obesidad, hipertensión y afecciones cardíacas, en comparación con la observada en hijos de la población que no sufrió hambre.³⁵

La malnutrición fetal parece acelerar el desarrollo de hipertensión arterial, obesidad abdominal, hiperinsulinismo y perfil lipídico anormal asociados con diabetes mellitus tipo 2 y muerte cardiovascular precoz, pero existe evidencia de que el extremo de sobrenutrición fetal también puede estar asociado con factores de riesgo para enfermedades crónicas.^{27, 28}

El peso al nacer ha sido previamente informado como favorecedor de obesidad en la infancia, algunos hallazgos son, sin embargo, contradictorios en ocasiones. No obstante estudios informan, sobre una prevalencia elevada de obesidad en individuos que tuvieron, tanto bajo como elevado peso al nacer, lo que sugiere que la asociación entre el crecimiento en el útero y la obesidad es compleja.^{36, 37}

Dentro del programa de enfermedades crónicas no transmisibles, el sobrepeso y la obesidad infantil, que ya constituyen en este momento un importante problema de salud, están experimentando un incremento en todo el mundo, con previsiones alarmantes de crecimiento para los próximos años y Cuba no está exenta de dicho incremento.

Estudios realizados en adolescentes obesos con antecedentes de alto y bajo peso al nacer reportan un incremento en la frecuencia de comorbilidades tales como: intolerancia a los hidratos de carbono, diabetes mellitus tipo 2, insulinoresistencia con hiperinsulinismo compensador, dislipidemias e hígado graso no alcohólico.

Este trabajo permite identificar el verdadero comportamiento de algunas de estas alteraciones metabólicas presentes en los adolescentes obesos que acuden a nuestro hospital y que no han sido estudiadas, no solamente con el objetivo de identificarlas precozmente, sino también para la estructuración futura de acciones de prevención. Ellas permitirían evitar el riesgo de padecer diversas enfermedades crónicas durante la adolescencia tardía y la adultez temprana, que en ocasiones provocan un desenlace fatal o incapacidad que afecta la calidad de vida.

Problema Científico

¿Cuáles son las complicaciones metabólicas que presentan los adolescentes obesos según el peso al nacer?

Objetivos

Objetivo general

Identificar las complicaciones metabólicas en adolescentes obesos según el peso al nacer estudiados en el Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez” en el período comprendido de 2014 a 2018.

Objetivos específicos

1. Determinar la distribución de pacientes por edad, sexo y peso al nacimiento.
2. Identificar en adolescentes obesos alteraciones bioquímicas y del metabolismo de los hidratos de carbono según el peso al nacer.
3. Relacionar la ecogenicidad hepática y la microalbuminuria con el peso al nacer.

Diseño metodológico

Se realizó un estudio descriptivo y transversal. La población estuvo constituida por todos los pacientes obesos, de ambos sexos, en las edades comprendidas entre 9 y 17 años, que asistieron a la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital Pediátrico Docente: “Juan Manuel Márquez”, en el período comprendido entre el primero de enero del 2014 al 31 de enero del 2018. La muestra quedó conformada por 238 pacientes.

Criterios de inclusión.

- Ser obeso, edad cronológica comprendida entre 9 y 17 años (ambos sexos).
- Consentimiento de los familiares y de los adolescentes según la edad, para participar en la investigación (anexo 1).

Criterios de exclusión.

- Presencia de enfermedades genéticas.
- Presencia de enfermedades endocrinas-metabólicas.
- Presencia de obesidad de causa medicamentosa.
- Que las historias clínicas no contaran con todos los datos necesarios para la presente investigación.

Operacionalización de variables.

- **Edad:** Variable cuantitativa continua, que se midió según edad cronológica y se llevó a la siguiente escala ordinal (años cumplidos): 9 – 11; 12 – 14; 15 – 17. Esta distribución se realizó teniendo en cuenta la clasificación actual de la adolescencia y la extensión de la edad pediátrica hasta los 17 años, 11 meses y 29 días.
- **Sexo:** Variable cualitativa nominal dicotómica, que se registró según sexo biológico en: masculino y femenino.
- **Peso al nacer:** variable cuantitativa continua llevada a escala ordinal (según aparece en el carnet de nacimiento), clasificándose como:

- Bajo peso: cuando tuvo un peso al nacer menor de 2 500 gramos.
 - Normopeso: cuando tenían un peso al nacer estuvo entre 2 500 y 4 000 gramos.
 - Alto peso: cuando el peso al nacer fue mayor de 4 000 gramos.
- **Colesterol total:** Variable cuantitativa continua llevada a escala ordinal y se distribuyó en una escala de frecuencia de intervalos de clase, la cual se refleja a continuación:
- Colesterol normal: si colesterol total ≤ 5.1 nmol/L
 - Colesterol elevado: si colesterol total > 5.1 nmol/L
- **Triglicéridos:** Variable cuantitativa continua llevada a escala ordinal de la manera siguiente:
- Triglicéridos normales: si triglicérido ≤ 1.60 nmol/L
 - Triglicéridos elevados: si triglicérido > 1.60 nmol/L
- **Glucemia en ayunas:** Variable cuantitativa continua llevada a escala ordinal de la manera siguiente:
- Glucemia en ayunas normal: si glucemia < 5.6 mmol/L
 - Glucemia en ayunas elevada:
 - a) Intolerancia a los hidratos de carbono: si glucemia ≥ 5.6 y < 7 mmol/L.
 - b) Diabetes mellitus: si glucemia ≥ 7 mmol/L
- **Glucemia 2 horas:** Variable cuantitativa continua llevada a escala ordinal de la manera siguiente:
- Glucemia 2 horas normal: si glucemia < 7.8 mmol/L
 - Glucemia 2 horas elevada:
 - a) Intolerancia a los hidratos de carbono: si glucemia ≥ 7.8 y < 11 mmol/L.
 - b) Diabetes mellitus: si glucemia ≥ 11 mmol/L
- **Insulinemia en ayunas:** Variable cuantitativa continua llevada a escala ordinal de la manera siguiente:
- Insulinemia normal: si insulinemia: > 5 y ≤ 20 μ UI/ml

- Insulinemia elevada: si insulinemia $> 20 \mu\text{UI/ml}$

- **Insulinemia 2 horas:** Variable cuantitativa continua llevada a escala ordinal de la manera siguiente:
 - Insulinemia normal: si insulinemia ≥ 20 y $\leq 40 \mu\text{UI/ml}$
 - Insulinemia elevada: si insulinemia $> 40 \mu\text{UI/ml}$

- **HOMA en ayunas:** Variable cuantitativa continua llevada a escala ordinal de la manera siguiente:
 - Normal: si HOMA ≤ 3
 - Elevado: si HOMA > 3

- **Transaminasa glutámico pirúvica (TGP):** variable cuantitativa continua llevada a escala ordinal y se distribuyó en una escala de frecuencia de intervalos de clase, la cual se refleja a continuación:
 - Normal: si TGP $< 41 \text{ U/L}$.
 - Elevado: si TGP $\geq 41 \text{ U/L}$.

- **Transaminasa glutámica oxalacética (TGO):** variable cuantitativa continua llevada a escala ordinal y se distribuyó en una escala de frecuencia de intervalos de clase, la cual se refleja a continuación:
 - Normal: si TGO $< 38 \text{ U/L}$.
 - Elevado: si TGO $\geq 38 \text{ U/L}$.

- **Ecogenicidad hepática:** Variable cualitativa nominal dicotómica cuyas categorías de respuesta fueron las siguientes:
 - Ecogenicidad normal: ausencia de Hígado Graso No Alcohólico
 - Ecogenicidad aumentada: presencia de Hígado Graso No Alcohólico

- **Microalbuminuria:** Variable cualitativa nominal dicotómica cuyas categorías de respuesta fueron las siguientes:
 - Positiva: Albúmina $> 30 \text{ mg/ 24 horas}$

- Negativa: Albúmina: < 30 mg/ 24 horas.

Técnicas y procedimientos directos

Todos los pacientes fueron examinados clínicamente, realizándose las mediciones antropométricas: peso y talla. Posteriormente se les indicó a estos pacientes exámenes complementarios (glucemia ayuna, glucemia 2 horas, insulinemia ayunas, insulinemia 2 horas, colesterol total, triglicéridos, transaminasa glutámico pirúvica, transaminasa glutámico oxalacética, ecografía hepática y microalbuminuria).

Estudio antropométrico. Se estudió el perfil antropométrico con las mediciones del peso y estatura de acuerdo a los procedimientos estandarizados para la valoración del estado nutricional.³⁹ Las mediciones se efectuaron con los niños en ropa interior y sin zapatos.

Peso corporal: Para ello se utilizó una balanza SECA (capacidad 150 Kg, precisión 0.1Kg). La medida se tomó con la balanza calibrada en cero y colocando al paciente en ropa interior sobre el centro de la plataforma de la balanza, mirando al frente con los brazos relajados colgando a los lados del cuerpo, los talones unidos y los bordes mediales separados en ángulo de 45 grados y el peso distribuido en ambas piernas.³⁹ El resultado se emitió en kilogramos (Kg).

Talla: La medición se realizó con un estadiómetro (Holstain). Para ello se colocó al paciente en la posición antropométrica de espaldas al tallímetro, sin zapatos, con el mínimo de ropa, sobre la superficie del estadiómetro, La parte superior de la cabeza (vertex), las escápulas, las piernas y los glúteos estuvieron en el mismo plano vertical y en contacto con el tallímetro y los bordes mediales de los pies en ángulo de 45 grados. La cabeza se colocó según el plano horizontal de Frankfort (línea imaginaria que une el borde superior del meato auditivo externo con el borde inferior de la órbita).³⁸ El resultado se emitió en centímetros (cm).

A partir de los valores de peso y talla se calculó el índice de masa corporal según la fórmula de Quetelet: $IMC = \text{peso del paciente (Kg)}/\text{Talla del paciente (m}^2\text{)}$.³⁹

A partir de los valores del índice de masa corporal se ubicó al paciente según sexo en la tabla cubana de percentiles de índice de masa corporal según edad y sexo correspondiente,⁴⁰ y se determinó el percentil al que correspondía. Se consideró obesidad cuando se encontró por encima del 97 percentil de acuerdo al sexo según las tablas cubanas.

Estudio bioquímico. Las muestras de laboratorio fueron obtenidas por punción venosa en el Laboratorio Clínico del Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”, después de 12 horas de ayuno y las determinaciones fueron realizadas en el laboratorio de la institución.

Colesterol: Se determinó adicionándole a la muestra el reactivo del colesterol (reactivo Colestest producido en el EPB “Carlos J. Finlay”, La Habana, Cuba.), dando inicio a la reacción: con colesterolesasa y colesteroxidasa, el colesterol se determinó enzimáticamente. Bajo la influencia de la colesterolesasa, los ésteres de colesterol se desdoblan a colesterol libre y ácidos grasos. El colesterol se transforma en delta 4 colestenona y peróxido de hidrogeno mediante oxígeno y colesteroxidasa. Bajo la acción catalítica de la peroxidasa, el peróxido de hidrógeno formado reacciona con 4 – aminofenazona y fenol para formar un colorante rojo, cuya intensidad de color es directamente proporcional a la concentración de colesterol. Este colorante puede medirse fotométricamente⁴¹ y se procesó en un equipo Hitachi 7170 A, Tokyo, Japan.

Triglicéridos: se determinó mediante reacción enzimática de los triglicéridos presentes en la muestra, según las reacciones que se describen a continuación: bajo la influencia de la lipoproteína-lipasa, los triglicéridos se desdoblan a glicerol y ácidos grasos. El glicerol se transforma en glicerol-3-fosfato y ADP mediante la glicerol-cinasa y magnesio. Bajo la acción catalítica de la glicerol-3-fosfato-oxidasa, el glicerol -3 fosfato formado reacciona con oxígeno para formar fosfato dehidroxiacetona y peróxido de hidrógeno. Finalmente, el peróxido de hidrógeno formado reacciona con 4 – aminoantipirina y 4-clorofenol para formar un colorante rojo, cuya intensidad de color es directamente proporcional a la concentración de triglicérido. Este colorante puede medirse fotométricamente.⁴² Se procesó en un equipo Hitachi 7170 A, Tokyo, Japan.

Glucemia: Se determinó a través de la formación de una quinonimina, que se determinó espectrofotométricamente a 500 nm, según el siguiente esquema de reacciones: la glucosa oxidasa cataliza la oxidación de glucosa a ácido glucónico. El peróxido de hidrógeno producido se detecta mediante un aceptor cromogénico de oxígeno, fenol-ampirona en presencia de peroxidasa. La intensidad del color formado es proporcional a la concentración de glucosa presente en la muestra ensayada.⁴³

Insulinemia: El método que se utilizó fue el de dos anticuerpos monoclonales de alta afinidad, en el sistema de ensayo inmunoradiométrico (IRMA). El anticuerpo marcado con I125 ligado a un sitio de la molécula de insulina y es reorganizado según ocurre la biocaptura del anticuerpo. Los dos anticuerpos reaccionan simultáneamente con el antígeno presente en la muestra dando lugar a la formación de un complejo anticuerpo marcador- antígeno- anticuerpo, lo que se conoce como método sándwich. La concentración de antígeno es directamente proporcional a la radioactividad medida en la muestra.⁴⁴

TGP (transaminasa glutámico pirúvica): se determinó mediante una reacción enzimática de la alanina-aminotransferasa presente en la muestra, cuya actividad es proporcional a la oxidación del NADH que se cuantificó mediante espectrofotometría,⁴⁵ según las reacciones que se describen a continuación: la alanina aminotransferasa (ALT) inicialmente llamada transaminasa glutámico pirúvica (GPT) cataliza la transferencia reversible de un grupo amino de la alanina al α – cetoglutarato con formación de glutamato y piruvato. El piruvato producido es reducido a lactato en presencia de lactato deshidrogenada (LDH) y NADH. La velocidad de disminución de la concentración de NADH en el medio, determinado fotométricamente, es proporcional a la concentración catalítica de ALT en la muestra ensayada.⁴⁵ Se procesó en un equipo Hitachi 7170 A, Tokyo, Japan.

TGO (transaminasa glutámico oxalacética): se determinó mediante una reacción enzimática de la aspartato-aminotransferasa presente en la muestra, cuya actividad es proporcional a la oxidación del NADH que se cuantificó mediante espectrofotometría,¹⁸

según las reacciones que se describen a continuación: la aspartato aminotransferasa (AST) inicialmente llamada transaminasa glutámico oxalacética (GPT) cataliza la transferencia reversible de un grupo amino del aspartato al α – cetoglutarato con formación de oxalacetato y glutamato. El oxalacetato producido es reducido a malato en presencia de malato deshidrogenada (MDH) y NADH. La velocidad de disminución de la concentración de NADH en el medio, determinado fotométricamente, es proporcional a la concentración catalítica de AST en la muestra ensayada.⁴⁶ Se procesó en un equipo Hitachi 7170 A, Tokyo, Japan.

Los estudios se realizaron por métodos enzimáticos, utilizando para su lectura el lector ROCHE/HITACHI (Hitachi 7170 A, Tokyo, Japan.). Colesterol, triglicéridos, aspartato aminotransferasa (AST) (transaminasa glutámico pirúvica) y alanina aminotransferasa (ALT) (transaminasa glutámico oxalacética) en suero fueron medidas por espectrofotometría; glucemia por el método de la glucosa oxidasa, e insulinemia por anticuerpos monoclonales de alta afinidad en el Sistema de ensayo Inmunoradiométrico (IRMA). Glucemia e insulina fueron medidas en ayunas y a las 2 horas después de administrarse dextrosa anhidra a razón de 1.75 gramos por kilogramo de peso corporal hasta un máximo de 75 gramos.

La prueba de tolerancia a la glucosa oral se realizó de la siguiente manera:⁴⁷

- Se ingirió no menos de 250 gramos de carbohidratos diarios los 3 días antes y previamente dieta normal.
- Se evitó cambios en la actividad física habitual los 3 días previos.
- No se usaron medicamentos que disminuyen tolerancia a la glucosa al menos 3 días antes (hormonas, anticonceptivos, IMAO, salicilatos, ácido nicotínico, tiazidas).
- No se realizó en presencia de enfermedad aguda ni estrés 2 semanas antes, tampoco se realizó en pacientes encamados.

- Se realizó previo ayunas de 8-14 horas. (podían tomar agua).
- Se extrajo la primera muestra de sangre en ayunas entre 7 – 9 am. Se administró sobrecarga de 1.75 gramos por kilogramo de peso de glucosa anhidra ó glucosa monohidratada, sin exceder los 75 gramos en total de glucosa anhidra u 82,5 gramos de glucosa monohidratada en 250-350 ml de agua, que se tomaron en los 5 minutos posteriores a la obtención de la muestra.
- La segunda muestra de sangre se tomó a las 2 horas de ingerir la glucosa.
- No realizaron esfuerzos físicos, ni tuvieron algún estrés emocional durante la prueba.

El modelo homeostático (HOMA) en ayunas se calculó según la siguiente ecuación:⁴⁸

$$\text{Índice de HOMA} = \frac{\text{Glicemia (mmol/L)} \times \text{Insulinemia (\mu\text{UI/ml})}}{22.5}$$

Ecogenicidad hepática: Cada niño fue sometido a ecografía abdominal en el horario de la mañana y con las indicaciones de ayuno de 12 horas. Para ello, el niño se colocó en decúbito supino con los brazos extendidos a lo largo del cuerpo, utilizando un ecógrafo Aloka alfa 10 (última generación) japonés, donde se realizaron cortes transversales, longitudinales y oblicuos, por personal especializado del departamento de imagenología del hospital. Se solicitó particularmente el estudio en búsqueda de la ecogenicidad hepática en estos adolescentes.

Microalbuminuria: A cada niño se le tomó una muestra de orina matinal y para ello se entregó en el laboratorio donde se utilizó un test colorimétrico de química C. Spinreact SA. La albúmina urinaria se reajustó según la creatinina urinaria determinada en la misma muestra de orina, mediante el índice albúmina/creatinina. La excreción urinaria de albúmina se estimó del índice en el cual se tuvo en cuenta el peso, la talla, la edad y el sexo del niño.⁴⁹

Técnicas y procedimientos generales

Los pacientes fueron examinados clínicamente, realizándose las mediciones antropométricas: peso y talla, en la consulta de Endocrinología.

Los exámenes de química, hormonales y la microalbuminuria se realizaron en el laboratorio central del hospital Pediátrico Docente: “Juan Manuel Márquez.” La ecografía hepática se realizó en el departamento de imagenología de dicho hospital.

Gestión de información bibliográfica. La gestión de información se desarrolló a través de la Biblioteca Virtual de Salud (BVS) utilizando los descriptores de salud: complicaciones metabólicas en adolescentes obesos, alteraciones del metabolismo de los carbohidratos, alteraciones de la ecogenicidad hepática, aplicando el operador lógico “OR” para restringir la búsqueda a adolescencia 9 a 17 años de edad y el “AND” adicionando los años 2014 – 2018. La búsqueda se efectuó en la base de datos biomédica Cumed, Ebsco, PubMed, Lilacs . El acotamiento bibliográfico se realizó manualmente siguiendo las normas de Vancouver

Obtención y recolección de los datos

La edad y el sexo se recogieron directamente del paciente y el peso al nacer del carnet de nacimiento La recolección de la información se realizó mediante un modelo confeccionado para ello (Anexo 1).

Procesamiento y análisis de los datos

Los datos se procesaron con los programas informáticos SPSS, versión 20.0. Las variables se resumieron estadísticamente mediante cifras frecuencias absolutas y porcentajes.

La asociación entre las variables categóricas se identificó con la prueba exacta de Fisher y Ji cuadrado de independencia (χ^2), donde se consideró significativo sí $p < 0,05$.

Interpretación de los resultados

Los resultados se representaron en tablas y gráficos estadísticos (Anexo 3); y se expresaron textualmente por intervención de los métodos teóricos (síntesis análisis, histórico lógico, inductivo deductivo, concreción). Se realizaron reflexiones y se contrastaron los resultados obtenidos con los descritos en la bibliografía para finalmente, arribar a conclusiones válidas.

Consideraciones éticas

Los pacientes fueron tratados de acuerdo con las normas éticas imperantes en el Sistema de Salud Cubano. A cada padre, madre o tutor legal se le solicitó su consentimiento informado por escrito. (Anexo 3). La información obtenida se utilizará solamente con fines científicos y docentes.

El protocolo de investigación fue puesto a consideración del Comité de Ética para la investigación en salud y el Consejo Científico del Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez” para su aprobación.

Una vez aprobado, se contó con la aprobación de los jefes de los departamentos involucrados.

Los procedimientos aplicados a los sujetos de la investigación están protocolizados y se siguieron rigurosamente los preceptos éticos relativos al investigador y los relacionados con el diseño de investigación, los procedimientos de buenas prácticas y el cuidado de los datos (anonimato, confidencialidad y seguridad), en correspondencia con lo establecido para las investigaciones epidemiológicas.

Los datos obtenidos en este trabajo sólo fueron utilizados con fines investigativos, manteniéndose una estricta confidencialidad en relación a los nombres de los pacientes así como para el diagnóstico. Los resultados de la investigación fueron debidamente informados a la dirección del hospital y consejo científico.

En el caso de los pacientes incluidos en el estudio a partir del 2014 se les solicitó a los padres o tutores y el adolescente la aprobación mediante el consentimiento informado escrito (anexo 2), para la inclusión en la investigación, explicándoles los objetivos de la investigación y la importancia del mismo.

Resultados

La distribución de los adolescentes estudiados según los grupos de edades y el sexo se muestra en la tabla 1. Predominó el grupo de edades entre doce y catorce años y el sexo masculino.

Tabla 1. Adolescentes obesos según grupos de edad y sexo. Hospital Pediátrico Docente “Juan M. Márquez”. 2014-2018.

Edad (años)	Masculino		Femenino		Total	
	n	%*	n	%*	n	%*
9 – 11	20	8,40	16	6,72	36	15,13
12 – 14	65	27,31	67	28,15	132	55,46
15 – 17	38	15,97	32	13,45	70	29,41
Total	123	51,68	115	48,32	238	100,00

*porcentaje en relación al total

En la tabla 2 se observa la distribución de los adolescentes obesos según peso al nacer. Existió un predominio de los pacientes adolescentes obesos con normopeso (48,74%) sobre los que tuvieron un bajo o alto peso al nacer.

Tabla 2. Adolescentes obesos según peso al nacer. Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”. 2014-2018.

Peso al nacer (gramos)	n	%*
Bajo peso	54	22,69
Normopeso	116	48,74
Alto peso	68	28,57
Total	238	100,00

*porcentaje en relación al total

Los resultados de las variables bioquímicas según el peso al nacer de los adolescentes se muestran en la tabla 3. Como se puede observar existen valores significativos desde el punto de vista estadístico en los triglicéridos ($p=0,000$) y en la transaminasa

glutámico pirúvica ($p=0,0002$), donde el mayor porcentaje se encuentra en los pacientes con alto peso al nacer (73.53 % y 69.12 % respectivamente).

Tabla 3. Variables bioquímicas según peso al nacer. Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”. 2014-2018.

Variables bioquímicas		BPN (n=54)		NP (n=116)		APN (n=68)		χ^2 (p)
		n	%*	n	%*	n	%*	
Colesterol (nmol/L) (n=238)	Normal (n=150)	37	68.52	73	62.93	40	58.82	1.2149 (0.5447)
	Elevado (n=88)	17	31.48	43	37.07	28	41.18	
Triglicéridos (nmol/L) (n=238)	Normal (n=112)	19	35.19	75	64.66	18	26.47	29.0420 (0.0000)
	Elevado (n=126)	35	64.81	41	35.34	50	73.53	
TGP (UI/L) (n=238)	Normal (n=124)	33	61.11	70	60.34	21	30.88	17.1835 (0.0002)
	Elevado (n=114)	21	38.89	46	39.66	47	69.12	
TGO (UI/L) (n=238)	Normal (n=126)	25	46.30	62	53.45	39	57.35	1.5003 (0.4723)
	Elevado (n=112)	29	57.30	54	46.55	29	42.65	

*porcentaje en relación al total de pacientes por categoría según el peso al nacer.

BPN: bajo peso al nacer; **NP:** normopeso; **APN:** alto peso al nacer;

TGP: transaminasa glutámico pirúvica; **TGO:** transaminasa glutámico oxalacética.

Los resultados de la comparación de las variables del metabolismo de los hidratos de carbono según el peso al nacer de los adolescentes se muestran en la tabla 4. Los valores de glucemia en ayunas y a las dos horas no muestran valores significativos estadísticamente. Con respecto a los valores de insulinemia, se señalan valores significativos ($p=0.0001$) en la segunda hora, así como el índice de HOMA que se encontró elevado en ayunas.

Tabla 4. Variables del metabolismo de los hidratos de carbono según peso al nacer. Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”. 2014-2018.

Variables del metabolismo de los carbohidratos		BPN (n=54)		NP (n=116)		APN (n=68)		χ^2 (p)
		n	%*	n	%*	n	%*	
Glucemia Ay (mmol/l)	Normal (n=162)	41	75.93	77	66.38	44	64.71	2.0399 (0.3606)
	Elevado (n=76)	13	24.07	39	33.62	24	35.29	
Glucemia 2h (mmol/l)	Normal (n=134)	33	61.11	66	56.90	35	51.47	1.1695 (0.5573)
	Elevado (n=104)	21	38.89	50	43.10	33	48.53	

Insulinemia Ay (μ UI/ml)	Normal (n=153)	39	72.22	71	61.21	43	63.24	1.9931 (0.3692)
	Elevado (n=85)	15	27.78	45	38.79	25	36.76	
Insulinemia 2h (μ UI/ml)	Normal (n=93)	16	29.63	61	52.59	16	23.53	17.8215 (0.0001)
	Elevado (n=145)	38	70.37	55	47.41	52	76.47	
HOMA Ay.	Normal (n=164)	36	66.67	91	78.45	37	54.41	11.7240 (0.0028)
	Elevado (n=74)	18	33.33	25	21.55	31	45.49	

*porcentaje en relación al total de pacientes por categoría según el peso al nacer.

BPN: bajo peso al nacer; **NP:** normopeso; **APN:** alto peso al nacer

Ay: ayunas **h:** horas **HOMA:** modelo homeostático

En la tabla 5 se reflejan los resultados de la ecogenicidad hepática en los adolescentes según el peso al nacer. Se muestra significación estadística donde el mayor porcentaje los adolescentes con antecedentes de alto peso al nacer presentan aumento de la ecogenicidad hepática (48.15%).

Tabla 5. Ecogenicidad hepática según peso al nacer. Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”. 2014-2018.

Peso al nacer	Ecogenicidad hepática			
	Normal (n=157)		Aumentada (n=81)	
	n	%*	n	%*
Bajo peso al nacer (n=54)	30	19.11	24	29.63
Normopeso (n=116)	98	62.42	18	22.22
Alto peso al nacer (n=68)	29	18.47	39	48.15

$\chi^2=36.7925$ **p=0,0000**

*porcentaje en relación al total de pacientes por categoría según ecogenicidad hepática.

Los resultados de la microalbuminuria según el peso al nacer se muestran en la tabla 6. El mayor porcentaje de microalbuminuria positiva lo muestran los adolescentes con normopeso al nacer (47.78%), y no se recoge significación estadística.

Tabla 6. Microalbuminuria según peso al nacer. Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”. 2014-2018.

Peso al nacer	Microalbuminuria			
	Positiva (n=90)		Negativa (n=148)	
	n	%*	n	%*
Bajo peso al nacer (n=54)	19	21.11	35	23.65
Normopeso (n=116)	43	47.78	73	49.32
Alto peso al nacer (n=68)	28	31.11	40	27.03

$$\chi^2=0.5130 \quad p=0,7737$$

*porcentaje en relación al total de pacientes por categoría según microalbuminuria.

Discusión

En un estudio de 66 pacientes que realiza Chiarpenello y cols,³³ encuentran una prevalencia de hipertrigliceridemia de 19,4%, en comparación con otro estudio realizado en residentes españoles que presenta una prevalencia del 15,4%, siendo comparables ambas poblaciones. De estos niños estudiados, se diagnosticó obesidad en 86% de los niños mayores de 12 años, en 97,5% del grupo de 6 a 11 años y en 100% de los menores de 6 años, y predominó en el sexo masculino.

Hay evidencia demostrada que los niveles elevados de colesterol LDL se relacionan con mayor probabilidad de eventos ateroscleróticos. Al analizar la población observan que aproximadamente uno de cada cinco niños o adolescentes presentan niveles de colesterol LDL por encima de los considerados normales.³³

En este estudio de Chiarpenello y cols.³³ se observa que de los 53 niños a los que se les dosifican niveles de transaminasas hepáticas, se aprecia un aumento de la TGP en siete de ellos (13,2%).

Aunque varios estudios^{51,52} han informado que el peso alto al nacer está asociado a la obesidad infantil, el estudio de Ticona Rendon y cols.¹¹ es el primero que encuentra que los niños con un peso al nacer mayor o igual a 4 000 gramos tienen mayor frecuencia de alteraciones metabólicas a la edad de 8 a 10 años, como sobrepeso u obesidad, hipertrigliceridemia, colesterol HDL, hipercolesterolemia LDL, hipercolesterolemia y prediabetes

En el estudio de Ticona Rendon y cols.¹¹ se encuentra que el 8% de los niños con macrosomía fetal presenta hipercolesterolemia.

En México, se describe una elevada prevalencia de hipertrigliceridemia y disminución de HDL en población pediátrica. Halley reporta valores alterados de HDL y triglicéridos en 85 y 43% de sujetos de siete a 24 años de edad en un estudio que se realiza en las ciudades de Cuernavaca y Toluca; mientras que Juárez López y cols. citados estos autores por Romero Velarde y cols.⁵³ reportan estas alteraciones en 69 y 29%, respectivamente, en 466 niños de 11-13 años con obesidad en escuelas de la ciudad de Campeche.

En 2013, Cetin y cols.⁵⁴ encuentran que la relación entre triglicéridos y HDL séricos, lo que se conoce como índice aterogénico, fue significativamente mayor en los niños con alto peso al nacer.

Giapros y cols.⁵⁵ también en 2012, reportan que en el perfil lipídico no tiene diferencias significativas entre el alto peso al nacer y los normopeso.

En el presente trabajo predominó el sexo masculino en edades entre doce y catorce años de edad y se obtuvo valores significativos desde el punto de vista estadístico de

triglicéridos y transaminasa glutámico pirúvica, lo cual coincide con lo planteado por algunos autores y el mayor porcentaje se encontró en los pacientes con alto al nacer.

La obesidad es la causa más común de insulinoresistencia en niños y adolescentes. La grasa corporal total es el principal factor que influye en la sensibilidad insulínica, mientras que la grasa visceral ejerce un efecto aditivo sobre la secreción basal de insulina. Ambos depósitos grasos contribuyen de manera independiente a la disminución de la sensibilidad a la insulina. La obesidad y la insulinoresistencia determinan trastornos metabólicos que son deletéreos para el árbol vascular y otros tejidos, acelerando el proceso aterosclerótico³³ y aumentan el riesgo de aparición de otras patologías tales como hipertensión arterial (HTA), dislipidemia, diabetes tipo 2, esteatosis hepática no alcohólica, patología ósea e incluso depresión.⁵⁰

En un estudio de 66 pacientes que realiza Chiarpenello y cols,³³ encuentran que al dosificar insulina basal se observan valores elevados en 64 % de los niños y 57,9 % de las niñas, siendo la mayor prevalencia en mayores de 12 años de ambos sexos. Se evidencia una glucemia elevada en 12,3% de los niños estudiados con valores entre 100 y 111 mg/dl.

Aunque varios estudios,^{51,52} informan que el peso alto al nacer está asociado a la obesidad infantil, el estudio que realiza Ticona y cols.¹¹ es el primero que encuentra que los niños con un peso al nacer mayor o igual a 4 500 gramos tienen mayor frecuencia de alteraciones metabólicas a la edad de 8 a 10 años, como sobrepeso u obesidad, hipertrigliceridemia, colesterol HDL, hipercolesterolemia LDL, hipercolesterolemia y prediabetes.

Se encuentra una relación en forma de U entre el peso al nacer y el riesgo de diabetes tipo 2 en los niños en edad escolar de 6 a 18 años en Taiwán: los odds ratio (IC 95%) para la diabetes tipo 2 fueron 2,91 (1,25 a 6,76) para los niños con peso al nacer inferior a 2 500 g y 1,78 (1,04 a 3,06) para aquellos con peso al nacer mayor o igual a 4 000 g, cuando se compara con el grupo con peso al nacer entre 3 000 y 3 499 g, después de

ajustar la edad, sexo, índice de masa corporal, antecedentes familiares de diabetes y estatus socioeconómico.¹¹

La menor frecuencia de prediabetes (6 %) y prehipertensión diastólica (10 %) en comparación con la frecuencia de otras alteraciones metabólicas de los niños con macrosomía fetal a la edad de 8 a 10 años del estudio está en concordancia con el concepto de lipotoxicidad (hipertrigliceridemia, niveles bajos de colesterol HDL, hipercolesterolemia LDL) y glucotoxicidad (hiperglucemia o prediabetes) que precede a la aparición de la clínica de diabetes mellitus y la hipertensión arterial, apoyando la teoría de la programación metabólica fetal de las enfermedades del adulto.¹¹

Según la programación metabólica fetal de las enfermedades que se presentan en la adolescencia y adultez debemos tener presente que durante el embarazo se manifiestan una variedad de cambios fisiológicos en la madre para propiciar el ambiente necesario para el adecuado desarrollo fetal. Entre estos, se han descrito cambios hormonales significativos dentro de los cuales se destacan: elevación de los niveles de estrógenos, lactógeno placentario, cortisol, progesterona e insulinasas placentarias⁵⁶ también se ha reportado aumento de adipocitoquinas tales como leptina, adiponectina, TNF alfa, visfatina, apelina y resistina,⁵⁷ así como también se ha evidenciado elevación de la interleuquina (IL-6).⁵⁸ Dentro de estos cambios mencionados, se reconoce que el lactógeno placentario promueve la lipólisis para así aportar ácidos grasos a la madre y aminoácidos al feto. Del mismo modo, el grupo de las adipocitoquinas actúa disminuyendo la sensibilidad a la insulina en la madre.³⁶

Todas estas condiciones guardan una estrecha relación con un aumento de triglicéridos maternos, que por medio de lipasas placentarias pasan a ser ácidos grasos libres que son transferidos al feto, con lo que se genera un estado de hiperglucemia fetal.⁵⁹ En cuanto a la mencionada hiperglucemia fetal, es importante anotar que desde la semana diez de la gestación, se inicia el desarrollo pancreático fetal y por tanto hay secreción de insulina frente al estímulo de la glucosa.⁵⁶

Esto le permite al feto hacer un hiperinsulinismo compensatorio excesivo y no controlado, asociado a un aumento concomitante del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) y de hormona de crecimiento.⁶⁰ Esta respuesta se ve reflejada en aumento en la captación hepática de glucosa, síntesis de glucagon, lipogénesis y síntesis proteica.⁶¹ Como consecuencia de estos cambios, se observa en el feto hipertrofia e hiperplasia de islotes beta pancreáticos, aumento del peso de órganos, hipertrofia miocárdica, aumento del citoplasma de hepatocitos y hematopoyesis extramedular. Los cambios mencionados se traducen en un aumento del crecimiento fetal a expensas del aumento de los depósitos de grasa subescapular y abdominal principalmente, dando como producto un feto con alto peso para su edad gestacional.

En una encuesta nacional realizada entre 1992 y 2000, a 81 538 niños (51 111 niños y 30 427 niñas) de 6 a 18 años de edad se les hizo un examen físico y análisis de sangre y se obtuvo su peso al nacer del Registro de Nacimiento. Se encuentra que el peso bajo al nacer se asocia con diabetes mellitus infantil mientras que el peso al nacer mayor o igual que 4 000 g se correlaciona con obesidad infantil y diabetes mellitus.¹¹

Como se señala el bajo peso al nacer también se correlaciona con la obesidad y las complicaciones metabólicas, lo cual se explica por la teoría de Barker, quien propuso los mecanismos por los cuales una acción durante la vida intrauterina es capaz de inducir una programación anormal de diversos sistemas relacionados entre sí, que se manifestarán en la vida extrauterina del individuo. Este fenómeno denominado por muchos como “programación”, consiste en la modificación estructural, funcional o ambas, permanente de uno o varios sistemas del organismo, generada en un periodo sensitivo o crítico de la vida fetal. La consecuencia de esta impronta, es una mayor susceptibilidad para el desarrollo de obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión arterial, disfunción endotelial, osteoporosis y otras alteraciones. La mayor evidencia descrita para el desarrollo de esta programación prenatal se apoya en: (1) un fenotipo ahorrador; (2) una susceptibilidad para un crecimiento postnatal acelerado y fácil; (3) efecto de glucocorticoides; (4) cambios epigenéticos; (5) estrés oxidativo; (6) hipoxia prenatal; (7) disfunción placentaria y (8) reducción del número de células

progenitoras. Los factores 2, 4 y 8 podrían ser los mecanismos que inciden mayormente en esta modificación orgánica.⁶²

Se sabe que cada órgano y cada tejido tienen un periodo crítico o sensible de mayor replicación celular, durante el cual puede verse más afectado.⁶ Por otra parte, la hiperglucemia o la hipoglucemia durante la embriogénesis temprana pueden ser causa de bajo peso al nacer. Si la deficiencia de nutrientes es moderada en la mitad de la gestación, se afecta al feto pero no la placenta, la cual se hipertrofia como un mecanismo compensador para mantener el aporte de nutrientes al producto. El efecto de la mala nutrición materna al final de la gestación, es el retraso del crecimiento fetal que altera la relación entre el feto y la placenta. En su vida extrauterina este individuo tendrá menor tolerancia a la glucosa y mayor resistencia a la insulina, lo que se explica presumiblemente por una alteración permanente de las células beta del páncreas o por una modificación en la sensibilidad tisular a la insulina (hipótesis del “fenotipo ahorrador”).⁶²

La Academia Americana de Diabetes recomienda el cribado con la prueba de sobrecarga oral de glucosa cuando un niño tiene sobrepeso, y dos factores de riesgo. La detección puede comenzar a los 10 años de edad y se puede hacer cada dos años. El riesgo de diabetes mellitus tipo 2 aumenta con un peso bajo al nacer, y disminuye a medida que aumenta el peso al nacer; pero el riesgo aumenta de nuevo con un peso al nacer es mayor de 4 000 gramos.¹¹

Nieto y cols.³⁶ revisan catorce artículos de investigación de diferentes países del mundo, publicados desde el año 2006 hasta el 2014. Tienen en común la búsqueda de una asociación entre el peso al nacer y diferentes variables asociadas a los parámetros que definen el síndrome metabólico. Para esta revisión, tuvieron en cuenta únicamente HOMA-IR, perfil lipídico, tensión arterial, medidas antropométricas, leptina y adiponectina. Como el objetivo de la revisión era establecer si el nacer con alto peso para la edad gestacional actúa como un factor de riesgo para desarrollar síndrome metabólico en la vida futura, se comparan niños nacidos peso normal para la edad gestacional y niños con alto peso al nacer, respecto a las variables

comentadas anteriormente y no se incluyeron los pequeños para la edad gestacional, ya que no es la intención de la presente revisión de literatura.³⁷

Dentro de los reportes de los estudios revisados que han asociado la aparición de alteraciones metabólicas con el antecedente de alto peso al nacer, Cetin y cols.³⁷ en 2014 mostraron que tanto el HOMA-IR, como la leptina, en niños prepúberes nacidos con alto peso para la edad gestacional, tienen aumentados estos índices comparación con los nacidos peso normal para su edad gestacional.

En este mismo año, Giapros y cols.⁶³ determinan que el HOMA-IR, el perímetro abdominal y el IMC estaban elevados en los niños prepúberes nacidos con alto peso al nacer.

En 2013, Cetin y cols.⁵⁴ determinan el perímetro abdominal en niños prepúberes nacidos con alto peso y reportan que este era significativamente mayor que el de los niños contemporáneos nacidos con peso normal, sin encontrar diferencias significativas en los resultados de HOMA-IR.

En 2012, Chiavarolli y cols., citado en Nieto I y cols.,³⁶ realizan un estudio en el cual encuentran aumento del HOMA-IR en los niños con alto peso al nacer comparado con el que se encuentra en los niños con peso normal al nacer.

En el 2010, Evagelidou y cols., citado en Nieto I y cols.,³⁶ publican un estudio en el que se evidencia un HOMA-IR, IMC y leptina significativamente aumentada en los niños con alto peso al nacer, mientras que el perímetro abdominal, la tensión arterial, los niveles de adiponectina y el perfil lipídico no arrojan diferencias significativas entre los grupos con alto peso al nacer y los nacidos con peso normal.

Dentro de los biomarcadores que se reportan, se destaca la cuantificación del HOMA-IR en la mayoría de estudios revisados, que se encuentra elevado en nueve de los once estudios en los que fue incluida su medición. Respecto a los niveles de glucemia, es importante aclarar que las diferencias en la glucemia entre los alto peso al nacer y los

que nacen con peso normal no resulta significativa, con lo que se pudiera inferir que el HOMA-IR está elevado a expensas de la hiperinsulinemia. Ya que la fisiopatología del alto peso al nacer está relacionada con hiperinsulinismo reactivo a la hiperglucemia materna, el medir el HOMA-IR después de la etapa intrauterina se convierte en una medida de capital importancia en la búsqueda de una posible relación de causalidad entre el antecedente de haber nacido con alto peso y el desarrollo de una resistencia a la insulina, aspecto importante en la aparición de las alteraciones metabólicas a lo largo de la vida.³⁶

De la población evaluada en el trabajo de Chiarpenello y cols.³³ el 60 % presenta niveles de insulina superiores a los considerados normales para la edad, encontrándose en 12,3 % de ellos glucemia alterada en ayunas; como expresión de esto, es notoria la cantidad de niños que presentan acantosis nigricans como manifestación clínica de insulinoresistencia.

En los últimos años, varios trabajos refieren la asociación de marcadores tempranos de riesgo de síndrome metabólico y antecedente de crecimiento intrauterino retardado (CIUR) y bajo peso al nacer. Es el caso de Bavdekar,⁶⁴ en niños indios de 8 años, con mayor HOMA en obesos con bajo peso al nacimiento; y Bazaes,⁶⁵ en niños chilenos de muy bajo peso al nacer, encuentra asociación con insulinoresistencia, a los 5-7 años de edad.

En cuanto a los marcadores bioquímicos de riesgo de síndrome metabólico, tanto la insulina basal como el índice de sensibilidad insulínica muestran diferencias significativas entre la población de bajo peso y la de sus controles, lo cual pone en evidencia una disminución precoz de la sensibilidad insulínica en esta población, relacionada con el peso de nacimiento y con parámetros de centralización grasa, como el perímetro de cintura. Nuestros hallazgos en niños con CIUR coinciden con los estudios de Bavdekar⁶⁴ y de Bazaes⁶⁵.

En este estudio los valores de glucemia en ayunas y a las dos horas no mostraron valores significativos, aunque se observó un porcentaje mayor en los adolescentes con

antecedentes de alto peso al nacer y bajo peso al nacer respectivamente, lo que se corresponde con lo descrito en la literatura revisada. Con respecto a los valores de insulinemia, se señalaron valores significativos en la segunda hora en los pacientes con alto peso al nacer, al igual que el HOMA, lo que coincide con lo planteado por otros autores, aunque los pacientes con bajo peso al nacer también presentaron niveles elevados de insulina en segunda hora. Los pacientes con glucemia e insulinemia en ayunas y a las 2 horas elevadas fueron en el rango de prediabetes, no se señaló ningún caso de diabetes mellitus.

Varios mecanismos fisiopatológicos parecen estar implicados en la patogénesis del hígado graso no alcohólico (HGNA). Por un lado, la hiperinsulinemia asociada con la resistencia a la insulina, secundaria fundamentalmente a adiposidad central. Por otro, el estrés oxidativo, debido a la acumulación excesiva de grasa a nivel hepático, especialmente de triglicéridos, que produce la liberación de adipocitocinas proinflamatorias que, a nivel del hepatocito causan apoptosis y necrosis por activación de la cascada inflamatoria, fundamentalmente del factor de necrosis tumoral alfa.⁶⁶

En los resultados de la revisión realizada por Jiménez-Cruz y cols.⁶⁷ se observan factores que influyen en el desarrollo del hígado graso no alcohólico (HGNA) en el síndrome metabólico, tales como el HOMA, la hiperglucemia, la grasa visceral, y los triglicéridos elevados. Estos resultados coinciden con los realizados en otros trabajos.

Se correlaciona la variable TGP elevada con ecografía abdominal alterada, encontrándose que el 57 % de los niños con aumento de la TGP (4 de 7) presentaban esteatosis hepática mediante ecografía hepática.³³

Al analizar Chiarpenello y cols.³³ la población que estudiaron observaron que aproximadamente uno de cada cinco niños o adolescentes presentó niveles de lípidos por encima de los considerados normales. Como consecuencia de esto, el 39 % mostró ecografía hepática alterada (hígado graso no alcohólico), encontrando esta alteración en 57 % de los niños que tenían TGP elevada.

En el presente trabajo la ecogenicidad hepática tuvo significación estadística lo cual se corresponde con lo planteado en la literatura universal y el mayor porcentaje de los adolescentes tenían antecedentes de alto peso al nacer.

Algunas de las consecuencias renales deletéreas de la obesidad pueden estar mediadas por la propia adiposidad que pueden impactar directamente sobre los riñones, inducidos por la actividad endocrina del tejido graso, mediante la producción, entre otros, de adiponectina, leptina y resistina. Estos incluyen el desarrollo de inflamación, estrés oxidativo, metabolismo lipídico anormal, activación del sistema renina–angiotensina-aldosterona, incremento de la producción de insulina y mayor resistencia a la insulina.⁶⁸

Estos diversos efectos dan lugar a cambios patológicos específicos en el riñón, los cuales incluyen la acumulación ectópica de lípidos y aumento de los depósitos grasos en el seno renal, el desarrollo de hipertensión glomerular e incremento de la permeabilidad glomerular generada por un estado de hiperfiltración, el cual se asocia al daño en la barrera de filtración glomerular, y finalmente, el desarrollo de glomerulomegalia y glomeruloesclerosis focal y segmentaria.⁶⁸

En el estudio de Piñeiro y cols.⁶⁹ se constata la presencia de microalbuminuria en el 56 % de los pacientes estudiados, lo que indica la importancia de esta investigación de la microalbuminuria como marcador de lesión renal en los niños y adolescentes obesos. El grupo de mayor edad fue el más afectado de manera significativa, esto es comprensible, ya que las alteraciones metabólicas que se producen en la obesidad se empeoran con los cambios puberales, por la insulinoresistencia fisiológica de la pubertad que incrementa la ya existente en estos pacientes.

La insulinoresistencia está relacionada en el niño obeso con la patogénesis de la dislipidemia, y se presenta principalmente con hipertrigliceridemia y bajos niveles de colesterol de alta densidad. Es conocido que las dislipidemias de por sí pueden producir daño renal, además del daño que produce la insulinoresistencia y el estado

inflamatorio crónico de la obesidad, los cuales pueden deteriorar la función renal. En este estudio se constató la presencia de microalbuminuria.⁶⁹

En un estudio realizado en el 2012 donde se comparan niños cubanos con españoles se describe que la población cubana presentaba mayor insuficiencia ponderal (<10 percentil) y menor proporción de sobrepeso u obesidad que en la muestra española, con independencia de los métodos e indicadores empleados, sin embargo, cabe señalar que frente a los patrones nacionales, los estándares internacionales subestiman el exceso ponderal en las series cubanas. Dicha tendencia, al incremento del sobrepeso y la obesidad infantil en Cuba, es semejante a la ocurrida en otros países del mundo desarrollado y emergente.⁷⁰

Resulta interesante el hecho que la microalbuminuria fue positiva en el 36,3% de los escolares estudiados y que estos eran todos obesos, hecho este que resultó altamente significativa en cada sexo. Cabe entonces sentenciar que ¿en nuestra población, un valor positivo de este complementario nos hable a favor de un exceso ponderal evidente?⁷⁰

En el presente estudio el mayor porcentaje de microalbuminuria positiva lo observamos en los adolescentes con normopeso. La literatura consultada en la presente investigación no recoge el peso al nacer con relación al comportamiento de la microalbuminuria.

Conclusiones

- Predominaron los adolescentes obesos masculinos, con peso normal al nacer entre 12 y 14 años de edad.
- Las alteraciones metabólicas que se identificaron en los adolescentes obesos relacionadas con el peso al nacer fueron: hipertrigliceridemia, elevación de la transaminasa glutámico pirúvica, cifras elevadas de insulina en sangre en segunda hora y del índice de HOMA en ayunas.
- Existió relación del aumento de la ecogenicidad hepática en los pacientes con antecedentes de alto peso al nacer, no así de la microalbuminuria.

Referencias Bibliográficas

1. Alor Mendoza RI, Francisco González GA. Obesidad en adolescentes como problema social. [Tesis de Licenciatura en Trabajo Social] Universidad Veracruzana: Facultad de Trabajo Social; 2009 Disponible en: http://www.academia.edu/download/50361549/Manual_de_instrumentos_de_evaluacion_dietetica.pdf
2. Llibre Rodríguez JJ. Atención a personas con demencias y enfermedad de Alzheimer. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2013. p. 4- 33.
3. Pasca AJ, Montero JC. El Corazón del Obeso. Buenos Aires (Argentina): Intermédica; 2015.
4. Grundy SM. Overnutrition, ectopic lipid and the metabolic syndrome. J Investig Med. 2016; 64 (6):1082-6.

5. Wang ZV, Scherer PE. Adiponectin, the past two decades. *J Mol Cell Biol.* 2016; 8 (2): 93-100.
6. Suárez-Carmona W, Sánchez-Oliver AJ, González-Jurado JA. Fisiopatología de la obesidad: Perspectiva actual. *Rev Chil Nutr.* 2017; 44 (3): 226-33.
7. Mraz M, Haluzik M. The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation. *J Endocrinol.* 2014; 222(3): R113-27.
8. Lewis RM, Cleal JK, Hanson MA. Review: Placenta, evolution and lifelong health. *Placenta.* 2012;33 (Supl):S28-32.
9. Armitage JA, Poston L&Taylor PD. Developmental origins of obesity and the metabolic syndrome the role of maternal obesity frontiers. *Hormone Research.* 2008; 36:73-84.
10. Marcos MV. Bajo peso al nacimiento y síndrome metabólico. *Endocrinol Nutr.* 2002; 49(9):285-88.
11. Ticona Rendón M, Luna Ticona L, Huanco Apaza D, Pacora Portella P. Estado nutricional y alteraciones metabólicas en niños de 8 a 10 años con antecedente de macrosomía fetal, en Tacna, Perú. *Rev Peruana Ginecol Obstet [Internet]* 2014 [citado 3 mar 2018];60(2):117-22 Disponible en: <http://www.spog.org.pe/web/revista/index.php/RPGO/article/download/125/pdf>
12. Basain Valdés JM, Valdés Alonso MC, Pérez Martínez M, Socorro Sarracent GL, Duany Álvarez D, Mesa Martín I. Mecanismos implicados en la aparición y regulación del proceso de remodelación del tejido adiposo y estado de lipoinflamación en la obesidad. *Rev Cubana Pediatr [Internet]* 2016 [citado 20 abril 2018]; 88(3):348-59 Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v88n3/ped0803316.pdf>

13. Basain Valdés JM, Valdés Alonso MC, Miyar Pieiga E, Linares Valdés H, Martínez Izquierdo A. Alteraciones en la microbiota intestinal por la dieta y su repercusión en la génesis de la obesidad. MEDISAN. 2015; 19(12): 6033-43.
14. Fernández Cantón SB, Montoya Núñez YA, Viguri Uribe R. Sobrepeso y obesidad en menores de 20 años de edad en México. Bol Méd Hosp Infan México [Internet] 2011 [citado 20 abril 2018];68(1):79-81 Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/bmim/v68n1/v68n1a11.pdf>
15. Conde Campos C, Cid André M, Morenza Fernández JL, Díaz Grávalos GJ. Prevalencia de obesidad infantil y lactancia materna. Rev enferm. CyL. 2015; 7(1): 80-87.
16. Basain Valdés JM, Valdés Alonso M del C, Pérez Martínez M, Martínez Izquierdo A Activación de los receptores de tipo Toll en el adipocito: su influencia en el inicio y la permanencia de la obesidad MEDISAN [Internet] 2016 [citado 20 abril 2018]; 20 (7):970-978. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v20n7/san15207.pdf>
17. Hernández Triana M, Ruiz Álvarez V. Obesidad, una epidemia mundial. Implicaciones de la genética: Trabajo de Revisión. Rev Cubana Invest Bioméd [Internet] 2007 [citado 20 abril 2018];26(3):1-10 Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ibi/v26n3/ibi10307.pdf>
18. Lorenzini R, Betancur-Ancona DA, Chel-Guerrero LA, Segura-Campos MR, Castellanos-Ruelas AF. Estado nutricional en relación con el estilo de vida de estudiantes universitarios mexicanos. Nutr Hosp. 2015; 32(1):94-100.

19. Piña Borrego CA, Fernández Fernández ML, Fonte Rodríguez N, Piña Rodríguez LK. Instrumento predictor de obesidad en adolescentes en el Policlínico Universitario "Manuel González Díaz", 2013-2014. Bol Med Hosp Infant Mex. 2015; 72(1):34-44.
20. Power C, Jefferis BJ. Fetal environment and subsequent obesity: a study of maternal smoking. Int J Epidemiol 2002;31:413-9.
21. Eyzaguirre F., Silva R., Román R., Palacio A., Cosentino M., Vega V., et al. Prevalencia de síndrome metabólico en niños y adolescentes que consultan por obesidad. Revista Médica de Chile. 2011; 139: 732-38.
22. Acosta-Hernández ME, Gasca-Pérez E, Ramos Morales FR, García-Rodríguez RV, Solís-Páez F, Evaristo-Portilla G, et al. Factores, causas y perspectivas de la obesidad infantil en México. Revista de los estudiantes de Medicina de la Universidad Industrial de Santander. 2013; 26: 59-68.
23. Acosta-Hernández ME, Lozada-Sosa MC, Gasca-Pérez E, Ramos-Morales FR, Croda-Todd MT, Escobar-Henríquez JBH, et al. Hormonas del eje intestino-cerebro como sistema regulador del peso corporal y su relación con la obesidad. Revista Electrónica Medicina, Salud y Sociedad. 2015; 5(3): 280-95.
24. Silveira Rodríguez MB, Martínez-Piñeiro Muñoz L, Carraro Casieri R. Nutrigenómica, obesidad y salud pública. Rev Española Sal Pub [Internet] 2007 [citado 20 abril 2018]; 81(5):475- 87 Disponible en: <https://www.scielosp.org/pdf/resp/2007.v81n5/475-487/es>
25. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. Science 2007. 316: 889-94.

26. Barker DJ, Osmond C, Forsén TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med* 2005 Oct 27;353(17):1802-9 PubMed PMID: 16251536
27. Ferrer Arrocha M, Fernández- Brito Rodríguez JE, Alonso Martínez M, Carballo Martínez R, Pérez Assef H. Asociación del peso al nacer con sobrepeso e hipertensión arterial en adolescentes. *Rev Habanera Cien Méd [Internet]* 2015 [citado 3 mar 2018];14(1):0-0 Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/download/369/631>
28. Perea Martínez A, López Navarrete GE, Carbajal Rodríguez L, Rodríguez Herrera R, Zarco Román J, Loredó Abdalá A. Alteraciones en la nutrición fetal y en las etapas tempranas de la vida. Su repercusión sobre la salud en edades posteriores. *Ac Pediatr México [Internet]* 2012 [citado 3 mar 2018];33(1):27-31 Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm2012/apm121e.pdf>
29. Suárez Rondón M, Ruiz Álvarez V, Alegret Rodríguez M, Díaz Sánchez ME, Hernández Triana M. Crecimiento pre y postnatal asociados a sobrepeso corporal en escolares de Bayamo. *Rev Cubana Invest Bioméd [Internet]* 2014 [citado 20 abril 2018];33(2):0-0 Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ibi/v33n2/ibi11214.pdf>
30. Innis SM. Metabolic programming of long-term outcomes due to fatty acid nutrition in early life. *Matern Child Nutr.* 2011; 7:112-23.
31. Guerendiain M. Impacto de la obesidad materna sobre la programación metabólica fetal. *Rev. Fac. Med.* 2015; 18 (4): 147-51.
32. Symonds ME, Sebert SP, Hyatt MA, Budge H. Nutritional programming of the metabolic syndrome. *Nat Rev Endocrinol.* 2009; 5(11):604-10.

33. Sebert SP, Hyatt MA, Chan LL, Patel N, Bell RC, Keisler D, et al. Maternal nutrient restriction between early and midgestation and its impact upon appetite regulation after juvenile obesity. *Endocrinology*. 2009; 150(2):634-41.
34. Loaiza S, Atalah E. Factores de riesgo de obesidad en escolares de primer año básico de Punta Arenas. *Rev. Chil. Pediatr.* [en línea]. 2006 [citado 15 de marzo del 2018]; 77 (1). Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?cript=sci_arttext&pid=S0370-41062006000100003&lng=es.
35. Fernández P. Asociación de bajo peso al nacer con Diabetes y Obesidad en la adultez. *El Litoral* [en línea]. 2007 [citado 15 de marzo del 2018]. Disponible en: <http://www.ellitoral.com/index.php/diarios/2007/11/21/udopina/index.html>
36. Hulman S, Kushner H, Katz S, Falkner B. Can cardiovascular risk be predicted by newborn, childhood, and adolescent body size? An examination of longitudinal data in urban African Americans. *J Pediatr*. 1998;132: 90-7
37. 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; 94: 1310-5
38. Díaz ME. Manual de técnicas antropométricas para estudios nutricionales. La Habana: Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos. 2008; p.29.
39. Vargas R, Bahamonde C, Cancino J, Correa P, Michelow S, Gatica P, et al. Parámetros de crecimiento y adiposidad corporal de adolescentes chilenos a través de la referencia CDC-2000 y CDC-2012: estudio ACECH. *Rev Chil Nutr*. 2014; 41(1): 54-60.
40. Esquivel Lauzurique M. Valores cubanos del índice de masa corporal en niños y adolescentes de 0 a 19 años. *Rev. cubana. pediatr*. 1991; 63(3):181-90.

41. Charles C. Allain, Poon Lucy S, Chan Cicely S. G, Richmond W, Fu Paul C. Enzymatic determination of total serum cholesterol. Clin. Chem.1974; 20(4):470.475.
42. Vassault, A. Gafmeyer, D. et coll., Ann. Protocole de validation de techniques Biol. Clin. 1986; 44 (5): 686.
43. Trinder P. Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor. Ann. Clin. Biochem. 2000 Jul 20;202(1-2):165-71. Henry R J, Cannon DC, Winkelman JW. Química Clínica. Bases y Técnicas. 2da edición. Tomo II. Editorial Jims; p.19
44. Insulina Irma Kit. [en línea]. 2010 [fecha de acceso Septiembre 2010]. URL disponible en: <http://www.izotop.hu> .
45. Bergmeyer HU, Hørder M, Rej R. International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) Scientific Committee, Analytical Section: approved recommendation (1985) on IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 3. IFCC method for alanine aminotransferase (L-alanine: 2-oxoglutarate aminotransferase, EC 2.6.1.2). J Clin Chem Clin Biochem. 1986; 24(7):481-95.
46. Valssault, A. Gafmeyer, D. Protocole de validation de techniques. Ann. Biol. Clin. 1986; 44(15):481-9.
47. Mateo de Acosta Fernández O, Padrón Durán RS. Manual de diagnóstico y tratamiento en Endocrinología y Metabolismo. La Habana: Editorial Científico-Técnica; 1985. p. 420-22.
48. Zugasti Murillo A, Moreno Esteban B. Síndrome metabólico. En: Pombo M. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 4ta ed. Madrid: McGRAW-HILL / INTERAMERICANA; 2009. p. 890.

49. Pérez-Oliva Díaz Jorge F., Herrera Valdés Raúl, Almaguer López Miguel. ¿Como Mejorar El Manejo De La Enfermedad Renal Cronica?: Consideraciones Y Recomendaciones Prácticas. Rev haban cienc méd [en línea] 2008 Mar [fecha de acceso 20 de diciembre del 2011]; 7(1): URL disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729519X2008000100009&lng=es&nrm=iso&tlng=es.
50. Guijarro de Armas G, Monero Megías S, Merino Viveros M, Iglesias Bolaños P, Vega Piñero B. Prevalencia de síndrome metabólico en una población de niños y adolescentes con obesidad. Endocrinol Nutr [Internet]2012[citado 23 de junio del 2018] 59(3): 155-9.Disponible en: <https://medes.com/publication/72831>
51. Rodríguez Vargas N, Martínez Pérez TP., Martínez García R, Garriga Reyes M, Ortega Soto M. Obesidad en el escolar con antecedente de macrosomía o alto peso al nacer. Rev Cubana Invest Bioméd [Internet]. 2009 Jun [citado 2018 Jun 23]; 28(2): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002009000200009&lng=es.
52. Jung-Nan W, Hung-Yuan L, Fung-Chang S, Chau-Ching L, Chuan-Chi C, Chung-Yi L, Lee-Ming C. Birth weight correlates differently with cardiovascular risk factors in youth. Obesity. 2007; 15:1609-16.
53. Romero Velarde E, Aguirre Salas LM, Álvarez Román YA, Vásquez Garibay EM, Casillas Toral E, Fonseca Reyes S. Prevalencia de síndrome metabólico y factores asociados en niños y adolescentes con obesidad. Rev Med Inst Mex Seguro Soc [Internet] 2016 [citado 14 mar 2018];54(5):568-75 Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2016/im165d.pdf>

54. Çetin C, Uçar A, Bas F, Poyrazoğlu Ş, Bundak R, Saka N, et al. Are metabolic syndrome antecedents in prepubertal children associated with being born idiopathic large for gestational age? *Pediatric Diabetes*. 2013; 14(8):585-92.
55. Giapros V, Kiortsis D, Evagelidou E, Challa A, Cholevas V, Siomou E, et al. Visfatin Levels in Prepubertal Children Born Small or Large for Gestational Age. *Horm Metab Res*. 2012; 44(02):135-39.
56. Cifuentes BR. Diabetes gestacional. *Obstetricia de alto riesgo*. Bogotá: Distribuna; 2006.
57. KCK Shakya S, Zhang H. Gestational Diabetes Mellitus and Macrosomia: A Literature Review. *Ann Nutr Metab*. 2015; 66(2):14-20.
58. Meigs J. The metabolic syndrome (insulin resistance syndrome of Syndrome X)". *UpToDate: Wolters Kluwer*; 2015.
59. Gaudet L, Ferraro Z, Wen S, Walker M. Maternal obesity and occurrence of fetal macrosomia: A Systematic review and meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2014;7:1-22.
60. Jazayeri A, Heffron JA, Phillips R, Spellacy WN. Macrosomia prediction using ultrasound fetal abdominal circumference of 35 centimeters or more. *Obstet Gynecol*. 1999; 93(4):523-6.
61. Behrman R, Kliegman R, Jenson H. *Nelson tratado de pediatría*. Madrid: Elsevier; 2004. p57.
62. Perea Martínez A, Bárcena Sobrino E, Rodríguez Herrera R, Greenawalt Rodríguez S, Carbajal Rodríguez L, Zarco Román J. *Obesidad y comorbilidades en niños y adolescentes asistidos en el Instituto Nacional de Pediatría*. *Ac Pediatr*

- México [Internet] 2009 [citado 3 mar 2018]; 30(3):167-74. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2009/apm093g.pdf>
63. Giapros V, Challa A, Cholevas V, Evagelidou E, Bairaktari E, Andronikou S. Vitamin D, parathormone, and insulin resistance in children born large for gestational age. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014; 27(11-12):1145-50.
64. Bavdekar A, Yajnik C, Fall C, et al. Insulin resistance syndrome in 8 year-old Indian children. Small at birth, big 8 years, or both? *Diabetes* 1999;48:2422-29.
65. Bazaes RA, Alegría A, Pittaluga E, et al. Determinants insulin sensitivity and secretion in very- low- birth weight children. *J Clin Endocr Metab* 2004; 89:1267-72.
66. Güemes Hidalgo M, Muñoz Calvo MT. Síndrome metabólico. *Pediatr Integral* [Internet] 2015 [citado 3 mar 2018]; 19(6):428-35 Disponible en: https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/672161/sindrome_g%C3%BCemes_pi_2015_.pdf?sequence=3&isAllowed=y
67. Jiménez-Cruz Arturo, Gómez-Miranda Luis Mario, Díaz Ramírez Glenda, Carvalí Meza Nuris Yohana, Bacardí-Gascón Montserrat. La adiposidad como factor de riesgo del hígado graso no alcohólico: revisión sistemática. *Nutr. Hosp.* [Internet]. 2014 Abr [citado 2018 Jun 23]; 29(4): 771-775. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112014000400008&lng=es
68. Csaba PK, Furth S, Zoccali C. Obesidad y enfermedad renal: consecuencias ocultas de la epidemia. *Nefrología.* 2017; 37(4):360–369.
69. Piñeiro Lamas R, Callejas de la Peña K, Pacheco Torres L, Duarte MC, Valdés Alonso M C, Martínez Martínez R. Microalbuminuria en adolescentes obesos. *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 2009 Jun [citado 2018 Jun 23];

81(2):Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312009000200006&lng=es

70. González Fajardo Ivette, Borrego Carmona Calixto, Morera Rojas Blanca Paula, Díaz Padilla Dianelys. Prevalencia de microalbuminuria en niños obesos e hipertensos y su relación con factores de riesgo cardiovascular. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2015 Ago [citado 2018 Jun 23]; 19(4): 604-618. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942015000400005&lng=es